

## Efecto protector de extractos de *Morus alba* L. frente a úlceras gástricas inducidas por etanol

### Protective Effect of Extracts of *Morus Alba* L. against Ethanol-induced Gastric Ulcers

Maykelis Díaz Solares<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8149-2948>

Yanet Cazaña Martínez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0007-9719-4209>

Aymara Luisa Ávila Valdivia<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7399-3638>

Marlene Prieto Abreu<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0009-0281-8045>

Yudit Lugo Morales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0193-1440>

Madyu de las Mercedes Matos Trujillo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7245-5632>

Yunel Pérez Hernández<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7245-5632>

<sup>1</sup>Estación Experimental de Pastos y Forrajes Indio Hatuey. Matanzas, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Matanzas, Facultad de Ciencias Agropecuarias. Matanzas, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [yunel.perez@umcc.cu](mailto:yunel.perez@umcc.cu); [yunelph77@gmail.com](mailto:yunelph77@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Las úlceras gástricas son lesiones comunes relacionadas con un desbalance que se establece entre factores agresivos y defensivos en el estómago. Numerosas investigaciones se enfocan en la búsqueda de nuevos agentes de origen botánico seguros para la salud y con actividad antiulcerosa.

**Objetivo:** Evaluar el efecto protector de extractos de hojas de *Morus alba* L. cv. Indonesia (morera) frente a úlceras gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar.

**Métodos:** Se evaluaron extractos frescos y secos de hojas (500 mg kg<sup>-1</sup>) y etanol 80 % (control positivo) en ratas Wistar (150-200 g). Se realizó estudio fitoquímico preliminar para evaluar presencia de algunos de los metabolitos secundarios considerados agentes gastroprotectores. Los estómagos se analizaron

macroscópicamente y se calculó el índice de úlceras gástricas (cm) mediante suma de longitud (mm) de todas las lesiones observadas para cada órgano aislado y sus valores obtenidos se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición de úlceras.

**Resultados:** Los extractos mostraron efecto protector significativo ( $p < 0,05$ ) sobre la mucosa gástrica, en comparación con el grupo tratado con etanol. La actividad antiulcerogénica pudo estar relacionada con presencia de compuestos bioactivos (fenoles, taninos y triterpenoides) observados en el estudio fitoquímico. No hubo síntomas de toxicidad con la dosis de  $500 \text{ mg kg}^{-1}$  del extracto de hoja fresca.

**Conclusiones:** Los extractos de hojas de *morera* demostraron tener efecto protector frente a lesiones gástricas inducidas por etanol y justifica el uso tradicional de esta planta en el tratamiento de úlceras gástricas y otras enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo.

**Palabras clave:** actividad gastro-protectora, fitoquímica, Moraceae.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastric ulcers are common lesions related to an imbalance that is established between aggressive and defensive factors in the stomach. Numerous investigations are focused on the search for new agents of botanical origin that are safe for health and have anti-ulcer activity.

**Objective:** To evaluate the protective effect of leaf extracts of *Morus alba* L. cv. Indonesia (mulberry) against ethanol-induced gastric ulcers in Wistar rats.

**Methods:** Fresh and dried leaf extracts ( $500 \text{ mg kg}^{-1}$ ) and ethanol 80% (positive control) were evaluated in Wistar rats (150-200 g). Preliminary phytochemical study was performed to evaluate the presence of some of the secondary metabolites considered gastroprotective agents. Stomachs were macroscopically analyzed and the gastric ulcer index (cm) was calculated by the sum of length (mm) of all lesions observed for each isolated organ and the values obtained were used to calculate the percentage of ulcer inhibition.

**Results:** The extracts showed significant protective effect ( $p < 0.05$ ) on the gastric mucosa compared to the ethanol-treated group. The anti-ulcerogenic activity could be related to the presence of bioactive compounds (phenols, tannins and

triterpenoids) observed in the phytochemical study. There were no symptoms of toxicity with the 500 mg kg<sup>-1</sup> dose of the fresh leaf extract.

**Conclusions:** Mulberry leaf extracts showed protective effect against ethanol-induced gastric lesions and justifies the traditional use of this plant in the treatment of gastric ulcers and other diseases related to oxidative stress.

**Keywords:** gastroprotective activity, phytochemistry, Moraceae.

Recibido: 20/07/2023

Aceptado: 13/03/2024

## Introducción

La úlcera péptica es una enfermedad común con un índice de morbilidad y mortalidad elevado, está asociada con complicaciones como hemorragias, perforaciones, obstrucción intestinal y tumoraciones.<sup>(1)</sup> El desarrollo de esta enfermedad está relacionado con un desbalance entre factores agresivos y defensivos, dentro de los cuales destacan el estrés, la dieta, el consumo excesivo de alcohol, café, tabaco, las infecciones con *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>(2)</sup>

El tratamiento se basa en el uso de fármacos como son los antiácidos, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina e inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, estas sustancias pueden no ser del todo efectivas o tener efectos adversos<sup>(3)</sup> Por estas razones se desarrollan en la actualidad numerosas investigaciones enfocadas a la búsqueda de fitofármacos con efecto antiulcerogénico, como otra variante económicamente factible para tratamiento de las úlceras gástricas.

Entre los modelos biológicos más utilizados para la evaluación de agentes naturales o sintéticos con actividad antiulcerosa se encuentra el método de inducción de úlceras gástricas por etanol,<sup>(4)</sup> esto se debe a la capacidad de este compuesto de solubilizar y penetrar la mucosa gástrica protectora, lo cual expone a los tejidos de la

acción proteolítica e hidrolítica de la pepsina y el ácido clorhídrico, respectivamente.<sup>(5)</sup>

Durante este proceso ocurren cambios microvasculares profundos con una fuerte vasoconstricción y dilatación arteriolar que provoca congestión de los capilares de la mucosa.<sup>(6)</sup> La patogénesis de este fenómeno también está relacionada con una reducción de la secreción de bicarbonatos y a un aumento en la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) que participan en la formación de lipoperóxidos, además de una disminución en la actividad de enzimas antioxidantes en los tejidos afectados.<sup>(7)</sup>

La *Morus alba* cv. Indonesia (morera) es una especie cosmopolita de uso en la alimentación animal y en la medicina tradicional. Esta planta posee diversas propiedades medicinales como son antipirética,<sup>(8)</sup> analgésica,<sup>(9)</sup> antibacteriana,<sup>(10)</sup> antioxidante, antiinflamatoria<sup>(11)</sup> e hipoglucemiante,<sup>(12)</sup> entre otras. Sin embargo, la actividad antiulcerosa es poco investigada y no se han encontrado estudios de este tipo con cultivares cubanos o realizados en Cuba.

Las propiedades biológicas de *Morus alba* cv Indonesia., al igual que otras especies vegetales dependen del perfil fitoquímico, el cual, a su vez, está determinado por factores como el genotipo, el estado fisiológico de la planta y las condiciones ambientales.<sup>(13,14)</sup> Por esta razón, es necesario realizar investigaciones con plantas de la flora cubana presentes en los territorios, con el objetivo de evaluar las potencialidades fitoquímicas y médico-farmacéutico que estas desarrollan bajo condiciones ambientales específicas. El estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto protector de extractos de hojas de *Morus alba* L. cv. Indonesia frente a úlceras gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar.

## Métodos

### Material vegetal

Se utilizaron hojas completamente desarrolladas de *Morus alba* cv. Indonesia (morera), que no presentaban daños mecánicos ni por ataque de plagas.

El material se colectó en horario de la mañana (8:00-9:00 am) en áreas de la reserva

de la Estación Experimental de Pastos y Forrajes Indio Hatuey, Matanzas, Cuba, con localización en 22°49'07.9"N 81°00'50.2"O. La identificación taxonómica de la especie se realizó por especialistas del Jardín Botánico de Matanzas (JBM) y se colocó una muestra herborizada cultivada en el herbario del JBM con el número 4354.

### **Análisis fitoquímico**

Se colectaron hojas de *Morus alba* cv. Indonesia y se secaron a la sombra a temperatura ambiente hasta obtener peso constante. Se trituraron con el uso de un molino de laboratorio y se tamizaron hasta obtener partículas inferiores a 1 mm. Los extractos acuosos, etanólicos y n-hexano se prepararon según el método descrito por *Cazañas y otros*.<sup>(15)</sup>

Se resuspendieron dos gramos del polvo obtenido en 20 mL de n-hexano y la mezcla se mantuvo en reflujo durante 30 minutos. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para obtener el extracto n-hexano.

La fracción sólida se resuspendió en 20 mL de etanol y el extracto etanólico se obtuvo mediante el procedimiento descrito anteriormente y el sólido remanente se resuspendió nuevamente en 20 mL de agua destilada para obtener el extracto acuoso. Se determinó cualitativamente la presencia de fenoles y/o taninos, triterpenoides/esteroides, compuestos lactónicos y quinonas a través del sistema no paramétrico de tres cruces.

- +++ (presencia abundante)
- ++ (moderada)
- + (poca)
- - (ausencia).

### **Preparación de los extractos acuosos de hojas frescas**

Se maceraron cinco gramos de hojas frescas en nitrógeno líquido. El homogenado se resuspendió en 10 mL de una disolución de tampón fosfato de sodio 50 mmol L<sup>-1</sup>, pH 7,0 y se centrifugó a 12 000 rpm. El sobrenadante se colectó para realizar los ensayos biológicos y fitoquímicos.

## **Preparación de los extractos etanólicos de hojas secas**

Las hojas de *Morus alba* cv. Indonesia colectadas se secaron en una estufa a 50 °C durante 72 h. Posteriormente se pulverizaron hasta obtener partículas de tamaño inferior a 1 mm con el uso de un molino de laboratorio.

Se utilizaron cinco gramos del polvo para la extracción en etanol (95 %) mediante un Soxhlet. Se realizaron dos extracciones de 100 mL a temperatura ambiente.

El extracto etanólico se evaporó al vacío hasta la sequedad para obtener un extracto crudo, el cual se resuspendió en una disolución de tampón fosfato de sodio 50 mmol L<sup>-1</sup> y pH 7,0. El extracto se preparó a una concentración de 500 mg mL<sup>-1</sup> para los experimentos con animales.<sup>(16)</sup>

## **Animales de experimentación**

Se utilizaron ratas Wistar machos albinas entre 150 y 200 g de peso, las cuales se adquirieron en el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), La Habana, Cuba.

Los animales se mantuvieron bajo un ciclo de 12 h de luz y oscuridad con acceso libre a alimento y agua. El alimento se retiró 12 h antes de iniciar el experimento y los animales se dejaron con acceso libre al agua.

## **Inducción de úlcera gástrica por etanol**

Se formaron aleatoriamente cuatro grupos de seis animales cada uno (n = 6), correspondientes a los distintos tratamientos evaluados (tabla 1).

Las úlceras gástricas se indujeron con la administración de 1 mL de etanol (80 %) por vía oral, dos horas después de administrar los extractos (1 mL), con el uso de un tubo intragástrico.

**Tabla 1 - Grupos de animales y tratamientos aplicados**

Grupos	Administración 0 horas	Administración 2 horas
I: Control negativo (tampón fosfato de sodio)	Disolución tampón fosfato de sodio	Disolución tampón fosfato de sodio
II: Control positivo (Et OH)	Disolución tampón fosfato de sodio	Etanol 80 %
III: Extracto de hojas fresca (EAHF)	Extracto acuoso de hoja fresca (500 mg Kg <sup>-1</sup> )	Etanol 80 %
IV: Extracto de hojas seca (EEHS)	Extracto etanólico de hoja seca (500 mg Kg <sup>-1</sup> )	Etanol 80 %

Después de cinco horas de tratamiento se les practicó eutanasia a las ratas al ser sacrificadas con una sobredosis de dietiléter.

Se extrajo el estómago del animal y se le realizó una incisión a lo largo de la curvatura mayor. Se procedió al lavado con una disolución de tampón fosfato de sodio 50 mmol L<sup>-1</sup>, pH 7,0, para eliminar los restos del contenido gástrico. Posteriormente las piezas se examinaron a través de un estereoscopio para evaluar la formación de úlceras.

Se determinó el índice de úlcera (IU) para cada animal. Para ello se midió con ayuda de una regla graduada la longitud (mm) de cada lesión presente en el órgano. Además, se consideró como un milímetro la presencia de cinco petequias. Posteriormente se procedió a la suma de todas las longitudes.<sup>(17)</sup>

A partir de los valores de IU obtenidos se calculó el porcentaje de inhibición a través de la fórmula.

$$\text{Porcentaje de inhibición} = [(IU \text{ control} - IU \text{ tratamiento}) / IU \text{ control}] * 100$$

### Ensayo de toxicidad aguda

En paralelo al ensayo de ulcerogénesis gástrica, se realizó un estudio de toxicidad aguda. Se utilizaron seis animales a los cuales se les administró una dosis de 500 mg kg<sup>-1</sup> del extracto de hojas frescas y se observaron sistemáticamente durante siete días para determinar cualquier comportamiento anormal en el animal como problemas de locomoción, convulsiones, hiperexcitabilidad y los reflejos del aseo y del sueño.

Análisis estadístico. Los datos se expresaron como media y desviación estándar de la media. Se utilizó un diseño completamente aleatorizado con seis animales por tratamiento. Se realizó un análisis de varianza simple (ANOVA) para determinar diferencias entre las medias de los tratamientos. La comparación entre estas se realizó a través de la prueba de rangos múltiples de Duncan ( $p < 0,05$ ), luego de comprobar el ajuste de los datos a una distribución normal.

Ética de la investigación. Los experimentos se realizaron con la aprobación del comité científico de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de Matanzas, Cuba. El diseño y la ejecución de los experimentos se desarrollaron bajo los principios generales de bioética para el tratamiento de animales de laboratorio.<sup>(18)</sup>

## Resultados

El análisis fitoquímico de los extractos de *Morus alba* cv. Indonesia (morera) evidenció la presencia abundante de fenoles y/o taninos en la fracción acuosa, mientras que en la fracción etanólica se observaron de manera moderada (tabla 2).

Los compuestos triterpenoides/esteroides son abundantes en el extracto n-hexano y se obtuvieron en bajas proporciones en el extracto acuoso. Los compuestos lactónidos se observaron de forma abundante en la fracción n-hexano y en niveles bajos con el solvente etanol; mientras que las quinonas no se detectaron en el extracto n-hexano.

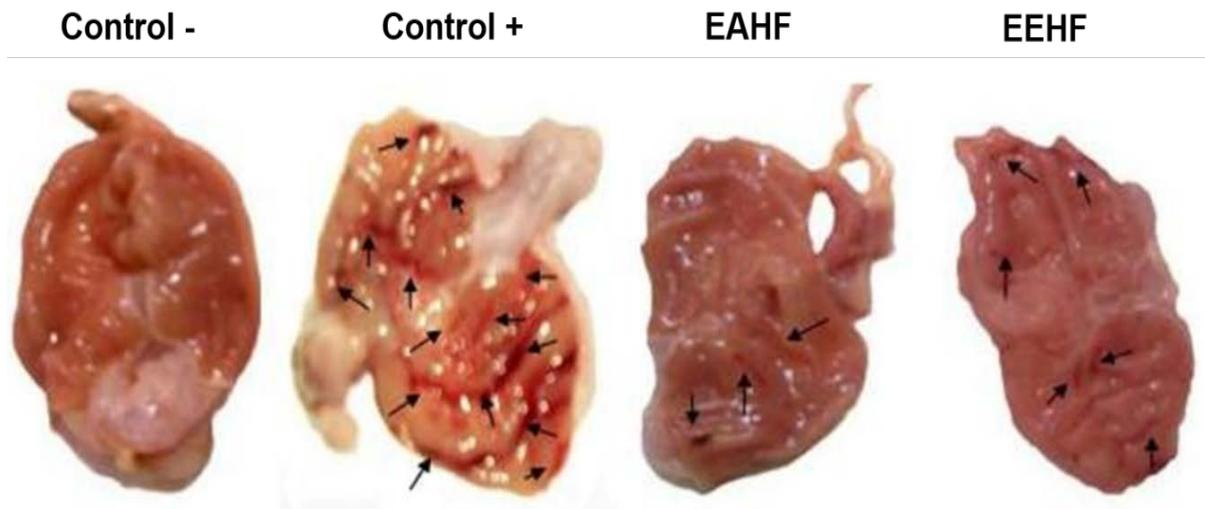
**Tabla 2** - Determinación cualitativa de algunos metabolitos en hojas de *Morus alba* cv. Indonesia (morera)

-	Metabolitos			
	Solventes	Polifenoles y/o taninos	Triterpenoides /esteroides	Compuestos lactónidos
n- hexano	No	+++	+++	-
Etanol	++	No	+	No
Agua	+++	+	No	No

Ensayo positivo (+) [contenido: +++ (abundante), ++ (moderado), + (bajo)], ensayo negativo (-)

No: el ensayo no procedió para el extracto.

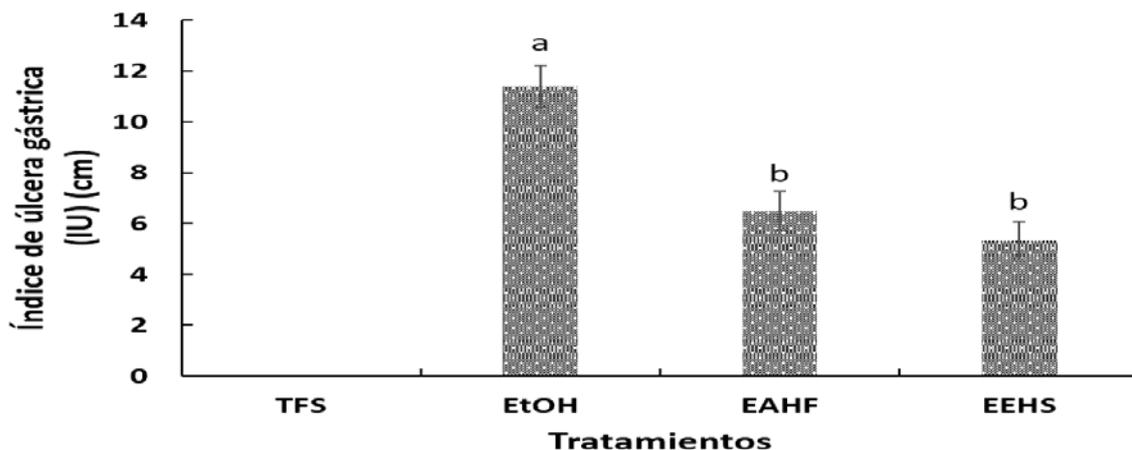
La administración oral de etanol (80 %) provocó lesiones en la mucosa gástrica de los animales (control positivo), que incluyeron hiperemia, edema en la submucosa, congestión de los vasos sanguíneos y numerosas petequias (fig. 1). El pretratamiento con extractos de hojas frescas (grupo 3) y secas (grupo 4) redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) la formación de lesiones gástricas, en comparación con el grupo control positivo (etanol 80 %).



TSF (tampón fosfato de sodio), Et OH (etanol 80 %), EAHF (extracto acuoso de hojas frescas), EEHS (extracto etanólico de hojas secas). Las flechas negras indican la formación de úlceras inducidas por el etanol.

**Fig. 1** - Efecto antiúlceras macroscópico de los extractos de *Morus alba* cv. Indonesia.

La administración de los extractos de *Morus alba* cv. Indonesia redujo significativamente el índice de úlcera gástrica en los animales de experimentación, en comparación con los tratados con etanol 80 % (control). Los porcentajes de inhibición fueron de 55,0 y 45,2 para los extractos de hojas frescas y secas, respectivamente (fig. 2)



TFS (tampón fosfato de sodio), EtOH (etanol 80 %), EAHF (extracto acuoso de hojas frescas), EEHS (extracto etanólico de hojas secas). Letras distintas indican diferencias significativas entre tratamientos según prueba rangos múltiples de Duncan ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 2** - Efecto antiúlcera de extractos de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia.

La administración oral del extracto fresco de hoja ( $500 \text{ mg kg}^{-1}$ ) no tuvo un efecto tóxico visible en los animales de experimentación. No se observaron problemas de locomoción, convulsiones, hiperexcitabilidad, trastornos en el sueño o mortalidad durante siete días de evaluación.

## Discusión

Los resultados del estudio fitoquímico concuerdan con lo referido en otros estudios<sup>(19,20,21)</sup> similares con hojas de *Morus alba* cv. Indonesia (morera), en los que se observaron contenidos elevados de compuestos polifenólicos que incluyen ácidos fenólicos simples, compuestos terpenoides, flavonoides, taninos y antocianinas. La abundancia observada de estos compuestos bioactivos puede estar relacionada con la incidencia elevada de radiaciones ultravioletas que existe en Cuba, debido a su ubicación en la franja tropical. Estas radiaciones incrementan las concentraciones de especies reactivas del oxígeno en las células vegetales, lo que induce la síntesis de compuestos polifenólicos que neutralizan estos radicales tóxicos.<sup>(22)</sup>

La presencia abundante y moderada de compuestos polifenólicos y/o taninos en los extractos acuosos y etanólicos, respectivamente, puede estar asociada con la naturaleza polar de estos compuestos y los solventes utilizados.

Sin embargo, estudios fitoquímicos realizados por *Hsu y otros*<sup>(23)</sup> con extractos acuosos, etanólicos y n-hexano de corteza de raíz de *Morus alba* cv. Indonesia, mostraron que el etanol es un mejor solvente que el agua para la extracción de los polifenoles.

En correspondencia con los resultados de la presente investigación, estos autores<sup>(23)</sup> tampoco detectaron polifenoles en el extracto n-hexano.

Por el contrario, *Kim y otros*<sup>(24)</sup> indicaron la presencia de varios de estos compuestos en extractos n-hexano de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia. Estas diferencias pueden estar relacionados con varios factores como el genotipo, ambientales como el clima y la técnica utilizada para la extracción.<sup>(22)</sup>

La presencia de compuestos triterpenoides en extractos de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia coincide con estudios fitoquímicos previos, donde se observaron estos compuestos en extractos acuosos y clorofórmicos (apolar).<sup>(25)</sup>

Otros autores<sup>(26)</sup> identificaron varias de estas sustancias en extractos n-hexano de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia como, por ejemplo, el  $\beta$ -sitosterol y el fitol. Los compuestos esteroides también fueron referidos en estudios fitoquímicos con *Morus alba* cv. Indonesia. Estos constituyentes son importantes ya que muestran actividades antiulcerosas y antioxidante.<sup>(27)</sup>

La evaluación del efecto profiláctico de los extractos de hojas de *M. alba* cv. Indonesia frente a úlceras inducidas por etanol, mostró una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) del índice de úlcera gástrica (IU) en comparación con los animales control tratados con etanol al 80 %.

Este efecto protector coincide con los resultados obtenidos por *Abdulla y otros*<sup>(16)</sup> con extractos de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia frente a úlceras gástricas inducidas por etanol en animales de laboratorio, al referir porcentajes de inhibición de úlceras gástricas del 64,3 % y 82,0 % con la administración de 250 y 500 mg kg.<sup>-1</sup>

De manera similar, *Garg y otros*<sup>(28)</sup> observaron una disminución en el IU de ratas pretratadas con extracto etanólico de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia encapsulado en microesferas de quitosana.

La actividad antiulcerogénica de los extractos de hojas de *Morus alba* cv. Indonesia puede estar relacionada con varios factores como reducción de la acidez total, del volumen de secreción gástrica y a un aumento del pH.<sup>(1,28,29)</sup>

Por otra parte, los metabolitos secundarios detectados en el ensayo fitoquímico (polifenoles, taninos, triterpenos y esteroides) pueden actuar de manera sinérgica para generar un efecto gastroprotector. La presencia de estas sustancias en los extractos acuosos y etanólicos de *Morus alba* cv. Indonesia coincide con otros estudios<sup>(9,29)</sup> fitoquímicos anteriores en esta especie.

Investigaciones<sup>(30,31)</sup> similares evidenciaron las propiedades antiulcerogénicas de los compuestos triterpenoides, debido a la capacidad de inducir la producción de mucus. Los taninos también pueden estar asociados a la actividad antiulcerosa observada al tener estos compuestos la capacidad de incorporar metales a su estructura, poseer propiedades antioxidantes y formar una capa protectora al precipitar polipéptidos en los sitios de la úlcera, lo que dificulta las secreciones al lumen y protege a la mucosa frente a la acción de toxinas y otras sustancias irritantes.<sup>(1,32)</sup>

La actividad antioxidante de los compuestos fenólicos tiene una función protectora durante la formación de las úlceras gástricas, al actuar como agentes reductores y detoxificar los tejidos al eliminar las ERO que se generadas durante la patogénesis y que provocan la oxidación de los lípidos (peroxidación lipídica), la fragmentación y alteraciones en la carga eléctrica de proteínas, la degradación de bases púricas y pirimidínicas y las mutaciones en el ácido desoxirribonucleico.<sup>(33)</sup>

La presencia de sustancias esteroidales en los extractos de *Morus alba* cv. Indonesia también puede actuar en la protección de la mucosa gástrica. *Ahmad y otros*<sup>(34)</sup> tras haber evaluado un esteroide de esta planta en modelos de inducción de lesiones gástricas por etanol y ligamiento del píloro reportaron que este tenía actividad antiulcerosa.

Es difícil sugerir un mecanismo de acción específico para un extracto crudo de planta, debido a la presencia de numerosos compuestos químicos. Sin embargo, no se debe

descartar la posibilidad de que otras sustancias bioactivas como los flavonoides puedan tener actividad antiulcerogénica.

En estudios<sup>(1)</sup> previos se observó que estos compuestos pueden estimular la producción de prostaglandinas en las células de la mucosa gastrointestinal, las cuales protegen esta barrera natural del daño producido por diferentes sustancias irritantes.

Los flavonoides también poseen propiedades antioxidantes, lo cual está relacionado con la presencia del grupo químico hidroxilo presente en su estructura química. La actividad antioxidante de los flavonoides contribuye a atenuar el estrés oxidativo asociado a diferentes afecciones como úlceras, procesos inflamatorios y enfermedades neurodegenerativas<sup>(35)</sup> Estos metabolitos son abundantes en *Morus alba* cv. Indonesia y en otras especies de la familia *Moraceae*.<sup>(36,37)</sup>

La presencia de enzimas antioxidantes en el extracto acuoso también puede contribuir a la actividad antiulcerosa observada. Estudios<sup>(38)</sup> con extractos acuosos de hojas de las variedades de morera *Criolla*, *Tigreada* e Iz 15-9, evidenciaron actividades enzimáticas elevadas para catalasas y peroxidasas, enzimas que contribuyen a eliminar de manera eficiente las especies reactivas del oxígeno exacerbadas durante situaciones de estrés oxidativo, ayudando a mantener la homeostasia celular.

No se puede descartar como mecanismo gastroprotector de los extractos, un aumento en las defensas antioxidantes enzimáticas en los tejidos del estómago. Investigaciones recientes realizadas por *Khedher*<sup>(39)</sup> evidenciaron un incremento en la actividad catalítica de las enzimas catalasas, superóxido dismutasas y peroxidasas, luego de la administración de extractos acuosos de *Plantago ovata*.

El hecho de que no se observaron efectos adversos en la presente investigación con la administración del extracto acuoso de *Morus alba* cv. Indonesia (morera) a la dosis experimental utilizada (500 mg kg<sup>-1</sup>), pudo estar relacionado con la ausencia de quinonas y otros compuestos considerados citotóxicos como los cianógenos y cardinólicos,<sup>(40)</sup> aunque si se observó la presencia de diferentes metabolitos secundarios (polifenoles, taninos, triterpenoides y esteroides) cuyos contenidos cualitativos varían en dependencia del tipo de solvente utilizados y resultados

coincidentes con los reportados en otros estudios<sup>(41)</sup> de toxicidad aguda donde no se obtuvieron efectos adversos con dosis similares o superiores de *Morus alba* cv. Indonesia.

Lo hasta aquí expuesto permite concluir que los extractos de hojas de *morera* demostraron tener un efecto protector frente a lesiones gástricas inducidas por etanol y justifica el uso tradicional de esta planta en el tratamiento de úlceras gástricas y otras enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente (CITMA) por el financiamiento de este proyecto.

### Referencias bibliográficas

1. Ahmed O, Nedi T, Yimer, EM. Evaluation of anti-gastric ulcer activity of aqueous and 80% methanol leaf extracts of *Urtica simensis* in rats. *Metabolism Open*. 2022;14:1-7. DOI: [10.1016/j.metop.2022.100172](https://doi.org/10.1016/j.metop.2022.100172)
2. Zade A, Vyas J, Paithankar V, Wankhede A. Evaluation of antiulcer activity of herbal drugs on experimental animal: *Myrica nagi* (Myricaceae). *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2022;20(2):138-144. DOI: [10.30574/gscbps.2022.20.2.0326](https://doi.org/10.30574/gscbps.2022.20.2.0326)
3. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz N, Vcev A, Smoli M. Peptic ulcer disease: A Brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *J. Clin. Med*. 2019;8(2):1-20. DOI: [10.3390/jcm8020179](https://doi.org/10.3390/jcm8020179)
4. Sanpinit S, Chonsut P, Punsawad C, Wetchakul P. Gastroprotective and antioxidative effects of the traditional thai polyherbal formula Phy-Blica-D against ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Nutrients*. 2022;14(1):1-16. DOI: [10.3390/nu14010172](https://doi.org/10.3390/nu14010172)

5. Srikanth J, Muralidharan P. Antiulcer activity of *Morinda citrifolia* Linn fruit extract. J Sci Res. 2009 [acceso 13/01/2023];1(2):345–52. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=f5036e77844abc476c06fb86a44339b34cfc15b8>
6. Ulucan A. Etiopathogenesis of peptic ulcers and prostaglandin relationship. Van Tıp Dergisi. 2020;27(2):238–45. DOI: [10.5505/vtd.2020.35744](https://doi.org/10.5505/vtd.2020.35744).
7. Perveen S, Fawzy GA, Al-Taweel AM, Orfali RS, Yusufoglu HS, Abdel-Kader MS, et al. Antiulcer activity of different extracts of *Anvillea garcinii* and isolation of two new secondary metabolites. Open Chemistry. 2018;16:437-45. DOI: [10.1515/chem-2018-0037](https://doi.org/10.1515/chem-2018-0037).
8. Qu Y, Wang L, Guo W. Screening and identification of antipyretic components in the postfrost leaves of *Morus alba* based on multivariable and continuous-index spectrum-effect correlation. Journal of Analytical Methods in Chemistry. 2019;11:1-10. DOI: [10.1155/2019/8796276](https://doi.org/10.1155/2019/8796276)
9. Sultana T, Hossain ML, Chowdhury SA. Evaluation of analgesic and neuropharmacological activity of the bark of *Morus alba* L. (Family: Moraceae). Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020 [acceso 21/04/2023];13(1):11-18. Disponible en: <https://journals.ju.edu.jo/JJPS/article/view/101115/11090>
10. Suriyaprom S, Kaewkod T, Prompputtha I, Desvaux M, Tragoolpua Y. Evaluation of antioxidant and antibacterial activities of white mulberry (*Morus alba* L.) fruit extracts. Plants. 2021;10(12):2736. DOI: [10.3390/plants10122736](https://doi.org/10.3390/plants10122736)
11. Yu JS, Lim SH, Lee SR, Choi CI, Kim KH. Antioxidant and anti-inflammatory effects of white mulberry (*Morus alba* L.) fruits on lipopolysaccharide stimulated RAW 264.7 macrophages. Molecules. 2021;26(4):1-15. DOI: [10.3390/molecules26040920](https://doi.org/10.3390/molecules26040920)
12. Jeong HI, Jang S, Kim KH. *Morus alba* L. for blood sugar management: a systematic review and meta-analysis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2022:1-10. DOI: [10.1155/2022/9282154](https://doi.org/10.1155/2022/9282154)
13. Dalmagro AP, Camargo A, da Silva Filho HH, Valcanaia MM, de Jesus PC, Zeni ALB. Seasonal variation in the antioxidant phytochemicals production from the *Morus nigra* leaves. Ind Crops Prod. 2018;123:323–30. DOI: [10.1016/j.indcrop.2018.06.085](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.085)

14. Rahul K, Kweon HY, Kim HB, Lee JH, Makwana P. Enhancement of polyphenols, flavonoids and antioxidant activities in water extract of mulberry (*Morus alba* L.) root bark by steam treatment. *Int. J. Indust. Entomol.* 2022 [acceso 24/04/2023];44(1):21-7. Disponible en: <http://koreascience.or.kr/article/JAKO202211563644739.pdf>
15. Cazañas Y, González JA, Prieto S, Molina J, González J, Urquila, A. Evaluación fitoquímica preliminar de tres especies cubanas de *Erythroxylum*. *Acta Farm. Bonaerense.* 2004 [acceso 20/03/2022];23(2):193-97. Disponible en: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP\\_23\\_2\\_2\\_1\\_HA1710NIK6.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP_23_2_2_1_HA1710NIK6.pdf)
16. Abdulla MA, Ali HM, Ahmed KAA, Noor SM, Ismail S. Evaluation of the anti-ulcer activities of *Morus alba* extracts in experimentally-induced ulcer in rats. *Biomedical Research.* 2009 [acceso 11/02/2023];20(1):35-39. Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/evaluation-of-the-antiulcer-activities-of-morus-alba-extracts-in-experimentallyinduced-gastric-ulcer-in-rats.pdf>
17. Kahraman A, Erkasap N, Koken T, Serteser M, Aktepe F, Erkasap S. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. *Toxicology.* 2003;183(1-3):133-42. DOI: [10.1016/s0300-483x\(02\)00514-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00514-0).
18. Falconi E, García L, Marín O, Padrón RM, Rivas MG, Vargas G. Manual para el manejo de animales con fines de experimentación y enseñanza. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. División Académica de Ciencias Biológicas. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; 2010 [acceso 13/3/2023]. Disponible en: [https://archivos.ujat.mx/dacbiol/docencia/lineamientos/manejo\\_animales.pdf](https://archivos.ujat.mx/dacbiol/docencia/lineamientos/manejo_animales.pdf)
19. Hussain F, Zohaib R, Shafique H, Malik A, Hussain Z. Phytopharmacological potential of different species of *Morus alba* and their bioactive phytochemicals. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2017;7(10):950-56. DOI: [10.1016/j.apjtb.2017.09.015](https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.09.015).
20. Sosa D, Quintero JJ, Rojas YJ, Rodríguez M, Rea RA, Miranda M. Chemical evaluation and anti-radical activity of varieties of *Morus alba* L. (morera, moraceae) from Venezuela. *Bionatura.* 2021;6(1):1579-85. DOI: [10.21931/RB/2021.06.01.21](https://doi.org/10.21931/RB/2021.06.01.21).

21. Zhan L, Qing L, Zhao L, Jia T, Eng C, Fen L, *et al.* Ethanol extract of mulberry leaves partially restores the composition of intestinal microbiota and strengthens liver glycogen fragility in type 2 diabetic rats. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021;21(172):1-16. DOI: [10.1186/s12906-021-03342-x](https://doi.org/10.1186/s12906-021-03342-x)
22. Li H, Li D, Yang Z, Zeng Q, Luo Y, He N. Flavones produced by mulberry flavone synthase type I constitute a defense line against the ultraviolet-B stress. *Plants.* 2020;9(215):1-17. DOI: [10.3390/plants9020215](https://doi.org/10.3390/plants9020215).
23. Hsu JH, Yang CS, Chen JJ. Antioxidant, Anti- $\alpha$ -Glucosidase, Antityrosinase, and Anti-Inflammatory Activities of Bioactive Components from *Morus alba*. *Antioxidants.* 2022;1(11):1-24. DOI: [10.3390/antiox11112222](https://doi.org/10.3390/antiox11112222)
24. Kim SB, Chang BY, Hwang BY, Kim SY, Lee MK. Pyrrole alkaloids from the fruits of *Morus alba*. *Bioorgan Med Chem Lett.* 2021;15(24):5656-59. DOI: [10.1016/j.bmcl.2014.10.073](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.073).
25. Singh S, Singh D, Choudhary M, Mishra V, Prajapati SC, Mishra A, *et al.* Phyto-pharmacognostical and hypocholesterolemic activity of *Morus alba* L. *Eur. Chem. Bull.* 2023 [acceso 13/3/2023];12(10):6525-43. Disponible en: <https://www.eurchembull.com/uploads/paper/28c51774bc7e66f29700e9672354ed09.pdf>
26. Böszörményi A, Szarka Sz, Héthelyi É, Gyurján I, László M, Simándi B, *et al.* Triterpenes in traditional and supercritical fluid extracts of *Morus alba* leaf and stem bark. *Acta Chromatographica.* 2009;21(4):659-69 DOI: [10.1556/achrom.21.2009.4.11](https://doi.org/10.1556/achrom.21.2009.4.11)
27. Ahmad A, Gupta G, Afzal M, Kazmi I, Anwar F. Antiulcer and antioxidant activities of a new steroid from *Morus alba*. *Life Sci.* 2013;92(3):202-10. DOI: [10.1016/j.lfs.2012.11.020](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.11.020).
28. Garg S, Singla RK, Rahman MM, Sharma R, Mittal V. Evaluation of ulcer protective activity of *Morus alba* L. extract-loaded chitosan microspheres in ethanol-induced ulcer in rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2022;1-17. DOI: [10.1155/2022/4907585](https://doi.org/10.1155/2022/4907585).

29. Zewdu WS, Aragaw TJ. Evaluation of the anti-ulcer activity of hydromethanolic crude extract and solvent fractions of the root of *Rumex nepalensis* in rats. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2020;12:325-37. DOI: [10.2147/JEP.S258586](https://doi.org/10.2147/JEP.S258586).
30. Mekonnen AN, Asrade AS, Wahab-atta MA. Evaluation of antiulcer activity of 80 % methanol extract and solvent fractions of the root of *Croton macrostachyus* Hocsht: Ex Del. (Euphorbiaceae) in rodents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020(3):1-11. DOI: [10.1155/2020/2809270](https://doi.org/10.1155/2020/2809270).
31. Andargie Y, Sisay W, Molla M, Norahun A, Singh P. Evaluation of antiulcer activity and methanolic extract and solvent fractions of the leaves of *Calpurnia aurea* (Ait.) Benth. (Fabaceae) in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022(2):1-12. DOI: [10.1155/2022/4199284](https://doi.org/10.1155/2022/4199284).
32. Demarque DP, Callejon DR, de Oliveira GG, Silva DB, Carollo CA, Lopes NP. The role of tannins as antiulcer agents: a fluorescence-imaging based study. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2018;28(4):425-32. DOI: [10.1016/j.bjp.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.03.011).
33. Bocsan IC, Măgureanu DC, Pop RM, Levai AM, Macovei SO, Pătrașca, IM, et al. Antioxidant and anti-inflammatory actions of polyphenols from red and white grape pomace in ischemic heart diseases. *Biomedicines*. 2022;10(10):1-29. DOI: [10.3390/biomedicines10102337](https://doi.org/10.3390/biomedicines10102337).
34. Ahmad A, Gupta G, Afzal M, Kazmi I, Anwar F. Antiulcer and antioxidant activities of a new steroid from *Morus alba*. *Life Science*. 2013;92(3):202-10. DOI: [10.1016/j.lfs.2012.11.020](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.11.020).
35. Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, Severi C, Matarrese P. The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidant*. 2021;10(2):1-26. DOI: [10.3390/antiox10020201](https://doi.org/10.3390/antiox10020201)
36. Hawari D, Mutakin M, Wilar G, Levita J. Flavonoids of *Morus*, *Ficus*, and *Artocarpus* (Moraceae): A review on their antioxidant activity and the influence of climate on their biosynthesis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2021;11(12):45-64. DOI: [10.7324/JAPS.2021.1101203](https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.1101203)

37. Díaz M, Pérez Y, Cazaña Y, Prieto M, Wencomo H, Lugo Y. Determinación de antioxidantes enzimáticos en variedades e híbridos de *Morus alba*. Revista Pastos y Forrajes. 2010 [acceso 28/02/2023];33(3):1-12. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2691/269119689006.pdf>
38. Aranda AK, Cruz A, Arancibia YL, Hernández EY, Pedraza J. RONS and oxidative stress: An overview of basic concepts. Oxygen. 2022;2(4):437-78. DOI: [10.3390/oxygen2040030](https://doi.org/10.3390/oxygen2040030)
39. Khedher A, Dhibi S, Bouzenna H, Akermi S, El Feki A, Teles PHV, et al. Antiulcerogenic and antioxidant activities of *Plantago ovata* ethanolic extract in rats. Brazilian Journal of Biology. 2022;84: e255120. DOI: [10.1590/1519-6984.25520](https://doi.org/10.1590/1519-6984.25520)
40. García DE, Ojeda F, Montejo IL. Evaluación de los principales factores que influyen en la composición fitoquímica de *Morus alba* (Linn.). L. Análisis cualitativo de metabolitos secundarios. Revista Pastos y Forrajes. 2003 [acceso 12/04/2023]; 26(4): 335-46. Disponible en: <https://payfo.ihatuey.cu/index.php?journal=pasto&page=article=view&path%5B%5D=814>
41. Hong M, Lu M, Qian Y, Wei L, Zhang Y, Pan X, et al. A 90-day sub-chronic oral toxicity assessment of mulberry extract in Sprague Dawley rats. Inq. J. Health Care Organ. Provis. Finance. 2021;58:1-7. DOI: [10.1177/00469580211056044](https://doi.org/10.1177/00469580211056044).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores:

*Conceptualización:* Maykelis Díaz Solares, Yanet Cazaña Martínez, Aymara Luisa Valdivia Ávila, Yunel Pérez Hernández.

*Curación de datos:* Maykelis Díaz Solares, Yanet Cazaña Martínez, Marlene Prieto Abreu, Aymara Luisa Valdivia Ávila, Yunel Pérez Hernández.

*Análisis formal:* Maykelis Díaz Solares, Yanet Cazaña Martínez, Marlene Prieto Abreu, Marlene Prieto Abreu, Madyu de las Mercedes Matos Trujillo, Aymara Luisa Valdivia Ávila, Yunel Pérez Hernández.

*Metodología:* Maykelis Díaz Solares, Yanet Cazaña Martínez, Aymara Luisa Valdivia Ávila, Yunel Pérez Hernández.

Revisión y edición: Yanet Cazaña Martínez, Marlene Prieto Abreu, Madyu de las Mercedes Matos Trujillo, Aymara Luisa Valdivia Ávila, Yunel Pérez Hernández.

### **Financiación**

Proyecto financiado por Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente (CITMA).