

**Efecto protector de un extracto de *Lycopersicon esculentum* L. "tomate" y *Croton lechleri* L. "sangre de grado" en ratas con daño gástrico inducido por indometacina**

**Effect protector of an extract of *Lycopersicon esculentum* L. and *Croton lechleri* L. in *Rattus* with gastric damage induced for indomethacin**

**Efeito protetor do extrato de *Lycopersicon esculentum* L. "tomate" e *Croton lechleri* L. "sangre de grado" em ratos com induzida por indometacina dano gástrico**

Luis F. Gonzales Llontop<sup>1</sup>, José Llanos Quevedo<sup>2</sup>, Mariel Chotón Calvo<sup>1</sup> y Percy Capuñay Uceda<sup>3</sup>

**Resumen**

Se determinó el efecto protector de un extracto de *Lycopersicon esculentum* L. "tomate" y *Croton lechleri* L. "sangre de grado" en ratas con daño gástrico inducido por indometacina. Se evaluó a 25 animales distribuidos aleatoriamente y divididos en 05 grupos de tratamiento: control (indometacina), problema I y II (extractos) y comparativo (ranitidina). Cada grupo estuvo conformado por 05 especímenes a cada uno se le administró en ayunas los extractos en forma combinada para promover la gastroprotección y por 3 días las dosis de: 100mg/Kg (control), 200 mg/Kg (problema I) y 400 mg/Kg (problema II) y 100 mg/Kg (comparativo) de ranitidina, que fue el grupo de referencia para evaluar y comprobar el efecto de nuestro tratamiento. Una hora después se aplicó la indometacina (75 mg/Kg), las ratas fueron sacrificadas para observar el nivel de lesiones ulcerosas en el estómago. El pretratamiento con *L. esculentum* L. y *C. lechleri* L. administrados conjuntamente redujo la injuria gástrica ( $p < 0,05$ ) acompañada de necrosis hemorrágica por acción de la indometacina, mostrando un 50,19 % y 56,36 % de reducción de la lesión gástrica. La ranitidina presentó un efecto antiulceroso en un 65,07% de protección a la mucosa gástrica. En las condiciones experimentales de nuestro laboratorio a 200 mg/Kg y 400 mg/Kg de los extractos utilizados se observó el mejor efecto protector.

Palabras clave: *Croton lechleri* L., daño gástrico, indometacina, *Lycopersicon esculentum* L.

**Abstract**

The protective effect of the extract was determined de *Lycopersicon esculentum* L. "tomato" and *Croton lechleri* L. "grade blood" in rats with indomethacin-induced gastric damage. Control (indomethacin) problem I and II (extracts) and comparative (ranitidine): a randomized and 25 animals divided into 05 treatment groups were evaluated. Each group consisted of 05 specimens each were administered fasting extracts in combination to promote gastroprotection and 3 days doses: 100mg / Kg (Control), 200 mg / kg (Issue I) and 400 mg / Kg (Problem II) and 100 mg / kg (comparative) ranitidine, which was the reference group to evaluate and verify the effect of our treatment. 1 hour after indomethacin (75 mg / kg) was applied, the rats were euthanized for to observe the level of ulcerous lesions in the stomach of animals. *L. esculentum*L pretreatment. and *C. lechleri* L. coadministered reduced gastric injury ( $p < 0.05$ ) accompanied by hemorrhagic necrosis per share of indomethacin, showing a 50.19% and 56.36% reduction of gastric injury. Ranitidine showed an antiulcer effect of a 65.07% gastric mucosal protection. Under the experimental conditions of our laboratory to 200 mg / kg and 400 mg / kg of the extracts used the best protective effect was observed.

Keywords: *Croton lechleri* L., gastric damage, indomethacin, *Lycopersicon esculentum* L.

**Resumo**

Foi determinado o efeito protetor de um extracto de *Lycopersicon esculentum* L. "tomate" e *C. lechleri* de *Croton* "sangre de grado" em ratos com lesão gástrica induzida por indometacina. Ele foi avaliado em 25 animais aleatoriamente distribuídos e dividida em 05 grupos de tratamento: controle (indometacina), problema I e II (excertos) e comparativo (Ranitidina). Cada grupo era composto por 05 amostras de cada

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias, Univ. Nac.Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, Univ.Nac.de Trujillo

<sup>3</sup>Hospital del Ministerio de Salud, Cajamarca

Recibido, 25 de febrero de 2015

Aceptado, 16 de abril de 2015

um foi administrado em jejum combinaram para promover o gastroproteccion e extractos por 3 dias a dose: 100 mg/Kg (controle), (emitir eu) 200 mg/Kg e 400 mg/Kg (problema II) e Ranitidina de 100 mg/Kg (comparativo), que foi o grupo de referência para avaliar e verificar o efeito de nosso tratamento. 1 hora depois aplicado indometacina (75 mg/Kg), os ratos foram sacrificados para observar o nível de lesões ulcerativa no estômago. O pré-tratamento com *I. esculentum* L. e *C. lechleri* L. administrado conjuntamente reduziu a lesão gástrica ( $p < 0,05$ ) acompanhado por necrose hemorrágica por ação de indometacina, mostrando um 50,19% e 56,36% redução da lesão gástrica. Ranitidina apresentou uma proteção de efeito antiúlcera 65,07% para a mucosa gástrica. O melhor efeito protetor foi observado em condições experimentais de nosso laboratório de 200 mg/Kg e 400 mg/Kg de extratos usados.

Palavras-chave: *Croton lechleri* L. dano gástrico, indometacina, *Lycopersicon esculentum* L.

## Introducción

Las enfermedades del aparato digestivo son alteraciones gástricas que constituyen un dilema clínico-social de repercusión económica a nivel mundial tales como: las gastritis, úlceras pépticas y duodenales y en general los diversos trastornos del tubo digestivo alto (estómago) teniendo una alta incidencia, siendo de amplia distribución geográfica, morbilidad y consumo de medicamentos (Hippisley&Coupland, 2005).

Actualmente se está empleando las plantas medicinales para el tratamiento de una serie de enfermedades que afectan a diversas poblaciones, específicamente el tomate y la sangre de grado. Fue menester conocer los efectos de su aplicación en el desarrollo de la úlcera gástrica en modelos animales con la finalidad de desarrollar y divulgar el valioso patrimonio de conocimientos y tecnologías artesanales de manejo y uso de estos recursos naturales (Gonzales, 2009).

En Latinoamérica, las afecciones gástricas producidas por diversos factores son muy conocidas, ante ello, gran parte de la población recurre a tratamientos alternativos como la fitoterapia, por constituir un tratamiento de fácil obtención y bajo costo. Sin embargo, existen pocos trabajos en animales que confirmen la efectividad que pueden tener estos tratamientos sobre las lesiones gástricas y si sus efectos son comparables o no con los tratamientos convencionales.

El Perú presenta una riqueza y megadiversidad de plantas medicinales nativas, que es uno de los pilares de la etnofarmacología y la medicina tradicional, desde la época del incanato hasta la actualidad. Siendo estas utilizadas en forma empírica por sus bondades terapéuticas en el cuidado y restauración de la salud (Castell & Gómez, 1987).

Existen actualmente diversos modelos experimentales para abordar el estudio de productos vegetales con poderosa eficacia antiagástrica y antiulceroza. El modelo de injuria gástrica inducida por la indometacina ha sido utilizado ampliamente, para estudiar el efecto de diferentes plantas medicinales (Gomollanet *al.*, 2000).

La indometacina es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la producción de prostaglandina, por lo que se indica para el alivio del dolor, fiebre y la inflamación en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide, dolor muscular, espondiloartropatías y osteítis deformante entre otras.

Ante la estrategia terapéutica utilizada por la ciencia médica de combatir las patologías gastrointestinales con fármacos que contienen sustancias químicas sintéticas como la indometacina, sin importar sus efectos colaterales; el conocimiento y la aplicación de una terapia alternativa como es el consumo de extractos naturales de plantas a personas con dolencias gástricas, y su total curación a corto, mediano y/o a largo plazo (Miranda & Cuellar, 2001).

El propósito del trabajo fue aplicar un modelo experimental en ratas para determinar el grado de protección de un extracto de *L. esculentum* L. y *C. lechleri* L. y en la pared gástrica de ratas con daño gástrico inducido por indometacina (Nagashima, 1981).

### **Material y métodos**

**Material vegetal.** La pulpa de los frutos de *L. esculentum* L. fue obtenido a partir de 50 frutos de tomate fresco. Se empleó el extracto concentrado de resina previamente separado del parénquima de *C. lechleri* L.; la extracción y concentración de principios activos, se realizó disolviendo una parte de la resina en 1000ml. de agua hirviendo acidulada con ácido clorhídrico 5%. Se dejó enfriar hasta la formación de una resina moderadamente diluida. Se lavó con 100ml de acetato de etilo y se dejó secar en estufa a 35°C; finalmente se mantuvo en refrigeración a 10°C.

**Cuantificación y dosificación de la pulpa de *Lycopersicon esculentum* L. y de la resina de *Croton lechleri* L.** En base a un trabajo piloto se determinó la dosis efectiva (DE<sub>50</sub>) del extracto de la pulpa de *L. esculentum* L. y la savia de *C. lechleri* L., el que fue diluido en agua destilada y administrado a los animales de experimentación según grupo de tratamiento correspondiente en dosis diarias por siete días. El trabajo piloto fue realizado con el 20% del número total de los animales de experimentación (05 *Rattus rattus* var. albinus), a los cuáles se les administró diferentes concentraciones del extracto combinado de *L. esculentum* L. y *C. lechleri* L. y en dosis de 100 mg/Kg, 200 mg/Kg y 400 mg/Kg respectivamente hasta obtener el efecto gastroprotector en el daño, bajo la forma de injuria gástrica inducida por indometacina en el 50% de las ratas.

**Métodos.** Se utilizaron 25 ratas hembras de la especie *Rattus rattus* var. albinus, de 03 meses de edad y 260 g de peso promedio, que fueron acondicionados por 07 días, distribuidos en 05 grupos de 05 animales, recibiendo agua a libertad y alimento concentrado. Al octavo día los animales fueron puestos en ayuno por 24 horas antes de aplicarles el extracto, teniendo en cuenta los siguientes grupos:

**Grupo 1:** Grupo Testigo que solo recibió solución salina fisiológica (SSF).

**Grupo 2:** Animales con daño gástrico (Grupo Control) recibieron una dosis de solución salina fisiológica (SSF) y una hora después fueron inducidos con indometacina.

**Grupo 3:** Una dosis de *Lycopersicon esculentum* L. y *Croton lechleri* L. y *Lycopersicon esculentum* L. después de una hora se aplicó una dosis de indometacina.

**Grupo 4:** Dos dosis de *Lycopersicon esculentum* L. y de *Croton lechleri* L. y después de una hora se aplicó una dosis de indometacina.

**Grupo 5:** Una dosis de ranitidina después de una hora se aplicó una dosis de indometacina.

**Repeticiones:** Se trabajaron con 5 grupos de 05 animales cada uno.

**Extracción de la cavidad gástrica y estudio anatomo-histopatológico.** Se procedió a una laparotomía, seguida de gastrectomía, observándose las vistas macroscópicas y microscópicas de los estómagos de los animales, evaluándose el daño cromosómico de las células de la mucosa gástrica (Ayala *et al.*, 2001).

El índice o grado de ulceración (IU) se expresó como el total de milímetros (mm<sup>2</sup>) contados teniendo en cuenta el largo y el ancho de cada lesión. Los resultados se expresaron en porcentajes de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{I.L.G.c - I.L.G.t}{I.L.G.c} \times 100$$

Siendo: I.U.c: Índice de ulceración medio del grupo control; y I.U.p: Índice de ulceración medio del grupo problema o patrón.

**Análisis estadístico:** Se aplicó el test T-Student, con un valor significativo de  $p < 0,05$ . Para la comparación de grupos se usó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

## Resultados

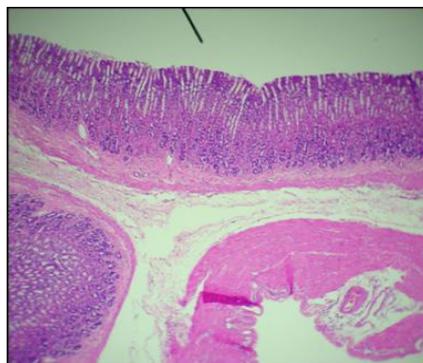
**Tabla 1:** Análisis macroscópico del efecto de *Lycopersicon esculentum* L. y *Croton lechleri* L. con pretratamiento en *Rattus rattus* var. albinus con daño gástrico por indometacina.

Grupo	Nº de ratas	Índice de ulceración I.U. (mm <sup>2</sup> )	Disminución
I. Testigo	5	-	-
II. Control	5	34,5 ± 6,78	-
III. Tomate, 1 dosis de sangre de grado e Indometacina	5	12,4 ± 0,78*	50,19
IV. Tomate, 2 dosis de sangre de grado e Indometacina	5	12,6 ± 0,54*	56,36
V. Ranitidina	5	15,8 ± 9,87*	65,07

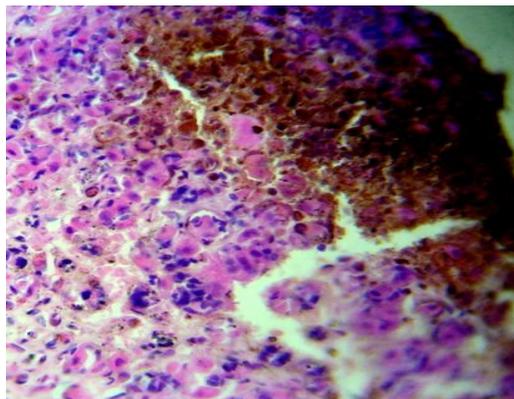
\*  $p < 0,05$

**Tabla 2:** Porcentaje de comparación del efecto protector de *L. esculentum* L. y *C. lechleri* L. en la mucosa gástrica de *Rattus rattus* var. albinus, según grupo experimental.

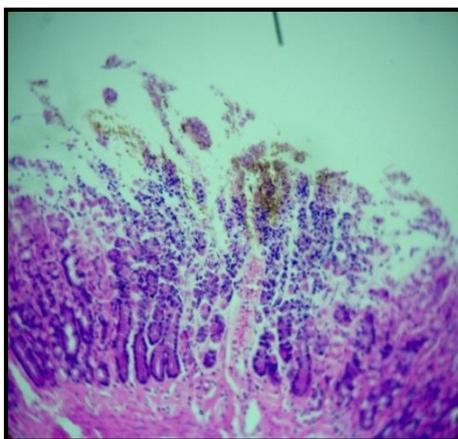
Grado de lesión	Testigo		Control		Testigo 1		Testigo 2		Ranitidina	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Leve (+)	-	-	-	-	2	40	3	60	3	60
Moderado (++)	-	-	1	20	2	40	2	40	2	40
Severo (+++)	-	-	1	20	1	20	-	-	-	-
Muy severo (++++)	-	-	3	60	-	-	-	-	-	-



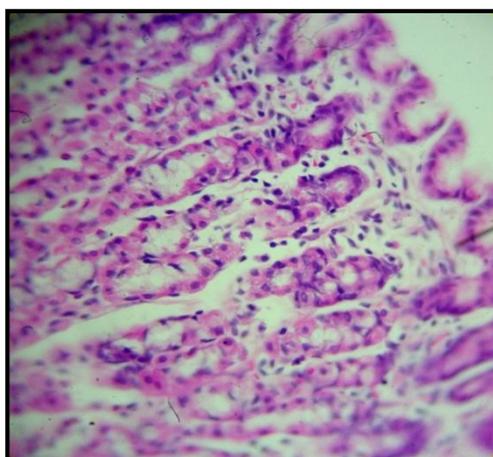
**Figura 1.** Mucosa gástrica de *Rattus rattus* var. albinus del grupo I que recibió solución salina fisiológica. La mucosa muestra características histológicas normales.



**Figura 2.** Mucosa gástrica (cuerpo) de *Rattus rattus* var. albinus del grupo II que recibió solo indometacina. Se observan erosiones hemorrágicas múltiples distribuidas por la superficie gástrica con lesiones necróticas.



**Figura 3.** Mucosa gástrica (cuerpo) de *Rattus rattus* var. albinus del grupo III que recibió una dosis de tomate, una dosis de sangre de grado e indometacina. Se observa la mucosa gástrica hiperémica y edematosa con erosiones y zonas de necrosis en la mucosa.



**Figura 4.** Mucosa gástrica (cuerpo) de *Rattus rattus* var. albinus del grupo IV que recibió una dosis de tomate, dos dosis de sangre de grado e indometacina. Se observa edema y congestión y marcada atipia celular de carácter regenerativo glandular, en el fondo y borde de la lesión.

## Discusión

En la tabla 1 se observa una disminución significativa del índice de ulceración en los grupos que recibieron pretratamiento con el extracto, en comparación con el grupo que recibió ranitidina que mostró estadísticamente una alta gastroprotección en el estómago de los animales. La indometacina aplicada a los animales por vía orogástrica (75mg/Kg) produjo heridas hemorrágicas con necrosis; estas fueron ubicadas mayormente en el cuerpo gástrico causando un mayor efecto en la zona glandular. Respecto al porcentaje de reducción de las lesiones del estómago entre un 50,19% y 56,36% para las dosis del extracto no se observaron diferencias significativas, es decir entre ellas. Sin embargo comparado con el grupo de ratas que recibió ranitidina más indometacina si hubo diferencias significativas (Tarnawsky, *et al.*, 1984). En el grupo control el área total de las erosiones después de haber aplicado una dosis de indometacina fue de 34,5 mm<sup>2</sup>. En los grupos de las animales que fueron tratadas con el extracto las lesiones gástricas se redujeron significativamente con un área de 12,4 mm<sup>2</sup> y 12,6 mm<sup>2</sup> respectivamente, siendo  $p < 0,05$  comparado con el grupo de ratas que solo recibió indometacina (Gomollan *et al.*, 2000).

Respecto a la tabla 2 se observa que el 60% de las ratas tratadas del grupo control presentó lesiones con exudado inflamatorio agudo, regiones edematosas y zonas hemorrágicas múltiples presentando la mucosa gástrica un cuadro muy severo además de lesiones moderadas (20%) y severas (20%). Antagónicamente, los animales del grupo comparativo que solo recibió ranitidina más la indometacina mostraron lesiones leves (60%), y moderadas (40%). El grupo de ratas que solamente recibió una sola dosis del extracto presentó lesiones leves (40%), moderadas (40%) y severas (20%) mientras que el grupo de animales que recibió una doble dosis del extracto mostró lesiones leves (60%) y moderadas (40%). Además se puede apreciar que de 20 animales inducidos con daño gástrico por la indometacina, solo 03 ratas (grupo testigo) presentaron un grado de lesión muy severa atribuyéndose esto a los metabolitos formados por la sangre de grado (Pieters *et al.*, 1993) que evitó de alguna manera la activación de prostaglandinas y leucotrienos para la producción de moco y bicarbonato y su consecuente ulceración (Gomollan *et al.*, 2000). El grupo testigo I presentaron 05 animales con grado de lesión leve, moderado y severa posiblemente esto se debió al efecto protector del extracto ensayado al cual se aplicó una dosis del extracto mencionado. Al grupo Testigo II y el grupo comparativo de la ranitidina exhibieron 05 animales con lesiones leves y moderadas y no presentaron lesiones con grado severo, posiblemente se debió a la doble dosis del extracto que recibió el grupo Testigo II el cual repotenció el grado gastroprotector de la herida cuya propiedad fue activar, fortalecer y hacer más eficiente el sistema reparador tisular de la pared gástrica (Castañeda, 2005).

En la evaluación macroscópica del grupo I (grupo Testigo) y que no tuvo agente dañino, la mucosa presentó características histológicas normales (figura 1). El efecto de la indometacina se observó en el grupo II (control positivo). Se observó erosiones hemorrágicas múltiples distribuidas por la superficie gástrica, con necrosis en la capa superficial (epitelio y lámina propia) sin llegar a la muscularis mucosae. Infiltrado celular con polimorfonucleares. La lámina propia mostró edema y congestión vascular. Se observó linfocitos y células plasmáticas adherentes a las células epiteliales glandulares (figura 2). El diagnóstico histológico fue gastritis aguda erosiva y hemorrágica del cuerpo con necrosis.

En el grupo III (Experimental 1) que recibió una dosis de *L. esculentum* L. y una dosis de *C. lechleri* L. mas indometacina se observó la mucosa gástrica hiperémica y edematosa con erosiones. Necrosis en la mucosa, con un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y la existencia de hemorragias. La gastritis penetró hasta las glándulas más profundas con atrofia gástrica. En el exudado, se observó fibrina y linfocitos (figura 3). El diagnóstico histológico fue gastritis aguda erosiva y hemorrágica del cuerpo incluyendo lesiones necróticas.

El grupo IV (Experimental 2) que recibió una dosis de *Lycopersicon esculentum* L. y dos dosis de *Croton lechleri* L. con indometacina tuvo edema y congestión intensa que se limitan a la mucosa. Además mostró inflamación de la lámina propia con polimorfonucleares. Se observó marcada atipia celular de carácter regenerativo glandular, tanto en el fondo como en el borde de la lesión (figura 4). El diagnóstico histológico fue gastritis aguda no erosiva del cuerpo. El grupo V (comparativo) que recibió ranitidina (2 ml/ 50 mg) se observó edema moderado y una ligera congestión vascular. El diagnóstico histológico fue gastritis aguda no erosiva antral (Harrington *et al.*, 1981).

Los resultados de este trabajo demostraron que utilizando un extracto de *Lycopersicon esculentum* L. y *Croton lechleri* L. se redujo significativamente el daño gástrico en la mucosa digestiva de las ratas inducido con indometacina en dosis de 100 mg / Kg, 200 mg / Kg y 400 mg / Kg que comparado con la acción de la ranitidina mantuvo en proporciones similares un efecto gastroprotector de 50,19% y 56,36% para el extracto y 65,07% para la ranitidina.

En la evaluación macroscópica cuantitativa, las lesiones en la prevención con solución salina más indometacina alcanzó un promedio  $34,5 \pm 6,78$  % del total de la superficie glandular del estómago, siendo esta cifra muy superior a lo encontrado por Ayala *et al.*(1999) quienes realizando la misma evaluación, pero induciendo la injuria con metanol en la mucosa gástrica encontraron un promedio de  $15,4 \pm 9,50$ ; sin embargo respecto al porcentaje derivado del efecto del extracto fue de 12,4% y 12,6%, siendo superior a lo hallado por los investigadores mencionados (Castillo *et al.*, 2008).

## Conclusiones

En las condiciones experimentales de nuestro laboratorio a 200 mg/Kg y 400 mg/Kg de los extractos utilizados se observó el mejor efecto protector.

El efecto del extracto de *Croton lechleri* L. y *Lycopersicon esculentum* L. en *Rattus rattus* var. albinus tratados con indometacina a una dosis de 75 mg/Kg disminuyó significativamente en un 50,19% y 56,36% las lesiones de la mucosa gástrica.

El extracto de *C. lechleri* L. y *L. esculentum* L. aplicado a *Rattus rattus* var. albinus con daño gástrico, a una y dos dosis posee un notable efecto gastroprotector al presentar su mucosa, ausencia de exudado mucoso y escasa presencia de erosiones ulcerosas.

## Referencias bibliográficas

- Anthony, A.; R. E. Pounder; P. Dhillon; A. J. Wakefield. (1997). Vascular anatomy defines sites of indomethacin induced jejunal ulceration along the mesenteric margin. *Gut* 41: 763-770.
- Ayala, S., D. Díaz; M. Palomino y Armas, J. (1999). Efecto protector de *Croton palanostigma* y *Aloe vera* frente a injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas. UNMSM. Lima-Perú.
- Ayala, S.; H., Jurupe, D., Diaz y O, Lock. (2001). “Efecto protector de látex desecado y fracción alcaloidea de *Croton palanostigma* frente a injuria de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas”. En *Anales Facultad Medicina*, 62(4): 317-324.
- Castañeda, G. (2004). *Acemetacina: Nuevo mecanismo de acción que explica su tolerabilidad gástrica*. México: Edit. Western Pharmacology Society.
- Castell, J. V. y M. Gómez. (1987). Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes. *Photochem Photobiol*, 46 (6), 991-6.
- Castillo, F.; Castillo, E. y Reyes, C. (2008). Efecto protector de *Menta spicata* L. en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus. *Rev. Med. Vallejana*. 5 (2): 110. Trujillo.
- De Robertis, E. D. P. y E. M. F. De Robertis. (2006). *Biología Celular y Molecular*. Buenos Aires, Argentina: Edit. Ateneo.
- Gomollan, F.; Santoria, S.; Ducons, J.; Vera, J. y Montoro, M. (2000). ¿Erradicar *Helicobacter pylori* significa cicatrizar la ulcera duodenal? Resultados de un estudio en nuestro medio. *Revista de Gastroenterología y hepatología*. 22(1):62-65.
- González, L. (2009). Efecto regenerador de *Aloe vera* L. en la pared intestinal de *Rattus rattus* var. albinus con daño gástrico por acción de la indometacina. UNT.
- Harrington SJ, Schelegel JF, Code CF. 1981. The protective effect of sucralfate on the gastric mucosa of rats. *J. Clin Gastroenterol*; 3: 129-34.
- Hippisley, C. y Coupland. (2005). Risk of myocardial infarction in patients Taking Cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: *British Medical Journal*, 330: 1366.
- Miranda, M. y A. Cuellar. (2001). *Farmacognosia y productos naturales*. Cuba: Edit. Félix Varela.
- Nagashima R. (1981). Mechanism of action of sucralfate. *J Clin Gastroenterol*; 3:117-27.
- Pieters, I.; De Bruyne, T., Claeys, M., Vlietinck, A., Calomme, M., Vanden Berghe, D. (1993). Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from south American dragon's blood (*croton* spp) as an inhibitor of cell proliferation. University of Antwerp, Belgium, *J Natural Products*. 56(6):899-906.
- Tarnawsky A, Hollander D, Mach T, Stachura J y Bogdal J. (1984). Effect of sucralfate on normal human gastric mucosa. *Gastroin Endosc*, 30: 15.