

Efecto gastroprotector de extractos de *centaurea calcitrapa*

Toribio, M. S.¹; Toso, R. E.^{1,3}; Skliar, M. I.^{2,3}

¹Cátedra de Farmacología, ²Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa.

³Cátedra de Farmacognosia, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur.

Resumen

Se estudió la actividad gastroprotectora de capítulos desecados de *Centaurea calcitrapa* en ratones a los que se les provocó úlceras someténdolos a estrés por hipotermia e inmovilización. Un grupo de cinco ratones utilizados como control fue administrado vía oral con una mezcla de Tween 80 y carboximetilcelulosa. Otros tres grupos, de igual número de animales, empleando la misma vía de administración, fueron tratados con extractos acuoso, metanólico y clorofórmico, resuspendidos en una mezcla de los excipientes. Los extractos acuoso y metanólico de capítulos secos de *Centaurea calcitrapa* previnieron en un 100% el daño sobre la mucosa gástrica y el extracto clorofórmico en un 96,4% (P<0.01). Estos resultados evidencian la presencia de metabolitos con actividad gastroprotectora en *Centaurea calcitrapa*.

Palabras clave: Asteraceae, *Centaurea calcitrapa*, flavonoides, gastroprotección, lactonas sesquiterpénicas.

Summary

The gastroprotective activity of dried heads of *Centaurea calcitrapa* was studied in mice in whom ulcers had been caused by subjecting them to stress for hypothermia and immobilization. A group of five mice used as control, was administered a mixture of Tween 80 and carboxymethylcellulose by oral via.

Other three groups, of equal number of animals, and using the same administration via, were treated with aqueous, methanolic and chloroformic extracts resuspended in a mixture of the excipients. The aqueous and methanolic extracts of dry heads of *Centaurea calcitrapa* prevented 100% the damage on the gastric mucosa and the chloroformic extracts inhibited 96.4% (P<0.01). These results evidence the metabolites presence with gastroprotective activity in *Centaurea calcitrapa*.

Key words: Asteraceae, *Centaurea calcitrapa*, flavonoids, gastroprotection, sesquiterpene lactones.

Introducción

Centaurea calcitrapa es identificada vulgarmente con el nombre de Abrepuño colorado o Cardo abrepuño, fue declarada “plaga de la agricultura” en el año 1963 y se encuentra principalmente en las Provincias de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fé, Corrientes y Entre Ríos. Es una planta anual o bienal, maleza de alfalfa, trigo, lino y otros cereales finos. Florece en primavera, verano y comienzos del otoño. La medicina popular le atribuye efectos diurético a sus raíces y semillas y febrífugo al jugo de la planta (Marzocca et al., 1993). En España se la utiliza para el tratamiento de la diabetes (Masso et al., 1979) y para curar heridas (Ríos et al., 1987). También la decocción es utilizada para combatir los panadizos (Font Quer, 1995).

Estudios fitoquímicos en *Centaurea calcitrapa* determinaron la presencia de flavonoides, como la apigenina (Frontera et al., 1991) y lactonas sesquiterpénicas (González et al., 1977; Jajupovic et al., 1986) que poseen en su estructura un grupo α -metileno- γ -lactona. Estos compuestos producen una importante acción antiespasmódica disminuyendo el efecto erosivo mecánico, previniendo la formación de úlceras provocadas por estrés (Murakami et al., 1985).

Considerando lo expuesto y que no existe información etnobotánica de *Centaurea calcitrapa* como antiulcerogénica, en el presente trabajo se evaluó la actividad gastroprotectora en ratones.

Material y Métodos

Material vegetal

Se emplearon capítulos de *Centaurea calcitrapa* recolectados en el mes de enero en la zona rural de Trenel, Departamento Trenel, Provincia de La Pampa, Argentina. Un ejemplar fue depositado en el Herbario de la Facultad de Agronomía de la Universidad Nacional de La Pampa, Santa Rosa (SRFA) y registrado como 18-I-2000, M. Toribio 4.

Animales y vías de administración

Se utilizaron 20 ratones hembras *Mus musculus* CF1 de aproximadamente 30 g de peso. A un grupo de 5 ratones se le administró el vehículo constituyendo el grupo control. Otros tres grupos, de igual número de animales, fueron tratados con extractos acuoso (EA), metanólico (EM) y clorofórmico (EC) respectivamente. Todos los grupos fueron administrados por vía oral mediante sonda gástrica inmediatamente antes de ser sometidos a estrés por hipotermia e inmovilización.

Preparación de extractos y dosis

Vehículo: para resuspender los extractos se utilizó como vehículo una solución de carboximetilcelulosa al 0,5% y de Tween 80 al 0,05% (1:1, v/v). Se administró una dosis de 0,5 ml de esta solución a cada ratón del grupo testigo.

Extracto acuoso: se colocaron 5 g de capítulos secos de *Centaurea calcitrapa* en 100 ml de agua destilada en ebullición durante 20 min (2x). Se filtraron por gasa, se juntaron ambos extractos y se llevaron a sequedad con rotavapor a presión reducida. El extracto seco, resuspendido con el vehículo hasta un volumen de 2,5 ml, se administró a razón de 0,5 ml por ratón.

Extracto metanólico: el extracto acuoso obtenido a partir de 5 g de capítulos secos de la planta en la forma antes mencionada fue llevado a sequedad en rotavapor y se retomó con 10 ml de metanol (2x). El producto obtenido se filtró por papel de filtro y se llevó a rotavapor, obteniendo el extracto metanólico seco. Se resuspendió con el vehículo hasta un volumen de 2,5 ml. y se administró 0,5 ml a cada ratón.

Extracto clorofórmico: utilizando cloroformo como solvente de extracción se repitió el mismo esquema indicado para obtener el extracto metanólico.

Método de inducción de úlceras

Las úlceras fueron provocadas sometiendo los ratones a estrés por hipotermia e inmovilización empleando el método descrito por Yesilada *et al.* (1993) con modificaciones (Toso y Skliar, 2000). Los ratones se colocaron en jaulas individuales de 2,2 x 10 cm y se sumergieron en agua a 22° C hasta la altura del cartílago xifoides durante 4,5 h.

Evaluación del daño gástrico

Los animales fueron sacrificados por sobredosis de éter. Los estómagos se insuflaron con 2 ml de agua destilada y fueron extraídos. Se sumergieron en una solución de formol al 10% durante 24 h, se abrieron por la curvatura mayor para observar la presencia de lesiones y se fotografiaron. Se determinó el área ulcerada por medio de un analizador de imágenes. El porcentaje de prevención de formación de úlceras, producidas por los extractos en los distintos grupos tratados con relación al grupo control, se calculó mediante la fórmula $[(AU_{\text{Grupo control}} - AU_{\text{Grupo tratado}}/AU_{\text{Grupo control}}) \times 100]$, siendo AU el área ulcerada promedio de cada grupo expresada en mm^2 .

Resultados

Los ratones del grupo tratado presentaron lesiones ulcerosas diseminadas por toda la superficie de la porción glandular de los estómagos, con el aspecto típico de las úlceras inducidas por estrés.

Los extractos acuosos y metanólico produjeron una protección total en los estómagos de los ratones y sólo en dos animales de los tratados con extracto clorofórmico se observó una pequeña área ulcerada. Los extractos acuoso y metanólico inhibieron la formación de úlceras en un 100%, mientras que el extracto clorofórmico produjo una gastroprotección del 96,4 %.

Tabla 1. Efecto gastroprotector de extracto acuoso, metanólico y clorofórmico de *Centaurea calcitrapa* en ratones sometidos a estrés.

Grupos	Dosis oral ^a (mg/kg)	Area ulcerada ^b (X ± S.D.)	Tasa de prevención de úlceras ^c	Inhibición (%)
Control	–	2,57 ± 1,69	0/5	–
Extracto Acuoso	6930	0,0 ± 0,0	5/5	100
Extracto Metanólico	3330	0,0 ± 0,0	5/5	100
Extracto Clorofórmico	33	0,09 ± 0,01*	3/5	96,4

Efecto gastroprotector de extractos acuoso, metanólico y clorofórmico de *Centaurea calcitrapa* en ratones sometidos a estrés. (a) Cantidad de extracto seco proveniente de 5 g de capítulos secos de *Centaurea calcitrapa* administrado a cada animal. Las dosis expresadas en mg/kg se calcularon a partir del rendimiento del extracto seco que para los extractos acuoso, metanólico y clorofórmico fueron de 20,9; 10,2 y 0,1 % respectivamente; (b) total de la superficie ulcerada de la mucosa gástrica expresada en mm^2 ; (c) número de animales en los cuales el extracto inhibió totalmente la formación de úlceras respecto al total. *Test "t" de Student $P < 0,01$, $n = 5$. Comparación del grupo tratado con extracto clorofórmico respecto al grupo control.

Discusión y Conclusiones

Los solventes fueron seleccionados teniendo en cuenta los estudios fitoquímicos que determinaron la presencia de flavonoides y lactonas sesquiterpénicas, compuestos que son

solubles en metanol y cloroformo respectivamente (Domínguez, 1979).

La acción gastroprotectora que presentan los extractos metanólico y clorofórmico evidencia que los mismos contienen compuestos estructuralmente

diferentes que previenen la formación de úlceras provocadas por estrés.

Estos resultados justifican posteriores estudios fitoquímicos para identificar los compuestos responsables del efecto gastroprotector presentes en los extractos metanólico y clorofórmico de *Centaurea calcitrapa* y su mecanismo de acción.

Bibliografía

Domínguez, X. A. 1979 Métodos de Investigación Fitoquímica. Limusa S. A. México D. F. p. 93-117.

Font Quer, P. 1995 Plantas Medicinales. El Dioscórides Renovado. Labor S. A. Barcelona, España. p. 850-852.

Frontera, M. A.; Tomas, M. A.; Brunengo, M. C.; Badajos, M. A.; Tombesi, O. L.; Ponce, M. A.; Gros, E. G. 1991. Estudio químico de la maleza *Centaurea calcitrapa*. Revista Latinoamericana Química, 22: 29-31.

González, A. G.; Bermejo J.; Massanet, G. M. 1977. Aportación al estudio quimiotaxonómico del género centaurea: determinación estructural de las lactonas sesquiterpénicas presentes en centaureas de Canarias y de la península Iberica. Revista Latinoamericana Química, 8: 176-180.

Jakupovic, J.; Jia, Y.; Pathak, V. P.; Bohlmann, F.; King, R. M. 1986. Bisabolone derivatives and sesquiterpene

lactones from *Centaurea* Species. Planta Medicinales, 5: 399-401.

Marzocca, A.; Mársico, O. J. V.; Del Puerto, O. 1993. Manual de Malezas. Hemisferio Sur. IV Edición Buenos Aires, Argentina. p. 446-448.

Masso, J. L.; Bertran M. L.; Adzet, T. 1979. Chemical and pharmacological study of some *Centaurea* species. Plantas Méd. Phytothér, 13: 41-45.

Murakami, M.; Lam, S. K.; Inada, M.; Miyake, T. 1985. Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after hypothermic restraint stress in rats. Gastroenterology, 88: 660-665.

Ríos, J. L.; Recio, M. C.; Villar, A. 1987. Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish mediterranean area. Journal Ethnopharmacology, 21: 139-152.

Toso, R. E. y Skliar, M. I. 2000. Efecto de la indometacina sobre la citoprotección de extractos de *Centaurea solstitialis* contra úlceras gástricas inducidas por estrés en ratones. Ciencia Veterinaria, 2: 16-20.

Toso, R. E. y Skliar, M. I. 2002. Aislamiento, identificación y cuantificación de compuestos con actividad gastroprotectora presentes en *Centaurea solstitialis*. Ciencia Veterinaria, 4: 17-27.

Yesilada, E.; Sezik, E.; Fujita, T.; Tanaka, S.; Tabata, M. 1993. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. Phytother. Research, 7: 263-265.