



## Artículo original

### REVISTA PERUANA DE MEDICINA INTEGRATIVA

# Efecto de la administración crónica del látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. "sangre de drago" en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*

José Betancur-Badel<sup>1</sup>, Felipe Ríos-Isern<sup>1</sup>, Jorge Villacrés-Vallejo<sup>1,2</sup>, Moisés Mendocilla-Risco<sup>3</sup>, Linder Figueroa-Salvador<sup>4</sup>, Amelia Villar-López<sup>4</sup>, Jose Aranda-Ventura<sup>1</sup>

## Información del artículo

### Historia del artículo

Recibido: 13/03/2017

Aprobado: 30/03/2017

### Autor corresponsal

Jose Aranda Ventura  
Seguro Social de Salud EsSalud  
Instituto de Medicina  
Tradicional (IMET)  
Pasaje San Lorenzo 205 –  
Iquitos, Perú  
065 265 669  
aranven9@yahoo.es

### Financiamiento

Financiado por el Seguro Social  
de Salud - Instituto de Medicina  
Tradicional IMET-EsSalud

### Conflictos de interés

Ninguno

### Citar como

Betancur-Badel J, Ríos-Isern F, Villacrés-Vallejo J, Mendocilla-Risco M, Figueroa-Salvador L, Villar-López A, et al. Efecto de la administración crónica del látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. "sangre de drago" en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*. Rev Peru Med Integrativa.2017;2(1):13-20.

## Resumen

**Objetivo.** Determinar si la administración crónica (90 días) del látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. "sangre de drago" modifica los parámetros hematológicos y bioquímicos en *Rattus norvegicus* var albinus. **Materiales y métodos.** Se utilizó ratas con un peso corporal (p.c.) entre 150 g a 170 g, distribuidos en Grupo A (control) y Grupos B y C (experimentales), de 20 especímenes cada uno (10 hembras y 10 machos) a las que se administró por vía oral NaCl 0,9% y una dosis diaria de 100 y 200 mg de látex liofilizado/kg p.c. respectivamente, durante 90 días. Se tomaron muestras de sangre cada 15 días para determinar parámetros hematológicos (hematocrito, linfocitos, leucocitos y segmentados) y bioquímicos (glucosa, urea, creatinina, colesterol total y perfil hepático). **Resultados.** Todos los valores se encontraron dentro del rango normal. Se hallaron diferencias significativas al comparar los grupos de estudio en los resultados de glucosa (control vs. grupo I:  $p < 0,001$  y grupo II:  $p = 0,003$ ) y creatinina (grupo II vs. grupo I:  $p = 0,008$  y control:  $p < 0,001$ ). Los valores de bilirrubina total y proteínas totales variaron significativamente durante el tiempo de estudio ( $p = 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). El resto de parámetros no presentaron variaciones significativas por grupos ( $p > 0,05$ ). **Conclusión.** El látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. no generó toxicidad en los parámetros hematológicos y bioquímicos estudiados en *Rattus norvegicus* var *Albinus*.

**Palabras clave:** Plantas medicinales; látex/toxicidad; Pruebas de Toxicidad Crónica. (Fuente: DeCS BIREME)

## Effect of chronic administration of latex lyophilised *Croton lechleri* Muell. Arg. "sangre de drago" in *Rattus norvegicus* var. *Albinus*

## Abstract

**Objective.** To determine if chronic administration (90 days) of *Croton lechleri* Muell. Arg. "Sangre de drago" lyophilized latex modifies hematological and biochemical parameters in *Rattus norvegicus* var albinus. **Materials and Methods.** We used rats with a corporal weight (p.c.) between 150 g and 170 g, distributed in Group A (Control) and Groups B and C (experimental), with 20 subjects each one (10 female and 10 male). NaCl 0.9% and a daily dose of 100 or 200 mg/kg p.c. were administered to groups for 90 days. Blood samples were extracted each 15 days in order to determine hematological (hematocrit, lymphocytes, leucocytes and segmented) and biochemical (glucose, urea, creatinine, total cholesterol and hepatic profile) parameters. **Results.** All the values were into normal ranges. Significant differences were found when we compare glucose (Control vs Grupo I:  $p < 0.001$  and Grupo II:  $p = 0.003$ ) and creatinine (Grupo II vs Grupo I:  $p = 0.008$  and control:  $p < 0.001$ ). Total bilirubin and total proteins values changed significantly in study period ( $p = 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). The other parameters did not present significant variations by groups ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** *Croton lechleri* Muell. Arg lyophilized latex didn't generate any toxicity in studied hematological and biochemical parameters in *Rattus norvegicus* var *Albinus*.

**Keywords:** Plants, Medicinal; latex/toxicity; Chronic Toxicity Tests. (Source: MeSH)

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Tradicional (IMET)-Seguro Social de Salud (EsSalud). Iquitos – Perú.

<sup>2</sup> Facultad de Agronomía. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana (UNAP). Iquitos-Perú.

<sup>3</sup> Dirección de Investigación, Gerencia de Medicina Complementaria, Gerencia Central de Prestaciones de Salud, EsSalud. Lima – Perú.

<sup>4</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica – Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo – Perú.

## Introducción

Las plantas medicinales han sido usadas desde el inicio de la humanidad en el tratamiento de enfermedades. La mayoría de estas presentan efectos fisiológicos y farmacológicos múltiples, debido a la presencia de más de un principio activo<sup>(1,2)</sup>. Estudios anteriores han reportado que la fitoterapia (uso de plantas medicinales para tratar enfermedades o promover la salud), siempre se encuentra dentro de las terapias alternativas/complementarias más usadas en diversas enfermedades<sup>(3,5)</sup>. Los problemas relacionados a medicamentos, como reacciones adversas e interacciones de significancia clínica, han llevado a la población a usar la fitoterapia como alternativa terapéutica<sup>(6)</sup>; en este contexto, la Organización Mundial de la Salud viene promoviendo que dicho uso debe ser dentro de los sistemas de salud de manera segura, eficaz y de calidad<sup>(7)</sup>.

El Perú posee una variedad topográfica y diversidad de climas que favorecen la existencia de numerosas plantas que, desde épocas preincas han desafiado a los medicamentos convencionales de síntesis química e inducen la posibilidad de encontrar en la naturaleza la cura de muchas enfermedades<sup>(8)</sup>.

La sangre de drago (*Croton lechleri* Muell. Arg.), es un árbol de familia Euphorbiaceae que crece en las regiones templadas de Sudamérica, oriunda de la Amazonía del Perú<sup>(5,7)</sup>. Su corteza contiene esteroides, cumarinas, alcaloides del tipo isoquinolínico y fenantrénico (taspina), flavonoides, taninos, saponinas, antocianinas, proantocianinas 1, 4 y SP-303, triterpenos, mucílagos, compuestos fenólicos, etc.<sup>(9,11)</sup> y secreta un látex de color rojizo que es usado tradicionalmente como cicatrizante<sup>(11)</sup>. Se han realizado estudios de investigación preclínica donde se ha encontrado evidencia del efecto del tratamiento con *Croton lechleri* Muell. Arg en el tratamiento de diarreas, heridas, tumores, úlceras estomacales, infecciones por herpes virus y dolor<sup>(11,14)</sup>. También hay indicios de actividad antitumoral en células HeLa<sup>(16)</sup>.

Se ha investigado la toxicidad aguda del extracto metanólico de las hojas de esta especie<sup>(16)</sup> lográndose calcular una DL50 de 356 mg/kg por vía intraperitoneal y de 500 mg/kg por vía oral. Asimismo, no se ha encontrado toxicidad dérmica con el látex de esta especie a dosis de hasta 2000 mg/kg<sup>(17)</sup>.

Es por ello que el presente estudio tiene como propósito determinar si la administración por 90 días del látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. “sangre de drago”, genera algún tipo de efecto tóxico en *Rattus norvegicus* var. albinus.

## Materiales y métodos

### Material biológico

El material vegetal lo constituye el látex de *Croton lechleri* Muell. Arg. “sangre de drago”, recolectado en horas de la mañana del Jardín Botánico de la Reserva Alpahuayo Mishana del Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana (IIAP), ubicado al noroeste del Perú, cerca de la ciudad de Iquitos. Esta especie fue identificada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional de San Marcos-UNMSM, con el nombre científico *Croton lechleri* Muell. Arg (número de registro 151528). El látex fue sometido a un proceso de liofilización en el Departamento de Farmacognosia del Instituto de Medicina Tradicional (IMET) - EsSalud – Iquitos, Perú.

Se usó como animales de experimentación 60 ratas (*Rattus norvegicus* var. Albinus) de ambos sexos, de 60 días de edad, con peso corporal comprendido entre 150 a 170 g, procedentes del Centro Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Salud (INS) – Ministerio de Salud (MINSA). Lima – Perú.

### Evaluación del potencial tóxico a dosis repetida

Se seleccionaron animales adultos jóvenes, sanos, certificados por el INS y se mantuvieron durante 7 días en condiciones de laboratorio para su adaptación. Fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos; teniendo en cuenta las directrices de la Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)<sup>(18)</sup>. Grupo A (control), formado por 20 ratas (10 machos y 10 hembras), las que fueron tratadas con cloruro de sodio al 0,9%. Grupo B: formado por 20 ratas (10 machos y 10 hembras) que fueron tratadas con 100 mg/kg p.c. de látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. Grupo C: formado por 20 ratas (10 machos y 10 hembras) que fueron tratadas con 200 mg/kg p.c. de látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. A cada espécimen de los diferentes grupos se le asignó un número y una marca de identificación. Los animales se mantuvieron en una sala con temperatura controlada de  $22 \pm 3$  °C, con humedad relativa entre 30 a 70% y un ciclo luz /oscuridad de 12/12 horas.

La administración del cloruro de sodio y el látex liofilizado se realizó por vía oral, una vez al día en horas de la mañana, durante los 90 días, esta se realizó por intubación gástrica mediante cánula especial.

### Toma de muestra y evaluación de pruebas hematológicas y bioquímicas

La evaluación se realizó durante 90 días. La toma de muestras de sangre para los exámenes hematológicos: hematocrito,

leucocitos, linfocitos y neutrófilos segmentados, se realizó en horas de la mañana, antes de la administración de las sustancias en estudio (basal) y los días 15, 30, 45, 60, 75 y 90.

Las muestras de sangre se tomaron de la vena caudal, en capilares heparinizados de 75  $\mu$ L y en láminas portaobjeto; se conservaron en condiciones adecuadas para su procesamiento y análisis. El hematocrito se determinó mediante el método de microhematocrito. El recuento leucocitario circulante se determinó utilizando pipetas de Thomas y una cámara de Neubauer, diluyendo la muestra en líquido de Turk. El recuento diferencial de linfocitos y neutrófilos se realizó en extendido de sangre periférica fijadas con metanol y teñidas con Giemsa 10% en *buffer* fosfato (PBS9 a pH 7,2, durante 45 min, por observación microscópica con objeto de inmersión 100X, examinándose 100 células y calculando posteriormente los valores absolutos.

La toma de muestra de sangre para los exámenes bioquímicos (glucosa, urea, creatinina, fosfatasa alcalina, colesterol total, bilirrubina total, TGO, TGP, y proteínas totales) se realizó en horas de la mañana antes de la administración de las sustancias en estudio (Basal) y los días 15, 30, 45, 60, 75 y 90. Se extrajo 2,5 mL de sangre de cada rata por punción cardiaca y estas muestras fueron centrifugadas por 5 min para obtener el suero, para el procesamiento de la muestra se usó los reactivos Audit y el espectrofotómetro digital Modelo Metrolab 1600 DR.

### Análisis estadístico

Las variables de estudio fueron analizadas mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía, con prueba *post-hoc* de Dunnett, y coeficiente de correlación

lineal ( $R^2$  ajustado) para evaluar si existían diferencias significativas en las mediciones basales de ambos grupos. Seguidamente, se usó la prueba de ANOVA de dos factores para medidas repetidas, para evaluar la diferencia de resultados entre grupos por días de estudio durante la intervención y la prueba de ANOVA de dos factores con múltiples medidas para comparar los resultados con los del grupo control. Se consideró significativo un  $p < 0,05$ , con un nivel de confianza del 95%. Para el cálculo de las pruebas estadísticas se utilizó el programa estadístico STATA v. 13 <sup>®</sup>.

## Resultados

En las comparaciones de la medición basal de las variables de estudio solo se observó diferencia significativa entre los valores de colesterol total entre los grupos de 100 mg/kg y el grupo control ( $p = 0,038$ ). (Tabla 1).

Con respecto a los parámetros hematológicos, se encontró que durante todos los puntos de corte exhibieron valores dentro de la normalidad. Asimismo, después del análisis de ANOVA de dos factores con medidas repetidas y correlación lineal, no se encontraron diferencias significativas entre grupos ni en el tiempo, durante ni después de la intervención. Estas diferencias no se modificaron cuando se introdujo el sexo como una posible variable de control (Tabla 2).

En el caso de las pruebas hepáticas, se encontraron diferencias en el tiempo en el caso de la bilirrubina total ( $p = 0,001$ ) y las proteínas totales ( $p < 0,001$ ); sin embargo, estas diferencias pasaron a valores por encima de 0,05 cuando se evaluó la interacción por grupos. Asimismo, el

**Tabla 1.** Valores basales de los parámetros de estudio y su comparación entre grupos

| Parámetro                    | 100mg/kg            |                     | Valor<br>$p^{(*)}$ | 200 mg/kg           |                     | Valor<br>$p^{(*)}$ | Control             |                     | Valor<br>$p^{(v)}$ |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|                              | Machos              | Hembras             |                    | Machos              | Hembras             |                    | Machos              | Hembras             |                    |
| Leucocitos ( $\times 10^3$ ) | 11 940 $\pm$ 1519,6 | 11 120 $\pm$ 1476,3 | 0,066              | 13 320 $\pm$ 2060,6 | 12 910 $\pm$ 2295,1 | 0,932              | 13 320 $\pm$ 2446,6 | 12 510 $\pm$ 2363,3 | 0,034              |
| Linfocitos (%)               | 72,1 $\pm$ 4,1      | 71,9 $\pm$ 4,0      | 0,995              | 69,1 $\pm$ 3,9      | 72,1 $\pm$ 3,8      | 0,480              | 72,0 $\pm$ 3,7      | 71,8 $\pm$ 4,1      | 0,462              |
| Segmentados (%)              | 27,9 $\pm$ 4,1      | 28,1 $\pm$ 4,0      | 0,995              | 30,9 $\pm$ 3,9      | 27,9 $\pm$ 3,8      | 0,480              | 28,0 $\pm$ 3,7      | 28,2 $\pm$ 4,1      | 0,462              |
| Hematocrito (%)              | 46,8 $\pm$ 2,8      | 43,4 $\pm$ 3,1      | 0,836              | 47,1 $\pm$ 3,8      | 43,1 $\pm$ 3,4      | 0,836              | 45,6 $\pm$ 4,1      | 43,4 $\pm$ 3,5      | 0,847              |
| Glucosa (mg/dL)              | 97,4 $\pm$ 10,8     | 94,1 $\pm$ 11,2     | 0,174              | 100,5 $\pm$ 8,6     | 84,9 $\pm$ 11,1     | 0,487              | 100,6 $\pm$ 8,1     | 101,2 $\pm$ 9,1     | 0,248              |
| Creatinina (mg/dL)           | 0,7 $\pm$ 0,1       | 0,7 $\pm$ 0,1       | 0,107              | 0,7 $\pm$ 0,0       | 0,7 $\pm$ 0,0       | 0,082              | 0,8 $\pm$ 0,1       | 0,7 $\pm$ 0,1       | 0,205              |
| Úrea (mg/dL)                 | 49,2 $\pm$ 1,3      | 45,1 $\pm$ 1,0      | 0,997              | 50,0 $\pm$ 1,2      | 43,6 $\pm$ 1,2      | 0,887              | 50,2 $\pm$ 1,2      | 44,2 $\pm$ 0,9      | 0,908              |
| Colesterol total (mg/dL)     | 90,1 $\pm$ 11,7     | 93,8 $\pm$ 9,6      | 0,038              | 92,2 $\pm$ 10,2     | 97,1 $\pm$ 10,1     | 0,228              | 99,9 $\pm$ 7,9      | 98,7 $\pm$ 9,1      | 0,062              |
| Fosfatasa alcalina (UI/L)    | 409,2 $\pm$ 20,6    | 294,1 $\pm$ 19,9    | 0,870              | 398,1 $\pm$ 16,9    | 300,1 $\pm$ 20,1    | 0,939              | 391,3 $\pm$ 20,3    | 196,4 $\pm$ 16,4    | 0,904              |
| Bilirrubina total (mg/dL)    | 0,3 $\pm$ 0,0       | 0,3 $\pm$ 0,1       | 0,447              | 0,3 $\pm$ 0,1       | 0,4 $\pm$ 0,1       | 0,910              | 0,3 $\pm$ 0,1       | 0,3 $\pm$ 0,1       | 0,540              |
| TGP (UI/L)                   | 41,1 $\pm$ 8,5      | 43,3 $\pm$ 6,7      | 0,966              | 43,3 $\pm$ 6,9      | 41,0 $\pm$ 6,3      | 0,963              | 42,4 $\pm$ 5,9      | 42,8 $\pm$ 5,7      | 0,967              |
| TGO (UI/L)                   | 111,3 $\pm$ 12,3    | 107,1 $\pm$ 12,4    | 1,000              | 107,8 $\pm$ 11,7    | 112,4 $\pm$ 11,3    | 0,947              | 111,1 $\pm$ 11,8    | 107,2 $\pm$ 11,4    | 0,955              |
| Proteínas totales (g/dL)     | 7,2 $\pm$ 0,5       | 7,5 $\pm$ 0,7       | 0,160              | 7,9 $\pm$ 0,7       | 7,7 $\pm$ 0,8       | 0,971              | 7,8 $\pm$ 0,6       | 7,7 $\pm$ 0,8       | 0,116              |

(\*) Prueba de Dunnett entre grupo I y grupo control. <sup>(\*)</sup> Prueba de Dunnett entre grupo II y grupo control. <sup>(v)</sup> Prueba ANOVA de una vía.

**Tabla 2.** Parámetros hematológicos durante y después de la intervención con látex liofilizado de *Croton lechleri*

| Parámetro                      | Días | 100 mg/kg     |               | 200 mg/kg     |               | Control       |               | Valor p (tiempo) | Valor p (tiempo / grupo) | R <sup>2</sup> ajustado |
|--------------------------------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|--------------------------|-------------------------|
|                                |      | Machos        | Hembras       | Machos        | Hembras       | Machos        | Hembras       |                  |                          |                         |
| Leucocitos (x10 <sup>3</sup> ) | 30   | 12 420±2195,8 | 11 580±1658,5 | 12 440±1758,2 | 12 100±1653,9 | 13 480±2569,8 | 12 120±1413,2 | 0,285            | 0,624                    | 0,030                   |
|                                | 60   | 12 000±1355,6 | 11 980±1580,9 | 12 560±2039,1 | 12 310±2460,5 | 12 170±1683,9 | 12 750±3120,6 |                  |                          |                         |
|                                | 90   | 11 640±1985,1 | 11 960±1650,7 | 12 220±1375,8 | 12 400±1769,4 | 12 280±1697,5 | 12 170±2130,7 |                  |                          |                         |
| Linfocitos (%)                 | 30   | 69,1±3,9      | 70,3±3,8      | 70,5±3,6      | 71,0±3,5      | 72,4±3,3      | 71,4±3,7      | 0,130            | 0,979                    | 0,010                   |
|                                | 60   | 70,5±3,6      | 69,6±4,1      | 70,1±3,6      | 70,8±3,7      | 72,2±3,7      | 70,0±4,0      |                  |                          |                         |
|                                | 90   | 70,1±3,6      | 70,3±4,0      | 72,9±3,6      | 71,1±3,6      | 70,8±3,7      | 71,6±3,9      |                  |                          |                         |
| Segmentados (%)                | 30   | 30,9±3,9      | 29,7±3,8      | 29,5±3,6      | 29,0±3,5      | 29,1±3,1      | 29,8±3,6      | 0,151            | 0,977                    | 0,020                   |
|                                | 60   | 29,5±3,6      | 29,6±2,9      | 29,9±3,6      | 29,2±3,7      | 27,8±3,7      | 30,0±4,0      |                  |                          |                         |
|                                | 90   | 29,9±3,6      | 29,7±4,0      | 27,3±3,4      | 28,9±3,6      | 29,2±3,7      | 28,4±3,9      |                  |                          |                         |
| Hematocrito (%)                | 30   | 45,5±2,3      | 43,2±1,4      | 46,1±1,7      | 42,2±2,3      | 43,6±2,1      | 44,1±3,1      | 0,276            | 0,891                    | 0,205                   |
|                                | 60   | 46,2±3,1      | 43,5±3,1      | 47,9±1,6      | 42,8±2,2      | 45,7±3,7      | 44,9±3,2      |                  |                          |                         |
|                                | 90   | 46,7±2,5      | 43,4±2,9      | 45,6±3,9      | 44,1±3,4      | 45,3±3,3      | 43,6±4,4      |                  |                          |                         |

sexo no modificó significativamente los valores p en el caso de la interacción por grupos.

Durante la evaluación de los parámetros bioquímicos, se encontraron diferencias significativas entre grupos en los valores de glucosa, úrea y creatinina ( $p<0,001$ ). En el caso de la glucosa sérica, se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los grupos de experimentación con el grupo control (Grupo

I:  $p<0,001$ ; Grupo II:  $p=0,003$ ). En el análisis de úrea sérica, no se encontraron diferencias significativas al realizar las comparaciones entre grupos con el grupo control. Finalmente, en el caso de la creatinina sérica, se encontraron diferencias significativas en las comparaciones del grupo II con el grupo I ( $p=0,008$ ) y con el grupo control ( $p<0,001$ ), respectivamente. En ninguno de los análisis se encontró influencia aparente del sexo en las probabilidades encontradas (Tabla 4 y Gráfico 1).

**Tabla 3.** Perfil hepático durante y después de la intervención con látex liofilizado de *Croton lechleri*

| Parámetro                 | Días | 100 mg/kg  |            | 200 mg/kg  |            | Control    |            | Valor p (tiempo) | Valor p (tiempo / grupo) | R <sup>2</sup> ajustado |
|---------------------------|------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------------|--------------------------|-------------------------|
|                           |      | Machos     | Hembras    | Machos     | Hembras    | Machos     | Hembras    |                  |                          |                         |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 30   | 0,3±0,0    | 0,3±0,1    | 0,3±0,1    | 0,3±0,0    | 0,3±0,0    | 0,3±0,1    | 0,001            | 0,184                    | 0,091                   |
|                           | 60   | 0,2±0,0    | 0,3±0,1    | 0,3±0,1    | 0,3±0,1    | 0,3±0,1    | 0,3±0,0    |                  |                          |                         |
|                           | 90   | 0,2±0,1    | 0,3±0,0    | 0,3±0,0    | 0,3±0,0    | 0,3±0,0    | 0,3±0,0    |                  |                          |                         |
| TGP (U/L)                 | 30   | 40,8±7,1   | 39,4±7,3   | 45,1±6,9   | 44,1±6,5   | 39,1±3,9   | 41,8±6,1   | 0,163            | 0,149                    | 0,050                   |
|                           | 60   | 44,0±7,1   | 45,3±4,7   | 40,4±4,3   | 42,2±5,3   | 46,9±6,5   | 43,2±5,1   |                  |                          |                         |
|                           | 90   | 41,9±6,1   | 41,0±4,5   | 41,7±2,6   | 41,4±6,3   | 42,9±6,5   | 42,1±3,2   |                  |                          |                         |
| TGO (U/L)                 | 30   | 105,7±10,0 | 109,5±15,1 | 98,9±7,9   | 114,6±12,5 | 109,5±8,0  | 101,9±12,3 | 0,241            | 0,535                    | 0,026                   |
|                           | 60   | 99,7±7,8   | 105,6±6,6  | 95,6±9,5   | 104,1±8,5  | 106,3±10,8 | 106,0±7,7  |                  |                          |                         |
|                           | 90   | 111,1±10,9 | 107,8±7,8  | 104,4±11,1 | 106,4±9,6  | 105,6±9,6  | 107,7±6,7  |                  |                          |                         |
| Proteínas totales (g/dL)  | 30   | 7,6±0,5    | 7,6±0,7    | 7,1±0,6    | 7,5±0,3    | 7,7±0,5    | 7,5±0,3    | <0,001           | 0,256                    | 0,111                   |
|                           | 60   | 7,8±0,4    | 7,8±0,6    | 7,7±0,4    | 7,5±0,5    | 7,6±0,5    | 7,6±0,5    |                  |                          |                         |
|                           | 90   | 7,2±0,4    | 7,2±0,6    | 7,3±0,7    | 7,2±0,7    | 7,3±0,3    | 7,2±0,7    |                  |                          |                         |

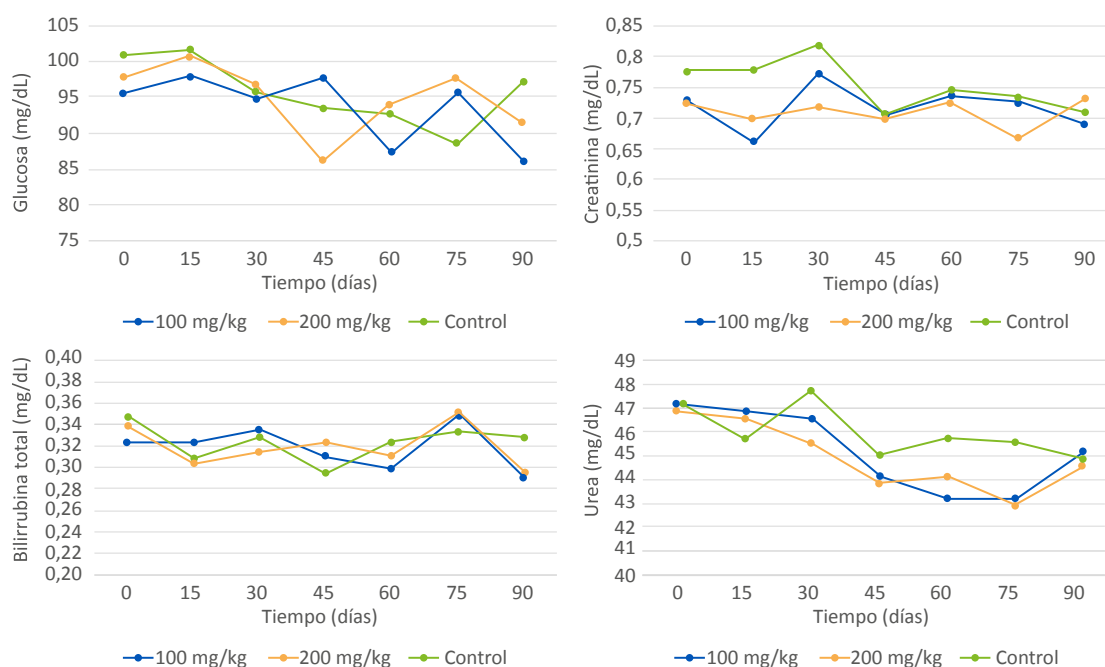
**Tabla 4.** Parámetros bioquímicos durante y después de la intervención con látex liofilizado de *Croton lechleri*

| Parámetro                | Días | 100 mg/kg  |            | 200 mg/kg  |            | Control    |            | Valor p (tiempo) | Valor p (tiempo/grupo) | R2 ajustado |
|--------------------------|------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------------|------------------------|-------------|
|                          |      | Machos     | Hembras    | Machos     | Hembras    | Machos     | Hembras    |                  |                        |             |
| Glucosa (mg/dL)          | 30   | 89,2±8,8   | 100,4±7,2  | 95,6±8,6   | 97,9±5,3   | 92,3±6,9   | 99,5±9,8   | <0,001           | <0,001                 | 0,133       |
|                          | 60   | 85,0±9,7   | 90,1±8,64  | 88,4±7,7   | 99,3±9,7   | 95,2±7,5   | 90,2±8,3   |                  |                        |             |
|                          | 90   | 91,2±7,3   | 80,8±6,6   | 89,9±7,9   | 93,6±10,8  | 102,0±8,2  | 92,2±9,1   |                  |                        |             |
| Úrea (mg/dL)             | 30   | 48,8±1,5   | 44,2±0,7   | 47,8±1,3   | 43,3±0,5   | 52,5±0,9   | 43,0±0,9   | <0,001           | <0,001                 | 0,793       |
|                          | 60   | 43,6±1,3   | 42,8±1,1   | 45,9±1,0   | 42,9±0,7   | 48,5±0,9   | 42,9±0,7   |                  |                        |             |
|                          | 90   | 48,1±1,3   | 42,3±0,4   | 45,8±0,8   | 42,7±0,8   | 47,0±0,7   | 42,7±0,7   |                  |                        |             |
| Creatinina (mg/dL)       | 30   | 0,7±0,0    | 0,8±0,0    | 0,7±0,0    | 0,6±0,0    | 0,8±0,1    | 0,7±0,0    | <0,001           | <0,001                 | 0,297       |
|                          | 60   | 0,6±0,1    | 0,8±0,0    | 0,7±0,0    | 0,7±0,1    | 0,7±0,1    | 0,7±0,1    |                  |                        |             |
|                          | 90   | 0,6±0,1    | 0,7±0,1    | 0,8±0,1    | 0,7±0,1    | 0,7±0,0    | 0,6±0,1    |                  |                        |             |
| Fosfatasa alcalina (U/L) | 30   | 384,1±16,8 | 296,6±17,0 | 403,9±12,8 | 308,8±19,0 | 386,5±17,5 | 295,9±15,4 | 0,416            | 0,062                  | 0,899       |
|                          | 60   | 407,9±11,7 | 302,4±17,0 | 406,8±10,4 | 289,2±14,4 | 393,6±15,5 | 294,4±17,2 |                  |                        |             |
|                          | 90   | 406,3±7,4  | 292,9±18,5 | 395,1±16,1 | 193,2±18,8 | 392,1±15,1 | 296,6±17,1 |                  |                        |             |
| Colesterol (mg/dL)       | 30   | 89,7±9,2   | 88,6±8,5   | 89,9±5,1   | 96,9±7,7   | 94,7±6,9   | 95,2±7,1   | 0,002            | 0,598                  | 0,108       |
|                          | 60   | 89,3±7,4   | 90,3±9,3   | 96,0±8,1   | 98,2±4,0   | 95,9±4,1   | 94,8±9,4   |                  |                        |             |
|                          | 90   | 82,1±7,4   | 92,6±6,1   | 92,3±7,9   | 95,6±8,1   | 93,4±6,9   | 99,8±8,3   |                  |                        |             |

## Discusión

Los parámetros hematológicos estudiados no han variado significativamente y todos se encontraron dentro de los

rangos normales (a dosis de 100 y 200 mg/kg de p.c. de látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg.). Si bien en el caso del hematocrito se encontraron variaciones de  $\pm 1\text{-}2\%$ , esto se puede atribuir a la influencia de otros

**Gráfico 1.** Evolución de parámetros bioquímicos en función al grupo y al tiempo. A. Valores de glucosa sérica (mg/dL), B. Creatinina sérica (mg/dL), C. Bilirrubina total (mg/dL), D. Úrea (mg/dL)

factores como el grado de hemoconcentración, edad, sexo, raza y funciones del animal<sup>(16)</sup>.

En referencia a los otros parámetros hematológicos como los leucocitos, linfocitos y neutrófilos, además de que sus variaciones pueden estar relacionadas a los factores antes mencionados, en un estudio anterior de Chen ZP et al.<sup>(19)</sup> se mostró que el látex de “sangre de drago” presenta actividad antibacteriana y un ligero incremento sobre la proliferación de células endoteliales. Además, se conoce que *Croton lechleri* Muell. Arg es un buen inmunomodulador<sup>(20)</sup>, a través de la posible inhibición de la vía del complemento, lo que podría explicar la disminución (aunque no significativa) de las cifras de leucocitos en general.

Con relación al perfil hepático, no se han encontrado otros estudios que abarquen el efecto del látex liofilizado de la especie vegetal en estudio, sin embargo, productos derivados como el Crofelemer<sup>®</sup> registran dentro de sus posibles efectos adversos el incremento de los niveles de bilirrubina total<sup>(21)</sup>, a diferencia de lo encontrado en el presente estudio. Esto se podría explicar debido a que Crofelemer<sup>®</sup> es solo una proantocianidina oligomérica aislada del látex de *Croton lechleri*, el cual también contiene otros compuestos como la taspina (alcaloide) y lignanos<sup>(22)</sup>.

Cabe destacar el comportamiento en el tiempo que este látex liofilizado tiene en los niveles de urea, creatinina y glucosa. Sobre todo en este último caso, se observa (Gráfico 1) el comportamiento de la dosis de 100 mg/kg, la cual es significativamente menor en comparación al grupo control a los 90 días. Sin embargo, estos valores aún se encuentran dentro de la normalidad y no se ha encontrado en la búsqueda bibliográfica algún estudio que investigue si la administración de este látex puede tener algún efecto en la glicemia.

Los resultados mostrados, asociado al no hallazgo de mortalidad en los animales de experimentación, concuerdan con los resultados encontrados por Ríos IF et al.<sup>(23,25)</sup>, en dosis de 150 - 2000 mg/kg por tiempos mayores a los 30 días (vía oral e intraperitoneal); por Nonato et al.<sup>(26)</sup>, en aplicación

dérmica por 14 días, y por Chen et al.<sup>(19)</sup> quienes reportan ausencia de citotoxicidad *in vitro* de la resina, en un modelo de citotoxicidad, con un IC<sub>50</sub> mayor de 900 µg/mL. Asimismo, Bussmann et al.<sup>(27)</sup> no encontraron signos de toxicidad en el uso de extracto acuoso en *Artemia salina*. Sin embargo, existen estudios de toxicidad subcrónica, como el realizado por Itokawa et al.<sup>(28)</sup> que ha mostrado citotoxicidad *in vitro* con taspina extraída de *Croton palanostigma*, con una IC<sub>50</sub> de 0,39 µg/mL, contra células KB y 0,17 µg/mL contra células V-79. Asimismo, Ayala et al.<sup>(29)</sup> en un estudio realizado del látex de *Croton palanostigma*, en 30 días, encontraron riesgo de esteatosis hepática a dosis de 1,2 mL/kg.

Como ya se mencionó, se están realizando investigaciones en fracciones activas de alcaloides, antocianidinas e, incluso, con principios activos aislados por completo, como la taspina y SP-303<sup>(30,34)</sup>; los cuales, en algunos casos, han culminado en la producción de fármacos con permiso de la US Food and Drug Administration (FDA), como el caso de Crofelemer<sup>®</sup><sup>(35)</sup>. Sin embargo, los estudios sobre las posibles interacciones y efectos del látex obtenido directamente de *Croton lechleri* aún no han sido concluidos.

Por ello, el presente estudio permitirá realizar otras investigaciones sustentadas en que *C. lechleri* a las dosis estudiadas no produce efectos adversos y, por ser un producto de bajo costo y ampliamente difundido en la medicina tradicional de la Amazonía peruana, e inclusive en otros países, puede servir para investigar experimental y clínicamente su efectividad en patologías específicas (ya que la principal limitación de este estudio es su no extrapolación en seres humanos), así como incrementar la información científica para mejorar los tratamientos disponibles en la actualidad.

Se concluye que la administración crónica del látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg. a las concentraciones de 100 y 200 mg/kg p.c. durante 90 días no generó toxicidad en los parámetros hematológicos (hematocrito, leucocitos, linfocitos y neutrófilos segmentados) y bioquímicos (glucosa, urea, creatinina, colesterol total y perfil hepático) de *Rattus norvegicus* var. Albinus.

## Referencias bibliográficas

1. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. Prim Care. junio de 2017;44(2):217–27.
2. Brambila-Tapia AJL, Rios-Gonzalez BE, Lopez-Barragan L, Saldaña-Cruz AM, Rodriguez-Vazquez K. Attitudes, Knowledge, Use, and Recommendation of

- Complementary and Alternative Medicine by Health Professionals in Western Mexico. *Explore N Y N.* junio de 2016;12(3):180–7.
3. Anbari K, Gholami M. Evaluation of Trends in the Use of Complementary and Alternative Medicine in Health Centers in Khorramabad (West of Iran). *Glob J Health Sci.* 2015;8(2):72–76.
4. Contatore OA, Barros NF de, Durval MR, Barrio PCC da C, Coutinho BD, Santos JA, *et al.* The use, care and policy of complementary and integrative practices in primary health care. *Ciênc Amp Saúde Coletiva.* octubre de 2015;20(10):3263–73.
5. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2000;78(2):252–7.
6. Avello L M, Cisternas F I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Rev Médica Chile.* octubre de 2010;138(10):1288–93.
7. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional (2014-2023) [Internet]. Hong Kong; 2013. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21201es/>
8. Alzamora L, Morales L, Armas L, Fernández G. Medicina Tradicional en el Perú: Actividad Antimicrobiana in vitro de los Aceites Esenciales extraídos de algunas Plantas Medicinales. *Fac Med Perú.* 2001;156–61.
9. De Marino S, Gala F, Zollo F, Vitalini S, Fico G, Visioli F, *et al.* Identification of minor secondary metabolites from the latex of *Croton lechleri* (Muell-Arg) and evaluation of their antioxidant activity. *Mol Basel Switz.* 1 de junio de 2008;13(6):1219–29.
10. Cai Y, Evans FJ, Roberts MF, Phillipson JD, Zenk MH, Gleba YY. Biological and chemical investigation of Dragon's Blood from *Croton* species of South America. Part 1. Polyphenolic compounds from *Croton lechleri*. *Phytochemistry.* 1991;30:2033–2040.
11. Salatino A, Salatino MLF, Negri G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). *J Braz Chem Soc.* 2007;18(1):11–33.
12. Pereira U, Garcia-Le Gal C, Le Gal G, Boulais N, Lebonvallet N, Dorange G, *et al.* Effects of sangre de drago in an *in vitro* model of cutaneous neurogenic inflammation. *Exp Dermatol.* septiembre de 2010;19(9):796–9.
13. Roumy V, Gutierrez-Choquevilca A-L, Lopez Mesia JP, Ruiz L, Ruiz Macedo JC, Abedini A, *et al.* In vitro Antimicrobial Activity of Traditional Plant Used in Mestizo Shamanism from the Peruvian Amazon in Case of Infectious Diseases. *Pharmacogn Mag.* octubre de 2015;11(Suppl 4):S625–633.
14. Jones K. Review of sangre de drago (*Croton lechleri*)-a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research. *J Altern Complement Med N Y N.* diciembre de 2003;9(6):877–96.
15. Alonso-Castro AJ, Ortiz-Sánchez E, Domínguez F, López-Toledo G, Chávez M, Ortiz-Tello A de J, *et al.* Antitumor effect of *Croton lechleri* Muell. Arg. (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol.* 27 de marzo de 2012;140(2):438–42.
16. Cevallos-Verdesoto DO, Jaramillo-Jaramillo C, Cuesta-Rubio O, Zaldua J, García-Simón G, Astudillo LR de. Composición química, actividad cicatrizante y toxicidad del látex de *Croton lechleri*. *Rev Científica.* 2016;26(2):95–103.
17. OECD. Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Human Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2002 [citado 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264078376-en>
18. Chen ZP, Cai Y, Phillipson JD. Studies on the anti-tumour, anti-bacterial, and wound-healing properties of dragon's blood. *Planta Med.* diciembre de 1994;60(6):541–5.
19. Risco E, Ghia F, Vila R, Iglesias J, Alvarez E, Cañigual S. Immunomodulatory activity and chemical characterisation of sangre de drago (dragon's blood) from *Croton lechleri*. *Planta Med.* septiembre de 2003;69(9):785–94.
20. Patel TS, Crutchley RD, Tucker AM, Cottreau J, Garey KW. Crofelemer for the treatment of chronic diarrhea in patients living with HIV/AIDS. *HIV/AIDS Auckl NZ.* 15 de julio de 2013;5:153–62.
21. Risco E, Vila R, Henriques A, Cañigual S. Bases químicas y farmacológicas de la utilización de la sangre de drago. *Rev Fitoter.* 2005;5(2):101–14.
22. Ríos IF, Mestanza D, Nonato RL. Estudio del potencial tóxico dérmico, por el método de Dosis Límite de *Croton lechleri* Muell-Arg. Iquitos-Perú: Dpto de Farmacología y Toxicología –Instituto de Medicina Tradicional- EsSalud; 2000.
23. Ríos IF, Gómez AM, Chumbe RJM. Evaluación de la toxicidad a dosis repetida del látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell-Arg. Iquitos-Perú: Dpto de Farmacología y Toxicología –Instituto de Medicina Tradicional- EsSalud; 1999.
24. Ríos IF. Evaluación de la toxicidad Aguda a Dosis Límite y CTA, por vía oral en ratones y ratas albinas del látex acuoso liofilizado de *Croton lechleri* Muell-Arg. (Euphorbiaceae). Iquitos-Perú: Dpto de Farmacología

- y Toxicología –Instituto de Medicina Tradicional-EsSalud; 2003.
25. Nonato RL, Mestanza D, Rios IF. Toxicidad del extracto liofilizado y del látex puro de *Croton lechleri* Muell-Arg. Iquitos-Perú: Dpto de Farmacología y Toxicología –Instituto de Medicina Tradicional- EsSalud; 2001.
26. Bussmann RW, Malca G, Glenn A, Sharon D, Nilsen B, Parris B, *et al.* Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern Peru. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):121–40.
27. Itokawa H, Ichihara Y, Mochizuki M, Enomori T, Morita H, Shiota O, *et al.* A cytotoxic substance from Sangre de Grado. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. abril de 1991;39(4):1041–2.
28. Pío SA, Jurupe H, Díaz D, Lock O, Vega M, Luque J, *et al.* Efecto protector de látex desecado y fracción alcaloidea de *Croton palanostigma* frente a injuria de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas. *An Fac Med.* 7 de abril de 2014;62(4):317–24.
29. Castro JG, Chin-Beckford N. Crofelemer for the symptomatic relief of non-infectious diarrhea in adult patients with HIV/AIDS on anti-retroviral therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(6):683–90.
30. Gao JJ, Tan M, Pohlmann PR, Swain SM. HALT-D: A Phase II Evaluation of Crofelemer for the Prevention and Prophylaxis of Diarrhea in Patients With Breast Cancer on Pertuzumab-Based Regimens. *Clin Breast Cancer.* febrero de 2017;17(1):76–8.
31. Tradtrantip L, Namkung W, Verkman AS. Crofelemer, an Antisecretory Antidiarrheal Proanthocyanidin Oligomer Extracted from *Croton lechleri*, Targets Two Distinct Intestinal Chloride Channels. *Mol Pharmacol.* enero de 2010;77(1):69–78.
32. Fischer H, Machen TE, Widdicombe JH, Carlson TJS, King SR, Chow JWS, *et al.* A novel extract SB-300 from the stem bark latex of *Croton lechleri* inhibits CFTR-mediated chloride secretion in human colonic epithelial cells. *J Ethnopharmacol.* agosto de 2004;93(2–3):351–7.
33. DiCesare D, DuPont HL, Mathewson JJ, Ashley D, Martinez-Sandoval F, Pennington JE, *et al.* A double blind, randomized, placebo-controlled study of SP-303 (Provir) in the symptomatic treatment of acute diarrhea among travelers to Jamaica and Mexico. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2002;97(10):2585–8.
34. US Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [citado 10 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=202292>