



Efecto gastroprotector de un nutraceutico compuesto por *Ocimum micranthum* Willd (albahaca silvestre) frente a úlceras gástricas inducidas por etanol en ratas

 Vilma Herencia Reyes¹, Israel Rivera², Lucy E. Correa López³, Jhony A. De La Cruz Vargas⁴

Información del artículo

Historia del artículo

 Recibido: 17/07/2018
 Aprobado: 20/07/2018

Autor corresponsal

 Jhony A. De La Cruz Vargas
 Av. Benavides 5440. Santiago de Surco. Lima-Perú
 jhony.delacruz@urp.edu.pe

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Se informa que las muestras del nutraceutico de estudio se recibieron de Ishcatul® de México para fines de investigación, sin costo alguno.

Citar como

 Efecto gastroprotector de un nutraceutico compuesto de *Ocimum micranthum* Willd (Albahaca silvestre). Rev Peru Med Integrativa.2018;3(2):91-7.

Resumen

Objetivo: Investigar el efecto de los extractos acuosos en infusión y cocimiento de un nutraceutico compuesto de *Ocimum micranthum* Willd (ISHCATUL®), en un modelo de ulcera gástrica inducida con etanol en ratas. **Materiales y Métodos:** Estudio experimental. Se distribuyeron 25 ratas machos en cuatro grupos de estudio: 1) Control Negativo (Suero fisiológico 0.9% 1mL/100 g); 2) Control Positivo (Sucralfato 500 mg/Kg); 3) Experimental 1 (Cocimiento a dosis 1mL/100 g); y 4) Experimental 2 (Infusión a dosis 2mL /100 g). Adicionalmente se utilizó una rata como blanco, para poder realizar comparaciones mediante la visualización directa del tejido gástrico. Se indujo ulcera gástrica mediante la administración intragástrica de Etanol absoluto al 75% 1 mL/100g. Se realizó una observación directa de características macroscópicas con las que se calculó el índice ulceroso y porcentajes de inhibición de ulcera gástrica. **Resultados:** El grupo de tratamiento 1 y 2 obtuvieron un porcentaje de inhibición de 35.2% y 21.2 %, lo que no fue superior comparado con el 75% obtenido por el grupo que recibió sucralfato. **Conclusión:** Se encontraron efectos gastroprotectores en los grupos de estudio que recibieron decocto (a 1 mL/mg) e infusión (a 2mL/mg) de un nutraceutico compuesto de *Ocimum micranthum* Willd (Albahaca salvaje), en modelos experimentales de inducción de ulcera gástrica por etanol al 75%, que no fueron superiores a los controles positivos.

Palabras Clave: Ocimum/uso terapéutico; Úlcera gástrica/terapéutica; Experimentación animal; Sucralfato; Suplementos Herbales (Fuente: DeCS).

Gastroprotective effect of an *Ocimum micranthum* Willd nutraceutical product in ethanol-induced gastric ulcer in rats

Abstract

Objective: To investigate the effect of aqueous extracts on infusion and decoction of an *Ocimum micranthum* Willd nutraceutical (ISHCATUL®), in a model of gastric ulcer induced by ethanol in rats. **Materials and Methods:** An experimental study. Twenty-five male rats were distributed in four study groups: 1) Negative Control (Saline solution 0.9% 1mL / 100 g); 2) Positive Control (Sucralfate 500 mg / Kg); 3) Experimental 1 (Decoction at a dose of 1mL / 100 g); and 4) Experimental 2 (Infusion at a dose of 2mL / 100 g). Additionally, a rat was not intervened, in order to make comparisons through direct visualization of gastric tissue. Gastric ulcer was induced by intragastric administration of 75% absolute ethanol (1 mL / 100g). A direct observation was made of macroscopic characteristics through ulcer indexes and percentages of inhibition (Pol) were calculated. **Results:** Experimental 1 and Experimental 2 groups obtained Pols of 35.2% and 21.2%, respectively. However, these results were not superior than Pol obtained by group which received sucralfate (75%). **Conclusion:** Gastroprotective effects were found in experimental groups which received *Ocimum micranthum* Willd nutraceutics decoction (at 1 mL / mg) and infusion (at 2mL / mg), in experimental models of ethanol-induced ulcer gastric ulcer, which were not superior to positive controls.

Keywords: Ocimum/therapeutic use; Stomach Ulcer/therapy; Animal experimentation; Sucralfate; Dietary Supplements (Source: MeSH).

¹ Química Farmacéutica. Facultad de Medicina Humana “Manuel Huamán Guerrero” – Universidad Ricardo Palma (URP).

² Magister en Salud Pública, Universidad de Montemorelos - México.

³ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina Humana “Manuel Huamán Guerrero” – Universidad Ricardo Palma (URP).

⁴ Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina Humana “Manuel Huamán Guerrero” – Universidad Ricardo Palma (URP).

Introducción

La Úlcera péptica, es un término utilizado para referirse al grupo de lesiones ulcerativas que penetra la capa mucosa y en ocasiones la capa muscular del tracto gastrointestinal superior, ya sea en la porción superior del duodeno o en el estómago, del estómago o duodeno, formando una cavidad con inflamación aguda y crónica a su alrededor, siendo esta la principal causa de sangrado digestivo alto ^[1]. Diversos factores de riesgo para úlcera péptica han sido estudiados: el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), tabaquismo activo, tabaquismo inactivo, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Insuficiencia Renal Crónica, enfermedad coronaria, alcoholismo, obesidad y diabetes tipo 2. ^[2,3]

Desde algunos años, ya se reconocen las principales causas de la úlcera péptica, que residen en la infección por *Helicobacter pylori* y el uso desmedido de AINEs ^[4]. Gracias a estos descubrimientos, la tasa de incidencia de esta enfermedad ha descendido gradualmente en las últimas tres décadas; sin embargo, la tasa de mortalidad como consecuencia de úlcera péptica permanece estable ^[5-7]. Esta situación hace que cobre importancia la búsqueda de nuevos agentes que puedan tener efectos gastroprotectores y prevengan la aparición de úlcera péptica; más aún en un contexto en el que las dos principales causas son difíciles de controlar ^[7].

Ocimum micranthum Willd, conocida comúnmente como albahaca del monte, albahaca cimarrona o albahaca silvestre; es una planta herbácea, perteneciente a la familia de las Lamiáceas, originaria de las regiones tropicales y subtropicales de América, cultivada con fines medicinales y/u ornamentales ^[8]. La infusión de esta planta es usada para enfermedades de tipo gastrointestinal como úlceras, gastritis, fiebre intestinal, inflamación; disentería, vómito, dolor de estómago y vermicifugo ^[9].

Estudios previos han mostrado evidencias que el aceite esencial de *Ocimum micranthum* Willd tiene un efecto antioxidante comparable con la de los aceites esenciales de otras especies como *O. basilicum* y *T. vulgaris* ^[10]; una actividad antibacteriana frente a cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas, y actividad antifúngica dosis-dependiente frente a levaduras patógenas y dañinas para los alimentos ^[11].

Adicionalmente, Pinho JP et al han demostrado la capacidad anti-inflamatoria y anti-espasmódica del aceite esencial de *Ocimum micranthum* Willd, a dosis de 15-100 mg/Kg de

peso, en modelos murinos, mostrando efectos en células musculares lisas, en nocicepción e inflamación en general ^[12].

Teniendo como referencia estos antecedentes, el presente trabajo tiene como objetivo investigar el efecto de los extractos acuosos en infusión y cocimiento de un nutraceutico compuesto de *Ocimum micranthum* Willd (ISHCATUL®), en un modelo de úlcera gástrica inducida con etanol en ratas.

Materiales y métodos

Fitofármaco de investigación

Se utilizaron filtrantes de Ishcatul® provenientes de México para fines de investigación. Este compuesto se encuentra clasificado como un nutraceutico de venta libre; así mismo, el productor refiere que están constituidas por *Ocimum micranthum* Willd (Albahaca Silvestre) y son vendidos como coadyuvantes en casos de pirosis o dispepsia en personas sin patologías asociadas ^[13].

Animales de Investigación

Se utilizaron 25 Ratas (*Rattus norvegicus*) machos, con un peso promedio de 200 g, obtenidas del Instituto Nacional de Salud. Estos animales de experimentación fueron alimentados y cuidados en los ambientes del bioterio de investigación de la Universidad Ricardo Palma, y fueron alimentados mediante un régimen *ad libitum*, con tiempos luz-sombra de 12/12.

Después de un periodo de aclimatación (48 h), los animales fueron divididos en cuatro grupos de seis ratas cada una: 1) Control Negativo (Suero fisiológico 0.9% 1mL/100 g); 2) Control Positivo (Sucralfato 500 mg/Kg); 3) Experimental 1 (Cocimiento del nutraceutico a dosis 1mL/100 g); y 4) Experimental 2 (Infusión del nutraceutico a dosis 2mL./100 g). Adicionalmente se utilizó una rata como blanco, para poder realizar comparaciones mediante la visualización directa del tejido gástrico. Los animales de experimentación fueron sometidos a un periodo de ayunas de doce horas, después del cual se procedió a suministrar las intervenciones antes mencionadas con la ayuda de una sonda orogastrica, a excepción de un animal de experimentación (Blanco), que no recibió intervención alguna.

Inducción de Úlcera Gástrica con Etanol 75%

Una hora después de las administraciones profilácticas de las soluciones de los fármacos se inició la inducción de la úlcera gástrica experimental. Se administró vía intragástrica

Etanol absoluto al 75% (1 mL./100g), y después de una hora, se procedió al sacrificio de los animales de experimentación mediante sobredosis de Pentobarbital Sódico 40 mg./Kg.

Seguidamente, se realizó una laparotomía, con la finalidad de extraer y observar los estómagos de las ratas por grupos. Con ayuda de la administración de suero fisiológico, se procedió a retirar el contenido gástrico y se abrió por la curvatura mayor. Se lavó la mucosa gástrica y se extendió para secado. Con ello se pudo observar y determinar el grado de protección de la mucosa producido por las intervenciones de estudio mediante el índice de ulceración (IU) ^(14,15). Este índice se calcula en base a una observación macroscópica, en donde se detectan características como pérdida de pliegues de mucosa, decoloración, edema, hemorragias o aparición de petequias; y se obtiene en forma grupal. Finalmente, se procede a calcular el porcentaje de inhibición (%Inh) mediante la siguiente fórmula:

$$\%Inh = \left[\frac{(IU_{\text{etanol}} - IU_{\text{grupo de estudio}})}{IU_{\text{etanol}}} \right] \times 100$$

El manejo de los animales de experimentación se hizo acorde a las directivas éticas internacionales vigentes en este tema ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾; así mismo, el protocolo de investigación fue

aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma.

Resultados

A la observación macroscópica de los tejidos, se encontró que el control negativo presentó la mayor proporción de observaciones de pérdida de pliegues de la mucosa y úlceras con presencia de erosiones, en promedio. Por otro lado, se encontró presencia de hemorragias en los cuatro grupos de estudio (Tabla N°01)

La observación directa muestra signos de ulceración aguda en el grupo control negativo, a diferencia del control positivo que muestra signos de edematización leve y decoloración de la mucosa. La decoloración de la mucosa se observa también en los grupos experimentales, sin embargo, se encuentra persistencia de lesiones ulcerativas y algunos signos de sangrado en ambos casos (Gráfico N°01).

Con respecto al cálculo del índice de inhibición, con respecto al grupo control negativo, se encontró que los grupos experimentales exhibieron valores de 35.2% y 21.2%, respectivamente. Sin embargo, estos valores no superaron el índice de inhibición evidenciado por el grupo control positivo (75.8%) (Gráfico N°02).

Tabla N°01. Descripción macroscópica de la presencia de úlceras gástricas por grupo de estudio ⁽⁴⁾.

Descripción	Grupos de estudio			
	Control negativo	Control positivo	ISHCATUL® (1mL./100 g)	ISHCATUL® (2mL./100 g)
Perdida de pliegues de mucosa	6 (100,0)	5 (83,3)	3 (50,0)	4 (66,7)
Decoloración de la mucosa	3 (50,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)
Edema	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)
Hemorragias	3 (50,0)	0 (0,0)	5 (83,3)	6 (100,0)
Número de Petequias:				
Hasta 10 petequias	3 (50,0)	1 (17,7)	2 (33,3)	3 (50,0)
Más de 10 petequias	1 (16,7)	2 (33,3)	4 (66,7)	3 (50,0)
Intensidad de la Ulceración				
Úlceras u erosiones hasta de 1 mm ^(*)	3	0,2	0,8	2,5
Úlceras u erosiones mayores de 1 mm ^(*)	2	0	1	0,8
Úlcera perforada	0	0	0	0

⁽⁴⁾ Resultados presentados en números (porcentajes); ^(*) Resultados presentados en promedios.

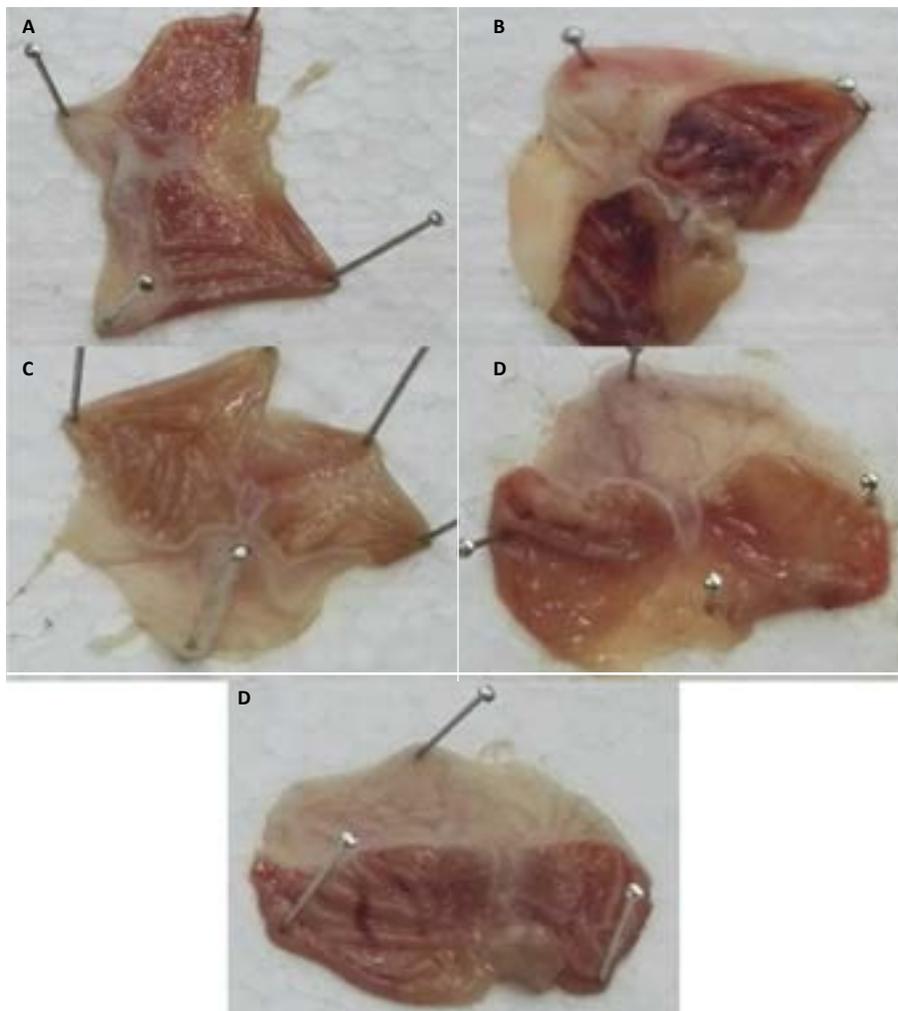


Gráfico N°01. Observación directa de estómagos de modelo experimental por grupo de estudio. A) Blanco; B) Control negativo; C) Control positivo; D) Cocimiento de ISHCATUL® (1mL./100 g); D) Infusión de ISHCATUL® (2mL./100 g).

Discusión

Según los resultados observados en nuestro estudio, tanto de cocimiento como de la infusión del nutraceutico investigado, muestra un cierto efecto inhibitor de la aparición de úlceras gástricas; sin embargo, al ser comparado con el control positivo (Sucralfato), la administración de este nutraceutico no logra efectos comparables ni superiores. Estos resultados son interesantes teniendo en cuenta que este producto se comercializa como un coadyuvante en el tratamiento de síntomas dispépticos y úlceras pépticas^[19].

Como se mencionó previamente, este nutraceutico se compone principalmente de *Ocimum micranthum* Willd, conocida como albahaca, especie vegetal en la que se ha

encontrado múltiples efectos biológicos en forma de aceite esencial, dentro de los que se ha encontrado acciones anti-inflamatorias, antioxidantes y antibacterianas^[20]. Silva *et al*, determinó que el aceite esencial de *Ocimum micranthum* Willd contenía principalmente Eugenol, (E)- β -cariofileno y Bicyclgermacrene^[21]. El eugenol (4-allyl-2-methoxyphenol), es un aceite volátil que suele encontrarse en otras especies del genero *Ocimum*, que se encuentra vinculado a potentes efectos antioxidantes y anti-inflamatorios^[22] and the effect of free radical scavengers is still under debate. The present study investigated the neuroprotective effect of *Ocimum sanctum* (OS. De forma similar, saponinas como (E)- β -cariofileno y Bicyclgermacrene han mostrado tener actividad analgésica en modelos experimentales de dolor neuropatico que utilizaron extractos de otras especies del genero *Ocimum*^[23].

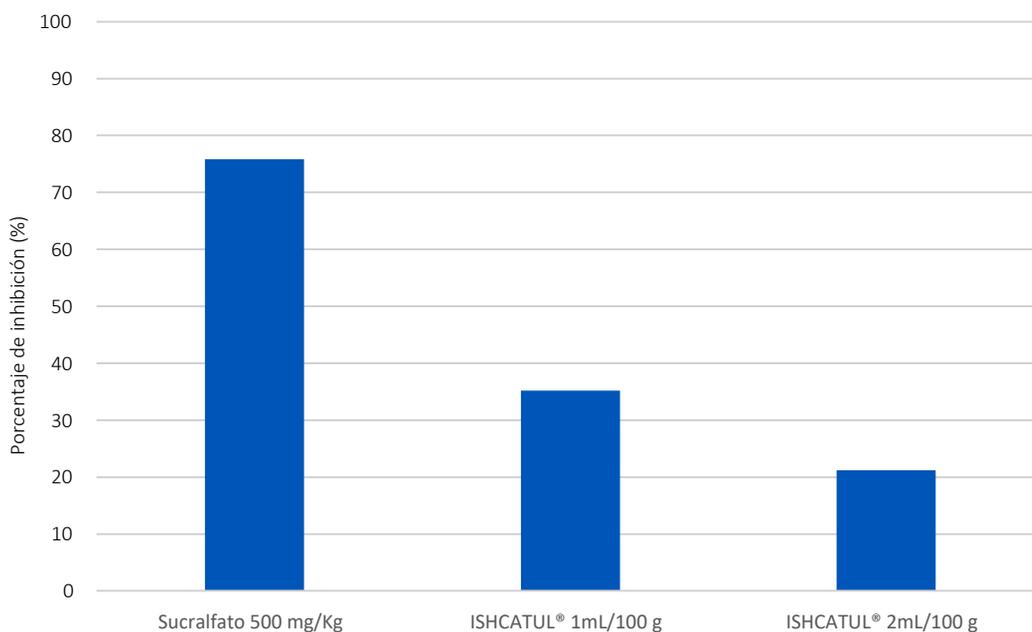


Gráfico N°02. Porcentajes de inhibición de formación de úlcera gástrica por grupos de estudio en comparación al control negativo.

Otro factor a considerar es la forma de preparación de estos extractos. Estudios en otras especies han encontrado que las infusiones suelen mostrar mayor presencia de componentes como polifenoles; mientras que las decocciones evidencian niveles superiores de flavonoides y otros componentes relacionados con actividad antioxidante y anti-inflamatoria [24,25]. Esto es coherente con los resultados encontrados en la presente investigación, en donde el decocto del nutraceutico estudiado fue el que resultó con mayores porcentajes de inhibición en el modelo de inducción de úlceras gástricas con etanol al 75%.

Sin embargo, el género *Ocimum* se caracteriza por las múltiples diferencias encontradas en la eficacia de extractos de la misma especie, pero de diferente origen geográfico. Algunos autores postulan que este factor influye en la composición y concentración de componentes bioactivos que podrían estar involucrados en los efectos biológicos encontrados [26,27]. En esta investigación, si bien esta podría ser una razón que explique los resultados encontrados, se recomienda realizar una caracterización adicional del nutraceutico en estudio, que oriente a los investigadores sobre la concentración real de estos componentes, de acuerdo a la presentación utilizada (capsulas o filtrantes).

Así mismo, se recomienda que futuros estudios incluyan la posibilidad de realizar comparaciones entre extractos puros de la planta en estudio y preparaciones comerciales. Esto debido a que en investigaciones realizadas en otras especies, se han encontrado diferencias (no necesariamente significativas) en los componentes y efectos biológicos, explicadas por la

concentración de otros elementos como azúcares o ácidos grasos insaturados, en preparaciones comerciales [28].

Finalmente, concluimos que se encuentran efectos gastroprotectores en los grupos de estudio que recibieron decocto (a 1 mL/mg) e infusión (a 2mL/mg) de un nutraceutico compuesto de *Ocimum micranthum* Willd (Albahaca salvaje), en modelos experimentales de inducción de úlcera gástrica por etanol al 75%. Sin embargo, estos efectos no lograron ser superiores a la administración de sucralfato 500 mg/kg.

Agradecimientos

A los siguientes colaboradores:

Amado Cornejo, Nathalie Delfina*
 Andrade Acuña, Manuel Alejandro*
 Benavides Luyo, Claudia Elizabeth*
 Chaupi Rojas, Susan*
 Grande Ramírez, Ana Claudia*
 Huamán Cabrera, Maricielo Victoria*
 Méndez Pajares, Angela*
 Prado Asencios, Ety*
 Velásquez Molina, Karla**

* Estudiantes de la Facultad de Medicina Humana "Manuel Huamán Guerrero" – URP

** Estudiante de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Austral de Chile

Referencias bibliográficas

1. Malik TF, Gossman WG. Peptic Ulcer Disease [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citado 2018 dic 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/>
2. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 2016;10(6):723–33.
3. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion 2011;84(2):102–13.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dyspepsia and gastro-esophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-esophageal reflux disease, or both. [Internet]. 2014; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG184>
5. Camacho Mora J. Úlcera Péptica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica 2014;71(609):129–34.
6. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. Gut Pathog 2016;8:8.
7. McJunkin B, Sissoko M, Levien J, Upchurch J, Ahmed A. Dramatic decline in prevalence of Helicobacter pylori and peptic ulcer disease in an endoscopy-referral population. Am J Med 2011;124(3):260–4.
8. O'Leary N. Taxonomic revision of Ocimum (Lamiaceae) in Argentina. The Journal of the Torrey Botanical Society [Internet] 2016 [citado 2018 dic 19]; Available from: <http://www.bioone.org/doi/abs/10.3159/TORREY-D-14-00074.1>
9. Sacchetti G, Medici A, Maietti S, Radice M, Muzzoli M, Manfredini S, et al. Composition and functional properties of the essential oil of amazonian basil, Ocimum micranthum Willd., Labiatae in comparison with commercial essential oils. J Agric Food Chem 2004;52(11):3486–91.
10. Jaramillo C BE, Duarte R E, Delgado W. Bioactividad del aceite esencial de Ocimum micranthum Willd, recolectado en el departamento de Bolívar, Colombia. Revista Cubana de Plantas Medicinales 2014;19(2):185–96.
11. Caamal-Herrera IO, Carrillo-Cocom LM, Escalante-Réndiz DY, Aráiz-Hernández D, Azamar-Barríos JA. Antimicrobial and antiproliferative activity of essential oil, aqueous and ethanolic extracts of Ocimum micranthum Willd leaves. BMC Complementary and Alternative Medicine 2018;18(1):55.
12. Pinho JP de, Silva AS, Pinheiro BG, Sombra I, Bayma J de C, Lahlou S, et al. Antinociceptive and antispasmodic effects of the essential oil of Ocimum micranthum: potential anti-inflammatory properties. Planta Med 2012;78(7):681–5.
13. Ishcatul. Ishcatul (r) [Internet]. 2017; Available from: www.ishcatul.com
14. Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. In Vivo Models Used for Evaluation of Potential Antigastrointestinal Ulcer Agents [Internet]. Ulcers2013 [citado 2018 dic 19]; Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ulcers/2013/796405/>
15. Arab HH, Salama SA, Omar HA, Arafa E-SA, Maghrabi IA. Diosmin Protects against Ethanol-Induced Gastric Injury in Rats: Novel Anti-Ulcer Actions. PLoS One [Internet] 2015 [citado 2018 dic 19];10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378914/>
16. Canadian Council on Animal Care. CCAC guidelines on: euthanasia of animals used in science. Ottawa: Canadian Council on Animal Care; 2010.
17. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. [Internet]. 8ª ed. Washington DC: The National Academies Press; 2011. Available from: <http://nap.edu/12910>
18. The World Medical Association. Declaración de la AMM sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica [Internet]. 2016 [citado 2017 mar 2]; Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-uso-de-animales-en-la-investigacion-biomedica/>
19. Simisalud. Capsulas Ishcatul (r) [Internet]. SIMISALUD2017 [citado 2018 dic 20]; Available from: <https://simisalud.com/products/capsulas-ishcatul>
20. Pandey AK, Singh P, Tripathi NN. Chemistry and bioactivities of essential oils of some Ocimum species: an overview. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2014;4(9):682–94.
21. Silva M, Silva V, José F, Matos A, Roberto P, Lopes O, et al. Composition of essential oils from three Ocimum species obtained by steam and microwave distillation and supercritical CO2 extraction. ARKIVOC 2004;(6):66–71.
22. Ahmad A, Khan MM, Raza SS, Javed H, Ashafaq M, Islam F, et al. Ocimum sanctum attenuates oxidative damage and neurological deficits following focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. Neurol Sci 2012;33(6):1239–47.

23. Kaur G, Jaggi AS, Singh N. Exploring the potential effect of *Ocimum sanctum* in vincristine-induced neuropathic pain in rats. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2010;5:3.
24. Carochi M, Barros L, Bento A, Santos-Buelga C, Morales P, Ferreira ICFR. *Castanea sativa* Mill. Flowers amongst the Most Powerful Antioxidant Matrices: A Phytochemical Approach in Decoctions and Infusions. *BioMed Research International* 2014;(232956):7.
25. Guimarães R, Barros L, Dueñas M, Calheta RC, Carvalho AM, Santos-Buelga C, et al. Infusion and decoction of wild German chamomile: Bioactivity and characterization of organic acids and phenolic compounds. *Food Chemistry* 2013;136(2):947–54.
26. Sarwat D, Srivastava S, Naved T. Diversity analyses in *Ocimum* species: Why and how? *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 2016;8(2):252–62.
27. Uritu CM, Mihai CT, Stanciu G-D, Dodi G, Alexa-Stratulat T, Luca A, et al. Medicinal Plants of the Family Lamiaceae in Pain Therapy: A Review. *Pain Research and Management* 2018;7801543:44.
28. Dias MI, Barros L, Dueñas M, Pereira E, Carvalho AM, Alves RC, et al. Chemical composition of wild and commercial *Achillea millefolium* L. and bioactivity of the methanolic extract, infusion and decoction. *Food Chemistry* 2013;141(4):4152–60.