

ARTÍCULO ORIGINAL

Actividad antipirética de un extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. en ratas de la línea Wistar como modelo experimental

Antipyretic activity of an aqueous extract of *Cecropia peltata* L. in Wistar rats as experimental model

Lic. Miriela Hernández del Río¹

MSc. Arelys Pizarro Espín²

Dra. Yanelis Saucedo Hernández³

Lic. Tania Llerena Bernal⁴

MSc. Maibia Tamayo Irzula⁵

Téc. Freisman Blanco Machado⁶

¹ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Asistente del Departamento de Servicios Farmacéuticos de la Facultad de Tecnología de la Salud "Julio Trigo López" de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Centro de Toxicología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu

² Máster en Medicina Natural y Tradicional. Especialista en Medicina Veterinaria. Centro de Toxicología de Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu

³ Especialista en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Auxiliar de la Universidad Central de Las Villas "Marta Abreu". Universidad Central de Las Villas "Marta Abreu", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu

⁴ Licenciada de Tecnología de la Salud en Laboratorio Clínico. Profesor Instructor de la Facultad de Tecnología de la Salud "Julio Trigo López" de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Centro de Toxicología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu

⁵ Máster en Biotecnología. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Instructor de la Cátedra Militar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Centro de Toxicología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu

⁶ Técnico en Experimentación Animal. Profesor Técnico para la Docencia del Departamento de Farmacología de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Centro de Toxicología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu

RESUMEN

La especie *Cecropia peltata* L. es una planta muy utilizada por la población; se ha mencionado su uso en afecciones que involucran episodios asmáticos o catarrales. El presente estudio se realizó con el objetivo de comprobar experimentalmente, por primera vez, el efecto antipirético atribuible al extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. en ratas; para cumplirlo se realizó un estudio experimental, de ensayo preclínico a doble ciego aleatorizado, mediante la inyección intraperitoneal de una suspensión acuosa de levadura de cerveza en cloruro de sodio al 0.9% como pirógeno exógeno en cuatro grupos de ocho animales cada uno en el Centro de Toxicología de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", de la Ciudad de Santa Clara, <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>

Provincia de Villa Clara, en febrero de 2013. Tres grupos recibieron dosis de 200, 400 y 800mg/Kg del extracto, respectivamente, y un grupo control positivo recibió ibuprofeno (100mg/Kg). Se aplicaron como estadígrafos descriptivos la media y la desviación estándar. La comparación entre los grupos se realizó mediante la aplicación de técnicas no paramétricas y se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney para muestras independientes, con un intervalo de confianza del 95%. Se comprobó el efecto antipirético del extracto de *Cecropia peltata* L. a través de la técnica descrita, en dosis de 200, 400 y 800mg/Kg, con temperaturas finales similares a las del grupo control positivo utilizado. Se pudo concluir que el extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. presentó una actividad antipirética considerable en dosis de 400mg/Kg de peso al compararlo con el fármaco de referencia.

Palabras clave: cecropia (planta), antipiréticos, plantas medicinales

ABSTRACT

Cecropia peltata L. species is a plant used by the population; its use has been mentioned in affections involving asthmatic or catarrhal episodes. The present study was conducted to test experimentally for the first time, the antipyretic effect attributable to the aqueous extract of *Cecropia peltata* L. in rats; to fulfill an experimental study, preclinical double-blind randomized trial was performed by intraperitoneal injection of an aqueous suspension of beer yeast in sodium chloride 0.9% as exogenous pyrogen in four groups of eight animals each in the center of Toxicology, in "Dr. Serafin Ruiz de Zarate Ruiz" University of Medical Sciences of Santa Clara City, Villa Clara Province in February 2013. Three groups received doses of 200, 400 and 800 mg / kg of the extract, respectively, and a positive control group received ibuprofen (100mg / kg). The mean and standard deviation as descriptive statistics were applied. Comparison between groups was performed by applying techniques and nonparametric Kruskal-Wallis and Mann-Whitney test for independent samples were used, with a confidence interval of 95%. The antipyretic effect of *Cecropia peltata* L. extract through the technique described in doses of 200, 400 and 800 mg / kg, with final temperature to the positive control group. It was concluded that the aqueous extract of *Cecropia peltata* L. showed considerable antipyretic activity at doses of 400mg/kg body weight when compared to the reference drug.

Key words: cecropia (plant), antipyretics, medicinal plants

INTRODUCCIÓN

La fiebre ha sido siempre reconocida como una de las más comunes e indiscutibles manifestaciones de enfermedad tanto por médicos, padres o cualquier persona. De igual forma la antipirexis es una de las más antiguas, extendidas y conocidas prácticas terapéuticas.^{1,2}

La mayoría de los fármacos empleados para la disminución de la temperatura pertenecen al grupo farmacológico analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).³ Estos medicamentos constituyen uno de los grupos de fármacos más prescritos y más utilizados en la práctica médica diaria y comparten muchas actividades terapéuticas y efectos colaterales.³ Sus frecuentes reacciones adversas hacen necesaria la búsqueda de nuevas

alternativas de tratamiento; en las plantas medicinales se encuentra una novedosa línea de exploración.

Las plantas medicinales y los medicamentos herbarios constituyen elementos terapéuticos ancestrales que en la actualidad aún son útiles, sobre todo en la atención primaria de salud. El empleo de plantas medicinales y medicamentos herbarios ha tenido un marcado y ascendente auge en el ámbito mundial a partir de que la Organización Mundial de la Salud, en 1977, llamara a introducir recursos medicinales tradicionales en los sistemas de salud.⁴

En este sentido se puede hablar del yarumo, la yagruma o el yagrumo (*Cecropia peltata* L.), que es un árbol ampliamente distribuido a nivel mundial, representativo de la zona intertropical americana, que se extiende desde México hasta América del Sur. Puede llegar a crecer a alturas de más de 2 000 metros sobre el nivel del mar; es un árbol de cinco a 20m de altura y es dioico, es decir, tiene flores masculinas y femeninas en distintos árboles de la misma especie; es notable por su relativa esbeltez, su copa rala y sus grandes hojas de color blanco en la parte inferior; es de crecimiento rápido, sus raíces son superficiales y su vida es corta; puede crecer en cualquier parte.^{5,6}

-Principales componentes activos: la yagruma está compuesta por saponinas, flavonoides, fenoles y taninos (o ambos), triterpenos y esteroides, compuestos reductores, azúcares, lípidos y quercetina, que es usada como fracción activa en la elaboración de tabletas que se emplean como broncodilatadoras.^{7,8}

Entre sus aplicaciones farmacológicas se encuentra el empleo del látex como cáustico y corrosivo contra las verrugas, los callos, los herpes y las úlceras; la corteza es antitusiva y antiblenorrágica, las raíces antibiliosas, el fruto emulsivo y las hojas son analgésicas y antiasmáticas. En general, se plantea que posee propiedades antiestimulantes cardiovasculares y vásculo-arteriales, tónico-capilares y cicatrizantes;^{9,10} sin embargo, a pesar del amplio uso de esta planta en dichas afecciones, no fueron encontradas en la literatura referencias que validen su uso como fitomedicamento antipirético por vía oral, por lo que se requiere profundizar en el estudio farmacológico de esta especie debido a sus componentes activos y a las propiedades farmacológicas descritas anteriormente y se plantea, como hipótesis científica, si el extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. tendría efecto antipirético en un modelo animal.

La siguiente investigación se realizó con el objetivo de comprobar experimentalmente la actividad antipirética atribuible al extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. y de estandarizar la técnica de Adams en ratas de la línea Wistar en el Centro de Toxicología de la Provincia de Villa Clara.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio experimental, de ensayo preclínico a doble ciego aleatorizado, controlado con control positivo. La evaluación de la actividad antipirética del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. se efectuó a través de la técnica de Adams, método utilizado para inducción de la hipertermia en los animales.¹¹ Se utilizaron 32 ratas de la línea hipogénica Wistar, con peso corporal de 180-220g, suministradas por el Centro Nacional para la producción de animales de laboratorio (CENPALAB): se dividieron en cuatro grupos de forma aleatoria conformados por ocho animales cada uno, tres con las dosis del extracto (200, 400, y 800mg/kg) y uno con ibuprofeno (100mg/kg).

En una primera etapa del estudio fueron colectadas hojas de *Cecropia peltata* L. según las normas establecidas. El material vegetal seco y molido (100g) se sometió a una extracción por maceración en un balón con agua en zaranda

continua por 24 horas; posteriormente se filtró para la obtención del extracto acuoso. La mencionada extracción se realizó en los laboratorios de farmacognosia de la Facultad de Química-Farmacia de la Universidad Central de la Provincia de Villa Clara. Se tomaron como parámetros de análisis la determinación de sólidos totales y el pH y se siguieron las especificaciones de la NRSP 310 de 1992.

Se emplearon como modelo biológico ratas macho de la línea isogénica Wistar convenientemente identificadas en las orejas. Los animales se mantuvieron en salas climatizadas a una temperatura (T) de $20 \pm 2^\circ\text{C}$, con una humedad relativa entre 30 y 70% y ciclos de luz/oscuridad de 12/12 horas; recibieron como alimento pienso peletizado esterilizable EMO (Alyco®, CENPALAB) y el agua fue de calidad apta para consumo humano. El acceso a los alimentos y al agua fue a libre demanda. Los animales fueron sometidos a cuarentena e inspección clínica diaria durante cinco días antes del inicio de experimento.

Una vez realizada la distribución aleatoria a los grupos experimentales establecidos los animales se alojaron en cajas T-4 con fondo de rejilla a razón de ocho animales por caja. Se mantuvieron en ayuno durante 24 horas antes de comenzar la experiencia, únicamente tomaban agua a libre demanda.

Seguidamente se midió la temperatura rectal para solo incluir animales sanos en el estudio. La inducción de la fiebre fue realizada mediante el método químico de la inoculación de una suspensión de levadura de cerveza (LC) al 20% en cloruro de sodio al 0.9%; se empleó una dosis de 2g/kg por vía intraperitoneal, según la técnica referida.

La LC se les administró a las 9.00am y la temperatura fue controlada por vía rectal con termómetro de mercurio en grados Celsius ($^\circ\text{C}$); los tiempos de medición fueron: una, dos, cuatro y seis horas post-administración de LC. Después de seis horas se administraron el extracto de *Cecropia peltata* L. a dosis de 200, 400 y 800mg/kg y el fármaco control (ibuprofeno) a 100mg/kg. Pasadas una, dos y 18 horas, post-administración del extracto y el control, se midió la temperatura. La determinación de la fiebre por grupos se realizó en dos días continuos y al tercer día se efectuaron el sacrificio y la observación macroscópica de los órganos.

Se tomó como fiebre un aumento de 1.5°C sobre el valor inicial de la temperatura. La primera toma de T se realizó justo antes de la inoculación de LC para determinar la temperatura basal (T_b); luego se tomó durante los tiempos establecidos. A las seis horas, después de confirmada la inducción de la piresis ($T > 1.5^\circ\text{C } T_b$), se administraron las drogas a evaluar por vía oral mediante cánula intragástrica.

El estudio se realizó de conformidad con la normativa internacional que regula la protección de los animales de laboratorio utilizados con fines experimentales; además, su ejecución fue aprobada por la Unidad de Garantía de la Calidad y el Comité de Ética de la Investigación del Centro de Toxicología de Villa Clara.

Los datos fueron procesados en un microcomputador con sistema operativo Windows⁷ y su tratamiento se realizó mediante el empleo del software de procesamiento estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS.), versión 13.0 para Windows y el procesador de texto Microsoft Word 2010. Los resultados se resumieron en tablas y gráficos estadísticos. Se determinaron las medias y las desviaciones estándar en las distribuciones de frecuencia conformadas.

Para determinar si existían diferencias significativas entre las variables se utilizaron las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney y de

Wilcoxon, con un intervalo de confianza del 95%; se mostró como resultado la significación (p) asociada a sus estadígrafos de cálculo. Para su interpretación se tomaron los siguientes criterios:

Si $p < 0.05$ la diferencia es significativa

Si $p < 0.01$ la diferencia es altamente significativa

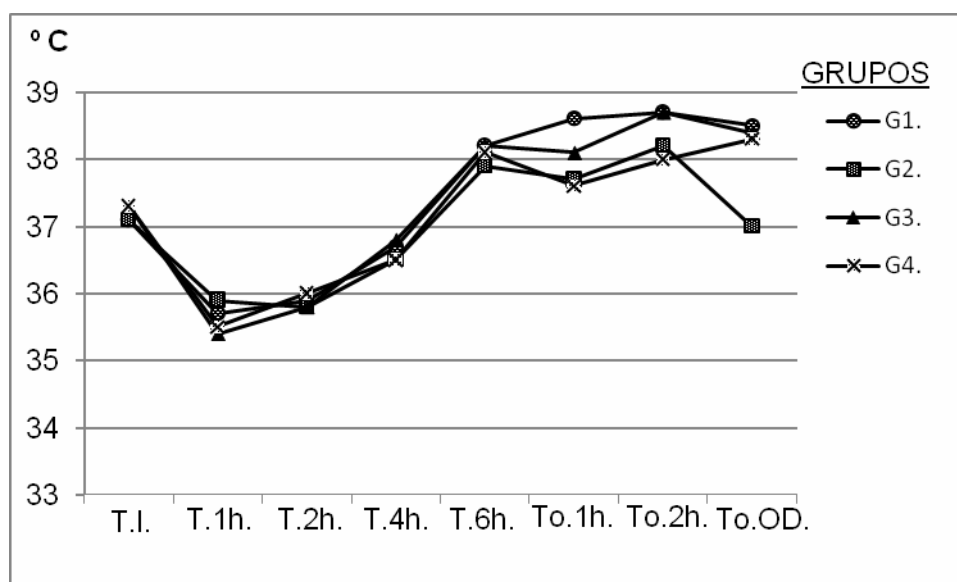
Si $p > 0.05$ no existen diferencias significativas.

RESULTADOS

Los grupos quedaron distribuidos de manera homogénea en cuanto a la fiebre. La piresis comenzó a producirse entre las cuatro y las seis horas después de la inyección con LC.

El gráfico 1 muestra la tendencia en el comportamiento de los tres grupos con dosis de extracto de *Cecropia peltata* L., similar al del fármaco de referencia (ibuprofeno), con una disminución inicial antes de la inoculación del pirógeno y un aumento homogéneo hasta las seis horas en que se administra el extracto. Se puede apreciar que el grupo tratado con 400mg/kg de extracto tiene una disminución de la temperatura mayor a la del ibuprofeno en la última medición.

Gráfico 1. Efecto antipirético del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. a dosis de 200, 400 y 800mg/Kg



DISCUSIÓN

La actividad antipirética de una sustancia puede determinarse mediante varias pruebas que se basan en inocular en el animal una fuente de lipopolisacáridos que actuará como pirógeno exógeno o de la administración directa de un pirógeno endógeno y la posterior medición seriada de la temperatura del animal para valorar su comportamiento en el tiempo. La mayor parte de los métodos de estudio se fundamentan en la determinación del aumento de la temperatura. Las vías de inoculación más utilizadas son la intraperitoneal y la subcutánea. En este estudio se observó un descenso inicial de la temperatura en todos los grupos, para aumentar hasta niveles febriles luego de cuatro a seis horas, de forma similar a como se describe en la literatura.¹² El descenso inicial de la temperatura puede estar en relación con el estrés provocado por la administración intraperitoneal de la levadura de cerveza; después se observa el

<http://www.revactamedicacentro.sld.cu>

ascenso hasta niveles febriles una vez comenzada la síntesis y la actividad de los pirógenos endógenos.

Entre los resultados obtenidos por el extracto acuoso de la planta para el modelo farmacológico de la técnica de Adams pudo observarse que en las condiciones evaluadas las mayores temperaturas se obtuvieron en el grupo que recibió el extracto en dosis de 200mg/kg. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control positivo ($p > 0.05$); tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados a las diferentes dosis ($p > 0.05$). La temperatura final en el grupo tratado con la dosis de 800mg del extracto fue superior a la del grupo que recibió 400mg. Este resultado indica que no existe relación dosis-respuesta en el intervalo de dosis evaluado. Los informes de la literatura plantean que la dosis de *Cecropia peltata* L. propuesta a ser usada en el humano es de 450mg/kg de peso corporal, lo que pudiera explicar que dosis mayores no tienen efecto antipirético.

Es importante hacer notar que los valores de temperatura finales logrados por el extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. resultaron similares a los logrados por el control positivo y, en el caso del grupo tratado con dosis de 400mg/kg, la temperatura final fue menor, lo que puede estar en relación a que la utilización de los AINEs no se recomienda en dosis únicas y, en el caso del ibuprofeno, se recomienda su uso en dosis repetidas cada seis u ocho horas para lograr una actividad antipirética efectiva.¹³

La actividad antipirética mostrada por el extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. en las dosis evaluadas resultó similar a la obtenida por Sara y colaboradores¹⁴ para un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis*; los valores resultaron superiores a los logrados por Juan y colaboradores en extractos etanólicos obtenidos de las hojas de *Maytenus macrocarpa*.¹⁵

Se comprobó que el extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. presenta actividad antipirética, tal efecto pudiera deberse a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas y mediadores de la respuesta inflamatoria (citoquinas) y, por tanto, un efecto antipirético directo. La administración del extracto en dosis de 400mg/kg inhibió en mayor grado el hipertérmico de la LC, con una efectividad superior al ibuprofeno a 100mg/kg. Este estudio permitió, además, la estandarización de la técnica de Adams, adaptada a las condiciones propias del Centro de Toxicología de Villa Clara, y se observó un descenso inicial de la temperatura en todos los grupos, para aumentar hasta niveles febriles luego de cuatro a seis horas de realizado el procedimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, et al. Antipyretic Agents for Preventing Recurrences of Febrile Seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Sep; 163(9): 799-804. doi: 10.1001/archpediatrics.2009
2. Janice E. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics*. 2011; 127: 580-5.
3. Morón RF. Farmacología clínica Morón. La Habana: Ciencias Médicas; 2010.
4. Tomas Roig Mesa J. Plantas Medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Vol II. La Habana: Científico-Técnica; 2008.
5. Como bajar la fiebre. Plantas Curativas Medicinales [Internet]. 2014 [citado 2 Feb 2014]: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://plantasquesanan.blogspot.com/2011/01/como-bajar-la-fiebre.html>

6. Rafaela M. La Yagruma. EcuRed [Internet]. 2014 [actualizado 27 Jul 2014; citado 30 Jul 2014]: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ecured.cu/index.php/Yagruma>
7. Jorge BH. Que es Yagruma Ingenieria en salud integral [Internet]. 2008 [citado 30 Mar 2013]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://vivasinsugar.blogspot.com/2008/02/que-es-el-wereke-nombrecomn.html>
8. CITMATEL. Medicina Verde. Yagruma [Internet]. c 2009 [citado 30 Mar 2013]: [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://consultas.cuba.cu/medicina.php?id_cat=4&&id_clasif=50
9. Abel PC, Marta TG, Armando CC, Juan AA, Cecropia peltata L. Estudios farmacognósticos y de la composición de ácidos grasos libres. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Rev Cubana Farm [Internet]. 2000 May-Ago [citado 30 Mar 2013]; 34(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol34_2_00/far08200.htm
10. Yana GT, Isidoro SC, Ana BB, Dasha FM, Bárbara GN, María AP, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días del extracto acuoso de Cecropia peltata L. (yagruma) en ratas. Cenp: SPRD. CENPALAB. Rev Cubana Plant Medic [Internet]. 2006 Abr-Jun [citado 30 Mar 2013]; 11(25): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962007000100002&script=sci_arttext
11. CYTED. Manual de técnicas de investigación. Proyecto X-I. Búsqueda de principios bioactivos en Plantas de la Región. Subprograma X. Química Fina Farmacéutica. Madrid: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. 1995. p. 81-98.
12. Hormaza IM, Amador CV, Álvarez GB, Rodríguez FM, Barreiro ML, Hernández AIG, et al. Preclinical validation of antinociceptive, antiinflammatory, and antipyretic activities of Cordia martinicensis leave decoction. Rev Cubana Plantas Medicinales [Internet]. 2014 [citado 30 Mar 2013]; 19(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000100005
13. Roberto RB. Fiebre fobia. Rev Cubana Med Milit. 1999; 28(1): 49-54.
14. Sara MM, José PN, Aida CS, Carlos Mr. Actividad diurética y antipirética de un extracto fluido de Rosmarinus officinalis L. en ratas. Rev Cubana de Plantas Medicinales [Internet]. 2004 [citado 30 Mar 2013]; 9(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/img/revistas/pla/v9n1>
15. Juan HR, Evelyn CA, Melissa QR, Andrea LP, Silvana LE, Ahmed PB, et al. Efectos sobre la temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y electrocardiograma de Maytenus macrocarpa (Ruiz & Pav.) Briq (chuchuhuasi). Rev Cubana Plant Medic [Internet]. 2012 Jul-Sep [citado 30 Mar 2013]; 17(3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000300004

En el presente artículo se hace indispensable resaltar la colaboración especial de los estudiantes **Reiner Ruiz Pérez** y **Dagmara Machado García**, pertenecientes a la carrera de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.

Recibido: 12-11-13

Aprobado: 26-3-14

Miriela Hernández del Río. Centro de Toxicología de Villa Clara. Carretera del Acueducto y Circunvalación km 2½. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Teléfono: (53)(42)273236. Correo electrónico: mirielahr@ucm.vcl.sld.cu