



FIGURA 1. Hojas y flores de un ejemplar representativo de la especie *Buddleja globosa* Hope (matico), situado en Cau Cau, Provincia de Puchuncaví, Chile (32°42'39,94" S, 71°29'38,25" O), a 55 m sobre el nivel del mar. Foto: S. Bustamante.

Fundamentación preclínica del uso etnomédico de matico (*Buddleja globosa* Hope)

Sandro Bustamante D.^{a,c}

Natalia Álvarez^a

Rodrigo Mendiburen^a

Francisca Vergara^a

Ivonne Zárate^a

Claudia Collado Q.^{b,c}

Miguel Morales S.^{a,c}

^a Laboratorio de Farmacodinamia y Fitofarmacología, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

^b Departamento de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

^c Sociedad Chilena de Fitoterapia (SOCHIFITO)

Dirección de contacto:

Sandro Bustamante

Laboratorio de Farmacodinamia y Fitofarmacología
Programa de Farmacología Molecular y Clínica
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Casilla 70.000,
Santiago · Chile

Email: sbustama@med.uchile.cl

Resumen

El uso etnomédico de matico (*Buddleja globosa* Hope) es común a Chile, Argentina y Perú, y se remonta a tiempos precolombinos. En Chile, en las culturas mapuche (*pañil*) y aymara (*palquin*), esta planta se utilizó principalmente por su efecto cicatrizante. En medicina popular su uso es variado: aplicación de cataplasmas de hojas y tallos para la curación de heridas y úlceras de todo tipo, la infusión de sus hojas para tratar el dolor de hígado y de vesícula, los ardores o dolencias internas, la disentería, las úlceras de estómago, la sarna y la sífilis. Se han identificado gran variedad de compuestos químicos, siendo los principales flavonoides, terpenos y feniletanoides. Sus propiedades farmacológicas han sido ampliamente estudiadas, destacando su efecto analgésico y antiinflamatorio, inhibiendo tanto COX como 5-LOX, con afinidades muy cercanas a las de ibuprofeno; también posee efectos antioxidantes. Sus efecto farmacológico más destacado (cicatrizante, antiulceroso y gastroprotector) solo tienen evidencia indirecta en el ser humano. El Ministerio de Salud de Chile reconoce al matico como medicamento herbario tradicional, basado en el conocimiento ancestral y la evidencia preclínica. Como actualmente está en desarrollo un estudio clínico pionero en Chile con *B. globosa* Hope como cicatrizante de heridas, patrocinado por FONIS, consideramos importante reunir en esta revisión un esquema de los sitios de acción putativos de matico en el proceso de cicatrización y reparación de tejidos, en base al conocimiento fitoquímico y farmacológico que sustenta el planteamiento de sus propiedades cicatrizantes y antiulcerosas en seres humanos.

Palabras clave

Fitofármaco, matico, pañil, *Buddleja globosa*, herida, cicatrización.

Apoio pré-clínico para uso etnomédico de matico (*Buddleja globosa* Hope).

Resumo

O uso etnomedicinal de matico (*Buddleja globosa* Hope) é comum para o Chile, Argentina e Peru, e remonta aos tempos pré-colombianos. No Chile, a cultura Mapuche (*Pañil*) e aymara (*Palquin*) usam esta planta especialmente por seu efeito de cura de feridas. Em medicina popular usos são variados: Aplicar cataplasma de folhas e caules para a cura de todos os tipos de feridas e úlceras, a infusão de suas folhas para tratar a dor de fígado e vesícula biliar, para a azia ou doenças internas, disenteria, úlceras estomacais, sarna e sífilis. Eles identificaram uma série de compostos químicos, principalmente flavonóides, terpenos e feniletanóides. As suas propriedades farmacológicas foram amplamente estudadas, destacando a sua analgésica e anti-inflamatória, inibir tanto a COX e LOX-5, com afinidades muito próxima da que de ibuprofeno; Ele também tem efeitos antioxidantes. A sua mais importante efeito farmacológico (cicatrização de feridas, anti-úlceras e gastro) apenas foi demonstrada indirectamente. O Ministério da Saúde do Chile reconhece a matico como medicina tradicional à base de plantas, a partir do conhecimento ancestral e evidências pré-clínicas. Como estamos actualmente a desenvolver um estudo inovador clínica no Chile com *Buddleja globosa* esperando para a cura de feridas, patrocinado pela FONIS, consideramos importante reunir nesta revisão um esboço do suposto locais matico ação no processo de cicatrização e reparação tecidual, com base em o conhecimento fitoquímico e farmacológico que sustenta suas propriedades curativas e anti-úlceras em humanos..

Palavras-chave

Phytodrugs, matico, *Buddleja globosa*, cicatrização de feridas.

Introducción

El género *Buddleja* fue originalmente descrito por Linneo ⁽¹⁾. Tiene aproximadamente cien especies, entre árboles y arbustos, distribuidos en las zonas tropicales y templadas de Asia, África y América. La planta chilena matico (*Buddleja globosa* Hope) pertenece a este género, descrita por primera vez por John Hope a fines del siglo XVIII ⁽²⁾ y citada en numerosos escritos de ciencias naturales chilenas, destacando en la obra "Botánica de la Historia de Chile" de Claudio Gay ⁽³⁾ y de Murillo ⁽⁴⁾. Sin embargo, el uso etnomédico de matico se remonta a tiempos precolombinos, tanto en las culturas mapuche (*pañil*) como aymara (*palquin*), principalmente como vulneraria ^(5, 6). Popularmente su indicación de uso es variado,

Preclinical support for ethnomedical use of matico (*Buddleja globosa* Hope).

Abstract

The ethnomedical use of matico (*Buddleja globosa* Hope) is common to Chile, Argentina and Peru, and dates back to pre-Columbian times. In Chile, the Mapuche culture (*Pañil*) and Aymara (*palquin*) use this plant especially as wound healing. Several uses have been described in folk medicine: as poultice, leaves and stems are applied for healing all kinds of wounds and ulcers, whereas the infusion of the leaves is used for the treatment of liver and gallbladder pain, heartburn and other internal ailments, dysentery, stomach ulcers, scabies and syphilis. A variety of chemical compounds have been identified, mainly flavonoids, terpenes and phenylethanoids. The pharmacological properties have been widely studied: it has analgesic and anti-inflammatory properties, inhibiting both COX and 5-LOX, with affinities very close to that of ibuprofen, and It also has antioxidant effects. Its main pharmacological effects as wound healing, anti-ulcer and gastro-protector, have only been demonstrated indirectly in humans. The Ministry of Health of Chile recognizes the matico as traditional herbal medicine, based on the ancestral knowledge and preclinical evidence. A pioneering clinical study is currently being developed in Chile with *B. globosa* as wound healing, sponsored by FONIS. In this paper the possible sites of action of matico in the wound healing and tissue repair processes are reviewed, based on the phytochemical and pharmacological knowledge that sustains its potential healing and anti-ulcer effects in humans.

Keywords

Herbal medicinal product, matico, *Buddleja globosa*, wound healing.

desde curación de heridas y úlceras de todo tipo, mediante la aplicación de cataplasma de hojas y tallos, o en infusión de sus hojas para tratar el dolor de hígado y de vesícula, los ardores o dolencias internas, la disentería, las úlceras de estómago, la sarna y la sífilis ^(7, 8).

Matico (*Buddleja globosa* Hope) es una planta nativa de Chile, Argentina y Perú, aunque en este último país se conoce por matico a la especie *Piper angustifolium* (*Piper aduncum*), un árbol relacionado con la pimienta, al que se le atribuyen también propiedades vulnerarias. En Chile, matico (*B. globosa*) crece en forma silvestre en cerros y quebradas, distribuyéndose desde la Provincia de Choapa (latitud 31° S) hasta la Provincia de Chiloé (latitud 42° S),

desde nivel del mar hasta los 2.000 metros de altitud ^(9, 10). *B. globosa* es un arbusto siempre verde perennifolio, que puede alcanzar los cuatro metros de altura. Tiene tallos su-bleñosos, ramificados desde la base; sus hojas son opuestas de hasta 20 cm de largo, lanceoladas, verdes oscuras, rugosas en la superficie y blanco amarillentas muy vellosas en la cara inferior. Las flores son pequeñas, hermafroditas, de color amarillas o naranjas agrupadas en cabezuelas esféricas de hasta dos centímetros (FIGURA 1). Florecen de primavera a verano y presentan un fruto globoso en forma de capsula de dos valvas y contiene una gran cantidad de semillas muy pequeñas que se dispersan de forma natural por el viento ⁽¹⁰⁾.

Fitoquímica

Se han identificado una serie de compuestos químicos en *B. globosa*, que varían dependiendo del órgano de la planta

estudiado. Una completa revisión de los compuestos identificados fue publicada por Houghton ⁽¹¹⁾ una década atrás y puede ser revisada para mayor detalle. En el matico se han identificado heterósidos feniletanoides, flavonoides y terpenoides (iridoides, sesquiterpenos, diterpenos y triterpenos).

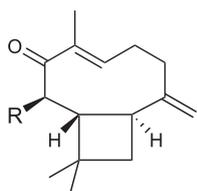
Las hojas, tallos y partes leñosas contienen gran cantidad de los iridoides aucubina y catalpol y estructuras relacionadas; verbascósido (feniletanoide glicosilado), diversos flavonoides (acetina-7-O-rutinósido, apigenina, escutelareína, quercitina), sesquiterpenos (budledinas A, B y C, dihidrobudledina A, budledona B y zerumbona), diterpenos (budlejona y estructuras relacionadas), el bisditerpeno maytenona ^(11, 12) y los triterpenos α y β -amirina.

En las flores, en tanto, se han identificado los triterpenoides lupeol, β -amirina y glutinol; flavonoides como luteolina e hidroxiluteolina; y el esterol condriasterol ^(10, 11, 13).

<p>Nombre científico <i>Buddleja globosa</i> Hope</p> <p>Nombres vernáculos Matico, matico chileno, pañil, palguín. Categoría Planta medicinal, o medicamento herbario tradicional (Resolución Exenta N°548, Ministerio de Salud de Chile, 27/07/2009)</p> <p>Droga vegetal Hoja desecada (<i>Buddlejae globosae folium</i>)</p> <p>Usos tradicionales Preparación: infusión de hojas secas. Uso interno: úlceras digestivas, indigestión, dolor de estómago, disfunción hepática. Uso externo: vulnerario, traumatismos y heridas de la piel.</p> <p>Principales constituyentes Flavonoides (quercetina, acetina-7-O-rutinósido, apigenina, escutelareína, luteolina, hidroxiluteolina) Carotenoides (crocetina) Feniletanoide glicosilado (verbascósido) Diterpenos (budlejona y estructuras relacionadas) Bisditerpeno (maytenona) Triterpenos (α y β-amirina, lupeol, glutinol) Sesquiterpenos (budledinas A, B, C; dihidrobudledina A, budledona B, zerumbona) Esterol (condriasterol)</p>	<p>Acciones farmacológicas (demostradas <i>in vitro</i>) Vulnerario (cicatrizante) Antioxidante Antiinflamatorio y analgésico Gastroprotector Antibacteriano y antifúngico</p> <p>Estudios clínicos No existen estudios clínicos publicados a la fecha. En desarrollo, FONIS SA1212322, "Efficacy of matico (<i>Buddleja globosa</i> Hope) on healing wounds and ulcers: a randomized, comparative, open-label study".</p> <p>Reacciones adversas No descritas</p> <p>Contraindicaciones No descritas</p> <p>Interacciones farmacológicas No descritas</p> <p>Toxicidad Se considera libre de toxicidad. Toxicidad aguda <i>in vivo</i>: extracto etanólico de hojas, sin toxicidad en ratones. Citotoxicidad <i>in vitro</i>: extracto etanólico de hojas, citotóxico a concentración 10 veces superior a la concentración necesaria para inducir proliferación de fibroblastos humanos.</p>
---	---

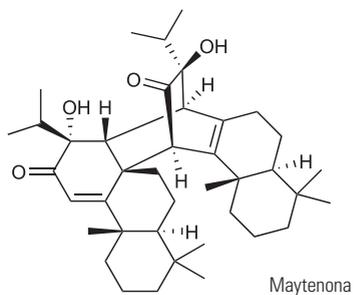
TABLA 1. Ficha monográfica del matico (*Buddleja globosa* Hope).

Sesquiterpenos

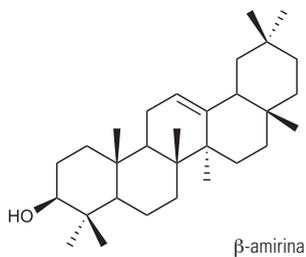
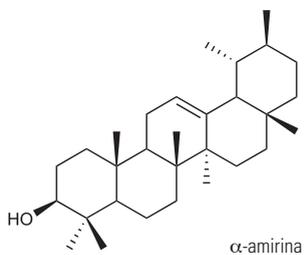


	R
Budledina-A	CH ₃ COO-
Budledina-B	Ho-
Budledina-C	H-

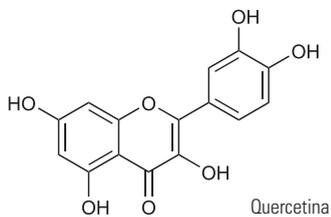
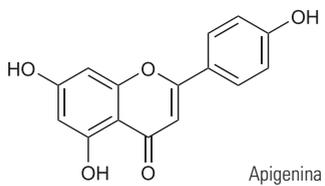
Bisditerpenos



Triterpenos



Flavonoides



Feniletanoides

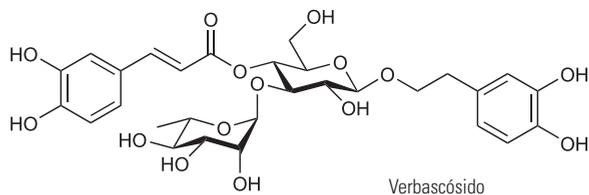


FIGURA 2. Principales constituyentes de la hoja de matico.

Algunos de los constituyentes químicos de las partes aéreas de *B. globosa* muestran una fuerte dependencia estacional. El contenido de verbascósido en extracto metanólico, realizado a partir de colecta de otoño, contiene casi un 50% respecto de su contenido de colecta de verano; sin embargo, el contenido de flavonoides se mantiene constante ⁽¹⁴⁾. Es interesante que en el uso popular del matico se indique que las hojas deben ser recolectadas preferentemente en verano.

Acciones farmacológicas

Las propiedades farmacológicas de *B. globosa* han sido estudiadas por diversos investigadores, esencialmente en Chile. El propósito ha sido buscar sustento básico para explicar los usos populares atribuidos a matico, especialmente debido a que el Ministerio de Salud de Chile indica la infusión de sus hojas para uso principal como vulnerario ⁽¹⁵⁾.

Efecto cicatrizante

La pérdida de integridad de la piel como barrera protectora contra el medio ambiente puede llegar a tener consecuencias graves o incluso de riesgo de muerte, según su extensión o complicaciones agregadas y no controladas. La reparación del tejido cutáneo permite restaurar la función de barrera de la piel. Para ello, la zona dañada debe ser reemplazada por tejido de granulación para formar nuevo tejido conectivo y es necesario que el epitelio se cierre en la zona de la herida para restablecer la función de barrera física. Se reconocen varias fases en la cicatrización, la fase de hemostasia, fase inflamatoria, fase de proliferación, fase de epitelización y fase de remodelación o contracción ⁽¹⁶⁾. No obstante, la temprana fase de inflamación es la predominante, permitiendo la formación de tejido de granulación y el remodelamiento de la cicatriz una vez que el epitelio se cierra sobre la herida. En el tejido de granulación, las células del mesénquima se activan al máximo, hay proliferación celular y se sintetizan grandes cantidades de matriz extracelular. Las células epiteliales también proliferan y migran sobre la matriz provisional que subyace al tejido de granulación, hasta cerrar la herida ⁽¹⁷⁾. Pese a ser un proceso muy controlado, en ocasiones los eventos pueden desencadenar respuestas anormales en la reparación, guiando a la formación de estenosis fibrosas, queloides y adherencias, entre otras anormalidades ^(18, 19).

Varios compuestos de *B. globosa*, actuarían en diferentes fases de la cicatrización, como en la fase de regeneración al estimular la proliferación de los fibroblastos, y en la inflamación local que, al ser regulada, permitiría acelerar y facilitar la cicatrización ^(11, 13).

- *Fase de hemostasia*. Hasta la fecha no se han realizado experimentos conducentes a determinar el rol que extractos de *B. globosa*, o de sus compuestos aislados, tendrían en la activación de los elementos celulares de la sangre, estimulación de la cascada de los factores de la coagulación, en la agregación plaquetaria, o que estimule la formación del tapón hemostático.

- *Fase de inflamación*. Durante esta fase, se puede observar la migración de neutrófilos al sitio de la herida, atraídos por factores quimiotácticos, los que fagocitan bacterias y remueven restos celulares ⁽¹⁶⁾. Consecuencia de lo anterior, se genera gran cantidad de especies reactivas del oxígeno, y se ha implicado a este estrés oxidativo como uno de los factores que enlentecen el proceso de cicatrización e, incluso, que un exceso de estrés oxidativo, llevaría a patologías de la cicatrización de la piel, como son la formación de queloides ⁽²⁰⁾. Existe amplia evidencia que parece sugerir que oxidantes intracelulares tiene un rol en la activación de queratinocitos y en su función celular. Enzimas como ciclo-oxigenasa y NADPH-oxidasa modulan potencialmente las especies reactivas de oxígeno en los queratinocitos humanos ^(20, 21). Uno de los efectos que se le atribuye a *B. globosa* en la cicatrización es la aceleración del proceso. En un reciente estudio, se practicaron incisiones experimentales en la zona dorso cervical de ratas anestesiadas, las que luego fueron tratadas tópicamente con un extracto de hojas de *B. globosa* (18,4 μmol de equivalentes de catequina/Kg, cada 8 h, durante 7 días). Las ratas tratadas, respecto del grupo control, evidenciaron un claro aceleramiento en el proceso de cicatrización, incluyendo la fase de inflamación ⁽²²⁾. Los autores cuantificaron expresión de ciclo-oxigenasa isoforma-2 (COX-2) como marcador de inflamación; el grupo tratado mostró un máximo de expresión de COX-2 a las 24 horas en lugar de las 48 h del grupo control. Los autores atribuyen el adelantamiento de la fase inflamatoria al control del estado redox del tejido en cicatrización por la acción antioxidante del extracto de matico.

- *Proliferación*. Existe bastante evidencia que los queratinocitos estimulan a los fibroblastos para sintetizar factores de crecimiento celular que estimulan la proliferación de los queratinocitos en un modo paracrino mutuo. Más aún, los fibroblastos pueden adquirir un fenotipo de miofibroblastos bajo el control de los queratinocitos. Es un efecto que depende del fino balance entre un ambiente dominado por señales proinflamatorias o por vías del factor TGF-β ⁽¹⁷⁾. Los fibroblastos son las células que participan en la producción de la matriz dérmica, donde depositan una neomatrix provisional de fibronectina y ácido hialurónico, lo que permite

comenzar a sintetizar una matriz de colágeno y continuar con el proceso de cicatrización⁽¹⁸⁾. Así, los modelos de cultivo celular de fibroblastos se han constituido en un sistema que permite representar los complejos procesos de diferenciación de la epidermis⁽²³⁻²⁵⁾.

Se ensayó un extracto hidroalcohólico de hojas de *B. globosa*, estandarizado en catequinas, para determinar su capacidad de influir la fase de proliferación de la cicatrización de biopsias de heridas en ratas⁽²²⁾. Mediante el uso del anticuerpo monoclonal Ki-67, que detecta el antígeno nuclear que se expresa exclusivamente en las células que entran al ciclo celular (fases G1, S, G2 y mitosis), pero no en G0, es posible detectar por inmunohistoquímica aquellas células que completan un ciclo y su expresión proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento del tejido⁽²⁶⁾. Las biopsias de las heridas de ratas tratadas con el extracto de matico mostraron un evidente máximo en la cuantificación del marcador Ki-67 a las 24 y a las 48 horas en tejido de ratas control, evidenciando no solo un claro aumento en la proliferación de fibroblastos, sino que además muestra un adelantamiento del inicio de la fase de proliferación respecto del control, inducido por la acción del extracto polifenólico de matico.

Otro estudio utilizó cultivo de fibroblastos provenientes de biopsias de piel humana de individuos sanos, sometidos a diferentes concentraciones de extractos seriados de matico (*B. globosa*), principalmente extracto metanólico global (MEG) y diclorometano (DCM). Ambos extractos aumentaron significativamente la proliferación de fibroblastos a concentraciones de 10 mg/mL a las 96 horas de cultivo⁽²⁷⁾. Los autores proponen que los triterpenos α y β -amirina, presentes en ambos extractos, serían los responsables del aumento en proliferación celular. No obstante, es también cierto que extractos metanólicos de *B. globosa* contienen además esteroides (estigmasterol, campesterol, β -sistosterol y su glicósido), flavonoides y taninos⁽²⁸⁻³⁰⁾, por lo cual estos compuestos podrían estar contribuyendo al efecto observado. Se ha descrito que el triterpeno asiaticósido, obtenido de extractos de *Centella asiatica*, tiene capacidad de promover la cicatrización de tejidos en diferentes modelos experimentales⁽³¹⁾, sustentando la hipótesis que α y β -amirina de *B. globosa* sean responsables del efecto favorecedor de la proliferación celular.

Por otro lado, el extracto DCM a una concentración de 10 mg/mL entre los días 7 y 9 de cultivo, indujo un aumento de 60% en el depósito de colágeno tipo I respecto del control⁽²⁷⁾. Las demás fracciones, si bien mostraron un efecto similar, ninguna superó el 40% respecto del control.

En tanto, el extracto metanólico fraccionado (10 mg/mL) aumentó la migración celular a las 48 horas y también el depósito de fibronectina entre los días 7 y 9 de cultivo⁽²⁷⁾. Combinando la información de los compuestos presentes en ambos extractos con la eficacia mostrada, es probable que tanto terpenos como esteroides de *B. globosa* sean responsables de inducir los depósitos de colágeno tipo I y de fibronectina.

- **Epitelización.** En la etapa de epitelización, toma una gran importancia la migración de queratinocitos hacia la herida, formando la barrera final sobre el tejido conectivo nuevo, sintetizado por los fibroblastos. Esta capa de queratinocitos controla el estrato basal y genera más queratinocitos indiferenciados los que continúan multiplicándose, y así finalizar con la epitelización *de novo* del lugar de la lesión. Houghton *et al.*⁽³²⁾ utilizaron un extracto acuoso de hoja de *B. globosa* (10 μ g/mL) para evidenciar el rol de matico en esta fase de la cicatrización. Mostraron que el extracto acuoso, respecto al grupo control, fue capaz de aumentar la diferenciación de los queratinocitos humanos normales *in vitro*, evidenciado por un aumento de la producción de la proteína involucrina, marcador de diferenciación temprana y por un aumento en los niveles de citoqueratinas K1 y K10, marcadores de diferenciación tardíos⁽¹⁷⁾. Ya se ha mencionado que los extractos acuosos e hidroalcohólicos de hojas de matico contienen catequinas. Es interesante que resultados similares hayan sido observados con extractos de *Hamamelis virginiana*, en su fracción rica en catequinas⁽³³⁾ y con galato de 3-epigallocatequina de hojas de té verde (*Camelia sinensis*), que aumentan la diferenciación de queratinocitos humanos y aumentan la actividad del promotor de involucrina⁽³⁴⁾, como también del marcador de proliferación transglutaminasa tipo I⁽³⁵⁾. Similares resultados han sido reportados recientemente en extractos hidroalcohólicos de plantas de la medicina tradicional china, atribuyendo los efectos a la presencia de catequinas y sus derivados⁽³⁶⁾. Todos estos resultados sustentan que las catequinas aumentarían la tasa normal de diferenciación y migración de queratinocitos humanos, como ha sido demostrado para *B. globosa*.

- **Remodelación.** Durante esta fase se produce la contracción de la herida y el remodelamiento del tejido, con lo cual la herida adquiere mayor resistencia. Como ya se mencionó, si el proceso induce una contracción exagerada causa cicatrices rígidas las que, dependiendo de la ubicación, podrían limitar el movimiento físico y afectar la estética de

la piel. A nivel celular, son los fibroblastos los que reemplazan el colágeno de la herida y lo contraen.

Houghton *et al.* ⁽³²⁾ demostraron que concentraciones de 50 a 100 µg/mL de extracto acuoso de hojas frescas de *B. globosa*, pueden disminuir la contracción de la red de colágeno *in vitro* en comparación con los controles. Este resultado sugiere que matico puede reducir la contracción de la red de colágeno en la fase final de cicatrización, reduciendo la posibilidad de formación de anomalías en el tejido cutáneo. Similares resultados han sido descritos con un extracto del árbol del pan (*Artocarpus incisus*). El extracto de las partes leñosas del árbol fue capaz de restaurar la capacidad de contraer la red de colágeno de fibroblastos de biopsias tomadas de arrugas de la piel de modo similar a lo que se observa en la red de colágeno de fibroblastos de biopsias de piel sin arrugas ⁽³⁷⁾.

Tomados en conjunto, los resultados muestran que el contenido de polifenoles de *B. globosa* son capaces de mejorar la capacidad de contracción y de reorganización de las fibras de colágeno en la fase final de la cicatrización, con importantes consecuencias de restauración de la funcionalidad y cosméticas. Sin embargo, estas observaciones deben ser confirmadas por medio de ensayos clínicos para determinar la verdadera eficacia *in vivo* en seres humanos. La FIGURA 3 muestra un esquema que resume los sitios putativos de acción y los compuestos responsables de la acción vulneraria de la hoja de matico (*B. globosa*).

Efecto antiinflamatorio y analgésico

Oficialmente en Chile se le reconoce al matico, además de su efecto vulnerario, efectos antiinflamatorio y analgésico ⁽¹⁵⁾. En la medicina tradicional china, otras especies del

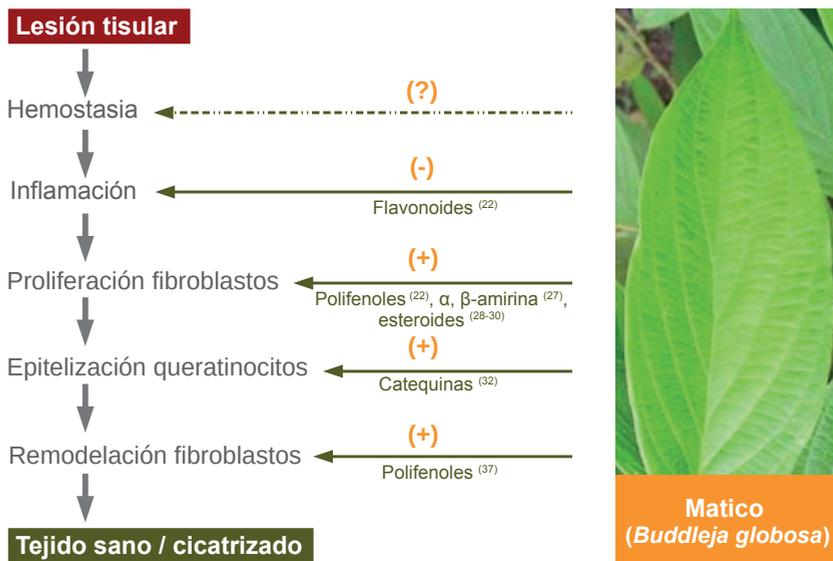


FIGURA 3. Mecanismos de cicatrización putativos de la hoja de matico (*Buddleja globosa* Hope). Cuando el tejido sano es expuesto a un agente que produce daño tisular se produce en la zona afectada una lesión del tejido que compromete su integridad. Si bien las etapas de hemostasia, inflamación, proliferación de fibroblastos, epitelización mediada por queratinocitos y remodelación fibroblástica ocurren con cierta sobreposición temporal para culminar en la reparación del tejido, aquí se muestran de modo secuencial para ilustrar con claridad los sitios de acción putativos de los componentes identificados de extractos de *B. globosa* que promueven la cicatrización de los tejidos dañados. No existe información a la fecha si los componentes del matico tienen alguna acción en la etapa de hemostasia. Se ha postulado que la fracción rica en flavonoides inhibiría la etapa inflamatoria. Polifenoles, terpenos y esteroides estimularían la proliferación de fibroblastos; las catequinas serían responsables de inducir el proceso de epitelización mediada por queratinocitos y la fracción de polifenoles, estimularía la remodelación fibroblástica. Para más detalles, ver descripción en el texto. Los números entre paréntesis indican la referencia.

género *Buddleja* se indican por sus propiedades antiinflamatorias⁽¹³⁾.

En la cascada inflamatoria participan dos vías enzimáticas; esencialmente la vía de la ciclo-oxigenasa (COX), de la que derivan los prostanooides, y la vía de la 5-lipo-oxigenasa (5-LOX) que produce leucotrienos. Diferentes compuestos químicos de plantas con uso medicinal han demostrado ser capaces de inhibir tales vías, entre ellos el kempferol, un constituyente de *B. globosa* con reconocida actividad antiinflamatoria^(11,38). Se ha implicado que los compuestos zerumbona, dihidrobudledina A, budledona A, budledona B, budledinas A, B y C, serían responsables de la acción antiinflamatoria de *B. globosa*. El extracto clorofórmico de la hoja de *B. globosa* (50 µg/mL) inhibe en 100% la actividad de la enzima 5-LOX, en tanto que induce una inhibición de 86,7% de COX-1, ensayado en leucocitos de ratas, un sistema que expresa ambas enzimas. Es interesante hacer notar que ninguna otra especie del género *Buddleja* tiene capacidad para inhibir la vía de la 5-LOX y que solo *Buddleja myriantha* y *B. asiatica* tienen una capacidad similar a *B. globosa* de inhibir COX-1⁽¹³⁾. Si bien son varios los compuestos de *Buddleja* que han demostrado capacidad de inhibir estas enzimas, la budledina A tiene el menor valor de IC₅₀ para COX-1 (13,7 µM), valor comparable al IC₅₀ de ibuprofeno (12 µM)⁽³⁹⁾ y casi 3,2 veces menor que para kempferol (43,82 µM)⁽⁴⁰⁾.

La budledina A, en cambio, es un débil inhibidor de 5-LOX comparado al fármaco zileutón (50,4 µM frente a 4,7 µM, respectivamente)^(13,40). En cambio, luteolina, quercetina y miricetina inhiben 5-LOX con IC₅₀ semejante, o incluso menor, al zileutón (2,25 µM, 3,29 µM, 4,02 µM, respectivamente)⁽⁴⁰⁾.

La estimulación por lipopolisacáridos (LPS) en leucocitos activa receptores "toll-like" que gatillan, como respuesta, el aumento del factor nuclear κB (NF-κB) y señalización vía AP-1, que desencadena la liberación de moléculas proinflamatorias como óxido nítrico, citoquinas y quemoquinas^(41,42). Oh *et al.*⁽⁴³⁾ demostraron que el iridoide catalpósido, compuesto que se encuentra en las hojas de *B. globosa*, inhibe significativamente la producción de óxido nítrico en macrófagos RAW 264.7 estimulados con LPS de modo dependiente de dosis, ya que es capaz de suprimir la expresión de la enzima óxido nítrico-sintasa inducible (iNOS). También se ha demostrado que catalpósido inhibe la activación del factor de transcripción NF-κB inducido por LPS⁽⁴³⁾. Consistente con lo anterior, el extracto acuoso de flores de *Buddleja officinalis*, que contiene un derivado metilado

de catalpósido, es capaz de influenciar la síntesis y liberación de óxido nítrico, iNOS, y factores proinflamatorios que incluyen IL-1β e IL-6 al afectar las vías de transducción de señales intracelular ERK 1/2 y el factor de transcripción NF-κB en células de la microglía BV-2⁽⁴⁴⁾.

Otros compuestos presentes en las hojas de *B. globosa* han mostrado actividad antiinflamatoria en ensayos *in vivo* en ratones. Las α y β-amirinas aisladas del extracto hexánico inhiben en 79% la inflamación inducida por 12-deoxiforbol-13-decanoato (TPA). Otras dos fracciones del extracto hexánico que contenían mezclas de β-sitosterol, estigmasterol, estigmastenol, estigmastanol y campesterol, aislados de la fracción CD4-N, y el glicósido de β-sitosterol proveniente de la fracción CD5-N, indujeron una reducción de la inflamación inducida por TPA de 78,2% y 83,7%, respectivamente⁽⁴⁵⁾.

La inflamación y la nocicepción comparten mecanismos y vías de señalización. Los efectos analgésicos de *B. globosa* se han estudiado en diferentes ensayos *in vivo* en roedores. Extractos metanólicos de hojas de *B. globosa* han mostrado poseer propiedades analgésicas en modelos de dolor térmico y químico; triterpenoides, esteroides, flavonoides y feniletanoides tendrían un rol en disminuir la respuesta nociceptiva en ratones. Los compuestos aislados y purificados del extracto metanólico, verbascósido y 7-*O*-glucosil-luteolina, mostraron tener capacidad antinociceptiva en "tail flick" y "writhing test" comparable a ibuprofeno⁽¹⁴⁾. Administrados por vía tópica, el efecto antinociceptivo de verbascósido y 7-*O*-glucosil-luteolina es comparable, no así por vía oral, ya que verbascósido tiene un mayor efecto que 7-*O*-glucosil-luteolina. Se ha sugerido que el menor efecto antinociceptivo de 7-*O*-glucosil-luteolina se debe a su baja absorción intestinal, y que debería previamente ser desglicosilado por la flora bacteriana a luteolina para ser absorbido^(46,47).

Efecto antioxidante

Ya es bastante aceptado en nuestra moderna medicina occidental que el balance entre oxidación y antioxidación es un concepto clave para mantener saludables a los sistemas biológicos. El estrés oxidativo se define como una condición donde las reacciones oxidativas ocurren en exceso respecto de los mecanismos endógenos antioxidantes y se considera que este proceso es la causa primordial de diversas enfermedades^(48,49). Resultado de lo anterior, los compuestos antioxidantes han sido promocionados como

potenciales soluciones terapéuticas para complicaciones de salud de larga duración.

- *Protección contra el daño provocado por peróxido de hidrógeno.* Fibroblastos dérmicos humanos en cultivo fueron tratados con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en presencia y ausencia de extracto acuoso de hojas de *B. globosa* ⁽²⁹⁾. El extracto mostró tener una fuerte capacidad de protección contra H_2O_2 en concentraciones de 5 $\mu g/mL$ y 10 $\mu g/mL$; a una concentración de 50 $\mu g/mL$, sin embargo, los fibroblastos evidenciaron morfología anormal, por lo que se ha supuesto un efecto de citotoxicidad del extracto a dicha concentración. Extracciones sucesivas permitieron aislar y ensayar compuestos puros, tres flavonoides y dos derivados del ácido cafeico; estos compuestos, a juicio de los autores, serían responsables en gran parte de la respuesta antioxidante observada en el extracto acuoso ⁽²⁹⁾.

- *Peroxidación de lípidos inducidos por Cu^{2+} /ascorbato.* Otro ensayo que permite determinar la capacidad antioxidante de un compuesto es la inhibición de la peroxidación de lípidos mediante la técnica TBARS. Dos extractos hidroalcohólicos de hojas de *B. globosa* se ensayaron en microsomas de hígado de rata ⁽⁵⁰⁾. Se observó que la inhibición de peroxidación de lípidos se correlacionó directamente al contenido de polifenoles, expresados en su contenido de catequinas. Similares resultados fueron reportados por Backhouse *et al.* ⁽⁴⁵⁾ en liposomas de eritrocitos humanos, usando diversos extractos (y sus respectivas fracciones) de hoja de *B. globosa*. Los porcentajes de inhibición de la peroxidación de lípidos en eritrocitos fueron equivalentes a los reportados por Letelier *et al.* ⁽⁵⁰⁾. El extracto metanólico global (con triterpenoides, esteroides, feniletanoides y flavonoides), el extracto diclorometánico (con triterpenoides, esteroides y glucósido del β -sisterol); la fracción CD4-N (con α y β -amirina, β -sisterol, estigmasterol, campesterol, estigmastanol, ergosterol y glucósido β -sisterol; la fracción CD5-N con glucósido β -sitosterol); y el extracto metanólico-1 (con glucósido de β -sitosterol, verbascósido, luteolina-7-O-glucosil-luteolina y 7-O-glucosil-apigenina); presentaron actividad inhibitoria significativa ⁽⁴⁵⁾.

- *Captación de DPPH.* Otro método frecuentemente usado para evaluar la capacidad antioxidante es determinar el captación del radical libre difenil-picrilhidrazil (DPPH) y compararlo con una sustancia de referencia como puede ser fosfatidilcolina. Un extracto hidroalcohólico de hojas de *B. globosa*, cuyo contenido en polifenoles se estandarizó en catequina, fue ensayado *in vitro* para determinar su capacidad captadora de DPPH, mostrando que el extracto

presentó una actividad significativamente mayor que con fosfatidilcolina ⁽⁵⁰⁾. Otros extractos ensayados, de hojas de *B. globosa*, han mostrado resultados similares, entre los que podemos citar el extracto metanólico global, el extracto metanólico-1, el extracto diclorometánico y la fracción CD5-N ⁽⁴⁵⁾. Adicionalmente, el extracto metanólico global, el extracto hexánico (con triterpenoides pentacíclicos β -amirina) y el extracto metanólico-1, tienen la capacidad de secuestro y neutralización del anión superóxido ⁽⁴⁵⁾.

Es ampliamente aceptado que DPPH es uno de los pocos radicales nitrogenados orgánicos estables y disponibles comercialmente para determinar propiedades antioxidantes de polifenoles; el mecanismo básico del análisis cinético es la reacción entre fenoles y DPPH ⁽⁵¹⁾. Sin embargo, el ensayo ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*), genera radicales libres por calentamiento permitiendo un flujo estable de radicales peroxilos en una solución saturada de aire. La molécula antioxidante que está presente en la muestra o en la sustancia de referencia, compete con la sonda fluorescente por los radicales libres e inhiben o retardan la oxidación de la sonda ⁽⁵¹⁾. Usar conjuntamente los métodos de DPPH y ORAC en un mismo estudio permite cubrir todos los mecanismos posibles de reacción de moléculas antioxidantes. Sin embargo, se debería considerar que los valores ORAC pueden tener una mejor correlación con el contenido de fenoles totales, ya que los compuestos fenólicos presentes en extractos de plantas pueden secuestrar mejor los radicales peroxilos; sería por tanto, un ensayo antioxidante más adecuado para extractos con polifenoles ^(52, 53). A la fecha de publicación de la presente revisión, no se han realizado ensayos ORAC con extractos de *B. globosa*.

- *Consumo de oxígeno inducido por Cu^{2+} /ascorbato.* El extracto hidroalcohólico de hojas de *B. globosa* rico en polifenoles, inhibe el consumo de oxígeno inducido por Cu^{2+} /ascorbato en ausencia de microsomas, lo que sugiere menor generación de especies reactivas de oxígeno ⁽⁵⁰⁾. Este efecto fue dependiente de la concentración de Cu^{2+} , en el rango de micromolar, y es sabido que polifenoles pueden quelar metales de transición ⁽⁵⁴⁾.

- *Influencias ambientales sobre la capacidad antioxidante.* Vogel *et al.* ⁽⁵⁵⁾ examinaron si algunos efectos ambientales podían modificar las propiedades antioxidantes de *B. globosa*. Compararon diversas variables en tres ejemplares silvestres y tres obtenidos de viveros.

La diferencia en el contenido de polifenoles entre los ejemplares de vivero dependía de su carácter genético

con influencia ambiental, no así en las plantas silvestres. Además, las hojas de *B. globosa* provenientes de viveros contenían más polifenoles que en las hojas de plantas silvestres.

Las hojas senescentes contenían menos polifenoles, que no obstante mostraban la mayor inhibición de peroxidación de lípidos. Las hojas jóvenes indujeron la mayor protección a grupos tiol.

Plantas con menor régimen de riego tenían mayor cantidad de polifenoles y exhibieron mayor protección a grupos tiol. La inhibición de la peroxidación de lípidos no mostró diferencias entre ejemplares con diferencias en su riego.

La forma de secado influyó tanto en el contenido de polifenoles como en su capacidad antioxidante. Las hojas secadas a la sombra tenían mayor contenido de polifenoles y protegieron más eficazmente a los grupos tiol y, en menor proporción, si las hojas eran secadas directamente bajo el sol.

Efecto gastroprotector

La mucosa gástrica es un epitelio expuesto a múltiples factores de riesgo, como un medio extremadamente ácido (pH 1,5 a 3,0), la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori*, la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y de alcohol etílico, entre otros. Estos factores tienen el potencial de dañar las células del epitelio, sin embargo, la integridad tisular se mantiene debido a la respuesta fisiológica mediada por factores citoprotectores, como la secreción de mucus, bicarbonato, aumento del flujo sanguíneo, la acción de prostaglandinas y la constante renovación epitelial^[56, 57].

Se ha sugerido que tanto el matico (*B. globosa*), como el denominado "matico peruano" o "hierba del soldado" (*Piper angustifolium*), pueden prevenir las lesiones erosivas de la mucosa gástrica inducida por estrés hipotérmico y por ligadura de píloro e inmovilización en ratas^[58]. Ambos extractos acuosos mostraron efecto antiulceroso y citoprotector.

En seres humanos se ha empleado el extracto acuoso de hojas de matico (*B. globosa*), estandarizado en polifenoles totales expresados en catequinas (BG-126). El ensayo buscaba determinar la eficacia del extracto BG-126 como terapia coadyuvante a la administración de nitrofurantoína, un antibiótico ampliamente utilizado en Chile para la profilaxis de infección recurrente del tracto urinario, dado que, entre los efectos adversos de nitrofurantoína, están los frecuentes trastornos gastrointestinales. El estudio demostró que el tratamiento profiláctico con nitrofurantoína

coadministrado con el extracto BG-126, disminuyó en frecuencia e intensidad los efectos adversos gastrointestinales del antibiótico, tales como el dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea, aumentando la tolerabilidad y adherencia al tratamiento con nitrofurantoína^[59].

Utilizando un modelo de lesiones gástricas inducidas por ácido clorhídrico – etanol en ratones, se mostró que la administración oral de lípidos totales (200 mg/kg) extraídos de hojas de *B. globosa*, tiene la capacidad de inhibir la aparición de las lesiones, de modo equivalente al uso de ranitidina y omeprazol^[60]. Por otra parte, en el mismo estudio, el extracto etanólico de las hojas de *B. globosa*, a dosis de 250 mg/kg y de 500 mg/kg, mostró ser capaz de cicatrizar significativamente las lesiones gástricas inducidas por ácido acético respecto del control. Ambos efectos también fueron observados al utilizar un extracto acuoso por infusión de hojas secas de *B. globosa*, a concentraciones de 30% y 50%.

Sin embargo, en el modelo de lesiones gástricas inducidas por ácido acetilsalicílico en ratas, tanto las infusiones de hojas secas como el extracto etanólico de hojas de *B. globosa*, no mostraron efecto alguno, no siendo diferente del grupo control^[60].

Los mecanismos por los cuales ocurre esta citoprotección gástrica aún no son bien entendidos. No obstante, se ha postulado como mecanismos probables la inhibición del volumen de la secreción gástrica y modificación del pH gástrico^[61], aunque no se pueden descartar otros mecanismos, como la regulación negativa de secreción de la hormona gastrina y la inhibición de la bomba de protones H⁺/K⁺-ATPasa, mecanismos atribuidos al compuesto verbascósido^[62].

Efecto antimicrobiano y antifúngico

Pardo *et al.*^[63] reportaron que el verbascósido presente en las hojas de *B. globosa* posee actividad antimicrobiana. Se ha postulado que el verbascósido inhibiría la vía metabólica de síntesis de proteínas al bloquear la entrada de leucina en *Staphylococcus aureus*^[64], pero se requiere de mayor confirmación.

Extractos lipofílicos de corteza de tallos de *B. globosa* presentan actividad antifúngica contra *Trichophyton* y *Epidermophyton*, en particular los compuestos buddlejona, maytenona, buddelinas A y B y deoxibuddlejona, a una concentración de 125 µg/mL, perdiendo su actividad a 1,0 mg/mL^[65]. Los sesquiterpenos buddelina A (IC50 43 µM) y buddelina B (IC50 51 µM) mostraron la mayor actividad an-

tifúngica contra *T. rubrum*, *T. interdigitale* y *E. floccosum*, respecto de los demás compuestos probados.

Recientemente se han ensayado las propiedades antibacterianas de otra especie de *Buddleja* (*B. saligna*) contra un conjunto de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas ⁽⁶⁶⁾. Si bien el extracto metanólico de corteza de tallo presentó mayor actividad que el extracto metanólico de hojas contra *Bacillus cereus*, *Streptococcus pyrogens* y *Pseudomonas aeruginosa*, el extracto no resulta tan eficaz como los antibióticos cloranfenicol y estreptomycinina.

Toxicidad

A la fecha de finalización del presente trabajo, existen siete artículos que analizan la toxicidad de plantas del género *Buddleja*, entre las cuales no se encuentra la especie matico (*B. globosa*). En relación a este último, los ensayos de toxicidad corresponden a modelos *in vitro* y solo uno *in vivo* en mamíferos. Existen otros estudios toxicológicos con compuestos purificados de diversos extractos de plantas del género *Buddleja*.

- *Citotoxicidad*. Se ha sugerido que el extracto acuoso de hojas de *Buddleja globosa* pudiese tener cierta actividad citotóxica. En fibroblastos humanos en cultivo, se ha observado que concentraciones del extracto de 50 µg/mL a 100 µg/mL inducen citotoxicidad, evidenciada como una inhibición de la proliferación celular, al contrario de lo que inducen concentraciones menores ⁽²⁹⁾. Se debe considerar que los efectos estimulantes de la proliferación de fibroblastos requieren concentraciones diez veces menores, por lo que no implicarían un problema mayor. Similares resultados han sido descritos con fibroblastos de biopsias de piel humana incubados a diferentes concentraciones de extracto etanólico de *B. globosa*, observándose citotoxicidad a concentraciones de 100 µg/mL, disminuyendo el número de células viables a las 96 horas de incubación ⁽²⁷⁾. No obstante estos resultados, se considera que los extractos acuosos e hidroalcohólicos de hojas de *B. globosa* no presentan toxicidad a bajas concentraciones como las necesarias para ejercer su efecto vulnerario.

Existen otros estudios realizados con compuestos aislados y purificados de extractos hidroalcohólicos de partes aéreas del género *Buddleja*. Se ha analizado la actividad citotóxica del verbascósido obtenido del fruto de *Kigelia africana* en ensayo de aberración cromática, intercambio de cromátidas hermanas e índice mitótico, como también la viabilidad celular en linfocitos humanos. En un rango de concentraciones de 10 µM a 100 µM, el verbascósido



FIGURA 4. Matico. Ilustración de William Curtis. The Botanical Magazine, Vol. 5, 174. Londres: A. Couchman, 1792.

indujo un aumento significativo de aberraciones cromáticas e intercambio de cromátidas hermanas asociado a una disminución del índice mitótico ⁽⁶⁷⁾. Estos cambios estaban acompañados de un aumento en la expresión de PARP-1 y p53, proteínas reguladoras claves en la reparación del ADN y en la proliferación celular. Además se demostró que, durante el período de cultivo de los linfocitos humanos, el verbascósido fue hidrolizado a ácido cafeico, compuesto que a juicio de los autores, sería responsable de los efectos citotóxicos ⁽⁶⁷⁾.

En el modelo de "wing spot" en *Drosophila*, se ensayó la genotoxicidad de los compuestos verbascósido y ácido

cafeico, purificados de un extracto metanólico de *Buddleja cordata*, a concentraciones de 27 a 173 mM. El verbascósido no mostró efecto genotóxico a ninguna de las concentraciones ensayadas; no obstante, el ácido cafeico evidenció genotoxicidad putativa ⁽⁶⁸⁾.

- **Toxicidad aguda.** Se ha publicado un único estudio de toxicidad aguda realizado en ratón con un extracto etanólico de hojas de matico (*B. globosa*). Se ensayaron dosis orales de hasta 6 g/kg de peso y no se evidenció ningún efecto de toxicidad *in vivo* ⁽⁶⁰⁾.

Ensayos clínicos

No cabe duda que el tratamiento de las heridas se remonta a los albores de las civilizaciones humanas y, antes del desarrollo de la farmacología moderna, los tratamientos se basaban en plantas medicinales. La mayoría de los remedios etnomédicos se basan en la observación sistemática y sus procedimientos y metodologías son validadas en el tiempo ⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, son muy escasos los estudios clínicos controlados y aleatorizados que demuestren la eficacia de plantas medicinales que favorezcan la cicatrización de heridas.

En el caso particular de matico (*B. globosa*), no ha sido publicado ningún estudio clínico que reporte evidencia de la verdadera eficacia que la planta tiene, ya sea aplicada de acuerdo a su uso etnomédico, o bien con alguno de sus extractos ensayados. Recientemente se ha iniciado el único ensayo clínico aleatorizado comparado contra un "gold-standard" ⁽⁷⁰⁾. Este estudio clínico ensaya la eficacia en la cicatrización de heridas de tipo 1 y 2 con un extracto hidroalcohólico de hojas de *B. globosa*, estandarizado en su contenido total de polifenoles expresados en catequina, comparando al tratamiento convencional sugerido por la Guía Clínica del Ministerio de Salud de Chile ⁽⁷¹⁾. El valor de este ensayo radica en que, por primera vez, se realiza un estudio clínico en seres humanos usando un extracto de matico estandarizado (BG-126), lo que permite la reproducibilidad de los resultados y asegura la calidad y la seguridad de su uso. Se espera que los resultados de este ensayo clínico, financiado con fondos públicos concursables de CONICYT-FONIS del gobierno de Chile, estén disponibles durante 2015 (comunicación personal con el investigador principal).

Discusión

El uso popular de matico (*B. globosa*) en la medicina tradicional chilena ha sido oficialmente reconocido por el Mi-

nisterio de Salud como medicamento herbario tradicional ^(3, 4, 15). De acuerdo a la medicina tradicional chilena, se usan las hojas de matico recolectadas en verano para preparar infusiones, para uso interno para úlceras digestivas, indigestión, dolor de estómago y disfunción hepática; en tanto que para uso externo se indica como vulnerario, traumatismo y heridas en la piel.

En base a la información publicada independientemente por diversos investigadores, es posible fundamentar el uso etnomédico de matico. Notable es el hecho que el contenido de compuestos bioactivos presentes en las hojas es 50% mayor en el período estival ⁽¹⁴⁾, en coincidencia con la recomendación popular de recolección.

Se ha demostrado en diversos modelos *in vitro* e *in vivo* en ratones que *B. globosa* tiene una importante acción analgésica y antiinflamatoria, una característica aparentemente especie específica dentro del género *Buddleja* ⁽¹³⁾. Algunos de los compuestos aislados de *B. globosa* son capaces de inhibir COX y 5-LOX con afinidades comparables a ibuprofeno y zileuton, respectivamente ^(39, 40).

Los efectos antioxidantes de los extractos de *B. globosa* no son sorprendentes, de hecho, son esperables, como en la mayoría de las plantas. Es bien sabido que el efecto antioxidante contribuye a disminuir la incidencia de numerosas patologías ^(48, 49), pero también contribuyen a acelerar los procesos antiinflamatorios y de cicatrización atribuidos a *B. globosa* ^(22, 45). Sin embargo, los ensayos antioxidantes reportados se han realizado en diferentes modelos *in vitro*, dificultando la comparación antioxidante trabajado por diferentes autores y con otros extractos de plantas medicinales.

Las infusiones de hojas de matico para uso interno como agente gastroprotector está respaldado indirectamente por resultados obtenidos en roedores. Modelos de inducción de lesión gástrica por administración de ácido clorhídrico/etanol, ácido acético y estrés hipotérmico, producen daño en la mucosa gástrica que es revertido y cicatrizado por la administración de extractos de *B. globosa*, con efectos gastroprotectores comparables a los de ranitidina y omeprazol ^(58, 60). En todos estos ensayos, los efectos reportados corresponden tanto a extractos acuosos como a la fracción lipídica de las hojas de matico. En seres humanos, el efecto gastroprotector tiene evidencia indirecta. El extracto acuoso de hojas de *B. globosa*, estandarizado en polifenoles totales expresados en catequinas (BG-126), disminuye el dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea

propias de las reacciones adversas del antibiótico nitrofurantoína, pero no se demostró que revirtiera algún tipo de lesión de la mucosa gástrica⁽⁵⁹⁾. Se ha sugerido que la gastroprotección de los extractos de *B. globosa* se deban a la presencia del compuesto verbascósido, para el cual se ha demostrado la capacidad de regulación negativa de secreción de la hormona gastrina y la inhibición de la bomba de protones H⁺/K⁺-ATPasa⁽⁶²⁾. Un segundo mecanismo de gastroprotección ante lesiones de la mucosa se relacionaría con la capacidad de regenerar tejido lesionado mediante el proceso de cicatrización.

En efecto, el efecto vulnerario o cicatrizante, es el que tiene mayor respaldo científico. Ante un daño tisular, los flavonoides presentes en los extractos acuosos e hidroalcohólicos de hojas de matico serían capaces de inhibir el proceso inflamatorio del tejido dañado a través de bloquear la acción de las enzimas COX y 5-LOX⁽²²⁾. La capacidad de inhibición de COX además fundamenta su efecto analgésico, con una acción comparable a ibuprofeno⁽⁴⁵⁾. Resultados *in vitro* sugieren que polifenoles⁽²²⁾, α y β -amirina⁽²⁷⁾ y esteroides^(28, 29, 30) tendrían la capacidad de inducir o de facilitar la proliferación de fibroblastos. Las catequinas presentes en la hoja de matico⁽³²⁾ estimularían a los queratinocitos a iniciar el proceso de epitelización en la zona del tejido dañado. Finalmente, evidencia indirecta sugiere que polifenoles⁽³⁷⁾, como los que ocurren naturalmente en los extractos de hojas de matico, inducirían a los fibroblastos a remodelar la malla de colágeno, terminando el proceso de cicatrización.

Existen dos debilidades claras a la fundamentación de las acciones de *B. globosa* en los efectos descritos. El primero, es la gran cantidad de evidencia indirecta que se le atribuyen a los diversos extractos de matico, dado que en la mayoría de las publicaciones no siempre se realiza una caracterización química de sus compuestos bioactivos y se tiende a hacer homologar mecanismos; citemos por ejemplo el caso de los triterpenos α y β -amirina, de los que se infiere su capacidad de estimular la proliferación de fibroblastos *in vitro* a la luz que otro triterpeno, el asiaticósido extraído de *Centella asiatica*, ha demostrado dicha acción en similares modelos *in vitro*⁽³¹⁾.

La segunda debilidad mostrada por los estudios realizados con extractos de matico se relaciona al efecto vulnerario, ya que han sido logrados en ensayos *in vitro*, lo que no garantiza su ocurrencia *in vivo* en seres humanos. Es por ello que resulta muy alentador esperar la publicación de los re-

sultados del único ensayo clínico realizado con un extracto estandarizado de hojas de *B. globosa* para aplicación tópica, que evalúa precisamente la eficacia y seguridad de matico en la cicatrización de heridas⁽⁷⁰⁾. Deberemos esperar los resultados para conocer su real eficacia vulneraria.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto FONIS SA1212322 (adjudicado a SB).

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Linnaeus C. Species plantarum, 1:112, 1753. Reedición EE.UU: Ed. Create Space Independent Publishing Platform, 2012.
- Hope J. Verh. Holl. Maatsch Weetensch. Haarlem (Leiden) 1782; 20(2): 417-418.
- Gay C., Historia Física y Política de Chile: Botánica. Tomo Quinto. Paris: Ed. E. Thunot y Cia, 1845.
- Murillo A. Plantes medicinales du Chili. Exposition Universelle de Paris, 1889.
- Mellado V, Medina E, San Martín C. Herbolaria médica de Chile: Diagnóstico de su estado actual y perspectivas futuras para la medicina oficial chilena. Santiago, Chile: Ed. Ministerio de Salud., 100 pp. 1997.
- Schricket S. El Matico. Proyecto Plantas Medicinales, Concepción, Chile: Corporación Metodista SEDEC. 2012.
- Baeza V. Los nombres vulgares de las plantas silvestres de Chile y su concordancia con los nombres científicos. Editorial Imprenta El Globo, pág. 118. ASIN B003XK37TU. 1930.
- Muñoz M, Barrera E, Meza I. El uso medicinal y alimentación de plantas nativas y naturalizadas en Chile. Publicación Ocasional N° 33, Chile: Museo Nacional de Historia Natural, 1981.
- Montes M, Wilkomirsky T. Medicina Tradicional Chilena. Editorial de la Universidad de Concepción, 1987.
- Vogel H, Razmilic I, San Martín J, Doll U, González B. Plantas medicinales chilenas: Experiencia de domesticación y cultivo de boldo, matico, bailahuén, canelo, peumo y maqui. Editorial Universidad de Talca, 2005.
- Houghton PJ. Buddleja globosa: a medicinal plant of Chile, their chemistry, biological activity and traditional uses. BLACPM 2003; 2(3): 36-41.
- Houghton P, Mensah A. Biologically-active compounds from Buddleja species. Romeo JT, Ed. Human Health protection, nutrition and plant defense: Recent advances in Phytochemistry: Phytochemicals, New York: Kluwer Academic/Plenum, 1999.
- Liao YH, Houghton PJ, Bloomfield S, Vlietinck A, Vanden-Berghe D. Know and novel constituents from Buddleja species and their activity against leukocyte eicosanoid generation. J Nat Prod 1999; 62 (9): 1241-1245.
- Backhouse N, Delporte C, Apablaza C, Farias M, Goity L, Arrau S, Negrete R, Castro C, Miranda H. Antinociceptive activity of Buddleja

globosa (matico) in several models of pain. *J Ethnopharmacol* 2008; 119 (1): 160-165.

15. MinSal, Red de Protección Social, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Medicamentos Herbarios Tradicionales. Matico/Pañil, pp. 111-112. <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro%20MHT%202010.pdf>, 2009. (con acceso 12 de noviembre de 2014).

16. Ramírez G. Fisiología de la cicatrización cutánea. Artículo de revisión. *Revista Facultad de Salud Universidad Sur-Colombiana* 2010; 2 (2): 69-78.

17. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte–fibroblast interactions in wound healing. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127 (5): 998–1008.

18. Clark R, Folkvord JM, Hart C, Murray M, McPherson JM. Platelet isoforms of platelet-derived growth factor stimulate fibroblasts to contract collagen matrices. *J Clin Invest* 1989; 84 (3): 1036-1040.

19. Ovington, LG. Hanging wet-to-dry dressings out to dry. *Home Healthc Nurse* 2001; 19(8): 477-483.

20. Valencia A, Kochevar IE. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (1): 214-222.

21. Zhang GY, Wu LC, Dai T, Chen SY, Wang AN, Lin K, et al. NADPH oxidase-2 is a key regulator of human dermal fibroblasts: a potential therapeutic strategy for the treatment of skin fibrosis. *Exp Dermatol* 2014; doi: 10.1111/exd.12479.

22. Letelier ME, Jones R, López C, Palma K, Aracena P, Razmilic I, Polanco X, et al. Safety profile and wound healing properties of a standardized *Buddleja globosa* Hope (matico) extract in Sprague-Dawley rats. *Rev Farmacol Chile* 2012; 5 (2): 13-19.

23. Ponec M, Kempenaar J. Use of human skin recombinants as an in vitro model for testing the irritation potential of cutaneous irritants. *Skin Pharmacol* 1995; 8 (1-2): 49-59.

24. Gibbs S, Vicanová J, Bouwstra J, Valstar D, Kempenaar J, Ponec M. Culture of reconstructed epidermis in a defined medium at 33°C shows a delayed epidermal maturation, prolonged lifespan and improved stratum corneum. *Arch Derm Res* 1997; 289 (10): 585-595.

25. van der Sandt J, Roguet R, Cohen C, Esdaile D, Ponec M, Cosini E, et al. The use of keratinocytes and human skin models for predicting skin irritations. *ATLA - Alternatives to laboratory animal* 1999; 27: 723-755.

26. de Manzoni G, Verlato G, Tomezzoli A, Guglielmi A, Pelosi G, Ricci F, et al. Study on Ki-67 immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28 (9): 534-537.

27. Miranda C, Fernández M, Backhouse N. Evaluación de las propiedades cicatrizantes de *Buddleja globosa* Hope. *Rev Ofil* 2009; 19 (2): 31-39.

28. Vargas L. Evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de *Buddleja globosa* Hope, *Buddlejaceae*. Formulación de un preparado dermatológico. Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile, Santiago, 2000.

29. Mensah AY, Sampson J, Houghton P J, Hylands P J, Westbrook J, Dunn M, Hughes MA, Cherry GW. Effects of *Buddleja globosa* leaf and its constituents relevant to wound healing. *J Ethnopharmacol* 2001; 77 (2-3): 219-226.

30. Rosales L. Estudio químico, evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de un extracto farmacológicamente activo de *Buddleja globosa* Hope. Diseño de diversas formulaciones de uso tópico. Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile, Santiago, 2003.

31. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, Shankar R, Kulshrestha DK, Dhawan BN. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol* 1999; 65 (1): 1–11.

32. Houghton PJ, Hylands P J, Mensah AY, Hensel A, Deters AM. In vitro tests and ethnopharmacological investigations: Wound healing as an example. *J Ethnopharmacol* 2005; 100 (1-2): 100-107.

33. Deters A, Dauer A, Schnetz E, Fartasch M, Hensel A. High molecular compounds (polysaccharides and proanthocyanidins) from *Hamamelis virginiana* bark: influence on human skin keratinocyte proliferation and differentiation and influence on irritated skin. *Phytochemistry* 2001; 58 (6): 949-958.

34. Balasubramanian S, Efimova T, Eckert RL. Green tea polyphenol stimulates a Ras, MEK1, MEK3, and p38 cascade to increase activator protein-1 factor-dependent involucrin gene expression in normal human keratinocytes. *J Biol Chem* 2002; 277(3): 1828-1836.

35. Balasubramanian S, Sturniolo MT, DUBYAK GR, Eckert RL. Human epidermal keratinocytes undergo (-)-epigallocatechin-3-gallate-dependent differentiation but not apoptosis. *Carcinogenesis* 2005; 26 (6): 1100-1108.

36. Wang R, Lechtenberg M, Sendker J, Petereit F, Deters A, Hensel A. Wound-healing plants from TCM: in vitro investigations on selected TCM plants and their influence on human dermal fibroblasts and keratinocytes. *Fitoterapia* 2013; 84: 308-317.

37. Viyoch J, Buranjaree S, Grandmottet F, Robin S, Binda D, Vienet C, et al. Evaluation of the effect of Thai breadfruit's heartwood extract on the biological functions of fibroblasts from wrinkles. *J Cosmet Sci* 2010; 61 (4): 311-324.

38. Harborne JB, Williams CA. 6-Hydroxyluteolin and scutellarein as phyletic markers in higher plants. *Phytochemistry* 1971; 10 (2): 367-378.

39. Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2001; 53 (12): 1679-1685.

40. Kuttil Z, Temml V, Maghradze D, Pribylova M, Dvorakova M, Schuster D, et al. Impact of wines and wine constituents on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, and 5-lipoxygenase catalytic activity. *Mediators of Inflammation* 2014; volume 2014, Article ID 178931, 8 pages. doi 10.1155/2014/178931.

41. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy. From molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1754 (1-2): 253-262.

42. Necela BM, Su W, Thompson EA. Toll-like receptor 4 mediates cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor and nuclear factor- κ B in macrophages. *Immunology* 2008; 125 (3): 344–358.

43. Oh H, Pae HO, Oh GS, Lee SY, Chai KY, Song CE, Kwon TO, Chung HT, Lee OS. Inhibition of inducible nitric oxide synthesis by catalposide from *Catalpa ovata*. *Planta Med* 2002; 68 (8): 685-689.

44. Oh WJ, Jung U, Eom HS, ShinHJ, Park HR. Inhibition of lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses by *Buddleja officinalis* extract in BV-2 microglial cells via negative regulation of NF- κ B and ERK1/2 signaling. *Molecules* 2013; 18 (8): 9195-9206. doi:10.3390/molecules18089195.
45. Backhouse N, Rosales L, Apablaza C, Goity L, Erazo S, Negrete R, et al. Analgesic, anti-inflammatory and antioxidant properties of *Buddleja globosa*, *Buddlejaceae*. *J Ethnopharmacol* 2008; 116 (2): 263-269.
46. Shimoi K, Okada H, Furugori M, Goda T, Takase S, Suzuki M, et al. Intestinal absorption of luteolin and luteolin 7-O-L-glucoside in rats and humans. *FEBS Letters* 1998; 438 (3): 220-224.
47. Theoharides TC. Luteolin as a therapeutic option for multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation* 2009; 6 (29): 1-3. Doi:10.1186/1742-2094-6-29.
48. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life* 2000; 50 (4-5): 279-289.
49. Waisundara V, Watawana M. The classification of Sri Lankan medicinal herbs: An extensive comparison of the antioxidant activities. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2014; 4 (3): 196-202.
50. Letelier ME, Molina-Berrios A, Cortés-Troncoso J, Jara-Sandoval J, Holst M, Palma K, et al. DPPH and oxygen free radicals as pro-oxidant of biomolecules. *Toxicol In Vitro* 2008; 22 (2): 279-286.
51. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *J Agric Food Chem* 2002; 50 (11): 3122-3128.
52. Ou BX, Hampsch-Woodill M, Prior RL. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity (ORAC) assay using fluorescein as the fluorescent probe. *J Agric Food Chem* 2001; 49 (10): 4619-4626.
53. Theoharides TC, Alexandrakis M, Kempuraj D, Lytinas M. Anti-inflammatory actions of flavonoids and structural requirements for new design. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2001; 14 (3): 119-127.
54. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000; 63 (7): 1035-1042.
55. Vogel H, Razmilic I, Polanco X, Letelier ME. Effect of different provenances and production conditions on antioxidant properties in *Buddleja globosa* leaves. *BLACPMA* 2010; 9 (5): 333-342.
56. Arrieta J. Participación del óxido nítrico, las prostaglandinas, las neuronas sensibles a capsaicina y los grupos sulfhidrilo en el mecanismo de acción gastroprotector de los metabolitos activos de *Amphipterigium adstringens* y de los productos naturales estigmasterol, astragalósido IV y beta-lupeol. Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México DF, México, 2006.
57. SOCHIGAS, Sociedad Chilena de Gastroenterología. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas: Úlcera péptica, 2008.
58. Placencia M. Efecto antiulceroso y citoprotector de matico, *Piper angustifolium* (Perú) y *Buddleja globosa* (Chile), en animales de experimentación. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú*, 2002.
59. Lazo C. Efecto de un extracto seco de matico (BG126) sobre el daño oxidativo inducido por biorreducción de nitrofurantoina. Memoria de título, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 2010.
60. Yáñez T. Matico, otro arbusto chileno con potencial exportador: Efecto de la infusión de hojas de matico en la úlcera gástrica. Memoria de título. Instituto de Biología Vegetal y Biotecnología, Universidad de Talca, 2000.
61. ISP, Instituto Salud Pública de Chile, Monografía Oficial, *Buddleja globosa* Hope. 2007.
62. Singh N, Shukla N, Singh P, Sharma R, Rajendran SM, Maurya R, Palit G. Verbascoide isolated from *Tectona grandis* mediates gastric protection in rats via inhibiting proton pump activity. *Fitoterapia* 2010; 81 (7): 755-761.
63. Pardo F, Perich F, Villarreal L, Torres R. Isolation of verbascoide, an antimicrobial constituent of *Buddleja globosa* leaves. *J Ethnopharmacol* 1993; 39(3): 221-222.
64. Ávila JG, de Liverant JG, Martínez A, Martínez G, Muñoz JL, Arciniegas A, Romo de Vivar A. Mode of action of *Buddleja cordata* verbascoide against *Staphylococcus aureus*. *J Ethnopharmacol* 1999; 66 (1): 75-78.
65. Mensah AY, Houghton P, Blomfield S, Vlietinck A, Vanden Berghe D. New and novel terpenes from *Buddleja globosa* displaying selective antifungal activity against dermatophytes. *J Nat Prod* 2000; 63 (9): 1210-1213.
66. Adedapo AA, Jimoh FO, Koduru S, Masika PJ, Afolayan AJ. Assessment of the medicinal potentials of the methanol extracts of the leaves and stems of *Buddleja saligna*. *BMC Complement Altern Med* 2009; 9: 21. doi: 10.1186/1472-6882-9-21.
67. Santoro A, Bianco G, Picerno P, Aquino R, Autore G, Marzocco S, et al. Verminoside and verbascoide-induced genotoxicity on human lymphocytes: Involvement of PARP-1 and p53 proteins. *Toxicology Letters* 2008; 178 (2): 71-76.
68. Santos-Cruz LF, Ávila-Acevedo JG, Ortega-Capitaine D, Ojeda-Duplancher JC, Perdigón-Moya JL, Hernández-Portilla LB, et al. Verbascoide is not genotoxic in the ST and HB crosses of the *Drosophila* wing spot test, and its constituent, caffeic acid, decreases the spontaneous mutation rate in the ST cross. *Food & Chemical Toxicology* 2012; 50 (3-4): 1082-1090.
69. WHO. Fact Sheet N°134: Traditional medicine. Génova, Suiza. World Health Organization. 2003. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/en/> (con acceso 12 de noviembre de 2014).
70. Bustamante S, Morales MA, Collado C. Efficacy of matico (*Buddleja globosa* H.) on healing wounds and ulcers: a randomized, comparative, open-label study. *Clinical Trials* 2014; DOI 10.1186/ISRCTN38989659.
71. Aburto I, Morgado P, Bianchi V, Julliet C, Ramirez G, Brenner P. Guía Clínica: Curación avanzada de las úlceras del pie diabético. Ministerio de Salud de Chile, Santiago Chile, 2005.