

# Toxicidad dérmica y oftálmica del extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa*, Linn (Curcuvet) en modelos *in vivo*

*Dermal and ophthalmic toxicity of the hydroalcoholic extract of Curcuma longa, Linn (Curcuvet) in in vivo models*

*Toxicidade dérmica e oftálmica do extrato hidroalcohólico de Curcuma longa, Linn (Curcuvet) em modelos in vivo*

Andrés Camejo-Hernández<sup>1</sup>  
 Yudisleivy Hernández-Martínez<sup>1</sup>  
 Yency Montes-Martínez de la Cotera<sup>1</sup>  
 Olga Lidia González-Barreiro<sup>1</sup>  
 Claudia Untoria-Gómez<sup>2</sup>  
 Caridad C. Rodríguez-Torres<sup>2</sup>  
 María R. Pérez-Capote<sup>2</sup>  
 Irania Guevara-Orellanes<sup>2</sup>  
 Aníbal Domínguez-Odio<sup>3</sup>  
 Daniel Leonardo Cala-Delgado<sup>4</sup>

**Recibido:** 1 de noviembre de 2021

**Aprobado:** 16 de febrero de 2022

**Publicado:** 16 de marzo de 2022

## Cómo citar este artículo:

Camejo-Hernández A, Hernández-Martínez Y, Montes-Martínez de la Cotera Y, González-Barreiro OL, Untoria-Gómez C, Rodríguez-Torres CC, Pérez-Capote MR, Guevara-Orellanes I, Domínguez-Odio A, Cala-Delgado DL. Toxicidad dérmica y oftálmica del extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa*, Linn (Curcuvet) en modelos *in vivo*. Spei Domus. 2022;18(1): 1-15. doi: <https://doi.org/10.16925/2382-4247.2022.01.01>

Artículo de investigación. <https://doi.org/10.16925/2382-4247.2022.01.01>

<sup>1</sup> Dirección de Investigación y Desarrollo. Empresa Química de Farmacéuticos y Plásticos. Grupo Empresarial LABIOFAM. Avenida Independencia km 16 ½, Boyeros, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Calle 222 No. 2317 entre 23 y 31, La Coronela, La Lisa, La Habana, CUBA. CP 13600.

<sup>3</sup> Dirección de Ciencia e Innovación. Grupo Empresarial LABIOFAM. Avenida Independencia km 16 ½, Boyeros, La Habana, Cuba.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2243-7150>

<sup>4</sup> Animal Science Research Group, Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bucaramanga. Carrera 33 N°. 30A-05. zip code 68000, Bucaramanga, Colombia.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4639-5952>

Correo electrónico: [daniel.cala@campusucc.edu.co](mailto:daniel.cala@campusucc.edu.co)



## Resumen

Se realizó un estudio para evaluar *in vivo* el potencial irritante dérmico y oftálmico del producto Curcuvet (solución antiséptica y cicatrizante para uso veterinario, obtenida a partir del extracto hidroalcohólico de *C. longa*). Los ensayos de toxicidad aguda dérmica, irritabilidad dérmica primaria e irritabilidad oftálmica se llevaron a cabo en ratas Sprague Dawley, conejos F1 y conejos albinos Nueva Zelanda, respectivamente, según establece la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD, n.º 402, 404 y 405). Los animales expuestos a Curcuvet, durante los ensayos de toxicidad dérmica, no mostraron signos clínicos que evidenciaran procesos tóxicos. En cambio, la conjuntiva ocular, iris y córnea fueron severamente dañadas desde la primera hora posaplicación, hasta alcanzarse un índice de irritabilidad de 110. Se concluye que la formulación Curcuvet administrado en dosis única clasifica como no irritante dérmico e irritante severo oftálmico.

**Palabras clave:** *Curcuma longa*, toxicidad dérmica, irritación oftálmica.

## Abstract

A study was carried out to evaluate *in vivo* the dermal and ophthalmic irritant potential of the Curcuvet product (antiseptic and healing solution for veterinary use obtained from the hydroalcoholic extract of *C. longa*). The acute dermal toxicity, primary dermal irritability and ophthalmic irritability tests were carried out in Sprague Dawley rats, F1 rabbits and New Zealand albino rabbits, respectively, as established by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD No. 402, 404 and 405). The animals exposed to Curcuvet during the dermal toxicity tests did not show clinical signs that evidenced toxic processes. In contrast, the ocular conjunctiva, iris and cornea were severely damaged from the first hour after application, reaching an irritability index of 110. It is concluded that the Curcuvet formulation administered in a single dose, classifies as non-dermal irritant and as severe ophthalmic irritant.

**Keywords:** *Curcuma longa*, dermal toxicity, ophthalmic irritation

## Resumo

Foi realizado um estudo para avaliar *in vivo* o potencial irritante dérmico e oftálmico do produto Curcuvet (solução anti-séptica e curativa para uso veterinário obtida do extrato hidroalcoólico de *C. longa*). Foram realizados testes de toxicidade dérmica aguda, irritação dérmica primária e irritação oftálmica em ratos Sprague Dawley, coelhos F1 e coelhos albinos da Nova Zelândia, respectivamente, como requerido pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD No. 402, 404 e 405). Os animais expostos ao Curcuvet durante os testes de toxicidade dérmica não mostraram sinais clínicos indicativos de processos tóxicos. Em vez disso, a conjuntiva ocular, a íris e a córnea foram severamente danificadas desde a primeira hora após a aplicação, atingindo um índice de irritação de 110. Conclui-se que a formulação Curcuvet administrada como dose única, classifica como um irritante dérmico não irritante e um irritante oftalmológico grave.

**Palavras-chave:** *Curcuma longa*, toxicidade dérmica, irritação ocular

# Introducción

Desde los albores mismos de la civilización, las plantas han proporcionado medicinas a la humanidad. A lo largo de la historia, diversas culturas han aumentado los saberes y los han transmitido a las generaciones posteriores [1]. Sin embargo, en la actualidad la literatura etnoveterinaria no está a la altura de las oportunidades que ofrecen los compuestos naturales. Los conocimientos tradicionales constituyen hoy un recurso útil sin explotar a plenitud, siendo su implementación en la industria farmacéutica veterinaria una de sus grandes debilidades [2].

A nivel mundial existen numerosas plantas medicinales con amplio potencial de uso, *Curcuma longa* Linn es una de ellas [3], [4]. Fundamentan esta afirmación los numerosos estudios que reportan no solo experiencias veterinarias exitosas cuando es administrada vía oral y tópica [5], [6], [7], sino, además, beneficios sanitarios en camélidos [8], vacas, búfalos, ovejas, ovinos, cerdos, aves, incluyendo patos [9], [10] y peces [11], aunque en muchos reportes no se declare la dosis administrada.

El atractivo de esta planta como ingrediente farmacéutico activo tiene su origen en su demostrada actividad antioxidante, hepatoprotector, antiparasitaria externa, antiviral, antineoplásica, antiinflamatoria, inmunomoduladora [12], [13], [14], [15], [16] y antimicrobiana [17], [18], [19], incluso frente a cepas patógenas portadoras de genes de resistencia a antibióticos [20]. Este último comportamiento se debe a su habilidad para dañar el ADN y la membrana microbiana, lo cual provoca la pérdida de los constituyentes citoplasmáticos, inactivación de importantes enzimas y desnaturalización de proteínas [14].

Numerosos son también los compuestos químicos presentes en esta planta, los cuales respaldan la amplia gama de actividades biológicas confirmadas y especies tratadas [18]. Sobresalen los compuestos a base de turmerona ( $\alpha$ -turmerona,  $\beta$ -turmerona) [12], [21], junto a la curcumina y sus derivados ( $\alpha$ -turmerona, metil curcumina, curcuminato sódico, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, entre otros) [14], [15]. Estos últimos en particular, se caracterizan por la presencia de múltiples grupos fenólicos, metoxilos, carbonilos e hidroxilos en su estructura, lo cual explica sus amplias capacidades de enlace con importantes moléculas biológicas [13], [14], [16]. Sobre esa base, se derivan sus habilidades para inducir citotoxicidad (apoptosis), estimular la síntesis de enzimas antioxidantes (glutación S-transferasa, UDP-glucuronosiltransferasa y hemoxigenasa- 1) e inhibir procesos de fosforilación y metilación tanto en proteínas como en ADN [22].

El amplio conocimiento sobre los constituyentes fitoquímicos de *C. longa*, su larga experiencia de uso etnoveterinario y la disponibilidad del material vegetal durante todo el año, fueron factores que incentivaron la industrialización del cultivo

para el desarrollo de una formulación tópica con indicación antiséptica y cicatrizante. Sin embargo, estas razones no son suficientes para otorgarle el registro sanitario y autorizar su comercialización. Se requiere, entre otros aspectos, realizar estudios en diferentes especies para predecir con precisión la seguridad del producto. Por esta razón, el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar *in vivo* las potencialidades tóxicas dérmica y oftálmica del producto Curcuvet (extracto hidroalcohólico de *C. longa*) en dos modelos experimentales.

## Materiales y métodos

### Producto

La solución antiséptica y cicatrizante dérmica, denominada Curcuvet, estuvo formulada a partir del extracto hidroalcohólico de *C. longa* (Lote: 2008001E), fabricada por la Empresa Química de Farmacéuticos y Plásticos, perteneciente al Grupo Empresarial Labiofam, La Habana, Cuba. El producto incluido en el estudio cumplió con las especificaciones de calidad establecidas (tabla 1) y fue envasado en frascos de polietileno de alta densidad, pigmentado Master Bach con tapa de presión y sello de inviolabilidad, conteniendo 220 mL. Todos los frascos se mantuvieron a temperatura de  $30\pm 5$  °C, humedad residual de  $70\pm 10$  % y protegidos de los rayos del sol hasta el momento de su utilización.

**Tabla 1.** Especificaciones calidad del producto Curuvet sometido a estudios toxicológicos

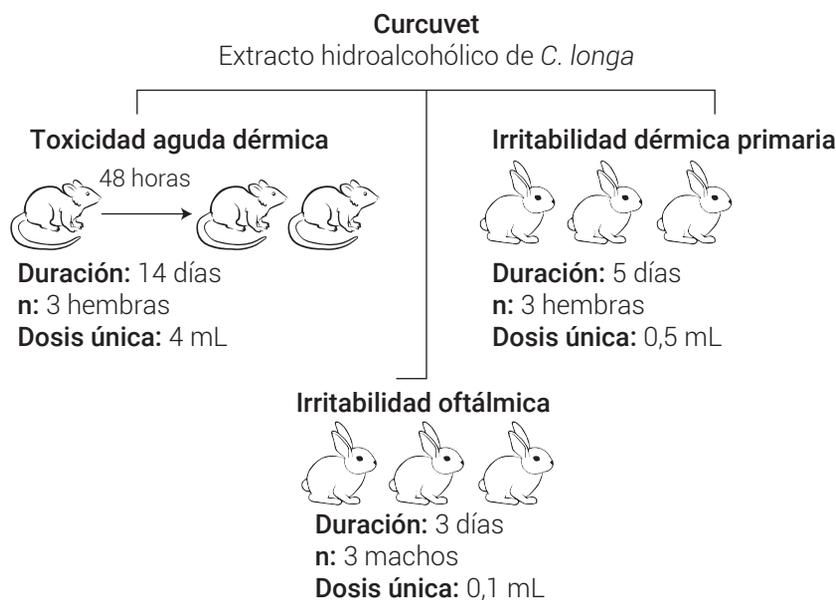
Parámetros	Especificaciones
Características organolépticas	Solución de color ámbar
Grado alcohólico	72 – 80 %
Concentración de fenoles	0,5 – 4.8 mg/mL
Sólidos totales	0,5 – 3 %

Fuente: elaboración propia.

### Modelos experimentales

La ejecución de los tres ensayos siguió las pautas nacionales establecidas por la ley de bienestar animal (GOC-2021-332-EX25) y los protocolos de estudios fueron aprobados por el comité de ética institucional. Se utilizó un total nueve animales,

suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, Cuba), cuya distribución por estudio se muestra en la figura 1.



**Figura 1.** Aspectos generales de los estudios de toxicidad realizados

Fuente: elaboración propia.

Los roedores estuvieron representados por ratas hembras de la línea Sprague Dawley (Cenp:SD), jóvenes, sanas, nulíparas y no preñadas, con un peso promedio de  $203 \pm 5$  g. Mientras que la especie no roedora estuvo conformada por tres conejos hembras de la línea F1, y tres machos albinos Nueva Zelanda, todos con un rango de peso corporal al inicio del experimento entre 1,8 y 2,0 kg.

## Condiciones ambientales y de alojamiento

Todos los animales, a su llegada, fueron alojados en condiciones ambientales requeridas de temperatura y humedad para su especie, con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, que se mantuvo durante todo el periodo experimental. Fueron alojados de forma individual, en jaulas de suficiente tamaño para permitir libertad de movimiento, y se les proporcionó libre acceso al agua y al alimento estándar para la especie. A cada jaula se le colocó una tarjeta con tinta permanente que contenía las siguientes informaciones: fecha de arribo, origen, sexo, especie, tipo de estudio a realizar con sus respectivas fechas de comienzo y terminación, vías y fecha de administración.

Los animales con independencia de la especie y sexo, se mantuvieron en aclimatación siete días. Durante ese tiempo fueron registrados en días alternos los datos sobre peso corporal, consumo de agua y de alimentos, aparición de alteraciones conductuales, signos gastrointestinales anormales u otro indicio de enfermedad.

## Toxicidad aguda dérmica

Los animales involucrados en este ensayo (figura 1), según lo establece la normativa n.º 402 de la OECD [23], fueron depilados en ambos lados de la columna vertebral (10 % de la superficial corporal), 24 horas antes de iniciarse el ensayo. El producto Curcuvet fue vertido en una almohadilla de gasa (4 mL), y aplicado sobre la piel intacta durante 24 horas en una sola rata. El sitio de aplicación se cubrió con una gasa atada de forma segura a la piel, y además toda la región fue cubierta con esparadrapo hipoalérgico para evitar que el animal se lamiera la zona de aplicación. Transcurrido este tiempo, se retiró el parche, y el agente residual fue eliminado por lavado con cloruro de sodio al 0,9 % con la ayuda de una almohadilla de gasa estéril. Al no observarse mortalidad, ni signos de toxicidad durante 48 h, se procedió a aplicar el mismo procedimiento en los dos animales restantes.

Después de la administración se realizaron observaciones frecuentes durante el primer día, con especial énfasis a los treinta minutos y en el intervalo de dos a seis horas posaplicación; y una vez al día durante los restantes trece días. Se determinaron, además, los pesos individuales de los animales el día de la administración (día cero), siete y catorce días de posadministración. Al finalizar el período de observación (día experimental catorce), los animales fueron sacrificados, en atmósfera de éter y fueron revisados los siguientes órganos: piel, corazón, pulmones, riñones, hígado, estómago y bazo. Las observaciones macroscópicas de los órganos seleccionados y la evaluación de los sitios de aplicación del producto fueron realizadas según Draize [24].

## Irritabilidad dérmica primaria

Los conejos destinados a este estudio (figura 1), según lo establece la normativa n.º 404 de la OECD [25], fueron depilados en el área dorsal, en ambos lados de la columna vertebral, 24 horas antes de iniciarse el experimento. Se tomaron todas las precauciones necesarias para no dañar la piel y solo se utilizaron aquellos animales que conservaban la piel intacta. Transcurrido el tiempo señalado, se procedió a la administración de 0,5 mL de Curcuvet por sitio seleccionado. Luego el área de aplicación fue cubierta con un parche de gasa, sostenido en su lugar con un esparadrapo

no irritante durante cuatro horas. Culminado este periodo, se removieron los parches y se evaluó las respuestas de la piel (eritema y edema) a las 1, 24, 48 y 72 horas posteriores mediante la escala de valores (tabla 2) descrita por Draize [24]. Los valores obtenidos por cada sitio de aplicación e intervalo de tiempo fueron utilizados como datos primarios para calcular el índice de irritación primario (IIP). Para obtener el IIP del Curcuvet se sumaron todas las puntuaciones de irritación de los animales individuales por cada periodo de observación (1, 24, 48 y 72 horas) y se dividieron por tres (número de animales), luego, se siguió el criterio de clasificación descrito por García [26], el cual se resume en la tabla 3.

**Tabla 2.** Escala utilizada para evaluar las lesiones dérmicas primarias en el modelo experimental expuesto a Curcuvet

Tipo de lesión	Escala
<b>Eritema</b>	
Sin lesión aparente	0
Muy ligero (poco perceptible)	1
Bien definido	2
Moderado a severo	3
Severo con formación de úlceras + costras	4
<b>Edema</b>	
Sin lesión aparente	0
Poco perceptible	1
Ligero (bordes o área bien definidas)	2
Moderado (elevación $\leq 1$ mm)	3
Severo (área extensa y elevación $> 1$ mm)	4

**Fuente:** normativa n.º 404 de la OECD [25].

**Tabla 3.** Clasificación de las sustancias según el índice de irritación dérmica primaria

Puntuación media	Categoría
0-0,4	No irritante
0,5-1,9	Irritante ligero
2,0-4,9	Irritante moderado
5,0-8,0	Irritante severo

**Fuente:** García *et al.* [26].

## Irritabilidad oftálmica

Los conejos destinados al estudio (figura 1), según lo establece la normativa n.º 405 de la OECD [27], fueron sometidos a un riguroso estudio de sus estructuras oculares (córnea, iris y conjuntiva) 24 horas antes del inicio del ensayo. Luego, se les aplicó 0,1 mL de Curcuvet en el fondo del saco conjuntival del ojo derecho, después de haber sido proyectado ligeramente el párpado inferior hacia afuera. Culminada la aplicación, los párpados fueron mantenidos juntos durante quince segundos para evitar la pérdida de la sustancia. El ojo contralateral (izquierdo) fue tomado como control y no recibió tratamiento alguno.

Las evaluaciones de la conjuntiva, iris y córnea fueron realizadas a la 1, 24, 48 y 72 horas posteriores a la administración. Las observaciones se realizaron en un inicio con luz blanca para detectar eritema, edema, secreciones anormales y reacción a la luz. Luego se realizó un examen de la córnea, aplicando fluoresceína al 2 % para luego observar la estructura con luz violeta. Las intensidad, extensión y persistencia de las lesiones oculares detectadas (tabla 4) fueron evaluadas y clasificadas siguiendo el sistema de evaluación para la irritabilidad oftálmica, según la escala de Draize [24]; luego, el índice de irritación ocular (IIO) se determinó según el criterio de clasificación descrito por García [26], el cual se resume en la tabla 5.

**Tabla 4.** Escala utilizada para evaluar las lesiones oftálmicas en el modelo experimental expuesto a Curcuvet

Tipo de lesión	Escala
<b>Córnea</b>	
Opacidad con áreas dispersas e iris visible	1
Opacidad con áreas translúcidas	2
Opacidad con áreas opalescentes	3
Opacidad con áreas opacas e iris invisible	4
<b>Iris</b>	
Reacción a la luz	1
No reacción a la luz	2
<b>Conjuntiva</b>	
Enrojecimiento normal	1
Enrojecimiento rojo carmesí	2
Enrojecimiento rojo difuso	3
Sin inflamación	1
Eversión parcial de párpados	2
Párpados cerrados hasta la mitad	3

(continúa)

(viene)

Tipo de lesión	Escala
Párpados cerrados de la mitad a total	4
Secreciones en pequeña cantidad	1
Secreciones con humidificación de párpados	2
Humidificación de párpados y áreas alrededor	3

Fuente: normativa n.º 405 de la OECD [27].

**Tabla 5.** Clasificación de las sustancias según el índice de irritación oftálmica

Puntuación media	Categoría
0 < IIO < 10	No irritante
10 < IIO < 20	Irritante ligero
20 < IIO < 30	Irritante moderado
30 < IIO < 110	Irritante severo

Fuente: García y *et al.*, [26].

## Análisis estadístico

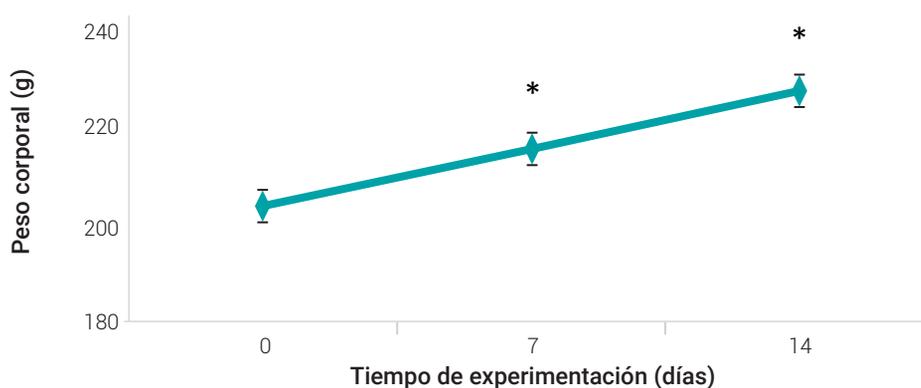
Para la variable ganancia de peso corporal se estimaron parámetros descriptivos como media y desviación estándar. La diferencia estadística entre los tiempos de observación (cero, siete y catorce días) fue analizada mediante la prueba t Student previo a una homogeneidad de varianza según Prueba F. El nivel de significación establecido fue de  $\alpha=0,05$ .

## Resultados y discusión

La piel y mucosas intactas constituyen la primera barrera protectora que poseen los vertebrados para evitar la entrada de muchos xenobióticos y los posteriores eventos de toxicidad sistémica. Sin embargo, ambas estructuras anatómicas pueden perder parcial o totalmente sus funciones fisiológicas, por exposiciones a agentes físicos o químicos. Las consecuencias biológicas para el organismo afectado son diversas, sobresaliendo la destrucción de tejidos y la sensibilidad incrementada a factores externos. En este contexto, resulta importante evaluar con precisión los efectos tóxicos que algunas formulaciones pueden provocarles a estas estructuras, con énfasis en aquellas con fines medicinales [28], [29].

En nuestro caso, si bien los tres ensayos realizados alcanzaron un 100 % de supervivencia en los animales expuestos, existieron diferencias en cuanto a los niveles de toxicidad identificados. Por una parte, la respuesta individual de los roedores y no roedores expuestos a Curcuvet por vía dérmica fue, en términos generales, favorable. Las observaciones clínicas realizadas en ambos ensayos no detectaron daños locales o sistémicos asociados al contacto directo del producto con la piel y la posterior absorción percutánea durante el intervalo de observación.

El peso corporal en las tres ratas de la línea Sprague Dawley expuestas (figura 2) mostró valores homogéneos y con una tendencia al aumento continuo, y alcanzó significación estadística en los días de ensayo siete y catorce, con respecto al inicio (día cero). A lo anterior, se le añade la ausencia de cambios en el comportamiento individual de todos animales expuestos y de lesiones anatomopatológicas macroscópicas en las estructuras analizadas. Dichos resultados permitieron realizar el cálculo de índice de irritación dérmico primario, el cual alcanzó un valor de 0, razón por la cual se clasificó el producto como no irritante dérmico.



**Figura 2.** Ganancia de peso corporal de las ratas Cenp:SD, expuestas a Curcuvet durante el ensayo de toxicidad aguda dérmica

Nota. Valores expresados como Media  $\pm$  DS, \*expresa diferencia estadísticamente significativa respecto al tiempo de muestreo 0 ( $p < 0,05$ ).

Fuente: elaboración propia.

El bajo potencial de toxicidad dérmico observado en el extracto hidroalcohólico de cúrcuma no sorprende. Se corresponde en términos generales con evaluaciones toxicológicas anteriores, empleando diferentes condiciones experimentales. Reportes previos reconocen el efecto protector renal, hepático y pancreático del extracto crudo y metanólico [30], así como, la incapacidad del extracto etanólico para generar daños fisiológicos, patológicos, sanguíneos y nutricionales en conejos expuestos por vía oral [5]. Se debe señalar, además, que la ausencia de irritabilidad dérmica observada en este

estudio no es exclusiva de *C. longa*, otros extractos hidroalcohólicos de *Eucalyptus citriodora* Hook., *Eucalyptus saligna* Sm. [31], *Momordica charantia* L. [32] y *Castilleja pumila* [33] poseen similar comportamiento.

Contrario a lo anterior, el ensayo de irritabilidad oftálmica identificó graves daños en la salud de los animales expuestos. Cómo se puede observar en la tabla 6, la aplicación ocular del extracto hidroalcohólico de cúrcuma provocó alteraciones en conjuntiva, iris y córnea desde la primera hora posaplicación. Estas alteraciones se mantuvieron durante todo el período del estudio (72 horas), desconociéndose su reversibilidad como patología posterior a ese tiempo. En términos particulares, las lesiones estuvieron caracterizadas por opacidad del área corneal, iris sin reaccionar a la luz, conjuntiva de color rojo difuso y, además, párpados cerrados y humedecidos. Sobre esta base, el índice de irritación ocular fue 110, el cual permite clasificar al producto como irritante severo.

**Tabla 6.** Índice de irritabilidad oftálmica provocado por Curcuvet

Animal	Tiempo de muestreo (horas)			
	1	24	48	72
Conejo 1	110	110	110	110
Conejo 2	110	110	110	110
Conejo 3	110	110	110	110

**Fuente:** elaboración propia.

La comparación de estos resultados con otros similares en materia de solvente y modelo experimental sugiere que la gravedad y duración de las lesiones observadas pueden no estar vinculadas de forma directa con la combinación agua-etanol utilizada en la formulación. Este razonamiento está fundamentado en investigaciones realizadas en conejos expuestos a extractos hidroalcohólicos de *Momordica charantia* y *Castilleja pumila*, donde se reportan ligeras y reversibles alteraciones conjuntival y corneal, con una duración de hasta 24 horas posadministración [32], [33]. El bajo perfil de irritación observado en los estudios referidos con anterioridad permite inferir que, en nuestro caso, la concentración de metabolitos secundarios arrastrados durante la fase extractiva puede estar desempeñando un papel muy importante en la toxicidad identificada.

El hecho de ser la combinación agua-etanol una mezcla de solventes polares, con una poderosa capacidad para extraer sustancias naturales de bajo peso molecular, incluidos alcaloides, saponinas y flavonoides, fundamenta este supuesto [34].

La alta movilidad de sustancias orgánicas desde el material vegetal no solo repercute en el rendimiento y la velocidad de extracción, sino, además, sobre la variedad de compuestos químicos presentes en el extracto con numerosas actividades biológicas, incluidas las toxicológicas [35], [36], [37]. Desde esta perspectiva, es probable que la formulación Curcuvet, igual que otros extractos hidroalcohólicos de *C. longa* [12], contenga altas concentraciones y variedad de compuestos potencialmente irritantes para la mucosa, lo cual explicaría la gravedad de las lesiones oftalmológicas observadas en este estudio.

## Conclusión

El producto Curcuvet elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de *C. longa*, y administrado bajo las condiciones experimentales descritas, resultó ser no irritante dérmico e irritante oftálmico severo.

## Referencias

- [1] García A, Morón F, Carbonell L, López P, Ruiz A. Estrategia para lograr un uso racional de los medicamentos herbarios. Rev. Cub. Plant. Med. 2005; 10(2):1-9.
- [2] Rodríguez Y, Domínguez OA, Mena O, Toirac R, González I, Cala D. Global market for veterinary herbal products during the 2018-2019 period. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. 2021; 58:e181002.
- [3] Krup V, Hedge P, Harini A. Pharmacological activities of turmeric (*Curcuma longa* Linn): A review. J. Homeop. Ayurv. Med. 2013; 2(133):1-4. Doi: <https://doi.org/10.4172/2167-1206.1000134>
- [4] Labban L. Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review. Int. J. Pharm. Biomed. Sci. 2014; 5(1):17-23.
- [5] Shrivastava S, Jain A, Tomar R. Ethnoveterinary practices- a review on phytotherapeutical approaches in treatment of animals. World. J. Pharm. Med. Res. 2017; 3(1): 96-100.
- [6] Lans C. Do recent research studies validate the medicinal plants used in British Columbia, Canada for pet diseases and wild animals taken into temporary care? J. Ethnophar. 2019; (236): 366-92. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.030>

- [7] Suroowan S, Javeed F, Ahmad M, Zafar M, Jamil M, Kayani S, Javed A, Mahomoodally M. Ethnoveterinary health management practices using medicinal plants in South Asia -a review. *Vet. Res. Commun.* 2017; 41:147-68.
- [8] Sharma R, Manhas R. Ethnoveterinary plants for the treatment of camels in Shiwalik regions of Kathua district of Jammu & Kashmir, India. *J. Ethnopharmacol.* 2015; (169):170-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.04.018>
- [9] Jayakumar S, Baskaran N, Arumugamb R, Sathiskumar S, Pugazhenth M. Herbal medicine as a live practice for treating livestock ailments by indigenous people: A case study from the Konar community of Tamil Nadu. *S. Afr. J. Bot.* 2018; (118): 23-32. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.06.002>
- [10] Sharma R, Manhas R, Magotra R. Ethnoveterinary remedies of diseases among milk yielding animals in Kathua, Jammu and Kashmir, India. *J. Ethnopharmacol.* 2012; (141):265-72. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.02.027>
- [11] Caruso D, Lusiastuti A, Slembrouck J, Komarudin O, Legendre M. Traditional pharmacopeia in small scale freshwater fish farms in West Java, Indonesia: An ethnoveterinary approach. *Aquac.* 2013; (416/417):334-45. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2013.09.048>
- [12] Abdel-Shafy S, Alanazi A, Gabr H, Allam A, Abou-Zeina H, Masoud R, Soliman D, Yahya M. Efficacy and safety of ethanolic *Curcuma longa* extract as a treatment for sand tampan ticks in a rabbit model. *Vet. Wor.* 2020; 13(4):812-20. Doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.812-820>
- [13] Clapé O, Alfonso A. Avances en la caracterización farmacotoxicológica de la planta medicinal *Curcuma longa* Linn. *MEDISAN.* 2011; 16(1):97-114.
- [14] García L, Olaya J, Sierra J, Padilla L. Actividad biológica de tres Curcuminoides de *Curcuma longa* L. (Cúrcuma) cultivada en el Quindío-Colombia. *Rev. Cub. Plant. Med.* 2017; 22(1):1-14.
- [15] Araújo C, Leon L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2001; 96(5):723-8. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762001000500026>
- [16] Jayaprakasha G, Jagan L, Sakariah K. Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Tren. Food Scie. Tech.* 2005; (16): 533-48. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.08.006>
- [17] Falco A, Martínez W, Rodríguez J, Núñez M, Sevillano E. Actividad antimicrobiana de extractos hidroetanólicos de limoncillo (*Cymbopogon citratus*) y cúrcuma (*Curcuma longa*). *Rev. Ven. Cien. Tec. Alim.* 2011; 2(1):85-93.

- 14 Toxicidad dérmica y oftálmica del extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa*, Linn (Curcuvet) en modelos *in vivo*
- [18] Gupta A, Mahajan S, Sharma R. Evaluation of antimicrobial activity of *Curcuma longa* rhizome extract against *Staphylococcus aureus*. Biotec. Reports. 2015; 6:51-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.btre.2015.02.001>
- [19] Joshi B, Pandey D, Mankad A. Comparative study of phytochemical screening and Antibacterial Activity of *Curcuma longa* (L.) and *Curcuma aromatica* (Salib.). J. Med. Plan. Stud. 2018; 6(6):145-8.
- [20] Kim K, Yu H, Cha J, Seo S, Choi N, You Y. Antibacterial activity of *Curcuma longa* L. against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Phytother. Res. 2005; 19(7): 599-604. Doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.1660>
- [21] Coy C, Acosta G. Actividad antibacteriana y determinación de la composición química de los aceites esenciales de romero (*Rosmarinus officinalis*), tomillo (*Thymus vulgaris*) y cúrcuma (*Curcuma longa*) de Colombia. Rev. Cub. Plant. Med. 2013; 18(2):237-46.
- [22] Cardona A, Fernando D, Cortés-Mancera F. Actividad antitumoral de la curcumina asociada a la regulación de mecanismos epigenéticos: implicaciones en la vía Wnt/-catenina. Rev. Cub. Plant. Med. 2016; 21(4):1-22.
- [23] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemical 402. OECD Guidelines for testing of chemicals. Paris: 2017. Doi: <https://doi.org/10.1787/9789264070585-en>
- [24] Draize JH. Methods to the study of the irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and membranes. J. Pharm. 1994; 2(3):8-12.
- [25] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Test guideline 404. Acute dermal irritation/corrosion. OECD Guidelines for testing of chemicals. Paris: 2015. Doi: <https://doi.org/10.1787/9789264242678-en>
- [26] García S, Palacios A, Pérez P, García A, Díaz-Machado G., Gazapo P. Elaboración de una metodología para evaluar la irritabilidad oftálmica: validación con distintos métodos. Rev. Cub. Farm. 1988; 22(2):5-24.
- [27] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Test guideline 405. Acute eye irritation/corrosion. OECD Guidelines for testing of chemicals. Paris: 2012. Doi: <https://doi.org/10.1787/9789264185333-en>
- [28] López B, García A, Boucourt E, Morejón Z. Toxicidad aguda tópica e irritabilidad dérmica de la decocción de hojas de *Piper auritum* Kunth (caisimón de anís). Rev. Cub. Plan. Medic. 2014; 19(4):443-50.

- [29] Rojas J, Ortiz J, Jáuregui J, Ruiz J, Almonacid R. Aceite esencial de *Thymus vulgaris* L (tomillo), su combinación con EDTA contra *Cándida albicans* y formulación de una crema. Anal. Facul. Med. 2015; 76(3):235-40.
- [30] Ahmad M, Kamran S, Mobasher A. Protective effect of crude *Curcuma longa* and its methanolic extract in alloxanized rabbits. Pak. J. Pharm. Sci. 2014; 27(1):121-8.
- [31] Velázquez B, Barreto G, Fernández N. Caracterización toxicológica en tinturas de cortezas de *Eucalyptus citriodora* Hook. y *Eucalyptus saligna* Sm. al 20 y 83 %. Rev. Prod. Anim. 2010; 22(1):31-5.
- [32] Lagarto A, Couret M, Guerra I, López R. Toxicidad aguda oral y ensayos de irritación de extractos acuoso e hidroalcohólico de *Momordica charantia* L. Rev. Cub. Plan. Med. 2008; 13(3):1-9.
- [33] Mendoza S. Evaluación de la actividad coagulante, hemostática y toxicidad aguda por vía oral y tópica del extracto seco hidroalcohólico al 70 % de *Castilleja pumila*. Amb. Comp. Soc. 2019; 2(1):15-33. Doi: <https://doi.org/10.51343/racs.v2i1.576>
- [34] Alamgir A. Herbal drugs: Their collection, preservation, and preparation; evaluation, quality control, and standardization of herbal drugs. En: Progress in Drug Research. Vol 73: Therapeutic use of medicinal plants and their extracts. Suiza: Springer, Cham; 2017. P. 453-95. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-63862-1\\_10453-495](https://doi.org/10.1007/978-3-319-63862-1_10453-495).
- [35] Braga E, Leal F, Carvalho E, Meireles A. Comparison of yield, composition, and antioxidant activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) extracts obtained using various techniques. J. Agr. Food Chem. 2003; 51(22):6604-11. Doi: <https://doi.org/10.1021/jf0345550>
- [36] Sabir M, Zeb A, Mahmood M, Abbas R, Ahmad Z, Iqbal N. Phytochemical analysis and biological activities of ethanolic extract of *Curcuma longa* rhizome. Braz. J. Biol. 2020; 81(3):737-40. Doi: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.230628>
- [37] Torres-Guevara F, Ganoza-Yupanqui M. Etnobotánica y sistemas de extracción para compuestos fenólicos, actividad antioxidante y toxicidad de plantas de paramos y bosques nublados del norte peruano. Rev. Per. Med. Integ. 2017; 2(2):101-9.