



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
IZTACALA

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LOS  
EXTRACTOS DE SIETE PLANTAS MEDICINALES Y  
DEL ACIDO NORDIHIIDROGUAYARETICO,  
COMPUESTO ACTIVO DEL EXTRACTO DE  
*Larrea tridentata* (DC.) Cov.

**T E S I S**

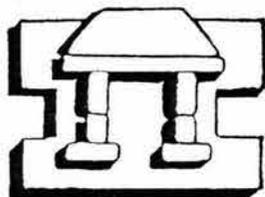
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**B I O L O G A**

P R E S E N T A :

**ALMA DELIA DAVID RIVERA**

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARIANA MECKES FISCHER



IZTACALA

MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



U.N.A.M. CAMPUS

## *J*URADO ASIGNADO

Presidente	M. en C. César Mateo Flores Ortiz
Vocal	Dra. Mariana Meckes Fischer
Secretario	M. en C. Socorro Sánchez Correa
1er suplente	Biol. Soledad Chino Vargas
2do suplente	Biol. Edith López Villafranco

## *T*UTOR

Dra. Mariana Meckes Fischer

## *S*USTENTANTE

*Alma Delia David Rivera*



El desarrollo experimental del estudio se realizó en la **Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales** del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con la asesoría de la *Dra. Mariana Meckes Fischer* y, en la parte experimental química, con la asesoría de la *Dra. María Adelina Jiménez Arellanes*.

Para la realización del estudio se contó con el apoyo financiero de Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología: **CONACyT** (34761-M).

# DEDICATORIA

*A mis padres Rosy y Eduardo que confiaron en mi, me levantaron cuando tropecé, me apoyaron y siempre estuvieron a mi lado. Les agradezco sus consejos, sus abrazos y besos de consuelo, y sus palabras que decían: "Lucha por lo que anhelas". ¡Gracias por esta herencia tan gratificante!, sin embargo, lo más maravilloso que me han podido dar es ..... la vida.*

*A mi hermana Angélica Noemí por que a veces sin decir nada me demostraba el cariño y el amor que me tenía. Y con su ejemplo aprendí, el valor y la fortaleza que hay que tener para enfrentar la vida con la "cara en alto". Vivo ejemplo... su familia (Gino Ismael y bebé Gael Alejandro). Gracias por estar ahí cuando sonaba la "campana".*

*A la realidad que siempre quise tener a mi lado y por la que lucharé para que nunca se acabe ..... Alejandro Fragoso Alvarez por su apoyo moral e incondicional, por tomarme de la mano para caminar juntos y decirme estoy contigo. Por los momentos en que un abrazo suyo me daba confianza y ganas de seguir adelante, y un beso significaba un "simple" Te amo. También por su gran ayuda en la realización de los experimentos y por su tiempo. Sin estos ingredientes hubiera sido casi imposible llegar a la meta. ¡Te amo, Alex!*

*A mi abuelita Guadalupe Luna de Rivera por significar tanto en mi vida y por su apoyo moral. Además por enseñarme a tener coraje y fuerza con su ejemplo. ¡Gracias por quererme tanto!*

# AGRADECIMIENTOS

A la *Dra. Mariana Meckes Fischer* por brindarme la oportunidad de realizar mi tesis en Centro Médico y por enseñarme que "*Ningún obstáculo es más grande que uno mismo como para no derrotarlo*".

Agradezco a la *Dra. Adelina Jiménez Arellanes* por la valiosa ayuda proporcionada en la elaboración de este trabajo. También por su apoyo, confianza y los momentos de alegría, pero sobretodo por darme el mejor consejo...."*Uno nunca pierde realmente sino hasta que deja de intentar*".

A la *M. en C. Abigail Aguilar Contreras* por su apoyo en la identificación y registro de las plantas seleccionadas para este estudio.

A la *M. en C. Edith López Villafranco* por sus valiosos comentarios al trabajo, y por la identificación y registro de las plantas seleccionadas para este estudio.

Al *Dr. Antonio Giménez* agradezco de manera especial la revisión del tema sobre inflamación presentado en este manuscrito.

A *Víctor Hugo Álvarez Pérez* por darme una sonrisa día a día y una palmada en la espalda de "sigue adelante". Por su espera y su tiempo. También por ayudarme en la manipulación de las ratas y la realización de los experimentos.

A *Nancy Michelle González González* que siempre ha buscado la manera de hacerme sonreír, por su amistad y cariño, y por tratar de estar siempre a mi lado. Pero sobretodo por compartir su corazón y su alma conmigo de una forma muy especial.

A mis *amigos y compañeros* que me enseñaron mis primeros conocimientos, me dieron consejos, me apoyaron, me echaron porras, por su tiempo y por que de una u otra forma colaboraron para la realización de esta tesis: *Iván, Alejandro, Gustavo, Rosi, Martha, Paty, Erika, Claudia, Martha, Sra. Concepción* (mi suegra) y mis "*cuñados*".  
**¡Muchísimas Gracias!**



## *Plenitud*

*Tu* vida esté plena de:

*Entusiasmo* para ver hacia delante

*Felicidad* para mantenerte dulce

*Problemas* para mantenerte fuerte

*Penas* para mantenerte humano

*Esperanza* para mantenerte feliz

*Fracasos* para mantenerte humilde

*Éxitos* para mantenerte anhelante

*Amigos* que te den bienestar

*Riqueza* para satisfacer tus necesidades

*Fe* para desterrar la depresión

*Decisión* para hacer que cada día sea mejor que ayer.

*Eduardo David*



# ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
ANDG	Ácido nordihidroguayarático
AINE <sub>s</sub>	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
AIE <sub>s</sub>	Fármacos antiinflamatorios esteroideos
AAS	Aspirina-ácido acetilsalicílico
AA	Ácido araquidónico
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CCF	Cromatografía de capa fina
COX	Ciclooxigenasa
CSF	Factor estimulador de colonias
CAM	Complejo de ataque a la membrana
C4-bp	Proteína copuladora de C4 del plasma
CR	Receptores del sistema del complemento
CCDA	Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo
DMSO	Dimetilsulfóxido
E.M.	Error de la desviación estándar
Et. pt.	Éter de petróleo
ECF-A	Factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia
FAP	Factor activador de plaquetas
F <sub>c</sub> NK	Factor citotóxico de las células NK
F <sub>c</sub> XII	Factor de Hageman
FAD	Factor acelerador de la degradación
FC	Factor de crecimiento
g	Gramos
hrs	Horas
HHT	Ácido hidroxihexadecatrienóico
H <sub>2</sub> O	Agua
Hex.	Hexano
i.p.	Intraperitoneal
Ig	Inmunoglobulinas
IFN o INF	Interferones
IL	Interleucina
KCl	Cloruro de potasio
Kg	Kilogramos
K <sup>+</sup>	Ion potasio
LPS	Lipopolisácaridos bacteriales

LT	Leucotrienos
LOX	Lipooxigenasa
LT	Linfotoxinas
L <sub>T</sub>	Linfocitos T
L <sub>B</sub>	Linfocitos B
mL	Mililitros
mg	Miligramos
m. s.n.m	Metros sobre el nivel del mar
min	Minutos
MeOH	Metanol
Me <sub>2</sub> CO/H <sub>2</sub> O	Acetona-agua
MFP	Moléculas formadoras de poros
MIF	Factor inhibidor de migración
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex)
MDA	Malondialdehído
nm	Nanómetros
NK	Células naturalmente asesinas
PCM	Proteína cofactor de la membrana
PC	Proteínas catiónicas
PA	Proteasas ácidas
PC	Proteasas neutras
PG <sub>S</sub>	Prostaglandinas
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
SC	Sistema del complemento
SRS-A	Sustancias de reacción lenta de la anafilaxia
TPA	Acetato de tetradecanoílfربول
Tween 20	Polioxietileno sorbitan mono-oleato-agua
Tc	Células asesinas o citotóxicas
T <sub>H</sub>	Linfocitos T "helpers" o células cooperadoras
TX	Tromboxanos
TNF $\alpha/\beta$	Factor de necrosis tumoral
TGF	Factor B de transformación del crecimiento
U.V.	Ultravioleta
$\mu$	Micras
$\mu$ L	Microlitros

# ÍNDICE

	página
RESUMEN IZT.	1-3
INTRODUCCIÓN	4-5
ANTECEDENTES	6-33
Proceso inflamatorio	6-28
Células inflamatorias	6-13
Mediadores químicos	14-27
Sistema de las cininas	15-16
Sistema del complemento	16-18
Sistema de la coagulación	19
Sistema fibrinolítico	19-20
Aminas	20-21
Lípidos ácidos	21-23
Componentes lisosomales	24
Citocinas	24-27
Fármacos antiinflamatorios	29-31
Plantas medicinales	32-33
Aspectos botánicos de las plantas seleccionadas para el estudio	34-55
❑ <i>Astianthus viminalis</i> (HBK.) Baillon	34-36
❑ <i>Brickellia paniculata</i> (Miller) Robinson	37-38
❑ <i>Chamaedora tepejilote</i> Liebm. ex Mart.	39-41
❑ <i>Helianthemum glomeratum</i> Lag. ex DC.	42-45
❑ <i>Lantana hispida</i> Kunt.	46-47
❑ <i>Larrea tridentata</i> (DC.) Cov.	48-52
❑ <i>Oenothera rosea</i> Ait.	53-55
Modelos biológicos para la evaluación de la actividad antiinflamatoria	56-58

OBJETIVOS	59
HIPÓTESIS	60
JUSTIFICACIÓN	61
METODOLOGÍA	62-66
RESULTADOS	67-104
❑ <i>Astianthus viminalis</i> (HBK.) Baillon	72
❑ <i>Brickellia paniculata</i> (Miller) Robinson	73
❑ <i>Chamaedora tepejilote</i> Liebm. ex Mart.	74-80
❑ <i>Helianthemum glomeratum</i> Lag. ex DC.	81-83
❑ <i>Lantana hispida</i> Kunt.	84-86
❑ <i>Larrea tridentata</i> (DC.) Cov.	87-91
❑ Ácido nordihidroguayarético	92-98
❑ <i>Oenothera rosea</i> Ait.	99-101
DISCUSIÓN	105-112
CONCLUSIONES	113
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	114-128

# Resumen

El presente trabajo es una contribución al conocimiento sobre las plantas medicinales a las que la población mexicana reconoce propiedades antiinflamatorias o bien, plantas que son utilizadas para tratar padecimientos y síntomas en los que se involucra un proceso inflamatorio. Tomando en consideración que con frecuencia no existen estudios farmacológicos o químicos que apoyen las propiedades atribuidas a un número considerable de estas especies, el objetivo del presente trabajo fue llevar a cabo un rastreo farmacológico para determinar el efecto sobre el edema plantar inducido con carragenina de los extractos crudos de *Astianthus viminalis*, *Brickellia paniculata*, *Chamaedora tepejilote*, *Helianthemum glomeratum*, *Lantana hispida*, *Larrea tridentata* y *Oenothera rosea*.

La carragenina produce un edema local que incrementa progresivamente registrándose un efecto máximo entre 3-5 horas; en este tiempo el volumen de la pata inyectada alcanza valores de 90 % por arriba del inicial antes de administrar el agente flogístico; luego, el edema disminuye pero aún se mantiene un volumen ligeramente incrementado después de 24 horas. La respuesta inflamatoria inducida con carragenina registra un comportamiento bifásico; a la primera fase entre 1-1.5 horas (fase temprana) le sigue una segunda fase en la que se produce

un aumento abrupto de la formación del edema (1.5-3 horas). La actividad de los diferentes extractos crudos de las plantas seleccionadas se evaluó en las fases temprana y hasta las 24 horas de la formación del edema inducido con carragenina tipo  $\lambda$  (lambda) en la región subplantar de la pata de la rata.

Los extractos se administraron por vía intraperitoneal, dos de ellos produjeron mortalidad en los animales; tal es el caso de los extractos hexánico de *Ch. tepejilote* y acetona-agua de *H. glomeratum*. Los animales murieron en el transcurso de las 24 horas después de la inyección de la carragenina, las ratas toleraron bien la administración intraperitoneal del resto de los extractos.

Los resultados obtenidos indican que el extracto metanólico de *Oenothera rosea* inhibe fuertemente el proceso reduciendo el edema plantar en un 80.00% y 86.00% a los 60 minutos y a las 3 horas, respectivamente. Una acción antiedematogénica significativa se demostró también con el extracto acuoso de *Chamaedora tepejilote* (71% a los 60 minutos y 76% a las 3 horas). Menor actividad se registró con otro grupo de los extractos; entre ellos, los extractos metanólicos de *A. viminialis*, *B. paniculata* y *Ch. tepejilote* que produjeron una inhibición entre valores de 33 y 45 % y con efectos similares a los 60 minutos y 3 horas.

En el caso de *Larrea tridentata* que es una planta ya reportada en la literatura como un antiinflamatorio se observó actividad con todos los extractos evaluados (éter de petróleo, diclorometano y metanol) aunque resultó ligeramente más potente el efecto producido por el extracto metanólico. El ácido nordihidroguayarático (ANDG), compuesto de tipo lignano detectado en todos los extractos y cuyas propiedades antiinflamatorias también han sido reportadas, se utilizó como referencia en el presente estudio. Una dosis de 400 mg/kg del extracto de *L. tridentata* produjo un efecto cercano al determinado con 12 mg/kg de ANDG (53%).

Los resultados obtenidos apoyan, en gran medida, el uso medicinal que da la población a estas especies y se proponen las especies de *Ch. tepejilote* y *O. rosea* como candidatos para posteriores estudios químicos y farmacológicos.

# Introducción

En México, el uso de la herbolaria medicinal es un fenómeno vigente y tiene fuerte arraigo entre la población. Algunas de las plantas medicinales se cultivan en pequeña escala en los jardines familiares y son numerosas las especies que se comercializan en las principales ciudades de la República. La herbolaria constituye un importante recurso terapéutico de la medicina tradicional mexicana, sistema médico que coexiste con la medicina oficial del país y que es adoptado por un elevado porcentaje de la población (Mellado y cols., 1994).

En el mundo, el uso de plantas medicinales ha sido una práctica que ha estado siempre presente en la vida del hombre. En la actualidad, ha resurgido el interés por las potencialidades que ofrece la herbolaria, tanto para la búsqueda de preparados a base del vegetal integro o de fracciones activas (fitofármacos), como de nuevos compuestos con actividad biológica y que pueden servir como estructuras prototipo de interés para la industria farmacéutica. Lamentablemente, sólo un 5-10% de las plantas superiores con propiedades biológicas han sido evaluadas desde un punto de vista experimental (Eloff, 1998; Farnsworth y cols., 1989).

En México se ha desarrollado un vasto conocimiento empírico sobre las propiedades curativas de los vegetales, conocimiento invaluable que ha llevado al medio académico nacional a emprender el estudio multidisciplinario de este recurso natural del país. Los trabajos etnobotánicos realizados señalan un número importante de plantas que son utilizadas para padecimientos que por lo regular se acompañan de un proceso inflamatorio como son la diarrea, la tos y la pulmonía, entre otros.

De acuerdo con lo arriba mencionado, en el presente estudio se propuso la evaluación de los efectos de siete plantas medicinales, utilizadas en México para tratar padecimientos relacionados con un proceso inflamatorio y que podrían ser una alternativa para tratar la inflamación o bien, para la búsqueda de estructuras moleculares novedosas con dicha actividad. Para ello, se consideró una lista de plantas seleccionadas anteriormente con base en un criterio etnobotánico.

Las especies seleccionadas para el presente estudio fueron: *Astianthus viminalis* (HBK.) Baillon (azúchil), *Brickellia paniculata* (Miller) Robinson (prodigiosa), *Chamaedora tepejilote* Liebm. ex. Mart. (tepejilote), *Helianthemum glomeratum* Lag. ex DC. (cenicillo), *Lantana hispida* Kunt. (morita negra), *Larrea tridentata* (DC.) Cov. (gobernadora) y *Oenothera rosea* Ait (hierba del golpe).

# Antecedentes

## **P**ROCESO INFLAMATORIO

La inflamación es uno de los procesos más frecuentes en la práctica de la medicina ya que es una respuesta que se presenta en muchas enfermedades. Este mecanismo presenta síntomas característicos como el dolor, la fiebre y el enrojecimiento de la zona afectada. La invasión de un agente infeccioso, la estimulación antigénica o un daño físico, aumentan el flujo sanguíneo en el sitio de la afección e incrementan la permeabilidad capilar como resultado de la retracción de las células endoteliales y el transporte vesicular a través del endotelio. Inicialmente se produce la activación de los neutrófilos; más tarde, los macrófagos y los linfocitos migran fuera del capilar hacia la periferia del tejido dañado (diapédesis). Por influencia de estímulos químicos las células son atraídas o rechazadas en una dirección determinada, a este proceso se le llama quimiotaxis (Roitt y cols., 1993, Ley, 2001).

## **C**ÉLULAS INFLAMATORIAS

Los *leucocitos* son células blancas en la sangre que se dividen (tradicionalmente) en “polimorfonucleares o granulocitos” los cuales a su vez, agrupan a los

neutrófilos, eosinófilos, basófilos y, “células mononucleares”; éstas últimas comprenden a los linfocitos y monocitos (Tabla 1).

1. Los *neutrófilos* son células que tienen un núcleo multilobulado con gránulos azurófilos (lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa y lisozimas) y gránulos específicos de coloración lila que contienen lactoferrina y lisozimas (característica detectada adicionando el colorante *Giemsa*). Atraídos por quimiotaxis, los neutrófilos son las primeras células en llegar a la zona dañada. La función prioritaria de estas células es fagocitar a los microorganismos, principalmente bacterias. A diferencia de los linfocitos y monocitos que circulan entre los tejidos, los neutrófilos cumplen con su función y más tarde mueren (Roitt y cols.,1993, Ley, 2001).

2. Los *basófilos* tienen gránulos de color azul violeta (característica detectada adicionando los colorantes *Wright's* o *azul de Alciano* más *safranina*) que sirven como depósitos para almacenar heparina, histamina y factor activador de plaquetas (**FAP**). Al igual que los eosinófilos, tienen en la membrana receptores para inmunoglobulinas y anticuerpos **IgE**, cuya interacción con el leucocito estimula la liberación de histamina, sustancia que provoca alergia y síntomas como ronchas, vómito y comezón (Roitt y cols.,1993, Ley, 2001).

3. Los *eosinófilos* tienen un núcleo bilobulado (característica detectada adicionando el colorante *Leishman*) y aumentan significativamente en número en

las reacciones alérgicas. La alergia es una respuesta inmediata de hipersensibilidad tipo I. Cuando un alérgeno (medicamentos, alimentos, insectos, partículas y materiales tales como el látex, etc.) penetra al organismo por diferentes vías (piel, nariz, sangre, etc.), activa a los anticuerpos **IgE** (formados por los linfocitos B) y se liberan mediadores tales como la histamina almacenada en las células cebadas y basófilos. La reacción alérgica temprana desencadena una serie de síntomas característicos como el estornudo, la congestión nasal, las ronchas, el vómito, entre otros. Es en la fase tardía en que ocurre el flujo de células inflamatorias, como los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos, especialmente de los eosinófilos, células cuya función es modulada por citocinas que son sintetizadas por las células cebadas y los basófilos. Cuando hay presencia de hongos o de amibas de  $40\ \mu$  aproximadamente, estos organismos se adhieren a la membrana de los eosinófilos a través de receptores y estimulan la liberación de la histamina o de componentes enzimáticos oxidativos que rompen la membrana de las células invasoras. De esta manera, los eosinófilos no detienen el proceso de inflamación, participan en ella como agentes reguladores (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995; Ley, 2001).

4. Los *linfocitos* son células mononucleares con cromatina densamente empaquetada y una mancha azul oscura (característica detectada adicionando el colorante *Giemsa*). En la inflamación de tipo crónico o tardío (48 hrs, en lo adelante) son células importantes. Se dividen en *linfocitos B* ( $L_B$ ) que se forman en la médula ósea, éstos combaten a los agentes patógenos extracelulares o sus

productos, liberando anticuerpos. Este mismo proceso ocurre cuando se produce un daño tisular (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

Los *linfocitos T* ( $L_T$ ) son originados o formados en el timo, poseen moléculas receptoras que les permiten reconocer fragmentos peptídicos unidos al **MHC** (Complejo Mayor de Histocompatibilidad). El **MHC** es un conjunto de glicoproteínas específicas de la membrana celular codificadas por genes, que permiten al sistema inmunológico a distinguir entre las células propias del organismo y las extrañas. El **MHC** se divide en la clase 1 que reconoce lo propio y coopera para la producción de anticuerpos, y la clase 2 que reconoce lo extraño y presenta antígenos. La membrana celular de los linfocitos T es rica en moléculas de clase 1 del **MHC**. A diferencia de los linfocitos T, los linfocitos B son capaces de reconocer a los antígenos no vinculados con moléculas del **MHC** (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

Los linfocitos T se dividen en *linfocitos T "citotóxicos"* ( $T_C$ ; células asesinas o células killers) y en *linfocitos T "cooperadores"* ( $T_H$ ; células helpers). Los linfocitos  $T_C$  se activan por la presencia de células anormales (tumorales o infectadas por virus) y liberan sustancias tóxicas con el propósito de destruirlas, como el factor de necrosis tumoral ( $TNF\alpha$ ), las linfocinas ( $TNF\beta$ ) y el factor citotóxico NK ( $F_c$  **NK**). Los *linfocitos*  $T_H$  estimulan a los linfocitos  $T_C$  y cooperan con los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Los  $T_H$  liberan citocinas que activan a los fagocitos y

los inducen a destruir la célula del huésped infectada por virus u otros agentes patógenos intracelulares (Roitt y cols.,1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

Un tercer grupo de linfocitos (no B ni T) son las *células asesinas naturales* o células agresoras naturales (natural killer **NK**). Las **NK** son granulares citotóxicos que se caracterizan por tener un contenido mayor de citoplasma. Estas células carecen de receptores antigénicos, pero expresan marcadores específicos en su membrana (**CD7**, **CD2**, **NK1** y **NK2**). Su función principal es la destrucción de ciertas células infectadas por virus, células tumorales y células blanco recubiertas de anticuerpos **IgG**, a este proceso se le denomina citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (**CCDA**). Otra función de estas células es su capacidad de regular la respuesta inmune a través de las citocinas que liberan (**IL-1** y **IL-2**) y puede sobrevivir después de atacar a la célula blanco, liberando el proteoglicano (condroitin-sulfato A) que almacena en sus vesículas (Roitt y cols.,1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

5. Los *monocitos*, conocidos como promonocitos en su etapa de formación inicial, se convierten posteriormente en macrófagos. Estas células son fagocíticas y tienen un citoplasma gris-azulado (característica detectada adicionando el colorante *Ziehl-Neelsen*) que contiene lisosomas con enzimas tales como fosfatasa ácida, catepsina arginasa, colagenasa, desoxiribonucleasa, lipasa, glucosidasas y factor activador de plasminógeno. Poseen un núcleo reniforme con cromatina y en su membrana, receptores tales como el receptor **Fc** para **IgG**

(inmunoglobulina **G**) y el receptor **CR3** (lectina del sistema de complemento que se encuentra también en los neutrófilos y células asesinas naturales). Finalmente, gracias a las vacuolas que poseen, los *macrófagos* tienen gran capacidad para fagocitar células. Los macrófagos contienen lisosomas que ejercen una acción microbicida contra los organismos invasores (Cruse y Lewis, 1995).

Otras células involucradas en la respuesta inflamatoria son los *fibroblastos*, células especializadas del tejido conectivo que participan en la reparación de la zona dañada formando proteínas como el colágeno. Asimismo, las *plaquetas* son componentes celulares sin núcleo que liberan histamina y serotonina. En la inflamación, las plaquetas se adhieren al tejido dañado y forman agregados, liberan sustancias que incrementan la permeabilidad vascular y factores que activan al sistema del complemento para atraer a los leucocitos al sitio lesionado. Finalmente, el *factor activador de plaquetas* 1-O-alkil,2-O-acetilgliceril-3-fosforilcolina (**FAP**) es producido por las células cebadas y los fagocitos. Sus principales funciones son inducir la activación y agregación de las plaquetas, ayudar a la quimiotaxis de los eosinófilos y la activación y degranulación de los neutrófilos y eosinófilos (Hwang y cols., 1986).

La fagocitosis consiste básicamente en el reconocimiento, la ingestión celular y la digestión de agentes invasores, de materiales extraños y de células muertas. Las células se dividen en fagocíticas profesionales (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y sus descendientes los monocitos) que se encargan de destruir a los

antígenos, son capaces de fagocitar partículas grandes de 1 a 2  $\mu$ . Las células fagocíticas no-profesionales (linfocitos, plaquetas, mastocitos o células cebadas y fibroblastos) ingieren el material extraño y después lo eliminan fragmentándolo sin procesar (exocitosis). Posteriormente, las plaquetas liberan proteínas para reparar la cicatriz del tejido dañado (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

## CELULAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO INFLAMATORIO

TIPO DE CÉLULA	PRINCIPAL FUNCIÓN
<i>Células blancas de la sangre</i>	
❖ <b>Granulocitos</b>	
• Neutrófilos	Fagocitan y destruyen a las bacterias invasoras.
• Eosinófilos	Modulan la respuesta inmediata de hipersensibilidad de tipo I (alergia).
• Basófilos	Sirven como depósitos de almacenamiento de heparina, histamina y FAP, para posteriormente liberarlos en reacciones inmunológicas.
❖ <b>Leucocitos mononucleares</b>	
<b>Monocitos</b>	Se transforman en su etapa madura en macrófagos.
• Macrófagos	Fagocitan y digieren células, además de ejercer una acción microbicida contra microorganismos.
<b>Linfocitos</b>	
• linfocitos B	Forman anticuerpos para combatir agentes extraños o sus productos y reconocen antígenos no vinculados con moléculas MHC.
• linfocitos T	Poseen moléculas receptoras que reconocen fragmentos peptídicos unidos al MHC, matan células infectadas por virus y regulan la actividad de otros leucocitos. Se dividen en L <sub>T</sub> killers y L <sub>T</sub> helpers.
•• linfocitos T "citotóxicos"	Activados por células anormales (tumORALES o infectadas por virus), liberan sustancias tóxicas (linfocinas).
•• linfocitos T "cooperadores"	Estimulan la actividad de los linfocitos T <sub>c</sub> , cooperan con los linfocitos B en la producción de anticuerpos, liberan citocinas que activan a los fagocitos y los inducen a destruir células infectadas.
•• células asesinas naturales	Matan células infectadas por virus, regulan la actividad de otros leucocitos y producen interferones e interleucinas.
❖ <b>Plaquetas</b>	Liberan histamina y serotonina e intervienen en la coagulación de la sangre.
❖ <b>Fibroblastos</b>	Participan en la reparación del tejido dañado produciendo proteínas como el colágeno.

**Tabla 1.** Principales células que participan en el proceso inflamatorio y sus funciones (Tomado de Roitt y cols., 1993).

## **MEDIADORES QUÍMICOS**

Los *mediadores químicos* son sustancias endógenas que se encuentran en plasma y tejidos, son relevantes en el proceso inflamatorio. En el plasma hay sistemas enzimáticos que juegan un papel importante en la homeostasis y el control de la inflamación, éstos son el sistema de las cininas, el sistema del complemento, el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico. Con excepción del sistema del complemento, los otros sistemas utilizan al Factor Hageman (**F<sub>C</sub> XII**) como un agente que dispara la serie de reacciones en cascada, característica para cada sistema. Por otra parte, en los tejidos hay mediadores químicos de la inflamación tales como aminas, lípidos ácidos, componentes lisosomales y productos generados por los linfocitos (Tabla 2).

### **MEDIADORES QUÍMICOS DEL PLASMA Y LOS TEJIDOS**

<b>PLASMA</b>	<b>TEJIDOS</b>
1.- <b>Sistema de las cininas</b> bradicinina calicreína	1.- <b>Aminas</b> histamina serotonina heparina
2.- <b>Sistema del complemento</b> C3a C5a C567	2.- <b>Lípidos ácidos*</b> SRS-A prostaglandinas
3.- <b>Sistema de la coagulación</b> fibrinopéptidos	3.- <b>Componentes lisosomales</b> proteínas catiónicas proteasas ácidas proteasas neutras
4.- <b>Sistema fibrinolítico</b> plasmina	4.- <b>Citocinas</b>

**Tabla 2.** El cuadro resume los mediadores químicos de la inflamación aguda de acuerdo con su origen.  
\* ácidos grasos

## MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN EN EL PLASMA:

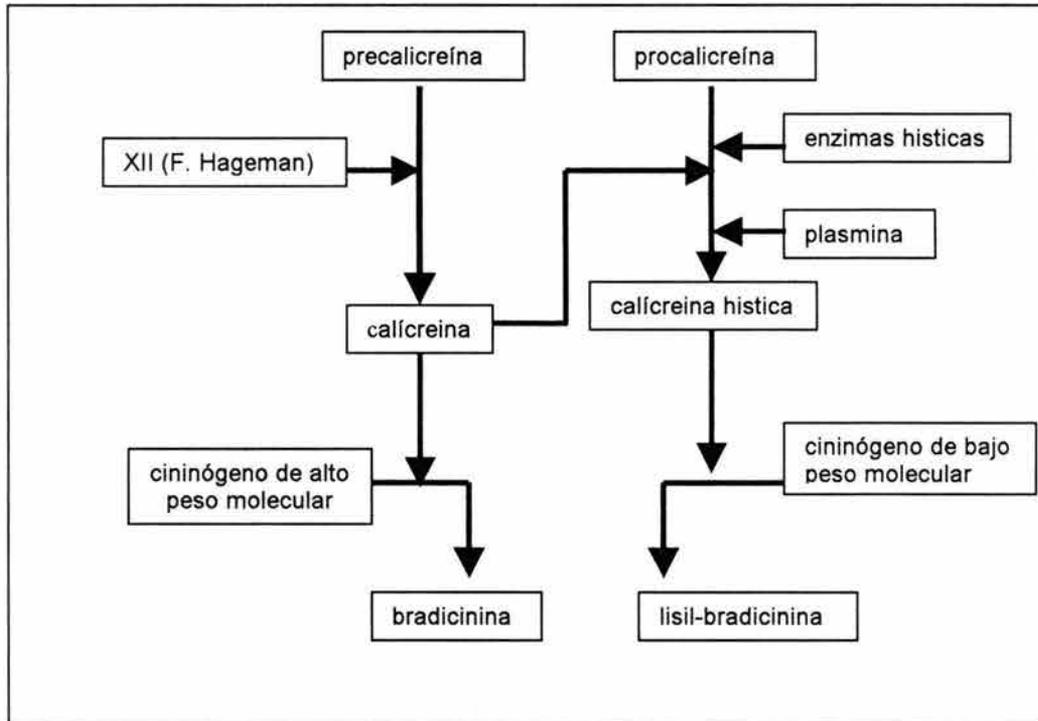
### SISTEMA DE LAS CININAS

El sistema de las cininas constituye un grupo de péptidos del plasma que se producen por hidrólisis enzimática (Diagrama 1). Dos importantes mediadores de la inflamación aguda son la bradicinina y la lisil-bradicinina o calidina.

La *bradicinina* es un nonapéptido (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) vasoactivo que incrementa la permeabilidad vascular, produce dolor, vasodilatación, contracción del músculo liso e interviene en la diapédesis de los leucocitos. El péptido se forma a partir de cininógenos del plasma por la acción enzimática de la calicreína. Esta última se origina a su vez, a partir del calicreinógeno que se activa por diversas enzimas como el factor Hageman, el C1 activado y la trombina.

La *calidina* o lisil-bradicinina (Lys-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Lys) es un factor que se origina por activación del sistema de la plasmina (enzima fibrinolítica generada del plasminógeno) o por las enzimas liberadas a partir de los tejidos lesionados.

## ACTIVACION DEL SISTEMA DE LAS CININAS



**Diagrama 1.** El cuadro muestra la activación del sistema de las cininas en el cual el factor de Hageman actúa sobre la precaliceína para generar caliceína (enzima) que a su vez, libera bradicinina a partir de un cininógeno molecular (sustrato). Por otra parte, la procaliceína es activada por diversas enzimas para formar caliceína histica que libera lisil-bradicinina (Roitt y cols., 1993).

## SISTEMA DE COMPLEMENTO

El sistema del complemento (**SC**) es un conjunto de proteínas del plasma que da origen a diversos mediadores químicos de la inflamación como el **C5**, **C3** y el complejo **C567** transportados por la sangre. Estos mediadores producen aumento de la permeabilidad vascular, inician la movilización de los granulocitos y tienen acción quimiotáctica sobre los linfocitos y monocitos.

Las funciones principales del **SC** se relacionan con la defensa que presenta el organismo ante la invasión de microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos. Cuando el **SC** se activa ocurren 3 mecanismos importantes: la activación de los leucocitos, la opsonización y la lisis de las células blanco.

La activación de los leucocitos, principalmente de los fagocitos, ocurre por la interacción de las proteínas del **SC** con los receptores en sus membranas. Al producirse la unión con el receptor se inician y amplifican los procesos de quimiotaxis, fagocitosis, inflamación y activación celular.

La opsonización es un fenómeno por el cual las células blanco (o células diana), que son primordialmente microorganismos, se recubren con proteínas del sistema del complemento. A su vez, las células fagocíticas como los macrófagos presentan en su membrana receptores de unión con los factores opsonizantes lo cual facilita la adherencia e ingestión de las células opsonizadas (endocitosis).

Finalmente, la activación del sistema del complemento tiene como propósito la formación de un complejo de ataque a la membrana (**CAM**) de la célula blanco. Por lisis enzimática, la proteína **C5** se une con otras proteínas del sistema de complemento (**C3b**, **C6**, **C7**) formando el complejo protéico **C5b6789**, que genera las llamadas moléculas formadoras de poros (**MFP**). Los linfocitos T insertan una **MFP** en la membrana de las células blanco y las destruyen.

El **SC** es activado por las vías clásica y alterna. Recientemente se ha descrito una tercera vía, conocida con el nombre de *vía de la lectina*, aún no comprendida en su totalidad. Esta vía en la cual interviene como principal componente la lectina manosa, tiene como objetivo la destrucción de bacterias y otros microorganismos. La *vía clásica* del complemento es un mecanismo dirigido por anticuerpos y se inicia cuando se une el anticuerpo con dos o más dominios globulares del **C1q**. El **C1q** se une a su vez con dominios **C<sub>H2</sub>** (parte de la región **Fc**) de las moléculas de **IgG**, o bien, con los dominios de **C<sub>H3</sub>** de la molécula de **IgM**. A diferencia de la vía clásica, la *vía alterna* es activada por la presencia de microorganismos y en este caso, **C3** es la proteína que juega un papel importante. Ambas vías generan enzimas.

Muchas de las proteínas del **SC** requieren de la lisis proteolítica para activarse y como resultado de este proceso resultan fragmentos. Algunos fragmentos del **SC** estimulan la quimiotaxis y la activación de los leucocitos, muy particularmente el **C3a** y **C5a**. Estos dos fragmentos son quimiotácticos para los neutrófilos e intervienen en la degranulación de los basófilos y de los mastocitos. La respuesta fisiológica a este efecto es la contracción del músculo liso vascular mediada por la histamina y los leucotrienos, degranulación de los mastocitos, activación y quimiotaxis de neutrófilos, lisis de células extrañas como bacterias, aumento de la permeabilidad vascular y migración de los neutrófilos y monocitos fuera de los vasos sanguíneos. Al mismo tiempo, los fragmentos **C3** y **C4** actúan como opsoninas ya que favorecen la fagocitosis.

## SISTEMA DE LA COAGULACION

El sistema de la coagulación es desencadenado por el factor de Hageman que es estimulado por el tejido lesionado o por componentes microbianos. La fibrina es un multímero entrecruzado formado a partir de la activación del fibrinógeno. La red de fibrina permite la formación de trombos y ayuda a concentrar las células fagocíticas en el sitio dañado. La trombina es la proteína que interviene en la transformación del fibrinógeno a fibrina y cataliza la presencia de mediadores de otros sistemas, su precursora es la protrombina. De este modo, el plasma se “gelifica” reforzando la formación del coágulo constituido por las células, filamentos de fibrina y fibrinopéptidos (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

## SISTEMA FIBRINOLÍTICO

El sistema fibrinolítico tiene la función de remover el coágulo de fibrina en el tejido lesionado. El producto final de esta vía es la plasmina, enzima proteolítica que deshace los coágulos transformándolos en productos de degradación que son quimiotácticos para los neutrófilos y a su vez, contribuye a la respuesta inflamatoria activando al complemento por la vía clásica. La plasmina es capaz de digerir fibrina y otras proteínas tales como el factor **XII**, **C1**, **C3**, **C5**, entre otras. El precursor de la plasmina es el plasminógeno, proteína que se transforma por

acción de otras enzimas de origen inflamatorio (calícrcina y factor Hageman), tisular (urocinasa) o microbiano (estreptocinasa).

### MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN EN TEJIDOS:

#### AMINAS

La *histamina* ( $\beta$ -aminoetilimidazol) es un autacoide constituido por un anillo imidazol y un grupo amino, enlazados ambos por dos grupos metilenos. Es uno de los primeros mediadores que intervienen en la etapa temprana del proceso inflamatorio agudo, produce síntomas alérgicos y la formación del edema. En el organismo, la histamina se almacena en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos (células cebadas) y de los basófilos. La liberación de la histamina por el proceso de degranulación citoplasmática inicia con la interacción de un antígeno (venenos, toxinas, medicamentos, entre otros) con los anticuerpos **IgE** de la membrana celular de los mastocitos y basófilos. El compuesto actúa como un agente vasodilatador, relajante e inductor de la contracción del músculo liso; además, es un inhibidor de la secreción lisosomal de los neutrófilos y basófilos (Goodman y cols., 1990, Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

La *serotonina* (5-hidroxitriptamina) también es otro de los autacoides que intervienen en la fase temprana de la inflamación. Es una amina vasoactiva localizada en los gránulos de los mastocitos, basófilos, plaquetas y, en el cerebro;

induce la contracción del músculo liso y cambios en la permeabilidad vascular (Goodman y cols., 1990). Se desconoce cuál es su papel exacto en la respuesta inflamatoria aguda (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

Finalmente, la *heparina* es un glicosaminoglicano que consta de disacáridos, es producida por las células endoteliales y tiene actividad anticoagulante por lo que se le ha utilizado en casos de trombosis (tratamiento con riesgos). En dosis elevadas, la heparina puede interferir con la agregación plaquetaria. A pesar de su uso, actualmente se desconoce su función en la inflamación aguda (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

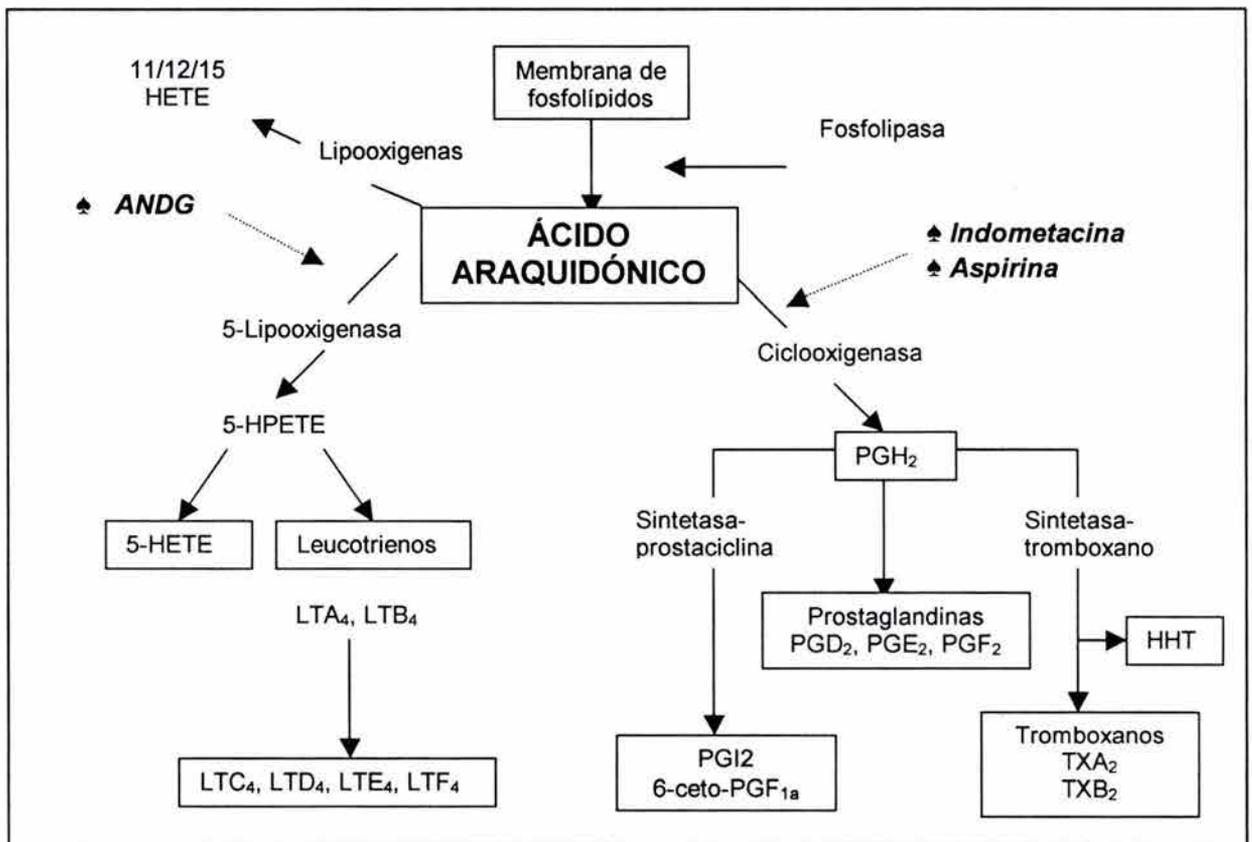
#### LÍPIDOS ÁCIDOS

Cuando se dañan las membranas de los macrófagos, monocitos, neutrófilos, mastocitos y otras células, se producen ácido araquidónico (**AA**) y el factor activador de plaquetas (**FAP**). El *ácido araquidónico* o *ácido eicosatetraenóico* es metabolizado por dos vías. En la primera vía participa la enzima *ciclooxigenasa* (**COX**) generando mediadores de la inflamación como las prostaglandinas (**PGs**), y tromboxanos (**TXA<sub>2</sub>**). Las *prostaglandinas* (**PGs**) son autacoides eicosanoides pertenecientes a una familia de lípidos biológicamente activos (Diagrama 2). Ejercen efectos sobre la presión sanguínea, la estimulación de la contracción del músculo liso, la regulación de la inflamación, la coagulación de la sangre y la respuesta inmune. También tienen como función aumentar la permeabilidad y la

dilatación vascular, inducir la quimiotaxis de los neutrófilos, el bloqueo de la expresión de las moléculas del **MHC** e inhibir la proliferación de los linfocitos T. Estos agentes son liberados por distintas células del sistema inmune, los neutrófilos producen **PGE<sub>2</sub>**, los monocitos y macrófagos producen **PGE<sub>2</sub>** y **PGF<sub>2</sub>** y las células cebadas **PGD<sub>2</sub>** (en reacciones anafilácticas de hipersensibilidad tipo I). Los **TXA<sub>2</sub>** son mediadores de la inflamación que inducen la agregación plaquetaria y son potentes vasoconstrictores. La vía también genera otro tipo de estructuras: la prostaciclina (**PGI<sub>2</sub>**), el ácido hidroxihexadecatrienóico (**HHT**) y el malondialdehído (**MDA**) (Goodman y cols., 1990; McAdam y cols., 1999). La prostaciclina (**PGI<sub>2</sub>**) se encuentra en las células endoteliales y se comportan como un antiagregante y vasodilatador (Diagrama 2). Las dos formas de la ciclooxigenasa son **COX-1** y **COX-2**. La primera es una isoforma constitutiva que se encuentra en los vasos sanguíneos, estómago y riñones, regula muchas funciones fisiológicas a través de la liberación de **PGs**. La **COX-2** se encuentra en los tejidos, es producida en altas concentraciones durante el proceso inflamatorio (McAdam y cols., 1999).

En la segunda vía interviene la enzima *5-lipooxigenasa* (**5-LOX**) presente en los leucocitos, las plaquetas y las células pulmonares. Dicha enzima interviene en la formación de leucotrienos (**LT**), éstos son mediadores producidos por diversas células como los monocitos, los macrófagos, las células cebadas y los basófilos. Los **LT** son cuatro tipos: **LTB<sub>4</sub>**, **LTC<sub>4</sub>**, **LT<sub>4</sub>** y **LTE<sub>4</sub>**. Los leucotrienos **LTC<sub>4</sub>**, **LTD<sub>4</sub>** y **LTE<sub>4</sub>** constituyen el complejo conocido como la sustancia de acción lenta de la

anafilaxia (**SRS-A**) y **LTB<sub>4</sub>** es un potente quimiotáctico de neutrófilos. Las **SRS-A** poseen una cadena larga (C<sub>20</sub>) derivada del ácido araquidónico, se producen en los gránulos de los basófilos y de los mastocitos. La liberación de **SRS-A** por degranulación se produce por estimulación antigénica. La función principal de estas lipoproteínas es la contracción lenta del músculo liso, el aumento de la permeabilidad vascular e intervienen en las reacciones inmediatas de hipersensibilidad de tipo I.



**Diagrama 2.** Metabolismo del ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado a partir de la activación de la Fosfolipasa A2, posteriormente el ácido se metaboliza siguiendo dos rutas: la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa. ♣ Las flechas punteadas indican la acción de agentes inhibidores de las enzimas COX y 5-LOX.

## COMPONENTES LISOSOMALES

Los componentes lisosomales son mediadores tales como proteínas catiónicas, proteasas ácidas y proteasas neutras. Son liberados por los leucocitos polimorfonucleares, principalmente los neutrófilos. Las *proteínas catiónicas* (**PC**) producen aumento de la permeabilidad vascular a través de la liberación de histamina y ejercen acción quimiotáctica sobre las células fagocíticas. Las *proteasas ácidas* (**PA**) intervienen en los procesos de la digestión intracelular del material fagocitado. Por último, las *proteasas neutras* (**PN**) son las responsables del daño celular en ciertos procesos como la artritis; también son capaces de degradar colágena, elastina y fibrina. Las **PN** liberan fragmentos quimiotácticamente activos a partir del **C3**.

## CITOCINAS

Las *citocinas* son otro grupo de mediadores macromoleculares de gran importancia en la inflamación. Las *citocinas* son un grupo de moléculas proteicas o peptídicas, algunas con moléculas de azúcar (glucopéptidos o glicopéptidos). Forman parte del sistema de señales que se producen entre las células durante la respuesta inmunológica. Las citocinas se dividen por su origen en monocinas que son sintetizadas por los macrófagos y en las lincocinas producidas por los linfocitos T activados y las células asesinas naturales (**NK**). Las monocinas incluyen interleucina-1, factor de necrosis tumoral, interferones  $\alpha$  y  $\beta$  y factor estimulador de

colonias. Las linfocinas incluyen interleucinas, interferón gamma, factor estimulador de colonias (granulocito-macrófago) y linfoquinas.

Otro grupo de citocinas del sistema inmune que poseen diversas funciones, entre las que destacan principalmente las vinculadas con la inflamación y las reacciones citotóxicas son: el factor estimulador de colonias (**CSF**-colony stimulator factor) que regula la división y la diferenciación celular; el factor de necrosis tumoral (**TNF $\alpha$**  y **TNF $\beta$** ) monocina sintetizada por macrófagos y linfocitos y que participa en la inflamación y estimula la proliferación de fibroblastos. Finalmente el factor B de transformación del crecimiento (**TGF $\beta$** ) y el factor de migración de los macrófagos (**MIF**) que es una sustancia sintetizada por los linfocitos T que inhibe la migración (Tabla 3 y 4).

Los *interferones* (**IFN** o **INF**) se producen en las fases tempranas de la infección y constituyen la primera línea de defensa contra varios virus. Los **IFN** constituyen un grupo de proteínas inmunoreguladoras que son sintetizadas por los linfocitos T, los fibroblastos y otras células que son estimuladas por la presencia de virus, antígenos o de lectinas. Los **IFN** aumentan la capacidad de los macrófagos para destruir células tumorales, virus y bacterias. Estos se agrupan en **INF $\alpha$** , **INF $\beta$**  y **INF $\gamma$** . El **INF $\alpha$**  es liberado por distintas células en respuesta a la infección por virus. El **INF $\beta$**  es liberado por los linfocitos T activados y fibroblastos en respuesta a células infectadas por virus. Finalmente, el **INF $\gamma$**  conocido también como interferón

inmune, es liberado por los linfocitos T y células asesinas naturales en respuesta a un estímulo inmunitario como un antígeno de una célula invasora

Las *interleucinas* (**IL**) son un grupo de citocinas producidas por los linfocitos **T<sub>H</sub>**, monocitos y otras células que promueven el crecimiento de los linfocitos T y linfocitos B. Las **IL** producidas por linfocitos T se denominan linfocinas. Las **IL** desempeñan diversas funciones, aunque la mayoría actúan promoviendo la proliferación y diferenciación de otras células que expresan receptores para la interleucina (Tabla 3 y 4).

### PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE ALGUNAS CITOCINAS

CITOCINA	ORIGEN CELULAR	OTRAS CÉLULAS	CÉLULAS PRESENTADORAS	PRINCIPALES FUNCIONES
IL-1 $\alpha$ IL-1 $\beta$ (polipéptidos)	macrófagos, células NK, linfocitos B	células endoteliales, fibroblastos y astrocitos	linfocitos T y B, macrófagos, células endoteliales y células hísticas	Activación de linfocitos, estimulación de macrófagos, incremento de la adhesión endotelial de leucocitos, inmunoregulación, mediadores de la inflamación, produce fiebre e induce la síntesis de enzimas que generan prostaglandinas
IL-2	linfocitos T, células NK		linfocitos T	Proliferación y diferenciación de linfocitos T, activación de linfocitos T <sub>H</sub> y macrófagos, promueve el crecimiento y la acción citotóxica de las células NK
IL-3	linfocitos T		mastocitos	Actúan como un factor estimulador de colonias de linaje múltiple para facilitar la proliferación de algunas células hematopoyéticas y la diferenciación de los linfocitos
IL-4	linfocitos T		linfocitos b y t	Factor de crecimiento de los linfocitos B, selección de IgE e IgG
IL-5	linfocitos T		linfocitos B, eosinófilos	Factor de la diferenciación de los eosinófilos y de los linfocitos B, selectividad de IgA, junto con los linfocitos T regulan el proceso inflamatorio
IL-6	macrófagos, linfocitos T y B	fibroblastos	linfocitos B, hepatocitos	Diferenciación de los linfocitos B y síntesis de proteínas
IL-7		médula ósea	linfocitos T	Proliferación de los linfocitos T y B
IL-8	macrófagos, monocitos		neutrófilos, basófilos	Quimiotaxis
IL-10	linfocitos T		linfocitos T <sub>H</sub>	Inhibición de la síntesis de citocinas
TNF $\alpha$ *	macrófagos, linfocitos, células cebadas		macrófagos, granulocitos, células hísticas	Activación de macrófagos, granulocitos y células citotóxicas, aumento de la adhesión endotelial de los leucocitos,
TNF $\beta$ *	linfocitos T			
IFN $\alpha$ *	leucocitos	fibroblastos y células epiteliales	células hísticas	Inducción del MHC, efectos antivirales, estimulación de las células NK
IFN $\beta$				
IFN $\gamma$	linfocitos T; células NK	fibroblastos y células epiteliales	leucocitos, células hísticas, linfocitos T <sub>H</sub>	Inducción del MHC, activación de los macrófagos, incremento de la adhesión endotelial de linfocitos y de la síntesis de citocinas
M-CSF *	monocitos	células endoteliales, fibroblastos		Proliferación de los macrófagos
G-CSF *	macrófagos	fibroblastos	células	División y diferenciación celular
GM-CSF *	linfocitos T, macrófagos	fibroblastos y células endoteliales		Proliferación y activación de granulocitos y macrófagos
MIF *	linfocitos T		macrófagos	Inhibición de la migración

**Tabla 3.** La tabla muestra las citocinas más importantes, su origen, las células que las presentan y la función de cada una. Cabe destacar que la mayoría de las citocinas actúan en cooperación con otras para producir sus efectos biológicos. \* **TNF**-Factor de necrosis tumoral, **IFN**- Interferones, **M-CSF**, **G-CSF**, **GM-CSF**- Factores de estimulación de colonias, **MIF**-Factor inhibidor de la migración (Roitt y cols., 1993).

La siguiente tabla incluye los mediadores químicos más importantes, su origen y acción biológica:

#### CONTROLADORES QUÍMICOS DEL PROCESO INFLAMATORIO

MEDIADOR	ORIGEN	ACCIÓN BIOLÓGICA
<i>Histamina</i>	células cebadas y basófilos	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, quimioquinesis
<i>5-hidroxitriptamina (5-HT)= serotonina</i>	células cebadas, basófilos, plaquetas y cerebro	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso
<i>Factor activador de las plaquetas (PAF)</i>	basófilos, neutrófilos y macrófagos	Liberación de mediadores plaquetarios, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, activación de los neutrófilos
<i>Factor quimiotáctico neutrófilico (NCF)</i>	células cebadas	Quimiotaxis de los neutrófilos
<i>IL-8 (citocina)</i>	linfocitos, macrófagos y células endoteliales	Localización de los monocitos
<i>C3a</i>	Sistema del complemento	Degranulación de los mastocitos, contracción del músculo liso
<i>C5a</i>	Sistema del complemento	Contracción del músculo liso, permeabilidad capilar, degranulación de los mastocitos, quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la activación de los neutrófilos
<i>Bradicinina</i>	Sistema de las cininas	Vasodilatación, contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, producción de dolor
<i>fibrinopéptidos</i>	Sistema de la coagulación y fibrinolítico	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos
<i>Prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)</i>	Vía ciclooxigenasa-derivado del ácido araquidónico	La vasodilatación potencia el aumento de la permeabilidad vascular producido por la histamina y la bradicinina
<i>Leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)</i>	Vía lipooxigenasa-derivado del ácido araquidónico	Quimiotaxis de los neutrófilos en sinergia con PGE <sub>2</sub> para aumentar la permeabilidad vascular
<i>Leucotrieno D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>)</i>	Vía lipooxigenasa-derivado del ácido araquidónico	Contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular

**Tabla 4.** Principales mediadores químicos de la inflamación que controlan el aporte sanguíneo y la permeabilidad vascular, o que modulan el movimiento de las células (Roitt y cols., 1993; Cruse y Lewis, 1995, Ley, 2001).

## **F**ÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

La respuesta inflamatoria se controla con fármacos antiflogísticos que se agrupan en agentes no esteroidales (**AINEs**) y esteroidales (**AIEs**). Los **AINEs** (**NSAID**-no steroids antiinflammatory drugs) son un grupo de fármacos que generalmente tienen propiedades analgésicas y antipiréticas; un compuesto prototipo es el ácido acetilsalicílico (**AAS**-aspirina). Los **AINEs** se emplean para tratar diversas enfermedades y síntomas como el dolor, la fiebre, los trastornos del músculo esquelético, la artritis reumatoide y la osteoartritis (Hardman y cols., 1996; Venegas, 1999; Mutscheler y cols., 1995). Algunos de los antiinflamatorios no esteroidales (Cuadro 1) son derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, etc.), derivados del ácido acético (como indometacina y otros) y de los ácidos enólicos (como el piroxicam).

El dolor es consecuencia de la estimulación de fibras (hiperalgesia) que desencadenan un estado de inflamación. La bradicinina es liberada a partir del fibrinógeno plasmático y también se liberan citocinas como la **IL-1** e **IL-8**. La fiebre puede ser consecuencia, a través de **IL-1**, de infección o secuela de lesión tisular, inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos. Este síntoma produce mayor cantidad de citocinas (**IL-1 $\beta$**  y **IL-6**) e interferones  $\alpha$  y  $\beta$ . Las citocinas incrementan la síntesis de **PGE<sub>2</sub>** que estimula al hipotálamo para elevar la temperatura corporal, generando un incremento de calor y disminución en la

pérdida del mismo. Los **AINEs** suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de **PGE<sub>2</sub>** (Hardman y cols., 1996).

#### CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE ALGUNOS MEDICAMENTOS NO ESTEROIDALES

<ul style="list-style-type: none"><li>❖ <b>Derivados del ácido salicílico</b> Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina</li><li>❖ <b>Derivados del para-aminofenol</b> Acetaminofén</li><li>❖ <b>Indol y ácidos indonacéticos</b> Indometacina, sulindac, etodolac</li><li>❖ <b>Ácidos heteroarilacéticos</b> Tolmetín, diclofenac, ketorolac</li><li>❖ <b>Ácidos arilpropiónicos</b> Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina</li><li>❖ <b>Ácidos antranílicos (fenamatos)</b> Acido mefenámico, ácido meclofenámico</li><li>❖ <b>Ácidos enólicos</b> Oxicam (piroxicam tenoxicam), pirozalidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona)</li><li>❖ <b>Alcanonas</b> Nabumetona</li></ul>
---

Cuadro 1. Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos utilizados en la terapéutica.

El mecanismo de acción de los **AINEs** está mediado por la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa 1 (**COX-1**) y ciclooxigenasa 2 (**COX-2**), enzimas encargadas de la biosíntesis y producción de prostaglandinas y tromboxanos. También inhibe la migración de los polimorfonucleares al sitio dañado, así como la producción y liberación de la histamina (Hardman y cols., 1996; Venegas, 1999).

La administración de los **AINEs** produce efectos secundarios como la inducción de úlceras gástricas, el bloqueo de la agregación plaquetaria, la inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas y las reacciones de hipersensibilidad. La función plaquetaria se altera por que los **AINEs** evitan la formación de **TXA<sub>2</sub>** (Hardman y cols., 1996).

Los fármacos antiinflamatorios esteroidales o glucocorticoides (**AIEs**) activan la proteína lipocorticona que es un inhibidor de la fosfolipasa **A<sub>2</sub>** e impiden de esta manera la síntesis del ácido araquidónico y sus derivados. También inhiben la vasodilatación y la permeabilidad vascular, la migración de los leucocitos al sitio dañado (quimiotaxis), la diapédesis, la liberación de interleucinas, cininas, de los interferones y de los factores como el **FAP** y el **TNF**. Estos fármacos incluyen una gran diversidad de productos farmacéuticos como la dexametasona, la cortisona e hidrocortisona, la fluticazona, la budesonida, la prednisona y la prednisolona. Los efectos colaterales que producen los **AIEs** son úlceras gástricas, osteoporosis, reacciones de hipersensibilidad que van acompañadas de síntomas como fiebre, insomnio, nerviosismo y dolor. Además de que estos agentes bloquean los procesos inflamatorios como la fagocitosis de las células al sitio dañado y la formación de anticuerpos, disminuyen el número de eosinófilos en la sangre e incrementan el número de trombocitos. Los **AIEs** se utilizan en patologías que alteran la respuesta inmunológica, la inmunosupresión en el caso de transplantes y en terapias de cáncer y en enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (Hardman y cols., 1996; Venegas, 1999; Mutscheler y cols., 1995).

## **P**LANTAS MEDICINALES

A lo largo de la historia, las plantas han jugado un papel importante como agentes terapéuticos, constituyen una fuente para la elaboración de fármacos y para la búsqueda de compuestos químicos que sirven de modelo para la obtención de derivados sintéticos. La Organización Mundial de la Salud (WHO-World Health Organisation) estima que 80% de los aproximadamente 4000 millones de habitantes en el mundo usan exclusivamente la medicina tradicional para el cuidado de su salud y, que una parte importante en la terapia tradicional involucra el uso de extractos de planta o de sus principios activos (Farnsworth y cols., 1989). Las plantas medicinales son el recurso principal de la medicina tradicional, ya que alrededor de 3300 millones de personas usan especies vegetales en forma regular (Eloff, 1998). Los componentes químicos de las plantas también juegan un papel importante en la medicina convencional. En 1984, aproximadamente el 25% de los fármacos que se prescriben en los Estados Unidos y Canadá fueron derivados a partir de productos naturales de plantas (Farnsworth, 1984). Farnsworth y colaboradores identificaron que al menos 119 metabolitos secundarios de plantas se incluyen entre los fármacos utilizados en el mundo. También se ha estimado que el 14-28% de las especies de plantas superiores son usadas en la medicina tradicional, solo 15% de las angiospermas han sido investigadas químicamente y 74% de los componentes farmacológicamente activos derivados de plantas, han sido descubiertos (Eloff, 1998).

La revisión bibliográfica sobre plantas medicinales, utilizadas en México para tratar la inflamación, identifica un estudio químico-farmacológico del extracto metanólico de las partes aéreas de *Achillea millefolium* L. La administración vía intraperitoneal de 400 mg del extracto inhibió en un 65% el edema inducido con carragenina en la pata de la rata, siendo la potencia del efecto 4 veces menor a la que presenta la fenilbutazona, un agente antiinflamatorio de uso clínico (Guajardo, 2001). La actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de las hojas de *Persea americana* Mill. (aguacate) se atribuye a un flavonoide, probablemente quercetina. El extracto acuoso de esta especie inhibió del edema producido con carragenina (Suárez, 2000). Venegas en 1999 reporta un estudio farmacológico del extracto acuoso de las hojas de *Calea zacatechichi* en el que se demuestra que a una dosis de 100 mg por vía oral y 10 mg por vía intraperitoneal produce inhibición del edema inducido con carragenina. En ambos casos se observó alrededor de 52-56% de inhibición del edema, cuatro horas después de la administración de la carragenina. Martínez-Vázquez y cols en 1996 y 1998 reportaron un estudio comparativo de las actividades antipirética, analgésica y antiinflamatoria de la pectolinarina aislada del extracto acuoso de las partes aéreas de *Cirsium subcoriaceum* y de la linarina (flavona glicosilada) aislada del extracto acuoso de *Buddleia cordata*. Los resultados de la prueba farmacológica demostraron que linarina es mejor agente antiinflamatorio que pectolinarina e indometacina. La pectolinarina tuvo mejor efecto analgésico que la linarina.

## ASPECTOS BOTÁNICOS DE LAS PLANTAS SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO



*Stianthus viminalis* (HBK.) Baillon  
(Bignoniaceae)

Es una planta localmente conocida como azúchil, sabino, palo de agua, aguejote y tirinchicua (Michoacán). *A. viminalis* es la única especie del género (Álvarez y cols., 1994; Meckes y cols., 2001). Es un árbol pequeño que alcanza de 2 a 5 m de altura, con un tronco grueso con anillos. Las hojas son angostas, puntiagudas y miden hasta 28 cm de largo. Las flores amarillas forman racimos y los frutos son colgantes con semillas transparentes (Fig. 8). *A. viminalis* es originaria de México y habita en climas cálido, semicálido y templado entre los 100 y los 1000 m s. n. m. Planta silvestre, asociada a bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio, bosque espinoso, bosque mesófilo de montaña, bosques de encino y de pino (Argueta y cols., 1994; Soto, 1987). En México, *A. viminalis* se distribuye en el sur de la República y es abundante en las orillas de los arroyos y ríos (Álvarez y cols., 1994).

### ETNOBOTÁNICA

En Michoacán esta especie se utiliza para el “torzón” y el “mal de orín”, en este caso se pone a hervir la raíz de la planta y se toma como agua de tiempo. En casos de aborto, se utiliza una infusión de la planta en baños. Los baños con *A.*

*viminalis* combinada con agua de limón (*Citrus aurantifolia*) se emplean para bajar la fiebre de paludismo. El fruto de la planta remojado en agua, se usa en Jalisco como “agua de uso” para detener las hemorragias, a veces, se combina con hojas de aguacate (*Persea gratissima*), lechuguilla (*Agave lechuguilla*) y corteza de sabino (*Juniperus communis*). Preparados con hojas de la planta se utilizan para el control de los pacientes diabéticos y la pérdida de cabello (Argueta y cols., 1994; Soto, 1987).



Fig. 1. Flores de *Astianthus viminalis* (HBK.) Baillon

## ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

Del extracto metanólico de las hojas se aislaron ácido ursólico y ácido oleanólico, ácido cinámico, ácido *p*-metoxicinámico, un glucósido iridoide (cámpeosido), 5-hidroxicámpeosido, estansiosido y plantarrenalósido peracetilados (Álvarez y cols., 1994; Meckes y cols., 2001).

En concentraciones de 200 µg/ml, el ácido cinámico, el ácido *p*-metoxicinámico, el cámpeosido y el 5-hidroxicámpeosido mostraron actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*. La mezcla de ácidos ursólico y oleanólico presentó actividad hipoglucemiante (Álvarez y cols., 1994).

La actividad antiinflamatoria del ácido ursólico reportada anteriormente en otros estudios (Liu, 1995; Baricevic y cols., 2001; Deepak y Swami, 2000), llevó a incluir a la especie *Astianthus viminalis* en el grupo de plantas seleccionadas para este trabajo.

# *Brickellia paniculata* (Miller) Robinson (Asteraceae-Compositae)

Es una planta popularmente conocida como prodigiosa, cola de borrego, ch' ail pox (tzotzil) o tuxnuk' cho. Hierba de 2 m de altura y de flor blanca (Fichas Herbario IMSSM, D. E. Breedlove 3800). El género *Brickellia* es originario del Nuevo Mundo, incluye alrededor de 100 especies que se propagan en forma silvestre a 7200 pies de altura desde el sur de Canadá hasta Sudamérica. México concentra un gran número de sus especies, algunas poseen propiedades curativas y son reportadas para tratar problemas gastrointestinales. *Brickellia paniculata* se propaga en los Estados de Chiapas, Oaxaca y Jalisco (Fichas Herbario IMSSM, Santíz 3800).

## ETNOBOTÁNICA

En las prácticas populares de los mayas del sureste del país, destaca esta especie por su uso en la diarrea acuosa. A la planta se le han demostrado propiedades antiespasmódicas sobre la musculatura lisa intestinal. En Tojtik, Chiapas, se prepara una decocción con las flores para combatir el dolor de estómago (Fichas Herbario IMSSM, Santíz 3800).

## ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

Los estudios químicos que se han realizado sobre un número amplio de las especies *Brickellia* permiten concluir que las partes aéreas de estas plantas poseen un contenido importante de flavonoides, especialmente de agliconas 6-

metoxiladas y glicósidos (Mues y cols.,1979; Timmerman y cols.,1979; Ulubelen y cols.,1980). Además, contienen compuestos 6-metoxiflavonoles sulfatados (Mues y cols.,1979; Roberts y cols.,1980) y diterpenos que se han identificado en las hojas. Los derivados de nerolidol aislados de la raíz son otro grupo importante de los constituyentes químicos en estas plantas (Bohlmann y Zdero, 1976). El contenido mayoritario de los flavonoides en las partes aéreas de *B. paniculata* corresponde a la 5,4'-dihidroxi-6,7,8-trimetoxiflavona o xantomicrol (Meckes, 2002). De las partes aéreas de *B. argyrolepsis* se aislaron diterpenos tipo labdano: derivados angelicatos y tiglatos, uno de ellos, el ácido 3 $\alpha$ -angeloiloxi, 2 $\alpha$ -hidroxi,13,14Zdi-deshidrocatívico (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>) fue obtenido a partir de la especie *B. eupatoriedes* (Bohlmann y cols.,1982) y más recientemente de *B. paniculata* (Meckes, 2002). Los estudios químicos realizados con *B. paniculata* colectada en el Estado de Oaxaca, condujeron al aislamiento del ácido 3 $\alpha$ -angeloiloxi,2 $\alpha$ -hidroxicatívico (C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>) (Gómez y cols.,1983).

El extracto metanólico de *B. paniculata* posee efecto antiespasmódico *in vitro* en íleon de cobayo estimulado eléctricamente (Tortoriello y cols., 1995). El diterpeno tipo labdano y un flavonoide (xantomicrol) son los principios relajantes, efecto que se vincula con un mecanismo antagonista sobre el calcio interfiriendo la entrada del catión al interior de la célula (Meckes, 2002). Tomando en consideración que la diarrea es una problema que puede vincularse con un proceso inflamatorio, la especie *Brickellia paniculata* se incluyó entre las plantas seleccionadas para este estudio.

*Chamaedorea tepejilote* Liebm. ex Mart.  
(Palmae)

IZT.



Es una planta utilizada como ornato y con propósitos medicinales. Es conocida popularmente como palma camedor, palmilla, pacaya, liltampa (totonaca), moj-toy (tzeltal), palmillo dulce y tepejilote (Fichas Herbario IMSSM, García 142) (Morales y Toledo, 1987; López, 1988; Martínez, 1978). Su nombre proviene del griego *chamal* que significa suelo y *dorea* que significa regalo: “regalo del suelo”. Cabe mencionar que el nombre común tepejilote se da también a la especie *Ch.oblongata*, planta que de la misma manera es utilizada para tratar problemas de vías respiratorias como tos, tos ahogadora y anginas (Argueta y cols., 1994).

La especie *Chamaedorea tepejilote* es una palma de aproximadamente 3 a 5 m de altura con floración en invierno. El tallo es verde y delgado; las hojas son grandes (a veces alcanzan 1 m de largo) y están divididas en hojuelas pequeñas que nacen desde el vértice central y presentan una línea de color amarillo en el envés (Fig. 2). Las flores son amarillas o blancas en racimos que miden hasta 70 cm de largo. Sus frutos cuando maduran son de color negro y con pedicelos rojos (Fichas Herbario IMSSM, García 142). En México, la especie se distribuye en climas cálidos entre los 420 y 540 m sobre el nivel del mar, crece asociada a bosques tropicales perennifolios y en terrenos muy pedregosos (Fichas Herbario IMSSM, García 142).

En una revisión de los ejemplares existentes en el Herbario IMEPLAM, del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS (No. de registro: 13080) se encontraron ejemplares colectados en San Cristóbal de L. C., Chiapas y en Ocosingo, Chiapas.



Fig. 2. *Chamaedorea tepejilote*

#### ETNOBOTÁNICA

El uso medicinal de *Ch. tepejilote* en el Estado de Veracruz es para combatir la “tos seca”; en este caso, se prepara una infusión con las hojas de la planta mezclada con hierba dulce (*Lippia dulcis*) y se toma el preparado como agua de tiempo (comunicación personal). Para tratar la pulmonía, los grupos totonacas y tepehuas de Mecapalapa, Puebla, usan la decocción de las hojas mezclada con canela (*Cinnamomun zeylanicum*) y con la corteza de mora (*Morus alba* L.) (Díaz, 1976; López, 1988) Los frutos de esta planta son comestibles y las flores y hojas frecuentemente se utilizan para ceremonias en los estados de Veracruz y Chiapas

(Fichas del Herbario IMSSM, García142) (Martínez, 1979). La planta es empleada en baños de temascal como un tónico, y aplicada localmente, para quitar los mezquinos de la piel.

#### ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

A partir del extracto acuoso de las hojas de *Chamaedora elegans* se aisló una saponina esteroidea cristalina caracterizada como 5  $\alpha$ , 25R-espirosterano-1  $\beta$ , 3  $\alpha$ -diol (Rao y Álvarez, 1984).

Estudios químicos en proceso señalan la presencia de compuestos triterpénicos en *Chamaedora tepejilote*. Los compuestos aislados de esta planta son activos contra *Mycobacterium tuberculosis* (Álvarez, 2002). Estos antecedentes y dado el uso que tiene esta planta en el tratamiento de la tos y pulmonía, padecimientos vinculados con el proceso antiinflamatorio, se incluyó la especie en el grupo de los vegetales seleccionados para el presente estudio.

## *elianthemum glomeratum* Lag. ex DC.

Hierba de la familia Cistaceae que se propaga en forma silvestre en varias localidades del sureste de México. Los nombres populares de la planta son escobilla, flor del golpe, cilantrillo de monte, Santa Marta, *Tan vomol*, *tantan wamol* y *tan bak guamal lit* (conceptos mayas referentes al color cenizo de sus hojas), hierba del loro y chinilla (Chiapas), pata de paloma, cenicillo (Michoacán y Querétaro), juanita o hierba de la gallina (Aguascalientes y Durango), tacato, cenicilla (Estado de México), entre otros (Fichas Herbario IMSSM, Zamora & Barquín 729, Jiménez 536, Santiz 1078, 511,14) (Meckes y cols., 2000).

Es una hierba erecta que mide hasta 60 cm de alto, cenicienta y ramificada, con hojas hasta de 4 cm de largo; presenta dos tipos de flores, unas con cinco pétalos amarillos que se caen con facilidad y otras aglomeradas sin pétalos. Frutos lisos y redondeados. La época de floración de esta especie ocurre entre julio-septiembre, comúnmente habita en lugares perturbados y abiertos de climas fríos, secos, semisecos y templados entre los 1750 y los 3900 m s.n.m.

La especie es originaria de México y tiene amplia distribución en el país principalmente en los estados de Sonora, Chihuahua, Morelos, Guanajuato, Hidalgo (Mpio. Mineral, El Chico), Puebla, San Luis Potosí, Tlaxcala, Michoacán, Querétaro, Aguascalientes, Durango, Chiapas (Los Altos de Chiapas), Oaxaca y

Estado de México (Tepecoculco) (Fichas Herbario IMSSM, Zamora & Barquín 729, Jiménez 536, Santíz 1078, 511,14) (Aguilar y cols., 1998).

### ETNOBOTÁNICA

*Helianthemum glomeratum* se incluye dentro de las 38 especies representativas de la medicina tradicional maya de los Altos de Chiapas para tratar afecciones gastrointestinales. La raíz y las hojas de la planta son empleadas por los grupos tzeltal y tzotzil para el tratamiento de diarrea, padecimientos abdominales y epigástricos. El cocimiento de la planta, tomado varias veces al día, sirve para el dolor e inflamación de estómago y riñones (Argueta y cols., 1994).

Los pobladores del Estado de Hidalgo utilizan *H. glomeratum* como planta de ornato y las hojas como alimento (Fichas Herbario IMSSM, Zamora & P. Barquín 729, Juana Jiménez 536, Carmelino Santíz Ruíz 1078, 511,14).

Los mayas utilizan la planta en decocción con uno o dos puños del material vegetal seco y se toman una taza al día durante tres o cuatro días; en caso de diarreas con moco, se toman tres tazas al día por dos días.

Es habitual que se combine *H. glomeratum* con otras especies de plantas como *Baccharis serraefolia*, *B. trinervis*, *Lantana camara*, *L. hispida*, *Cyperus hermaphroditas*, *Psidium guajava*, *Ageratina* spp., *Lepechinia schiediana* y *Calliandra* sp., especies reconocidas como eficaces en el tratamiento de las

diarreas infecciosas. La planta se combina con *Teloxys ambrosioides* y semillas de *Cucurbita ficifolia* como remedio antiparasitario, (Berlin y Berlin, 1996<sub>a</sub>).

#### ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

*Helianthemum glomeratum* ha sido estudiada química y farmacológicamente, la evaluación biológica y la caracterización de las estructuras de los componentes aislados de esta planta, particularmente de los polifenoles, han sido ya reportados (Calzada y cols., 1995; Meckes y cols., 1999) .

Berlin y Berlin (1996<sub>a</sub>) reportaron un estudio *in vitro* en el que se demuestra la actividad antibacteriana de los extractos metanólicos de las hojas y raíces de la planta contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Además, se valoró el efecto del extracto contra una amplia cantidad de cepas enteropatógenas aisladas de heces fecales obtenidas de una población infantil diagnosticada por diarrea aguda o disentería. También se demostró que poseía la especie actividad antiprotozoaria contra los trofozoitos en cultivos axénicos de *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* con valores de CI 50 = 158.22  $\mu\text{g/mL}$  y 62.92  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (Meckes y cols., 1995; Meckes y cols., 1997<sub>a, b</sub>).

El fraccionamiento químico bio-dirigido del extracto metanólico permitió el aislamiento e identificación estructural de canferol 3-O-(3'',6''-di-O-E-p-cumaroil)- $\beta$ -D-glucopiranosido, astragalina, tilirósido, una mezcla compleja de polifenoles,

quercetina, isoquercetina,  $\beta$ -sitosterol,  $\beta$ -glucositolsterol y sacarosa (Calzada y cols., 1995; Delgado, 2001). Las propiedades antimicrobianas de esta planta son atribuidas de manera prioritaria a la presencia de compuestos polifenólicos que son los constituyentes más abundantes en la planta, así como al tilirósido (flavonoide).

Estudios recientemente realizados demuestran la existencia de un compuesto FCB-02 en las hojas y tallos que posee actividad contra *Trichinella spiralis*, efecto que tiene una potencia comparable a la del albendazol (Calzada, en proceso).

*Lantana hispida* Kunt.  
(Verbenaceae)

Es una planta conocida popularmente como morita negra, orégano de monte, hierba de cristo, salvarreal, salvia y salik ch'ili vet (tzotzil). Es un arbusto de 1 a 2 m de altura, con ramas pubescentes; hojas arrugadas y redondeadas, con los bordes ondulados. Las flores se encuentran en cabezuelas de color blanco coloreadas con crema o rosa pálido. Frutos de color blanco-rojizo (Fichas Herbario IMSSM, González 599, 412, Santiz 1006 y 102, López 501) (Argueta y cols., 1994).

Planta originaria de México de climas cálidos y semicálidos a 297 y 2700 m s.n.m. Se encuentra asociada con milpas y cafetales. Se distribuye principalmente en las localidades del Estado de Chiapas: Larrainzar, Paraje Hunenoltik, Paraje Vo'ta Tulan, Pat Witz y Pueblo de Cancuc (Fichas Herbario IMSSM, González 599, 412, Santiz 1006 y 102, López 501).

ETNOBOTÁNICA

En el Estado de Chiapas, los tzotziles usan la decocción de la raíz para tratar problemas digestivos como la diarrea, disentería, vómito e indigestión (Berlin y cols., 1996<sub>b</sub>). La planta también se utiliza para combatir padecimientos respiratorios, dolor de riñones, dolor al orinar (localidad Pat Witz, Chiapas) y dolor

de muelas (Fichas Herbario IMSSM, González 599, 412, Santíz 1006 y 102, López 501). La especie *Lantana hispida* es utilizada como analgésico, para tratar las heridas y torceduras, en este caso se hierven unas cuantas ramas en un litro de agua y se toma el “te” para calmar el dolor (Tlalnepantla, Estado de México). En Tlamoloaxtla, Estado de México, después del parto se baña a la mujer con la infusión de las ramas frescas o secas de la planta (Chino y Jáquez, 1986). La raíz hervida se toma en la localidad Paraje Vo'ta Tulan del Estado de Chiapas para el dolor de estómago (Fichas Herbario IMSSM, González 599, 412, Santíz 1006 y 102, López 501).

#### **ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS**

Existe información química sobre la especie *L. camara*, respecto al contenido de lantanina, lantadeno, citral (aceite esencial) eugenol, dipenteno, terpineol, lanalool, taninos, resinas y azúcares. Las flores contienen antocianinas, carotenos y aceites esenciales (Duke, 1985; Sharma y cols., 2000).

En estudios recientes se ha evaluado la actividad antimicobacteriana y se han aislado una serie de triterpenos que son los responsables de dicha actividad (Deena y Thoppil, 2000; Jiménez y cols., 2002<sub>a, b</sub>). La valoración farmacológica del extracto metanólico de las hojas de *L. hispida* mostró actividad contra *Staphylococcus aureus* (Berlin y Berlin, 1996<sub>a</sub>).



*arrea tridentata* (DC.) Cov.  
(Zygophyllaceae)

Es una planta popularmente conocida con los nombres de gobernadora, falsa alcaparra, hediondilla, guamis y jarilla entre otros (Avilés, 1985; Niembro, 1986) (Fichas Herbario IMSSM, Aguilar 165 y 380). Es un arbusto muy ramificado de 1.5 a 3 m de altura. Las ramas se distinguen por llevar anillos negros en los nudos. Hojas opuestas por pares, de color verde oliva y cubiertas por una sustancia resinosa de olor penetrante. Las flores son apicales, solitarias y con 5 pétalos amarillos. Frutos globulares, cubiertos por una densa capa de vellos blancos (Fig. 3). Toda la planta despiden un olor penetrante y tiene un sabor amargo (Avilés, 1985).

Crece en llanuras, bajadas aluviales y lomeríos (Valdez y cols., 2001); forma parte del matorral xerófilo. En México, la especie se encuentra distribuida en los Estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León; Tamaulipas, San Luis Potosí, Querétaro, Zacatecas, Durango (localidad Cevallos), Aguascalientes, Jalisco y Guanajuato (Niembro, 1986; Argueta y cols., 1994).



**Fig. 3.** Flor y fruto de *Larrea tridentata*

### ETNOBOTÁNICA

De las hojas de la planta se extrae una resina que se emplea para fabricar barnices, jabones y grasas para calzado, así como para la extracción de fenoles que sirven de base para la elaboración de pinturas, plásticos y fungicidas. Uno de sus constituyentes químicos importantes es el ácido norhidroguayarético (**ANDG**) que es antibiótico contra bacterias de la piel y, que por sus propiedades antioxidantes, en el pasado se utilizó para preservar los aceites y grasas de los alimentos congelados (Duke, 1985; Niembro, 1986).

La gobernadora se aplica para tratar diversos padecimientos, siendo el uso más común que tiene la planta, en padecimientos relacionados con el sistema renal y aparato urinario (Valdez y cols., 2001). Una decocción de las ramas o de toda la planta se recomienda como agua de uso para tratar los cálculos renales los que se eliminan triturados o en forma de polvo. En los estados de Baja California Sur, Durango, Hidalgo, Guanajuato y Michoacán se toma en ayunas la decocción de las ramas tiernas, raíces, hojas o corteza para combatir el dolor de riñón y la cistitis. Asimismo, *L. tridentata* se emplea para tratar problemas ginecológicos como la esterilidad femenina, también se utiliza para la concepción cuando ésta no se lleva a cabo por “enfriamiento de la matriz”. Finalmente, la planta es reportada para controlar las reumas, en casos de anemia, catarro y diabetes (Ficha Herbario IMSSM, Aguilar 165 y 380) (Avilés, 1985).

Por otro lado, cuando hay mala digestión o dolor de estómago se toma la infusión de las ramas o se aplican localmente las ramas calientes sobre el abdomen (Zacatecas). Los fomentos calientes a base de la infusión de las hojas se usan para bajar hinchazones (edemas) y para lavar las heridas, los granos y los golpes (Ordorica, 1990). Hay reportes también sobre el uso de la planta para tratar dolores musculares y el paludismo. En la localidad de Cevallos, Durango, se enjuagan los pies con una infusión de la planta para quitar el mal olor (Fichas Herbario IMSSM, Aguilar 165 y 380) (Niembro, 1986; Argueta y cols., 1994).

## ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

*Larrea tridentata* ha sido una planta estudiada química y farmacológicamente. Estudios químicos reportan los constituyentes del aceite esencial de *L. tridentata* en el que se han identificado terpenos, sesquiterpenos, flavonoides, saponinas y lignanos (Sakakibara y cols., 1977). Los monoterpenos aislados de la planta fueron borneol, alcanfor, canfeno, limoneno, linaloil,  $\beta$ -ocimeno y  $\alpha$ -pineno y los sesquiterpenos:  $\alpha$ -agarofurano,  $\alpha$ -bergamoteno,  $\alpha$ -calameneno, copaeno,  $\alpha$ -curcumenol,  $\beta$  y  $\gamma$ -eudesmol, farnesol, 2-rosaleno y  $\beta$ -santaleno. Además, se han detectado componentes fenólico como la acetofenona y benzaldehído.

Así mismo, de la especie se han aislado la 6,8-2C-glucopiranosilapigenina (vicenina-2) y el 6,8-2C- $\beta$ -D-glucopiranosilcrisoeriol. Del tallo se aislaron los triterpenoides 3  $\beta$ -(3,4-dihidroxicinamoil)-eritrodol y el 3  $\beta$ -(4-hidroxicinamoil)-eritrodol (Xue y cols., 1988). Entre los lignanos se han detectado 6,3'-di-O-dimetilisoguaiacina y didehidro-3'-dimetoxi-6-O-dimetilguaiacina (Konno y cols., 1989; Konno y cols., 1990), seis lignanos furanoides: la 4-epi-larreatricina; 3''-hidroxi-4-epi-larreatricina; larreatricina; 3',3''-dimetoxilarreatricina; 3,4-dihidrolarreatricina y larreatridenticina.

Entre los flavonoides se reportan la 3,7-éter dimetil gosipetina y de las hojas se aisló el 8-hidroxiflavonol, canferol, éter metil-3-canferol, éter dimetil-3,7-canferol, 3-ramnoglucósido de canferol, isoramnetina, quercetina, 3-éter metil quercetina, 3,7,3'-éter trimetilquercetina, 3-glucósido de quercetina y 3-ramnoglucósido de

quercetina (Sakakibara y Mabry, 1975). Anesini y colaboradores (1996 y 1998) determinaron en un estudio *in vivo* la actividad antitumoral del extracto acuoso de las hojas y los tallos de *L. divaricata* Cav.

De *L. tridentata* se aisló un principio activo anti-VIH (Virus de Inmunodeficiencia Adquirida) (Gnabre y cols., 1996<sup>a,b</sup>). La especie *L. tridentata*, además de ser utilizada en México como un agente anticonceptivo, mostró actividad relajante en el tejido uterino *in vitro*. El extracto acuoso tiene actividad antibacteriana (Chang, 1999).

En otros estudios realizados con esta especie se demostró que la planta como alimento prevenía la colelitiasis en los hamsters (Chang, 1999). Así mismo, el ácido nordihidroguayarático (**ANDG**), llamado también masoprocol y que se ha aislado de *L. tridentata*, tiene propiedades antioxidantes (Chang, 1999). El **ANDG** es utilizado como fármaco de referencia en estudios farmacológicos donde se evalúan biológicamente compuestos o extractos de plantas (Della Loggia y cols., 1988) y es también un agente hipoglucemiante (Luo y cols., 1998; Reed y cols., 1999). En un estudio *in vitro*, Anesini y Pérez (1993) determinaron la actividad antimicrobiana del extracto etanólico de las hojas y tallos de *Larrea tridentata*. Asimismo, en estudios posteriores, Verastegui y colaboradores (1996) corroboraron esta actividad.



*enothera rosea* Ait.  
(Onagraceae)

Es una planta conocida popularmente como hierba del golpe, amapola de campo, árnica, cáncer lisa, manuelita, zapotillo, sinvergüenza, sal apun momol (tzotzil) y tzajal akan (tzeltal). Los sinónimos botánicos de esta especie son: *Hartmannia rosea* G. Don., *H. virgata* Spach., *Oenothera purpurea* Lam., *O. rubra* Cav., *O. virgata* Ruiz y Pavón. Es una planta herbácea de 15 a 45 cm de alto con hojas alternas y angostas, flores rosas y en algunas ocasiones blancas y amarillas, fruto seco subgloboso (Fig. 4). Especie de hábitat terrestre, en regiones de bosque de pino-encino y bosques de junípero; usualmente se encuentra entre los 2200-2700 m s.n.m. (Fichas Herbario IMSSM, Gómez 230, Santiz 583, Gallardo y Vargas 74, 67, Camacho 98, Aguilar 635, 193 y 406, Lamy 60, 126 y 213, Martínez 846, Rico 126, Zolla y Martínez, Cruz 1, Ortega 60) (López, 1988).

En México, la planta se distribuye en los Estados de Hidalgo (San Miguel Regla), México (San Andrés Timilpan), Puebla (Nauzontla y Tamacoyán), Chiapas (Tenejapa), Oaxaca (San Pedro Yolox y Villa Hidalgo), Chihuahua (Bocoyna), Durango (Mezquital, Nombre de Dios, Canelas, Súchel, Tepehuanes, Topia y Vicente Guerrero), Guerrero (Tixtla de Guerrero), Jalisco (Autlán, Cuautitlán y Tolimán) y Michoacán (Uruapan, Villa Madero, Zitácuaro, Panindicuaro, entre otros).

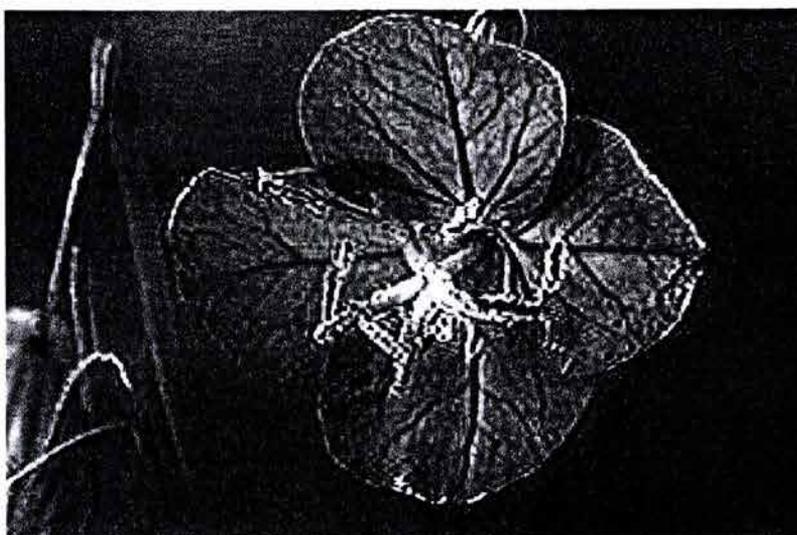


Fig. 4. Flor de *Oenothera rosea*

#### ETNOBOTÁNICA

Entre los mexicanos, *Oenothera rosea* es una planta medicinal de uso frecuente para tratar los golpes; en estos casos, la decocción de la planta se aplica localmente en la parte inflamada (cataplasma) y se prepara una infusión con la misma planta tomándose una taza tres veces al día (Herbario IMEPLAM, IMSS; Valdez y cols., 2001; López, 1988). Para casos de “bilis” se hace un preparado con la decocción de un rollito de hierba del golpe combinada con hojas de ruda (*Ruta chalepensis* L.), cojollo de piña, hojas de estafiate (*Artemisia ludoviciana* Nutt. spp. mexicana Willd. Keck.), hierba de la víbora (*Zornica* sp.) y tomates de hoja (*Physalis phyladelphica* Lam.) y este preparado se toma en ayunas o como agua de tiempo. En caso de “coraje”, dolor de estómago y dolor del corazón, se toma una decocción de las hojas de la planta (López, 1988). En la región de Oxchuc, Chiapas las hojas y la raíz son utilizadas para combatir la diarrea (Fichas Herbario IMSSM, Gómez 230, Santiz 583, Gallardo y Vargas 74, 67, Camacho 98, Aguilar 635, 193 y 406, Lamy 60, 126 y 213, Martínez 846, Rico 126, Zolla y

Martínez, Cruz 1, Ortega 60) (López, 1988). En la localidad de San Andrés Timilpan, Estado de México, la planta es utilizada para el cáncer.

#### ASPECTOS QUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS

Sobre *O. rosea* no se encontraron reportes referentes a la composición química, efectos biológicos o farmacológicos.

Existe información química sobre la especie *O. biennis* que señala la presencia de ácidos grasos poliinsaturados, elagitaninos, oenoteína y ácidos linoléicos (Alonso, 2001; Taniguchi y cols., 1998 y 2002).

## **M**ODELOS BIOLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

En la literatura se describen diversos modelos biológicos *in vivo* e *in vitro* para la determinación de la actividad antiinflamatoria de compuestos de origen natural (plantas medicinales y microorganismos) y sintéticos.

Dentro de los modelos *in vivo* se incluyen pruebas en los que se induce el edema subplantar en la rata o en la oreja de ratón por medio de diversos agentes pro-inflamatorios como carragenina, serotonina, histamina, dextrán, caolín y levadura (Otterness y Moore, 1988; Safayhi y Sailer, 1997; Vinegar y cols., 1969).

En el *ensayo con carragenina* se induce el edema por medio de una inyección local en la región subplantar de la pata de rata. La carragenina es una mezcla de polisacáridos sulfatados que se obtienen frecuentemente a partir de *Chondrus crispus* (alga marina de la familia *Rhodophyta*). Durante las primeras tres horas después de la administración vía plantar de carragenina tipo lamda, se ha descrito un comportamiento bifásico en la formación del edema (Fig. 4'). En una "primera fase" se registra un incremento gradual del edema en el transcurso de la primera hora, seguido de una "segunda fase" que dura hasta 3 horas después de la administración de la carragenina y que se caracteriza por el incremento abrupto que presenta el edema a partir de los 90 minutos (Guajardo, 2001; Vinegar y cols., 1969 y 1987). En la primera etapa (0 a 1.5 hrs) se involucran mediadores como la

histamina y la serotonina que son liberados en respuesta al daño tisular, seguido de la liberación de las cininas (segunda fase: entre 1.5 a 2.5 hrs aproximadamente). En una fase tardía (después de 2.5 hrs) la participación de las prostaglandinas es importante y en la cuarta fase, la biosíntesis de leucotrienos (Hwang y cols., 1986; García y cols., 2000; Mandal y cols., 2000). El extracto o compuesto es administrado generalmente por vía oral e intraperitoneal en diferentes dosis, 1 hr antes de la inyección de la carragenina. Posteriormente, se realizan las mediciones del volumen de la pata a diferentes tiempos empleando aparatos como el pletismómetro o por desplazamiento de mercurio.

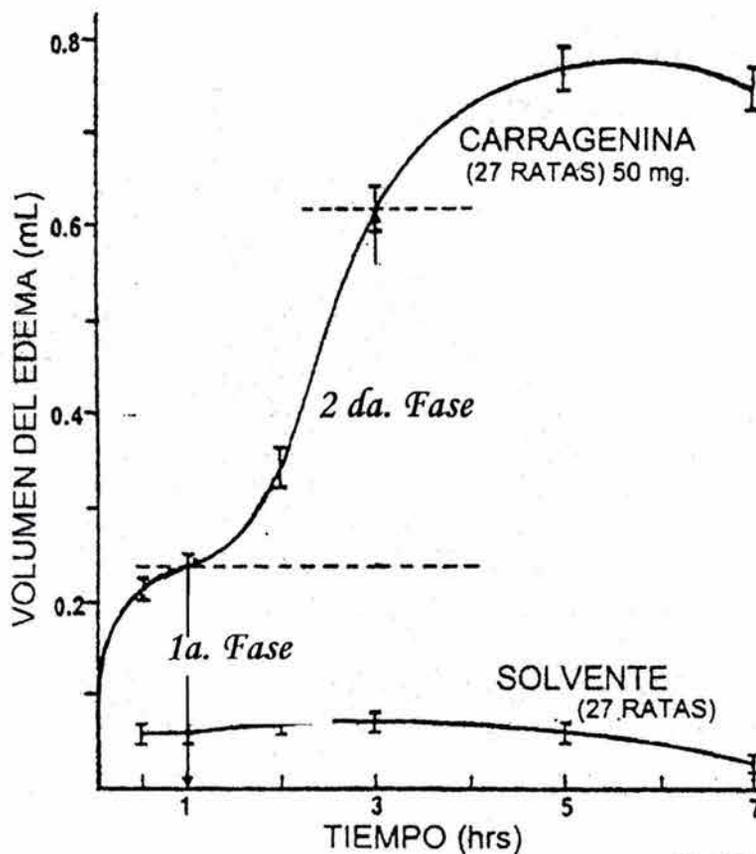


Fig. 4'. Curva de la formación del edema inducido con carragenina (Vinegar, 1969, 1987).

El edema en la oreja del ratón se induce mediante la aplicación tópica de diferentes agentes pro-inflamatorios tales como el aceite de croton, xileno, ácido acético y acetato tetradecanoilforbol (TPA). Una de las orejas sirve como control y en la otra oreja se aplica el producto vegetal, al mismo tiempo que el agente flogístico. Después de un periodo de observación (de 2-6 hrs), los animales se sacrifican y se determina el peso y el diámetro del tejido perforado (Baricevic y cols., 2001; Hosseinzadeh y cols., 2000; Calvo y cols., 1998).

Algunos de los ensayos *in vitro* utilizados para la evaluación del efecto antiinflamatorio son la prueba del complemento, granulocito-quimioluminiscencia, liberación de histamina por leucocitos, transformación de linfocitos T, quimiotaxis (Dey y Harborne, 1991; Liu y cols., 1998; Jochen y cols., 2001; Choi y cols., 2000). En estas pruebas se utilizan enzimas obtenidas a partir de células polimorfonucleares de humanos (neutrófilos) y plaquetas (trombocitos), sangre o vesículas seminales de carnero o porcino, médula de rata o riñón de conejo (Liu y cols., 1998). Además de estas enzimas, son empleadas diversas sustancias o compuestos de referencia (ácido nordihidroguayarático e indometacina) a diferentes concentraciones (Dey y Harborne, 1991; Jochen y cols., 2001; Choi y cols., 2000).

## Objetivo general

Rastrear de la actividad antiinflamatoria de los extractos de siete plantas medicinales (*Astianthus viminalis*, *Brickellia paniculata*, *Chamaedora tepejilote*, *Helianthemum glomeratum*, *Lantana hispida*, *Larrea tridentata* y *Oenothera rosea*) sobre el edema inducido con carragenina y la evaluar el compuesto puro ácido nordihidroguayaretico (**ANDG**), principal constituyente en la especie *Larrea tridentata*.

## Objetivos particulares

- 1.- Seleccionar y coleccionar las especies vegetales para su posterior evaluación biológica.
- 2.- Preparar de los extractos no-polares (hexánico o éter de petróleo), de mediana polaridad (clorofórmico o diclorometánico) y polares (metanólico y acuoso) para algunas de las especies.
- 3.- Evaluar del efecto de los extractos sobre el edema plantar inducido con carragenina.
- 4.- Evaluar el efecto del ácido nordihidroguayarético (**ANDG**) sobre el edema inducido con carragenina.

# Hipótesis

La valoración farmacológica de la actividad que poseen las plantas medicinales seleccionadas como “probables antiinflamatorios” sobre el edema inducido con carragenina, puede conducir a identificar especies que contienen principios activos con propiedades antiinflamatorias.

# Justificación

Los fármacos utilizados como antiinflamatorios suelen producir efectos secundarios severos como irritación y lesión de la mucosa gástrica; en tratamientos prolongados y a dosis elevadas, la utilización de estos agentes es un agravante. La búsqueda de antiinflamatorios específicos y con menos efectos nocivos es una necesidad y las plantas medicinales pueden ser una fuente para encontrar estos nuevos fármacos. Con este propósito se propuso, en el presente estudio, evaluar las propiedades antiinflamatorias atribuidas a siete plantas de la medicina tradicional mexicana.

# Metodología

## MATERIAL VEGETAL

*Astianthus viminalis* se colectó en Cuautla, Morelos, las partes aéreas de *Brickellia paniculata* en el Estado de Chiapas, las hojas de *Chamaedora tepejilote* fueron colectadas en Coatepec, Ver., las partes aéreas de *Helianthemum glomeratum* en Querétaro, las partes aéreas de *Lantana hispida* en Oaxaca, Oax., las hojas y tallos de *Larrea tridentata* fueron adquiridas en el Estado de San Luis Potosí y las partes aéreas de *Oenothera rosea* en el Distrito Federal. Los ejemplares de las plantas fueron depositados en el Herbario IMSSM y en el caso particular de *A. viminalis* se depositó en el Herbario del Centro de Investigaciones Biológicas en la Universidad Autónoma de Morelos (Tabla 6).

El vegetal fue colectado en cantidad suficiente para realizar la evaluación farmacológica (200-500 g de material seco); posteriormente se procedió al secado a temperatura ambiente, protegidas de la acción directa de la luz solar y bajo corriente de aire.

## PREPARACIÓN DE LOS EXTRACTOS

Los extractos de cuatro de las especies seleccionadas se prepararon por maceración del tejido seco a temperatura ambiente con 100 g del vegetal molido en 1 L de disolvente y se concentraron hasta sequedad a presión reducida en un rotavapor. Las extracciones se realizaron cambiando el disolvente de manera sucesiva por uno de mayor polaridad (hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, metanol, agua) (Tabla 5). En el caso de las plantas *Astianthus viminalis* y *Brickellia paniculata* sólo se evaluó el extracto metanólico y de *Helianthemum glomeratum* el extracto acetona agua, debido a que en estudios anteriores se valoraron dichas plantas de manera fitoquímica y farmacológica, encontrando que la mejor actividad estaba en este extracto. Los extractos acuosos de *Chamaedora tepejilote* y *Lantana hispida* se prepararon por digestión del material vegetal con agua (calentamiento a 60°C durante 40-60min y posterior liofilización). Los rendimientos de los extractos se expresaron respecto al peso seco del vegetal (Tabla 6).

## ESPECIES VEGETALES UTILIZADAS

NOMBRE CIENTÍFICO	PARTE VEGETAL EMPLEADA	DISOLVENTE UTILIZADO
❖ <i>Astianthus viminalis</i>	hoja-tallo	metanol
❖ <i>Brickellia paniculata</i>	hoja-tallo	metanol
❖ <i>Chamaedora tepejilote</i>	hoja	hexano metanol agua
❖ <i>Helianthemum glomeratum</i>	hoja-tallo	acetona-agua
❖ <i>Lantana hispida</i>	hoja-tallo	hexano metanol agua
❖ <i>Larrea tridentata</i>	hoja tallo	éter de petróleo diclorometano metanol
❖ <i>Oenothera rosea</i>	hoja tallo	hexano cloroformo metanol

**Tabla 5.** Especies vegetales incluidas en el estudio, las partes de la planta utilizadas en la preparación de los extractos, así como los diferentes disolventes empleados en el proceso extractivo.

### MODELO BIOLÓGICO

El modelo biológico utilizado en este estudio se basó en la metodología anteriormente reportada en la literatura científica (Chattopadhyay y cols., 1994). Se utilizaron ratas Sprague-Dawley, machos de 150 a 200 g, sin ayuno previo y con acceso libre al agua. A los animales se les determinó el volumen de líquido desplazado (solución de 0.447g KCl y 5mL del surfactante Ornano BBC97 en 1L de agua bidestilada) al introducir la pata trasera del animal a nivel de la región articular tibio tarsal en la celda de un pletismómetro (7140 Ugo Basile TYGON R3603, Fig. 5). El equipo registra los valores en mililitros (t=0).

Los animales fueron divididos en grupos control y grupos tratados con el extracto o el compuesto puro. Al grupo control, se le administró por vía i.p., el vehículo correspondiente (DMSO-H<sub>2</sub>O, Tween 20-H<sub>2</sub>O; H<sub>2</sub>O) y una hora después, el edema fue inducido inyectando el pro-inflamatorio (100  $\mu$ L de una solución acuosa de carragenina tipo IV, Lambda; Sigma, USA, al 1%) en la región subplantar de la pata izquierda de la rata. La formación del edema se determinó midiendo el volumen promedio del líquido desplazado por la pata en tiempos variables.

Los extractos orgánicos se solubilizaron en el vehículo que consistió en una mezcla de DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y, en el caso de los extractos hexánicos, se utilizó como vehículo una mezcla de Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3). Los extractos acuosos se solubilizaron en agua. El volumen de vehículo inyectado fue < 200  $\mu$ L. El grupo problema de ratas se trató con diferentes dosis (400, 200, 100, 50, 25 y 12 mg/Kg.) del extracto por vía i.p. Una hora después, se procedió a la inyección de la carragenina. En ambos grupos se realizaron las mediciones del edema producido cada 10 min durante la primera hora, y después a las 2, 3, 5, 7 y 24 hrs siguientes.



Fig. 5. Aparato utilizado en el modelo de edema plantar inducido con carragenina en ratas.

Para el análisis de los datos se empleó la siguiente ecuación (Otterness y Moore, 1988):

$$\% \text{ inhibición} = \frac{\Delta' \text{ (mL)}}{\Delta_C \text{ (mL)}} \times 100\% - 100$$

Para cada rata tratada con el extracto o el compuesto puro, el edema se calculó como la diferencia entre el volumen después de administrar la carragenina y al iniciar el estudio ( $\Delta'$  mL). La inhibición del edema se expresó como el porcentaje respecto al valor promedio del grupo control ( $\Delta_C$  mL). Los datos se expresaron como el promedio más menos el error de la desviación estándar.

# Resultados

En la tabla 6 se muestran los rendimientos de los extractos crudos de las siete especies medicinales que fueron seleccionadas para el presente estudio.

Especie Botánica	No. de registro (★)	Extracto	% Rendimiento
❖ <i>Astianthus viminalis</i>	LA24	metanólico	7.88
❖ <i>Brickellia paniculata</i>	7471	metanólico	13.13
❖ <i>Chamaedora tepejilote</i>	13080	hexánico	4.50
		metanólico	8.98
		acuoso	4.92
❖ <i>Helianthemum glomeratum</i>	14142	acetona-agua	8.16
❖ <i>Lantana hispida</i>	8815	hexánico	2.06
		metanólico	10.18
		acuoso	8.83
❖ <i>Larrea tridentata</i>	14411	éter de petróleo	2.46
		diclorometano	5.67
		metanólico	19.94
❖ <i>Oenothera rosea</i>	14412	hexánico	1.55
		clorofórmico	2.84
		metanólico	6.96

**Tabla 6.** Los valores de los rendimientos de los extractos crudos están expresados como el valor porcentual respecto al peso seco de los vegetales. (★) Número de registro en la colección de plantas medicinales del Herbario IMEPLAM, IMSS. En el caso particular de *A. viminalis* el ejemplar fue depositado en el Herbario de la Universidad Autónoma de Morelos.

## EFFECTO DEL VEHÍCULO DIMETILSULFÓXIDO-AGUA EN LA FORMACIÓN DEL EDEMA SUBPLANTAR CON CARRAGENINA.

En la Figura 6 se ilustra el incremento del edema subplantar utilizando como vehículo una mezcla de DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3). Durante la primera hora, el edema aumentó de manera progresiva alcanzando un volumen igual a 37.23%, por arriba del valor inicial. A las dos horas del muestreo el incremento fue de 94.92% y de 107.93% a las 5 horas, posteriormente el efecto empezó a disminuir (57.23% a las 24hrs).

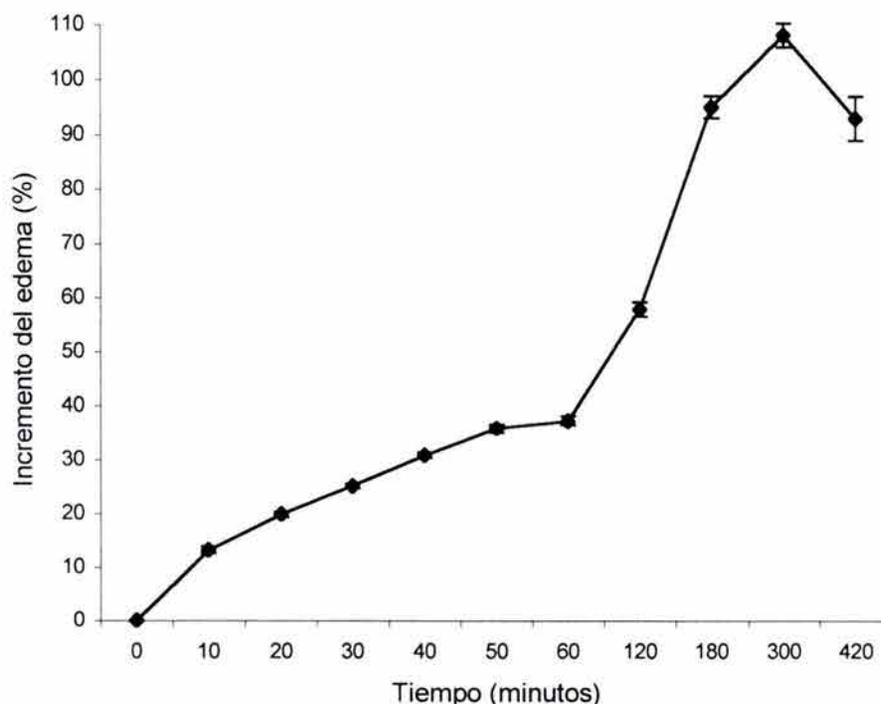
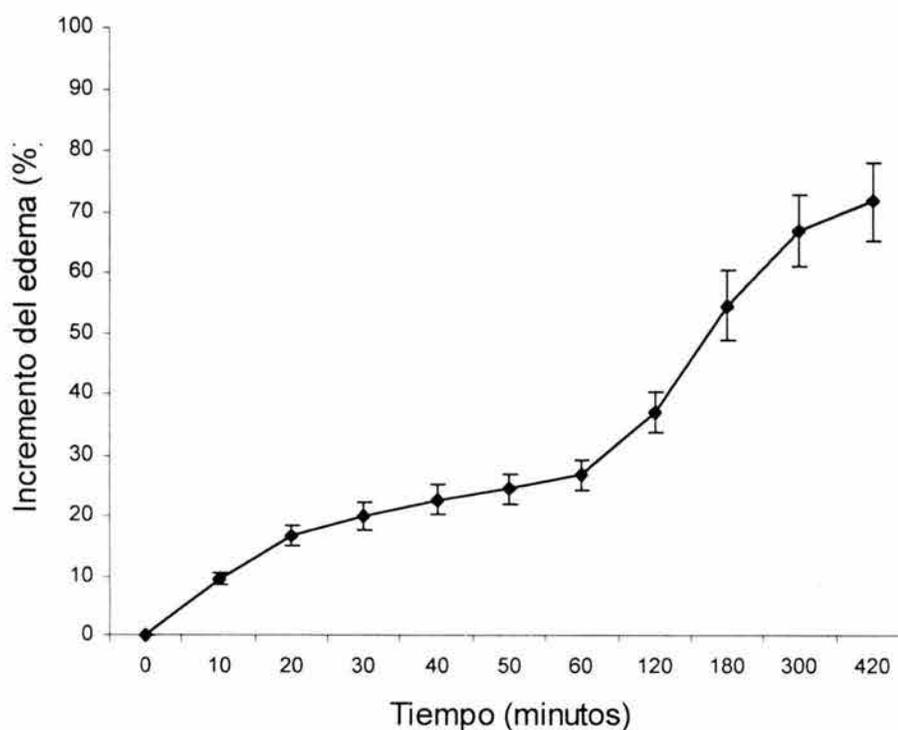


Fig. 6. Valores control del edema, administrando intraperitonealmente el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) una hora antes del proinflamatorio. Los valores están expresados como porcentaje respecto al volumen del líquido desplazado en t=0 (volumen inicial). Cada punto en la curva representa el promedio  $\pm$  EM de n = 18.

## EFFECTO DEL VEHÍCULO *POLIOXIETILENO SORBITAN MONO-OLEATO-AGUA* EN LA FORMACIÓN DEL EDEMA SUBPLANTAR CON CARRAGENINA.

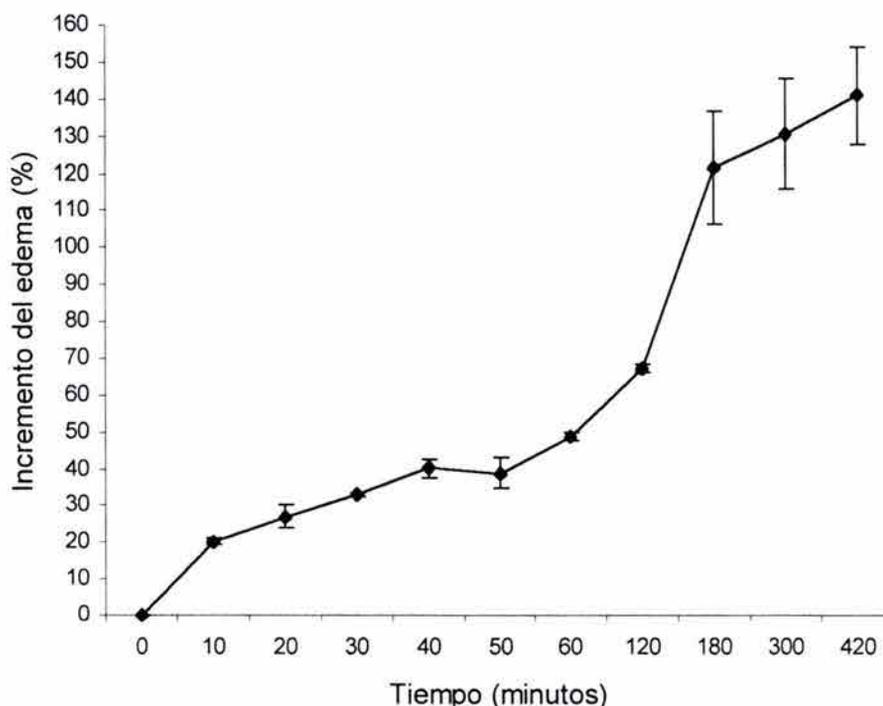
La curva control utilizando una mezcla acuosa de polioxietileno sorbitan mono-oleato (Tween 20-H<sub>2</sub>O) presentó un perfil similar al descrito anteriormente con DMSO-H<sub>2</sub>O; a los 60 min de administrado el agente flogístico, el efecto inhibitorio fue de 26.78%, ligeramente menor al correspondiente en la curva control con DMSO-H<sub>2</sub>O. A las 3 y 5 horas aumentó progresivamente (54.59 y 66.93%), posteriormente el efecto comenzó a disminuir (42.05%), valores que fueron significativamente menores a los registrados con DMSO-H<sub>2</sub>O (Fig. 7).



**Fig. 7. Valores control del edema**, administrando intraperitonealmente el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) una hora antes del proinflamatorio. Los valores están expresados como porcentaje respecto al volumen del líquido desplazado en t=0 (volumen inicial). Cada punto en la curva representa el promedio  $\pm$  EM n = 18.

## EFFECTO DEL AGUA COMO VEHÍCULO, EN LA FORMACIÓN DEL EDEMA SUBPLANTAR CON CARRAGENINA.

El comportamiento de la curva control con agua ( $H_2O$ ) tiene un perfil semejante al de las curvas anteriores con DMSO- $H_2O$  y Tween 20- $H_2O$ . Los valores registrados a los 60 min se incrementaron de manera progresiva de 20% a 49%, mientras que a las 3 y 5 hrs éstos fueron superiores a 121.49% y 130.58% respectivamente (Fig. 8). A diferencia de los valores obtenidos en la curva control con DMSO- $H_2O$ , a las 7 horas los niveles fueron altos (140.72%).



**Fig. 8.** Valores control del edema, administrando intraperitonealmente el vehículo  $H_2O$  una hora antes del proinflamatorio. Los valores están expresados como porcentaje respecto al volumen del líquido desplazado en  $t=0$  (volumen inicial). Cada punto en la curva representa el promedio  $\pm$  EM  $n = 18$ .

## EFFECTO DE LOS EXTRACTOS SOBRE EL EDEMA INDUCIDO CON CARRAGENINA

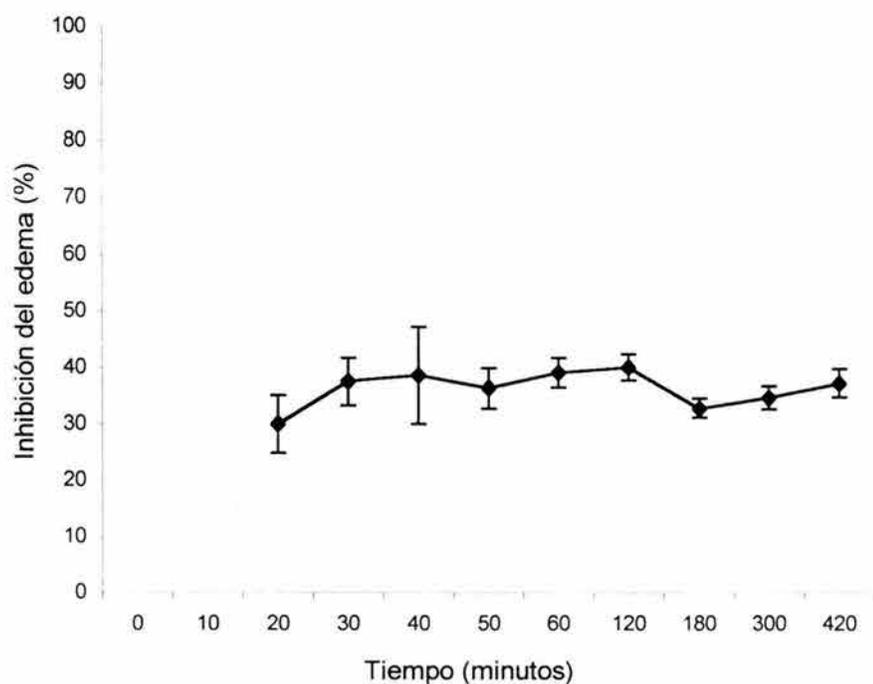
El análisis de los resultados obtenidos en las fases temprana y tardía de la formación del edema se muestra en las tablas 8 y 9, así como en gráficos que ilustran el porcentaje de inhibición del efecto con los extractos crudos de las plantas medicinales evaluados. Los extractos se administraron por vía intraperitoneal en una dosis de 400 mg/kg.

La administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Chamaedorea tepejilote* y del extracto Me<sub>2</sub>CO/H<sub>2</sub>O de *Helianthemum glomeratum* fue letal para los animales tratados. En estos casos se hicieron observaciones aplicando dosis menores de los extractos. Con *Larrea tridentata* también se evaluaron diferentes dosis (100, 50, 25 y 12) del extracto metanólico para su comparación con el compuesto puro ácido nordihidroguayarático **ANDG** (1,4-bis-[3,4-dihidroxifenil]-2,3-dimetilbutano) presente en esta especie.

A continuación se describen, en particular, los efectos de los extractos de cada planta en el modelo biológico:

## *Astiathus viminalis*

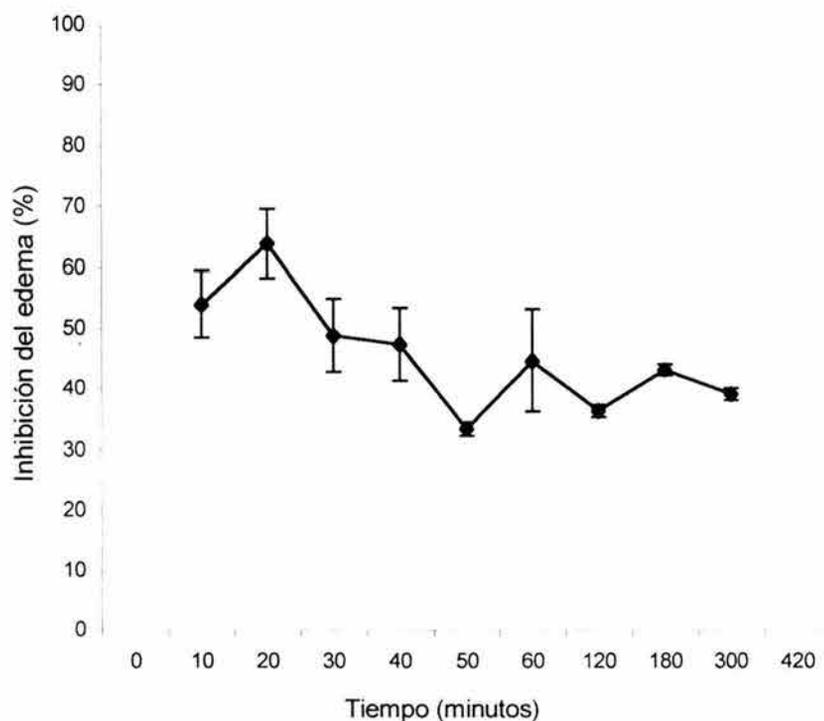
El efecto que presentó el extracto metanólico de *Astianthus viminalis* sobre la formación del edema inducido con carragenina fue moderado y sostenido durante las 7 hrs del muestreo con valores que oscilaron en un promedio de 37% de inhibición del edema plantar (Fig. 9).



**Fig. 9.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico de *Astianthus viminalis* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

## *Brickellia paniculata*

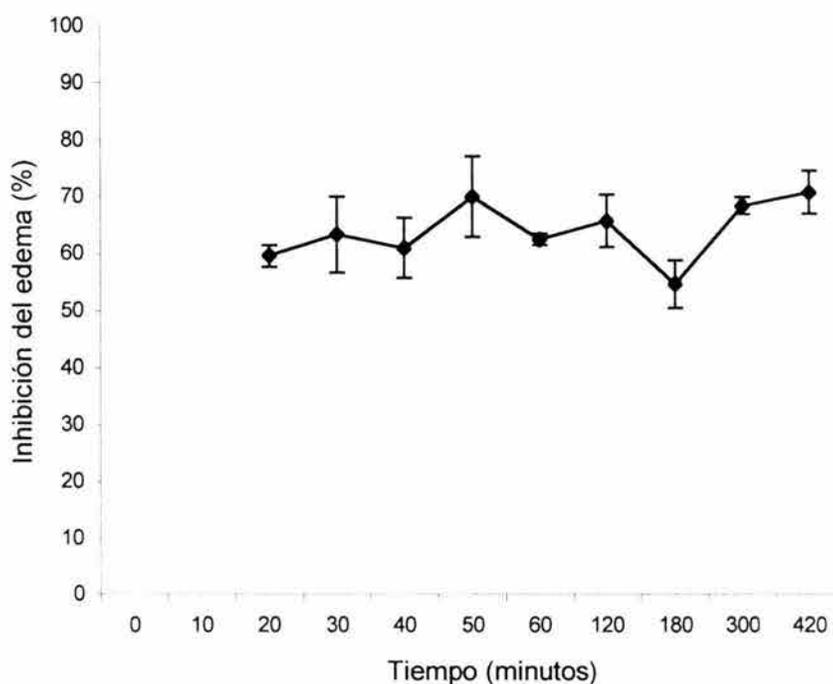
En la figura 10 se muestra el comportamiento de la curva de inhibición con el extracto metanólico de *B. paniculata*. El producto vegetal inhibió desde un inicio la formación del edema. A los 20 min el valor fue de 64% y disminuyó el efecto de inhibición de manera paulatina registrándose un 37% a las 7 hrs del estudio.



**Fig. 10.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico de *Brickellia paniculata* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

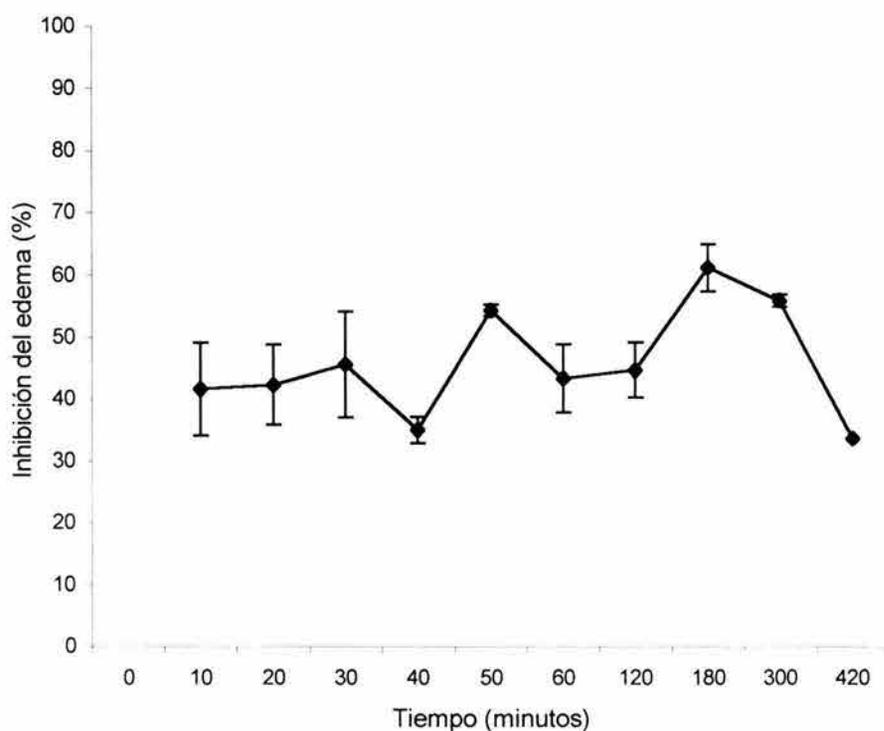
## *Chamaedorea tepejilote*

Tres diferentes extractos de *Chamaedorea tepejilote* fueron evaluados: hexánico, metanólico y acuoso. El grupo de animales tratados con el extracto hexánico de *Ch. tepejilote* mostró un efecto inhibitorio sostenido a lo largo del muestreo de 7 horas. Los valores iniciales después de administrar la carragenina fueron de 63%. A las 3 y 5 hrs el efecto inhibitorio fue de 55 % y 68% respectivamente (Fig. 11). A las 24 hrs todos los animales tratados con el extracto murieron por lo que el extracto se evaluó a dosis mas bajas de 100, 50, 25 y 12 mg/kg.



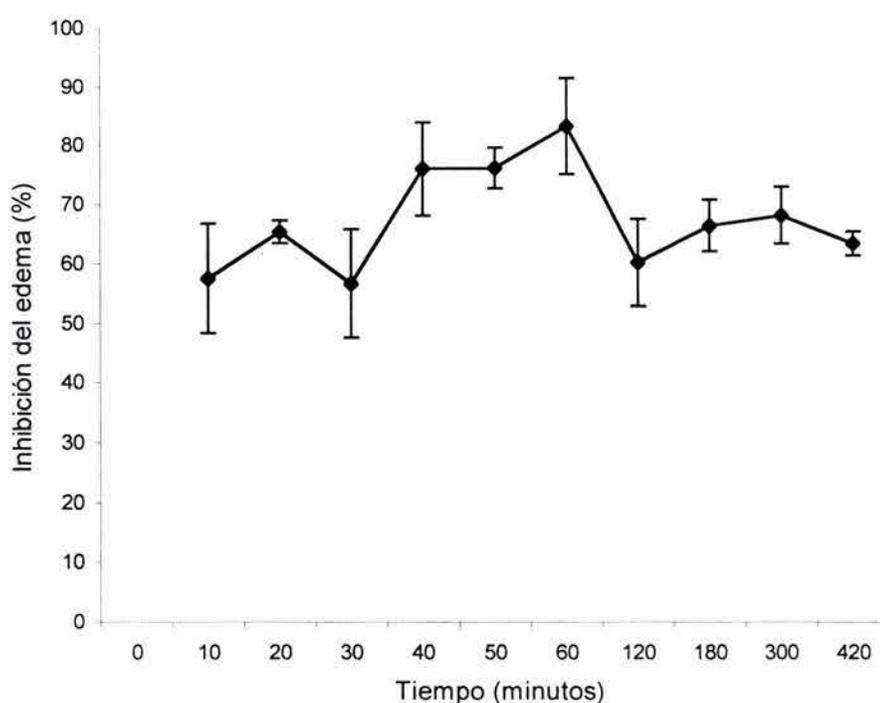
**Fig. 11.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Chamaedorea tepejilote* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

A una dosis de 100 mg/kg, el extracto hexánico de *Ch. tepejilote* mostró valores similares a los que se registraron en el grupo de animales tratados con 400 mg/kg. A los 60 min el porcentaje de inhibición fue de 43% y a los 180 min fue de 61%. Al finalizar el experimento se registró un 34% de inhibición del edema (Fig. 12). Los animales tratados con el extracto murieron a las 24 hrs.



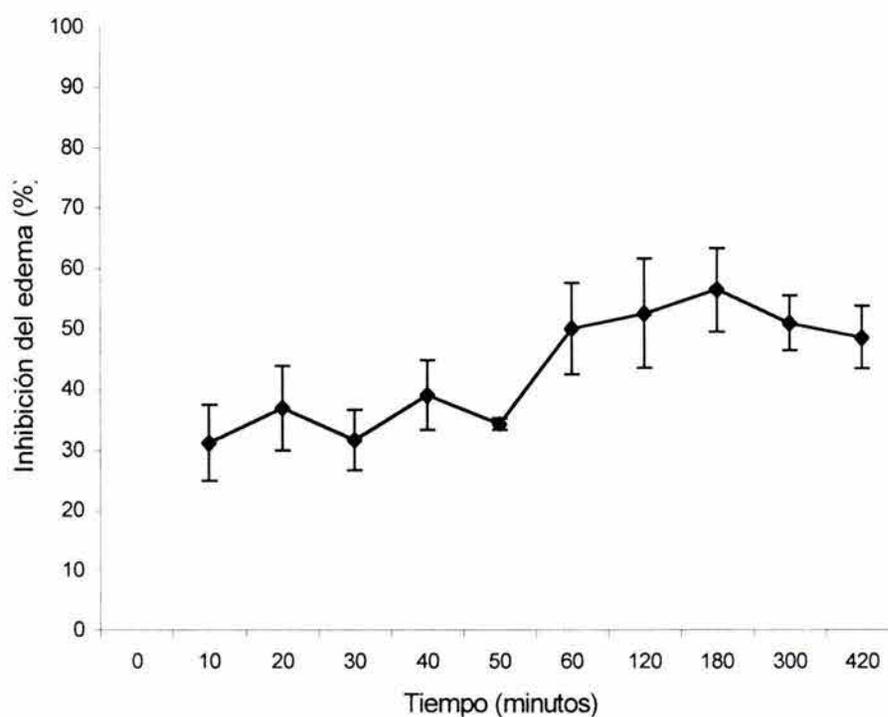
**Fig. 12.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Chamaedorea tepejilote* (100 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

A una dosis de 50 mg/kg, el extracto hexánico de *Ch. tepejilote* mostró a los 60 min un valor del 83% (Fig. 13). A partir de los 120 min se registró una disminución (60%), sosteniéndose el efecto inhibitorio en este valor hasta finalizar el experimento (64% a las 7 hrs). El 50% de los animales tratados con el extracto murieron a las 24 hrs.



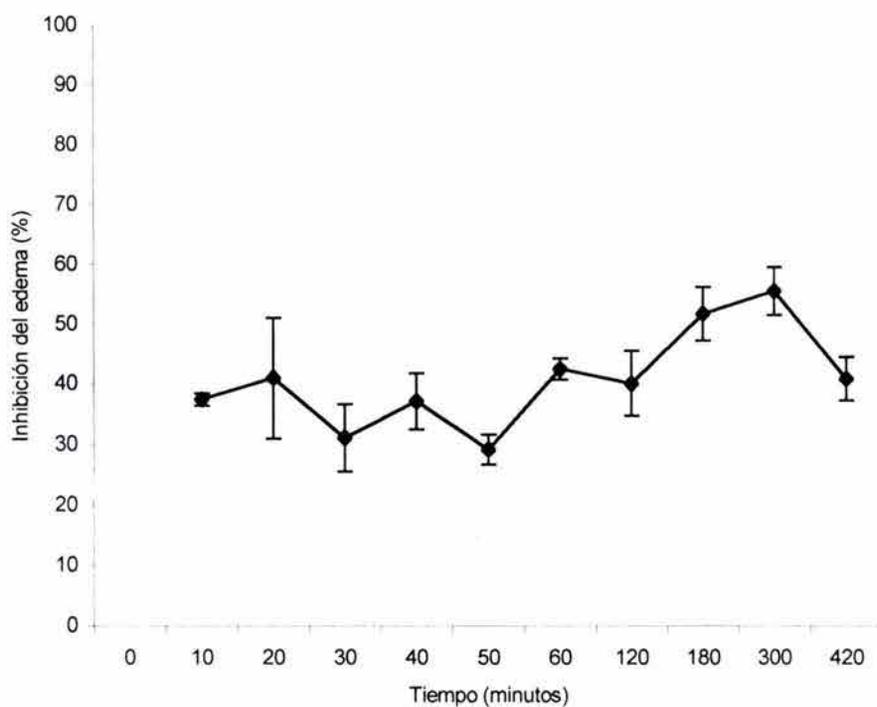
**Fig. 13.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Chamaedorea tepejilote* (50 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

A una dosis de 25 mg/kg, el extracto hexánico de *Ch. tepejilote* presento un efecto inhibitor a los 60 min de 31% a 50%, manteniéndose en estos valores hasta finalizar el estudio (Fig. 14). A las 24 hrs se registraron dos animales muertos.



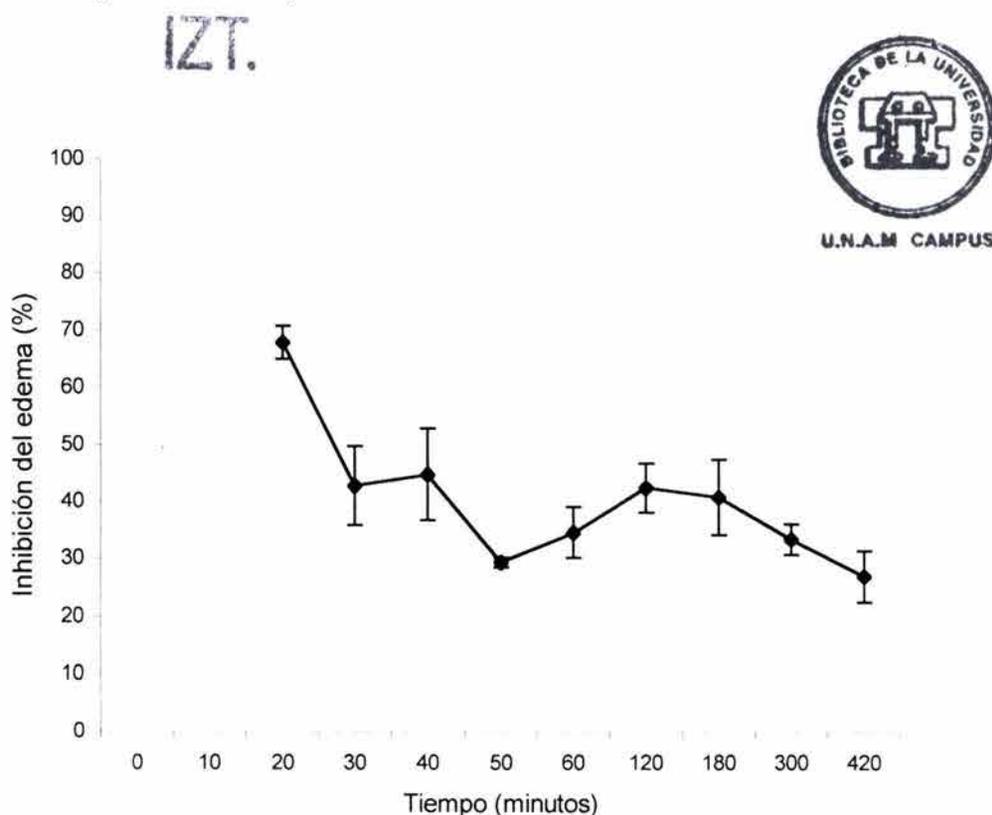
**Fig. 14.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Chamaedorea tepejilote* (25 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El extracto hexánico de *Ch. tepejilote* a una dosis de 12 mg/kg presentó un efecto ligeramente menor (30% a 61%) al observado con la dosis de 25 mg/kg hasta finalizar el experimento. En este caso no se murieron los animales.



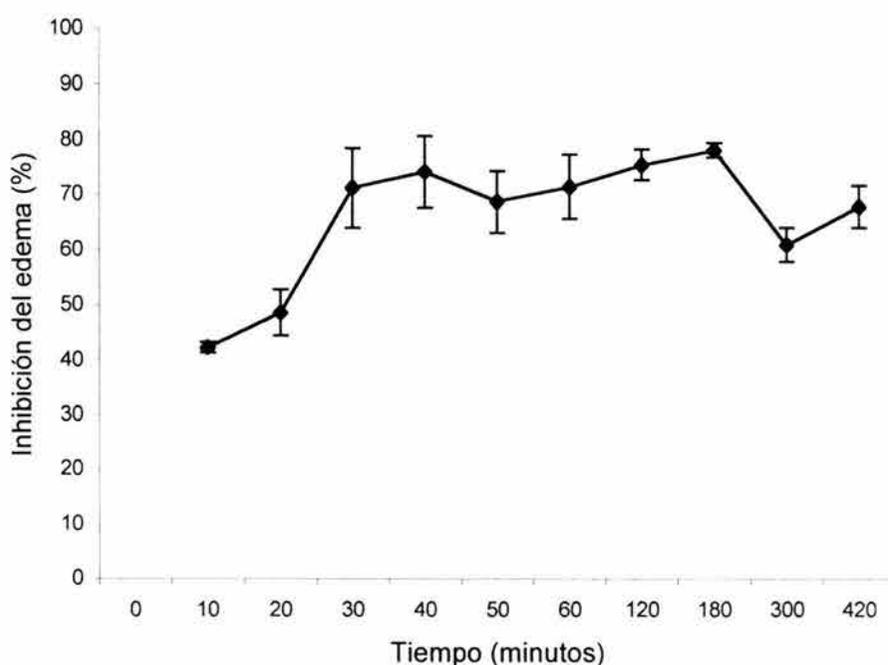
**Fig. 15.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Chamaedorea tepejilote* (12 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

A diferencia del grupo de animales tratados con el extracto hexánico, los extractos metanólico (Fig. 16) y acuoso (Fig. 17) de la especie *Ch. tepejilote* no fueron tóxicos. El efecto inhibitor sobre el edema del extracto metanólico, registrado durante la primera hora después de la carragenina fue de 68% al inicio del muestreo y de 35% a los 60 min, valores que se mantuvieron entre 41% y 33% (a las 3 y 5 hrs, respectivamente). La inhibición fue de 27% al final del estudio.



**Fig. 16.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico de *Chamaedorea tepejilote* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como por ciento respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

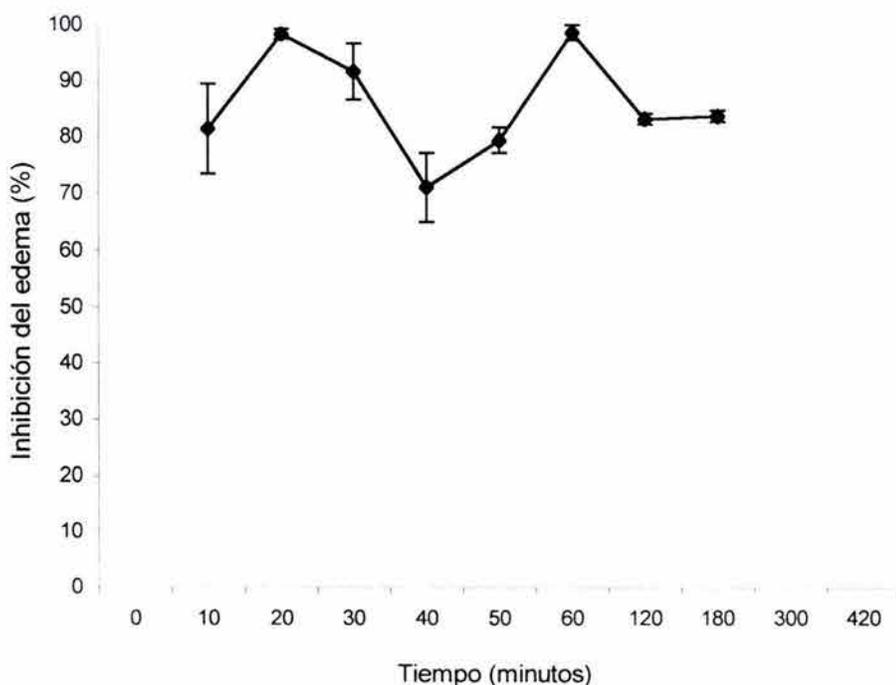
Con el extracto acuoso de *Ch. tepejilote* los valores de inhibición del edema registrados al inicio del estudio (42%) se incrementaron de manera abrupta a los 30 min (71%), valor que se sostuvo por 3 hrs (78%) y luego disminuyó ligeramente a valores de 61% y 68% a las 5 y 7 hrs del muestreo respectivamente (Fig. 17). Este extracto mostró mayor actividad que los respectivos extractos hexánico y metanólico.



**Fig. 17.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto acuoso de *Chamaedorea tepejilote* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\square$ ). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo H<sub>2</sub>O y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

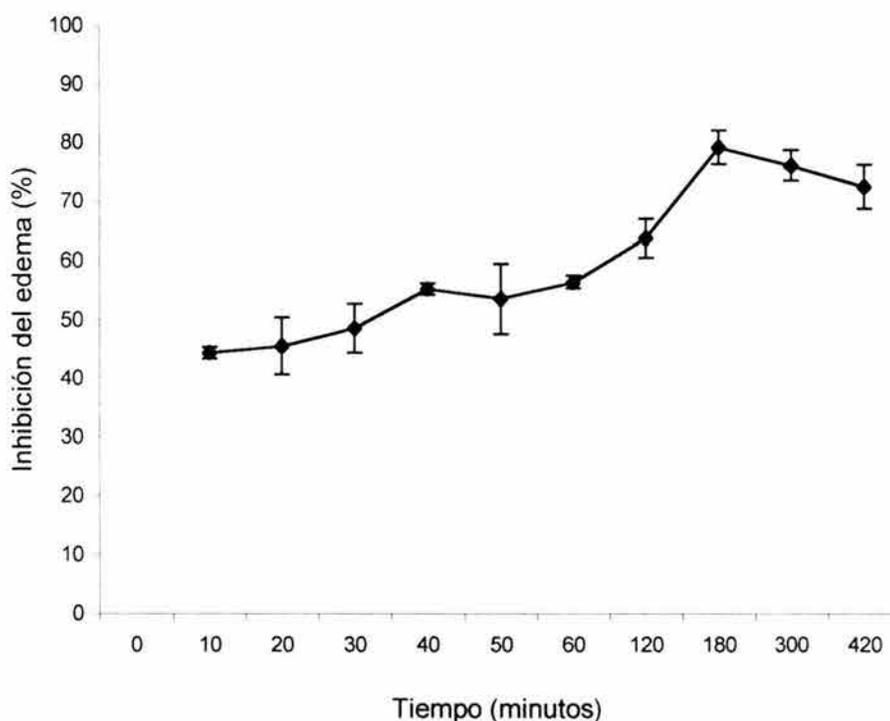
## *Helianthemum glomeratum*

El extracto Me<sub>2</sub>CO/H<sub>2</sub>O de *H. glomeratum* se evaluó a tres diferentes concentraciones (400, 100 y 50 mg/kg). En el grupo de animales tratados con 400 mg/kg (Fig. 18) se determinó inhibición del edema con valores de 81% y 99% durante todo el experimento (120 min). Los animales tratados murieron a las 3 hrs por lo que el extracto se evaluó a dosis más bajas (100 y 50 mg/kg).



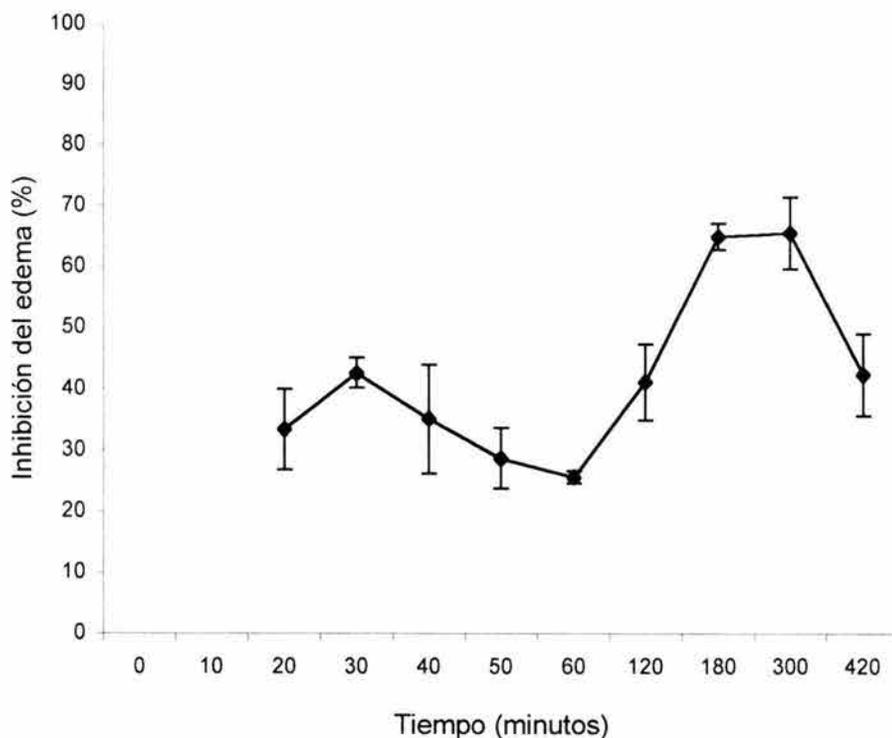
**Fig. 18.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto acetona-agua (2:3) de *Helianthemum glomeratum* (400 mg/kg), sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

A una dosis de 100 mg/kg del extracto de *H. glomeratum* (Fig. 19), los valores que se registraron al inicio del muestreo fueron inferiores a los determinados con el grupo de animales que fueron tratados con 400 mg/kg (Fig. 18). A los 60 min el porcentaje de inhibición fue de 56% y aumentó gradualmente a un valor de 79% a las 3 hrs. La intensidad del efecto se mantuvo hasta las 7 hrs del muestreo (72%) y se registró muerte de uno de los animales antes de las 24 hrs siguientes a la administración del producto.



**Fig. 19.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto acetona-agua (2:3) de *Helianthemum glomeratum* (100 mg/kg), sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

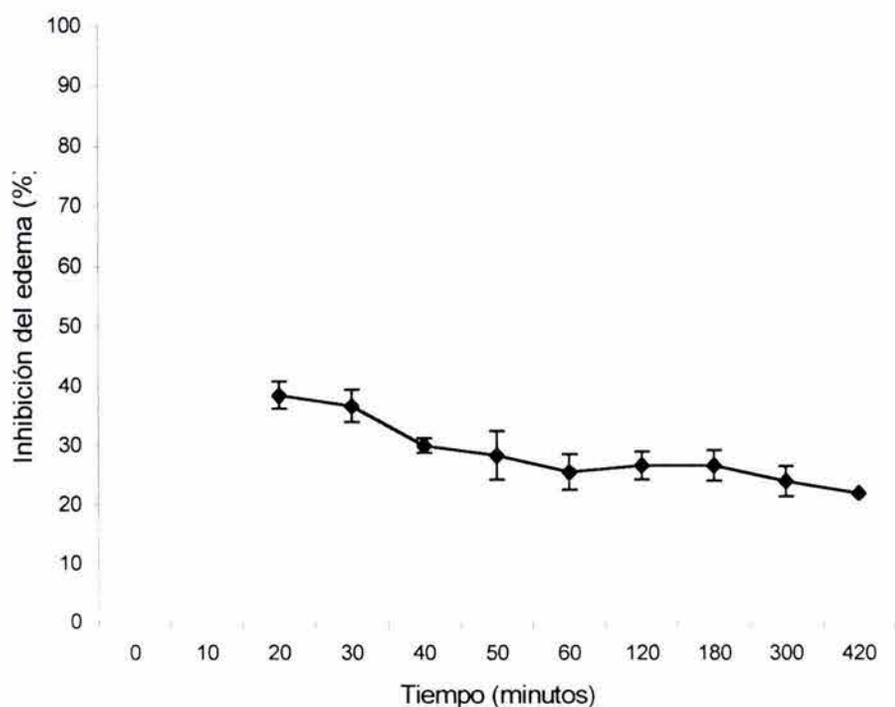
La administración de 50 mg/kg del extracto presentó un efecto con valores iniciales de 33% y 43% a los 20 y 30 min, respectivamente (Fig. 20). A partir de los 120 min se registró un incremento abrupto (65% entre 3 y 5 hrs.) y disminuyó luego registrándose un 42% a las 7 hrs del estudio. La inhibición del edema que produce el extracto de *H. glomeratum* a diferentes dosis es un efecto “dosis dependiente”.



**Fig. 20.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto acetona-agua (2:3) de *Helianthemum glomeratum* (50 mg/kg), sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\square$ l). Los valores se expresan como por ciento respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva el promedio  $\pm$  EM (n=8).

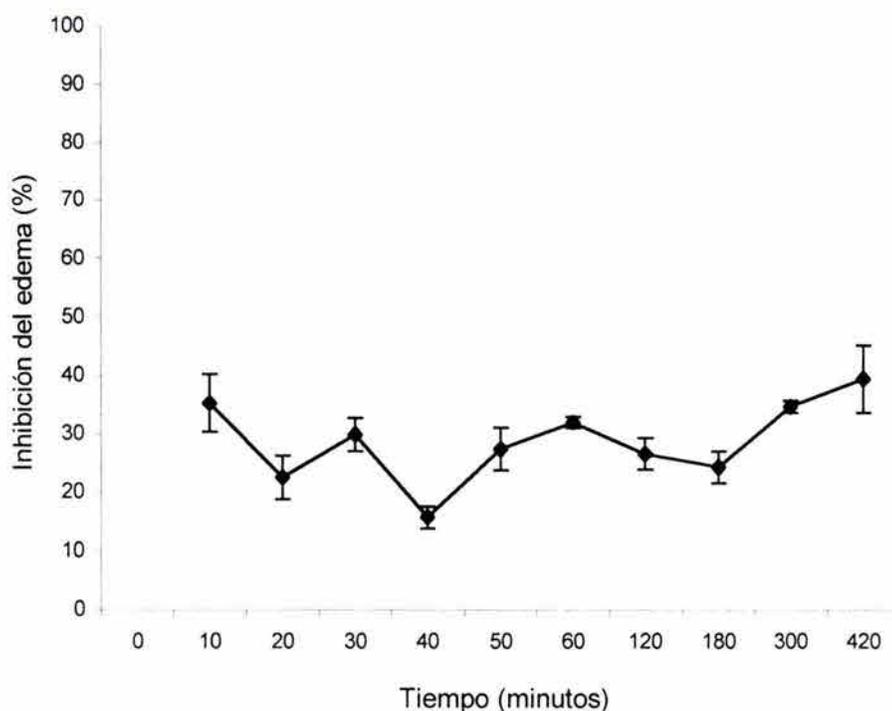
## *Lantana hispida*

El efecto producido por el extracto hexánico de *Lantana hispida* sobre la formación del edema se muestra en la figura 21. Durante todo el experimento no se observaron cambios importantes en el perfil de la curva, los valores se mantuvieron en un 20% hasta finalizar el experimento.



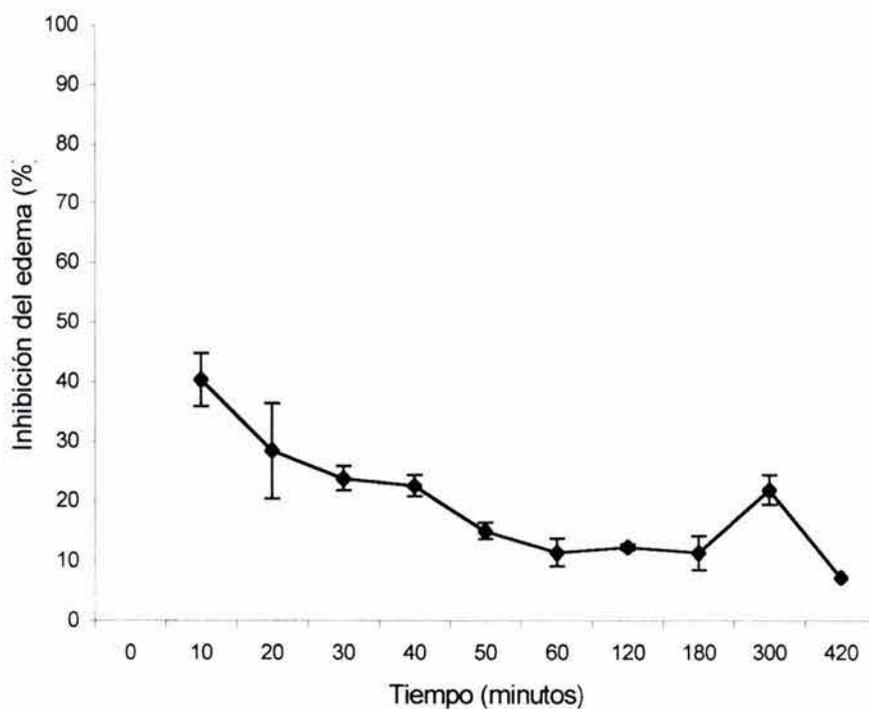
**Fig. 21.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Lantana hispida* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3). Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

El efecto producido por el extracto metanólico de *Lantana hispida* sobre la formación del edema se muestra en la figura 22. Durante todo el experimento no se observaron cambios importantes en el perfil de la curva, los valores se mantuvieron en un 30% hasta finalizar el experimento.



**Fig. 22.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico de *Lantana hispida* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3). Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

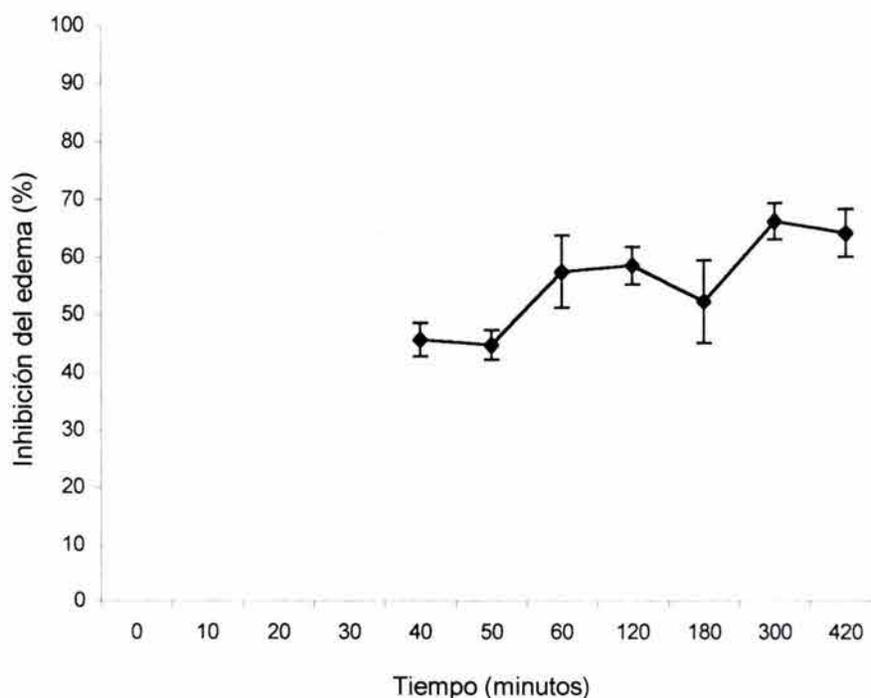
En comparación con el efecto producido por los extractos hexánico (Fig. 21) y metanólico (Fig. 22), el extracto acuoso no mostró diferencias significativas. Los valores se mantuvieron en un rango de 20% hasta finalizar el experimento (Fig. 23).



**Fig. 23.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto acuoso de *Lantana hispida* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo H<sub>2</sub>O. Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

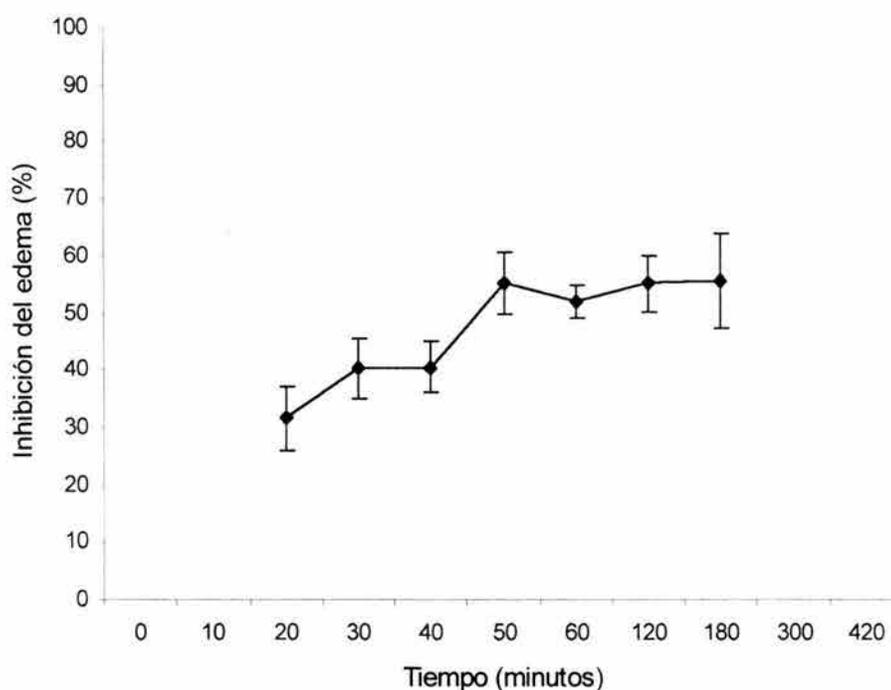
## Larrea tridentata

El efecto sobre el desarrollo del edema de 3 extractos de *Larrea tridentata* (éter de petróleo, diclorometano y metanol) se muestra en la figura 24. El efecto inhibitor sobre el edema producido por el extracto de éter de petróleo fue al alrededor de 50% al inicio del estudio, incrementándose los valores a 64% al término del muestreo a las 7 hrs. La valoración del efecto a las 24 hrs mostró que el efecto inhibitorio se sostenía (60%).



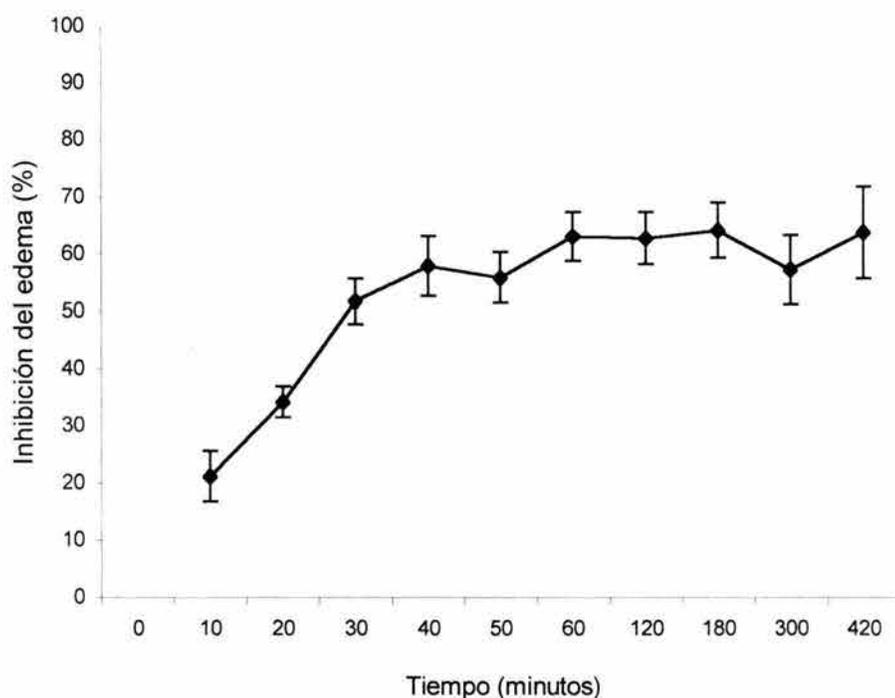
**Fig. 24.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto éter de petróleo de *Larrea tridentata* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El extracto diclorometano de la especie *L. tridentata* (Fig. 25) presentó un efecto ligeramente menor al observado con el extracto no polar (Fig. 24) durante los primeros 60 min (52%), este valor aumentó de manera progresiva hasta alcanzar un máximo de 55% a los 180 min. Al finalizar el estudio se determinó un efecto inhibitor de 20% a las 7 hrs.



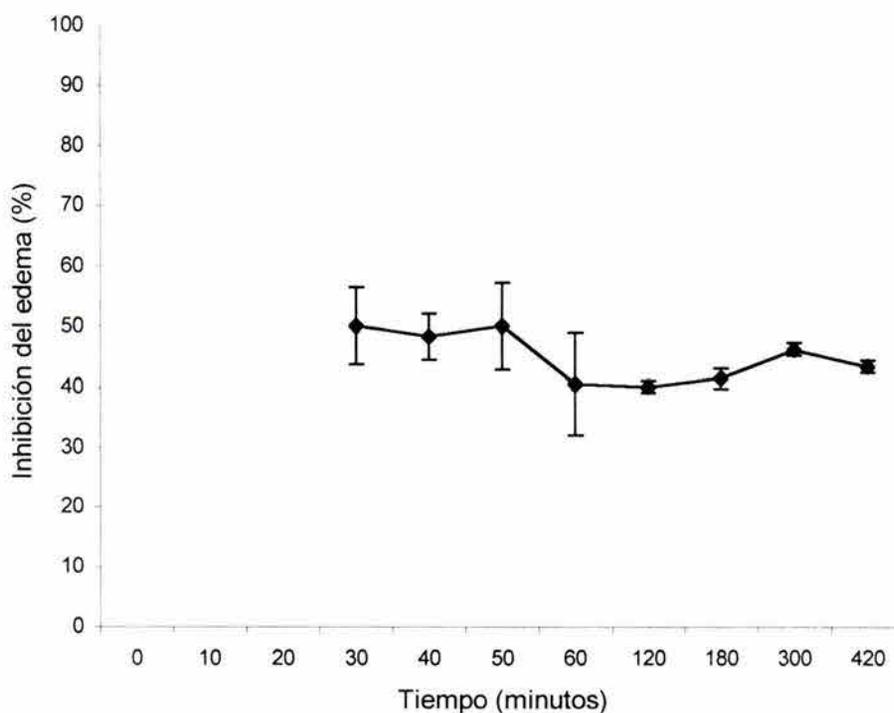
**Fig. 25.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto diclorometanólico de *Larrea tridentata* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El extracto metanólico de *L. tridentata* fue evaluado a diferentes dosis (400, 200 y 100 mg/kg), ya que se comparó el efecto de este extracto y el del compuesto *ácido nordihidroguayarético*. La valoración del extracto metanólico a una dosis de 400 mg/kg sobre la formación del edema (Fig. 26) muestra un valor de 52% a los 30 min y un incremento a valores de 64% a las 3 hrs, manteniéndose en éstos niveles hasta las 7 hrs.



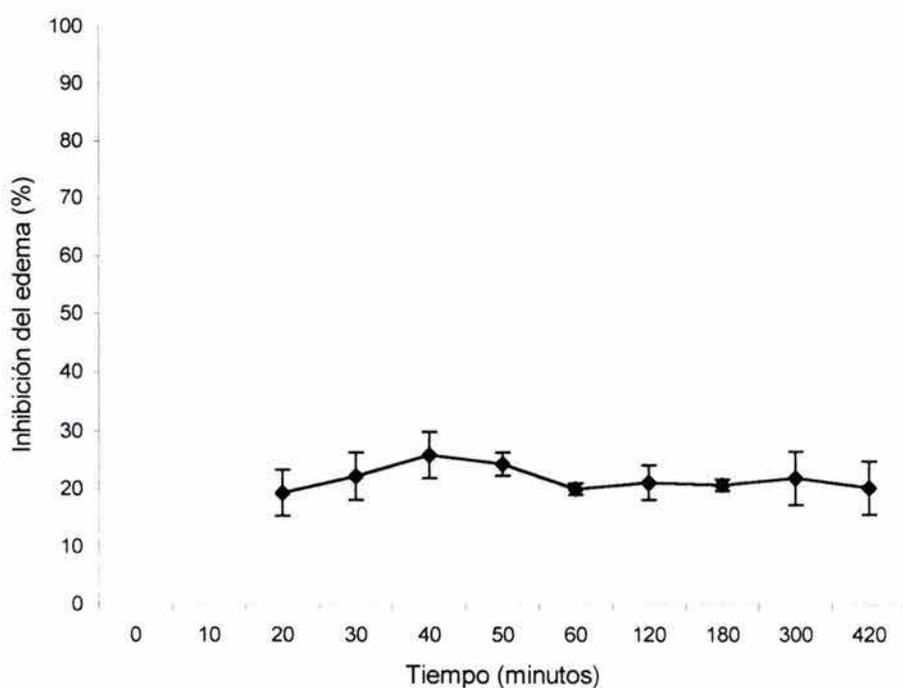
**Fig. 26.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico (400 mg/kg) de *Larrea tridentata* sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3). Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

En el grupo de animales tratados con el extracto metanólico de *L. tridentata* a una dosis de 200 mg/kg se registraron valores que fueron inferiores a los determinados con la dosis de 400 mg/kg (40%-50%). A los 60 min el porcentaje de inhibición fue de 40% manteniéndose en éstos niveles hasta las 7 hrs (Fig. 27).



**Fig. 27.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico (200 mg/kg) de *Larrea tridentata* sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3). Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

La administración de 100 mg/kg del extracto metanólico de *L. tridentata* mostró un efecto con valores de 19% a 26%, manteniéndose en éstos niveles hasta finalizar el estudio (Fig. 28). La inhibición del edema que produce el extracto metanólico de *L. tridentata* sobre la formación del edema es un efecto de dosis-dependencia.



**Fig. 28.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico (100 mg/kg) de *Larrea tridentata* sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3). Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

## Valoración del efecto antiinflamatorio del ácido nordihidroguayaretico

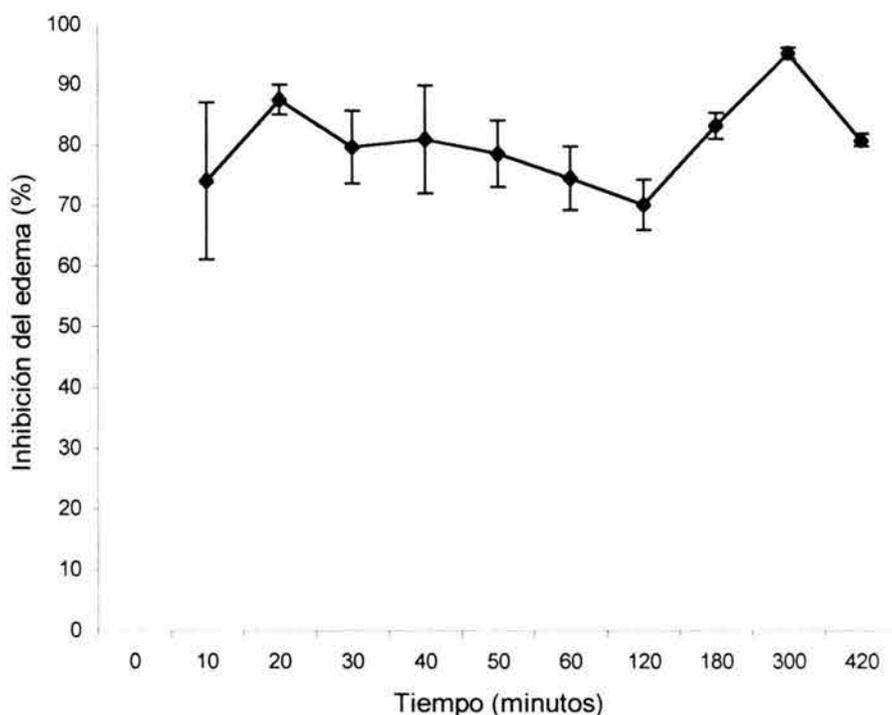
En la tabla 7 se ilustra el efecto que produce **ANDG** (producto comercial) sobre el edema. El compuesto esta presente en todas los extractos de la especie *L. tridentata* sometidos a evaluación.

### Efecto antiinflamatorio del ácido nordihidroguayarético

TIEMPO (minutos)	% INHIBICIÓN DE LA FORMACIÓN DEL EDEMA			
	Dosis (mg/kg)			
	100	50	25	12
10	74 ± 13	89 ± 6	27 ± 2	52 ± 9
20	88 ± 3	80 ± 3	38 ± 6	65 ± 6
30	80 ± 6	86 ± 4	33 ± 6	59 ± 7
40	81 ± 9	83 ± 2	44 ± 8	66 ± 3
50	79 ± 6	84 ± 3	41 ± 6	63 ± 6
60	75 ± 5	85 ± 3	40 ± 5	55 ± 4
120	70 ± 4	71 ± 3	42 ± 5	56 ± 8
180	83 ± 2	82 ± 2	53 ± 1	53 ± 5
300	95 ± 1	91 ± 2	60 ± 7	45 ± 5
420	81 ± 1	83 ± 2	39 ± 6	50 ± 6

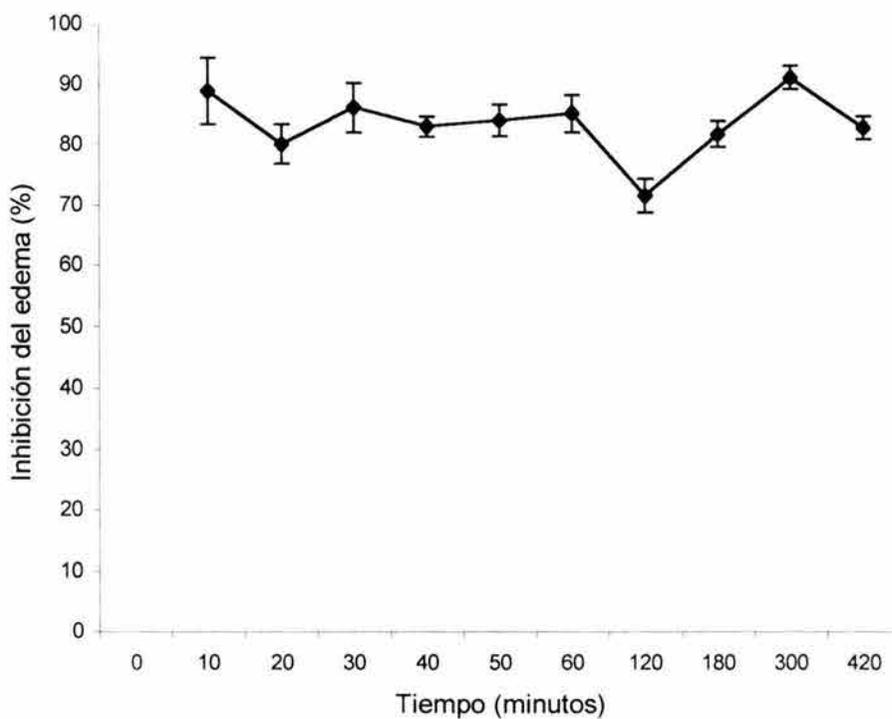
**Tabla 7.** Efecto inhibitorio que produce la administración intraperitoneal a diferentes dosis del compuesto puro ácido nordihidroguayarético sobre la formación del edema inducido con 100 µL carragenina (1%) en la región subplantar de la rata, respecto al grupo control Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3). Cada punto es el promedio ± EM.

El grupo de animales tratados con 100 mg/kg del compuesto **ANDG** mostró un efecto que se sostuvo entre 70%-95% durante las tres primeras hrs. A los 180 min se registró muerte de uno de los animales. A las 24 hrs siguientes a la administración del producto murieron todos los demás animales (Fig. 29).



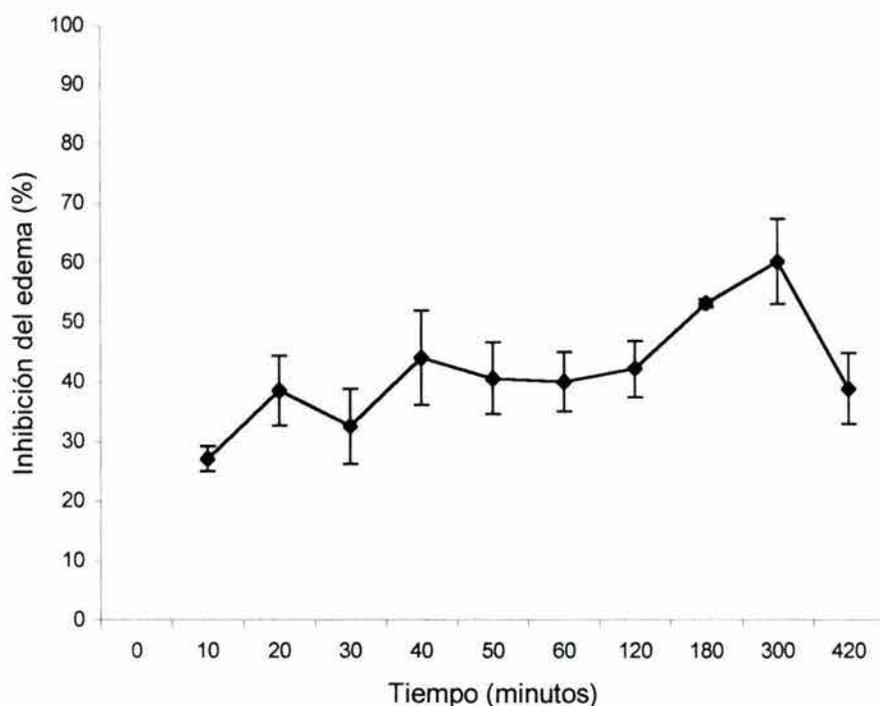
**Fig. 29.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del compuesto puro ácido nordihidroguayaretico de *Larrea tridentata* (100 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El **ANGD** a una dosis de 50 mg/kg presentó un efecto similar al observado con la dosis de 100 mg/kg. Durante todo el experimento no se observaron cambios importantes en el perfil de la curva, los valores se mantuvieron en un rango de 80% hasta finalizar el experimento. A las 5 hrs se registró la muerte de dos animales tratados (Fig. 30).



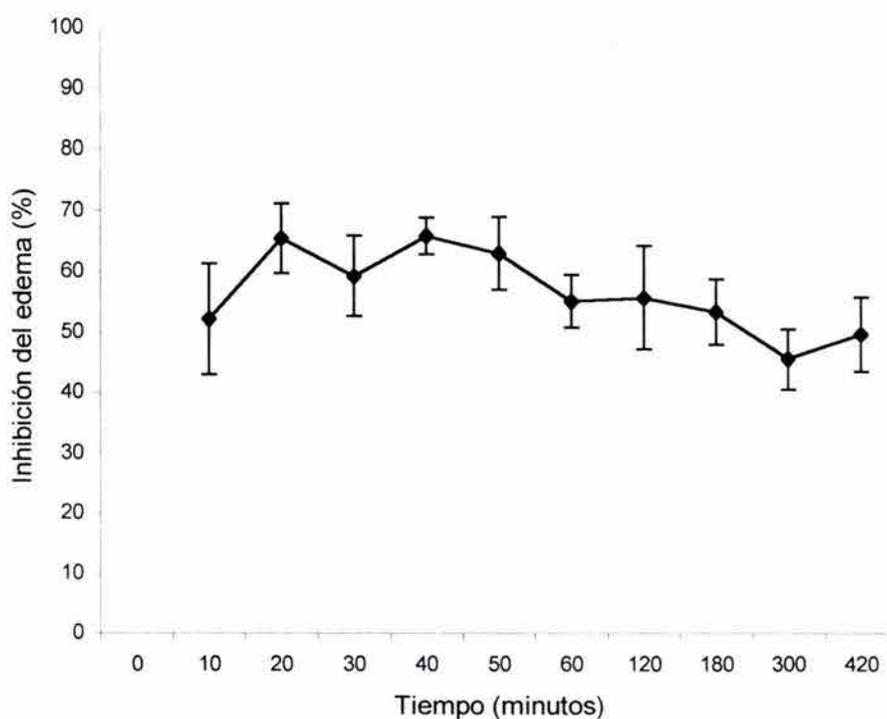
**Fig. 30.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del compuesto puro ácido nordihidroguayaretico de *Larrea tridentata* (50 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El compuesto puro **ANDG** a una dosis de 25 mg/kg mostró un efecto menor que el observado con las anteriores dosis (100 y 50 mg/kg). Los valores se sostuvieron entre 27%-60% durante todo el experimento (Fig. 31). A las 5 hrs se registraron dos animales muertos.



**Fig. 31.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del compuesto puro ácido nordihidroguayaretico de *Larrea tridentata* (25 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El efecto del compuesto **ANDG** a una dosis de 12 mg/kg se sostuvo durante todo el experimento en valores de 45%-65% (Fig. 32). En este caso no se murieron los animales tratados con el compuesto puro.



**Fig. 32.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del compuesto puro ácido nordihidroguayaretico de *Larrea tridentata* (12 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porciento respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

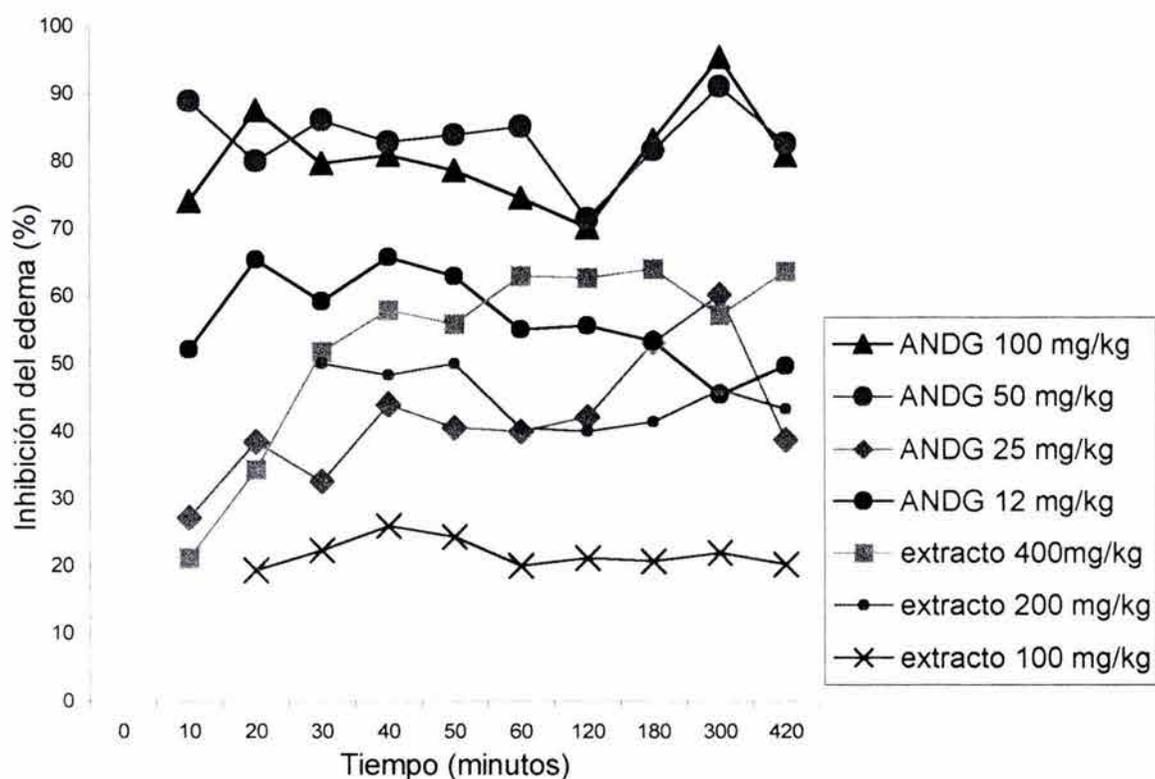
## **C**omparación del efecto antiinflamatorio del extracto metanólico de *L. tridentata* y el compuesto puro **ANDG**.

Se compararon los efectos del compuesto puro **ANDG** y del extracto metanólico de *L. tridentata*. El compuesto **ANDG** mostró una actividad inhibitoria de 80 y 90% cuando se administró i.p. en una dosis de 100 y 50 mg/kg, mientras que a 25 y 12 mg/kg presentó valores de aproximadamente 27 y 66%, respectivamente.

Los resultados mostraron que a una dosis de 200 mg/kg del extracto metanólico, el efecto inhibitorio sobre el edema fue equivalente al observado con una dosis de 25 mg/kg del **ANDG**. El grupo tratado con el extracto íntegro no fue tóxico para los animales, sin embargo, el **ANDG** fue letal para el grupo de animales tratados con dosis mayores a 12 mg/kg. El efecto antiinflamatorio observado a una dosis de 400 mg/kg del extracto fue equivalente a la dosis de 12 mg/kg del **ANDG**, solamente en la fase tardía.

Por otra parte, el **ANDG** a una dosis de 12 mg/kg mostró un efecto menor (50 y 66%) al observado con las dosis de 100 y 50 mg/kg del compuesto puro (Fig. 33).

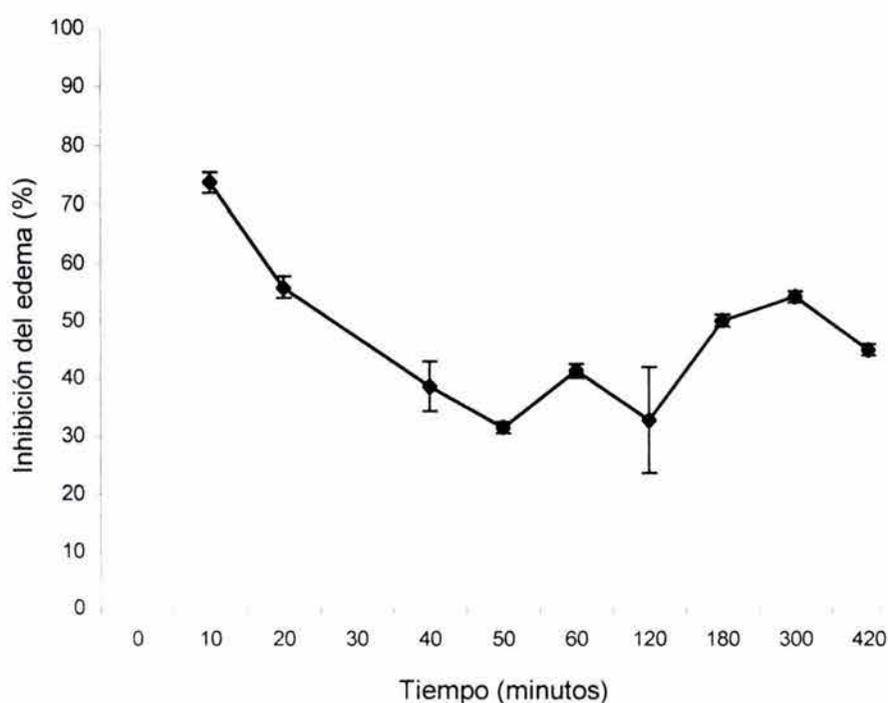
**COMPARACIÓN DEL EFECTO INHIBITORIO SOBRE EL EDEMA INDUCIDO CON CARRAGENINA DEL EXTRACTO METANÓLICO DE *L. tridentata* Y EL COMPUESTO ácido nordihidroguayarético**



**Fig. 33.** La gráfica ilustra los porcentajes de inhibición que produce la administración intraperitoneal a diferentes dosis, del compuesto puro ácido nordihidroguayarético en comparación con el extracto crudo metanólico de *L. tridentata* sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100 $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo correspondiente y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM.

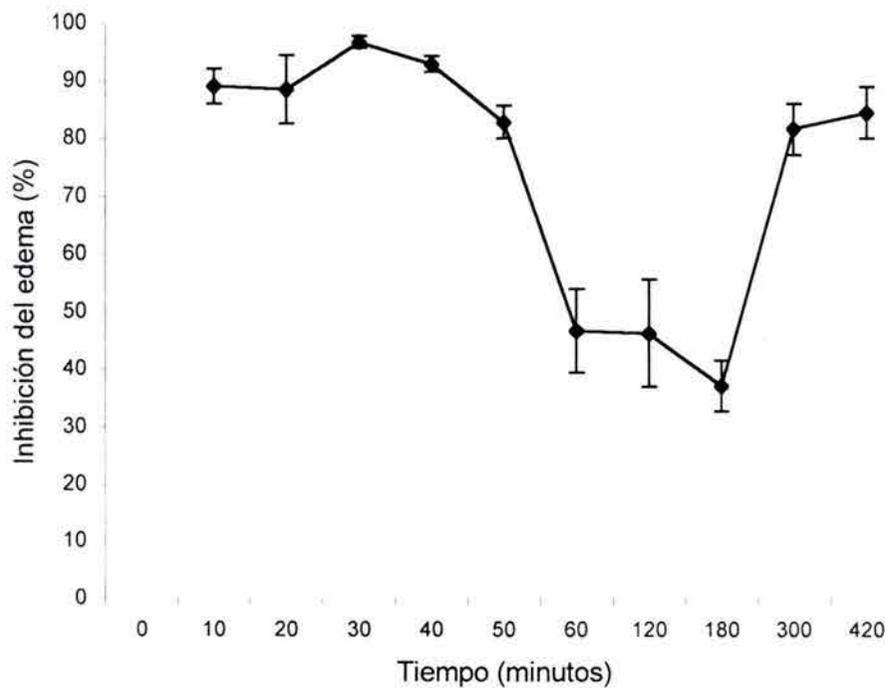
## *Oenothera rosea*

Tres diferentes extractos de la especie fueron evaluados: hexánico, clorofórmico y metanólico. El efecto inhibitorio que presentó el extracto hexánico de *Oenothera rosea* sobre el edema inducido mostró en un inicio valores altos (74%). El efecto disminuyó gradualmente hasta 33% a los 120 min. Un siguiente incremento de los valores se determinó a los 180 min (50%), manteniéndose el efecto en estos niveles hasta el término del estudio (45% a las 7 hrs)(Fig. 34).



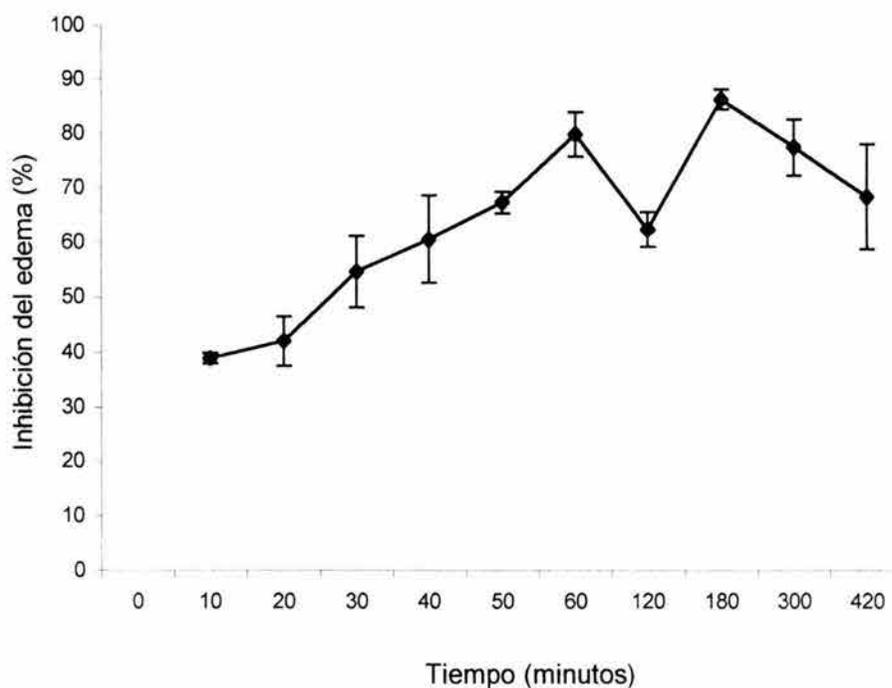
**Fig. 34.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto hexánico de *Oenothera rosea* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El efecto del extracto clorofórmico de *Oenothera rosea* sobre la formación del edema presentó un perfil diferente al del extracto hexánico. Los valores iniciales fueron altos (90%) y se mantuvieron durante la primera hora, el efecto comenzó luego a disminuir de manera abrupta (46% a los 60 min) para aumentar entre 3 y 5 hrs (37 y 82% respectivamente). Los valores registrados a las 7 hrs fueron de alrededor del 84% (Fig. 35).



**Fig. 35.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto clorofórmico de *Oenothera rosea* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) y cada punto en la curva es el promedio  $\pm$  EM (n=8).

El extracto metanólico de *Oenothera rosea* tuvo un comportamiento diferente al de los extractos hexánico y clorofórmico. Los valores registrados muestran un efecto inhibitorio sobre el edema que va en aumento gradual de 39% al inicio del estudio hasta un valor de 86% a las 3 horas, posteriormente el efecto comenzó a disminuir ligeramente (68% a las 7 horas) (Fig. 36).



**Fig. 36.** La gráfica ilustra el porcentaje de inhibición que produce la administración intraperitoneal del extracto metanólico de *Oenothera rosea* (400 mg/kg) sobre el edema inducido con carragenina (1%, 100  $\mu$ l). Los valores se expresan como porcentaje respecto a los obtenidos en el grupo control tratado con el vehículo DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3). Así mismo se muestra el promedio  $\pm$  EM para cada punto (n=8).

Las tablas 8 y 9 que a continuación se muestran, corresponden al efecto inhibitor de los extractos crudos en la fase temprana (0-60 min) y tardía (120-420 min) de la formación del edema inducido con carragenina.

## EFECTO DE LOS EXTRACTOS EN LA FASE TEMPRANA DE LA FORMACION DEL EDEMA

ESPECIE BOTANICA	INHIBICION DE LA FORMACION DEL EDEMA (%)					
	Extracto	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.
<i>A. viminialis</i>	MeOH	-	30 ± 5	38 ± 4	39 ± 9	36 ± 3
<i>B. paniculata</i>	MeOH	54 ± 5	64 ± 6	49 ± 6	47 ± 6	33 ± 1
<i>Ch. tepejilote</i>	Hex *	85 ± 9	60 ± 2	63 ± 7	61 ± 5	70 ± 7
	Hex * (100 mg/kg)	42 ± 8	42 ± 6	46 ± 8	35 ± 2	54 ± 1
	Hex * (50 mg/kg)	58 ± 9	65 ± 2	57 ± 9	76 ± 8	76 ± 3
	Hex * (25 mg/kg)	31 ± 6	37 ± 7	32 ± 5	39 ± 6	34 ± 1
	Hex (12mg/kg)	37 ± 1	41 ± 10	31 ± 6	37 ± 5	29 ± 2
	MeOH	69 ± 5	68 ± 3	43 ± 6	45 ± 8	29 ± 1
	H <sub>2</sub> O	42 ± 1	49 ± 4	71 ± 7	74 ± 6	69 ± 5
<i>H. glomeratum</i>	Me <sub>2</sub> CO-H <sub>2</sub> O *	81 ± 8	98 ± 1	92 ± 5	71 ± 6	79 ± 2
	Me <sub>2</sub> CO-H <sub>2</sub> O * (100 mg/kg)	44 ± 1	46 ± 5	49 ± 4	55 ± 1	54 ± 5
	Me <sub>2</sub> CO-H <sub>2</sub> O (50 mg/kg)	75 ± 3	33 ± 6	43 ± 2	35 ± 8	29 ± 4
<i>L. hispida</i>	Hex	-	38 ± 1	37 ± 2	30 ± 3	28 ± 1
	MeOH	35 ± 5	23 ± 3	30 ± 3	16 ± 2	27 ± 4
	H <sub>2</sub> O	40 ± 1	28 ± 4	24 ± 8	23 ± 2	15 ± 2
<i>L. tridentata</i>	Et. pt	31 ± 1	-	33 ± 12	46 ± 3	45 ± 3
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	21 ± 6	32 ± 5	40 ± 5	41 ± 4	55 ± 5
	MeOH	21 ± 4	34 ± 3	52 ± 4	58 ± 5	56 ± 5
	MeOH (200 mg/kg)	61 ± 1	30 ± 1	50 ± 6	48 ± 4	50 ± 7
	MeOH (100 mg/kg)	-	19 ± 4	22 ± 4	26 ± 4	24 ± 2
<i>O. rosea</i>	Hex	74 ± 2	56 ± 2	63 ± 1	39 ± 4	31 ± 1
	CHCl <sub>3</sub>	89 ± 3	88 ± 6	97 ± 1	93 ± 1	83 ± 3
	MeOH	39 ± 1	42 ± 5	55 ± 6	61 ± 8	67 ± 2

**Tabla 8.** Efecto inhibitorio que produce la administración intraperitoneal de los extractos sobre la formación del edema inducido con 100 µL carragenina (1%) en la región subplantar de la rata. Los valores se midieron cada 10 min durante la primera hora y se expresan respecto a un grupo control. Cada punto es el promedio ± EM. \*mortalidad

## EFECTO DE LOS EXTRACTOS EN LA FASE TARDIA DE LA FORMACIÓN DEL EDEMA

ESPECIE BOTÁNICA	INHIBICION DE LA FORMACION DEL EDEMA (%)					
	Extracto	1hr (60 min)	2 hrs (120 min)	3 hrs (180 min)	5 hrs (300 min)	7 hrs (420 min)
<i>A. viminalis</i>	MeOH	39 ± 3	40 ± 2	33 ± 2	35 ± 2	37 ± 3
<i>B. paniculata</i>	MeOH	45 ± 8	36 ± 1	43 ± 1	39 ± 1	37 ± 1
<i>Ch. tepejilote</i>	Hex *	63 ± 1	66 ± 4	55 ± 4	68 ± 2	71 ± 3
	Hex * (100 mg/kg)	43 ± 5	45 ± 4	61 ± 5	56 ± 4	34 ± 1
	Hex * (50 mg/kg)	83 ± 8	60 ± 7	66 ± 4	68 ± 5	63 ± 2
	Hex * (25 mg/kg)	50 ± 8	52 ± 9	56 ± 7	51 ± 4	48 ± 5
	Hex (12mg/kg)	43 ± 2	40 ± 5	52 ± 4	56 ± 4	41 ± 4
	MeOH	35 ± 4	42 ± 4	41 ± 6	33 ± 3	27 ± 4
	H <sub>2</sub> O	71 ± 6	75 ± 3	78 ± 1	61 ± 3	68 ± 4
<i>H. glomeratum</i>	Me <sub>2</sub> CO/H <sub>2</sub> O *	99 ± 1	83 ± 1	84 ± 1	*	*
	Me <sub>2</sub> CO/H <sub>2</sub> O * (100mg/kg)	56 ± 1	64 ± 3	79 ± 3	76 ± 3	72 ± 4
	Me <sub>2</sub> CO/H <sub>2</sub> O (50 mg/kg)	26 ± 1	41 ± 6	65 ± 2	65 ± 5	42 ± 7
<i>L. hispida</i>	Hex	26 ± 4	27 ± 3	27 ± 2	24 ± 3	22 ± 3
	MeOH	32 ± 1	27 ± 3	24 ± 3	35 ± 1	39 ± 6
	H <sub>2</sub> O	11 ± 1	12 ± 2	11 ± 1	22 ± 3	7 ± 3
<i>L. tridentata</i>	Et. Pt	58 ± 6	59 ± 3	52 ± 7	66 ± 3	64 ± 4
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52 ± 3	55 ± 5	56 ± 8	29 ± 1	20 ± 3
	MeOH	63 ± 4	63 ± 5	64 ± 5	57 ± 6	64 ± 8
	MeOH (200 mg/kg)	40 ± 8	40 ± 1	41 ± 2	46 ± 1	43 ± 1
	MeOH (100 mg/kg)	20 ± 1	21 ± 3	21 ± 1	22 ± 5	20 ± 5
<i>O. rosea</i>	Hex	41 ± 1	33 ± 9	50 ± 1	54 ± 1	45 ± 1
	CHCl <sub>3</sub>	47 ± 7	46 ± 9	37 ± 4	82 ± 4	85 ± 4
	MeOH	80 ± 4	62 ± 3	86 ± 2	77 ± 5	68 ± 9

**Tabla 9.** Efecto inhibitorio que produce administración i.p. de los extractos sobre la formación del edema inducido con 100 µL carragenina (1%) en la región subplantar de la rata. Los valores se midieron a diferentes tiempos de la fase tardía (2-7hrs) respecto a un grupo control. Cada punto es el promedio ± EM. \*mortalidad

## Discusión

La flora medicinal mexicana es muy extensa, más de 5000 especies han sido registradas por medio de estudios etnobotánicos; sin embargo, son pocas las plantas que se han evaluado experimentalmente para demostrar sus propiedades terapéuticas (Eloff, 1998; Farnsworth y cols., 1989). En la actualidad, los estudios etnobotánicos representan uno de los criterios más frecuentemente empleados para la selección de especies vegetales que se someten a un estudio experimental, es una estrategia que da mayor probabilidad de encontrar compuestos biológicamente activos. En el presente trabajo se evaluaron siete plantas utilizadas en la medicina tradicional de México para tratar síntomas o padecimientos vinculados con un proceso inflamatorio (*Astianthus viminalis*, *Brickellia paniculata*, *Chamaedora tepejilote*, *Helianthemum glomeratum*, *Lantana hispida*, *Larrea tridentata* y *Oenothera rosea*). El modelo biológico utilizado en el estudio es común en la evaluación y búsqueda de sustancias con posible efecto antiinflamatorio (Chattopadhyay y cols., 1994; Winter y cols., 1963; Viniegra y cols., 1969; Otterness y Moore, 1988; Guajardo, 2001). El comportamiento bifásico que presenta la carragenina permitió determinar los efectos en la fase temprana (0-1 hr) y tardía (2-7 hrs). En los estudios se incluyeron grupos control a los cuales se administró DMSO-H<sub>2</sub>O, Tween 20-H<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O como vehículos. La mezcla de DMSO-H<sub>2</sub>O se utilizó como disolvente para los extractos metanólico,

diclorometano y acetona-agua, así mismo, la mezcla Tween 20-H<sub>2</sub>O se utilizó para la preparación de las muestras correspondientes a los extractos hexánicos. Los resultados obtenidos al evaluar los efectos de los vehículos señalan que la mezcla de DMSO-H<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O dieron resultados similares; sin embargo, Tween 20-H<sub>2</sub>O mostró diferencias significativas con respecto a los otros dos vehículos. Las mezclas utilizadas como vehículos no provocaron la muerte de los animales en el grupo control.

Los resultados obtenidos en el estudio indican que con excepción de *Lantana hispida* las plantas seleccionadas tuvieron una actividad inhibitoria sobre la formación del edema inducido con carragenina. A una dosis de 400 mg/kg, los valores de inhibición determinados a las 3 hrs después de la administración del agente flogístico oscilaron entre 40 y 86%.

Algunos de los productos fueron tóxicos. Los extractos hexánico de *Ch. tepejilote* y acetona-agua de *H. glomeratum* administrados a una dosis de 400 mg/kg inhibieron la formación del edema sosteniéndose los valores en un intervalo aproximado de 70% a lo largo de las siete horas del muestreo; sin embargo, fueron letales en el grupo de los animales tratados. La toxicidad de ciertos fármacos se ha vinculado frecuentemente con reacciones de hipersensibilidad que pueden afectar, entre otros, al sistema inmune y a los mecanismos de defensa o de regulación (Balls y cols., 1983). El efecto inhibitorio observado con la

administración de los extractos arriba mencionados, pudiera responder a una probable supresión del sistema inmune impidiendo la formación del edema.

Los extractos que presentaron mayor actividad inhibitoria sobre el edema y que no produjeron letalidad en los animales tratados fueron el acuoso de *Ch. tepejilote*, el metanólico de *L. tridentata*, el clorofórmico y metanólico de *Oenothera rosea*, con valores de 78, 64, 37 y 86%, respectivamente. La información etnobotánica sobre *Ch. tepejilote* indica que la planta se usa para tratar problemas respiratorios como pulmonía y tos seca, afecciones que se vinculan con un proceso inflamatorio. Cabe mencionar que no hay reportes sobre los constituyentes químicos y los efectos biológicos de la planta; sin embargo, estudios en curso señalan la presencia de compuestos (triterpenos) como el ácido ursólico y el  $\beta$ -sitosterol (Álvarez, 2002; Jiménez y cols., 2002). La actividad biológica de este tipo de compuestos triterpénicos ha sido reportada anteriormente en el modelo del edema plantar con carragenina y se asume que estos compuestos actúan probablemente sobre el metabolismo del ácido araquidónico, la activación de leucocitos y de la cascada del sistema del complemento (Liu, 1995; Gupta y cols., 1980; Recio y cols., 1995<sub>b</sub>; Safayhi y Sailer, 1997).

La especie *L. tridentata* es empleada en la medicina popular para tratar padecimientos relacionados con el sistema renal y urinario (cálculos renales y dolor de riñón), también se usa para disminuir “hinchazones” o edemas (Avilés, 1985; Ordorica, 1990; Niembro, 1986; Argueta y cols., 1994). Los estudios

químicos sobre esta planta reportan la presencia del ácido nordihidroguayarático (**ANDG**-lignano) como constituyente mayoritario, terpenos y flavonoides (canferol y quercetina, principalmente), entre otros (Xue y cols., 1988; Konno y cols., 1989; Sakakibara y cols., 1977; Konno y cols., 1990; Chang, 1999). Asimismo, se ha demostrado que los lignanos y flavonoides de *L. tridentata* actúan como agentes antiflogísticos inhibiendo diversas enzimas que participan en el proceso inflamatorio (Baumann y cols., 1980; Takahama, 1985; Laughton y cols., 1991). Recientes estudios señalan que el **ANDG** inhibe a la ciclooxigenasa y a la lipooxigenasa (Rodgers, 1997). En otro estudio, se compararon las actividades del **ANDG**, canferol, quercetina, e indometacina (fármaco comercial), los resultados señalaron que el **ANDG** tuvo un efecto antiinflamatorio potente y prolongado (Della Logia y cols., 1988). El **ANDG** es utilizado en la clínica como fármaco, por sus propiedades antioxidantes (Farnsworth y cols., 1989; Duke, 1985; Niembro, 1986).

En el presente trabajo, se detectó el compuesto **ANDG** por cromatografía en capa fina en todos los extractos de la especie *Larrea tridentata*. Este compuesto resulta el más abundante en el extracto metanólico. Adicionalmente, se comparó el efecto inhibitorio de una muestra comercial de **ANDG** con el efecto producido por el extracto metanólico de la planta. Los resultados obtenidos mostraron que a una dosis de 12 mg/kg del **ANDG** inhibió el edema durante las 7 horas del experimento; sin embargo con dosis mayores a 25 mg/kg, produjo letalidad en el grupo de animales tratados con el compuesto puro.

La planta *O. rosea* es empleada frecuentemente como recurso terapéutico en caso de golpes, además, para combatir el dolor de estómago y la diarrea. Existe información química y estudios sobre los efectos antimicrobianos y antitumorales que poseen las especies *O. biennis* y *O. erythrosepala* (Alonso, 2001; Shukla y cols., 1999; Miyamoto y cols., 1993); sin embargo, no se encontraron reportes sobre la especie *O. rosea*. En el presente trabajo, por co-cromatografía en capa fina, se detectó  $\beta$ -sitosterol, flavonas y probables compuestos polifenólicos en el extracto metanólico de la planta completa. El  $\beta$ -sitosterol ha sido anteriormente reportado por sus propiedades inhibitorias sobre la formación del edema inducido con carragenina (Gupta y cols., 1980; Recio y cols., 1995; Safayhi y Sailer, 1997), lo que permite asumir que los efectos inhibitorios sobre el edema, pudieran relacionarse con el contenido de este compuesto en el extracto metanólico de la planta. Con una actividad menor resultaron los extractos de éter de petróleo y diclorometano de *L. tridentata* y el hexánico de *O. rosea* (valores de inhibición a las 3 hrs de 52, 56 y 50%, respectivamente).

En comparación al efecto de los extractos ya mencionados, los extractos metanólicos de *A. viminalis*, *Brickellia paniculata*, *Ch. tepejilote*, el hexánico, metanólico y acuoso de *L. hispida* tuvieron una actividad baja (a las 3 hrs: 33, 43, 41, 27, 24 y 11%, respectivamente).

A pesar de los antecedentes etnobotánicos respecto al uso que tiene la especie *Lantana hispida* para tratar enfermedades gastrointestinales (diarrea, vómito,

indigestión, entre otros), problemas respiratorios y como analgésico, en el presente estudio los extractos de esta planta mostraron poca actividad inhibitoria sobre el edema inducido con carragenina.

La especie *H. glomeratum* es utilizada por sus propiedades antidiarreicas, antiparasitarias, para tratar el dolor e inflamación del estómago y riñones (Meckes y cols., 2000; Aguilar y cols., 1998; Berlin y cols., 1996; Calzada y cols., 1995; Delgado, 2001); sin embargo, en este estudio se encontró que el extracto acetona-agua es tóxico al ser administrado por vía intraperitoneal, efecto que podría vincularse con la presencia de canferol, un compuesto que ya ha sido reportado por sus efectos tóxicos (Canada y cols., 1989; Hardigree y Epler, 1978; Goel y cols., 1988).

*Astianthus viminalis* es utilizada en la medicina popular para controlar la diabetes, combatir la fiebre de paludismo y detener las hemorragias. De esta planta se han aislado compuestos de naturaleza triterpenoide, entre ellos el ácido ursólico (Meckes y cols., 2002; Álvarez, 1994; Liu, 1995). De la especie *Salvia officinalis* también, se aisló ácido ursólico y se demostró su actividad antiinflamatoria ( $ID_{50} = 0.14\mu M/cm^2$ ) en el modelo el edema inducido con aceite de crotón en la oreja del ratón; los resultados indican que el ácido ursólico es dos veces más potente que la indometacina (Baricevic, 2001). La actividad antiinflamatoria de estos compuestos también ha sido evaluada en el modelo del edema inducido con carragenina en la pata de la rata (Deepak-Swami, 2000). Por tal razón, se puede considerar que en

el presente estudio, el efecto inhibidor que presenta el extracto de *A. viminialis* podría estar vinculado con la presencia del ácido ursólico en la planta.

Finalmente, *Brickellia paniculata* es utilizada para tratar cólicos, dolor abdominal y diarrea. De la planta se han aislado el diterpeno tipo labdano (ácido 3 $\alpha$ -angeloiloxi-2 $\alpha$ -hidroxi-13,14Z di-deshidrocatívico) y el flavonoide xantomicrool. La actividad biológica sobre el metabolismo del ácido araquidónico del compuesto flavonoide xantomicrool ya ha sido evaluada *in vitro*, los resultados mostraron un efecto inhibitorio sobre la enzima ciclooxigenasa, enzima que está involucrada en el proceso inflamatorio (Ferrándiz y cols., 1990). Aunque xantomicrool se encuentra en la planta en concentraciones elevadas (1.5%) en el presente estudio, el extracto metanólico tuvo un efecto moderado sobre el edema inducido.

Cabe mencionar que los extractos no tóxicos administrados por vía i.p. (400 mg/kg) que tuvieron un efecto importante en la fase temprana (0-1 hr) de la formación del edema con carragenina fueron el acuoso de *Chamaedora tepejilote*, éter de petróleo, diclorometano y metanol de *Larrea tridentata* y el metanólico de *Oenothera rosea*. Por otro lado, los extractos no tóxicos administrados por vía i.p. (400 mg/kg) que tuvieron un efecto importante en la fase tardía (2-7 hrs) de la formación del edema fueron el acuoso de *Chamaedora tepejilote* y el metanólico de *Larrea tridentata*.

Los antecedentes descritos permiten explicar, en parte, el efecto inhibitorio sobre la formación del edema que producen *Astianthus viminalis*, *Brickellia paniculata*, *Chamaedora tepejilote*, *Larrea tridentata* y *Oenothera rosea* y dar sustento al uso que tienen dichas especies como antiinflamatorios.

La etnobotánica es una importante herramienta para la selección de plantas que se someten a ensayos experimentales con el propósito de corroborar las propiedades medicinales atribuidas. De las siete plantas seleccionadas para la evaluación biológica, los extractos acuoso de *Ch. tepejilote*, metanólico de *L. tridentata*, así como el clorofórmico y metanólico de *O. rosea*, fueron los que presentaron mayor actividad inhibitoria sobre la formación del edema inducido con carragenina. Las especies *Ch. tepejilote* y *O. rosea* se proponen como candidatas para posteriores estudios químicos y farmacológicos. Los efectos antiinflamatorios de *L. tridentata*, así como la evaluación del ácido nordihidroguayarático han sido anteriormente demostrados, por lo que el estudio de esta planta no aportaría con mayor información respecto a los principios antiinflamatorios en la planta. La valoración de **ANDG** en el modelo utilizado constituye un nuevo compuesto de origen natural que sirve de patrón de referencia en la realización de este tipo de estudios.

Trabajos como el presente, corroboran de manera experimental la información etnobotánica y el saber empírico emanado de una herencia cultural, lo que contribuye al conocimiento de las propiedades curativas de la flora medicinal de México y al interés por preservar estas especies.

# Conclusiones

1.- El 80 % de las especies seleccionadas por su uso tradicional para el tratamiento de diversos padecimientos involucrados con el proceso inflamatorio, presentaron importante actividad inhibitoria sobre la formación del edema plantar inducido con carragenina tanto en la fase temprana (0-1 hr) como en la fase tardía (2-7 hrs) del proceso.

2.- El extracto hexánico de *Chamaedora tepejilote* y el extracto acetona-agua de *Helianthemum glomeratum* a una dosis de 400 mg/kg fueron letales para los animales tratados.

3.- El extracto metanólico de *Oenothera rosea*, especie que se usa para tratar golpes, se propone para su evaluación en los modelos de inflamación tópica. El extracto acuoso de *Chamaedora tepejilote* y el metanólico de *Larrea tridentata* se proponen para su evaluación en los modelos del asma bronquial y de artritis reumatoide.

4.- El efecto inhibitorio sobre la formación del edema plantar inducido con carragenina que presentó el extracto crudo metanólico de *Larrea tridentata*, a una dosis de 400 mg/kg, fue equivalente al efecto producido por 12 mg/kg de ácido nordihidroguayarético.

# Citas bibliográficas

- ❖ **Aguilar-Contreras, A., Camacho-Pulido, J. R., Chino-Vargas, S., Jácquez-Ríos, P., López-Villafranco, M. E. (1998).** Plantas Medicinales del Herbario IMSS: su distribución por enfermedades. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F.
- ❖ **Alonso, J. (2001).** Aplicación de los fitofármacos en la clínica diaria. En: Los Fitofármacos en la Clínica Moderna. De la tradición a la alta tecnología. Simposium Internacional de Fitofármacos. IMSS-Farmasa Schwabe. (Ed.) Lozoya, X. México. Pp. 79-88.
- ❖ **Álvarez, L., Núñez, M., Pérez, M. C., Villarreal, M. L., Delgado, G. (1994).** Chemical and biological study of *Astianthus viminalis*. *Planta Medica* 60:98.
- ❖ **Álvarez, V. H. (2002).** Estudio químico de *Chamaedora tepejilote* con actividad antituberculosa. Tesis profesional. Iztacala, UNAM. Edo. México.
- ❖ **Anesini, C., Pérez, C. (1993).** Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology* 39:119-128.
- ❖ **Anesini, C., Genaro, A., Cremaschi, G., Boccio, J., Zubillaga, M., Sterin Borda, L., Borda, E. (1998).** *In vivo* antitumor activity of *Larrea divaricata* Cov.: Comparison of two routes of administration. *Phytomedicine* 5:41-45.

- ❖ **Anesini, C., Genaro, A., Cremaschi, G., Boccio, J., Zubillaga, M., Sterin Borda, L., Borda, E. (1996).** *In vivo* and *in vitro* antitumoral action of *Larrea divaricata* Cav. *Acta Physiology of Pharmacology Latinoamericana* 46:33-40.
- ❖ **Argueta, V. A., Cano, A. L., Rodarte, M. E. (1994).** Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. (Ed.) Zolla L., C. Instituto Nacional Indigenista. I-III.
- ❖ **Avilés, F. M. (1985).** Medicina tradicional: Plantas empleadas por parteras empíricas del Estado de Morelos. Tesis profesional. Escuela de Ciencias Biológicas de Morelos, UAEM. Mor.
- ❖ **Balls, M., Riddell, R. J., Worden, A. N. (1983).** Animals and alternatives in toxicity testings. Academic Press, Inc. U. S. A. Pp. 67-77.
- ❖ **Baricevic, D., Sosa, S., Della Logia, R., Tubaro, A., Simonovska, B., Krasna, A., Zupancic, A. (2001).** Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves the relevance of ursolic acid. *Journal of Ethnopharmacology* 75:125-132.
- ❖ **Baumann y cols. (1980).** Flavonoids and related compounds as inhibitors of arachidonic acid peroxidation. *Prostaglandins* 20:627-639.
- ❖ **Berlin, E. A., Berlin, B. (1996<sub>a</sub>).** Medical Etnobiology of the Highland Maya of Chiapas, Mexico. The Gastrointestinal Diseases. Princeton University Press, U.S.A.
- ❖ **Berlin, E. A., Berlín, B., Lozoya, X., Meckes, M., Tortoriello, J., Villareal, M. L. (1996<sub>b</sub>).** In: Naked Science Anthropology Inquiry. In: To Boundaries, Power and Knowledge. (Ed.) Nadey, L. Routledge, U. S. A.

- ❖ **Bohlmann**, F., Zdero, Ch. (1976). Naturally occurring terpene derivatives. Constituents of the genus *Brickellia*. *Chemistry Ber.* 109:1436-1445.
- ❖ **Bohlmann**, F., Bapuji, M., Jakupovic, J., King, R., Robinson, H. (1982). Unusual diterpenes from *Brickellia eupatorioides*. *Phytochemistry* 21:181.
- ❖ **Calvo**, M. I., Vilalta, N., San Julián, A., Fernández, M. (1998). Anti-inflammatory activity of the leaf extract of *Verbena officinalis* L. *Phytomedicine* 5:465-467.
- ❖ **Calzada**, F., López, R., Meckes, M., Cedillo-Rivera, R. (1995). Flavonoids of the aerial parts of *Helianthemum glomeratum*. *International Journal of Pharmacognosy* 34:351-352.
- ❖ **Canada**, A. T., Watkins, W. D., Nguyen, T. D. (1989). The toxicity of flavonoids to guinea pig enterocytes. *Toxicology Applicant. Pharmacology* 99:357-361.
- ❖ **Cruse**, J. M., Lewis, R. E. (1995). *Illustrated Dictionary of Immunology*. CRC Press, Inc. U. S. A. Pp. 330.
- ❖ **Chattopadhyay**, R. R., Sarkar, S. K., Ganguly, S., Basu, T. K. (1994). A comparative evaluation of some anti-inflammatory agents of plant origin. *Fitoterapia* LXV, 146-148.
- ❖ **Chang** Huang, K. (1999). *The Pharmacology of Chinese Herbs*. 2° ed. CRC Press, U. S. A.
- ❖ **Chino**, V., S., Jácquez, R., Ma. P. (1986). Contribución al conocimiento de la flora medicinal de Quimixtlán, Puebla. Tesis profesional. Iztacala, UNAM. Edo. de México. Pp.344.

- ❖ **Choi**, H. S., Kim, H. S., Min, K. R., Kim, Y., Lim, H. K., Chan,g Y. K., Chung, M. W. (2000). Anti-inflammatory effects of fangchinoline and tetrandrine. *Journal of Ethnopharmacology* 69:173-179.
- ❖ **Deepak**, M., Swami H., S. (2000). Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis*. *Phytotherapy Research* 14:463-465.
- ❖ **Delgado de Anda**, A. (2001). Flavonoides con actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *Entamoeba hystolitica* y *Giardia lamblia* de las partes aéreas de *Helianthemum glomeratum* Lag. Tesis profesional. Facultad de Química, UNAM. México, DF.
- ❖ **Della Loggia**, R., Ragazzi, E., Tubaro, A., Fascina, G., Vertua, R. (1988). Anti-inflammatory activity of benzopyrones that are inhibitors of ciclo- and lipo-oxygenase. *Pharmacology Research Communical* 20. Suplemento 5:91-94.
- ❖ **Deena**, M. J., Thoppil, J. E. (2000). Antimicrobial activity of essential oil of *Lantana camara*. *Fitoterapia* 71:453-455.
- ❖ **Dey**, P. M., Harborne, J. B. (1991). *Methods in Plant Biochemistry*. (Ed.) Hostettmann, K. Academic Press, San Diego, CA. Vol. 6. Pp. 195-216.
- ❖ **Díaz**, J. L. (1976). Usos de las plantas medicinales de México. Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales, A. C. Pp. 254.
- ❖ **Duke**, J. A. (1985). *CRC Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Inc. Boca Ratón, Florida, U. S. A. Pp. 266-269.

- ❖ **Eloff**, J. N. (1998). Which extractant should be used for the screening and isolation of antimicrobial components from plants? *Journal of Ethnopharmacology* 60:1-8.
- ❖ **Farnsworth**, N. R. (1984). How can the well be dry when it is filled with water?. *Economic Botany* 38:4-143.
- ❖ **Farnsworth**, N. R. Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., Guo, Z. (1989). Las plantas medicinales en la terapéutica. *Bulletin of Saint Panama* 107:314-329.
- ❖ **Ferrándiz**, M. L., Nair, A. G., Alcaraz, M. J. (1990). Inhibition of sheep platelet arachidonate metabolism by flavonoids from Spanish and Indian medicinal herbs. *Pharmazie* 45:206-208.
- ❖ **García**, M. D., Quilez, A. M., Sáenz M. T., y cols. (2000). Anti-inflammatory activity of *Agave intermixta* Trel. and *Cissus sicyoides* L., species used in the Caribbean traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 71:395-400.
- ❖ **Gnabre**, J. N., Brady, J. N., Clanton, D. J., Ito, Y., Dittmer, J., Bates, R. B., Huang, R. C. (1996<sub>a</sub>). Inhibition of human immunodeficiency virus tipe I transcription and replication by DNA sequence-selective plant lignans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92:11239-11243.
- ❖ **Gnabre**, J. N., Ito, Y., Ma, Y., Huang, R. C. (1996<sub>b</sub>). Isolation of anti-HIV-I lignans from *Larrea tridentata* by counter-current chromatography. *Journal of Chromatography* 719 :353-364.

- ❖ **Goel**, R. K., Pandey, V. B., Dwivedi, S. P., Rao, Y. V. (1988). Antiinflammatory and antiulcer effects of kaempferol, a flavone, isolated from *Rhamnus procumbens*. Indian Journal Explain Biology 26:121-124.
- ❖ **Gómez**, F., Quijano, L., Calderón, J. S., Ríos, T. (1983). 3 $\alpha$ -angeloioloxi-2 $\alpha$ -hidroxicativic acid, a new diterpene from *Brickellia paniculata*. Phytochemistry 22:1292-1293.
- ❖ **Goodman**, G. A., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P. (1990). The Pharmacological basis of therapeutics. Autacoids: Drug Therapy of Inflammation. (Ed) Garrison, J. C., Rall, T. W., Insel, P. A. Pergamon Press, Inc. Eighth edition. U. S. A.
- ❖ **Granados**, H. y Cárdenas, R. (1994). Biliary calculi in the golden hamster-XXXVII. The prophylactic action of creosote bush (*Larrea tridentata*) in pigmented cholelithiasis produced by vitamin A. Revista Gastroenterología México 59:31-35.
- ❖ **Guajardo**, A., E. (2001). Estudio químico y evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Achillea millefolium*. Tesis profesional. Facultad de Química, UNAM. Edo. México.
- ❖ **Gupta**, M. B., Nath, R., Srivastava, N., Shanker, K., Kishor, K. y Bhargava, K.P. (1980). Antiinflammatory and antipyretic activities of  $\beta$ -sitosterol. Planta Medica 39:157-163.
- ❖ **Hardigree**, A. A., Epler, J. L. (1978). Comparative mutagenesis of plant flavonoids in microbial systems. Mutat Research 58:231-239.

- ❖ **Hardman**, Joel G., Limbird, Lee E., Molinoff, Perry B., Ruddon, Raymon W., Goodman, Alfred Gilman. (1996). Las bases farmacológicas de la terapéutica. Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos. (Ed.) Insel, P. A. McGraw-Hill. Interamericana, 9° ed., México, D.F. Vol. I. Pp. 661-731.
- ❖ **Hosseinzadeh**, H., Ramezani, M., Salmani, G. (2000). Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 73:379-385.
- ❖ **Hwang**, S. B., Law, M. H., Li, C. L., Shen, T. Y. (1986). Release of platelet activating factor and its involvement in the first phase of carrageenin-induced rat foot edema. *European Journal of Pharmacology* 120:33-41.
- ❖ **Jiménez-Arellanes**, A., Meckes, M., Ramírez, R., Torres, J., Luna-Herrera, J. (2002<sub>a</sub>). Activity against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* In Mexican Plants Used To Treat Respiratory Diseases. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. In press.
- ❖ **Jiménez**, A., Meckes, M., Torres, J., Luna, J., Pereda, R. (2002<sub>b</sub>). Antimycobacterial compounds from *Lantana hispida* (Verbenaceae). *Planta Medica*. Enviado a publicación.
- ❖ **Jochen**, R. S., Pei-Gen, X., Rudolf, B. (2001). Constituents of Chinese *Piper* species and their inhibitory activity on prostaglandin and leukotriene biosynthesis in vitro. *Journal of Ethnopharmacology* 75:133-139.
- ❖ **Konno**, C., Xue, H. Z., Lu, Z. Z., Ma, B. X., Erdelmeier, C. A. J., Che, C. T., Cordell, G. A., Soejarto, D. D., Waller, D. P., Fong, H. H. S. (1989). 1-

- aryltetralinlignans from *Larrea tridentata*. *Journal of Natural Products* 52:1113-1117.
- ❖ **Konno**, C., Lu, Z. Z., Xue, H. Z., Erdelmeier, C. A. J., Meksuriyen, D., Che, C. T., Cordell, G. A., Soejarto, D. D., Waller, D. P., Fong, H. H. S. (1990). Furanoids lignans from *Larrea tridentata*. *Journal of Natural Products* 53:396-406.
  - ❖ **Laughton** y cols. (1991). Inhibition of mammalian 5-lipooxygenase and ciclooxigenase by flavonoids and phenolic dietary additives. *Biochemical Pharmacology* 42:1673-1681.
  - ❖ **Ley**, K. (2001). *Physiology of inflammation*. Oxford University Press, Inc. New York, U. S. A. Pp. 546.
  - ❖ **Liu**, B., Díaz, F., Vasänge, M. (1998). Quantitative determination of anti-inflammatory principles in some *Polypodium* species as a basis for standardization. *Phytomedicine* 5:187-194.
  - ❖ **Liu**, J. (1995). Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of Ethnopharmacology*. 49:57-68.
  - ❖ **López**, V., M. E. (1988). Contribución etnobotánica en plantas medicinales utilizadas por dos grupos étnicos de Mecapalapa, Municipio de Pantepec, Puebla. Tesis profesional. Iztacala, UNAM. Edo. de México.
  - ❖ **Luo**, J., Chuang, T., Cheung, J., Quan, j., Tsai, J., Sullivan, C., Hector, R. F., Reed, M. J., Messaros, K., King, S. R., Carlson, T. J. Reaven, G. M. (1998). Masoprocol (nordihydroguaiaretic acid): a new antihyperglycemic agent isotad

from the creosote bush (*Larrea tridentata*). European Journal of Pharmacology 346:77-9.

- ❖ **Mandal**, S. C., Maity, T. K., Das, J., Saba, B. P., Pal, M. (2000). Anti-inflammatory evaluation of *Ficus racemosa* Linn. leaf extract. Journal of Ethnopharmacology 72:87-92.
- ❖ **Martínez**, A., M. A. (1978). Posible metodología a seguir en el estudio de las plantas medicinales mexicanas. En: C. Viesca (Ed.) Estudios de Etnobotánica y Antropología Médica. IMEPLAM I. Pp. 75-84.
- ❖ **Martínez**, M. (1979). Catalogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. (Ed.) Fondo Cultura Económica. Pp. 856.
- ❖ **Martínez-Vázquez**, M., Ramírez Apan, T. O., Aguilar, H., Bye, R. (1996). Analgesic and antipyretic activities of an aqueous extract and of the flavone linarin of *Buddleia cordata*. Planta Medica 62:137-140.
- ❖ **Martínez-Vázquez**, M., Ramírez Apan, T. O., Lastra, A. L., Bye, R. (1998). A comparative study of analgesic and anti-inflammatory activities of pectolinarin isolated from *Cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Buddleia cordata*. Planta Medica 64:134-137.
- ❖ **McAdam**, B. F., Catella-Lawson, F., Mardini, I. A. y cols. (1999). Systemic biosynthesis of prostacyclin by ciclooxigenase (COX-2): The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Issue 96: 272-277.

- ❖ **Meckes**, M., Villareal, M. L., Tortoriello, J., Berlin, B., Berlin, E. A. (1995). A microbiological evaluation of medicinal plants used by the Maya people of southern Mexico. *Phytotherapy Research* 9:244-250.
- ❖ **Meckes**, M., Calzada, F., Paz, D., Rodríguez, J. (1997<sub>a</sub>). Efecto de los compuestos activos aislados de *Brickellia paniculata* sobre la musculatura lisa intestinal del cobayo in vitro. *Memorias. VI Reunión Nacional de Investigación Médica. IMSS.*
- ❖ **Meckes**, M., Torres, J., Calzada, F., Rivera, J., Camorlinga, M., Lemus, H., Rodríguez, G. (1997<sub>b</sub>). Antibacterial properties of *Helianthemum glomeratum*, a plant used in Maya traditional medicine to treat diarrhoea. *Phytotherapy Research* 11:128-131.
- ❖ **Meckes**, M., Calzada, F., Tapia-Contreras, A., Cedillo-Rivera, R. (1999) Antiprotozoal properties of *Helianthemum glomeratum*. *Phytotherapy Research* 13:102-105.
- ❖ **Meckes**, M., Calzada, F., Torres, J., Cedillo-Rivera, R. (2000). Tendencias en la investigación de plantas medicinales: Revisión sobre el estudio de *Helianthemum glomeratum*, recurso herbolario de la medicina tradicional mexicana. En: *El Manejo de los Fitofármacos en el Nuevo Milenio.* (Ed.) Lozoya, X., Gómez, E. Simposio 4. IMSS-Farmasa Schwabe, México.
- ❖ **Meckes**, M., Garduño-Ramírez, M. L., Marquina, S., Álvarez, L. (2001). Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astianthus viminalis* y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante. *Revista de la Sociedad Química de México.* 45:1-6.

- ❖ **Meckes**, M. (2002). Mecanismos en la acción relajante del ácido 3 $\alpha$ -angeloiloxi,2 $\alpha$ -hidroxi-13,14Z di-dehidrocativico en ileón de cobayo *in vitro*. Tesis para obtener el grado de Doctora en Ciencias Biológicas, UAM. Pp. 105.
- ❖ **Mellado**, M., Sánchez, A., Femia, P., Erosa, E., Bonilla, D. M., Domínguez, M. (1994). La medicina tradicional de los pueblos indígenas de México. En: La Biblioteca de la Medicina Tradicional Mexicana. Instituto Nacional Indigenista, México.
- ❖ **Miyamoto**, K., Nomura, M., Sasakura, M., Matsui, E., Koshiura, R., Murayama, T., Furukawa, T., Hatano, T., Yoshida, T., Okuda, T. (1993). Antitumor activity of oenothain B a unique macrocyclic ellagitannin. Japanese Journal of Cancer Research 84:99-103.
- ❖ **Morales**, G., Toledo, G. (1987). Contribución al estudio de la flora medicinal y medicina tradicional del municipio de Coxquihui, Ver. Tesis profesional. Facultad de Ciencias, U.N.A.M. México, D.F. 394 pp.
- ❖ **Mues**, R., Timmermann, N., Ohno, N., Mabry, T. J. (1979). 6-methoxyflavonoid from *Brickellia californica*. Phytochemistry 18:1379-1383.
- ❖ **Mutschler**, E., Derendorf, H., Schäfer-Korting, M., Elrod, K., Estes, K. S. (1995). Drug Actions: Basic Principles And Therapeutic Aspects. Medpharm, CRC Press, Inc. Boca Ratón, Florida. Pp. 162-179.
- ❖ **Niembro**, R., A. (1986). Árboles y arbustos útiles de México. Ed. Limusa, México. Pp. 116-117.

- ❖ **Ordorica**, V., M. E. (1990). Contribución al conocimiento de la Medicina del estado de Baja California Sur. Tesis profesional. ENCB, Instituto Politécnico Nacional. México, D. F.
- ❖ **Otterness**, I., Moore, P. F. (1988). Carrageenan foot edema test. *Methods In Enzymology* Pp. 162.
- ❖ **Rao**, K. V., Álvarez, F. M. (1984). The sapogenin of *Chamaedorea elegans*. *Journal of Natural Products* 47:413-418.
- ❖ **Recio**, M. C., Giner, R. M., Máñez, S., Ríos, J. L. (1995<sub>a</sub>). Screening of tropical medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Research* 9:571-574.
- ❖ **Recio**, M. C., Giner, R. M., Mañez, S., Ríos, J. L. (1995<sub>b</sub>). Structural requirements for the antiinflammatory activity of natural triterpenoids. *Planta Medica* 61:182-185.
- ❖ **Reed**, M. J., Meszaros, k., Entes, I. J., Claypool, M. D., Pinkett, J. G., Brignetti, D., Luo, J., Khandwala, A., Reaven, G. M. (1999). Effect of masoprocol on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type II diabetes. *Diabetologia*. 42:102-6.
- ❖ **Roberts**, M. F., Timmermann, B. N., Mabry, T. J. (1980). 6-Methoxyflavonols from *Brickellia veronicaefolia* (Compositae). *Phytochemistry* 19:127-129.
- ❖ **Rodgers**, K., X. S. (1997). Contributions of inflammatory mast cell mediators to alterations in macrophage function after malathion administration. *International Journal Immunopharmacology* 19:149-156.

- ❖ **Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. (1993).** Immunology. Mosby-Year book Europe Ltd. Third edition. London, England. Capítulos I, II, 13, 15, 16, 19-22.
- ❖ **Safayhi, H., Sailer, E. R. (1997).** Antiinflammatory actions of pentacyclic triterpenes. *Planta Medica* 63:487-493.
- ❖ **Sakakibara, M., Mabry, T. J., Bouillant, M. L., Chopin, J. (1977).** 6,8-di C-glucosylflavones from *Larrea tridentata*. *Phytochemistry* 16:1113-1114.
- ❖ **Sakakibara, M., Mabry, T. J. (1975).** A new 8-hydroxyflavonol from *Larrea tridentata*. *Phytochemistry* 14:2097-2098.
- ❖ **Sharma, O. P., Singh, A., Sharma, S. (2000).** Levels of lantadenes, bioactive pentacyclic triterpenoids, in young and mature leaves of *Lantana camara* var. *aculeata*. *Fitoterapia* 71:487-491.
- ❖ **Shukla, Y. N., Srivastava, A., Kumar, S., Kumar, S. (1999).** Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Argyrea speciosa*. *Journal of Ethnopharmacology* 67:241-245.
- ❖ **Soto N., J. C. (1987).** Las Plantas medicinales y su uso tradicional en la Cuenca del Río Balsas: Estados de Michoacán y Guerrero. Tesis profesional. Facultad de Ciencias, UNAM. México DF. Pp. 231.
- ❖ **Suárez, G. (2000).** Validación del efecto antiinflamatorio de flavonoides presentes en la hoja de aguacate (*Persea americana* Mill.) utilizado en el poblado de Santo Domingo Xagacia, Oaxaca. Tesis profesional. Iztacala, UNAM. Edo. de México.

- ❖ **Takahama**, U. (1985). Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidation function. *Phytochemistry* 24:1443-1446.
- ❖ **Taniguchi**, S., Imayoshi, Y., Yabu-uchi, R., Ito, H., Hatoano, T., Yoshida, T. (2002). A macrocyclic ellagitannin trimer, oenotherin T (1), from *Oenothera* species. *Phytochemistry* 59:191-5.
- ❖ **Taniguchi**, s., Nakamura, N., Nose, M., Takeda, S., Yabu-uchi, R., Ito, H., Yoshida, T., Yazaki, K. (1998). Production of macrocyclic ellagitanin oligomers by *Oenothera laciniata* callus cultures. *Phytochemistry* 48:981-5.
- ❖ **Timmermann**, B. N., Mues, R., Mabry, T. J., Powell, M. (1979). 6-methoxyflavonoids from *Brickellia laciniata* (Compositae). *Phytochemistry* 18:1855-1858.
- ❖ **Tortoriello**, J., Meckes-Fischer, M., Villarreal, M. L., Berlin, B., Berlin, E. (1995). Spasmolytic activity of medicinal plants used to treat gastrointestinal and respiratory diseases in the highland of Chiapas. *Phytomedicine* 2:57.
- ❖ **Ulubelen**, A., Timmermann, B. N., Mabry, T. J. (1980). Flavonoids from *Brickellia chlorolepsis* and *B. dentata*. *Phytochemistry* 19:905-908.
- ❖ **Valdez**, A., R., Aguilar, C., A., López, V., M. E., Xolalpa M.,S. (2001). Plantas Medicinales. Guía México Desconocido. México.
- ❖ **Venegas**, F., H. (1999). Efecto antiinflamatorio de *Calea zacatechichi*. Tesis profesional. Iztacala. UNAM. Edo. México.

- ❖ **Verastegui**, M. A., Sánchez, C. A., Heredia, N. L., García-Alvaredo, J. S. (1996). Antimicrobial activity of extracts of three major plants from the Chihuahua desert. *Journal of Ethnopharmacology* 52:175-7.
- ❖ **Vinegar**, R., Schreiber, W., Hugo, R. (1969). Biphasic development of carragenin edema in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 166:96-103.
- ❖ **Vinegar**, R., Truax, J. F., Selph, J. L., Johnston, P. R., Venable, A. L., McKenzie, K. K. (1987). Pathway to carragenan-induced inflammation in the hind limb of the rat. *Federation Proceedings* 46:118-130.
- ❖ **Winter**, C. A., Risley, E. A., Nuss, G. W. (1963). Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 141:369-376.
- ❖ **Xue**, H. Z., Lu, Z. Z., Konno, C., Soejarto, D. D., Cordell, G. A., Fong, H. H. S., Hodgson, W. (1988). 3 $\beta$ -(3,4-dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol and 3  $\beta$ -(4-hydroxycinnamoyl)-erythrodiol from *Larrea tridentata*. *Phytochemistry* 27: 233-235.