



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA.

*VALORACIÓN DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS DE ALGUNAS
PLANTAS MEDICINALES DE MÉXICO.*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
BIÓLOGA
PRESENTA
MANUELA MUHLIA MONTERO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARIANA MECKES FISCHER



IZTACALA

LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA ESTADO DE
MEXICO, 2004



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.

JURADO ASIGNADO

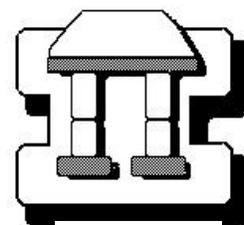
Presidenta: Dra. Beatriz Vázquez Cruz

Secretaria: Dra. Mariana Meckes Fischer

Vocal: Biol. Edith López Villafranco

Suplente: M. en C. Margarita Canales Martínez

Suplente: M. en C. David Segura Cobos



La presente tesis se desarrolló en La Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales, Coordinación de Investigación en Salud, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con la dirección de la Dra. Mariana Meckes Fischer.

El estudio es parte del proyecto *“Estudio químico y evaluación farmacológica de algunas plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana como antiinflamatorios, analgésicos y antiasmáticos”* que recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) no. 34761-M.

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a la fundación *Muhlía-Montero* integrada por Agustín y Alicia, a mi hermana Jimena que siempre me han dado todo su cariño y comprensión, en especial a mi mami que nunca dejó de escucharme y hasta conservó algunos de mis borradores de tesis.

A las mejores amigas que pueden existir, Elvia y Alondrita con quienes he compartido los mejores momentos de mi vida.

Tambien a mis compañeros y amigos de la carrera, Fabiola, Cynthia, Memo, Toño, Ale Vega, Myriam, Chaz, Andreita, Felipe, Negrito Heberthard, Bruno, Daniel, Tere, Melly y lalo.... de los que he aprendido el sentido humano de la Biología; sin ellos no me hubiera divertido tanto.

A mis nuevos amigos que gracias a Elvia encontré: July y Arturo.

Y por último, a mi amor Samuel.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis no habría sido posible sin el apoyo incondicional de la Dra. Mariana Meckes Fischer, jefa de la UIM en Farmacología de Productos Naturales del Hospital de Pedriatría, CMN siglo XXI.

Agradezco profundamente al Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM, por la invaluable asesoría proporcionada en el entendimiento de los modelos *algesiométricos* utilizados en este trabajo.

A sí mismo, agradezco la revisión y crítica del manuscrito por parte de la Dra. Beatriz Vázquez Cruz, M. en C. David Segura Cobos (Laboratorio de Farmacología de Productos naturales de la UIICSE), a la Biol. Edith López Villafranco (Herbario IZTA) y a la M. En C. Margarita Canales Martínez (Laboratorio de Fitoquímica, UBIPRO), quienes con sus comentarios enriquecieron atinadamente el contenido de esta tesis.

Les doy las gracias a mis compañeras de la UIMFPN y a la Dra Adelina Jiménez Arellanes, por hacer tan agradables casi todos los días en la unidad y por hacer más soportables los días no tan agradables. Las quiero *chiquitas*.

ÍNDICE

Glosario de términos y conceptos	1
Abreviaturas	2
Resumen	3
Antecedentes	5
<i>Dolor e Inflamación</i>	5
<i>Fármacos analgésicos</i>	14
<i>Aspirina (ácido acetil salicílico)</i>	20
<i>Morfina y derivados opioides</i>	22
<i>Capsaicina</i>	25
<i>Canabinoides</i>	27
<i>Modelos biológicos para evaluar analgesia</i>	28
<i>Modelos experimentales con estímulo de corta duración (dolor fásico)</i>	
<i>Modelos agudos de estimulación térmica</i>	29
<i>“Tail-flick”= retiro de la cola</i>	30
<i>“Hot-plate”= plancha caliente</i>	31
<i>Modelos experimentales con estímulo de larga duración (dolor tónico)</i>	
<i>Inyección intraperitoneal de agentes irritantes</i>	
<i>“Writhing-test”= contorsiones</i>	32
<i>Etnobotánica y selección de plantas como “probables analgésicos”</i>	34
Planteamiento del problema	39
Justificación	40
Hipótesis	40
Objetivos	41
Método	
<i>Material vegetal</i>	42
<i>Preparación de los extractos</i>	42
<i>Método de estímulo químico (“writhing- test”= contorsiones)</i>	44
<i>Modelo de la plancha caliente (“hot-plate” = plancha caliente)</i>	44
<i>Modelo agudo de estímulo térmico “tail-flick”= retiro de la cola</i>	45
<i>Signo de Straub</i>	46

Resultados		
<i>Método de estímulo químico (“writhing- test”= contorsiones)</i>		48
<i>Modelo de la plancha caliente (“hot-plate” = plancha caliente)</i>		50
<i>Modelo agudo de estímulo térmico “tail-flick”= retiro de la cola</i>		52
<i>Signo de Straub</i>		54
Discusión		57
Conclusiones		63
Referencias bibliográficas		65
Anexo		83
<i>Descripción botánica de las especies seleccionadas</i>		
<i>Achillea millefolium</i>		83
<i>Amphypterygium adstringens</i>		84
<i>Artemisia ludovisiana</i>		85
<i>Chrysanthemum parthenium</i>		87
<i>Eucalyptus globulus</i>		88
<i>Gnaphalium sp.</i>		90
<i>Justicia spicigera</i>		91
<i>Lantana hispida</i>		92
<i>Lippia dulcis</i>		93
<i>Oenothera rosea</i>		94
<i>Psidium guajava</i>		95
<i>Rubus coriifolius</i>		96
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>		98
<i>Verbena carolina</i>		99
Apéndice		
Índice de Figuras		
1	Teoría de Jessel e Iverssen sobre la liberación de sustancia P a nivel del asta dorsal de la ME	8
2	Mediadores de la inflamación involucrados en el proceso del dolor	10
3	Clasificación del dolor	13
4	Clasificación de los analgésicos opiáceos	15
5	Clasificación de los AINES	16
6	Efectos que producen los inhibidores de la síntesis de PG’s	19
7	Estructura química del ácido acetil salicílico	21
8	Estuctura química de la morfina y sus derivados	23

9	Estructura química de la capsaicina	26
10	Estructura química de agonistas canabinoides del receptor CB1	27
11	Especies seleccionadas para el estudio de acuerdo con la información etnobotánica	36
12	Partes vegetales utilizadas en la preparación de los extractos	43
13	Porcentaje de inhibición del número de contorsiones inducidas con ácido acético	49
14	Porcentaje de incremento en la respuesta ante el estímulo térmico (plancha caliente) después de la administración i.p. de los extractos	51
15	MPE (% del efecto máximo posible) de la naloxona en el modelo agudo de estimulación térmica "tail flick"	53
16	Incremento en la respuesta ante la estimulación térmica ("Tail-flick") luego de 120 y 240 min de la administración i.p. de los extractos	54
17	Efecto de la administración i.p. de los extractos en el modelo del reflejo de Straub	56
	Agradecimientos	100

RESUMEN

La importancia de encontrar una nueva generación de analgésicos que actúen con mayor selectividad y con menos efectos tóxicos colaterales que los analgésicos actuales existentes en la clínica, motiva a la búsqueda de nuevas estructuras prototipo que sirvan de base para la síntesis de agentes que permitan coadyuvar en el tratamiento del dolor. Las plantas medicinales constituyen una fuente potencial para la obtención de estas moléculas. Un número muy reducido de las especies que son utilizadas por la población mexicana para tratar el dolor han sido valoradas desde un punto de vista químico-farmacológico para demostrar la propiedad analgésica atribuida. El presente estudio tiene como propósito realizar un rastreo preliminar para identificar plantas de la flora medicinal mexicana con actividad analgésica.

Los extractos de 14 especies, elegidas con un criterio etnobotánico, fueron evaluadas en diferentes modelos *in vivo* que son ampliamente utilizados para el estudio de los agentes analgésicos. Los resultados obtenidos en el modelo de las contorsiones mostraron que los extractos metanólicos de *Justicia spicigera* Shultdl, *Oenothera rosea* Ait y el clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* (Cav.) G. Don, administrados por vía i.p a una dosis de 100mg/kg en los ratones, fueron los que presentaron la mayor actividad (80.95%, 80.95 % y 71.87%, respectivamente). En la prueba de la plancha caliente los extractos que registraron, a las 2 hr de haber sido administrados los ratones (100 mg/kg i.p.), un aumento en la latencia ante el estímulo térmico fueron el metanólico de *Oenothera rosea* (%MPE=42.45±3.18), el acuoso de *Gnaphalium* sp D.C. (%MPE=53.79±5.19) y el clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* (%MPE=40.69±4.28). A las 4 hr el %MPE se

incrementó destacándose los efectos de *Oenothera rosea* (%MPE=74.29±4.45) y de *Sphaeralcea angustifolia* (%MPE=73.69± 5.80).

En la prueba "tail flick" (retiro de la cola) se observó que la administración del extracto metanólico de *Oenothera rosea* (200 mg/kg i.p.) en la rata, tuvo un efecto %MPE=61.51±4.77 a las 2 horas y de %MPE= 73.87± 5.49 a las 4 horas. En el caso de *Sphaeralcea angustifolia* los valores de %MPE a las 2 y 4 horas fueron de 25.10±5.09 y 42.81±0.92, respectivamente. En ambos casos, el efecto no fue revertido por la naloxona, un antagonista opioide selectivo. Asimismo, ninguno de los extractos evaluados en la prueba del reflejo de Straub produjo efecto en los ratones a una dosis de 400 mg/kg administrados vía i.p.; sin embargo, los extractos de *Chrysanthemum parthenium* y de *Oenothera rosea* provocaron una actividad locomotora disminuida, así como un menor número de bolos fecales con respecto al grupo control.

De los resultados obtenidos se concluye que los extractos de 14 plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana para tratar el dolor, presentaron actividad en los modelos analgésicos en el animal vivo siendo *Oenothera rosea* la planta que sobresale por la potencia de sus efectos en todos los modelos aplicados en este estudio y es el candidato idóneo para continuar con un estudio químico-farmacológico y toxicológico que permita definir las potencialidades del recurso vegetal como agente analgésico.

ANTECEDENTES

DOLOR E INFLAMACIÓN

La transmisión del dolor es un mecanismo en el que se involucran interacciones complejas de estructuras centrales y periféricas. De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, la definición de dolor es *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial y que incluye una serie de conductas visibles o audibles que pueden ser modificadas por el aprendizaje”* (Merskey y Bogduk, 1994).

La sensación de dolor es indicio de la destrucción tisular por estímulos mecánicos, térmicos o químicos. Para describir las vías anatómicas del dolor es importante considerar que la primera etapa de la transmisión de una señal nociceptiva requiere de su transporte desde un receptor periférico o estructura similar hasta la médula. Con excepción del sistema nervioso central (SNC), todos los tejidos están inervados por fibras aferentes aunque éstas tienen propiedades distintas dependiendo de si son somáticas (inervan la piel, articulaciones, músculos) o aferentes viscerales (inervan el tejido cardiovascular, respiratorio, tracto gastrointestinal, renal y sistema reproductivo). El mensaje nociceptivo resulta de la excitación de los receptores en las terminaciones nerviosas libres del tejido cutáneo, muscular o de la pared de las vísceras (Ceraso, 1994).

Los receptores del dolor (nociceptores) se clasifican en mecanoreceptores que son activados por estímulos mecánicos fuertes y en receptores polimodales que se activan además, por estímulos térmicos y químicos. El estímulo es conducido hacia la médula por las fibras sensitivas que acompañan a los nervios somáticos, los tipos de fibras que vehiculizan el influjo nociceptivo se clasifican, según su diámetro y la velocidad de conducción, en fibras A ($A\alpha$, $A\beta$, $A\gamma$ y $A\delta$) finamente mielinizadas (4 a 30 m/s) y fibras C no mielinizadas (0.5 a 2 m/s). Las fibras $A\delta$ conducen los estímulos de dolor agudo y rápido, hacen relevo en las capas profundas del asta dorsal de la médula espinal (ME) y ascienden en forma cruzada en el tracto espinotalámico. Las fibras C que son de conducción lenta, solamente se activan mediante estimulaciones intensas persistentes (dolor lento-crónico) que pueden ser mecánicas, térmicas o químicas; las fibras C hacen relevo en la parte más superficial del asta dorsal de la ME y también ascienden en forma cruzada en el tracto espinotalámico, contribuyendo a elaborar la sensación del dolor (Ceraso, 1994; Paeile y Saavedra, 1990). Las fibras $A\delta$ y C hacen sinapsis con neuronas de la sustancia gris en el asta dorsal de la ME, desde este punto la señal nociceptiva es reenviada a través de los haces espinotalámico, espino-reticular y espino-mesencefálico hasta los centros supramedulares relacionados con las sensaciones dolorosas, entre ellos, la formación reticular, tálamo y corteza. De éstos, el tálamo tiene una importancia fundamental puesto que reenvía las señales dolorosas a amplias zonas de la corteza cerebral, lugar donde la sensación dolorosa se hará consciente (Iverssen y Jessel, 1986).

La señal de dolor sufre a lo largo de su trayecto importantes modificaciones, el asta posterior de la médula constituye un punto de confluencia de varios sistemas que modulan el dolor y que pueden actuar como excitadores o como inhibidores de la señal nociceptiva. El influjo del estímulo doloroso pasa al sistema nervioso central por barreras escalonadas que tienen como propósito modular la sensación final dolorosa. El mecanismo de protección que existe a nivel medular se explica a través de dos teorías: Wall y Melzack (1999) postulan la existencia de una interneurona en la sustancia gelatinosa de Rolando cuyo axón terminal finaliza a nivel de la sinapsis entre la fibra C y la primera neurona medular. En estado basal, la interneurona deja pasar los mensajes libremente, en caso de dolor intenso, las fibras $A\alpha$ y $A\beta$ la excitan disminuyendo la transmisión del estímulo nociceptivo. Por otra parte, Iverssen y Jessel (1986) postulan que, ante un estímulo intenso, la interneurona libera endorfinas a nivel de la primera sinapsis inhibiendo de esta manera la liberación del péptido P y por ende la transmisión (*Fig. 1*). La sustancia P es un co-transmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica, facilitando la transmisión nerviosa o provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema (Iverssen y Jessel, 1986).

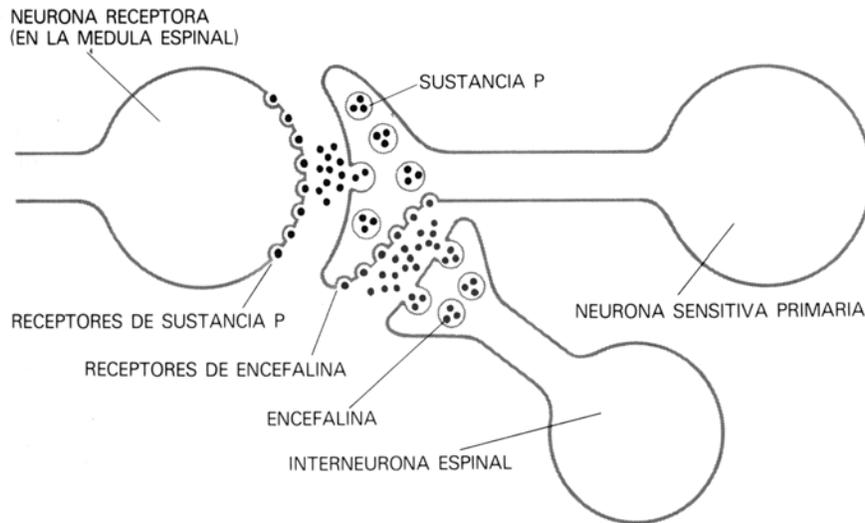


Fig. 1. En el asta dorsal de la médula espinal hay interneuronas que contienen encefalina y que hacen sinapsis con los terminales del axón de las neuronas receptoras del dolor. Estas últimas utilizan a la sustancia P como transmisor. Las encefalinas liberadas por la interneurona inhiben la liberación de la sustancia P de tal modo que la neurona receptora de la médula espinal recibe menor estimulación excitadora y envía menos impulsos de dolor al cerebro (Iverssen y Jessel, 1986).

Una siguiente barrera se origina a nivel central en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y finaliza a nivel del asta dorsal de la médula. En casos de estímulo de dolor intenso, las estructuras periacueductales y el núcleo del *rafe magnus* que son ricas en receptores morfínicos secretan endorfinas las cuales se unen de manera específica a vías serotoninérgicas descendentes que se conectan con una interneurona medular inhibitoria de la transmisión de las fibras C (Paeile y Saavedra, 1990; Iverssen y Jessel, 1986).

Los receptores del dolor, también llamados nociceptores, son terminaciones nerviosas especializadas o células íntimamente conectadas a ellas. No todas las neuronas poseen regiones receptoras especializadas, sino tan solo un grupo de pequeñas neuronas llamadas aferentes. De la estimulación de los receptores se produce el proceso de la información aferente que indica la calidad, intensidad y localización del estímulo. La activación de las neuronas aferentes desencadena la estimulación inmediata del receptor, mientras que si se altera la sensibilidad de estas neuronas, los estímulos que no tenían especificidad nociceptiva pueden llegar a tenerla bajando el umbral de excitación o incrementando el número de receptores (*up-regulation*) (Loeser y Melzack, 1999).

La sensibilidad del nociceptor se incrementa en los procesos inflamatorios (Ceraso, 1994). En los tejidos inflamados en los que se ha producido un daño tisular o irritación por medio de agentes exógenos se acumula una serie de mediadores inflamatorios que tienen la capacidad de excitar directamente a los nociceptores; por ejemplo péptidos como la bradicinina, péptidos vasoactivos del intestino, prostaglandinas y leucotrienos, podrían actuar en conjunto como si fuera un coctel inflamatorio, aunque no se excluye en este proceso sensibilizador de los receptores del dolor, la participación de otras sustancias tales como el ión potasio, la serotonina, histamina, acetilcolina, citocinas, óxido nítrico, etc. (Malmberg y Yaksh, 1992) o la formación de segundos mensajeros (proteína cinasas A, C y G, AMPc y GMPc (*Fig. 2*).

Fig. 2

Mediadores de la inflamación involucrados en el proceso del dolor

Sustancia	Origen	Enzima	Efecto sobre la aferencia primaria
potasio	células dañadas		activa
serotonina	plaquetas y células cebadas		activa
bradicinina	kininógeno plasmático	kalikreína	activa
histamina	células cebadas		activa
prostaglandinas	ácido araquidónico de células dañadas	ciclooxigenasa	sensibiliza
leucotrienos	ácido araquidónico de células dañadas	lipooxigenasa	sensibiliza
interleucina-1	macrófagos		sensibiliza
sustancia P	aferente primaria		permite el acceso de algógenos que la activan

(Ceraso, 1994)

Con base en lo anterior, el dolor puede iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos que producen la liberación de mediadores los cuales son algógenos o bien, sensibilizan a los receptores.

El dolor puede ser *somático* o *visceral* dependiendo del sitio donde se ha generado (Fig. 3). El dolor *somático* se produce a nivel de la piel, del aparato locomotor o del tejido conectivo. Puede adoptar dos formas: cuando el estímulo se localiza a nivel de la piel se dice que es *superficial*, mientras que el que se

produce a nivel muscular, óseo, tejido conectivo o articulaciones es considerado como dolor *profundo*. El dolor *superficial* tiene dos componentes: dolor superficial primario de carácter agudo, es bien localizado y desaparece inmediatamente luego de frenado el estímulo, se acompaña de reacciones rápidas para evitar más daño al organismo. A este primer evento le sigue un dolor superficial secundario que generalmente es de carácter sordo, más difícil de localizar y desaparece lentamente. El dolor profundo comparte las mismas características del dolor superficial secundario (Mutschler y Derendorf, 1995).

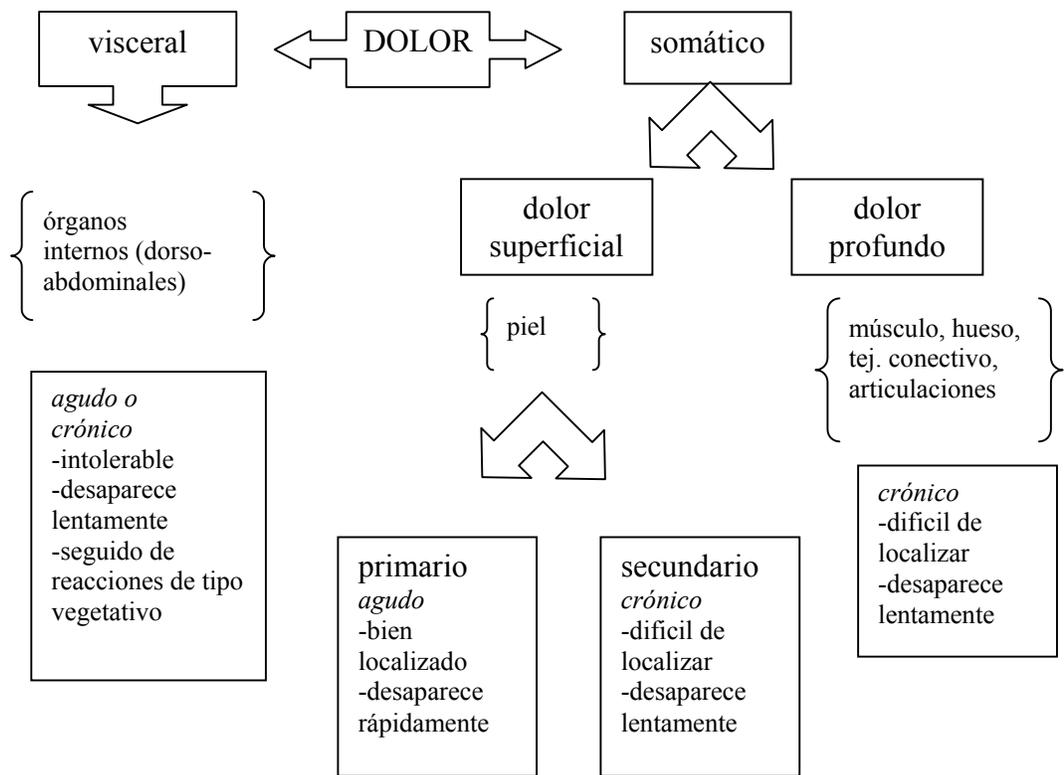
Asimismo, en términos de la duración del episodio doloroso, éste puede ser transitorio, agudo o crónico. En el tipo transitorio, la activación del nociceptor ocurre sin que se dañe el tejido, en el tipo de dolor agudo éstos se activan como resultado del daño tisular y el dolor crónico que se debe también a un daño tisular se caracteriza porque se prolonga debido a factores no relacionados con la causa del dolor (Loeser y Melzack, 1999), el dolor agudo puede fácilmente transformarse en dolor crónico (Carr y Goudas, 1999).

El dolor visceral ocurre en las vísceras y membranas que las cubren, es semejante a un dolor de carácter profundo, se acompaña de reacciones de tipo vegetativo como mareo, náusea, sudoración e hipotensión. Aparece por espasmos en la musculatura lisa intestinal, en las hemorragias y en los procesos inflamatorios, puede presentarse como dolor crónico en casos de dolor estomacal o de tipo periódico como ocurre en los cólicos. El dolor visceral crónico se origina por la

activación de fibras de tipo C y el agudo, por activación de las A δ (Mutschler y Derendorf, 1995).

El dolor somático y el visceral pueden producir dolor neurogénico como consecuencia de fibras nerviosas que son dañadas o interrumpidas por el estímulo, este tipo de dolor es de carácter agudo; un ejemplo a señalar es el dolor fantasma que aparece luego de amputar un miembro (Mutschler y Derendorf, 1995).

Figura. 3 Clasificación del dolor



(tomado de Mutscher y Derendorf, 1995)

FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Los analgésicos son compuestos que en dosis terapéuticas deprimen o suprimen la percepción del dolor sin que se produzca un cuadro de anestesia. Pueden agruparse en opiáceos y no opiáceos. Los analgésicos opiáceos incluyen derivados del opio como la morfina y codeína, derivados sintéticos de la morfina e hipnoanalgésicos semisintéticos (*Fig. 4*). Para los analgésicos opiáceos se ha descrito un mecanismo de acción a nivel central y medular aunque recientemente se han obtenido también evidencias sobre un mecanismo de acción periférica como en el caso de la morfina (Stein y col., 1993). La acción farmacológica de los analgésicos opiáceos se ejerce, fundamentalmente, a través de su unión con los denominados receptores opioides ubicados en la membrana de las neuronas y los cuales se encuentran distribuidos ampliamente en el SNC y periférico. Entre los no-opiáceos o fármacos “analgésicos-antipiréticos” se incluyen todos aquellos que poseen además acción antipirética y antiinflamatoria. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) también suelen ser denominados analgésicos débiles, analgésicos periféricos o analgésicos no esteroideos. Pertenecen a diferentes estructuras químicas funcionales que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común, entre las que destacan sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Algunos de estos fármacos son principalmente analgésicos-antipiréticos (dipirona y paracetamol), mientras que otros son analgésicos en dosis bajas y

antiinflamatorios cuando se administran en dosis altas (ibuprofeno) (Fig. 5) (Paeile y Saavedra, 1990; Ceraso, 1994).

Fig. 4

Clasificación de los analgésicos opiáceos

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS			
A N A L G É S I C O S	fenantrénicos	naturales	morfina codeína tebaína
		semisintéticos	etilmorfina heroína oximorfona nalorfina naloxona naltrexona nalbufina nicomorfina
	bencilisoquinolínicos	naturales	papaverina noscapina narceína
H I P N O A N A L G É S I C O S	meperidina		tilidina petidina fentanilo alfentanilón sulfentanilo
	metadona		metadona dextropropoxifeno
	tipo morfínico y moreano		levorfanol levorfanol pentazocina buprenorfina
	otros		Tramadol

(tomado de Ceraso, 1994)

Fig. 5

Clasificación de los AINES

ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS (AINE)		
Salicilatos	aspirina diflunisal salicilamida acetilsalicilato de lisina dipirona fenilbutazona oxifenbutazona feprazona lonazolaco nifenazona pirazolac suxibuzona antipirina	
Derivados del ácido acético	indolacético	indometacina sulindac acemetacina bencidamina glucametacina
	fenilacético	diclofenac fentiazac aceclofenac
	pirrolacético	ketorolac tolmetina
	piranoacético	etodolac
Ácidos arilantranílicos	ácido mefenámico ácido nifúmico talniflumato glafenina	
Derivados del ácido propiónico	fenbufeno flurbiprofeno ibuprofeno ketoprofeno naproxen ketoprofeno ácido tiaprofénico piketoprofeno	
Oxicamos	tenoxicam piroxicam droxicam sudoxicam	

Derivados del para-aminofenol	fenacetina paracetamol fenazopiridina
Derivados del ácido nicotínico	clonixinato de lisina isonixina
Derivados de la naftilalcanonas	nabumetadona
Derivados de los ácidos heterocíclicos	oxaprozin
Derivados de la sulfonamida	nimesulida
Derivados de Solanaceas	capsaicina

(tomado de Ceraso, 1994)

Si bien, el mecanismo más aceptado para explicar la acción de estos analgésicos se vincula con un bloqueo a nivel de las prostaglandinas, otros mecanismos de acción a nivel periférico y central han sido también descritos. 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 a través de la conversión del ácido araquidónico (AA) (Hardman y col., 1996). Se afirma también que los analgésicos no esteroideos disminuyen la sensibilización de los nociceptores a la bradicinina, histamina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) (Paeile y Saavedra, 1990). Como se ha descrito, el mecanismo fundamental del proceso inflamatorio es la activación de las células sanguíneas blancas (leucocitos), especialmente de los neutrófilos que, por quimiotaxis abandonan la circulación y llegan a las zonas agredidas o invadidas por diversas noxas (sustancias extrañas, microorganismos, etc.) a las que intentan fagocitar y destruir. En este proceso hay liberación de sustancias

citotóxicas: superóxido, lisozima, mieloperoxidasa, colagenasa, elastasa, leucotrieno (LB4) y mínimas cantidades de prostaglandinas (Ceraso, 1994).

Las prostaglandinas (PGs) constituyen un grupo de derivados lipídicos que, entre otras funciones, tienen la capacidad de disminuir la secreción de fluidos gástricos y la motilidad intestinal, por lo que al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa (COX), se pueden provocar lesiones en la mucosa intestinal, úlceras y diarrea (*Fig. 6*) (Mutschler y Derendorf, 1995). Las PGs tienen gran importancia en la percepción dolorosa ya que al ser liberadas en el proceso inflamatorio actúan, ya sea como un estímulo directo a los receptores en la terminación nerviosa o sensibilizando a éstas al estímulo del dolor inducido. El efecto algógeno (doloroso) de las PGs puede ser inhibido por sustancias como los AINES y glucocorticoides, pero es importante destacar que los fármacos opioides antagonistas como la naloxona, inhiben también la liberación de PGs por un mecanismo de acción presináptico (Ceraso, 1994). Las PGs más algógenas son la PGE₁ y especialmente la PGE₂; sin embargo, se describe que la PGF_{2α} puede antagonizar los efectos de la PGE₂, así como disminuir los efectos algógenos que produce la bradicinina (Mutschler y Derendorf, 1995).

Fig. 6

Efectos que producen los inhibidores de la síntesis de PG's

Efectos de los inhibidores de la síntesis de PG's	Efectos clínicos
disminución de la formación del tejido conectivo	efecto antirreumático
aumento en la secreción de fluidos gástricos	lesiones en la mucosa, úlceras
incremento en la motilidad intestinal	diarrea
disminuye la excreción de sodio renal	edema
disminuye la agregación plaquetaria	profilaxis de apoplejía
disminución del tono uterino	dismenorrea
incremento del tono muscular bronquial	ataques asmáticos

(tomado de Mutschler y Derendorf, 1995).

La flora medicinal ha contribuido de manera importante al desarrollo de los fármacos analgésicos en uso en la actualidad; sin embargo solo un pequeño porcentaje de las especies que la población reconoce como remedios para tratar el dolor ha sido sometido a evaluación biológica y farmacológica (Meckes y col., 2000). A continuación se mencionan algunos de los componentes principales de

especies de plantas medicinales que han contribuido de manera sobresaliente al desarrollo de los analgésicos modernos.

Aspirina (ácido acetil salicílico)

La aspirina (éster salicilato del ácido acético) data de hace aproximadamente un siglo, tiene gran utilidad en la terapéutica del dolor, la inflamación y la hipertermia. Es un prototipo de los AINES (Clissold, 1986).

El género *Salix* (Salicaceae) incluye unas 500 especies, *S. alba* L., *S. fragilis* L. y *S. purpurea* L. son las más utilizadas con propósitos medicinales. Desde la antigüedad se empleaban estas plantas para tratar a los pacientes reumáticos. En 1829 se aisló de la corteza la salicina, más tarde, en 1838 se obtuvo el ácido salicílico, compuesto que fue utilizado como antiséptico y antipirético. El primer proceso de acetilación del ácido salicílico ocurrió en 1859, cuarenta años después este producto tuvo gran reputación como un potente antipirético y recibió el nombre comercial “aspirina” que deriva de acetil (A), ácido spírico o salicílico (spir) y un sufijo que es usual en la química industrial (INA) (Walker, 1995).

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un agente que actúa inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa que es la encargada de transformar al ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. Actúa directamente sobre la mucosa gástrica e inhibe también a las prostaglandinas citoprotectoras lo que predispone a los

usuarios de este fármaco a una ulceración. Otros efectos colaterales que trae consigo el empleo del AAS son alteraciones renales, hepáticas y procesos de hipersensibilidad (Clissold, 1986; Walker, 1995).

A nivel periférico, el AAS es un inhibidor de la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), consecuentemente, inhibe la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, hay evidencias de que los salicilatos también actúan a nivel del SNC interfiriendo la síntesis de prostaglandinas o bien, por un mecanismo mediado por opioides endógenos o serotonina (Cashman, 1996). Utilizando como modelo la prueba de estimulación de la pulpa dentaria en monos, se demostró que la administración intraventricular del AAS tenía una potencia analgésica 50 veces mayor a la determinada con la administración intraperitoneal del producto (McCormack, 1994).

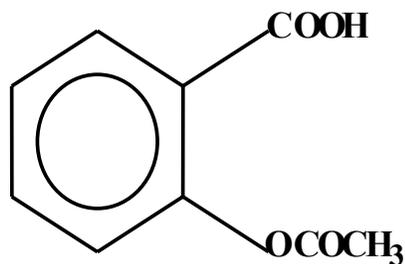


Fig. 7 Estructura química del ácido acetil salicílico (C₉H₈O₄)

El descubrimiento de la existencia de dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, permitió explicar las diferencias en los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios observadas con la administración de inhibidores COX. Generalmente, los efectos indeseables se relacionan con inhibidores COX-1 y los efectos terapéuticos con COX-2, en el caso de los salicilatos, éstos inhiben a las dos isoenzimas (Calixto y col., 2000). La aspirina es efectiva para tratar el dolor suave en tanto que los salicilatos son útiles para suprimir dolores fuertes (McCormack, 1994).

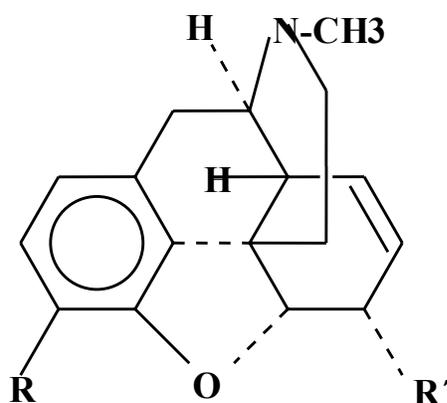
Morfina y derivados opioides

La morfina y otros 25 alcaloides han sido aislados del látex de la cápsula de semillas inmaduras de *Papaver somniferum* L. Desde el pasado se ha utilizado el látex seco (opio) por sus diversas propiedades farmacológicas, es astringente, antiespasmódico, afrodisíaco, diaforético, expectorante, antitusígeno, analgésico, hipnótico, narcótico y sedante (Benyhe, 1994).

El opio y sus derivados son empleados en la industria farmacéutica para la producción de preparados analgésicos narcóticos, hipnóticos y sedantes, agentes que pueden crear dependencia física y psicológica en el paciente. En la clínica se utiliza la morfina y derivados para tratar cuadros de dolor intenso y el opio, para detener la diarrea severa como en casos de cólera (Benyhe, 1994).

Sertürner en 1805 aisló la morfina del opio; un siguiente alcaloide, la codeína, fue obtenida años después. La morfina no sólo esta presente en el *P. somniferum*, también se ha encontrado en los fluidos cerebrospinal y lechoso, y en los tejidos nerviosos de algunos animales (Benyhe, 1994).

Un derivado sintético de la morfina con dos grupos acetilo adicionales (heroína) fue obtenido por la casa farmacéutica Bayer en 1890, posteriormente, en 1939 se obtuvo la meperidina (demerol), fármaco que se convirtió en el analgésico opiáceo más popular de la época. En 1942 se obtuvo la nalorfina como el primer antagonista de los receptores opioides (Brownstein, 1993).



R= R´= H	Morfina
R= Me R´= H	Codeína
R= R´= Ac	Diamorfina (heroína)

Fig. 8 Estructura química de la Morfina y sus derivados

El cerebro sintetiza péptidos opioides que son liberados por neuronas específicas y que tienen la capacidad de unirse a receptores opioides. Al igual que otros fármacos opiáceos, estos péptidos endógenos reproducen las acciones de la morfina y son bloqueados por antagonistas como la naloxona y naltrexona. Entre los varios péptidos con acción opiácea que se han aislado del cerebro, sólo las encefalinas (pentapéptidos) y la β -endorfina (β -LPH-63-93) tienen un papel fisiológico, las encefalinas actúan bajo situaciones de estrés, ejerciendo una acción neuromoduladora local, al reducir la liberación de sustancia P (Iverssen, 1986).

En el cerebro del humano se ha detectado alta densidad de receptores opioides en amígdala, trigono olfatorio, núcleo septal y del hipotálamo. Los receptores opioides se clasifican en subtipos mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Los receptores μ_1 son específicos para la morfina y las encefalinas, los μ_2 para la morfina y los receptores δ y κ para las encefalinas. A diferencia de las encefalinas y de la morfina, las β -endorfinas tienen mucho menor afinidad a los receptores (Mollereau y col, 1994). El efecto antinociceptivo de la morfina es mediado por receptores opioides, la acción analgésica puede ser inhibida por antagonistas opioides como la naloxona (Benyhe, 1994). Recientemente se identificó un receptor tipo orfano considerado parte de la familia de los receptores opioides, conocido como ORL₁ (Mollereau y col, 1994).

Los principales efectos secundarios ocasionados por la morfina son euforia severa, inhibición del tránsito gastrointestinal, constipación, supresión del apetito, hipotermia, bradicardia y retención de orina, efectos que también están mediados por receptores opioides (Benyhe, 1994).

Capsaicina

El género *Capsicum* perteneciente a la familia Solanaceae comprende unas veinte especies. En 1846 se aisló capsaicina, el componente mayoritario de los principios irritantes en estas plantas y cuya estructura fue elucidada en 1919 (Fig 5). La capsaicina se une a los “receptores vanilloides” (VRI) los cuales interactúan también con la resiniferatoxina (RTX), un diterpeno que se ha aislado de algunas especies del género *Euphorbia*. Capsaicina a su vez, es un antagonista competitivo de los receptores vanilloides (Urban y Dray, 1991).

En la respuesta nociceptiva, la capsaicina juega un papel doble. Su aplicación local produce reacciones nociceptivas, de hiperalgesia e inflamación, reacciones que están mediadas por un incremento en la permeabilidad de la membrana a los cationes. El compuesto excita a las fibras de las neuronas sensoriales aferentes A δ y fibras C que conducen el estímulo nociceptivo hasta el SNC induciendo la secreción de neuropéptidos (taquicininas, calcitonina, somatostatina). En este proceso ocurre aumento en el influjo de calcio (Szallasi y Blumberg, 1999). La capsaicina es el único irritante que desensibiliza a los receptores. Por otra parte,

elimina la sustancia P de las terminales nerviosas periféricas y de la ME. La administración sistémica de capsaicina produce toxicidad en las fibras C y en dosis elevadas, un aumento prolongado del umbral nociceptivo (Holzer 1991). En el humano se utiliza capsaicina para tratar la neuralgia post-herpética, el síndrome de dolor post-mastectomía y la artritis reumatoide (Szallasi y Blumberg, 1999).

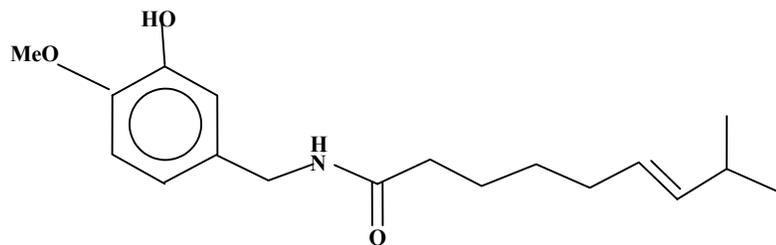
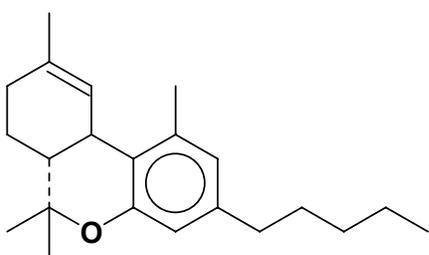


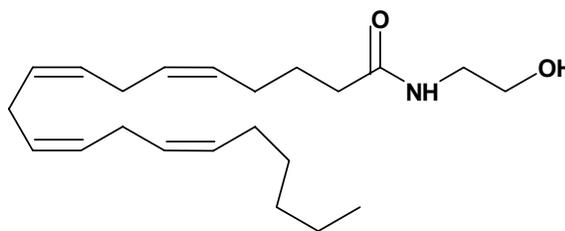
Fig. 9 Estructura química de la Capsaicina (N-vainillil-8-metil-6-(E)-noneamida)

Canabinoides

Cannabis sativa L. contiene una mezcla compleja de alrededor de 60 diferentes canabinoides, muchos de ellos con actividad biológica (Burstein, 1997). Existen receptores CB1 y CB2 para canabinoides, acoplados a una proteína G y cuya activación produce inhibición de la adenilato ciclasa. El receptor CB1 se expresa tanto a nivel del SNC como en la periferia mientras que el receptor CB2 solo se expresa a nivel periférico (Hirst y col., 1998). El compuesto tetrahidrocanabinol posee actividad analgésica y su efecto es inhibido por antagonistas de receptores CB1. Igual actividad se ha demostrado para el cannabinoide endógeno anandamida (Matsuda y col. 1990), a si como las canflavonas aisladas del extracto etanólico de la planta (Formukomg y col., 1989). Los canabinoides inhiben la transmisión del estímulo nociceptivo en diferentes sitios: a nivel periférico, de médula espinal, y tienen uso en la clínica para tratar casos de dolor crónico como en el cáncer avanzado (Lemberger, 1980).



Tetrahidrocannabinol



Anandamida

Fig. 10 Estructura química de agonistas canabinoides del receptor CB1

MODELOS BIOLÓGICOS PARA EVALUAR ANALGESIA

Los estudios experimentales en el animal consciente, referidos también como “estudios conductuales”, emplean estímulos eléctricos, mecánicos, térmicos y químicos. La aplicación del estímulo eléctrico tiene la ventaja de ser cuantificable, reproducible y capaz de generar señales sincronizadas aferentes. La desventaja radica en que si se aplica un estímulo intenso (eléctrico o mecánico) se excitan todas las fibras periféricas incluyendo las de gran diámetro que no están directamente involucradas en la nocicepción, también son estimuladas las fibras finas A δ y C que, además de mediadoras de la información nociceptiva, responden a las sensaciones de frío y de calor (Le Bars y col., 2001).

El estímulo térmico es más selectivo que el eléctrico y el mecánico ya que estimula receptores cutáneos, por lo tanto, a ciertos axones específicos periféricos de fibras nociceptivas y termosensibles (Paeile y Saavedra, 1990).

Los estímulos arriba mencionados producen dolor fásico de duración breve, en tanto que los modelos experimentales en los que se induce dolor con un estímulo químico provocan dolor tónico o de duración prolongada. La estimulación química es menos agresiva que la térmica o la eléctrica, es progresiva y de larga duración (Paeile y Saavedra, 1990).

Todo estímulo nociceptivo se define de acuerdo con la naturaleza física del estímulo, el sitio y las condiciones del sitio de aplicación, no debe producir lesiones en el animal de experimentación. “Cutoff time” es el límite de tiempo de exposición al estímulo y se estima que debe ser tres veces el tiempo de reacción en los animales controles (Carroll, 1959); sin embargo, la aplicación repetida del estímulo por arriba de la latencia puede inducir sensibilización de los receptores periféricos o a nivel central (Le Bars y col., 2001).

A continuación se describirán algunos de los modelos más frecuentemente empleados en el estudio de productos naturales.

Modelos experimentales con estímulo de corta duración (dolor fásico)

Modelos agudos de estimulación térmica

En las pruebas en la que se estimula con calor, la piel es el sitio que recibe el estímulo sin involucrar a los tejidos viscerales o musculoesqueléticos. El estímulo de los termoreceptores produce una secuencia en la que se activan al inicio los termoreceptores, luego los termoreceptores y nociceptores, seguido de los nociceptores y finalmente, los nociceptores más receptores paradójicos de frío (Paeile y Saavedra, 1990; Le Bars y col., 2001).

Modelo de estimulación térmica "tail-flick"= retiro de la cola

Existen dos variantes de esta prueba biológica, en una se aplica el estímulo térmico en un sitio de la cola, en la otra se sumerge la cola del roedor en agua a una temperatura predeterminada. Cuando se aplica el estímulo térmico en un sitio determinado en la cola del animal de experimentación, la temperatura es uniforme a diferencia de cuando el estímulo es aplicado en toda la superficie de la cola (Le Bars y col., 2001).

La aplicación del estímulo por radiación térmica en la cola provoca en el animal una respuesta que se caracteriza por un movimiento brusco y el consecuente retiro de la cola de la fuente de irradiación (D'Amour y Smith, 1941). El tiempo en el que el animal retira la cola varía de 2 a 10 segundos, el retardo en este lapso se interpreta como una acción analgésica. Es aconsejable no prolongar la exposición al estímulo calórico más de 20 segundos, de otro modo la piel puede ser dañada. La estimulación repetida puede producir un reflejo de hábito con la consecuente disminución de la latencia. El tiempo de reacción del movimiento de la cola varía con la intensidad del estímulo térmico y depende de la superficie del área estimulada: cuando el área es mayor, el tiempo de reacción disminuye (Kawakita y Funakoshi, 1987). Otra variante depende del sitio estimulado, si se aplica de manera continua en la parte distal de la cola, el tiempo de reacción disminuye (Ness y col, 1987) aún cuando los receptores aferentes sean excitados, de tal manera que el animal es más sensible cuando se estimula la parte distal de la

cola, siendo un efecto intermedio cuando la estimulación se aplica en la región media.

La cola de la rata es una estructura compleja de forma cónica, el movimiento de ésta es efectuado por 8-14 músculos (Brink y Pfaff, 1980) y es un reflejo espinal propiciado por las fibras C cuando éstas son estimuladas por una intensa onda de calor (Danneman y col, 1994), mecanismo que no ocurre con una fuente de calor radiante ya que en este caso no siempre es un reflejo espinal del todo, principalmente cuando la vertiente calórica es lenta y se va incrementando con el tiempo. La prueba tail-flick es eficiente para detectar la actividad de los analgésicos opioides y sus antagonistas, pero no para detectar la actividad de agonistas opioides parciales (Le Bars y col., 2001).

Modelo de la plancha caliente (“hot-plate” = plancha caliente)

A diferencia del modelo del retiro de la cola, en este modelo la estimulación se realiza aplicando calor por contacto mediante una plancha con una temperatura determinada (generalmente $55 \pm 1^\circ\text{C}$), la plancha emite el calor de manera uniforme y constante (Woolfe y McDonald, 1944; Eddy y Leimbach, 1953; O’Callaghan y Holzman, 1975), existe una variante a este modelo en la que la temperatura de la plancha aumenta gradualmente (Boissier, 1956). En ambos casos la piel de la superficie plantar del roedor, es el sitio que recibe la estimulación nociceptiva al exponer al animal de experimentación a postrarse sobre la plancha, esto obliga al roedor a lamerse las patas o saltar para intentar huir del estímulo dañino, reacción

que ocurre por la estimulación de los termorreceptores y fibras C que desencadenan una serie de reacciones que activan a los nociceptores. El tiempo en el que el animal intenta escapar al estímulo se considera como latencia, puede variar de 10 a 15 segundos. Al igual que el modelo del retiro de la cola, el retardo en este lapso se interpreta como una acción analgésica, la estimulación repetida puede producir un reflejo de hábito con la consecuente disminución del tiempo de respuesta al estímulo nociceptivo (Paeile y Saavedra, 1990; Lanhers y col. 1990).

Modelos experimentales con estímulo de larga duración (“dolor tónico”)

Inyección intraperitoneal de agentes irritantes

Estos modelos se basan en el uso de un irritante químico como estímulo nociceptivo, incluyen pruebas basadas en la estimulación de los órganos huecos y se dividen en dos categorías: la primera involucra la administración de agentes algogénicos, la segunda la expansión de los órganos huecos (Le Bars, 2001).

Modelo de las contorsiones (“writhing-test”)

La administración intraperitoneal de agentes que irritan severamente las membranas provocan dolor visceral y consecuentemente contracciones abdominales con movimientos del cuerpo, particularmente de las patas traseras, torción de los músculos dorso-abdominales y reducción de la actividad y

coordinación motora (Hammond, 1989). El ensayo que contempla un cuadro con este conjunto de reacciones es conocido como prueba de las contorsiones (“*writhing-test*”) (Vyklícky, 1979). La duración del efecto depende del agente químico que se administra, las sustancias alógenas más utilizadas son: acetilcolina, ácido acético o ácido hidrociorhídrico diluídos (Eckhardt y col., 1958; Koster y col., 1959; Niemegeers y col., 1975), bradícínina (Emele y Sanan, 1963), adrenalina (Matsumoto y Nickander, 1967), adenosín trifosfato, cloruro de potasio, triptamina (Collier y col., 1968) y oxitocina (Murray y Miller, 1960).

El método de las contorsiones, aunque inespecífico, es sensible y en cierto modo predictivo. Es empleado para el estudio de analgésicos en general, aunque sirve también para evaluar agentes bloqueadores adrenérgicos, antihistamínicos, relajantes musculares, inhibidores de monoamina oxidasa y de neurolépticos. De tal manera que, un resultado positivo con esta prueba no necesariamente quiere decir que se trata de un analgésico, sin embargo, todos los analgésicos suprimen los espasmos abdominales, por lo que este método es útil para examinar moléculas cuyas propiedades farmacológicas sean desconocidas (Le Bars y col., 2001).

ETNOBOTÁNICA Y SELECCIÓN DE PLANTAS COMO “PROBABLES ANALGÉSICOS”

La evaluación experimental de las plantas que son utilizadas en las prácticas médicas tradicionales se ha extendido día con día y los estudios etnobotánicos, etnomédicos y fitoquímicos sustentan de manera significativa los protocolos recientes de investigación. La posibilidad de contar con información actualizada sobre las plantas medicinales en uso por la población mexicana contribuye de manera importante a la selección apropiada de especies vegetales que necesitan ser evaluadas experimentalmente, en este caso, plantas con probable actividad analgésica.

México tiene una flora extensa y variada, se estima que unas 4000-6000 especies son utilizadas con propósitos medicinales (Aguilar y col., 1994a). El trabajo etnobotánico realizado en las últimas tres décadas ha sido importante y la información ha sido vertida en los bancos de datos de diversas instituciones (IMSS, UNAM; IZTA; entre otros). Diferentes fuentes, entre ellos Aguilar y col., 1994a, Meckes y col., 2000, mencionan que la etnobotánica es uno de los criterios que se adoptan para determinar aquellas especies que son importantes someter a un ensayo químico-biológico para demostrar sus atribuidas propiedades curativas. Otro criterio de selección que se emplea con frecuencia es el quimio-taxonómico; en este caso, se consideran los constituyentes químicos identificados en plantas que pertenecen al mismo género y que, se asume entonces, podrían estar presentes en la especie que se somete a evaluación.

Plantas de la herbolaria medicinal mexicana seleccionadas en el presente estudio para su evaluación experimental como analgésicos.

El listado de las plantas seleccionadas como probables analgésicos es el resultado del análisis de la información procedente de las fichas de herbario en el Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSSM). Dicha información ha sido recavada en los trabajos de campo realizados por personal especializado en el área de la etnobotánica. Este acervo es producto de una labor emprendida hace casi tres décadas y cuyo objetivo es la realización de diferentes programas de estudios para fomentar el rescate y la actualización del conocimiento sobre la medicina tradicional de México y de sus recursos herbolarios (Meckes y col., 2000).

La información popular muestra que las especies de plantas medicinales seleccionadas en este estudio para su evaluación farmacológica como probables agentes analgésicos, son utilizadas por la población mexicana de manera tradicional en el tratamiento de padecimientos donde se tiene dolor e inflamación, entre otros síntomas (Aguilar y col, 1994a, 1998; Argueta y col, 1994).

Fig. 11.

Especies seleccionadas para el estudio de acuerdo con la información etnobotánica.

Nombre científico	Familia botánica	Nombre común	Usos medicinales	Parte utilizada	No. reg. IMSSM *
<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	alcanfor, ciento en rama, plumilla	dolor de cabeza, inflamación	partes aéreas	1304
<i>Amphipterygium adstringens</i> Schiede ex Schtdl	Julianaceae	cuachalalate	heridas, hemorragias, llagas, úlceras	corteza	14717
<i>Artemisia ludoviciana</i> ssp. <i>mexicana</i> Nutt	Asteraceae	estafiate, ajeno, maestra	dolor estomacal, coraje	partes aéreas	13075
<i>Chrysanthemum parthenium</i> L.	Asteraceae	hierba de Santa María	dolor de cabeza, cólicos	partes aéreas	muestra comercial
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	eucalipto	tos, dolor de garganta, asma	hojas, tallos	14291
<i>Gnaphalium</i> sp. DC.	Asteraceae	gordolobo	dolor, heridas, fracturas, tos	planta completa	14153
<i>Justicia spicigera</i> Schtdl.	Acanthaceae	micle, muicle, muitle	dolor estomacal, anemia	partes aéreas	14150
<i>Lantana hispida</i> Kunt.	Verbenaceae	orozuz	dolor, tos	hojas, ramas, semillas	8815
<i>Lippia dulcis</i> Trev.	Verbenaceae	hierba dulce	dolor estomacal, cólicos	partes aéreas	14417
<i>Oenothera rosea</i> Ait.	Onagraceae	hierba del golpe	heridas, golpes, inflamación	planta completa	14412
<i>Psidium guajava</i> L.	Myrtaceae	guayabo, guayaba	dolor estomacal, diarrea	hojas, fruto, corteza	14336
<i>Rubus coriifolius</i> Focke.	Rosaceae	zarzamora silvestre	dolor estomacal, diarrea	partes aéreas	11874
<i>Sphaeralcea angustifolia</i> (Cav.) G. Don.	Malvaceae	hierba del negro, vara de Sn. José.	dolor de vejiga inflamación	hojas, raíz	14294
<i>Verbena carolina</i> L.	Verbenaceae	verbena, tachis	dolor estomacal, cólicos, granos	planta completa	7042

* Los números de registro corresponden a ejemplares depositados en el herbario IMSSM.

(Aguilar y col, 1994a; Argueta y col, 1994)

Con excepción de *P. guajava* (Lutterodt y Maleque., 1988; Hussam y col., 1995; Dhawan y col., 1977; Lozoya y col., 2002) y *Chrysanthemum parthenium*. (Jain y Kulkarni, 1999; Williams y col., 1999; Newell y col., 1996) que han sido

anteriormente reportadas por sus propiedades analgésicas, los efectos antinociceptivos de las plantas seleccionadas para el estudio no han sido aún demostradas experimentalmente. Sin embargo, existen reportes sobre las propiedades antiinflamatorias de *Justicia spicigera* (Nava, 2002; Ariza, 1999), *Achillea millefolium* L. (Goldberg y col., 1969; Guajardo, 2001), *Amphypterygium adstringens* (Olivera-Ortega y col., 1999), *Artemisia ludovisiana* ssp *mexicana* (Bork y col. 1997), *Sphaeralcea angustifolia* (Nava, 2002; Salazar, 2003), *Eucalyptus globulus* (Brantner y col., 2003), *Oenothera rosea* (David, 2002), *Rubus coriifolius* (Nava, 2002) y *Lantana hispida* (David, 2002).

Una revisión en la literatura científica indica que los reportes sobre la evaluación experimental de las plantas que se utilizan en México como analgésicos es escasa. El extracto acuoso de *Euphorbia hirta* mostró actividad analgésica, antipirética y potente efecto antiinflamatorio en los procesos de inflamación aguda (Lanhers y col., 1990). Del extracto metanólico de las partes aéreas de *Celastrus orbiculatus* se aisló epiafzelequina, compuesto que inhibe la ciclooxigenasa COX-1 (Min y col., 1999). En un estudio comparativo sobre las actividades antipirética, analgésica y antiinflamatoria de la pectolarina y linarina (flavona glicosilada) aisladas del extracto acuoso de las partes aéreas de *Cirsium subcoriaceum* y del extracto acuoso de *Buddleia cordata*, respectivamente, se desprende que la linarina es mejor agente antiinflamatorio que pectolarina e indometacina y que la pectolarina tuvo mejor efecto analgésico que la linarina (Martínez-Vázquez y col. 1998).

Estudios reportados por la Comisión Europea señalan, que en humanos se ha demostrado que la aplicación tópica de preparaciones a base de flores de *Arnica montana* L. posee actividad antiflogística, efectos analgésicos y antisépticos (Blumenthal y col., 1998). *Harpagophytum procumbens* es utilizada por sus propiedades antiflogísticas y analgésicas, además es empleada en el tratamiento de desórdenes degenerativos del sistema locomotor (Blumenthal y col., 1998). El uso de la corteza de las especies del género *Salix* (*S. alba* L., *S. purpurea* L., *S. fragilis* L.), es ampliamente reconocido debido a sus propiedades antipiréticas, antiflogísticas o antiinflamatorias y analgésicas (Blumenthal y col., 1998).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La investigación de plantas medicinales, en un proceso integrador del conocimiento que surge de los estudios etnobotánicos, farmacológicos, químicos, biotecnológicos, etc., aporta una propuesta científica que puede conducir al descubrimiento de nuevos agentes biológicamente activos (Meckes y col., 1996; 2000).

Un número importante de plantas medicinales son utilizadas por la población mexicana para tratar el dolor, de éstas son pocas las especies que se han sometido a una valoración químico-farmacológica que demuestre la propiedad analgésica atribuida y la estructura responsable de la actividad biológica. La búsqueda de nuevas moléculas prototipo que tengan menores efectos colaterales que los AINES ya existentes en la clínica, motiva el rastreo preliminar de los extractos crudos de un grupo de especies seleccionadas de acuerdo con un criterio etnobotánico para determinar la actividad analgésica en algunos modelos *in vivo*.

JUSTIFICACIÓN

La importancia que reviste encontrar una nueva generación de analgésicos que actúen con mayor selectividad y con menos efectos tóxicos colaterales, lleva a la búsqueda de estructuras prototipo que sirvan de base para la síntesis de agentes con actividad analgésica o bien, de formulaciones a partir del vegetal íntegro (fitofármacos) que permitan coadyuvar en el tratamiento del dolor.

HIPÓTESIS

Dado que la población mexicana atribuye propiedades analgésicas a las catorce plantas seleccionadas para el estudio, los extractos crudos de estas especies podrían disminuir los efectos nociceptivos inducidos por los algógenos en los modelos experimentales propuestos.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar en los modelos *in vivo*: contorsiones (estímulo químico), tail flick y plancha caliente (estímulo térmico) y signo de Straub (efecto opioide), las propiedades analgésicas del extracto hexánico de *Psidium guajava*, los extractos clorofórmico de *Chrysanthemum parthenium* y de *Sphaeralcea angustifolia*, etanólico de *Lippia dulcis*, metanólico de *Achillea millefolium*, *Amphypterygium adstringens*, *Artemisia ludoviciana ssp mexicana*, *Eucalyptus globulus*, *Justicia spicigera*, *Lantana hispida*, *Oenothera rosea*, *Rubus coriifolius*, y *Verbena carolina*, así como el extracto acuoso de *Gnaphalium* sp.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Preparar los extractos.
- Estandarizar los ensayos biológicos: tail flick, plancha caliente, contorsiones y signo de Straub.
- Evaluar la actividad que presentan los extractos en los modelos biológicos.
- Analizar los resultados obtenidos y seleccionar plantas para estudios químico-farmacológicos posteriores.

MÉTODO

Cuando se evalúa el efecto analgésico de un producto en el animal vivo, la respuesta que se registra no toma en consideración el componente emocional como en el caso de los estudios realizados en el humano; es por ello que, en términos de experimentación, se acostumbra a utilizar el concepto de estímulo nociceptivo en lugar de dolor y sólo se hace una valoración de las reacciones que presenta el animal.

Material vegetal

Los extractos utilizados en el estudio se obtuvieron de material vegetal colectado previamente entre el año 2001 y 2002, proporcionado por la jefatura de la UIM en Farmacología de productos Naturales del hospital de Pediatría del CMN siglo XXI, e identificado botánicamente en el herbario IMSSM por la M. en C. Abigail Aguilar.

Preparación de los extractos

Con base en los efectos antiinflamatorios previamente demostrados (Goldberg y col., 1969; Guajardo, 2001; Olivera-Ortega y col, 1999; Nava, 2002; Ariza, 1999; Brantner y col., 2003; Salazar, 2003; David, 2002) se evaluaron en el estudio los extractos señalados en la *Fig 12*. La preparación de los extractos crudos fue realizada vía maceración exhaustiva del material vegetal previamente secado y

molido en los disolventes orgánicos correspondientes, hexano, cloroformo, etanol, metanol o agua (Fig. 12). Los extractos se concentraron a presión reducida hasta sequedad en un rota-evaporador a una temperatura de 40°C.

Fig. 12.

Partes vegetales utilizadas en la preparación de los extractos.

Nombre científico	Lugar de colecta	Extracto	Parte de la planta
<i>Achillea millefolium</i>	Puebla	metanólico	flor
<i>Amphypterygium adstringens</i>	Morelos	metanólico	corteza
<i>Artemisia ludoviciana</i> ssp <i>mexicana</i>	Oaxaca	metanólico	partes aéreas
<i>Chrysanthemum parthenium</i>	muestra comercial	clorofórmico	hoja y tallo
<i>Eucalyptus globulus</i>	Edo. México	metanólico	hojas
<i>Gnaphalium</i> sp	Morelos	acuoso	flor
<i>Justicia spicigera</i>	Puebla	metanólico	partes aéreas
<i>Lantana hispida</i>	Oaxaca	metanólico	partes aéreas
<i>Lippia dulcis</i>	Oaxaca	etanólico	partes aéreas
<i>Oenothera rosea</i>	Distrito Federal	metanólico	planta completa
<i>Psidium guajava</i>	Morelos	hexánico	hojas
<i>Rubus coriifolius</i>	Chiapas	etanólico	partes aéreas
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	Edo. México	clorofórmico	partes aéreas
<i>Verbena carolina</i>	Chiapas	metanólico	hoja y tallo

Modelos biológicos

Los métodos algiesiométricos utilizados en el presente estudio para el rastreo de los extractos crudos fueron, contorsiones inducidas con ácido acético (“writhing-

test”), prueba de la plancha caliente (“*hot-plate*”), retiro de la cola (“*tail-flick*”) y signo o reflejo de Straub.

Método de estímulo químico “writhing-test” (contorsiones).

Uno de los métodos de estimulación química que es frecuentemente utilizado en la evaluación de sustancias con probable actividad analgésica es el *writhing test* o prueba de las contorsiones de Koster (1959) ampliamente descrito en la literatura científica por varios autores (Dewan y col., 2000; Le Bars y col. 2001; Trongsakul y col., 2003) y con ligeras modificaciones en el presente estudio. Ratones machos de la cepa Balb/C (20-25 g) fueron inyectados por vía intraperitoneal con los extractos a una dosis de 100 mg/kg de peso corporal, 30 min antes de administrar por la misma vía 1.5 % de ácido acético (200 µl). El grupo control, recibió el mismo volumen del vehículo DMSO-H₂O (1:9). En el animal se produce un dolor visceral intenso tipo peritonitis, la respuesta ante el estímulo se manifiesta por medio de estiramientos del abdomen y de contorsiones, efectos que se registraron durante 45 min. El analgésico de referencia utilizado fue ketorolac (37.5 mg/kg).

Modelo de la plancha caliente (“hot-plate”).

El método descrito por Woolfe y McDonald (1944) y reportado por Lanhers y col. (1990) consiste en determinar el tiempo de respuesta que presentan los ratones al exponerlos al calor de la superficie de un vaso de vidrio en un baño a temperatura

de 56°C. En el estudio se utilizaron grupos de 10 ratones cada uno, machos de la cepa Balb/C con un peso corporal de 20-25 g. El tiempo de respuesta inicial ante el estímulo térmico se midió tres veces consecutivas con un intervalo de tiempo de 15-20 min y se determinó el promedio correspondiente para cada animal. Los animales tratados con el material vegetal se inyectaron vía i.p. con 200 µl del extracto (100mg/kg) disuelto en la mezcla DMSO-H₂O (1:9). Los grupos tratados con los analgésicos de referencia recibieron vía i.p. 100 µl de las soluciones de cafeína (5mg/kg) o sulfato de morfina (10mg/kg) disueltas en la mezcla DMSO-H₂O (1:9). El grupo control fue tratado con 200 µl del vehículo DMSO-H₂O (1:9). El grado de analgesia producida se midió a los 120 y 240 min después de administrar el analgésico de referencia o el extracto. La antinocicepción se cuantificó como porcentaje del efecto máximo posible (MPE) utilizando la fórmula reportada por Keil y De Lander (1995).

$(\%MPE) = 100 \times [(latencia \text{ posinyección} - latencia \text{ del preinyección}) / (30 \text{ sec} - latencia \text{ preinyección})]$. El "cut off" fue de 30 sec.

Modelo agudo de estímulo térmico ("tail-flick" = retiro de la cola).

Para el estudio se utilizaron grupos de 10 ratas Sprague-Dawley, machos de 250-280 g por dosis (200 mg/kg). Los extractos se administraron vía intraperitoneal y se consideraron grupos controles tratados con el vehículo DMSO-H₂O (1-9). Los extractos y el vehículo fueron administrados después de obtener el promedio

inicial de la respuesta ante el estímulo térmico con 3 mediciones consecutivas en intervalos de tiempo de 20min. El grado de analgesia se midió a los 120 y 240 min después de administrar los extractos y el vehículo mediante el sistema Tail-Flick de Ugo Basile modelo 7360 que se basa en la técnica descrita por D'Amour y Smith (1941). Este método utiliza una fuente de irradiación IR aplicada a dos centímetros del extremo de la cola y se determina el tiempo que transcurre para que el animal retire la cola de la fuente calórica. La analgesia fue cuantificada como (%MPE)=100x [(latencia posinyección-latencia del preinyección)/(12 sec-latencia preinyección)]. El "cut off" fue de 12 sec (Keil y De Lander, 1995).

Signo de Straub

Para determinar la posible actividad opioide de los extractos que resultaron activos en el modelo de la plancha caliente y del retiro de la cola (*tail-flick*) se determinó el *signo de Straub*. En este modelo se utilizaron ratones machos de la cepa Balb/C (25-30 g) en grupos de 5 animales cada uno. Los extractos se administraron vía subcutánea en dosis de 400 mg/kg de peso corporal en un volumen que no excedió a 300 µl; al grupo control se administró igual volumen del vehículo (DMSO-H₂O 1:9). El analgésico de referencia utilizado en este modelo fue sulfato de morfina en una dosis de 15 mg/kg administrado vía s.c. Durante los 60 min después de la administración de los extractos se hicieron observaciones cualitativas respecto a ciertos signos característicos que producen los opioides, entre ellos: el *reflejo de Straub* que es el más notorio y que consiste en una

erección prolongada de la cola, catatonia, número de veces que el animal atraviesa los cuadrantes señalados en una área determinada (actividad locomotora), reacción ante el estímulo ejercido por la presión en la cola del animal (analgesia), y número de bolos fecales a lo largo del estudio.

RESULTADOS

Modelo de las contorsiones

Todos los extractos administrados por vía i.p en los ratones en dosis de 100 mg/kg modificaron el perfil de las contorsiones inducidas con 1.5% de ácido acético. Después de administrar el agente algogénico, el número total de las contorsiones en los grupos control (100 %) presentó valores promedios de inhibición que fluctuaron de 17.83 a 48.00 contorsiones en 45 min. Los extractos de las plantas que presentaron menor porcentaje de inhibición de las contorsiones respecto al grupo control correspondiente, fueron el etanólico de *Lippia dulcis* (5.61%), acuoso de *Gnaphalium* sp. (12.83%) y hexánico de *Psidium guajava* (13.74%). Por el contrario, los extractos metanólicos de *Justicia spicigera* (80.95%), *Oenothera rosea* (80.95%) y clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* (71.87%) fueron los más activos. Con actividad moderada se registraron los extractos metanólicos de *Achillea millefolium* (56.39%), *Amphypteygium adstringens* (29.67%), *Artemisia ludoviciana ssp mexicana* (35.01%), *Eucalyptus globulus* (57.00%), *Lantana hispida* (38.30%), *Rubus coriifolius* (34.74%) y clorofórmico de *Chrysanthemum parthenium* (45.92%). Como analgésico de referencia se incluyó ketorolac (Dolac) a una dosis de 37.5 mg/kg y cuyo efecto inhibitorio fue de 48.56%. Los resultados se ilustran en la *Figura 13*.

Especie	no. de contorsiones en 45 min		% Inhibición contorsiones
	vehículo	extracto	
<i>Achillea millefolium</i>	34.40 ± 6.03	15.00 ± 1.12	56.39
<i>Amphypterygium adstringens</i>	24.60 ± 1.10	17.30 ± 2.57	29.67
<i>Artemisia ludoviciana</i> ssp <i>mexicana</i>	37.44 ± 3.18	24.33 ± 4.01	35.01
<i>Chrysanthemum parthenium</i>	43.83 ± 2.77	23.70 ± 3.61	45.92
<i>Eucalyptus globulus</i>	34.00 ± 3.31	14.62 ± 1.72	57.00
<i>Gnaphalium</i> sp	22.28 ± 2.81	19.42 ± 2.06	12.83
<i>Justicia spicigera</i>	48.00 ± 2.90	9.14 ± 1.50	80.95
<i>Lantana hispida</i>	17.83 ± 2.41	11.00 ± 0.89	38.30
<i>Lippia dulcis</i>	20.66 ± 2.99	19.50 ± 2.51	5.61
<i>Oenothera rosea</i>	48.00 ± 2.90	9.14 ± 1.50	80.95
<i>Psidium guajava</i>	17.83 ± 2.41	20.28 ± 1.94	13.74
<i>Rubus coriifolius</i>	34.28 ± 3.57	22.37 ± 1.92	34.74
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	48.00 ± 2.90	13.50 ± 1.36	71.87
<i>Verbena carolina</i>	38.50 ± 6.14	18.20 ± 4.22	52.72
Referencia (Dolac)	34.80 ± 4.11	17.90 ± 2.44	48.56

Fig. 13 Porcentaje de inhibición del número total de las contorsiones a los 45 min después de la administración i.p. de los extractos a una dosis de 100 mg/kg de peso corporal en grupos de ratones. Las contorsiones se indujeron con 200 µl de HOAc (1.5%) administrados i.p. después de 30 min del extracto El % de inhibición de las contorsiones se expresó con relación al grupo control respectivo tratado con el vehículo. Los resultados se expresan como promedio ± error de la media (n=10) y se incluyó en el estudio ketorolac como referencia en una dosis de 37.5 mg/kg.

Modelo de la plancha caliente (“hot-plate”).

De las 14 especies evaluadas en este modelo, con excepción de los extractos metanólicos de *Amphypterygium adstringens* y de *Eucalyptus globulus*, el resto de los extractos fueron activos a una dosis de 100 mg/kg de peso corporal, administrados vía i.p. en ratones.

A las 2 hrs siguientes a la administración del producto vegetal, los extractos que produjeron importante incremento en la latencia de la respuesta ante el estímulo térmico fueron los metanólicos de *Oenothera rosea* (%MPE=42.45±3.18), el acuoso de *Gnaphalium* sp. (%MPE=53.79±5.19) y el clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* (%MPE=40.69±4.28). Con un efecto menor resultaron los extractos metanólicos de *Achillea millefolium* (%MPE=25.95±1.97), *Artemisia ludoviciana* ssp *mexicana* (%MPE=21.10±2.08), *Justicia spicigera* (%MPE=31.54±4.71), *Lantana hispida* (%MPE=30.01±4.15), *Rubus coriifolius* (%MPE=31.12±3.95), *Verbena carolina* (%MPE=23.42±2.19) y el etanólico de *Lippia dulcis* (%MPE=28.47±3.04). Los valores de la morfina y la cafeína fueron de 54.91±2.34 y de 57.06±5.06, respectivamente.

A las 4 hrs se observó incremento en el % MPE con los mismos extractos destacándose el efecto producido por *Oenothera rosea* (%MPE=74.29±4.45) y el de *Sphaeralcea angustifolia* (73.69± 5.80), situación que fue similar para el grupo de animales tratados con cafeína (%MPE=72.27± 5.95). Por el contrario, en el

caso de la morfina el valor bajó a %MPE=30.70± 7.51. El resto de los extractos incrementaron la actividad con valores que oscilaron entre 36.55 % MPE (*Psidium guajava*) y 54.46 % MPE (*Lippia dulcis*).

Los resultados obtenidos en esta serie de estudios se observan en la *Figura 14*.

Nombre científico	Incremento de la latencia (tiempo (seg)de lamido o salto)			% MPE	
	0 h	2h	4h	2h	4h
<i>Achillea millefolium</i>	10.33± 0.18	15.44± 0.37	18.33± 0.33	25.95± 1.97	40.07± 1.72
<i>Amphypterygium adstringens</i>		SE	SE	SE	SE
<i>Artemisia ludoviciana ssp mexicana</i>	11.62± 0.56	15.5± 0.59	20.25± 0.77	21.10± 2.08	46.07± 5.39
<i>Chrysanthemum parthenium</i>	10.85± 0.34	15.42± 0.64	19.87± 0.78	23.90± 3.02	49.90± 4.83
<i>Eucalyptus globulus</i>		SE	SE	SE	SE
<i>Gnaphalium sp.</i>	10.25± 0.77	20.75± 1.17	18.75± 0.45	53.79± 5.19	42.51± 3.09
<i>Justicia spicigera</i>	11.00± 0.89	16.60± 0.74	19.40± 0.60	31.54± 4.71	43.73± 3.96
<i>Lantana hispida</i>	10.60± 0.24	15.80± 1.02	20.00± 0.71	30.01± 4.15	48.36± 3.93
<i>Lippia dulcis</i>	13.40± 0.30	18.22± 0.56	22.55± 0.55	28.47± 3.04	54.46± 3.65
<i>Oenothera rosea</i>	11.0± 0.30	19.11± 0.51	25.11± 0.88	42.45± 3.18	74.29± 4.45
<i>Psidium guajava</i>	10.33± 0.44	15.55± 0.64	17.55± 0.33	26.61± 2.64	36.55± 1.87
<i>Rubus coriifolius</i>	12.18± 0.33	17.80± 0.58	19.00± 0.94	31.12± 3.95	38.15± 5.90
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	12.30± 0.98	18.5± 0.71	25.20± 1.11	40.69± 4.28	73.69± 5.80
<i>Verbena carolina</i>	9.75± 0.25	14.0± 0.73	14.12± 0.29	23.42± 2.19	21.52± 1.70
vehículo	10.25± 0.47	9.25± 0.47	10.00± 0.40	-5.13± 2.15	-6.26± 1.08
cafeína	11.40± 0.24	21.6± 0.51	24.80± 1.15	54.91± 2.34	72.27± 5.95
morfina	12.25± 0.67	23.00± 1.08	18.65± 2.03	57.06± 5.06	30.79± 7.51

Fig. 14 Incremento en la respuesta ante el estímulo térmico (%) a los 120 y 240 min después de la administración i.p. de los extractos a una dosis de 100 mg/kg de peso corporal en grupos de ratones. Como referencia se utilizó cafeína (5 mg/kg) y sulfato de morfina (10 mg/kg). Los extractos que no produjeron actividad se señalan con SE (sin efecto). El vehículo utilizado fue DMSO/H₂O (1:10) y el tiempo máximo de exposición fue de 20 s. Los resultados se expresan como promedio ± error de la media para n=10.

Modelo agudo de estímulo térmico (tail-flick = retiro de la cola).

Algunos de los extractos activos en el modelo de la plancha caliente se evaluaron también en la prueba del retiro de la cola ("tail-flick"). Este ensayo emplea una fuente de calor radiante como estímulo doloroso. Los resultados obtenidos fijando 12 segundos como el máximo de exposición del animal a una intensidad de IR=30 señalan que la administración de 200 mg/kg vía i.p. del extracto metanólico de *Oenothera rosea* tuvo un efecto %MPE= 61.51±4.77 a las 2 horas y de %MPE=73.87±5.49 a las 4 horas. Los valores del extracto clorofórmico de *Chrysanthemum parthenium* fueron de %MPE= 35.03±4.36 y de 13.43±4.15, a las 2 y 4 hrs respectivamente y los de *Verbena carolina* fueron de %MPE=14.85±1.60 y de 4.69±1.41.

Una observación preliminar se realizó para determinar la actividad de la naloxona sobre la respuesta del retiro de la cola, registrada durante 5 hrs. (Fig 15). Tomando en consideración que la administración subcutánea de naloxona produce un ligero incremento en los valores MPE de 12.98± 1.80 % a las 2 hrs y de 3.97± 1.59 % a las 4 hrs, se observó que la administración de este antagonista opioide, 5 minutos antes de la inyección i.p. del extracto vegetal, no modificó de manera importante los resultados de *Oenothera rosea* ni de *Verbena carolina*. Sin embargo, la administración de naloxona en los animales tratados con *Chrysanthemum parthenium* mostró un valor %MPE= 60.55±3.35 a las 2 hrs; muy

superior al determinado en el grupo de los animales tratados sólo con el extracto (35.03 ± 4.36 %). Los resultados obtenidos se muestran en la *figura 16*.

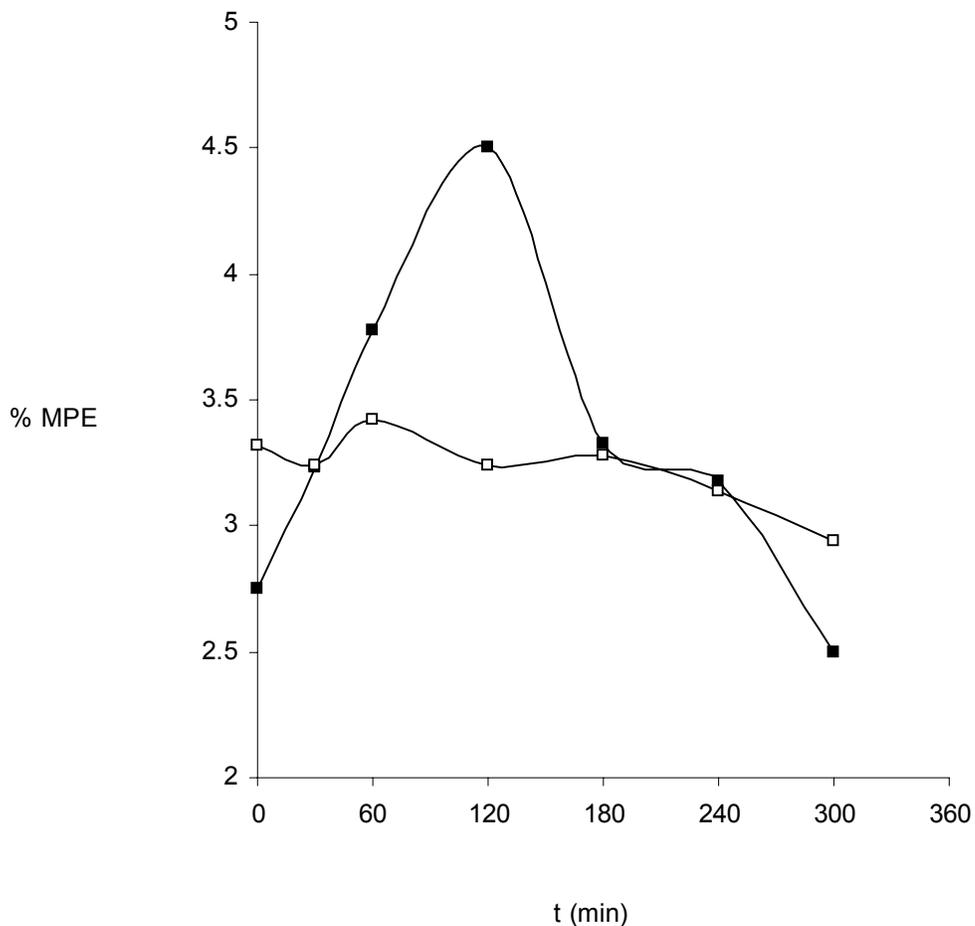


Fig 15. MPE (% del efecto máximo posible) sobre la respuesta tail-flick en ratas tratadas con 5mg/kg de naloxona (vía subcutánea) (●) y sin naloxona (○). Se utilizaron 10 ratas en cada grupo. El análisis de los resultados indica que no hay diferencias significativas entre los valores determinados, tampoco entre 60 y 180 min.

especie	grupo	Latencia del retiro de la cola (LRC) (seg)			% MPE	
		0 h	2h	4h	2h	4h
<i>Chrysanthemum parthenium</i>	muestra	3.32± 0.21	6.30± 0.44	4.52± 0.20	35.03± 4.36	13.43± 4.15
	naloxona	3.14± 0.15	8.50± 0.32	4.52± 0.26	60.55± 3.35	15.35± 3.97
<i>Oenothera rosea</i>	muestra	2.67± 0.12	8.42± 0.40	10.05± 0.80	61.51± 4.77	73.87± 5.49
	naloxona	2.90± 0.17	10.13± 0.63	10.41± 0.44	79.53± 6.83	82.36± 4.95
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	muestra	3.43±0.33	5.6±0.40	6.9±0.41	25.10±5.09	42.81±0.92
	naloxona	3.52±0.15	4.56±0.37	7.32±0.38	12.69±2.99	45.0±3.57
<i>Verbena carolina</i>	muestra	2.25± 0.19	3.64± 0.21	2.7± 0.28	14.85± 1.60	4.69± 1.41
	naloxona	2.94± 0.15	4.52± 2.26	3.17± 0.17	17.44± 1.25	2.43± 2.89
control	vehículo	3.32± 0.30	3.24± 0.29	3.14± 0.34	2.31± 1.15	-3.30± 0.87
	naloxona	2.96± 0.13	4.13± 0.35	3.40± 0.31	12.98± 1.80	3.97± 1.59

Fig. 16 Incremento de la latencia ante el estímulo térmico (IR=30) a los 120 y 240 min después de la administración de 200 mg/kg vía i.p. del extracto vegetal en grupos de ratas (n=10). El vehículo utilizado fue DMSO/H₂O (1:10) y el tiempo máximo de exposición a la fuente calórica fue de 12 s. Las observaciones se repitieron en ratas nuevas a las que se administró por vía subcutánea naloxona en una dosis de 5 mg/kg. Los resultados se expresaron como promedio ± error de la media,

Signo de Straub

De los extractos que fueron activos en los modelos que miden efectos analgésicos a nivel SNC (*tail flick* y *hot plate*), ninguno presentó el signo de Straub a dosis de 400 mg/kg en el ratón; sin embargo, con excepción del extracto clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia*, el resto de los extractos evaluados provocaron en el animal un número significativamente menor de bolos fecales (en 60 min) que el grupo control tratado con el vehículo (DMSO/H₂O 1:9) y ligeramente mayor que el

grupo tratado con sulfato de morfina a una concentración de 15 mg/kg. El extracto de *Chrysanthemum parthenium* tuvo un comportamiento cercano al de la morfina (2 bolos) y con efecto ligeramente menor los extractos de *Achillea millefolium*, *Lantana hispida*, *Oenothera rosea*, *Rubus coriifolius* y *Verbena carolina* con un número de bolos fecales entre 6 y 9.

Con respecto a la actividad locomotora (cruce de cuadrantes) se observó que en el transcurso de los 60 min después de administrar los extractos, los animales presentaron una actividad mayor a la del grupo tratado con morfina, aunque significativamente menor a la del grupo control, los extractos de *Oenothera rosea* y de *Chrysanthemum parthenium* tuvieron una actividad significativamente menor a la del grupo control, el resto de los extractos tuvieron actividad moderada (*Fig. 17*). El efecto nociceptivo ejercido por presión en la cola fue similar tanto en el grupo control como en el tratado con los extractos vegetales (no se ilustran datos). Ninguno de los animales tratados con los extractos presentó catotonia ni euforia.

Espece	signo de Straub	no. de bolos fecales	cruce de cuadrantes (60min)	catatonia
<i>Achillea millefolium</i>	No	7.0± 3.6	233.0± 5.2	No
<i>Chrysanthemum parthenium</i>	No	2	22	No
<i>Gnaphalium</i> sp	No	10.0± 5.4	134.6± 33.8	No
<i>Justicia spicigera</i>	No	12.0± 4.0	96.3± 14.3	No
<i>Lantana hispida</i>	No	9.0± 3.0	268.6± 82.70	No
<i>Lippia dulcis</i>	No	10.0± 1.0	207.0± 39.5	No
<i>Oenothera rosea</i>	No	6.0± 2.0	33.7± 24.5	No
<i>Psidium guajava</i>	No	11.0± 0.5	85.7± 3.1	No
<i>Rubus coriifolius</i>	No	7.3± 0.6	99.7± 4.8	No
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	No	16.0± 2.0	191.0± 15.5	No
<i>Verbena carolina</i>	No	9.0± 3.0	154.0± 13.0	No
Control	No	18.0± 1.0	307.5± 14.8	No
Sulfato de morfina	Si	0	*	Si

Fig. 17 Efectos producidos por la administración s.c. de 400 mg/kg de los extractos vegetales en grupos de ratones. Se incluyó un grupo control tratado con el vehículo y un grupo tratado con 15 mg/kg de sulfato de morfina. Los valores del no. de bolos fecales y de cruce de cuadrantes en el transcurso de 60 min. corresponden al promedio ± esm (n=5)

* Después de 30 min se observó euforia en el grupo de animales tratados con morfina.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, los extractos de 14 plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana se sometieron a cuatro pruebas en el animal consciente, modelos que se aplican habitualmente en el estudio de los agentes analgésicos. Las especies evaluadas se seleccionaron con base en estudios etnobotánicos previamente realizados y en los que se destaca el uso que tienen estos vegetales para tratar el dolor, entre otros padecimientos.

En una primera serie de ensayos biológicos se utilizó uno de los modelos de estímulo de larga duración (dolor tónico) administrando ácido acético vía intraperitoneal como el agente irritante de las membranas serosas, situación que produce contorsiones abdominales en el animal tratado. El dolor se inicia por acción de los mediadores sobre los receptores periféricos, entre los que destacan la PGE₂ y la bradicinina que son los agentes más algogénicos en conjunto con los iones potasio e hidrógeno. En el estudio, el número de contorsiones por unidad de tiempo, determinadas en presencia de los extractos que se administraron en una dosis de 100 mg/kg, disminuyó respecto al del grupo control en todos los casos siendo los extractos metanólicos de *Justicia spicigera*, de *Oenothera rosea* y el clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* los que presentaron mayor actividad inhibitoria de las contorsiones inducidas con el irritante. Con actividad moderada se comportaron *Achillea millefolium*, *Chrysanthemum parthenium*, *Eucalyptus globulus* y *Verbena carolina*. Una revisión en la base de datos “Medline” indica que

de las especies arriba mencionadas no hay reportes sobre los efectos de *Oenothera rosea*, *Sphaeralcea angustifolia*, *Achillea millefolium* y *Verbena carolina* en el modelo de las contorsiones; sin embargo, estudios realizados con una especie del género *Eucalyptus*, *E. camaldulensis*, demostraron efecto inhibitorio en este mismo modelo (Atta y Alkofahi, 1998), el efecto también se reportó con el aceite esencial de otras especies de *Eucalyptus*, entre ellas *E. globulus* (Silva, 2003). El aceite contiene 1-8 cineole (eucalyptol) al que se ha comprobado su capacidad de inhibir la producción de $\text{TNF}\alpha$, de interleucina- 1β , leucotrieno B4 y de tromboxano B2 (Juergens, 1998).

Si bien, no hay antecedentes en la literatura sobre los efectos analgésicos de *Justicia spicigera*, cabe señalar que la administración oral de 200 mg/kg en la especie *Justicia pectoralis* inhibió entre 33-55% las contorsiones inducidas con el ácido acético (Leal y col., 2000). Por otra parte, se ha publicado que la administración oral del extracto de *Chrysanthemum parthenium* en dosis de 10 a 40 mg/kg tiene efecto en el modelo de las contorsiones. Asimismo, el partenólido aislado de la planta y aplicada i.p. también inhibió las contorsiones en forma dependiente de la dosis (1 y 2 mg/kg), efecto que al igual que el del extracto, no se revirtió con naloxona que es un antagonista opiode (Jain y Kulkarni, 1999). Los resultados en el presente trabajo muestran 45.92% de inhibición con una concentración mayor a la utilizada por los autores y la vía de administración fue en este caso la intraperitoneal.

Otro grupo de extractos que mostraron efectos de menor intensidad en este modelo fueron los de las especies *Amphypterygium adstringens*, *Artemisia ludoviciana ssp mexicana*, *Lantana hispida* y *Rubus coriifolius*. Sin actividad resultaron los extractos de *Gnaphalium* sp. y de *Lippia dulcis*.

Cabe señalar que el extracto hexánico de *Psidium guajava* administrado por vía i.p. tuvo una actividad muy baja (13.74 %), datos que son muy inferiores a los obtenidos por Santos y col. (1998) quienes reportan un 62% para el aceite esencial administrado vía oral a una dosis de 200 mg/kg. Al β -cariofileno, que es el constituyente mayoritario en el extracto hexánico (Meckes y col., 1996), se le ha demostrado actividad analgésica (Santos y col., 1998).

Si bien, la mayoría de los extractos de estas especies dieron resultados positivos en la prueba de las contorsiones, es necesario señalar que el modelo tiene una baja especificidad. Todos los analgésicos inhiben las constricciones abdominales, pero no todos los inhibidores de las contorsiones son necesariamente analgésicos; en esta situación se encuentran los bloqueadores adrenérgicos y de la monoaminoxidasa, antihistamínicos y relajantes musculares (Le Bars y col., 2001).

Con excepción de *Amphypterygium adstringens* y de *Eucalyptus globulus*, los extractos del resto de las plantas fueron también activos en el modelo de la plancha caliente, siendo los de *Oenothera rosea* y de *Sphaeralcea angustifolia* los

que presentaron mayor actividad. Este modelo se basa en un estímulo térmico de corta duración aplicando calor por contacto a una temperatura constante, es útil para evaluar fármacos de acción central. Por otra parte, se observó que los efectos de *Achillea millefolium*, *Artemisia ludoviciana* ssp *mexicana*, *Chrysanthemum parthenium*, *Lippia dulcis*, *Oenothera rosea* y de *Sphaeralcea angustifolia* incrementaron su efecto de manera significativa a las 4 hrs de administrado el producto. Como se describe arriba, todas estas especies fueron activas en el modelo de las contorsiones. En el caso particular de *Psidium guajava* el efecto fue bajo en el modelo de la plancha caliente, resultado similar al reportado por Santos y col. (1998).

Al igual que el modelo de la plancha caliente, el del “tail-flick” se incluye dentro de los ensayos de dolor agudo (fásico) inducido por estimulación térmica, aunque en este caso se utiliza una fuente de irradiación como el agente estimulante. En ambos modelos, la estimulación de los receptores cutáneos es selectiva y se excitan axones periféricos específicos de fibras termosensibles y nociceptivas, sin embargo, son alternativas muy diferentes: la superficie estimulada es diferente, la fuente calórica es diferente y también la intensidad. Asimismo, en un ensayo, en el del “tail-flick” por ejemplo, se observarán diferencias en la respuesta dependiendo si el estímulo incide en la parte distal o proximal de la cola del animal, también se han reportado diferencias entre cepas de ratón que difieren en genotipo (Varnado-Rhodes y col., 2000) etc. La prueba del “tail-flick” se ha utilizado ampliamente para

determinar analgesia a nivel central, la respuesta parece ser un reflejo espinal, modulado por mecanismos inhibitorios supraespinales.

Al comparar los efectos de los extractos de *Chrysanthemum parthenium*, *Oenothera rosea* y de *Verbena carolina* obtenidos en los modelos de la plancha caliente (ratones) y del tail flick (ratas) no se obtuvieron resultados similares. Por otra parte, la naloxona tampoco revirtió el efecto analgésico determinado, lo que indicaría que no hay un efecto de tipo opioide involucrado en la actividad de estos extractos.

Al someter los extractos a la prueba del reflejo de Straub se incluyó un grupo de animales tratados con morfina. El prototipo de un analgésico central es la morfina, opioide cuya propiedad farmacológica más relevante es su capacidad de modular la percepción del dolor. La acción antinociceptiva de la morfina se acompaña de efectos indeseables como la euforia. Actúa inhibiendo la transmisión del impulso nociceptivo a través del asta dorsal de la médula espinal; sin embargo, es conocido que posee acciones periféricas no-analgésicas, independientes a los receptores opioides, inhibe la motilidad intestinal, aumenta el tono de los esfínteres pancreático, biliar, rectal, libera histamina por una reacción que produce efectos sistémicos como broncoconstricción, hipotensión o signos característicos como el de Straub que es un espasmo del músculo en la base de la cola del roedor. En el presente estudio ninguno de los extractos produjo reflejo de Straub. A diferencia de morfina que partir de los 40 min produce euforia en los animales, esta manifestación no se observó con la administración de los extractos; sin embargo, se registra una actividad locomotora disminuida con respecto a la del grupo control

siendo los extractos de *Chrysanthemum parthenium* y de *Oenothera rosea* los que presentan una actividad notablemente menor. Por otra parte, el número de bolos fecales también fue notablemente menor en el caso de los animales tratados con *Chrysanthemum parthenium* y con *Oenothera rosea*.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio la evaluación de las plantas seleccionadas con base en un criterio etnobotánico, demuestra que los extractos de 14 plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana para tratar el dolor presentaron actividad en los modelos analgésicos en el animal vivo.
2. Los extractos metanólicos de *Justicia spicigera*, de *Oenothera rosea* y el clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* presentaron la mayor actividad inhibitoria de las contorsiones inducidas con ácido acético. Los extractos metanólicos de *Achillea millefolium*, *Eucalyptus globulus* y *Verbena carolina* y el clorofórmico de *Chrysanthemum parthenium* tuvieron actividad moderada. *Amphyterigium adstringens*, *Artemisia ludoviciana* ssp *mexicana*, *Lantana hispida* y *Rubus coriifolius*, mostraron efectos de menor intensidad en este modelo. Sin actividad resultaron los extractos de *Gnaphalium* sp., *Lippia dulcis* y *Psidium guajava*.
3. Con excepción de *Amphyterigium adstringens* y de *Eucalyptus globulus*, los extractos del resto de las plantas fueron activos en el modelo de la plancha caliente, siendo los de *Oenothera rosea* y de *Sphaeralcea angustifolia* los que presentaron la mayor actividad a las 2hr y 4hr de administrado el producto. Por otra parte, se observó que los efectos de *Achillea millefolium*, *Artemisia ludoviciana* ssp *mexicana*, *Chrysanthemum parthenium* y *Lippia dulcis*, incrementaron su efecto de manera significativa a las 4 hrs.

4. En el modelo del “tail-flick” la naloxona no revirtió el efecto analgésico del extracto de *Oenothera rosea* lo que indicaría que en el efecto analgésico de esta planta no se involucra un efecto de tipo opioide.
5. Ninguno de los extractos evaluados produjo reflejo de Straub, sin embargo los extractos metanólicos de *Chrysanthemum parthenium* y *Oenothera rosea* provocaron disminución de la actividad locomotora, así como el número de bolos fecales.
6. De los resultados del estudio se desprende que *Oenothera rosea* es el candidato idóneo para continuar con un estudio químico-farmacológico y toxicológico que permita definir las potencialidades del recurso vegetal como agente analgésico.

ANEXO

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA DE LAS ESPECIES SELECCIONADAS

A *chillea millefolium L.*
Pertenece a la familia Asteraceae, es conocida popularmente como alcanfor, ciento en rama, milenrama, plumajillo, plumilla. Hierba erecta tipo perenne que mide de 25 a 90 cm de altura, muy ramificada. Las hojas son alargadas y finamente divididas. Flores de color blanco en cabezuelas muy aromáticas. La especie es originaria de Europa, Asia y América, habita en climas cálido, semicálido, semiseco y templado entre los 260 y 3700m snm. La planta se cultiva especialmente en huertos familiares, asociada a bosques tropicales caducifolio y subcaducifolio, bosques espinoso, mesófilo de montaña, de encino, de pino y mixto de pino-encino (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En México la especie se usa para combatir el dolor de oídos; en el Estado de México se acostumbra a aplicar gotas del jugo de la planta completa y en Chiapas e Hidalgo las ramas se hierven y con el líquido se lavan los oídos. Además, se emplea para padecimientos gastrointestinales: “empacho”, dolor de estómago, diarrea con sangre, disentería, vómito, espasmos intestinales, “latido” (contracciones musculares repetidas), para ayudar el parto, dolor de regla, esterilidad, tos, dolor de cabeza, insomnio, “bilis”. Una tintura sirve en casos de contusiones, la especie se usa también para tratar heridas, golpes, granos y llagas (Argueta y col., 1994).

Composición química

A. millefolium ha sido objeto de numerosos estudios desde el punto de vista químico. Alrededor de 120 compuestos han sido identificados en las partes aéreas del vegetal: entre ellos, alcaloides, aminoácidos, alcalmidas, flavonoides, compuestos fenólicos simples, terpenoides (lactosas sesquiterpénicas), esteroides y varios otros (Chandler y col 1982). En un estudio más reciente se obtuvieron fracciones con actividad antiinflamatoria que contenían β -sitosterol, β -amirina, desacacetilmatricarina, matricarina, leucodina, artemetina y 7-metoxi-canferol (Guajardo 2001).

Estudios farmacológicos

El extracto acuoso de las ramas mostró actividad contra el nemátodo *Meloidogyne incognita* y el clorofórmico contra *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium phlei* y *Candida albicans* (McCutcheon y col., 1992). Otras investigaciones a nivel biológico reportan que *A. millefolium* posee actividad larvicida (Lalonde y col., 1980); actividad antitumoral *in vivo* en células de ratón P-338 con leucemia (Tozyo y col., 1994); se ha encontrado que tiene un efecto antiespermatogénico en ratón (Montanari y col., 1998); y un efecto inhibitorio de la germinación de semillas (Thorsell y col., 1998). El estudio químico farmacológico del extracto metanólico de las partes aéreas de *Achillea millefolium* administrado vía i.p. en dosis de 400 mg inhibió en un 65% el edema inducido con carragenina en la pata de la rata (Guajardo, 2001). El aceite esencial obtenido de las flores y aplicado tópicamente en ratas ejerció una acción antiinflamatoria (Goldberg y col., 1969).

A *amphyterygium adstringens* Schiede ex Schltdl.
Sinonimia científica: *Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlechter, *Juliana adstringens* Schlechter. Pertenece a la familia Julianacea, popularmente es conocida como cuachalalate. Forma arbórea de 10m de altura, tronco torcido, corteza de coloración café grisáceo o gris plomizo con grandes escamas. Las hojas son alargadas en forma de listones, se agrupan en un número de tres a cinco en las puntas de las ramas, en el envés son verde opaco y en el reverso verde grisáceo. Las flores pueden encontrarse solitarias o en ramilletes. Los frutos son nueces abultadas y alargadas de color pálido. La especie es endémica de México, habita en clima cálido, semicálido y templado desde los 100 a 3000 msnm, crece en zonas perturbadas de bosque tropical caducifolio y subcaducifolio, matorral xerófilo, bosque espinoso, mesófilo de montaña y pino-encino (Argueta y col., 1994; Olivera-Ortega y col., 1999).

Usos medicinales

En México, se usa la corteza del cuachalalate para tratar úlceras, disminuir el colesterol en sangre, mejorar la circulación, como cicatrizante y como antiinflamatorio (Olivera-Ortega y col., 1999). Para tratar el cáncer de estómago y gastritis se sugiere tomar el cocimiento de la corteza como agua de uso y en el caso de ciertas lesiones cutáneas como golpes o postemas, mordeduras o piquetes de animales venenosos, se recomienda aplicar el látex de la corteza en la parte afectada. También se emplea en lavados vaginales cuando se presentan infecciones, fiebre puerperal, flujo de mujeres, inflamación, infección o caída de la matriz y de ovarios. Por otra parte, se recomienda en malestares del hígado, vesícula, dolor e inflamación en el riñón, contra la tifoidea, dolor de muelas, para endurecer las encías y en caso de estomatitis o fuegos en la boca. En infecciones

respiratorias se utiliza para tratar la tos, inflamación de las anginas, resfriados, tuberculosis y como analgésico, para el dolor de cintura, cabeza, espalda, pulmones, “reumas” y “punzadas”. Otras aplicaciones medicinales reportadas son para fiebres intermitentes, paludismo, calentura, caída del cabello, manchas en la piel, gangrena y como antidiabético (Argueta y col., 1994; Aguilar y col, 1994a).

Composición química

En la corteza del tallo se han identificado triterpenos ácidos: 3- α y 3-epi-masticadienónico, isomasticadienónico, epi-oleanólico, un grupo de compuestos bencílicos ácidos: 6-heptadecil, 6-nonadecil, 6-pentadecil-salicílico (González y Delgado, 1962) y una mezcla de ácidos anacárdicos (Navarrete y col., 1989). De las hojas se extrajo ácido cuachalálico (triterpenoide) (Navarrete, 1989). Del extracto hexánico de la corteza de los tallos se aislaron cinco ácidos alquil fenólicos y tres aldehidos alquil fenólicos (Mata y col., 1991). El fraccionamiento del extracto diclorometano permitió la obtención de compuestos con actividad gastroprotectora: los ácidos 3- α -hidroximasticadienónico, epi-oleanólico y β -sitosterol (Arrieta y col., 2003).

Estudios farmacológicos

El extracto de acetato de etilo y acuoso de la corteza de la planta, administrados a ratas por vía oral e i.p. inhibieron la secreción del jugo gástrico estomacal contribuyendo a una cicatrización acelerada del epitelio y de la mucosa gástrica, el efecto fue atribuido a los ácidos masticadienólico y 3- α -hidroximasticadienónico (Navarrete y col., 1998). El ácido 3- α -hidroximasticadienónico fue activo como agente antiinflamatorio, (Olivera-Ortega, 1999). Asimismo, se ha demostrado la actividad antitumoral del extracto metanólico de la corteza, administrado por vía intramuscular a ratones con tumores mamarios espontáneos de tipo carcinoma (Olivera-Ortega, 1999) y el efecto cicatrizante en lesiones cutáneas de ratas (Fernández, 2003).

A *artemisia ludovisiana ssp mexicana* Nutt

Pertenece a la familia Asteraceae, comúnmente es conocida como estafiate, maestra, ajeno. Es una hierba erguida de hasta 1 m de altura, las ramas son delgadas de color gris a blanco, las hojas son trilobuladas en forma de listones alargados que por el envés son pilosas y blanquecinas, y por el anverso son verdes. Las flores son amarillentas, numerosas y están acomodadas en cabezuelas. Al exprimir, la planta entera despidе un olor característico. Es

originaria de Estados Unidos de Norteamérica, México y Guatemala, habita en clima cálido, semicálido, semiseco y templado; desde el nivel del mar hasta los 700m snm y de los 1600 hasta los 3900m snm. Cultivada en huertos familiares, también crece a orillas de caminos, en terrenos de cultivo abandonados y es común en vegetación perturbada de bosque tropical caducifolio, subperennifolio y perennifolio, bosque espinoso, matorral xerófilo, bosque mesófilo de montaña, bosque de encino, pino, mixto de pino encino y juníperus (Argueta y col., 1994)

Usos medicinales

La planta es eficaz para el tratamiento del dolor estomacal e intestinal, inflamación del estómago y “jibas” (rosaduras), en estos casos se bebe la decocción de las ramas. Para combatir los parásitos intestinales se aconseja beber el cocimiento del estafiate sólo o acompañado de epazote o de hierbabuena, preferentemente en ayunas. En casos de “bilis”, “coraje” o “muina” (coraje fuerte “no desquitado” que se manifiesta por dolor en todo el cuerpo, en particular dolor de estómago) y en padecimientos del hígado (dolor, inflamación u otra afección) se toma la decocción de las hojas. También se usa para la “frialidad del estómago” que se caracteriza por diarrea de color blanco y dolor de estómago. Además se emplea para el “empacho” (hinchazón del vientre, diarrea, dolor de estómago, falta de apetito, vómito y fiebre). Los ramilletes de estafiate fresco utilizados en las “limpias” son remedio para tratar padecimientos denominados de “filiación cultural” (“mal de ojo”, “caída de la mollera” o “malos aires”). Una preparación de estafiate en alcohol mezclado con otras plantas, se aplica como fomento en la zona afectada en casos de reumatismo y de “aire” o “mal aire” padecimiento este último que se manifiesta por vómito, diarrea, decaimiento, escalofrío, ardor de cara, ojos llorosos. Para el “susto”, el estafiate se recomienda como té o supositorio, y la preparación en alcohol, para ingerirla o frotarla en el cuerpo. También se utiliza como abortivo, en algunos problemas menstruales y durante el puerperio, en estos casos se aplica en baños vaginales. La especie se emplea también en padecimientos de las vías respiratorias como anginas, bronquitis, catarros, resfríos, tos, tosferina entre otros, en estos casos se usa en gárgaras, frotado, inhalado o ingerido (Argueta y col., 1994).

Composición química

Las partes aéreas de *Artemisia ludoviciana* contienen una serie de sesquiterpenos: armexifolin, 8- α -acetoxiarmexifolin, armetafolina y armetafolina. Entre los sesquiterpenos de tipo guayanólido cabe mencionar la presencia de crisartemina A, de un grupo de eudesmanólidos: ludalbina, santamarina, α -epoxiludalbina, arglanina, douglanina y armexina y de las lactonas sesquiterpénicas estafiatina, tulipinólida, artemisia isocetona y friedolen-3-ona. En el vegetal se han detectado también los monoterpénidos borneol, alcanfor, limoneno, α y β - felandreno se

detectaron en el aceite esencial (Begley y col, 1989; Romo y col., 1970; De Heluani y col., 1989; Gao y col., 1986; Geissman, 1970)

Estudios farmacológicos

Los reportes relacionados con la actividad biológica de esta especie son escasos. El extracto hexánico de las partes aéreas de la planta posee actividad contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogoresistentes (Jiménez y col, 2003a) y el extracto etanólico, administrado en ratones, mostró actividad antimalárica (Malagon y col., 1997). En otro estudio, el extracto etanólico de las hojas, rico en contenido de lactonas sesquiterpénicas, fue un potente inhibidor de la transcripción del factor NF-kappaB, asimismo mostró importante actividad antiinflamatoria en el modelo denominado HET-CAM (hen's egg test on the chorioallantoic membrana) (Bork y col., 1997).

C *hrysanthemum parthenium* L.

Sinonimia científica: *Tanacetum parthenium* Shultz-Bip, *Matricaria parthenium* L., *Pyrethrum parthenium* (L.) Smith, Pertenece a la familia Asteraceae, es conocida popularmente como hierba de Santa María, hierba santa, yerba santa, altamisa, manzanilla grande, manzanilla romana, mastranzo, matlalí. Planta del tipo arbustiva de 30 cm a 1 m de altura, tallo y ramas escasamente velludas, puede tener el tallo simple o ramificado desde la base. Sus hojas de color verde, son numerosas y están divididas en fragmentos alargados e irregulares. Las flores son amarillas y cada conjunto está colocado sobre un disco donde hay otras flores de menor tamaño que tienen un pétalo blanco en forma de lengüeta; es de olor desagradable. Aparentemente es originaria de Europa, adaptada a climas cálido, semicálido, semiseco y templado, en altitudes de 0-100m snm y de 1800 a 2600m snm. Es cultivada en huertos familiares, crece a orillas de caminos o en terrenos de cultivo, asociada a vegetación perturbada de bosques tropicales caducifolio y subcaducifolio, bosque espinoso, matorral xerófilo, de encino, de pino y mixto de pino-encino (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Morelos, México, Tlaxcala y Veracruz, se utiliza para aliviar trastornos de la menstruación y durante el embarazo (previo al parto para acelerarlo y posterior a éste para tener buena recuperación). Se emplea además durante el puerperio, para la fertilidad, viscosidad de la matriz y también para provocar el aborto. La infusión se emplea para combatir el dolor de estómago o intestinal, para la bilis, diarrea, disentería, vómito, dolor de cabeza, reumas,

dolor de costado, irritación de ojos, tos, tosferina, resfriados, calentura, congestión, desmayos, nervios, e inflamación de los riñones. (Argueta y col., 1994; Aguilar, 1994a).

Composición química

La planta tiene un contenido importante de lactonas sesquiterpénicas, de las partes aéreas se aisló la partenólida y 3 β -hidroxipartenólida (Gromek y col., 1991; Smith, 1993) α -metilbutirolactonas de las hojas, santamarina de las hojas y flores, y en toda la planta se ha detectado crisanteminas A y B (Romo, 1970). Entre los constituyentes cabe mencionar la presencia de la flavona tanetina (6-hidroxicanferol 3,6,4'-trimetil éter) en toda la planta y de quercetagenina, así como de los monoterpenoides alcanfor y acetato de crisantenol (Smith, 1992)

Estudios farmacológicos

La planta ha sido de interés como un agente para tratar migrañas. Las preparaciones de *Chrysanthemum parthenium* fresco y seco de la hoja se consumen en el Reino Unido para tratar la artritis, asma y migraña. Los estudios realizados por Johnson y colaboradores (1985) demostraron que es un remedio efectivo para la profilaxis de las migrañas ya que inhibe la agregación plaquetaria y la liberación de histamina de las células cebadas (Hayes y Foreman, 1987), las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (Jain y col., 1999). El principal constituyente activo es la partenólida. El extracto etanólico (v.o), presentó actividad antinociceptiva y antiinflamatoria en los modelos de las contorsiones y edema plantar inducido con carragenina en la rata. La partenólida también fue activa a una dosis de 1 y 2 mg/kg i.p. (Jain y Kulkarni, 1999; Williams y cols., 1999). Por otra parte, se ha reportado que el flavonoide prioritario en esta especie, tanetina, tiene importante actividad antiinflamatoria (Hoult y col., 1995) con un mecanismo de acción dirigido a los metabolitos del ácido araquidónico (Williams y col., 1999).

E *ucaliptus globulus* Labill

Pertenece a la familia Myrtaceae, recibe los nombres populares de alcanfor, árbol de la fiebre, eucalipto y palo eucalipto. Árbol de 20m de altura. Hojas olorosas con forma alargada y puntiaguda, las flores son de color blanco o amarillento, los frutos son secos y abundantes con semillas muy pequeñas. La especie es originaria de Australia, habita en zonas de climas cálidos, semicálidos, semisecos y templados entre los 500 y los 2500 msnm; en México fue introducida y en la actualidad está ampliamente distribuida por toda la república (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En México, al igual que en otros países, se utiliza la decocción de las hojas de la planta, en forma de té o respirando el vapor de la decocción (inhalaciones), para los casos de bronquitis, ronquera y asma (Aguilar y col., 1994a). También se utiliza la decocción en forma de gargarismos para disminuir la inflamación de la garganta (Argueta y col., 1994)

Composición química

En las hojas se han identificado los monoterpenos 1-8, alfa-felandreno, alfa y beta-pineno, canfeno; pinocarvenol, (-)-pinocarvona; los sesquiterpenos globulol, epi-globulol, alo-aromandrendeno (Glasby, 1991), alfa-aromandrendeno, espatulenol, leedlo y viridiflorol. Los flavonoides quercetol, quercetol 3-glucosido; quercetina, quercitrina y rutina (Glasby, 1991); el ácido caféico, elágico, ferúlico, gálico y gentísico. En toda la planta se ha detectado alfa y beta-eudesmol, euglobal (Glasby, 1991), quercetol y el hidrocarburo de cadena larga tritriacontano-16, 18-diona; el fruto contiene el monoterpeno alfa-tujeno (Duke, 1988). En la corteza se han identificado los ácidos clorogénico y gálico; algunos flavonoides como el eriodictiol, naringenina, quercetina y ramnetina (Duke, 1988); los ácidos ramnósidos elágicos identificados como ácido 3-O-metilelágico 3'-O-alfa ramnopiranosido, ácido 3-O-metilelágico 3'-o-alfa-3'-O-acetilramnopiranosido, ácido 3-O-metilelágico 3'-O-alfa-4''-O-acetilramnopiranosido (Kim y col., 2001). Además se han identificado triterpenos pentacíclicos con esqueleto oleano, ursano y lupano, entre ellos: la β -amirina, eritrodil, uvaol, los ácidos acetiloleanóico, acetilbetunóico, betunílico, ursólico, 23-hidroxiursólico *trans*-p-metoxicinamoiloxi-ursólico y compuestos metil *cis*-p-metoxicinamoiloxi-oleanolato, metil *cis*-p-metoxicinamoiloxi-ursolato y metil 11-alfa-metoxi-3-acetoxi-ursolato (Santos y col., 1997) y los diterpenos: cineol, pinocarveol, (-)-*trans*-pinocarveol y (-)-pinocarvona (Glasby, 1991).

Estudios farmacológicos

Los extractos de éter de petróleo, acetona, metanólico al 80% y acuoso obtenidos de *Eucalyptus globulus*, fueron evaluados en el modelo *in vitro* HET-CAM, todos los extractos fueron activos contra la inflamación (Brantner y col., 2003). El aceite obtenido a partir de las hojas frescas de *E. globulus*, contiene eucaliptol (1, 8 cineole), en un 70% w/w, es considerado como tóxico cuando se administra a una dosis de entre 0.05- 0.5 ml/kg del aceite (Hindle, 1994). El extracto hexánico de las partes aéreas de *E. globulus* en dosis de 200 mg/ml presentó actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* cepa H37Rv al ser evaluado por el micrométodo colorimétrico Alamar azul (datos no publicados Jiménez y col. 2003).

Gnaphalium sp DC.

El género *Gnaphalium* pertenece a la familia Compositae y en la mayor parte del país estas plantas son conocidas popularmente como gordolobo, papa-coni, tzompotonic, tlacochich. Las especies de gordolobo se usan de manera indistinta en el tratamiento de diversas afecciones, entre ellas están *G. attenuatum*, *G. semiamplexicaule*, *G. chartaceum*, *G. conoideum*, *G. oxphyllum*, *G. salicifolium* y *G. viscosum*. Son formas herbáceas que miden entre 10 y hasta 60 cm de altura; sus ramas y tallos son de color verde grisáceo o verde claro, aterciopeladas con abundantes vellosidades; tiene numerosas flores de color blanco o cremoso, dispuestas en cabezuelas que se agrupan en las puntas de las ramas, miden aproximadamente 1cm de diámetro, las flores desprenden un aroma dulzón característico. Crecen en regiones de climas templados y fríos, asociadas con vegetación perturbada (Aguilar y col., 1998). La planta es originaria de México, habita en clima templado entre los 2000 y 3000 msnm, se encuentre asociada a vegetación perturbada de pastizal, bosques de encino, de pino y mixto de pino-encino (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

La infusión de las flores o ramas del gordolobo se recomiendan en casos de tos o molestias de la garganta, también se usa como decocción y combinada otras plantas como ocote, bugambilia y capulín. El cocimiento de las flores se puede hacer tanto en agua como en leche y se recomienda tomarlo por las noches antes de dormir (Aguilar y col., 1998). Asimismo, se utiliza la planta para lavar heridas y granos, estimular la circulación sanguínea y para tratar varices y hemorroides (Argueta y col., 1994).

Composición química

A pesar de ser una de las plantas con mayor frecuencia de uso en el tratamiento de padecimientos respiratorios, la planta no ha sido abordada químicamente.

Estudios farmacológicos

Estudios realizados con las flores de *Gnaphallium semiamplexicaule* reportan que el extracto acuoso no es activo en las preparaciones de músculo liso traqueal *in vitro*, pero relaja la contracción espontánea del ileon de cobayo, de la rata, del perro y del conejo (Meckes y Mellado, 1986). En el perro, el extracto administrado vía endovenosa no alteró de manera significativa los

parámetros cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca), frecuencia respiratoria y la glucosa sanguínea. Asimismo, no se observaron efectos de sedación en el registro encefalográfico (Meckes y Mellado, 1986).

Justicia spicigera Shuldl.
Sinonimia científica: *Jacobina spicigera* (Scler.) L. H. Bayley; *Justicia atramentaria* Benth; *Sericographis mohintli* Nees; *Justicia mohintli* Hemsley; *Jacobina scarlatina* Blake. Especie que pertenece a la familia Acanthacea, recibe los siguientes nombres comunes: hierba púrpura, micle, muicle, mucle, muiltle, acanto. Planta arbustiva de 1 a 2 m de altura, abundantemente ramificada; las hojas, de 6 a 12 cm de largo, son opuestas, alargadas, de color verde oscuro y con vellosidades; inflorescencia axilar con flores rojas, tubulares, bilabiadas; frutos, capsulares con 2 a 4 semillas. El periodo de floración abarca los meses de marzo-agosto. *J. spicigera* es originaria de América y se extiende desde México hasta Colombia. En México crece de manera silvestre en los estados de Nayarit, San Luis Potosí, Veracruz, Chiapas y Yucatán; el empleo que tiene esta planta como recurso medicinal y como planta de ornato ha propiciado su cultivo en algunas zonas cálidas de los estados de Puebla y Estado de México (Argueta y col., 1994, Aguilar y col., 1994).

Usos medicinales

En México se utiliza la decocción de las partes aéreas de la planta (flores, hojas y ramas) para fortalecer y purificar la sangre (Aguilar y col., 1994 b). La infusión de las hojas se toma como agua de tiempo para tratar afecciones respiratorias como la tos, gripa y bronquitis. Otros empleos comunes que tiene la especie son para combatir la disentería, flujo menstrual excesivo, dolor de estómago, nervios (Bye y Linares, 1999), la inflamación producida por traumatismos (Ariza, 1999) y para bajar de peso (Aguilar y col., 1998).

Composición química

La información en la literatura científica señala la presencia del flavonoide canferitrina en las hojas de la planta (Euler y Alam, 1982) y tiramnósido de canferol. En la planta completa el β -sitosterol (Saldaña, 1992), además de las antocianinas delfinina y pelargonina (Brito y Pinto, 1997).

Estudios farmacológicos

El extracto hexánico de *Justicia spicigera* ha sido evaluado por sus propiedades antihelmínticas, es activa en un 91% de efectividad contra *Giardia duodenalis* (Ponce-Macotela M y col., 2001). El

extracto etanólico de las ramas presentó actividad contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Encarnación y Keer., 1991). El compuesto β -sitosterol identificado en el extracto hexánico de las hojas tiene efecto inhibitorio del edema plantar inducido con carragenina, durante la primer hora del proceso inflamatorio (Nava, 2002).

L *lantana hispida* Kunt.

Pertenece a la familia Verbenaceae, es conocida popularmente como morita negra, orégano de monte, hierba de cristo, salvarreal, salvia y salik chíli vet (Tzotzil). Planta de forma arbustiva de 1 a 2m de altura, con ramas pubescentes; hojas arrugadas y redondeadas, con los bordes ondulados; las flores son rosa pálido o crema, se encuentran en cabezuelas de color blanco. Frutos color blanco-rojizo. Es originaria de México, habita en climas cálidos y semicálidos entre los 297 y 2700 msnm, se encuentra asociada a milpas y cafetales. Se distribuye principalmente en las localidades del Estado de Chiapas (Fichas Herbario IMSSM, González 599, 412, Santiz 1006 y 102, López 501; Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En el estado de Chiapas los Tzotziles usan la decocción de la raíz para tratar problemas digestivos como la diarrea, disentería, vómito e indigestión (Berlín y col., 1996b). La planta también se utiliza para combatir padecimientos respiratorios, dolor de riñones, dolor al orinar y dolor de muelas; la raíz hervida se toma en casos de dolor estomacal (Fichas Herbario IMSSM, González 599, 412, Santiz 1006 y 102, López 501). *Lantana hispida* es utilizada como analgésico, para tratar las heridas y torceduras, en estos casos se hierven unas cuantas ramas en un litro de agua y se bebe el té para calmar el dolor; después del parto se baña a la mujer con la infusión de las ramas secas o frescas de la planta (Chino y Jáquez, 1986).

Composición química

Del extracto hexánico se aislaron triterpenoides pentacíclicos con núcleos oleananos y β -sitosterol (Jiménez y col., 2004).

Estudios farmacológicos

En estudios recientes se ha evaluado la actividad antimicobacteriana del extracto hexánico y se han aislado una serie de triterpenos que son responsables de dicha actividad (Deena y Thoppil, 2000; Jiménez y col., 2003 a,b). La valoración farmacológica del extracto metanólico de las hojas

de *L. hispida* mostró actividad contra *Staphylococcus aureus* (Berlín y Berlín, 1996a) y el extracto acuoso tuvo baja actividad inhibitoria en el modelo de edema plantar inducido con carragenina en la rata (David, 2002).

L *ippia dulcis* Trev.

Sinonimia científica: *Phyla scaberrima* (Juss) Molenke; *Zapania scaberrima* Juss; *Phyla dulcis* (Trev.) Moldenke. Pertenece a la familia Verbenácea, recibe los siguientes nombres comunes, hierbabuena dulce, hierba dulce, orégano grueso. Hierba erecta o a veces postrada sobre el suelo, de 40 a 60cm de altura. Tiene las hojas con la parte central más ancha, de apariencia arrugada y muy aromática. Los agrupamientos de las flores blancas se encuentran en la unión del tallo con las hojas. Los frutos están encerrados en un cáliz persistente. Es originaria de América, se presenta en climas cálido y semicálido desde el nivel del mar hasta los 1800 msnm. Habita en terrenos de cultivo abandonados, también asociada a bosques tropicales subperennifolio y perennifolio (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En los estados de Morelos, Oaxaca, Puebla, y Veracruz se utiliza principalmente la infusión o decocción de *Lippia dulcis* para tratar la tos. También se indica su uso en problemas asociados al aborto, cólico estomacal, diarrea, dolor estomacal, frialdad y para arrojar lombrices. Como cataplasma se usa para calmar el dolor de oídos, para el “catarro pegado”, dolor de vientre, golpes, heridas, frialdad de la menstruación y como pectoral en casos de dolor de pecho (Aguilar y col., 1994a; Argueta y col., 1994).

Composición química

Las partes aéreas de la hierba dulce contienen un aceite esencial en el cual se han identificado los monoterpenos borneol, delta-cadineno, alcanfor, 6-metil-hepta-5-en-2-ona, limoneno, linalol, mirceno, alfa y beta pineno, alfa-terpineol y terpinoleno; las hojas y flores contienen el sesquiterpenoide (+)-4-β-hidroxihernandulcina (Kaneda y col., 1992) y en las hojas se detectan la (+)-hernandulcina y (+)-epihernandulcina (Compadre y col., 1985; 1986; Glasby, 1991).

Estudios farmacológicos

El estudio *in vitro* del extracto etanólico de *Lippia dulcis*, mostró actividad contra bacterias responsables de infecciones respiratorias y gastrointestinales (Cáceres y col., 1991; Cáceres y col., 1993).



Oenothera rosea Ait.

Sinonimia científica: *Hartmannia rosea* G. Don., *H. virgata* Spach., *Oenothera purpurea* Lam., *O. rubra* Cav., *O. virgata* Ruiz y Pavón. Pertenece a la familia Onagraceae, es conocida popularmente como hierba del golpe, amapola de campo, árnica, cáncer lisa, zapotillo, sinvergüenza, sal apun mogol (tzolzil) y tzajal akan (tztetzal). 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. Habita en regiones de bosques de pino-encino y bosques de juníperus; usualmente se encuentra entre los 2200-2700 msnm. En México la planta se distribuye en los estados de Hidalgo, México, Puebla, Chiapas, Oaxaca, Chihuahua, Durango, Guerrero, Jalisco y Michoacán (López, 1988; Fichas herbario IMSSM, Gómez 230, Santíz 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).

Usos medicinales

Entre los mexicanos, *Oenothera rosea* es una planta medicinal de uso frecuente para tratar los golpes; la decocción de la planta se aplica localmente en la parte inflamada (cataplasma) y la infusión se toma con los alimentos (Herbario IMEPLAM, IMSSM; Valdéz y col., 2001; López, 1988). Para aliviar los síntomas provocados por “bilis” (síndrome de filiación cultural) se hace un preparado con la decocción de *O. rosea* en combinación con hojas de ruda, cogollo de piña, hojas de estafiate, hierba de la víbora y hojas de tomate. En caso de “coraje”, dolor estomacal y dolor de corazón, se toma la decocción de las hojas de la planta (López, 1988). En Oxchuc, Chiapas las hojas y la raíz son utilizadas para combatir la diarrea y otras afecciones de origen intestinal (López, 1988; Fichas Herbario IMSSM, Gómez 230, Santíz 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).

Composición química

Sobre *O. rosea* no se encontraron reportes referentes a la composición química. Existe información química sobre la especie *O. biennis* que señala la presencia de ácidos grasos poliinsaturados, elagitaninos, oenoteína y ácidos linoleícos (Alonso, 2001; Taniguchi y col., 1998 y 2002).

Estudios farmacológicos

El extracto metanólico de *Oenothera rosea*, especie que es utilizada por la población mexicana para tratar diversos padecimientos involucrados en el proceso inflamatorio, presentó 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 hr) del proceso (David, 2002).

P*sidium guajava* L.

Sinonimia científica: *Psidium pomiferum* L.; *Psidium pyriferum* L. Pertenece a la familia Myrtacea algunos de los nombres comunes con que se conoce son: guava, guayabilla, guayabo, guayabo morado. Arbusto o árbol de 4-10m de altura con la corteza lisa y de color café. Tiene las hojas duras, más anchas en su punta que en el centro y por la parte del envés la hoja es vellosa y con los nervios realzados. Las flores son solitarias, blancas o cremosas y olorosas con muchos estambres. Sus frutos son globosos, con olor fragante y la pulpa es de color amarillo o rosa, con numerosas semillas. Originaria de los trópicos europeos, se localiza en climas cálido, semicálido, semiseco, seco y templado, desde el nivel del mar hasta los 2500m. Cultivada en huertos familiares, a orillas de caminos o de riachuelos, asociada a vegetación perturbada en dunas costeras, bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio, perennifolio y subperennifolio, bosque espinoso, matorral xerófilo de tipo subtropical, pastizal, bosque mesófilo de montaña, bosque de encino, de pino, y mixto de encino-pino (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

El uso de las hojas, raíces y corteza del guayabo para combatir la diarrea y la disentería se remonta a la época prehispánica. Se ha descrito que en la actualidad es utilizada con frecuencia en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales principalmente la diarrea. El tratamiento consiste en hacer una cocción o infusión con las hojas del guayabo y administrarlo oralmente para el caso de la disentería, en el cual se presenta dolor estomacal, escalofrío, cólicos, heces aguadas. El fruto cuando se come en ayunas o preparado en cocción actúa como desparasitante. Entre los padecimientos que son tratados con la infusión o cocción de las hojas aplicada en forma local en lavados, enjuagues o cataplasmas, están la caída del cabello, exceso de grasa en el cuero cabelludo, granos, salpullido, jotes, acné, prurito, sarampión, escarlatina y sarna (Argueta y col., 1994)

Composición química

El aceite esencial de las hojas frescas es rico en cariofileno, nerolidiol, 3-bisaboleno, aromandreno y p-selineno. Al igual que otras de las especies del género, *Psidium guajava* contiene compuestos polifenólicos, varios flavonoides glicosilados, entre ellos 8,3'-dimetoxi gossipetina y glicósidos de quercetina, además de las agliconas canferol, quercetina, miricetina y guaijavarina. Asimismo, contiene metil galato, los ácidos elágico, gálico y caféico (Ross, 1999). En la planta también se han detectado el β -sitosterol, ácidos triterpenoides pentacíclicos (ácido guavanólico), uvaol, ácido oleanólico y ursólico (Begum y col., 2002; 2004). Del extracto hexánico se aislaron el óxido de cariofileno, β -selineno y escualeno (Meckes y col., 1996).

Estudios farmacológicos

La administración intraperitoneal de una fracción del extracto metanólico de las hojas de *Psidium guajava* produjo efectos opioides, incluyendo signo de Straub, catalepsia y analgesia (Lutterodt y Maleque, 1988). El extracto del fruto administrado intraperitonealmente a ratas en una dosis de 50 mg/kg tuvo actividad analgésica en el modelo de las contorsiones, el mismo extracto administrado intraperitonealmente en dosis de 100 mg/kg presentó actividad antiinflamatoria en los modelos de edema plantar inducidos con carragenina y formaldehído (Hussam, T.S y col. 1995); el extracto etanol/agua (1:1) de las partes aéreas de la planta administrado intraperitonealmente a ratones en dosis de 0.094mg/kg fue inactivo en el modelo algesiométrico de presión de la cola (Dhawan, B.N. y col 1977); la actividad antibacteriana del extracto etanólico de *Psidium guajava* fue demostrada *in vitro* contra enterobacterias causantes de enfermedades gastrointestinales (Cáceres y col., 1993). La administración vía oral de quercetina, extraída de *Psidium guajava*, mostró una disminución en la duración del dolor abdominal en pacientes adultos con diarrea infecciosa (Lozoya y col., 2002). A la especie se le han descrito diversas actividades biológicas: anticonvulsivante, antihiperlipémica, antipirética, antiespasmódica, antiviral, citotóxica y otras (Ross, 1999).

R*ubus coriifolius* Focke

Esta especie pertenece a la familia Rosaceae, es conocida popularmente como zarzamora silvestre. Entre los Tzetzales es conocida como makvm, makum, tzajal makum y pili sat makum. Es una enredadera con tallos que abarcan los 10m de largo, ramas espinosas, hojas alternas con cinco divisiones que se extienden a lo largo (5 a 10 cm) y ancho (3 a 5 cm). Flores en racimos, de color blanco o rosa, el fruto esta constituido por varias esferas unidas en un receptáculo y su color va del rojo al negro. Su distribución abarca desde México hasta Guatemala; localizándose en los estados de Michoacán, Veracruz, Morelos y Chiapas. Crece en zonas de clima templado a lluvioso en bosques de pino o sobre las cañadas entre los 1500-2400 msnm (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

La especie se usa con mayor frecuencia entre las comunidades indígenas de América, se utiliza la infusión de la raíz de *R. coriifolius* para tratar padecimientos como la diarrea simple o con sangre. La decocción de la planta entera es empleada contra la diarrea y la de la hoja, para combatir los excesos de tos. Con menor frecuencia se usa la planta para combatir las infecciones de los dientes y garganta, también existen reportes sobre sus propiedades para contrarrestar el vómito (Berlin y Berlin, 1996a)

Composición química

Del extracto diclorometano-metanol de las partes aéreas de *R. coriifolius* se han aislado dos flavan-3-oles: (-)-epicatequina y (+)-catequina; el triterpeno pentacíclico nigaichigósido, el β -D-glucosido β -sitosterol, el flavonoide viperina, los polifenoles ácido gálico y ácido elágico así como glucosa (Alanís, 2000).

Estudios farmacológicos

La actividad antiprotozoaria de esta especie ha sido ampliamente demostrada. El extracto diclorometano-metanol (1:1) resultó activo contra los protozoarios *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* con una CI_{50} de 72.42 μ g/ml y de 78.82 μ g/ml respectivamente (Calzada y col., 1998). La epicatequina, compuesto obtenido del extracto de las partes aéreas de *Rubus coriifolius*, es el principal responsable de la actividad contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* causantes de infecciones gastrointestinales (Alanís y col., 2003). Las propiedades antibacterianas y antifúngicas del extracto contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* han sido también reportadas (Meckes y col., 1995). El extracto diclorometano-metanol de *R. coriifolius* mostró actividad sobre la inhibición del edema plantar inducido con carragenina (Nava, 2002). En la literatura se reporta la actividad antinociceptiva y antiinflamatoria del ácido niga-ishigósido aislado en otras especies de *Rubus* (Choi y col., 2003).

Sphaeralcea angustifolia (Cav.) G. Don

Pertenece a la familia Malvaceae, recibe los nombres populares de cordón, hierba del negro, hierba de vara de San José, pintapan y tlixihitl (náhuatl). Planta herbácea erecta de 0.50-1.5 m de altura; hojas alternas lanceoladas, angostas y rugosas de 8-10 cm de longitud, bordes ondulados en ocasiones con lóbulos más grandes; flores sésiles moradas o rosadas de 1-2

cm acomodadas en grupos formando un racimo angosto. El fruto se encuentra incluido en el cáliz redondo dividido en 10 a 16 partes iguales. Crece en clima semiseco, seco y templado entre los 1890 y 3900 msnm, asociada a matorral xerófilo, pastizal, bosques de pino-encino y terrenos agrícolas abandonados (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En el Valle del Mezquital Hidalgo, se bebe una infusión de la raíz para limpiar los riñones, el mismo preparado se utiliza para limpiar la matriz en caso de aborto; en el Estado de México, también se toma la infusión de la raíz, pero se utiliza como emoliente (Aguilar y col., 1994a). A sí mismo se ha reportado el uso de la planta para el tratamiento de la hinchazón ocasionada por golpes, en este caso se machaca la planta entera con aceites y se frota la zona afectada. El cocimiento de *S. angustifolia* con otras plantas es utilizado a manera de agua de tiempo para tratar la diarrea crónica (Argueta y col., 1994).

Composición química

No existe en la literatura reportes con relación a los constituyentes en esta especie.

Estudios farmacológicos

El extracto clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* mostró actividad inhibitoria en el edema plantar inducido con carragenina en rata tanto en la fase aguda como en la fase tardía (David, 2002; Nava, 2002)); el mismo extracto presentó una importante actividad inhibitoria sobre el edema plantar inducido con carragenina en animales pretratados con adyuvante de Freund completo, el efecto fue mayor en la fase prolongada del edema y con dosis repetidas del extracto se alcanza un 78% de inhibición (Salazar, 2003).

V *erbena carolina* L.

Sinonimia científica: *Verbena caroliniana* L, *Verbena biserrata* Kunth, *Verbena polystachya* Kunth, *Verbena mollis* Mart y Galeotti, *Verbena veronicaefolia* Kunth. Pertenece a la familia Verbenaceae, es conocida como ajeno grande, berbena, chilillo chino, hierba de San Juan, hierba lengua de perro, nardo de campo, poleo negro, verbena corriente, verbena del perro, verbena grande. Es una hierba de 30 a 70 cm de altura, cuyos tallos en ocasiones son ramificados y cubiertos de pelos. Las hojas son mas largas que anchas, poco onduladas y con el borde escasamente dentado, las flores son espigadas de color rosa-morado ubicadas en la parte terminal

de la planta. Planta originaria de Norte y Centro América, presente en climas cálido, semicálido, semiseco y templado desde el nivel del mar hasta los 3900msnm. Crece en terrenos de cultivo y comúnmente en sitios perturbados con vegetación acuática de *Oenothera* y *Cyperus*, bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio y perennifolio, matorral xerófilo de montaña, de encino, de pino y mixto de pino-encino (Argueta y col., 1994).

Usos medicinales

En los estados de Aguascalientes, Chiapas, Guerrero, Jalisco, Edo. México, Michoacán, Puebla y Veracruz, la infusión con la planta entera es frecuentemente empleada para tratar la “bilis”, también se indica medicinalmente para malestares de tipo digestivo como vómitos, diarrea, calor de estómago, disentería, granos en la boca y también se emplea como purgante. Otros usos son dolor de muelas, paludismo, nervios, amigdalitis, reuma, calentura, en diversos padecimientos renales como inflamación de los riñones, para disolver piedras en la vejiga, diurético y cuando se tiene dificultad al orinar (Argueta y col., 1994). En uso externo la verbena suele emplearse en lavados para aliviar punzadas en la cabeza, mantener el cabello saludable, salpullido, golpes e infecciones de la piel y en baños de asiento contra infecciones. La infusión de la raíz se utiliza para los granos y heridas.

Composición química

En un estudio realizado con material vegetal obtenido en México se describe la presencia de dos iridoides, el hastatósido y la verbenalina en las partes aéreas (Milz y Rimpler, 1979).

Estudios farmacológicos

La *V. carolina* es una planta originaria de México de uso frecuente y muy antiguo en nuestro país, desafortunadamente no existen estudios farmacológicos que validen sus aplicaciones terapéuticas tradicionales.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y CONCEPTOS

Alodinia: Dolor debido a un estímulo que normalmente no es doloroso

Analgesia: Ausencia de dolor ante un estímulo que normalmente es doloroso.

Estímulo nociceptivo: estímulo que daña un tejido normal.

Hiperalgnesia o hiperalgnesia: Sensibilidad excesiva ante un estímulo doloroso.

Hiperestesia: Aumento o exageración de la sensibilidad ante un estímulo.

Hipoalgnesia: Respuesta disminuída ante un estímulo que normalmente es doloroso.

Hodología: Rama de la neurología que estudia las vías nerviosas.

Neurogénico: Tipo de dolor ocasionado por el daño del tejido neuronal.

Neuropático: Es el dolor crónico severo que se produce por la disfunción de un nervio afectando la vía sensorial (daño de un nervio periférico).

Nocicepción: Percepción de estímulos nocivos.

Nociceptivo: Dolor que se asocia con la estimulación de los nociceptores.

Nociceptor: Receptor especialmente sensible a estímulos nociceptivos.

Nociceptores polimodales: En su mayoría son fibras C no-mielinizadas cuyas terminaciones responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos.

Nocifensor: Fibras aferentes encargadas de la defensa local contra estímulos nocivos, liberan sustancias químicas estimuladoras de los nociceptores.

Psicogénico: se asocia con el estímulo nociceptivo, daño al tejido neuronal, disfunción neuronal o factores psicológicos.

Umbral doloroso: la mínima sensación que se reconoce como dolorosa.

(Paeile y Saavedra, 1990; Calixto y col., 2000).

ABREVIATURAS

AA	ácido araquidónico
HOAc	ácido acético
AAS	ácido acetilsalicílico
AINE	antiinflamatorios no esteroideos
CB1	receptor canabinoide
COX	enzima ciclooxigenasa
LB ₄	leucotrieno B ₄
ME	médula espinal
MPE	“maximum possible effect”
PGs	prostaglandinas
RTX	resinoferatoxina
SNC	sistema nervioso central
VR1	receptores vanilloides

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar A, Camacho JR, Chino S, Jacquez P, López ME. (1994a). Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social. Información Etnobotánica. IMSS, México.
- Aguilar A, Camacho JR, Chino S, Jacquez P, López ME. (1994b). Plantas Medicinales del Herbario IMSS. Cuadros Básicos por Aparatos y Sistemas del Cuerpo Humano. Tomo I. IMSS, México.
- Aguilar A, Camacho JR, Chino S, Jacquez P, López ME. (1998). Plantas Medicinales del Herbario IMSS. Su Distribución por Enfermedades. IMSS, México, pág. 54.
- Alanís RAD. (2000). (-)-Epicatequina, Principio con Actividad Antiprotozoaria *in vitro* Contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* Obtenido de las Partes Aéreas de *Rubus coriifolius* Focke (Rosaceae). Tesis de maestría en Ciencias Química Farmacéutica (Farmacia), Facultad de Química, UNAM, México.
- Alanís RAD, Calzada F, Cedillo-Rivera R, Meckes M. (2003). Antiprotozoal activity of the constituents of *Rubus coriifolius*. *Phytother. Res.* 17: 681-682.
- Alonso J. (2001). Aplicación de los Fitofarmacos 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, págs. 79-88.

- Argueta VA, Cano AL, Rodarte ME. (1994). Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Instituto Nacional Indigenista (INI). Tomos I-III.
- Ariza MA. (1999). Presencia Del Muicle (*Justicia spicigera* Schltsl.) en la Herbolaria Mexicana. Tesis licenciatura. ENEP Iztacala. UNAM, México.
- Arrieta J, Benitez J, Flores E, Castillo C, Navarrete A. (2003). Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of *Amphipterygium adstringens*; role of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide and capsaicin-sensitive neurons. *Planta Med.* 69:905-909.
- Atta AH, Alkofahi A. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 60: 117-124.
- Begley MJ, Hewlett MJ, Knight DW. (1989). Revised structures for guaianolide α methylenebutyro-lactones from feverfew. *Pythochemistry.* 28: 940-943.
- Begum S, Hassan SI, Siddiqui BS, Shaheen F, Nabeel GM, Gilani AH. (2002). Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *Phytochemistry.* 61: 399-403.
- Begum S, Hassan SI, Ali SN, Siddiqui BS. (2004). Chemical constituents from the leaves of *Psidium guajava*. *Nat. Prod. Res.* 8: 135-140.
- Benyhe S. (1994). Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Sci.* 55: 969-979.
- Berlin EA, Berlin B. (1996a). Medicinal Ethnobiology of the Highland Maya of Chiapas, México. The Gastrointestinal Diseases. Princeton University Press, U.S.A.

- Berlín EA, Berlin B, Lozoya X, Meckes M, Tortoriello J, Villareal ML. (1996b). Two Boundaries, Power and Knowledge. In: Naked Science Anthropology Inquiry. (Ed.) Nadey, L. Routledge, U.S.A.
- Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Klein S, Riggins CW, Rister RS. (1998). The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Ed. American Botanical Council. Austin, Texas. pp 83-84, 120-121.
- Boissier AJ. (1956). A new alternative method of *hot plate* for determining loss of pain sensation. J. Pharmacol. Exp. Therap. 69: 44-49.
- Bork PM, Schmitz ML, Kuhnt M, Escher C, Heinrich M. (1997). Sesquiterpene lactone containing Mexican Indian medicinal plants and pure sesquiterpene lactones as potent inhibitors of transcription factor NF-kappaB. Febs. Lett. 402: 85-90.
- Brantner AH, Asres K, Chakraborty A, Tokuda H, Mou XY, Mukainaka T, Nishino H, Stoyanova S, Hamburger M. (2003). Crown gall a plant tumour with biological activities. Phytother. Res. 17: 385-390.
- Brink EE, Pfaff DW. (1980). Vertebral muscles of the back and tail of the albino rat (*Rattus norvegicus albinus*). Brain Behav. Evol. 17: 1-47.
- Brito Q, Pinto CE. (1997). Antocianinas presentes en *Justicia spicigera* Schltsl. Rev. Mex. Cienc. Farmac. 28: 162-165.
- Brownstein MJ. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 90: 5391-5393.
- Burstein S. (1997). Marijuana as a medicine. Nature. 386: 320

- Bye R, Linares E. (1999). Plantas Medicinales del México Prehispánico. *Arqueología Mexicana*. VII (39): 4-13.
- Cáceres A, Alvarez AV, Ovando AE, Samayoa BE. (1991). Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 1. Screening of 68 plants against gram-positive bacteria. *J. Ethnopharmacol.* 31: 193-208.
- Cáceres A, Fletes L, Aguilar L, Ramírez O, Figueroa L, Taracena AM, Samayoa B. (1993). Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. *J. Ethnopharmacol.* 38: 31-38.
- Calixto JB, Beirith A, Ferreira J, Santos ARS, Filho VC y Yunes RA. (2000). Review article. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother. Res.* 14: 401-418.
- Calzada F, Alanís RAD, Meckes M, Tapia-Contreras A, Cedillo-Rivera R. (1998). *In vitro* susceptibility of *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* of some medicinal plants used by the people of southern Mexico. *Phytother. Res.* 12: 70-72.
- Cashman JN. (1996). The mechanism of action of NSAID's in analgesia. *Drugs.* 52: 13-23.
- Carr DB, Goudas LC. (1999). Acute pain. *Lancet.* 353: 2051-2058.
- Carrol MN. (1959). The effect of injury in nociceptive tests employed in analgetic assays. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 123: 48-57.

- Ceraso OL. (1994). Los Analgésicos Antitérmicos: Bases para el Empleo Racional de Aspirina, Dipirona, Paracetamol e Ibuprofeno. López Libreros Editores, Buenos Aires, Argentina.
- Chandler RF, Hooper SN, Harvey MJ. (1982). Ethnobotany and phytochemistry of yarrow, *Achillea millefolium*, Compositae. Econ. Bot. 36: 203-223.
- Chino VS, Jácquez RMP. (1986). Contribución al Conocimiento de la Flora Medicinal de Quimixtlán, Puebla. Tesis profesional. Iztacala, UNAM, Edo. México.
- Choi J, Lee KT, Ha J, Yun SY, Ko CD, Jung HJ, Park HJ. (2003). Antinociceptive and antiinflammatory effects of niga-ichigoside F1 and 23-hydroxytormentonic acid obtained from *Rubus coreanus*. Biol. Pharm. Bull. 2003 Oct;26(10):1436-41.
- Clissold SP. (1986). Aspirin and related derivatives of salicylic acid. Drugs. 32: 8-26.
- Collier HO, Dinneen LC, Johnson CA, Schneider C. (1968). The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in mouse. Br. J. Pharmacol. 32: 295-310.
- Compadre CM, Pezzuto JM, Kinghorn AD, Kamath SK. (1985). Hernandulcin: an intensely sweet compound discovered by review of ancient literature. Science. 227:417-9.
- Compadre CM, Robbins EF, Kinghorn AD. (1986). The intensely sweet herb, *Lippia dulcis* Trev. historical uses, field inquiries, and constituents. J. Ethnopharmacol. 15: 89-106.

- D'Amour FE, Smith DL. (1941). A method for determining loss of pain sensation. J. Pharmacol. Exp. Therap. 72: 74-79.
- Danneman PJ, Kiristsy-Roy JA, Morrow TJ y Casey KL. (1994). Central delay of the laser-activated tail-flick reflex. Pain 58: 39-44.
- David RAD. (2002). Actividad Antiinflamatoria de los Extractos de Siete Plantas Medicinales y del Acido Nordihidroguayarático, Compuesto Activo del Extracto de *Larrea tridentata* (DC.) Cov. Tesis licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México.
- De Heluani CS, De Lampasona MP, Catalán CAN, Goedken VL, Gutiérrez AB, Herz W. (1989). Guaianolides, heliangolides and other constituents from *Stevia alpina*. Phytochemistry. 28: 1931-1935.
- Deena MJ, Thoppil JE. (2000). Antimicrobial activity of essential oil of *Lantana camara*. Fitoterapia 71: 453-455.
- Dewan S, Sangraula H, Kumar VL. (2000). Preliminary studies on the analgesic activity of latex of *Calotropis procera*. J. Ethnopharmacol. 73: 307-311.
- Dhawan BN, Patnaik GK, Rastogi RP, Singh KK y Tandon JS. (1977). Screening of Indian plants for biological activity. Indian J. Exp. Biol. 15: 208-219.
- Duke JA. (1985). Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press. U. S. A. pp 5-6, 185-186.
- Eckhardt ET, Cheplovitz F, Lipo N y Govier WM. (1958). Etiology of chemically induced writhing in mouse and rat. Proc. Soc. Biol. Med. 98: 186-188.

- Eddy NB, Leimbach D. (1953). Synthetic analgesic: II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 107: 385-393.
- Emele JF, Shanaman J. (1963). Bradykinin writhing: a method for measuring analgesia. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 114: 680-682.
- Encarnación DR, Keer GS. (1991). Antimicrobial screening of medicinal plants from Baja California Sur, Mexico. *J. Ethnopharmacol.* 31: 181-192.
- Euler KL y Alam M. (1982). Isolation of kaempferitrin from *Justicia spicigera*. *J Nat. Prod.* 45: 211-212.
- Fernández RJ. (2003). Valoración del Efecto Cicatrizante del Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en Lesiones Cutáneas de Rata Wistar. Departamento de Farmacia, Facultad de Química UNAM. México DF.
- Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. (1989). The medicinal uses of *Cannabis* and its constituents. *Phytother. Res.* 3: 219-231.
- Gao F, Miski M, Mabry TJ. (1986). 11, 13-oxygenated-sesquiterpene lactones from *Bartlettina karwinskiana*. *Phytochemistry.* 25: 1231-1233.
- Geissman TA. (1970). Sesquiterpene lactones of *Artemisia*— *A. verlotorum* and *A. vulgaris*. *Phytochemistry.* 9: 2377-2381.
- Glasby JS. (1991). Dictionary of Plants Containing Secondary Metabolites. Taylor and Francis, London, UK.
- Goldberg AS, Mueller EC, Eigen E, Desalva SJ. (1969). Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium* (Compositae). *J. Pharm. Sci.* 58:938-941.

- González EE, Delgado JN. (1962). Phytochemical investigation of *Amphipterygium adstringens*. J Pharm Sci. 51:786-90.
- Gromek D, Kisiel W, Stojakowska A, Kohlmunzer S. (1991). Attempts of chemical standardizing of *Chrysanthemum parthenium* as a prospective antimigraine drug. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 43: 213-217.
- Guajardo AE, (2001). Estudio Químico y Evaluación de la Actividad Antiinflamatoria del Extracto Metanólico de *Achillea millefolium*. Tesis Licenciatura. Facultad de Química, UNAM, México.
- Hammond DL. (1989). Inference of pain and its modulation from simple behaviors. In: Issues in Pain Measurement: Advances in Pain Research and Therapy. (Chapman CR and Loeser JD, Eds). Vol.12, pp 69-91, Raven Press, New York.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman AG. (1996). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Analgésicos, Antipiréticos, Antiinflamatorios y Fármacos Antigotosos. Ed. Insel PA. McGraw-Hill, Interamericana, Vol I, pág. 661-731.
- Hayes NA, Foreman JC. (1987). The activity of compounds extracted from feverfew on histamine release from rat mast cells. J. Pharm. Pharmacol. 39: 466-470.
- Hindle RC. (1994). *Eucalyptus* oil ingestión. N. Z. Med. J. 107: 185-186.
- Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. (1998). Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. Br. J. Anaest. 81: 77-84.

- Hussam TS, Nasralla NH, Chaudhuri AKN. (1995). Studies on the antiinflammatory and related pharmacological activities of *Psidium guajava*. A preliminary report. *Phytother. Res.* 9: 118-122.
- Holzer P. (1991). Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* 43: 143-201.
- Hoult JRS, Pang LH, Bland- Ward BA, Forder RA, Williams CA, Harborne JB. (1995). *Pharm Sci.* 1: 71.
- Iverssen LL, Jessel T. (1986). Química del cerebro. En: *El Cerebro. Libros de Investigación y Ciencia.* Edit. Prensa Científica, pág. 85-96.
- Jain NK, Kulkarni SK. (1999). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.* 68: 251-259.
- Jiménez AA, Meckes M, Ramírez R, Torres J, Luna HJ. (2003 a). Activity against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexican Plants used to treat respiratory diseases. *Phytother. Res.* 17: 903-908.
- Jiménez AA, Meckes M, Torres J, Luna HJ, Pereda R. (2003 b). Antimycobacterial compounds from *Lantana hispida* (Verbenaceae). *Phytother. Res.* (enviado).
- Johnson ES, Kadam NP, Hylands VM, Hylands PJ. (1985). Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br. Med. J.* 291: 59-573.
- Jürgens UR, Stober M, Vetter H. (1998). Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes *in vitro*. *Eur. J. Med. Res.* 3: 508-510.

- Kaneda N, Lee IS, Gupta MP, Soejarto DD, Kinghorn AD. (1992). (+)-4 beta-hydroxyhernandulcin, a new sweet sesquiterpene from the leaves and flowers of *Lippia dulcis*. *J.Nat. Prod.* 55:1136-1141.
- Kawakita K y Funakoshi M. (1987). A quantitative study on the tail-flick test in the rat. *Physiol. Behav.* 39: 235-240.
- Keil GJ, Delander GE. (1995). Time-dependent antinociceptive interactions between opioids and nucleotide transport inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274: 1387-1392.
- Kim JP, Lee IK, Yun BS, Chung SH, Shim GS, Koshino H, Yoo IC. (2001). Ellagic acid rhamnosides from the stem bark of *Eucalyptus globulus*. *Phytochemistry* 57: 587-591.
- Koster R, Anderson M, de Beer EJ. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* 18: 412.
- Lanhers MC, Fleurentin J, Dorman P, Mortier F, Pelt JM. (1990). Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta*. *Planta Med.* 57: 225-231.
- Lalonde RT, Wong CF, Hofstead SJ, Morris CD, Gardnet LC. (1980). N-(2-methylpropyl)-(E,E)-2,4-decadienamide: a mosquito larvicide from *Achillea millefolium*. *J. Chem. Ecol.* 6: 35-48.
- Leal LK, Ferreira AA, Bezerra GA, Matos FJ, Viana GS. (2000). Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilatador activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. *J. Ethnopharmacol.* 70:151-159.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. (2001). Animal models of nociception.

- Pharmacol. Rev. 53: 597-652.
- Lemberger L. (1980). Potential therapeutic usefulness of marijuana. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20: 151-172.
- Loeser JD, Melzack R. (1999). Pain: an overview. Lancet. 353: 1607-1609.
- López VME. (1988). Contribución Etnobotánica en Plantas Medicinales Utilizadas por dos Grupos Etnicos de Mecapalapa, Municipio de Pantepec, Puebla. Tesis Licenciatura. Iztacala, UNAM, Edo. de México.
- Lozoya X, Reyes-Morales H, Chávez-Soto MA, Martínez-García MC, Soto-González Y, Doubova SV. (2002). Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. J. Ethnopharmacol. 83: 19-24.
- Luján M, Rodríguez R. (1981). Pharmacological characterization of opiate physical dependence in the isolated ileum of the guinea-pig. Br. J. Pharmacol. 73: 859-866.
- Lutterodt GD, Maleque A. (1988). Effects on mice locomotor activity of a narcotic-like principle from *Psidium guajava* leaves. J. Ethnopharmacol. 24: 219-231.
- McCormack K. (1994). The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drgs and the dissociation between their anti-inflammatory effects. Drugs. 47: 28-45.
- McCutcheon AR, Ellis SM, Hancock REW, Towers GHN. (1992). Antibiotic screening of medicinal plants of the native british Columbian native peoples. J. Ethnopharmacol. 37: 213-223.

- Malagon F, Vázquez J, Delgado G, Ruíz A. (1997). Antimalaric effect of an alcoholic extract of *Artemisia ludovisiana* ssp. *Mexicana* in a rodent malaria model. *Parassitologia*. 39: 3-7.
- Malmberg AB, Yaksh TL. (1992). Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263:136-146.
- Martínez-Vázquez M, Ramírez ATO, Lastra AL, Bye R. (1998). A comparative study of analgesic and antiinflammatory activities of pectolinarin isolated from *Cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Bluddleia cordata*. *Planta Med.* 64: 134-137.
- Mata R, Calzada F, Navarrete A, del Río F, Delgado G. (1991). Long-chain phenols from the bark of *Amphypterygium adstringens*. *J. Ethnopharmacol.* 34: 147-154.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. (1990). Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561-564.
- Matsumoto C. Nickander R. (1967), Epinephrine-induced writhing in mice. *Fed. Proc.* 26: 619.
- Meckes M, Calzada F, Tortoriello J, González JL. (1996). Terpenoids isolated from *Psidium guajava* hexane extract with depressant activity on Central Nervous System. *Phytother. Res.* 10: 600-603.
- Meckes M, Calzada F, Torres J, Cedillo-Rivera R. (2000). Tendencias en la investigación de plantas medicinales. En: *El Manejo de los Fitofármacos en*

- el Nuevo Milenio. (Eds.) Lozoya X, Gómez E. 4 Simposio 4, IMSS-Farmasa Schwabe, México.
- Meckes M, Villareal Ma.L, Tortoriello J, Berlín B, Berlín EA. (1995). Antimicrobiological evaluation of medicinal plants used by the Mayan people of Southern Mexico. *Phytother. Res.* 9: 244-250.
- Meckes M, Mellado CV. (1986). Pharmacological screening of plants popularly used for the treatment of cough. *Fitoterapia* 5: 365-370.
- Merskey H, Bogduk N. (1994). In *Classification of Chronic Pain*. IASP Press: Seattle; 209-214.
- Milz S y Rimpler H. (1979). Iridoids in *Verbena* and some others Verbenoideae. *Z. Natürf. Ser. C.* 34: 319-329.
- Min RK, Hwang YB, Lim HS, Kang BS, Oh GJ, Lee J, Kang S-H, Lee S-K, Ro S-J, Kim Y. (1999). (-)-Epiatzelechin: ciclooxigenase-1 inhibitor and antiinflammatory agent from aerial parts of *Celastrus orbiculatus*. *Planta Med.* 65: 460-462.
- Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P. (1994). ORL1, a novel member of the opioid receptor family: cloning, functional expression and localisation. *FEBS Lett.* 341: 33-38.
- Montanari T, de Carvahlo JE, Dolder H. (1998). Antiespermatogenic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. *Contraception* 58: 309-313.
- Murray WJ, Miller JW. (1960). Oxytocin-induced "cramping" in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 128: 372-379.

- Mutschler E, Derendorf H. (1995). Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects. Edit. Medpharm Scientific Publishers. pp 149-150.
- Nava AV. (2002). Actividad Antiinflamatoria de los Extractos de Siete Plantas Medicinales y de β -sitosterol, Compuesto Identificado en Una de las Fracciones Activas de *Justicia spicigera*. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. UNAM. México.
- Navarrete A, Martínez L, Reyes B. (1998). Gastroprotective activity of the ítem bark of *Amphipterygium adstringens* in rats. *Phytotherapy Res.* 12: 1-4.
- Navarrete A, Mata R, Delgado G. (1989). Alkylsuccinic acids from *Amphipterygium adstringens*. *Planta Medica.* 55: 579
- Ness TJ, Jones SL, Gebhart GF. (1987). Contribution of the site of heating to the variability in the latency of the rat tail-flick reflex. *Brain Res.* 426: 169-172.
- Newell CA, Anderson LA, Phillipson JD. (1996). Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London. pp. 356-367.
- Niemegeers CJ, Van Bruggen JA, Janssen PA. (1975). Suprofen, a potent antagonist of acid acetic-induced writhing in rats. *Arzneim. Forsch.* 25: 1505-1509.
- O'Callaghan JP, Holzman SG. (1975). Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by a modified hot plate procedure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192: 497-505.
- Olivera-Ortega AG, Soto-Hernández M, Martínez-Vázquez M, Terrazas-Salgado T, Solares-Arenas F. (1999). Phytochemical study of cuachalalate

- (*Amphiptherygium adstringens*, Schiede ex Schlecht). J. Ethnopharmacol. 15: 109-113.
- Paeile JC, Saavedra H. (1990). El Dolor: Aspectos Básicos y Clínicos. Edit. Mediterráneo, Santiago, Chile.
- Ponce-Macotella M, Rufino-Gonzalez Y, De la Mora-de la Mora JI, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Martínez-Gordillo MN. (2001). Mortality and morphological changes in *Giardia duodenalis* induced by exposure to ethanolic extracts of *Justicia spicigera*. Proc. West. Pharmacol. Soc. 44: 151-152.
- Romo J, Romo de Vivar A, Treviño R, Joseph-Nathan P, Díaz E. (1970). Constituents of *Artemisia* and *Chrysanthemum* species, the structures of Chrysartemins A and B. Phytochemistry. 9: 1615-1621.
- Ross AI. (1999). Medicinal Plants of the World. Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. Humana Press, Totowa, New Jersey.
- Salazar SF. (2003). Valoración de los Efectos de *Chamaedora tepejilote*, *Sphaeralcea angustifolia*, *Larrea tridentata* y *Juniperus communis* en el Modelo de Artritis Reumatoide ACII. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México.
- Saldaña V. (1992). Estudio Fitoquímico Biodirigido de la Parte Aérea (hojas) de *Justicia spicigera* (Acanthaceae). Tesis Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; UNAM, México.

- Santos GG, Alves NC, Rodilla LJ, Duarte AP, Lithgow MA, Urones GJ. (1997). Terpenoids and other constituents of *Eucalyptus globulus*. *Phytochemistry* 44: 1309-1312.
- Santos FA, Rao VSN y Silveira ER. (1998). Investigations on the antinociceptive effect of *Psidium guajava* leaf essential oil and its major constituents. *Phytother. Res.* 12: 24-27.
- Sharma OP, 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.
- Silva J, Abebe W, Sousa SM, Duarte VG, Machado MI, Matos FJ. (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *J. Ethnopharmacol.* 89: 277-283.
- Smith R, Burford, M.D. (1993). Comparison of flavanoids in feverfew varieties and related species by principal components analysis. *Chemon. Intell. Lab. Syst.* 18: 285
- Smith, R. M. and M. D. Burford (1992). Supercritical fluid extraction and gas chromatographic determination of the sesquiterpene lactone parthenolide in the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*). *J. Chromatogr.* 627: 255-261.
- Stein C. Hassan AH, Lehrberger K, Griefing J. Yassouridis A. (1993). Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 342: 321-324.

- Szallasi A y Blumberg PM. (1999). Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms
Pharmacol. Rev. 51: 159-211.
- Taniguchi S, Imayoshi Y, Yabu-uchi R, Ito H, Hatoano T, Yoshida T. (2002). A
macrocyclic ellagitanin trimer, oenotherin T (1), from *Oenothera* species.
Phytochemistry 59: 191-195.
- Taniguchi S, Nakumara N, Nose M, Takeda S, Yabu-uchi R, Ito H, Yoshida T,
Yasaki K. (1998). Production of macrocyclic ellagitanin oligomers by
Oenothera laciniata callus cultures. Phytochemistry 48: 981-985.
- Thorsell W, Mikiver A, Malander I, Tunon H. (1998). Efficacy of plant extracts and
oils as mosquito repellents. Phytomedicine 5: 311-323.
- Tozjo T, Yoshimura Y, Sakurai K, Uchida N, Takeda Y, Nakai H, Ishii H. (1994).
Novel antitumor sesquiterpenoids in *Achillea millefolium*. Chem. Pharm.
Bull. 42: 1096-1100.
- Trongsakul S, Panthong A, Kanjanapothi D, Taesotikul T. (2003). The analgesic,
antipyretic and antiinflammatory activity of *Diospyros variegata* Kruz. J.
Ethnopharmacol. 85: 221-225.
- Urban L, Dray A, (1991). Capsazepine, a novel capsaicin antagonist, selectively
antagonizes the effects of capsaicin in the mouse spinal cord *in vitro*.
Neurosci. Lett. 134: 9-11.
- Valdéz AR, Aguilar CA, López VME, Xolalpa MS. (2001). Plantas Medicinales.
Guía México Desconocido. México.

- Varnado-Rhodes Y, Gunther J, Terman GW, Chavkin C. (2000). Mu opioid analgesia and analgesic tolerance in two mouse strains: C57BL/6 and 129/SvJ. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 43:15-7.
- Vyklicky L. (1979). *Advances in Pain Research: Techniques for the Study of Pain in Animals and Therapy* (Bonica JJ, Liebeskind JC, Alfessard DG Eds). Vol 3, pp 727-745. Raven Press, New York.
- Walker JS. (1995). NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 22: 855-860.
- Wall PD, Melzack. (1999). *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone. London, U.K.
- Williams CA, Harborne JB, Geiger H, Houlst JR. (1999). The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties. *Phytochemistry* 52:1181-1182.
- Woolfe G, McDonald AL. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80: 300-307.