



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**Revisión Bibliográfica sobre los efectos  
inmunomodulador e hipoglucemiante en modelos *in vitro*  
e *in vivo* por extractos de la planta *Ibervillea sonorae***

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADO EN BIOQUÍMICA  
DIAGNÓSTICA**

**P R E S E N T A:**

**MARCO ANTONIO GABJC FIERRO ESQUIVEL**

**ASESOR:**

**DR. VICTOR MANUEL ZENDEJAS BUITRÓN**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Revisión Bibliográfica sobre los efectos inmunomodulador e hipoglucemiante *in vitro* e *in vivo* por extractos de la planta *Ibervillea sonora*

Que presenta el pasante: Marco Antonio GABJC Fierro Esquivel

Con número de cuenta: 308177392 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de Octubre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Q. Mario Arturo Morales Delgado	
<b>VOCAL</b>	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
<b>SECRETARIO</b>	Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M.V.Z. Angel Germán Martínez Sosa	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en D. Azucena Lee Mendoza	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga\*

## AGRADECIMIENTOS

Le doy gracias a mi amada UNAM, por haberme forjado como profesionista y como persona desde el bachillerato hasta los estudios profesionales. Siempre tendré presente los valores y ética que la Universidad me ha conferido.

Le agradezco a los profesores que forman parte del jurado: Q. Mario Arturo, Dra. María Esther, M.V.Z. Ángel Germán. M. en D. Azucena Lee por su valiosa ayuda en la revisión de este trabajo, y su valiosa aportación como profesores a lo largo de mi estancia profesional. También al Dr. Víctor Zendejas por ser mi asesor y gran amigo de la Facultad a usted le doy la gracias por apoyarme en este trabajo.

A mi familia por el gran apoyo a lo largo de mi paso en la Universidad, a mis grandes y mejores amigos Penélope Castro, Ariana Huitrón, Bryan Sánchez y a Luis Ramírez, les doy las gracias por su enorme y fraternal apoyo, 'por su estadía en los momentos difíciles tanto estudiantiles como personales y por ser parte de esta gran aventura que hoy concluyo con un excelente sabor de boca.

A mis hermanos Giovanni Fierro y Leslie Fierro también les doy las gracias por su incondicional apoyo sin ustedes que son mi motor para el éxito no lo hubiese logrado, gracias por escucharme aunque a lo largo de mi formación profesional no me logren entender los tecnicismos del área de las ciencias biológicas, solo les quiero decir que si se puede y ustedes lograran todo lo que se propongan y que alienten a sus hijos a ser mejores personas para nuestra sociedad y para él mundo.

A mis padres Angelica Esquivel y Julio Fierro por ser parte de esta gran aventura, por enseñarme que no existe mayor recompensa cuando se cosecha todo el esfuerzo invertido, a mi madre por enseñarme a volar y entender el ¿Por qué? de los regaños a lo largo de mi vida, por enseñarme a creer y a cumplir mis sueños y así mismo al entender esta gran frase “¡No te preocupes!, ¡Ocúpate!”. Gracias por enseñarme que la vida es hermosa y que tenemos que afrontar nuestros problemas que no tenemos que evadirlos y así mismo maduraremos como personas.

A todos mis amigos a lo largo de mi vida por las grandes y pequeñas aportaciones y a mis compañeros de universidad por ser parte de esta aventura. Citare una de mis frases favoritas la cual me ha ayudado a crecer como persona.

**“Lo que hacemos por nosotros mismos muere con nosotros, lo que hacemos por los demás y por el mundo permanece y es inmortal”**

**Albert Pike**

# ÍNDICE GENERAL

RESUMEN/ ABSTRACT.....	VII
<b>1 OBJETIVOS.....</b>	<b>X</b>
1.1 OBJETIVO GENERAL.....	X
1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	X
1.2.1.....	X
1.2.2.....	X
<b>2 MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
2.1 Inmunomodulación.....	1
2.2 Inmunomodulación por plantas.....	1
2.3 Antecedentes históricos.....	4
2.4 Clasificación de inmunomoduladores.....	8
2.4.1 Inmunomoduladores de acción inespecífica.....	8
2.4.2 Inmunomoduladores de acción específica.....	8
2.5 Mecanismos de acción .....	9
2.6 Inmunodeficiencia .....	11
2.7 Hipersensibilidad .....	13
2.7.1 Hipersensibilidad tipo I.....	14
2.7.2 Hipersensibilidad tipo II.....	16
2.7.3 Hipersensibilidad tipo III.....	17
2.7.4 Hipersensibilidad tipo IV.....	18
2.8 Autoinmunidad .....	19
2.9 Cáncer .....	19
2.9.1 Factor químico .....	20
2.9.2 Factor físico .....	20
2.9.3 Factor biológico.....	21
2.9.4 Carcinoma.....	22
2.9.5 Sarcoma.....	24

2.9.6 Leucemia.....	24
2.9.7 Linfoma.....	24
2.9.8 Mieloma Múltiple.....	25
2.9.9 Melanoma.....	25
2.9.10 Tumores de cerebro y Médula espinal.....	25
2.9.11 Tumores de células germinativas.....	26
2.9.12 Tumores endocrinos.....	26
2.9.13 Tumores carcinoides.....	26
2.9.14 Estudio sobre el cáncer.....	26
<b>3 FITOQUÍMICA .....</b>	<b>29</b>
3.1 Alcaloides.....	29
3.2 Flavonoides .....	30
3.3 Cumarinas .....	31
3.4 Saponinas .....	32
3.5 Quinonas .....	33
<b>4 <i>Ibervillea sonora</i> .....</b>	<b>34</b>
4.1 Diabetes .....	36
4.2 Diabetes tipo uno .....	36
4.3 Diabetes tipo dos .....	37
4.4 Diabetes gestacional .....	37
4.5 Diabetes en México .....	39
4.6 Efecto hipoglucemiante de wereque ( <i>Ibervillea sonora</i> ).....	41
4.7 Obtención de extracto de <i>Ibervillea sonora</i> .....	44
4.8 Caracterización fisicoquímico del extracto.....	44
4.9 Prueba MTT para evaluar citotoxicidad.....	48
4.10 Estudios sobre la producción de NO .....	50
4.11 Estudios sobre el efecto del TNF $\alpha$ .....	51
<b>5 CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>6 REFERENCIAS.....</b>	<b>54</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CAFEINA.....	30
Figura 2. ESTRUCTURA QUÍMICA BÁSICA Y TIPOS DE FLAVONOIDES.....	31
Figura 3. TIPOS DE CUMARINAS.....	32
Figura 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA $\beta$ -AMIRINA.....	33
Figura 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA QUINONA.....	33
Figura 6. <i>Ibervillea sonora</i> .....	35
Figura 7. MORTALIDAD Y PREVALENCIA DE DIABETES EN MÉXICO.....	39
Figura 8. TASA DE DEFUNCIONES POR CADA 100 000 HABITANTES.....	40
Figura 9. EVALUACIÓN TEMPORAL DEL EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE KINOINA A.....	42
Figura 10. IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES COMPUESTOS EN EL EXTRACTO.....	47
Figura 11. IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES COMPUESTOS EN EL EXTRACTO A PARTIR DE LAS RELACIONES m/z.....	48
Figura 12. ENSAYO DE VIABILIDAD DEN LÍNEA C6 EN PERIODOS DE EXPOSICIÓN DE 24,48 Y 72 HRS/CONCENTRACIÓN DE 500,1000,1500 Y 2000 $\mu$ g/mL .....	49

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. TIPOS DE INMUNOSUPRESIÓN.....	9
Cuadro 2. CLASIFICACIÓN DE LOS INMUNOMODULADORES.....	10
Cuadro 3. CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS Y DE LAS ENFERMEDADES PRINCIPALES EN CADA CATEGORÍA.....	11
Cuadro 4. PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA VALORAR LA FUNCIÓN INMUNITARIA EN LA INVESTIGACIÓN DE UNA INMUNODEFICIENCIA.....	12
Cuadro 5. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	17
Cuadro 6. SUBTIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV.....	18
Cuadro 7. EFECTOS FARMACOLÓGICOS PRESENTES EN LOS METABOLITOS SECUNDARIOS RECONOCIDOS EN <i>Ibervillea sonorae</i> .....	34
Cuadro 8. ANÁLISIS PRELIMINAR FITOQUÍMICO PARA LAS SUBFRACCIONES.....	45
Cuadro 9. CONCENTRACIONES DE COMPUESTOS FENOLICOS Y FLAVONOIDES EN EXTRACTO Y SUBFRACCIONES SELECCIONADAS.....	45
Cuadro 10. VIABILIDAD MAYOR AL 80% EN LÍNEA CELULAR DE MACROFAGOS RAW 264.7.....	50



## ABREVIATURAS

Ag: Antígeno

AINES: Antinflamatorios No Esteroideos

BCG: Bacilo de Calmette Guering

BRM: Modificador de la Respuesta Biológica

CC<sub>50</sub>: Concentración Citotóxica 50

CL<sub>50</sub>: Concentración Letal 50

CTL: Linfocitos T citotóxicos del inglés Cytolytic T Lymphocyte

DG: Diabetes Gestacional

DM: Diabetes Mellitus

DMSO: Dimetil sulfoxido

DNA: Ácido desoxirribonucleico, del inglés Deoxyribonucleic Acid

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

EXT: Extracto

IC: Inmuno Complejo

IFN: Interferón

Ig: Inmunoglobulina

IL: Inter Leucina

LAK: Células "asesinas" activadas por linfocinas, del inglés Lymphokine Activated Killer Cells

LCT: Linfomas Cutáneos de Células T

LPS: Lipopolisacárido

MTT: Bromuro de 3(4,5 dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólico

NBT: Nitro azul de tetrazolio del inglés Nitrite Blue Tetrazolium

NK: Célula asesina, del inglés Natural Killer

NO: Óxido Nítrico

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de las Naciones Unidas

PHA: Fitohemaglutinina

RNA: Ácido Ribonucleico del inglés, Ribonucleic Acid

SBF: Subfracción

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TIL: Linfocitos Infiltrantes de Tumor

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

USP: Farmacopea de Estados Unidos de América del inglés United States  
Pharmacopeia

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## RESUMEN

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2012, existen 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, 9.2 % de los adultos en el país han recibido ya un diagnóstico de esta enfermedad, pero el total de personas adultas con diabetes podría ser incluso el doble, de acuerdo con la evidencia, relacionando el bajo porcentaje de personas que no conocen su condición. De la población diagnosticada con diabetes, poco más del 80 % recibe tratamiento, pero sólo 25 % mantiene un adecuado control médico, por lo tanto, el 24.7 % está en riesgo alto, mientras que 49.8 % está en riesgo muy alto de padecer las complicaciones. (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2012)

Los metabolitos secundarios de las plantas pueden ser una fuente importante de compuestos de inmunomoduladores novedosos ya que se cree que puedan tener efectos que regulen la respuesta inmunitaria en algunas patologías. Existen varios métodos experimentales *in vivo* e *in vitro* para el tamizaje y evaluación de la actividad inmunomoduladora de los compuestos y extractos que son importantes de conocer, usar y dilucidar los efectos y posibles mecanismos de acción. Una vez demostrada la presencia cualitativa y cuantitativa de flavonoides tanto en el extracto como en las subfracciones, se determinó su presencia y peso molecular por la técnica de espectroscopia de masas. (Fitoterapia,2002)

***Ibervillea sonorae*** coloquialmente conocida como (Wereque,Guareque,Wereke),ha sido utilizado ancestralmente con fines medicinales durante muchos siglos en la zona noroccidental de México. Se debe tener cuidado con la identificación pues hay por lo menos 5 especies distintas conocidas popularmente como Guareque, principalmente a la *Maximowiczia sonorae* que se utiliza también para disminuir los niveles de azúcar en la sangre y es igualmente nativa de Sonora. Debido al uso desmedido se ha tenido problemas de cultivo y de escasas en la zona endémica, elevando el costo de la planta, por lo que se cree que en un par de años inicie con problemas de extinción si no se tiene

una regulación tanto en su cultivo como en su uso como método terapéutico.

(García,2009)

Se han encontrado diferentes metabolitos secundarios en los diferentes extractos de la raíz de ***Ibervillea sonorae*** como, flavonoides, alcaloides, cumarinas, saponinas y quinonas, siendo los flavonoides los que potencian la respuesta inmunitaria, modificando el factor de necrosis tumoral y al óxido nítrico.

En algunas investigaciones se han encontrado estudios sobre sus propiedades hipoglucemiantes en modelos *In vivo*, siendo responsable del efecto hipoglucemiante la Kinoína, falta encontrar el mecanismo exacto por medio del cual se lleva a cabo el efecto hipoglucemiante, ya que se cree que pueda ser extra pancreática, pero lo anterior no está confirmado con certeza.

## ABSTRACT

According to the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2012, there are 6.4 million Mexican adults with diabetes, that is, 9.2% of adults in the country have already received a diagnosis of this disease, but the total number of people Adults with diabetes could be twice as many, according to the evidence, relating the low percentage of people who do not know their condition. Of the population diagnosed with diabetes, just over 80% receive treatment, but only 25% maintain adequate medical control, and, therefore, 24.7% are at high risk, while 49.8% are at very high risk of suffering from complications. (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2012)

The secondary metabolites of plants can be an important source of compounds of novel immunomodulators and that they can also have effects that regulate the

immune response in some pathologies. There are several experimental methods *in vivo* and *in vitro* for the screening and evaluation of the immunomodulatory activity of the compounds and extracts that are important to know, use and dilute the effects and possible mechanisms of action. Once it demonstrated its qualitative and quantitative presence of flavonoids in both the extract and the subfractions, its presence and molecular weight were determined by the mass spectroscopy technique. (Fitoterapia,2002)

Guareque has been used ancestrally for medicinal purposes for many centuries in northwestern México. Care should be taken with the identification since there are at least 5 different species popularly known as Guareque, mainly the *Maximowiczia sonorae* which is also used to lower blood sugar levels and is also native to Sonora. Due to its excessive use has had problems of cultivation and scarcity in the endemic area, raising the cost of the plant, so it is believed that in a couple of years start with extinction problems if you do not have a regulation in both its cultivation as in its use as a therapeutic method. (García,2009)

Different secondary metabolites have been found in the different extracts of the root of *Ibervillea sonorae*, such as flavonoids, alkaloids, coumarins, saponins and quinones, with flavonoids being the ones that immunopotentiate the immune response, modifying tumor necrosis factor, nitric oxide.

In other research studies were found about its hypoglycaemic properties *in vivo* models, being responsible for the hypoglycaemic effect Kinoin A, researchers leave open investigations to find the exact mechanism with which the hypoglycemic effect is carried out, since he believes that he can be extra-pancreatic but they do not confirm it with certainty.

# I OBJETIVOS

## 1.1 OBJETIVO GENERAL

Recopilar información sobre los efectos inmunomoduladores e hipoglucemiantes de extractos de la planta ***Ibervillea sonora*** conocida en la población como wereque. en diferentes enfermedades humanas tales como hipersensibilidad y diabetes mediante la consulta de artículos científicos para conocer los efectos y las dosis a las que puede tener efecto terapéutico.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

**1.2.1** Recopilación de información en artículos científicos sobre los inmunomoduladores.

**1.2.2** Conocer el efecto inmunomodulador de la planta ***Ibervillea sonora*** en sistemas *in vivo* e *in vitro* en investigaciones, para su posible uso terapéutico en humanos, mediante pruebas fitoquímicas, el efecto biológico del factor de necrosis tumoral alfa, óxido nítrico, efecto citotóxico y metabolitos secundarios de dicha planta.

**1.2.3** Conocer el efecto hipoglucemiante de ***Ibervillea sonora*** en modelos biológicos *in vivo*, para poder saber el mecanismo con el cual lleva a cabo el efecto, mediante la revisión de artículos científicos.

## 2 MARCO TEÓRICO

### 2.1 INMUNOMODULACION

La inmunomodulación es la acción que ejercen los medicamentos u otras moléculas sobre los procesos de autorregulación en el sistema de defensa. La regulación es inducida por microdosis o nanodosis de citocinas y de otros mediadores. El tratamiento adecuado es la utilización de microdosis y nanodosis de medicamentos, evitando intoxicación, esto dependerá de las investigaciones que se lleven a cabo en los nuevos medicamentos ya sea de origen sintético o de origen natural. Las macrodosis tienen efecto bloqueante e inducen con frecuencia a efectos secundarios o interacciones con otros medicamentos o sustancias, creando un efecto de sinergia o antagonismo. (Carrasco, 2017)

El efecto neto *in vivo* de un inmunomodulador determina si la acción es estimulante o supresora. Los mecanismos de retroalimentación negativos pueden estar en el sistema inmune. Así, la inmunosupresión puede resultar de la estimulación de células inhibitorias o factores humorales, o inhibición de células efectoras o de factores humorales activadores. Por otra parte, la inmunoestimulación se logra por la estimulación de células efectoras o la producción de sus inductores metabólicos, y posiblemente también por la inhibición de factores que limitan la inmunogenicidad.

(Fitoterapia, 2002)

### 2.2 INMUNOMODULACIÓN POR PLANTAS

El estudio de las plantas medicinales ya sea como materia prima para la producción de extractos o como fuente de aislamiento de sustancias naturales puras, representa un área en expansión. En los países industrializados dichos productos constituyen cerca del 25 % del total de las prescripciones médicas, mientras que en los que se encuentran en vías de desarrollo abarcan prácticamente el 80 % de la

terapéutica. Igualmente, en la USP 30, donde son registrados alrededor de 220 suplementos dietéticos, un porcentaje elevado está constituido por derivados de plantas (36 %). (Llauradó, G., Morris Quevedo, H., Albear, J., Castán Chibás, L. and Bermúdez Savón, R.,2011)

Es conveniente señalar que el uso preferencial de la mayoría de las preparaciones derivadas de plantas y hongos comestibles no es como productos farmacéuticos, dando posiblemente el uso de estas al origen a la medicina alópata, sino como una nueva clase de productos designados con una gran diversidad de términos: alimentos funcionales, nutracéuticos, nutricéuticos, suplementos dietéticos y fitoquímicos, entre otros. Estas denominaciones varían en cuanto a su significado y aspectos regulatorios de una nación a otra. (Llauradó et al, 2011)

La modulación del sistema inmunitario a través de su estimulación o supresión puede contribuir al mantenimiento de un buen estado de salud. El uso de agentes que activan los mecanismos de defensa del hospedero (inmunoestimuladores o inmunopotenciadores), proporcionaría una herramienta terapéutica adicional a la quimioterapia convencional en personas inmunocomprometidas. Por tal motivo, un elevado número de investigaciones biomédicas se orientan a la búsqueda de nuevos compuestos que sean capaces de estimular la respuesta inmunitaria en pacientes inmunodeficientes, como los que padecen VIH/SIDA, cáncer y malnutrición. Numerosas sustancias estimuladoras del sistema inmunológico han sido aisladas de plantas y hongos superiores, y abren las puertas para el desarrollo de fármacos novedosos. Se vislumbran, de este modo, como una alternativa eficaz para el tratamiento de diversas afecciones que alteran el normal equilibrio de la respuesta inmunitaria del organismo, e inciden negativamente en el cuadro de salud de la población mundial. (Llauradó et al, 2011)

Las plantas y sus metabolitos pueden ser una fuente importante de compuestos de inmunomoduladores novedosos. Hay una variedad de métodos experimentales in vivo e in vitro para el tamizaje y evaluación de la actividad inmunomoduladora de los compuestos y extractos que son importantes de conocer, usar y dilucidar los efectos y posibles mecanismos de acción. Existen diferentes estrategias para



seleccionar las plantas con potencial efecto sobre el sistema inmunitario, esto se puede basar en el conocimiento empírico de la medicina tradicional alrededor de todo el mundo en sus diferentes culturas, para su evaluación en el laboratorio. Diferentes grupos químicos pueden tener efectos inmunomoduladores como los alcaloides, flavonoides, cumarinas, saponinas y quinonas. ("Fitoterapia", 2002)

Sobre la actividad inmunomoduladora de los productos naturales, se han publicado un gran número de trabajos que sugieren que las plantas o sus componentes pueden ser importantes en el descubrimiento de nuevos fármacos innovadores con dicha actividad, pero son pocas aquellas investigaciones experimentales donde se demuestra concretamente la existencia de moléculas fitoquímicas que llevan a cabo dicho efecto, donde posiblemente se logre dilucidar mecanismos de acción novedosos. ("Fitoterapia", 2002)

La lista de agentes inmunológicamente activos que se investigan en la actualidad es extensa. Para este grupo de sustancias muy variadas ha sido propuesto el término "**Modificador de la respuesta Biológica**" (BRM). Estas sustancias incluyen agentes químicos definidos, extractos y preparaciones de origen microbiano, de plantas superiores y de sustancias producidas por procedimiento de DNA recombinante. Funcionalmente estos agentes pueden dividirse entre aquellos que actúan sobre las células T, células B, células NK o macrófagos o aquellos que son específicos o inespecíficos en su acción. ("Fitoterapia", 2002)

Se ha acumulado una amplia información sobre la actividad inmunofarmacológica de tales compuestos, pero se conoce muy poco de su comportamiento farmacocinético, pero los nuevos trabajos dejan abierta la puerta para poder encontrar su comportamiento en modelos *in vivo* e *in vitro*. Para la mayoría de ellas, las incluidas en fitoterapia, no existe información completa. Esto se debe principalmente a la ausencia de métodos de ensayo sensitivos para determinar su presencia en bajas concentraciones en los tejidos biológicos, donde esta rama de estudio crecerá junto con la tecnología para encontrar métodos sensitivos y así poder caracterizar dichas moléculas ("Fitoterapia", 2002)

Ubicándonos en México una de las plantas más usadas en los últimos años es ***Ibervillea sonora*** conocida coloquialmente como (Wereque, Wereke, Huereque), ya que la población diabética la utiliza como terapia alternativa como hipoglucemiante, pero nuevas investigaciones han arrojado que también tiene efecto inmunomodulador y así mismo la dosis correcta con cual usarla ya que el margen de bioseguridad en las plantas es muy variado

### **. 2.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

La medicina natural ha sido utilizada para el tratamiento de numerosas enfermedades en el transcurso de toda la historia de la humanidad. Desde la antigüedad se conocen los efectos benéficos de numerosas plantas sobre la salud humana, las cuales han sido utilizadas para curar y prevenir diversas enfermedades. De forma general, el uso de plantas para tratar enfermedades se remonta a más de 3 000 años en el continente asiático, aunque fueron los occidentales, como los griegos y romanos, los que sistematizaron a través de sus escritos, el estudio de las plantas medicinales. (Llauradó et al, 2011

En el siglo pasado, con el desarrollo experimentado en el sector químico-farmacéutico, se produjo un incremento en la producción de los fármacos químico-sintéticos y semi sintéticos. Esto trajo aparejado un aumento de las reacciones adversas y efectos negativos colaterales, además del elevado costo de adquisición de estos compuestos. Por tal motivo, en las últimas décadas existe una tendencia generalizada a retomar el empleo de productos derivados de fuentes naturales, como las plantas y hongos comestibles, consumidos como suplementos dietéticos en un número cada vez mayor de países, dando origen a la medicina alópata. Estas sustancias, que exhiben propiedades farmacológicas en un espectro amplio de enfermedades han demostrado su inocuidad (se precisa que se tienen que probar las sustancias en modelos biológicos para confirmar si son activos o afirmar su inocuidad), en comparación con los medicamentos de origen químico sintético, así el origen de estos fármacos se basa en medicina natural donde se extraen por primera vez sus componentes y la industria farmacéutica los sintetiza como método

más rentable y obtención de productos a escala industrial teniendo jugosas ganancias en este sector financiero. (Llauradó et al, 2011)

El griego Hipócrates de Cos (460-377 A.C.), devenido "Padre de la Medicina", inició lo que se conoce actualmente como "medicina preventiva". En varias de sus obras otorgó gran importancia a la influencia de la dieta y el estilo de vida en el estado de salud y convalecencia de un paciente, tesis que resumió en su célebre frase: "Que los alimentos sean tu medicina", una de las más preclaras en lo que se refiere a la relación entre nutrición y salud. (Llauradó et al, 2011)

Diferentes investigaciones epidemiológicas, bioquímicas y moleculares han demostrado la presencia en los alimentos de ciertos componentes capaces de modular distintas funciones en el organismo, favoreciendo con ello el mantenimiento del estado de salud y reduciendo el riesgo de padecer enfermedades relacionadas estrechamente con el estilo de vida. Esta es la plataforma del concepto "alimento funcional" (traducido del inglés *functional food*) aparecido en la revista *Nature* por vez primera en 1993, refiriéndose a un término similar japonés. Dicho término, a partir de entonces, se ha convertido en uno de los más importantes en la industria alimentaria en el mundo. Aún así, es difícil estimar su alcance y la variabilidad en su comprensión entre las diferentes regiones, siendo México uno de los países que no usa de manera técnica esta definición. (Llauradó et al, 2011)

A los alimentos que contienen sustancias capaces de modular varias funciones en el organismo y que permiten mantener el estado de salud y bienestar se les llama "alimentos funcionales", y también, en ciertos casos, "nutracéuticos". Entre las funciones moduladas por los componentes bioactivos presentes en los alimentos se destaca la inmunitaria, importante para garantizar la homeostasia del organismo.

(Llauradó et al, 2011)

Sin embargo, otras definiciones consideran a los nutracéuticos como suplementos dietéticos que proporcionan una forma concentrada de un agente presumiblemente bioactivo de un alimento, presentado en una matriz no alimentaria y utilizado para incrementar la salud, en dosis que exceden aquellas que pudieran ser obtenidas en

el alimento normal. En particular, el término "inmunocéutico" caracteriza mejor a aquellos nutraceuticos capaces de potenciar el sistema inmune. Con independencia de estas definiciones, la industria nutraceutica representa una intersección única entre las industrias alimentaria y farmacéutica integrando ventajosamente aspectos de una y otra en función de lograr un producto de alta calidad. (Llauradó et al, 2011)

Las plantas medicinales han formado parte importante de la historia y cultura de los pueblos indígenas. El uso y aplicaciones para el remedio de enfermedades, constituye un conocimiento que se transmite en forma oral de generación en generación. Antes de la llegada de los conquistadores existía en México una gran riqueza de medicina tradicional practicada por muchos grupos indígenas. Los indígenas tienen un amplio conocimiento sobre los vegetales y yerbas medicinales, así como también de la anatomía del cuerpo humano. Lo que les permitió curar con certeza muchas de las enfermedades que se presentaban, como las enfermedades parasitarias con el uso del epazote *Dysphania ambrosioides* la cual aumenta la peristalsis intestinal por lo que se puede evacuar al parasito helmintico. A la curación con yerbas se agregaron los minerales como la obsidiana y productos provenientes de animales que poseían propiedades curativas, dependería del tipo de producto para poder clasificarse como inmunocéutico o alimento funcional. La forma de administrar sus medicamentos era mediante cocimientos, aceraciones, emplastos, polvos secos, aceites, entre otros, muchas veces acompañados de conjuros, mandas, rezos o limpiezas. La aplicación de la medicina dependía del tipo de enfermedad que se atendía, es decir, los curanderos estaban ubicados por especialidades: médicos, cirujanos, sangradores, parteras, yerberos, hueseros, sobadores, manteadores, adivinadores. Todos estos eran llamados "Médicos Verdaderos" que conocían la medicina que curaba. Existían además otro tipo de médicos, los falsos quienes se burlaban, ocultaban sus conocimientos y mataban a la gente con sus medicinas, eran los nahuales, hechiceros o brujos. Cuando los españoles llegaron a nuestro país se quedaron admirados de los conocimientos y habilidades que tenían los indígenas sobre la curación de las enfermedades. Sin embargo, la forma tradicional de curar se vio limitada e influenciada por la medicina europea, se podría caracterizar a un médico "verdadero" debido al uso de la

medicina occidental proveniente de Europa, pero debido a la inexperiencia de estos en el uso de las nuevas plantas y minerales los clasifican como “falsos” (Cosme, Pérez., 2008)

Los españoles en su afán de conquista posterior a 1521 en el siglo XVI y en su desconocimiento hacia este tipo de medicina, prohibieron algunas formas de curación por considerarlas mágicas y supersticiosas, mucha gente fue considerada y condenada, hasta llegar a la prohibición de curar sin título bajo la pena de pagar 60 pesos de oro. Esta situación provocó que la medicina indígena se practicara a escondidas. La Medicina Española introdujo nuevas formas de curación como, por ejemplo: el uso de la jeringa metálica y la incorporación de otras plantas como: la manzanilla (*Chamaemelum nobile*), el romero (*Rosmarinus officinalis*), la sábila (*Aloe vera*) y la albahaca (*Ocimum basilicum*). Este mestizaje dio origen también a la botica, donde se preparaban compuestos con sustancias extraídas de las plantas, por ejemplo: aceites, olores, esencias, etc. En la botica que es el preámbulo de la industria farmacéutica, es donde se hacían toda clase de preparaciones con las sustancias antes mencionadas y se daba un acto médico integral, ya que la misma persona diagnosticaba, recetaba y daba seguimiento al paciente. No obstante, el progreso de la medicina provoco que la farmacia industrial destituyera a la botánica y hasta que se le considerara ilegal. A partir de la aparición de las medicinas de farmacia, los médicos se olvidaron del uso de las plantas medicinales limitándose a recetar cosas caras, difíciles de conseguir y en muchos casos de efectos peligrosos. En nuestro país no solamente se consumen medicamentos inútiles sino hasta algunos que han sido prohibidos en otros países por los efectos dañinos que causan al organismo, como la nimesulida o el paracetamol. (Cosme, Pérez., 2008)

No se sabe con exactitud si al Wereque se ha utilizado desde la época prehispánica, ya que relativamente es una planta que apenas tiene entre 10-15 años que se está usando masivamente, posiblemente las tribus del norte del país la conocían y mantuvieron su conocimiento de manera hermética similar a los actuales asentamientos en la zona de la selva Lacandona en Chiapas y en otros lugares aun no explorados.

## 2.4 CLASIFICACIÓN DE INMUNOMODULADORES

Los **inmunomoduladores** actúan a diferentes niveles del sistema inmunológico, por la necesidad de desarrollar agentes que puedan inhibir o intensificar selectivamente poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmune, tales como: linfocitos citotóxicos, o producir mediadores solubles como las citocinas. En sus mecanismos de acción, los inmunomoduladores pueden actuar específica o inespecíficamente. (Inmunomoduladores, 2017)

### 2.4.1 Inmunomoduladores de acción inespecífica

Son agentes que logran estimular o suprimir la respuesta inmunitaria, sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado. Se dividen en 3 tipos, según su acción:

- Los que actúan sobre el sistema inmunitario normal (tipo I)
- Los que lo hacen sobre el sistema inmunitario inmunodeprimido (tipo II)
- Los que actúan sobre el sistema inmunitario funcionalmente normal e inmunodeprimido (tipo III). Ejemplos como: El muramil dipéptido que se encuentra en el **Bacilo de Calmette-Guering (BCG)**. Tiene acciones específicas e inespecíficas; activa macrófagos, células T y la producción de interleucina 2 (IL-2). Se aplica en la vacuna terapéutica contra el cáncer de vejiga, ovario, colon y melanomas. Glucanos (hongos) y polisacáridos de algas. Su acción puede ser inespecífica y específica. Estimulan la respuesta inmune humoral y celular, así como las células del sistema retículo endotelial. Los polisacáridos de algas se han usado experimentalmente en aplicaciones para la terapia tumoral en oncogénesis virales y metástasis. (Inmunomoduladores, 2017)

### 2.4.2 Inmunomoduladores de acción específica

Ejercen su acción sobre células del sistema inmunitario, atribuible a la presencia de un antígeno o inmunógeno dado, por lo que hay especificidad selectiva en la acción de estas células para producir una respuesta inmune. La inmunomodulación es

selectiva cuando hay estimulación y su resultado significa una inmunorreacción hacia un antígeno o varios, como es el caso de los adyuvantes inmunológicos o las vacunas terapéuticas. (Inmunomoduladores, 2017)

## 2.5 MECANISMOS DE ACCIÓN

La **supresión o destrucción** de las células linfoides había sido observada desde 1899 por Metchnikoff. Poco después Smith, en 1909, demostraba que los anticuerpos específicos pasivamente administrados de manera concomitante con los antígenos conducían a la supresión de la respuesta inmunitaria. Así, la inmunosupresión como la inmunopotenciación, fueron reconocidas como fenómenos inmunitarios poco antes de que se supiera cualquier cosa acerca de los mecanismos fundamentales. (Fudenberg, 1978)

**Cuadro 1. Tipos de inmunosupresión** (Fudenberg, 1978)

Clase	Mecanismo de inducción
<b>Falta de respuesta inmunitaria natural</b>	Tolerancia al antígeno inducida durante la ontogenia
<b>Falta de respuesta inmunitaria artificialmente inducida</b>	Parálisis por el antígeno. Uso de antisueros específicos (suero antilinfocítico, suero antimonocitos, anti Ig, Ti-1). Exceso de anticuerpos para antígenos específicos, medicamentos citotóxicos o terapia hormonal, irradiación, tratamientos quirúrgicos.
<b>Inmunosupresión inducida por enfermedad</b>	Enfermedad por inmunodeficiencia, que da por resultado intensificación del desarrollo tumoral y con frecuencia infecciones virales, micóticas y bacterianas.

La antípoda obvia a la inmunosupresión es la inmunopotenciación o intensificación de la respuesta inmunitaria. Por intensificación puede significar el aumento de la velocidad a la cual se desarrolla la respuesta inmunitaria. Los agentes que intensifican las respuestas inmunitarias son, por lo general, denominados adyuvantes y pueden dividirse en dos categorías: potenciación general y potenciación específica. (Fudenberg, 1978)

**Cuadro 2 Clasificación de los inmunomoduladores** (Fudenberg, 1978)

Clase	Compuesto	Mecanismo
<b>Potenciación general (inespecífica)</b>	Emulsiones de agua y aceite y compuestos inorgánicos	No claro, probable liberación retardada del Ag o intensificación de la respuesta inflamatoria.
	Polinucleótidos sintéticos	Estimula al procesamiento del Ag y la función de las células auxiliares de las células T; puede intensificar la función efectora.
	Hormonas, nucleótidos cíclicos y medicamentos que afectan la concentración de nucleótidos  Endotoxinas bacterianas	Afecta a todo tipo de células y todos los aspectos de la respuesta inmunitaria.  Parece que estimulan las células B, pero también afectan a las células T y los macrófagos.
	Efecto alógeno	Estimulación específica de las células T para liberar factores activos en la respuesta inmunitaria.
<b>Potenciación específica posible</b>	Factor de transferencia	Desconocido, pero se sospecha que sea un factor de información.
	RNA inmunógenos	Parece transferir información genética específica.



## 2.6 INMUNODEFICIENCIAS

Una forma inicial de clasificación de las inmunodeficiencias se establece en función de qué parte del sistema inmunitario se afecta primariamente. No obstante, es preciso destacar que algunos defectos puedan afectar a más de un tipo de célula o a más de una rama de la respuesta inmunitaria, por lo que la compartimentalización estricta resulta a menudo difícil. (Peakman, 2011)

**Cuadro 3 Clasificación de las inmunodeficiencias y de las enfermedades principales en cada categoría.** (Peakman, 2011)

<b>Componente inmunitaria</b>	<b>Ejemplos de enfermedades</b>
<b>Deficiencia de linfocitos T</b>	Síndrome de DiGeorge SIDA Defectos en la activación de linfocito T (mutación en la cadena CD3- Y) Síndrome de la hiper-igM ligado al cromosoma X
<b>Déficit de linfocitos B</b>	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X Inmunodeficiencia variable común Deficiencia variable común Deficiencia IgA selectiva Deficiencia de subclase IgG
<b>Defectos combinados de linfocitos T y B</b>	Inmunodeficiencia combinada grave (defectos en el receptor común de la cadena Y para IL 2, IL 4, IL 7, IL 9 e IL 15)
<b>Interacciones linfocito T-APC</b>	Deficiencia del receptor de IFN $\gamma$ Deficiencia de IL12 y de su receptor
<b>Defectos de los neutrófilos</b>	Enfermedad granulomatosa crónica Deficiencia de adhesión de los leucocitos
<b>Deficiencia de los componentes del complemento</b>	Vía clásica, Vía común, Vía alterna, proteínas reguladoras, lectina de unión a manosa

Las inmunodeficiencias pueden presentarse a cualquier edad, pero las infecciones asociadas a ellas incluyen diversas características típicas:

- Con frecuencia son crónicas
- La antibiótico terapia sólo las resuelve parcialmente
- Los microorganismos implicados pueden ser poco frecuentes (oportunistas o atípicos). (Peakman, 2011)

**Cuadro 4. Pruebas de tamizaje para valorar la función inmunitaria en la investigación de una inmunodeficiencia** (Peakman, 2011)

PRUEBA	Linfocitos T	Linfocitos B	Fagocitos	Complemento
Recuento	Linfocitos CD3 <sup>+</sup>  Subgrupos CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup>	Linfocitos CD20 <sup>+</sup>  Linfocitos Ig <sup>+</sup>  Niveles de subclase de IgG	Recuento  de neutrófilos	
Valoración de la función in vitro	Estimulación con fitohemaglutinina (PHA)  Estimulación específica del antígeno  Producción de IL- 12	Niveles de inmunoglobulinas	Estudio con nitroazul de tetrazolio (NBT)	Análisis de la hemólisis
Valoración del funcionamiento in vivo	Reacción de hipersensibilidad retardada al derivado proteico purificado (PPD) de <i>M.</i> <i>tuberculosis</i>	Niveles de anticuerpos específicos: isohemaglutininas; anti- <i>E.coli</i> ; anti tétanos, antitoxinas de la difteria (con inyecciones de refuerzo si es necesario)	Ventana <i>cutánea de</i> <i>Rebuck</i>	

## 2.7 HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad son procesos patológicos que resultan de las interacciones específicas entre antígenos (Ag) y anticuerpos (Ac) o linfocitos sensibilizados. (Romero, J., Pereira, Zini & Canteros, 2007)

El término Hipersensibilidad se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y malfuncionamiento orgánico. Gell y Coombs clasificaron los mecanismos inmunopatogénicos o reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos, en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles. (Romero, et al, 2007)

Hipersensibilidad Tipo I: son reacciones en las que los alérgenos se combinan con Inmunoglobulinas (Ig) E específicos que se hallan fijados por su extremo Fc (Fragmento cristalizante) a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica. (Romero, et al, 2007)

Hipersensibilidad Tipo II: son reacciones mediadas por la interacción de Ac IgG e IgM preformada con Ag presentes en la superficie celular y otros componentes tisulares. (Romero, et al, 2007)

Hipersensibilidad Tipo III: son reacciones producidas por la existencia de inmunocomplejos (IC) circulantes de Ag- Ac que al depositarse en los tejidos provocan activación de fagocitos y daño tisular. (Romero, et al, 2007)

Hipersensibilidad Tipo IV: son reacciones de hipersensibilidad celular o mediada por células, causadas por linfocitos T sensibilizados al entrar en contacto con el Ag específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles (linfocinas). (Romero, et al, 2007)

### 2.7.1 Hipersensibilidad Tipo I

Corresponden a las reacciones de hipersensibilidad inmediata que se producen dentro de los 15 minutos desde la interacción del alérgeno con la IgE preformada en personas previamente sensibilizadas a ese alérgeno. En primer lugar, se produce la entrada del alérgeno por piel o mucosas del árbol respiratorio, o tracto gastrointestinal y son captados por las células presentadoras de Ag, que estimulan a los linfocitos Th2 a secretar un patrón de citocinas que a la vez estimulan a linfocitos B- Alérgenos específicos para producir IgE específica; ésta se fija a receptores de mastocitos y basófilos. En esta primera etapa se produce la sensibilización al alérgeno; cuando se halla nuevamente expuesta al alérgeno se produce la unión de este a la IgE específica fijada a la membrana de dichas células y conduce a la desgranulación. Esto da lugar a la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios (histaminas, factores quimiotácticos, factor activador de plaquetas) que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos y otras células inflamatorias, responsables de la sintomatología. Estas reacciones tempranas se acompañan entre las 2 a 4 horas de una reacción de fase tardía que se produce después del contacto con el Ag, con infiltración de células inflamatorias. Manifestaciones clínicas: la inflamación mediada por IgE es responsable de reacciones que por lo general son localizadas afectando a un órgano en particular, por Ej.: vías respiratorias, aparato digestivo, piel, o bien provocar reacciones sistémicas como el choque anafiláctico. (Romero, et al, 2007)

Se incluyen las siguientes enfermedades:

- ✓ Rinitis alérgica
- ✓ Conjuntivitis alérgica
- ✓ Asma alérgica
- ✓ Dermatitis atópica
- ✓ Alergia física (frío, luz solar, calor, traumatismo leve)

- ✓ Alergia a alimentos
- ✓ Alergia a fármacos: la más común es la penicilina, también los AINES, aspirina, sulfas, y otros antibióticos beta lactámicos
- ✓ Alergias a las picaduras de insectos
- ✓ Alergia al látex: produce urticaria de contacto ya sea por contacto directo o por inhalación de partículas de látex. También puede manifestarse como alergia alimentaria por reacción cruzada con frutas.

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica provocada por la liberación de histamina y otros mediadores, es de inicio súbito y dura menos de 24 horas, produciendo síntomas que pueden amenazar la vida, como ser: edema laríngeo, angioedema, obstrucción de vía aérea inferior, hipotensión o colapso circulatorio, vómitos, diarrea, urticaria. Los síntomas asociados con hipotensión incluyen: incontinencia, colapso, diaforesis, cianosis, vómitos, mareos, disnea y náuseas; y los síntomas asociados con cianosis: confusión, estridor, disnea, hipotensión y sibilancias. (Romero, et al, 2007)

Las enfermedades alérgicas se expresan debido a una compleja interrelación entre los factores genéticos y ambientales, y los síntomas están mediados por Ac IgE y por otros mecanismos, por lo tanto es útil para el diagnóstico elaborar una buena historia clínica, consignando los antecedentes personales en relación con el ambiente (variaciones estacionales, exposición a ambientes: animales, polvo, humo del tabaco), la edad de comienzo de los síntomas y la historia familiar (predisposición hereditaria). También es útil la recolección de datos inespecíficos de las pruebas de laboratorio (eosinofilia, niveles de Ig E). Las pruebas cutáneas tienen excelente aplicación en la identificación de los alérgenos permitiendo confirmar la hipótesis diagnóstica y también en el diagnóstico diferencial entre cuadros alérgicos y no alérgicos. En este tipo de pruebas se hallan la Prueba del pinchazo, la prueba de Prick y la prueba intradérmica, que consisten en colocar el extracto alérgico en contacto con las células cutáneas, las que reaccionan

liberando mediadores inflamatorios locales que promueven la formación de una pápula con eritema manifestando la presencia de IgE específica. (Romero, et al, 2007)

### **2.7.2 Hipersensibilidad Tipo II**

Los tres mecanismos de lesión mediada por Ac son: la citotoxicidad dependiente de Ac, las reacciones dependientes del complemento, y la reacción de hipersensibilidad antireceptor. (Romero, et al, 2007)

La citotoxicidad dependiente de Ac no implica la fijación del complemento, sino que exige la cooperación de leucocitos (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células Natural Killer). Estas células se unen por sus receptores para la Fc de la IgG que se halla fijada en la célula diana y producen la lisis celular sin fagocitosis. Reacciones dependientes del complemento: puede producir lisis directa cuando el Ac Ig M o G reacciona con el Ag presente en la superficie celular y activa al complemento, o bien las células se hacen sensibles a ser fagocitadas por la fijación del Ac o del fragmento C3 a la superficie celular. Muchos medicamentos inducen este tipo de hipersensibilidad, provocando Ac dirigidos contra receptores o sobre la superficie de la plaqueta. Reacción de hipersensibilidad antireceptor: los Ac son dirigidos contra los receptores de la superficie celular pudiendo alterar o modificar su función. Cabe destacar que este tipo de hipersensibilidad se halla implicado en la patogenia de numerosas enfermedades autoinmunitarias, los Ac son dirigidos contra Ag propios atacando o destruyendo diferentes tejidos. (Romero, et al, 2007)

Los siguientes son ejemplos clínicos:

CUADRO 5. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES <small>(Bellanti, 2016)</small>	
ENFERMEDADES ORGANO ESPECÍFICAS	ENFERMEDADES SISTÉMICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Púrpura trombocitopénica inducida por Ac</li> <li>✓ Leucopenia</li> <li>✓ Pénfigo- Penfigoide</li> <li>✓ Anemia perniciosa</li> <li>✓ Anemia hemolítica</li> <li>  Oftalmia simpática</li> <li>✓ Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>✓ Miastenia grave</li> <li>✓ Enfermedad de Graves</li> <li>✓ Enfermedad de Raynauld</li> <li>✓ Diabetes mellitus tipo I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reacciones transfusionales</li> <li>✓ Síndrome de Sjögren</li> <li>✓ Artritis reumatoide</li> <li>✓ Púrpura trombocitopénica inducida por Ac y trombosis en la microvasculatura.</li> <li>✓ Hipersensibilidad a fármacos (penicilina)</li> <li>✓ Rechazo del injerto agudo temprano de un riñón trasplantado.</li> <li>✓ Granulomatosis de Wegener</li> <li>✓ Lupus eritematoso sistémico</li> </ul>

### 2.7.3 Hipersensibilidad Tipo III

Los IC se forman por la unión del Ac al Ag, ya sea en la circulación o en localizaciones extravasculares en donde se localizó primero el Ag. Los IC serán patógenos de acuerdo con sus características fisicoquímicas. Dependerá de la carga (aniónica o catiónica), de la valencia del Ag, de la avidéz del Ac, de la afinidad del Ag por distintos componentes tisulares y de diversos factores hemodinámicas, también son determinantes el estado funcional del sistema mononuclear fagocítico y del tamaño del IC, si son pequeños serán eliminados por la orina, si son de gran tamaño serán captados por los fagocitos, pero si son de tamaño intermedio circularán por sangre y podrán depositarse en diferentes tejidos provocando lesiones. Las enfermedades pueden ser generalizadas cuando los complejos se forman en la circulación y se depositan en muchos tejidos, como ser arterias de pequeño calibre, glomérulos renales, membrana sinovial de articulaciones, por lo

que las manifestaciones clínicas corresponderán a procesos vasculíticos, nefríticos y artríticos; o pueden ser localizadas cuando el depósito se realiza en un tejido determinado. (Romero, et al, 2007)

## 2.7.4 Hipersensibilidad Tipo IV

Es un proceso de hipersensibilidad tardía mediada por los linfocitos T y sus productos solubles; se trata de un reclutamiento de linfocitos T específicamente sensibilizados e inducidos a producir citocinas que mediarán la inflamación local. La fase de sensibilización comienza cuando el antígeno ingresa a la piel por primera vez, es procesado y presentado a los linfocitos T que reconocen al Ag junto con las moléculas de clase II del MHC en una célula presentadora de Ag, esto induce a la diferenciación de las células T hacia células Th1 quienes liberan citocinas importantes para el desarrollo de la hipersensibilidad. Este periodo dura de 24 a 72 horas. A medida que transcurre la respuesta inmunitaria, el Ag es eliminado, sin embargo, quedan las células T memorias específicas capaces de reconocer a su Ag al ser re estimuladas por él, de diferenciarse y proliferar como células efectoras. Por lo tanto, tras un segundo contacto con el Ag los linfocitos memoria específicos lo reconocerán y en una rápida acción determinarán la cascada de eventos que dará lugar a una respuesta inflamatoria típica de la sensibilidad tardía. (Romero, et al, 2007)

**Cuadro 6. Subtipos de Hipersensibilidad tipo IV** (Bellanti, 2016)

<b>Tipo</b>	<b>Mediadas por</b>
<b>Hipersensibilidad IVA</b>	Células Th1
<b>Hipersensibilidad IVB</b>	Células Th2
<b>Hipersensibilidad IVC</b>	Células Th17
<b>Hipersensibilidad IVD</b>	Células T CD8 <sup>+</sup> citotóxicas



## **2.8. AUTOINMUNIDAD**

La autoinmunidad se define como un estado el cual determina la no respuesta o la tolerancia natural a lo propio. (Stites, Stobo, Fudenberg & Wells, 1985)

Ahora se conoce que una respuesta auto inmunitaria anormal es en ocasiones la causa primaria y en otras un factor secundario de muchos padecimientos en humanos y animales. Clínicamente, el amplio espectro de las enfermedades auto inmunitarias se ha dividido en enfermedades generales u “órgano inespecíficas” y enfermedades “órgano específicas”. (Stites, Stobo, Fudenberg & Wells, 1985)

Los tipos de enfermedades auto inmunitarias con frecuencia se traslapan y más de un trastorno auto inmunitario tiende a presentarse en un solo individuo, especialmente en personas con endocrinopatías auto inmunitarias. Aún no se ha establecido un concepto unánime para explicar el origen y la patogenia de los diversos trastornos auto inmunitario. Los estudios en animales de laboratorio apoyan la idea de que las enfermedades auto inmunitarias pueden ser la consecuencia de un amplio espectro de anormalidades genéticas e inmunológicas que difieren de un individuo a otro y que pueden presentarse al principio o al final en el transcurso de la vida dependiendo de la presencia o la ausencia, respectivamente, de muchos factores acelerantes superpuestos exógenos (virus, bacterias) o endógenos (hormonas, genes anormales). (Stites, Stobo, Fudenberg & Wells, 1985)

## **2.9 CÁNCER**

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana. ("Cáncer", 2017)

Las células cancerosas difieren de las células normales de muchas maneras que les permiten crecer sin control y se vuelven invasivas. Una diferencia importante es que las células cancerosas son menos especializadas que las células normales. Esto quiere decir que, mientras las células normales maduran en tipos celulares muy distintos con funciones específicas, las células cancerosas no lo hacen. Esta es una razón por la que, al contrario de las células normales, las células cancerosas siguen dividiéndose sin detenerse. Además, las células cancerosas pueden ignorar las señales que normalmente dicen a las células que dejen de dividirse o que empiecen un proceso que se conoce como muerte celular programada, o apoptosis, el cual usa el cuerpo para deshacerse de las células que no son necesarias. Las células cancerosas pueden tener la capacidad para influir en las células normales, en las moléculas y en los vasos sanguíneos que rodean y alimentan las células de un tumor una zona que se conoce como el microambiente. Por ejemplo, las células cancerosas pueden inducir a las células normales cercanas a que formen vasos sanguíneos que suministren oxígeno y nutrientes, necesarios para que crezcan los tumores. Estos vasos sanguíneos también retiran los productos de desecho de los tumores. Las células cancerosas, con frecuencia, son también capaces de evadir el sistema inmunitario, una red de órganos, tejidos y células especializadas que protege al cuerpo contra infecciones y otras enfermedades. Aunque ordinariamente el sistema inmunitario elimina del cuerpo las células dañadas o anormales, algunas células cancerosas son capaces de "escondarse" del sistema inmunitario. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.1 Factor químico**

La mayoría de los carcinógenos químicos están relacionados con actividades industriales, por lo que gran parte de los cánceres producidos por ellos se dan en los países desarrollados. De los 7 millones de compuestos químicos conocidos, en unos 2.000 se ha descrito algún tipo de actividad carcinogénica y muy pocos están en contacto directa o indirectamente con el ser humano. Además, independientemente de su composición, la capacidad de una sustancia para producir cáncer va a depender de la cantidad de dosis recibida y del tiempo de

exposición a la sustancia. El amianto, arsénico, benceno, cadmio, mercurio, níquel, plomo, hidrocarburos clorados, naftilamina, son algunos de los agentes con actividad carcinogénica más usuales. ("Cáncer", 2017)

### **2.9.2 Factor físico**

Entre los agentes físicos desencadenantes de cáncer destacan las radiaciones ionizantes (rayos X), las radiaciones no ionizantes (rayos ultravioletas del sol) y las radiaciones que emite la propia corteza terrestre (radón). Otra fuente de agentes físicos cancerígenos es la provocada por accidentes nucleares como es el caso de las fugas producidas en centrales nucleares. ("Cáncer", 2017)

### **2.9.3 Factor biológico**

Para que el cáncer se origine deben producirse alteraciones genéticas celulares, por lo que todo apunta a que los factores de riesgo deben estar en contacto con el organismo durante un considerable periodo de tiempo (años). Esto también explicaría que el riesgo de padecimiento de un cáncer aumente con los años. ("Cáncer", 2017)

En algunos casos, muy pocos (5-7%), las personas presentan una predisposición genética al desarrollo de ciertos cánceres. Esto ocurre porque se heredan genes ya alterados. El resultado es que en estas personas la probabilidad de padecer cáncer aumenta y el tiempo necesario para su aparición es menor que cuando no existe esta predisposición. En los últimos años los agentes biológicos están tomando cada vez más protagonismo en la carcinogénesis humana. Hoy día sabemos que el 18% de los cánceres son atribuibles a infecciones persistentes provocadas por virus, bacterias o parásitos, entre los que destacan el virus del papiloma humano (cáncer de cuello uterino), el virus de la hepatitis B (cáncer de hígado) y el *Helicobacter pylori* (cáncer de estómago). ("Cáncer", 2017)

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar tres tipos principales de genes: protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del DNA. Estos cambios se llaman a veces "causantes" de cáncer. Los protooncogenes se dedican al crecimiento y división celular normal. Sin embargo, cuando estos genes se alteran son más activos de lo normal, ellos pueden convertirse en genes causantes de cáncer (u oncogenes), al permitir a las células que crezcan y sobrevivan cuando no deberían. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

Los genes supresores de tumores se dedican también a controlar el crecimiento y la división celular. Las células con algunas alteraciones en los genes supresores de tumores pueden dividirse en una forma sin control. Los genes reparadores del DNA se dedican a arreglar un DNA dañado. Las células con mutaciones en estos genes tienden a formar mutaciones adicionales en otros genes. Juntas, estas mutaciones pueden causar que las células se hagan cancerosas. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

Conforme los científicos han aprendido más acerca de los cambios moleculares que resultan en cáncer, ciertas mutaciones se han encontrado juntas en muchos tipos de cáncer. A causa de esto, los cánceres se caracterizan a veces según los tipos de alteraciones genéticas que se cree son causantes, no solo por el sitio del cuerpo en donde se forman y por la forma como se ven las células cancerosas al microscopio. Hay más de 100 tipos de cáncer. Los tipos de cáncer reciben, en general, el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman los cánceres. Por ejemplo, el cáncer de pulmón empieza en las células del pulmón, y el cáncer de cerebro empieza en las células del cerebro. Los cánceres pueden también describirse según el tipo de célula que los forma, como célula epitelial o célula escamosa. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

#### **2.9.4 Carcinoma**

Los carcinomas son los tipos más comunes de cáncer. Se forman en las células epiteliales, las cuales son las células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Hay muchos tipos de células epiteliales, las cuales tienen

con frecuencia una forma como de columna cuando se ven al microscopio.

("Naturaleza del Cáncer", 2015)

Los carcinomas que empiezan en diferentes tipos de células epiteliales tienen nombres específicos:

El adenocarcinoma es un cáncer que se forma en las células epiteliales que producen fluidos o mucosidad. Los tejidos con este tipo de células epiteliales se llaman algunas veces tejidos glandulares. La mayoría de los cánceres de seno, de colon y de próstata son adenocarcinomas. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

El carcinoma de células basales es un cáncer que empieza en la capa más baja o basal (en la base) de la epidermis, la cual es la capa exterior de la piel de una persona. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

El carcinoma de células escamosas es un cáncer que se forma en las células escamosas, las cuales son células epiteliales que están debajo de la superficie exterior de la piel. Las células escamosas revisten también muchos otros órganos, como el estómago, los intestinos, los pulmones, la vejiga y los riñones. Las células escamosas se ven planas, como escamas de peces, cuando se ven al microscopio. Los carcinomas de células escamosas algunas veces se llaman carcinomas epidermoides. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

El carcinoma de células de transición es un cáncer que se forma en un tipo de tejido epitelial llamado epitelio de transición o urotelio. Este tejido, el cual está formado de muchas capas de células epiteliales que pueden hacerse más grandes o más pequeñas, se encuentra en el revestimiento de la vejiga, de los uréteres y en parte de los riñones (pelvis renal), y en algunos otros órganos. Algunos cánceres de vejiga, de los uréteres y de los riñones son carcinomas de células de transición. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.5 Sarcoma**

Los sarcomas son cánceres que se forman en el hueso y en los tejidos blandos, incluso en músculos, tejido adiposo (graso), vasos sanguíneos, vasos linfáticos y en tejido fibroso (como tendones y ligamentos). El osteosarcoma es el cáncer de hueso más común. Los tipos más comunes de sarcoma de tejido blando son el leiomiomasarcoma, el sarcoma de Kaposi, el histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma y el dermatofibrosarcoma protuberante. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.6 Leucemia**

Los cánceres que empiezan en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea se llaman leucemias. Estos cánceres no forman tumores sólidos. En vez de eso, un gran número de glóbulos blancos anormales (células leucémicas y blastocitos leucémicos) se acumulan en la sangre y en la médula ósea y desplazan a los glóbulos normales de la sangre. La concentración baja de células normales de la sangre puede hacer que el cuerpo lleve con dificultad oxígeno a los tejidos, que no controle las hemorragias o que no combata las infecciones.

("Naturaleza del Cáncer", 2015)

Hay cuatro tipos comunes de leucemia, los cuales se agrupan de acuerdo a la rapidez con la que empeora la enfermedad (aguda o crónica) y del tipo de glóbulo en donde empieza el cáncer (linfoblástico o mieloide). ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.7 Linfoma**

El linfoma es un cáncer que empieza en los linfocitos (células T o células B). Estos son glóbulos blancos que combaten las enfermedades y que forman parte del sistema inmunitario. En el linfoma, los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

Hay dos tipos principales de linfomas:

Linfoma de Hodgkin. Las personas que tienen esta enfermedad tienen linfocitos anormales que se llaman células de Reed-Sternberg. Estas células se forman, en general, de células B. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

Linfoma no Hodgkin. Este es un grupo grande de cánceres que empiezan en los linfocitos. Los cánceres pueden crecer con rapidez o con lentitud y se pueden formar de células B o de células T. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.8 Mieloma múltiple**

El mieloma múltiple es cáncer que empieza en las células plasmáticas, otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo. El mieloma múltiple se llama también mieloma de células plasmáticas y enfermedad de Kahler. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.9 Melanoma**

El melanoma es cáncer que empieza en las células que se convierten en melanocitos, los cuales son células especializadas en producir melanina (el pigmento que da el color a la piel). La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los OJOS. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.10 Tumores de cerebro y de la médula espinal**

Hay diferentes tipos de tumores de cerebro y de la médula espinal. Estos tumores se llaman según el tipo de célula en donde se formaron y en donde primero se formó el tumor en el sistema nervioso central. Por ejemplo, un tumor astrocítico empieza en las células del cerebro, los cuales ayudan a conservar sanas a las células nerviosas. Los tumores de cerebro pueden ser benignos (no cancerosos), o malignos (cancerosos). ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.11 Tumores de células germinativas**

Los tumores de células germinativas son un tipo de tumores que empiezan en las células que forman los espermatozoides o los óvulos. Estos tumores pueden ocurrir casi en cualquier parte del cuerpo y pueden ser benignos o malignos. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.12 Tumores neuroendocrinos**

Los tumores neuroendocrinos se forman de células que secretan hormonas en la sangre como respuesta a una señal del sistema nervioso. Estos tumores, los cuales pueden producir hormonas en cantidades mayores de lo normal, pueden causar muchos síntomas diferentes. Los tumores neuroendocrinos pueden ser benignos o malignos. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.13 Tumores carcinoides**

Los tumores carcinoides son un tipo de tumores neuroendocrinos. Son tumores de crecimiento lento que se encuentran generalmente en el aparato gastrointestinal (con más frecuencia en el recto y en el intestino delgado). Los tumores carcinoides pueden diseminarse al hígado o a otros sitios del cuerpo, y pueden secretar sustancias como serotonina o prostaglandinas y causar síndrome carcinoide. ("Naturaleza del Cáncer", 2015)

### **2.9.14 Estudio sobre el cáncer**

Los términos inmunoterapia, tratamiento biológico o modificador de la respuesta biológica suelen utilizarse como sinónimos y, en general, hacen alusión a la interacción de moléculas farmacológicamente activas con el sistema inmunológico, con el fin de estimular, suprimir o desensibilizar al organismo. En la actualidad muchos inmunomoduladores se obtienen por síntesis química o como resultado del procesamiento de cultivos de células o tejidos. Llama la atención que muchas de las moléculas que se utilizan como modificadores de la respuesta biológica en el humano provienen de microorganismos, como los hongos y bacterias, o se



encuentran de forma natural en el organismo humano que ha recibido o no retos antigénicos; esto, a su vez, se relaciona con la diversidad y complejidad de los sistemas de inmunomodulación de los mamíferos. En el caso del tratamiento biológico contra el cáncer puede nombrarse un gran número de estrategias encaminadas a reforzar la vigilancia inmunológica de Ehrlich y a modular la respuesta del tumor y del hospedero. (Orozco, 2005)

Las estrategias actuales para ejercer la inmunoterapia contra tumores utilizan mecanismos como: activación de macrófagos a partir de estimulantes inespecíficos de la defensa del hospedero, levamisol, citocinas con efecto en la expansión de células T citotóxicas como la IL-2, tratamientos con células LAK, TIL y TIM con efecto de reducción de masas tumorales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, anticuerpos unidos a toxinas, enzimas o radioisótopos para formar inmunotoxinas con potencial citotóxico, vacunas de ADN, vacunas idiotípicas, vectores para la expresión de antígenos heterólogos, como vectores virales y terapia génica basada en la introducción de genes para la producción de citocinas o moléculas coestimuladoras en las células tumorales. (Orozco, 2005)

Los modificadores de la respuesta biológica incluyen tratamientos con citocinas, como los interferones (IFN), que son los modificadores que más se conocen y utilizan. En este sentido, los estudios se enfocan en combinaciones de interferón y otros modificadores de la respuesta biológica, o en quimioterapias de estudios clínicos para tratar diferentes neoplasias.<sup>3,10-13</sup> Su uso se considera de primera elección en neoplasias como la leucemia de células peludas. Los tratamientos de linfomas cutáneos de células T (LCCT) tienen agentes biológicos eficaces como: interferones alfa y gamma recombinantes, IL-12 e IL2 recombinantes, bexaroteno y DAB389-IL-2.<sup>2,3,5,15</sup> (Orozco, 2005)

Las interleucinas son citocinas naturales. (Orozco, 2005) La interleucina-2, la más estudiada para el tratamiento del cáncer, es un modificador de la respuesta biológica que actúa como regulador de la respuesta inmunitaria. Está indicada como bioterapia en el tratamiento del carcinoma renal metastásico y en el melanoma

maligno avanzado, así como en la leucemia aguda mieloblástica en recaída y en el trasplante de médula ósea (autólogo y alogénico). (Orozco, 2005)

Esta citocina estimula el crecimiento y la actividad de muchas células del sistema inmunológico, como en el caso de los linfocitos citotóxicos que pueden destruir a las células cancerosas. Los beneficios de las interleucinas solas o en combinación con medicamentos siguen estudiándose para tratar diversos cánceres como: los de pulmón, cerebro, próstata, cervicouterino, colorrectal, leucemias y linfomas. Se propone que un fragmento aislado de IL-2 puede aumentar la respuesta a la quimioterapia, una vez que se haya demostrado su capacidad de promover la absorción de más del 300% de la cifra normal de quimioterápicos. Como complementación a estas investigaciones se podrían realizar estudios sobre las interleucinas específicas que intervienen en el TNF. (Orozco, 2005)

## 3 Fitoquímica

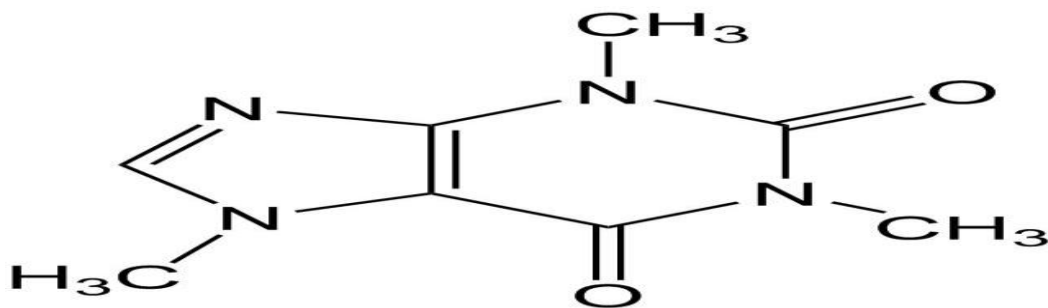
La **Fitoquímica** tiene una gran importancia para la determinación de los componentes activos de las plantas medicinales, su cuantificación y el análisis de los efectos benéficos y perjudiciales a la salud humana. La fitoquímica trata sobre los métodos de obtención de esos componentes activos, su clasificación de acuerdo con el grupo funcional químico a que pertenece y estudia los métodos analíticos para comprobar su calidad. (A. Torres.,2017)

El interés actual en la medicina herbolaria y la búsqueda de opciones terapéuticas alternativas tiene sus raíces en una creciente insatisfacción hacia la medicina convencional, tanto por su falta de éxito en la cura de algunas enfermedades como por los efectos colaterales que ciertos medicamentos acarrearán. La elaboración y difusión de un inventario de plantas silvestres, usadas como medicinales, es una manera de detectar nuevas fuentes potenciales de principios activos y materias primas para la elaboración de medicamentos y, al mismo tiempo, de rescatar y revalorar los conocimientos botánicos populares. La aculturación, aunada a la destrucción de ecosistemas y a la acelerada pérdida de diversidad biológica incrementan el sentido de urgencia para inventariar los recursos terapéuticos que ofrece la naturaleza. Las plantas podrían ser incluso parte de la solución a la futura carencia de energéticos, mediante la utilización de residuos vegetales para la producción de alcohol, con ello pasaríamos de la era petroquímica a la era de la fitoquímica. (Torres.A., 2017)

### 3.1 ALCALOIDES

Los alcaloides son sustancias orgánicas nitrogenadas, con propiedades básicas, de origen vegetal en su mayoría y acción fisiológica enérgica (medicinal o venenosa), como la morfina, la cafeína que se puede observar en la figura1, la nicotina. Son sustancias peligrosas o de efectos imprevisibles a diferentes dosis y organismos, por lo que deben ser siempre controladas por un médico. Sus actividades biológicas son importantes por su mimetismo hormonal y su intervención en las reacciones

principales del metabolismo celular. A pesar de ser sustancias poco similares entre ellas desde el punto de vista estructural, poseen propiedades fisiológicas análogas. Muchos alcaloides son la causa de intoxicaciones en humanos y animales. La forma más común es la intoxicación por infusiones con hierbas con fines medicinales, siendo esta una causa importante de muerte sobre todo en niños debido al descuido al ingerirlas. Generalmente actúan sobre el sistema nervioso central, si bien algunos afectan al sistema nervioso parasimpático y otras al sistema nervioso simpático, por ejemplo, la cocaína actúa impidiendo la recaptación de dopamina de la terminal sináptica, lo que produce un mayor efecto de los receptores dopaminérgicos. (García, 2009)

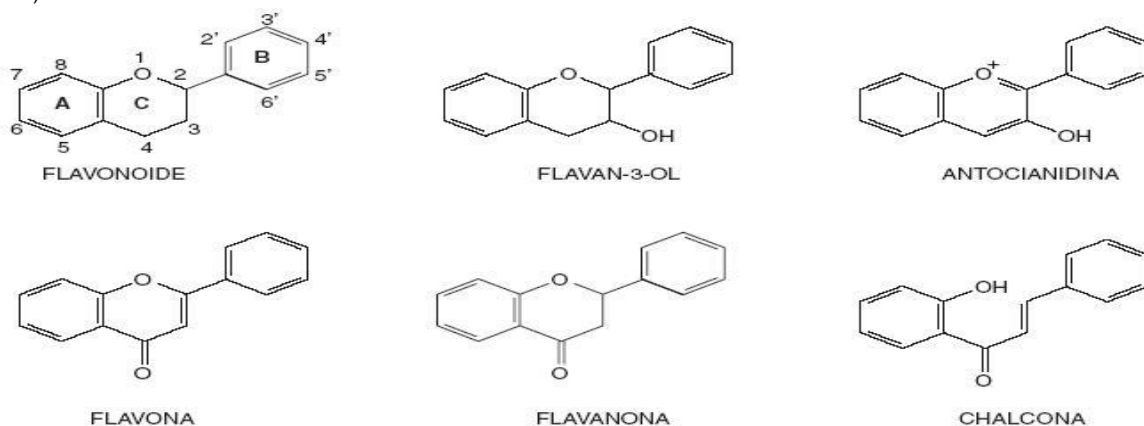


**FIGURA 1. Estructura química de la cafeína.** Tomado de:  
<https://www.pinterest.com.mx/pin/390546598930139398/>

### 3.2 FLAVONOIDES

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales (ver figura 2), que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos, etc. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos. Están ampliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana. Estos compuestos fueron descubiertos por el premio Nobel Szent-György, quien en 1930 aisló de la cáscara del limón una sustancia, la citrina,

que regulaba la permeabilidad de los capilares. Los flavonoides se denominaron en un principio vitamina P (por permeabilidad) y también vitamina C2 (porque se comprobó que algunos flavonoides tenían propiedades similares a la vitamina C). Sin embargo, el hecho de que los flavonoides fueran vitaminas no pudo ser confirmado, y ambas denominaciones se abandonaron alrededor de 1950. (García, 2009)

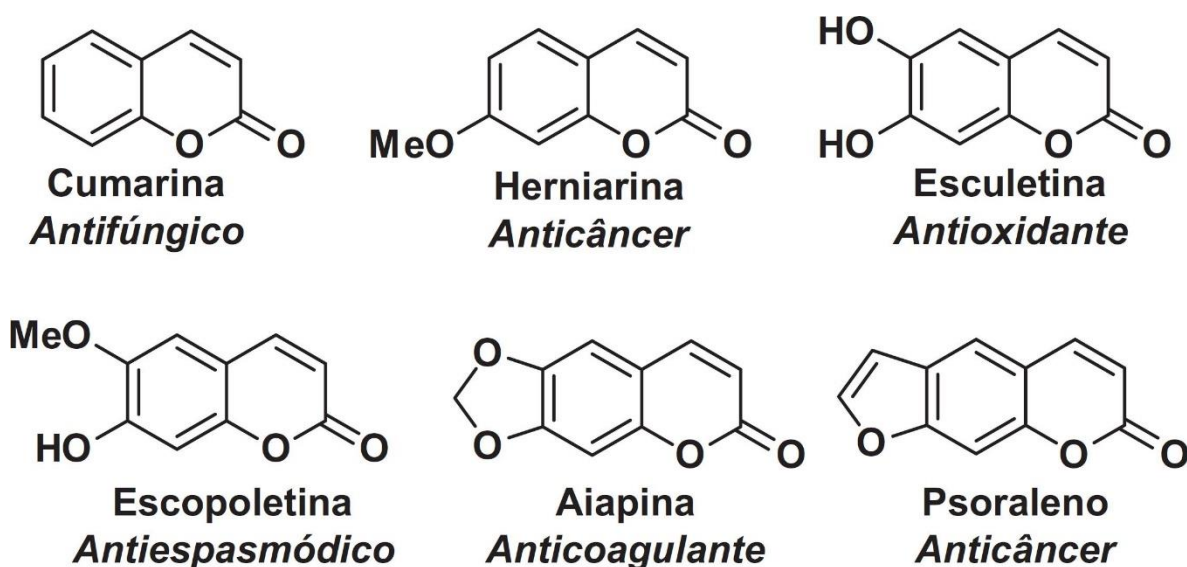


**FIGURA 2. Estructura química básica y tipos de flavonoides.** Tomado de: [https://www.google.com.mx/search?biw=1242&bih=597&tbm=isch&sa=1&ei=gQf\\_W8uHGoOiswWHx7KoDw&q=flavonoides&oq=flavonoides&gs\\_l=img.3..0j0i67i2j0l5j0i67j0.503472.505611..506586...0.0..0.183.1544.0j11.....1....1...gws-wiz-img.....35i39.eFW-5fw8Bjw#imgrc=PjuVUjkIBZyW0M:](https://www.google.com.mx/search?biw=1242&bih=597&tbm=isch&sa=1&ei=gQf_W8uHGoOiswWHx7KoDw&q=flavonoides&oq=flavonoides&gs_l=img.3..0j0i67i2j0l5j0i67j0.503472.505611..506586...0.0..0.183.1544.0j11.....1....1...gws-wiz-img.....35i39.eFW-5fw8Bjw#imgrc=PjuVUjkIBZyW0M:)

### 3.3 CUMARINAS

En plantas se encuentran en los tegumentos de las semillas, frutos, flores, raíces, hojas y tallos, aunque la mayor concentración se halla en general en frutos y flores. La cumarina funciona como defensor para la planta, ya que posee propiedades supresoras del apetito, lo que explicaría su extensión generalizada, especialmente en pastos y tréboles. Esto provoca la disminución del impacto del pastoreo sobre el forraje. Además, tiene propiedades antimicrobianas, captadoras de radiación UV e inhibidoras de la germinación. A pesar del agradable olor dulce de este compuesto y de ser responsable de nombres de plantas como el trébol dulce o la grama dulce, a las plantas no se las ha denominado así por su sabor. En la figura 3 se denotan

diferentes tipos de cumarinas y el efecto que producen La cumarina tiene un sabor amargo y los animales la evitan siempre que pueden, pues produce hemorragias internas. (García, 2009)



**Figura 3. Tipos de Cumarinas.** (Cunha., Martínez., Oliveira & Botelho, 2015)

### 3.4 SAPONINAS

Las saponinas tienen una acción irritante sobre las células. En el parénquima pulmonar se traduce en una acción expectorante, sobre las células renales produce una acción diurética y sobre los glóbulos rojos una acción hemolítica. Como norma general, las drogas con saponinas producen una acción expectorante, diurética, depurativa, tónico venosa y de disminución del colesterol. Sirven como materia prima en la hemisíntesis de hormonas sexuales y corticales. Aunque se absorben mal en el tracto digestivo, favorecen la absorción de otros compuestos: los cardiotónicos. (García, 2009)

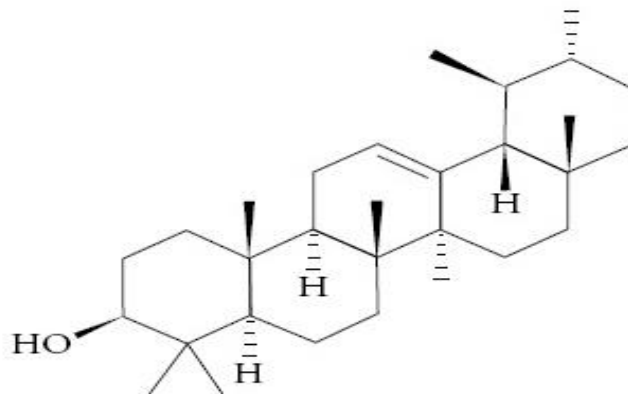
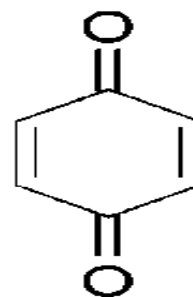
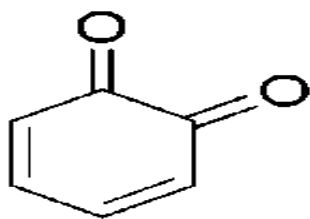


Figura 4. Estructura química de la  $\beta$ -amirina. (Ahumada, Ortega, Chito & Benitez, 2016)

### 3.5. QUINONAS

La quinona es un constituyente común de moléculas biológicamente relevantes (por ejemplo, la vitamina K1). Otros sirven como aceptor de electrones en cadenas de transporte de electrones como las de los fotosistemas I y II de la fotosíntesis y la respiración aeróbica. Un ejemplo natural de quinonas como agentes oxidantes es el espray de los escarabajos bombarderos. La hidroquinona se hace reaccionar con el peróxido de hidrógeno para producir una ráfaga ardiente de vapor, un fuerte elemento disuasorio en el mundo animal. Las quinonas pueden reducirse parcialmente a quinoles. (García, 2009)



***o*-Benzoquinone      *p*-Benzoquinone**

FIGURA 5. Estructura química de la quinona. Tomado de:

[https://www.google.com/search?q=quinonas&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiVhrrj0ITfAhWGxFQKHb1uBTIQ\\_AUIDigB&biw=1366&bih=657#imgsrc=qry4474mMYOc-M:](https://www.google.com/search?q=quinonas&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiVhrrj0ITfAhWGxFQKHb1uBTIQ_AUIDigB&biw=1366&bih=657#imgsrc=qry4474mMYOc-M:)

## 4 *Ibervillea sonora*

El Guareque pertenece a la familia de las Cucurbitáceas (Cucurbitaceae); el género *Ibervillea* es endémico del Sur de Estados Unidos, norte de México y algunas partes de Guatemala. El Guareque ha sido utilizado ancestralmente con fines medicinales durante muchos siglos en la zona noroccidental de México. Se debe tener cuidado con la identificación pues hay por lo menos 5 especies distintas conocidas popularmente como Guareque, principalmente a *la Maximowiczia sonora* que se utiliza también para disminuir los niveles de azúcar en la sangre (en el cuadro 7 se encuentran los metabolitos que puede llegar a tener y que tipo de actividad biológica presentan), también se asocia el uso de esta planta en el tratamiento de la diabetes debido al efecto hipoglucemiante, más adelante se explicara sobre los diferentes tipos de diabetes para poder entender su uso indiscriminado. (García, 2009)

**Cuadro 7. Efectos farmacológicos presentes en los metabolitos secundarios reconocidos en *Ibervillea sonora*.** (Nevárez.A.,2013)

Metabolitos secundarios	Actividad	Referencia
Alcaloides	Anti-inflamatorio Anti-tumoral Analgésico Antioxidante	Carretero, (2001) Rojas <i>et al.</i> ,(2004)
Cumarinas	Anti-inflamatorias Analgésico Anti-tumoral Sedante	Rodríguez <i>et al.</i> , (2008)
Flavonoides	Antioxidante Anti-inflamatorio Antialérgico Anti-tumoral	Martínez <i>et al.</i> , (2002) Ciz <i>et al.</i> , (2012) Kwon <i>et al.</i> , (2005)
Quinonas	Antimicrobiano Anti-tumoral	Domingo & López, (2003) Quiroga, (2004)
Saponinas	Anti-inflamatoria Antibiótica	Just <i>et al.</i> , (1998) Vincken <i>et al.</i> , (2007)



Su clasificación taxonómica es la siguiente:

**Reino:** *Plantae*

**Subreino:** *Tracheobionta*

**División:** *Magnoliophyta*

**Clase:** *Magnoliopsida*

**Subclase:** *Dilleniidae*

**Orden:** *Cucurbitales*

**Familia:** *Cucurbitaceae*

**Subfamilia:** *Cucurbitoideae*

**Tribu:** *Coniandreae*

**Género:** *Ibervillea* (S. Wats.) Greene

**Especie:** *I. sonorae*



FIGURA 6. *Ibervillea sonorae*. Tomado de:

[https://www.google.com/imgres?imgurl=https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Ibervillea\\_sonorae\\_001.jpg/1200px-Ibervillea\\_sonorae\\_001.jpg&imgrefurl=https://es.wikipedia.org/wiki/Ibervillea\\_sonorae&h=797&w=1200&tbnid=8HHWwjoMjcSQeM:&q=ibervillea+sonorae&tbnh=132&tbnw=200&usq=AI4\\_-kQVZQWUUvXfO5WHTPNzFszNGQ8vSg&vet=12ahUKEwixtePn0YTfAhVmslQKHeNZAPsQ\\_B0wCnoECAYQBg..i&docid=w29mMN3qdz0OiM&itg=1&sa=X&ved=2ahUKEwixtePn0YTfAhVmslQKHeNZAPsQ\\_B0wCnoECAYQBg](https://www.google.com/imgres?imgurl=https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Ibervillea_sonorae_001.jpg/1200px-Ibervillea_sonorae_001.jpg&imgrefurl=https://es.wikipedia.org/wiki/Ibervillea_sonorae&h=797&w=1200&tbnid=8HHWwjoMjcSQeM:&q=ibervillea+sonorae&tbnh=132&tbnw=200&usq=AI4_-kQVZQWUUvXfO5WHTPNzFszNGQ8vSg&vet=12ahUKEwixtePn0YTfAhVmslQKHeNZAPsQ_B0wCnoECAYQBg..i&docid=w29mMN3qdz0OiM&itg=1&sa=X&ved=2ahUKEwixtePn0YTfAhVmslQKHeNZAPsQ_B0wCnoECAYQBg)

## 4.1 DIABETES

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.

En 2014, el 8,5% de los adultos (18 años o mayores) tenía diabetes. En 2015 fallecieron 1,6 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y los niveles altos de glucemia fueron la causa de otros 2,2 millones de muertes en 2012. (OMS, 2018)

## 4.2 DIABETES DE TIPO UNO

La diabetes de tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual. (OMS – Perfiles de los países para la diabetes, 2016)

En la clasificación actual (2012) se divide en dos tipos: 1) Autoinmune o Diabetes mellitus tipo I “A” (DMI A), en donde existe una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición; 2) Idiopático o Diabetes mellitus tipo I “B” (DMI B) que engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características de DMI A, pero en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. En las investigaciones no se confirma el uso de la terapia con inmunomoduladores, en este caso con los extractos de *Ibervillea sonora* se tendrían que realizar protocolos de investigación con aquellos pacientes diagnosticados con diabetes autoinmune para saber con certeza si tiene efectos sobre esta patología. Como entidad de

reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico (Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1, 2012).

La insulinoterapia es necesaria para que el paciente sobreviva, ya que la función se ha perdido casi completamente y los primeros síntomas clínicos suelen aparecer alrededor de la pubertad. (Pimentel, 2014)

### **4.3 DIABETES DE TIPO DOS**

La diabetes de tipo 2 (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse solo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños. (OMS, 2018)

La DMII puede presentarse con síntomas característicos, como sed, poliuria, visión borrosa y pérdida de peso. Frecuentemente, los síntomas no son graves o no se aprecian. Por ello, la hiperglucemia puede provocar cambios funcionales y patológicos durante largo tiempo antes del diagnóstico. (Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 2, 2008)

### **4.4 DIABETES GESTACIONAL**

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro. Suele

diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas. El deterioro de la tolerancia a la glucosa y la alteración de la glicemia en ayunas son estados de transición entre la normalidad y la diabetes, y quienes los sufren corren mayor riesgo de progresar hacia la diabetes de tipo 2, aunque esto no es inevitable. (OMS, 2018)

Se sabe que los cambios hormonales fisiológicos del embarazo constituyen un factor desencadenante de la intolerancia a la glucosa responsable de la DG, pero aun cuando las causas de la DG actualmente se desconocen. (Álvarez, 2016)

La placenta suministra nutrientes y agua al feto en crecimiento, y produce varias hormonas para mantener el embarazo. Algunas de estas hormonas (estrógeno, cortisol y el lactógeno de la placenta humana) pueden tener efectos bloqueadores en la insulina. A esto se le llama efecto en contra de la insulina, el cual usualmente comienza como en la semana 20 a la 24 del embarazo. A medida que la placenta crece, se producen más de estas hormonas y la resistencia a la insulina aumenta. Normalmente, el páncreas es capaz de producir la insulina adicional necesaria para superar la resistencia a la insulina, pero cuando la producción de insulina no es suficiente para contrarrestar el efecto de las hormonas placentales, el resultado es la diabetes gestacional. (Stanford Children's Health, 2018)

Durante el segundo y tercer trimestre, a medida que la placenta crece, se producen más de estas hormonas placentarias y la resistencia a la insulina aumenta. Se da un aumento de la demanda de nutrientes por parte del feto lo que hace que se movilicen los depósitos de glucosa materna y se estimula la glucogenólisis hepática (liberación de glucosa a partir del glucógeno del hígado). Normalmente, el páncreas es capaz de producir la insulina adicional necesaria para superar la resistencia a la insulina, pero cuando la producción de insulina no es suficiente para contrarrestar el efecto de las hormonas placentarias, el resultado es la diabetes gestacional. (Licata, M., 2018)

## 4.5 DIABETES EN MÉXICO

Más de la mitad de las entidades federativas del país reportan alarmantes tasas de mortalidad por cada 100,000 mil habitantes, superiores al promedio de las naciones de la OCDE y ninguna de ellas se encuentra por debajo del promedio. Debido a estos datos el consumo de wereque se ha elevado, ya que la diabetes ha prevalecido en los últimos años, dañando al sistema de salud nacional en cuestión económica. (OMS – Perfiles de los países para la diabetes, 2016)

La DM es una enfermedad metabólica resultante de los defectos en la secreción o acción de la insulina o ambos, presentando una asociación variable de diversos factores, pudiendo ser genéticos, ambientales, fisiológicos y conductuales. (Pimentel, Sahuenza. Gutierrez & Gallegos,.,2014)

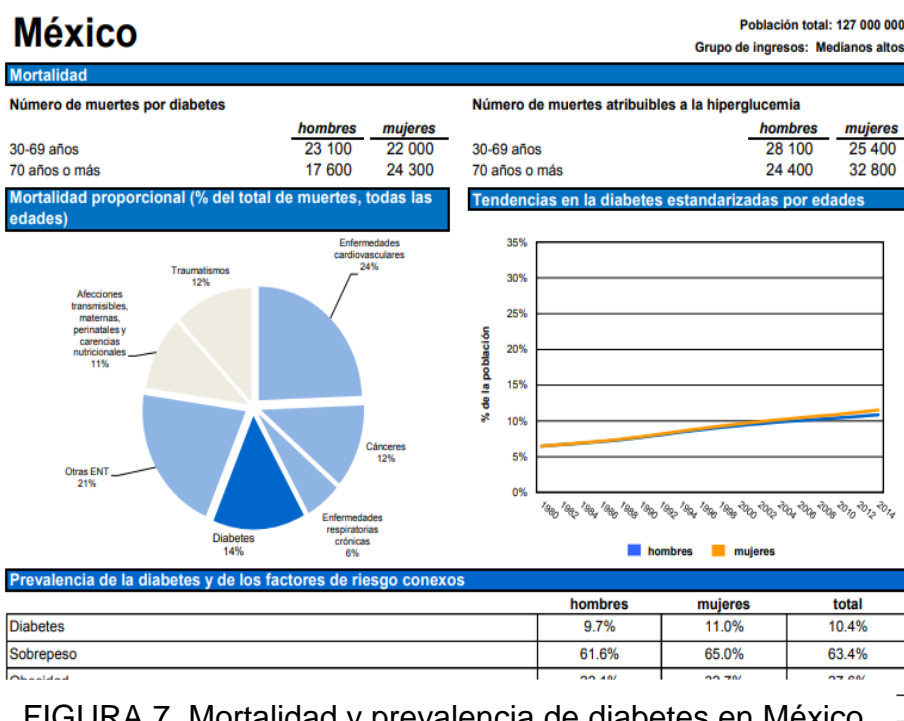


FIGURA 7. Mortalidad y prevalencia de diabetes en México

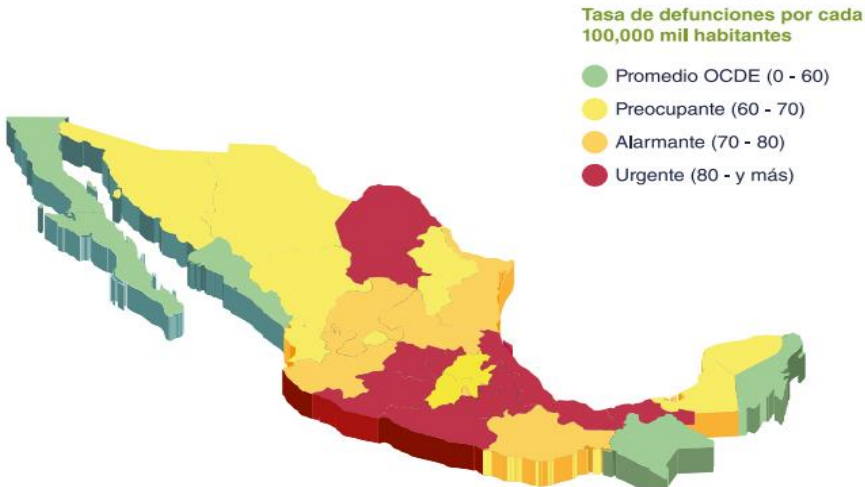
(OMS– Perfiles de los países para la diabetes, 2016)

Recientemente, el Instituto Nacional de Salud Pública implementó un estudio representativo de la Ciudad de México (2015) en el cual encontró que 13.9 % de la población adulta tiene diabetes. (Pimentel et al, 2014)

La mayor parte de los estados que reportan altas tasas de mortalidad por diabetes mellitus están ubicadas en la región centro donde se encuentran las zonas urbanizadas e industriales del país en la figura 8 se observa claramente la prevalencia de DM; entidades como la Ciudad de México (110), Veracruz (103), Tlaxcala (93), Puebla (92), Tabasco (92), Morelos (90), Guanajuato (90), Coahuila (88), Michoacán (87), Colima (81) y el Estado de México (81). Comparativamente, en 2015 la tasa de homicidios dolosos fue de 16 por cada 100,000 mil habitantes.

(OMS – Perfiles de los países para la diabetes, 2016)

FIGURA 8. Tasa de Defunciones por cada 100,000 Habitantes. (OMS – Perfiles de los países para la diabetes, 2016)



De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2012, existen 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, 9.2 % de los adultos en el país han recibido ya un diagnóstico de esta enfermedad, pero el total de personas adultas con diabetes podría ser incluso el doble, de acuerdo con la evidencia, relacionando el bajo porcentaje de personas que no conocen su

condición. De la población diagnosticada con diabetes, poco más del 80 % recibe tratamiento, pero sólo 25 % mantiene un adecuado control médico, y, por lo tanto, 24.7 % está en riesgo alto, mientras que 49.8 % está en riesgo muy alto de padecer las complicaciones. Del total de la población mayor a 20 años, 4.3 % vive con diabetes e hipertensión, lo que afecta aún más la condición de vida de las personas y sus familias. Los altos índices de detecciones por este padecimiento resaltan que México carece de acciones suficientes para contrarrestar la epidemia de diabetes en la juventud, principalmente debido a la mala alimentación de nuestra población. No obstante, notables acciones se han comenzado a implementar para contrarrestar los hábitos de vida poco saludables en nuestro país. (OMS – Perfiles de los países para la diabetes, 2016)

El manejo correcto de la DM con enfoque preventivo es una labor continua que requiere el esfuerzo de todo el equipo de salud, gobierno, sociedad civil y farmacéuticas, por lo que recientemente se han reforzado determinados conceptos básicos relacionados con la clasificación, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad esto en perspectivas. (L., González.,2018)

Se recomienda a los médicos y personal de salud que realicen los estudios de seguimiento durante los tres trimestres del embarazo para poder entender mejor los cambios en la composición corporal de la mujer embarazada y poder prevenir la aparición de la DG. (L., González.,2018)

#### **4.6 EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE WEREQUE (*Ibervillea sonorae*)**

Estudios químicos recientes de *Ibervillea sonorae* dieron como resultado el aislamiento y la identificación de varios triterpenos de tipo curcubitano conocidos como Kinoinas. Es probable que los productos químicos más característicos de la raíz de esta planta sean la kinoinas y los aminoácidos no provenientes de proteínas.

(Achenbach,1993)





Los resultados indican que el extracto de acetato de Etilo administrado por vía intraperitoneal presento un efecto dual, dependiendo la dosis puede inducir hiper o hipoglucemia tanto en ratones normales como hipoglucémicos. Se toman los resultados de esta investigación para poder observar de manera correcta el efecto biológico que tiene la Kinoína, por lo que solo describir cantidades no explica correctamente lo que se pretende explicar. (Jardon.D. 2014).

Inclusive este extracto a la dosis de 282 mg/Kg provoco la muerte en el 50% de los animales en experimentación. Los daños observados en los órganos tales como hipotrofia de páncreas e hipertrofia de suprarrenales, hemorragia en pulmones y el hígado congestionado. Sin embargo, se informa por primera vez la actividad hipoglucémica de la Kinoína A, así como del aislamiento y de la dilucidación estructural de una nueva Kinoína, la D, un compuesto aislado del extracto de acetato de etilo de la raíz, en opinión particular los investigadores no explicaron el efecto del solvente orgánico usado en los extractos que afectaron directamente a los tejidos donde se absorbió dicho solvente, se puede observar cierto grado de necrosis y de daño tóxico que es debido al acetato de etilo y no se relaciona directamente de la Kinoína. (Jardon.D. 2014).

Los resultados demostraron que la kinoína A en dosis de 10 y 31 mg/Kg disminuye la glucemia en ratones sanos, en diabetes con glucemia moderada y leve con dosis de 31 mg/Kg a los 240 y 360 minutos. Estos hallazgos muestran un probable efecto de esta curcubitacina sobre las células  $\beta$  pancreáticas para incrementar la producción de insulina o bien requiere la presencia de esta para actuar. Por otra parte, la dosis de 31 mg/Kg de kinoína A presento un efecto hipoglucémico en ratones con diabetes severa, es decir en organismos que carecen de páncreas y de células  $\beta$  productoras de insulina, este efecto se observó a las 6 horas del tratamiento, lo cual hace pensar en un efecto extra pancreático, probablemente en hígado, y por lo tanto con un mecanismo de acción diferente, al observar este efecto en las células  $\beta$  pancreáticas podría ser de gran ayuda para el tratamiento de la

diabetes autoinmune, se necesita seguir con las investigaciones pertinentes y así confirmar que la Kinoína puede actuar sobre la diabetes autoinmune.. (Jardon.D. 2014).

#### **4.7 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE *Ibervillea sonora***

En otra investigación la raíz de *Ibervillea sonora* se lavó con agua destilada y secada a 40°C por 24 horas. La raíz se tritura y se muele hasta obtener un polvo fino. Los componentes activos fueron extraídos con una mezcla hidroetanólica (50:50) durante cuatro días con agitación constante. El extracto se filtra y el líquido fue concentrado mediante un rotavapor para ser secado por aspersion a 130° C. Del extracto se realiza fraccionamiento por cromatografía en columna abierta (41x600 mm), en donde el extracto total se somete a una fracción estacionaria de silica y empleando como eluyentes diclorometano: metanol (Reasol) en una proporción inicial de 90:10 y variando las condiciones en un 10% hasta llegar a una mezcla 50:50. (Nevárez.A.,2013)

Se reunieron aquellas fracciones que presentaron similitud cromatográfica en capa fina, utilizando fase móvil acetato de etilo: metanol (Reasol) en las mismas proporciones de los eluyentes en la cromatografía en columna abierta. Se mantiene un flujo constante de 2 mL/min para las columnas y se realiza el ensayo por cuatuplicado, reuniendo las fracciones de las cuatro columnas. En comparación con la investigación de Jardon se utiliza un solvente polar que es el etanol, que es menos toxico en los tejidos y favorece la extracción de otro tipo de metabolitos secundarios del wereke (Nevárez.A.,2013)

#### **4.8 CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DEL EXTRACTO**

Con base en el resultado preliminar fitoquímico de las subfracciones, se seleccionan aquellas que presentaron pruebas positivas intensas para flavonoides, por ser considerados los metabolitos con potencias antiinflamatorio y antitumoral, para tal situación resultaron las subfracciones 1,3,5,7,10 se observan en el cuadro 8. Una vez comprobada la existencia de flavonoides, se determinó de forma adecuada, con modificaciones, tanto para flavonoides como para compuestos fenólicos, empleando estándares de rutina y ácido gálico, respectivamente. (Nevárez.A.,2013)

**Cuadro 8. Análisis preliminar fitoquímico para las subfracciones.** (Nevárez.A.,2013)

Metabolitos secundarios Subfracción	Flavonoides	Alcaloides	Cumarinas	Saponinas	Quinonas
1	+++	++	++	+	-
2	-	-	-	-	-
3	++	+++	+	+	-
4	+	-	-	-	-
5	+	+++	+	-	-
6	-	-	-	-	-
7	++	+++	+	-	-
8	-	-	+	-	+
9	+	-	+	+	+++
10	++	-	+	+	+++
11	+	++	-	+	+++
12	-	++	+	+	++
13	-	++	-	+	+++
14	-	-	-	+	+++

+++ prueba positiva intensa, ++ prueba positiva, + prueba positiva débil, - prueba negativa

**Cuadro 9. Concentraciones de compuestos fenólicos y flavonoides en extracto y subfracciones seleccionadas.** (Nevárez.A.,2013)

Extracto o subfracción.	mg AG/g muestra	mg Rutina/g muestra
EXT	174.78 ± 3.19 <sup>b</sup>	12.898 ± 0.275 <sup>d</sup>
SBF 1	639.09 ± 3.35 <sup>a</sup>	52.197 ± 0.884 <sup>a,b</sup>
SBF 3	144.40 ± 4.18 <sup>c</sup>	33.868 ± 4.974 <sup>c</sup>
SBF 5	106.05 ± 4.45 <sup>e</sup>	47.627 ± 1.781 <sup>b</sup>
SBF 7	117.55 ± 2.84 <sup>d</sup>	55.007 ± 1.185 <sup>a</sup>
SBF 10	101.03 ± 2.23 <sup>e</sup>	53.492 ± 0.496 <sup>a,b</sup>

Se muestra la media de los mg AG/g ± DS y de mg Rutina/g ± DS de tres repeticiones. Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes ( $p < 0.05$ ), método de Tukey

Los flavonoides, que poseen un gran número de grupos hidroxilos insustituídos o azúcares, son considerados polares, por lo que son ligeramente solubles en solventes polares, como el metanol, etanol, acetona, DMSO (Dimetil sulfóxido) o agua. Este proceso es favorable para la extracción de la mayoría de los flavonoides, pero no para las antocianidinas o flavonoides de baja polaridad los cuales aparecen en la superficie de las plantas. (Nevárez.A.,2013)

Lo anterior refleja como los flavonoides que aparecen en las primeras subfracciones, es decir donde las mezclas de disolventes se encuentran en el estado más bajo de polaridad, corresponden con los posibles compuestos identificados como antocianidinas, por espectrometría de masas y que tendrían un sustituyente en el anillo B, para dar la coloración amarilla y no roja, característica de este tipo de compuesto. Conforme la polaridad aumenta, se observa que las quinonas destacan su presencia en las últimas fracciones, ya que estas se caracterizan por ser soluble en compuestos muy polares. (Nevárez.A.,2013)

Una vez demostrada la presencia cualitativa y cuantitativa de flavonoides tanto en el extracto como en las subfracciones, el investigador determinó su presencia y peso molecular por la técnica de espectroscopia de masas (MALDI-TOF). Esta técnica orientada a biomoléculas permite determinar la relación masa/carga al ionizar las moléculas por colisiones y complejación con pequeños cationes, y a través de campos eléctricos poderlas separar. (Takahashi, 2008)

Al someter a análisis las muestras de extracto total y de subfracciones Nevárez obtuvo diversas señales, las cuales podrían corresponder a diferentes compuestos. En este sentido los pesos moleculares reportados fueron analizados y estos fueron comparados con los pesos de otros metabolitos previamente reportados, encontrándose principalmente para flavonoides y alcaloides. El análisis de pesos moleculares altos y bajos en extracto y subfracciones indican la presencia de diferentes moléculas. De este análisis destacan los pesos moleculares correspondientes a 7-O-glucosil-morelloflavona (flavonoide) y Manzamina f-31-

hidrazona (alcaloide), con peso molecular de 719.6205 y 595.3761 g/mol respectivamente, los cuales se encuentran en el extracto total y subfracción 1, de esta identificación se puede denotar la presencia de todos los metabolitos secundarios analizados en el extracto, y en gran parte de compuestos fenólicos (flavonoides) y alcaloides, en la subfracción 1. (Nevárez.A.,2013)

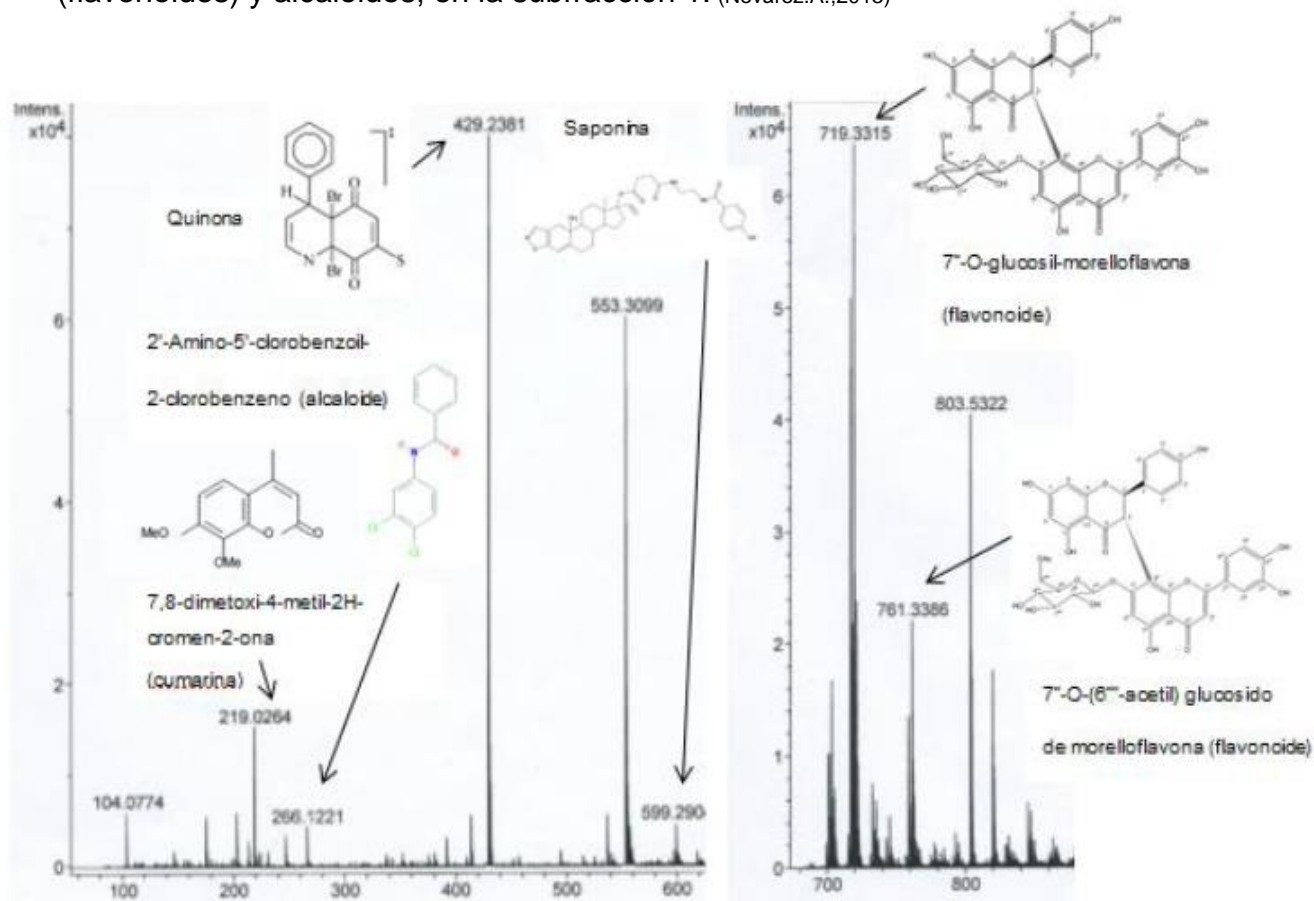


FIGURA 10. Identificación de potenciales compuestos en el extracto. Se muestra parte del espectrograma en bajos y altos pesos moleculares, así mismo se le considera una vinculación de estas relaciones m/z con los pesos moleculares.

(Nevárez.A.,2013)

Otro compuesto identificado en la figura 10, con  $m/z=803.5322$ , se correlaciona con otro metabolito secundario denominado Tacrolimus (lactona), sin embargo, existen reportes de que para esta misma relación de  $m/z$ , se da para iones de proteína Annexin A1, la cual tiene amplio potencial anti-inflamatorio y anti-tumoral. Este argumento es potencialmente válido, en consideración de que el análisis de los

espectrogramas (a través de software del equipo microTOF-Q II) indica pérdidas de aminoácidos, con potencial presencia de proteínas. (Nevárez.A.,2013)

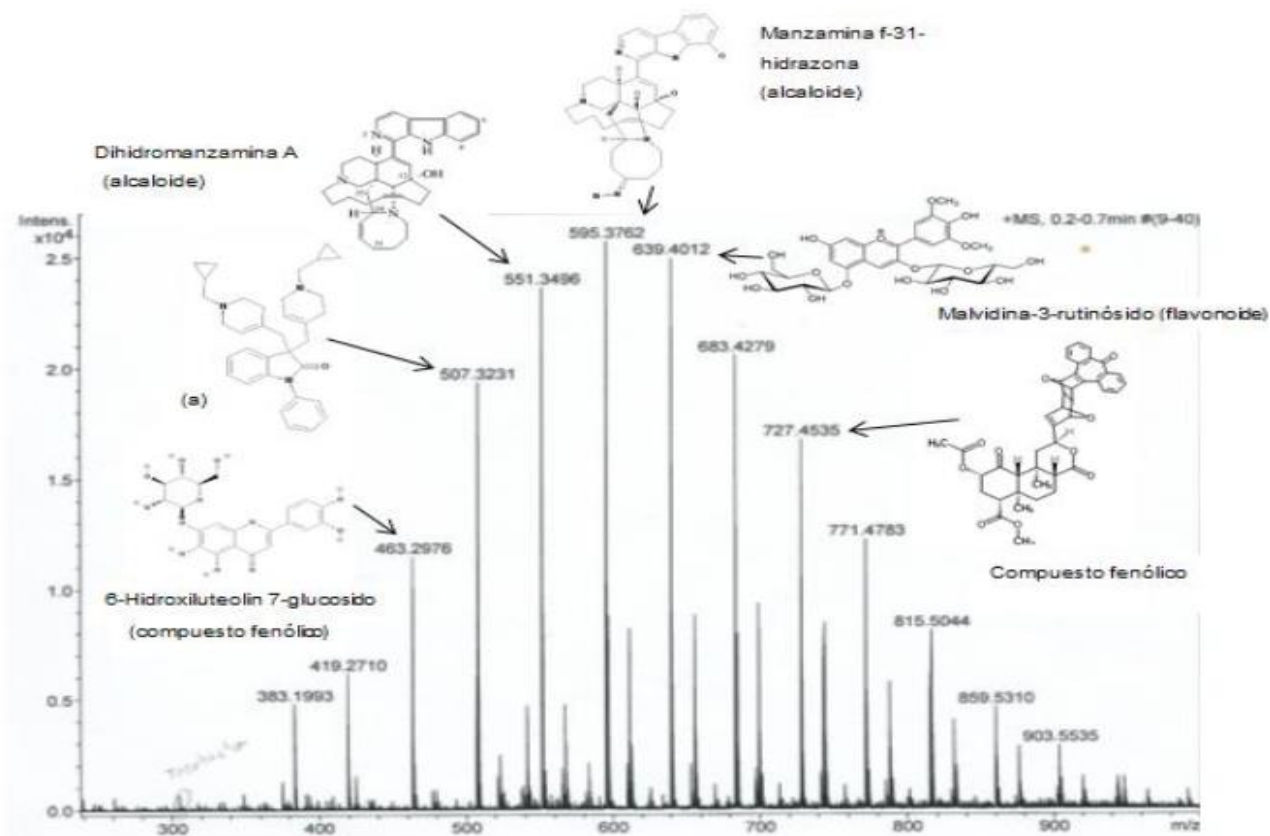


FIGURA 11. Identificación de potenciales compuestos en el extracto a partir de las relaciones m/z. Se identifica compuestos fenólicos, así como alcaloides 3,3-bis[[1-(ciclopropilmetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-yl]metil]-1-fenilindol-2-ona (compuesto fenólico).

(Nevárez.A.,2013)

#### 4.9 PRUEBA MTT PARA EVALUAR CITOTOXICIDAD

El análisis de prueba de citotoxicidad mediante el ensayo de Bromuro de 3(4,5 dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólico (MTT) es quizás el más empleado y es realizado tras el tratamiento de las células con tratamiento con distintas concentraciones del extracto total y fracciones. Su importancia radica en el hecho de que nos permite identificar la toxicidad del compuesto, concentración citotóxica al 50% (CC<sub>50</sub>), y las concentraciones a la cuales las

células presentan 80% de viabilidad, siendo estas necesarias para los distintos estudios *in vitro*. (Nevárez.A.,2013)

El máximo de concentración empleado fue de 2000 µg/mL para el caso del extracto y de 500 µg/mL para las subfracciones. Se evalúan diferentes densidades celulares, en función del tiempo de exposición y concentración del MTT, para establecer aquella que fuera un rango óptimo de densidad óptica de 0.5 o mayor. Las diferentes concentraciones del extracto y subfracciones se ajustaron a 0.2% de DMSO, que es con lo que se disolvió el extracto. (Nevárez.A.,2013)

En el caso de la línea celular C6, con la concentración máxima hay cerca de un 100% de citotoxicidad, mientras que hay un CL<sub>50</sub> de 1500 µg/mL a las 24 horas y de 750 µg/mL a las 48 horas, esto quiere decir que la acumulación de metabolitos reactivos generados por la célula podría ser responsables del incremento de toxicidad tal y como ha sido reportado para otros compuestos y líneas celulares. (Nevárez.A.,2013)

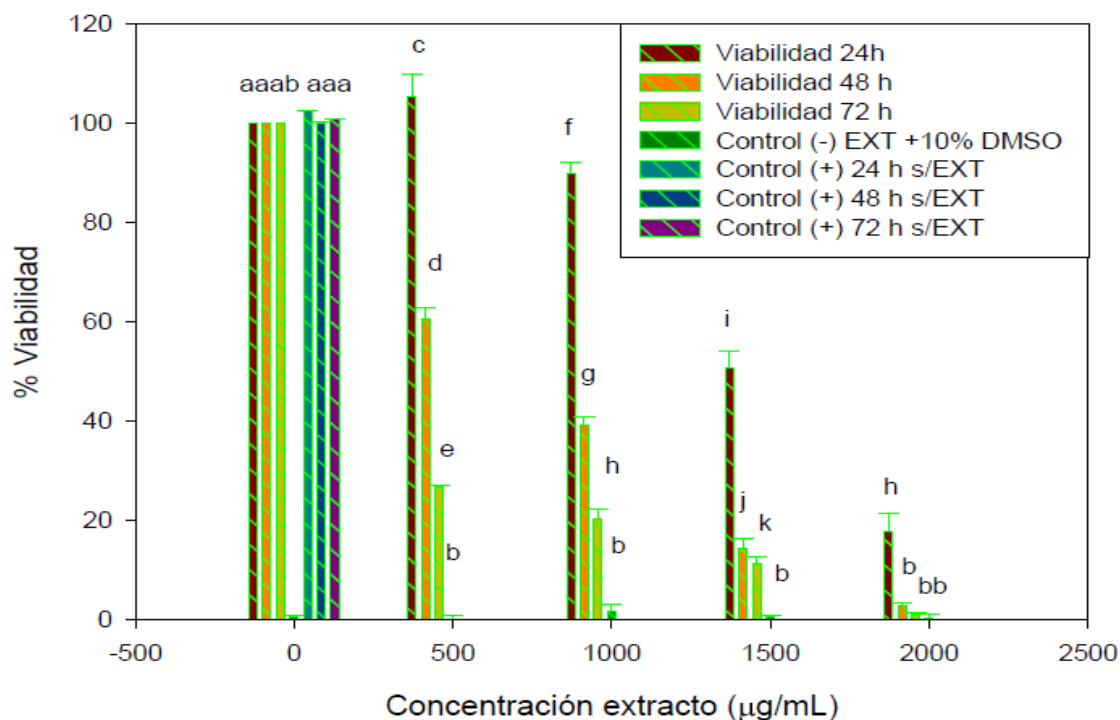


FIGURA 12. Ensayo (por triplicado) de viabilidad en línea C6 en periodos de exposición de 24,48 y 72 horas con concentraciones de 500,1000,1500 y 2000 µg/mL. Se emplea como control de células sin extracto. (Nevárez.A.,2013)

Cuadro 10. Viabilidad mayor al 80% en línea celular de macrófagos RAW 264.7.

(Nevárez.A.,2013)

<b>Extracto ó subfracción</b>	<b>Viabilidad al 80%</b>
<b>EXT</b>	$\leq 50 \mu\text{g/mL}^{\text{a}}$
<b>SBF 1</b>	$\leq 10 \mu\text{g/mL}^{\text{b}}$
<b>SBF 3</b>	$\leq 10 \mu\text{g/mL}^{\text{b}}$
<b>SBF 5</b>	$< 20 \mu\text{g/mL}^{\text{c}}$
<b>SBF 7</b>	$\leq 10 \mu\text{g/mL}^{\text{b}}$
<b>SBF 10</b>	$< 15 \mu\text{g/mL}^{\text{b c}}$

#### 4.10 ESTUDIOS SOBRE LA PRODUCCIÓN DE NO

El óxido nítrico (NO) es un gas mediador de diferentes procesos fisiológicos, resultado de la respuesta del sistema innato a procesos inflamatorios agudos. A nivel celular, los macrófagos responden a diferentes estímulos ocasionados por agentes patógenos activando la enzima iNOS la cual resulta de la síntesis de NO a partir de la L-arginina. La secreción de NO por parte de macrófagos y otras células del sistema inmunológico tiene la finalidad de eliminar virus, bacterias, hongos, entre otros. Además de ser un agente vasodilatador e incrementar la permeabilidad vascular, permitiendo la extravasación de líquido y la infiltración de células al lugar de inflamación. (Jr, 1991)

Los óxidos de nitrógeno también pueden surgir y pueden explicar la capacidad de los macrófagos para generar nitrosaminas a través de nitro reacciones no enzimáticas. Las nitroreacciones se refiere a todos los óxidos cuyos estados de oxidación son intermedios entre nitrógeno guanidino y nitrato. NOS parece use aproximadamente un tercio de la L-arginina consumida por macrófagos de ratón



activados *in vitro*. Una molécula de O<sub>2</sub> probablemente se incorpora en un intermediario de N-hidroxi-arginina del cual NO es formado. La tetrahidrobiopterina dona dos de los cinco electrones requeridos en estos pasos, y, por lo tanto, el NOS requiere un ciclo redox para regenerar totalmente reducido biopterina. Esta es la tarea de la enzima NADPH dependiente, dihidropteridina reductasa, y el glutatión ciclo redox. La actividad completa de macrófagos NOS también requiere FAD, glutatión u otro tiol actuando en una capacidad distinta de la reducción de biopterina, y un ion de metal. El O<sub>2</sub> dona un átomo de oxígeno para reemplazar el nitrógeno guanidino oxidado de L-arginina, generando el producto final, citrulina. RNI con las propiedades bioactivas y bioactivas de NO y NO<sub>2</sub> se liberan de los macrófagos activados en el medio extracelular. NO, parece ser el RNIS que cuenta para la capacidad de macrófagos para dilatar las arterias. (Jr, 1991)

#### **4.11 ESTUDIOS SOBRE EL EFECTO DEL TNF $\alpha$**

Las citocinas derivadas de macrófagos también desempeñan un papel en la regulación resistencia de los macrófagos a la infección, pero se sabe poco sobre los efectos de los mediadores autocrinos en las defensas antimicrobianas de macrófagos alveolares. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ha demostrado activar los fagocitos mononucleares para inhibir los parásitos intracelulares y para potenciar la acción antimicrobiana de IFN $\alpha$ . El efecto coestimulador de TN $\alpha$  es inhibido por L-NMMA. El TNF $\alpha$  bioactivo es liberado por macrófagos alveolares desafiados con *L. pneumophila*, y esta respuesta es estimulada por incubación con IFN-g. En conjunto, estos datos sugieren que el TNF $\alpha$  es un importante mediador autocrino de la resistencia de los macrófagos alveolares de rata a *L. pneumophila* que actúa, al menos en parte, al potenciar el óxido nítrico. (Skerrett, 1996)

Se encontró que la inhibición de la producción de óxido nítrico redujo significativamente la restricción de crecimiento de *L. pneumophila* en los macrófagos alveolares estimulados con LPS o TNF $\alpha$  en combinación con IFN-g.

Esto es consistente con la regulación conocida del óxido nítrico sintasa independiente del calcio en los macrófagos murinos, que es inducida por LPS o IFN-g solo y sinérgicamente por IFN-g en combinación con LPS o TNF $\alpha$ . Los datos dejan en claro que tanto el TNF $\alpha$  como el óxido nítrico están implicados en la resistencia de los macrófagos alveolares de ratas activados a *L. pneumophila*, pero no establecen que estos factores sean necesariamente interdependientes, ni nuestros resultados excluyen la contribución de otros antimicrobianos. Por ejemplo, tanto LPS como TNF $\alpha$  aumentan la explosión respiratoria. *L. pneumophila* es sensible a los intermedios de oxígeno reactivo, y la inhibición de la explosión respiratoria disminuye la resistencia de los macrófagos a *L. pneumophila* en algunos sistemas, pero no en otros. (Skerrett,1996)

La liberación de TNF $\alpha$  por macrófagos alveolares infectados puede ser un importante mecanismo de defensa autocrina contra *L. pneumophila*, que sirve para proteger parcialmente a los macrófagos alveolares del parasitismo intracelular en la fase temprana de la infección y para potenciar la acción del IFN-g. principalmente promoviendo la inducción de óxido nítrico. La determinación de la importancia del TNF $\alpha$  en la resistencia de los macrófagos alveolares humanos a *L. pneumophila* requerirá más investigación. (Skerrett,1996)

## 5 CONCLUSIONES

Se recopiló información valiosa sobre los inmunomoduladores y sus clasificaciones así sobre los tipos de inmunodeficiencias a las que se les puede dar uso terapéutico con los extractos de ***Ibervillea sonora***. Así mismo conocer la importancia que tiene dicha planta en México como planta de uso medicinal, ya que se tiene un grave problema de salud pública debido a varios factores como la genética, alimentación, estrés entre otras.

***Ibervillea sonora*** claramente tiene efecto inmunomodulador ya que en las investigaciones revisadas aumenta la producción de NO, y el TNF en modelos *in vitro*, así mismo tiene un gran potencial para eliminar células cancerosas como nos dio a conocer en su trabajo experimental, también las Concentraciones tóxicas y letales 50 para tener un margen exacto de biotoxicidad que pueden presentar los diferentes extractos de la planta. Nos espera un gran campo de investigación para decir con exactitud si se puede llevar a cabo una terapia inmunomoduladora en personas inmunodeficientes o inmunocomprometidas. Se identifican los metabolitos secundarios presentes en los extractos (alcaloides, cumarinas, quinonas, flavonoides, saponinas) y de manera importante se identifican la molécula que potencialmente interfiere en la respuesta inmunitaria como los flavonoides.

Sobre el uso hipoglucemiante de ***Ibervillea sonora*** en los modelos *in vivo* en ratones, todavía no se puede describir exactamente los mecanismos de dicha acción hipoglucemiante. Pero si se ha identificado que la Kinoína A es la molécula responsable del efecto, solo se sabe que posiblemente sea un efecto extra pancreático. y se deja abierta las posibilidades de encontrar el mecanismo exacto.

Se deja evidencia sobre los efectos hipoglucemiante e inmunomoduladora de ***Ibervillea sonora***. Se invita a que tomen en cuenta la importancia de esta planta en nuestro país, ya que tiene un uso terapéutico en la medicina alternativa, pero sin evidencias científicas claras de los efectos biológicos que se revisaron en este trabajo.

## 6 REFERENCIAS

1. A.Bellanti, J. (2016). *Inmunología IV:Aplicaciones Clínicas en Salud y Enfermedad*. Maryland: I care Press,Inc.
2. Acenbach, H.; Horn.; Dominguez, X.A.; Rumbold, C.; Gómez-López, E.G. Curcubitanes and curcubitane-type glycosides from *Ibervillea sonorae*. *Phytochem*.1993
3. Ahumada, A., Ortega, A., Chito, D., & Benitez, R. (2016, 25 noviembre). Saponinas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.): un subproducto con alto potencial biológico. Recuperado 3 diciembre, 2018, de <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/62043/59480>
4. Alonso Torres G.1, A. T. (25 de septiembre de 2017). Obtenido de <http://www.uaq.mx/investigacion/difusion/veranos/memorias2008/10VeranoRegionCentro/34UAZAlonsoTorresIbarraMartinez.pdf>
5. Álvarez, E, Domínguez, P., Alves, M., Domínguez, J., González, A. Factores bioquímicos de riesgo de diabetes mellitus en mujeres con diabetes gestacional previa. (2016). *Ginecol Obstet Mex*. 84(7), 428-439.
6. *Cáncer*. (2017).OMS. Retrieved 1 September 2017, from <http://www.who.int/es/>
7. Carrasco, S. Angela. (2017) Inmunomodulación. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Madrid. Tomado de: <http://www.medicinabiorreguladora.es/blog/pdf/03%20Inmunomodulaci%C3%B3n.pdf> el 05/09/2017
8. Carretero, M."alcaloides:aspectos generales"Panorama actual *Med*(2001).pp.222-227

9. Ciz, M., Denev, P., Kratchanova, M., Vesicek, O., Ambrozova, G., & Lojek, A. (2012, 28 febrero). Flavonoids Inhibit the Respiratory Burst of Neutrophils in Mammals. Recuperado 3 diciembre, 2018, de <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/181295/>
10. Cosme Pérez, I. (2008). *El uso de plantas medicinales*. Veracruz: Universidad Veracruzana. Retrieved from [http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/8921/1/tra6\\_p23-26\\_2010-0.pdf](http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/8921/1/tra6_p23-26_2010-0.pdf)
11. Cunha, S., Martinez, C. E, Oliveira, C. C, & Botelho, L. L. (2015, septiembre). Synthesis of 3-coumarin-carboxylic acids and their application in the total synthesis of aiapin, coumarin, and umbeliferone. Recuperado 28 noviembre, 2018, de [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422015000801125](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422015000801125)
12. Domingo & López, M."Plantas con acción microbiana."Rev.Esp.Quimioterap.16.4.(2003).pp 385-393
13. Fitoterapia. (2002). *Revista de Fitoterapia*, No.2 Vol.(2), 151-153. Retrieved from [http://www.fitoterapia.net/php/descargar\\_documento.php?id=4765&doc\\_r=sn](http://www.fitoterapia.net/php/descargar_documento.php?id=4765&doc_r=sn)
14. Fudenberg, H. (1978). *Inmunología clínica* (1st ed., pp. 288-295). México, D.F: El Manual Moderno
15. García, A. A.,E.Perez., (2009).Metabolismo secundario de las plantas.2(3),páginas 119-145. Recuperado el 30 de Septiembre de 2017, de [http://eprints.ucm.es/9603/1/Metabolismo\\_secundario\\_de\\_plantas.pdf](http://eprints.ucm.es/9603/1/Metabolismo_secundario_de_plantas.pdf)
16. González, Castro, L.P.(2018). Identificación de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional en pacientes del hospital general Tacuba

ISSSTE. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.UNAM

17. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guías de Práctica Clínica en el SNS. (2012). País Vasco: Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. [en línea]. Consultado el 18 de Noviembre del 2017 en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_513\\_Diabetes\\_1\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf)
18. *Inmunomoduladores*. (2017). *ecured*. Retrieved 5 September 2017, from <https://www.ecured.cu/Inmunomoduladores>
19. Instituto Nacional de Salud Pública. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [en línea]. Consultado el 15 de Noviembre del 2017 en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
20. Jardon.D. Angel. (2014). Estudio sobre el uso, química y actividad farmacéutica de *Ibervillea sonora* (Watson) Grene: Guereque. Tesis de doctorado, Facultad de ciencias. UNAM
21. Jr, C. F. (1991). Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. 3(1), pp 65-70.
22. Just, M. (1998) "Anti inflammatory activity of unusual lupine saponins from *Buplerum fruticosens*." *Planta medica*..pp 404-407.
23. Kwon, K., Murakami, A. Dietary. (2005) Rutin but not its aglycon quercetin, ameliorate dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression." *Biochem*. pp 395-406.

24. Licata, M. (2018). Diabetes mellitus gestacional DMG (Diabetes del Embarazo). Consultado el 23 de Septiembre del 2017 en: <https://www.zonadiet.com/salud/diabetesgestacional.htm>
25. Llauradó, G., Morris Quevedo, H., Albear, J., Castán Chibás, L. and Bermúdez Savón, R. (2011). Vol (30). Numero(4) *Plantas y hongos comestibles en la modulación del sistema inmune*. [ebook] La Habana, Cuba: Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. Available at: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002011000400009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002011000400009) [A]
26. Martinez, S., Gonzales. (2002). "Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes". 17(6). pp 271-278
27. Midete, F. (05 de abril de 2018). *Asumiendo el control de la diabetes (México 2106)*. Obtenido de [http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/11/FMidete\\_Asumiendo-Control-Diabetes-2016.pdf](http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/11/FMidete_Asumiendo-Control-Diabetes-2016.pdf)
28. *Naturaleza del Cáncer*. (2015). NIH. Retrieved 3 September 2017, from <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
29. Nevárez, Ramirez, A. J. (2013). *Evaluación anti-tumoral y anti-inflamatoria de Ibervillea sonora*. México: Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional.
30. OMS. (consultado el 05 de 04 de 2018). Obtenido de Who: [http://www.who.int/diabetes/country-profiles/mex\\_es.pdf](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/mex_es.pdf)
31. Orozco, A. R. (2005). La inmunomodulación en cáncer ¿que hacemos y hacia donde vamos? *Alergia México*.

32. Peakman, M. (2011). *Inmunología básica y clínica* (segunda ed.). Barcelona, España: Elsevier.
33. Pimentel, J., Sanhueza, O., Gutiérrez, J., Gallegos, E. (2014). Evaluación del efecto a largo plazo de intervenciones educativas para el autocuidado de la diabetes. [en línea] Consultado el 15 de Diciembre del 2017 en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95532014000300006](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532014000300006)
34. Quiroga, M. "monografías.com" (2004)
35. Rodríguez, J., López, O., Gil, J. (2008). " Método para la identificación de cumarina en extracto seco a partir de extractos de *Justicia pectoralis*." *Rev cuabana plant med.* 3(3). Consultado el 01 de Diciembre del 2018 en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962008000300004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000300004)
36. Rojas, Y., Soto, R., Anaya, E., Rutuerto, F. (2004). "Efecto antitumoral de los alcaloides hidrosolubles de *Abuta grandifolia* (MART). Sandiwith, en línea celular HEP-2". *Ciencias de la investigación*.
37. Romero Valdez, J., Pereira, Q., Zini, R., & Canteros, G. (2007). No(167) *Reacciones de hipersensibilidad* (pp. 11-15). *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. Tomado de://Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. Consultado el 06/09/2017, disponible en: <https://ecobiouvm.files.wordpress.com/2014/02/hipersensibilidad1.pdf>
38. Schaefer, H.; Renner, S.S. (2011). *Curcubitacea*. In *Flowering Plants Eudicots, The families and genera of vascular plants vol.10*.



39. Skerrett, S. J. (1996). Roles for tumor necrosis factor alpha and nitric oxide in resistance of rat alveolar macrophages to *Legionella pneumophila*. *Medical research service*.64(8).pp 3236-3243.
40. Stanford Children's Health (2018). Diabetes Gestacional. [en línea] Consultado el 10 de Febrero del 2018 en <http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=diabetesgestacional-85-P03456>
41. Stites. Jhon D., D., Stobo, J., Fudenberg, H., & Wells, J. (1985). *Inmunología Básica Y Clínica* (5th ed., pp. 152-158). México, D.F.: El Manual Moderno.
42. Takahashi, N. Proteomic Biology Using LC-MS. Wiley. Interscience. 2008.
43. Alonso Torres G.1, A. T. (25 de septiembre de 2017). Obtenido de: <http://www.uaq.mx/investigacion/difusion/veranos/memorias2008/10VeranoRegionCentro/34UAZAlonsoTorresIbarraMartinez.pdf>
44. Vincken, J. P, Heng, L., Groot, A., & Gruppen, H. (2007). Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom.68(3),pp 275.297. Recuperado 25 mayo, 2018, de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942206006480?via%3Dihub>