



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

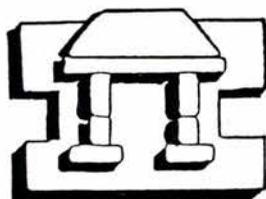
---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
IZTACALA

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LOS  
EXTRACTOS DE SIETE PLANTAS MEDICINALES Y  
DE  $\beta$ -SITOSTEROL, COMPUESTO IDENTIFICADO EN  
UNA DE LAS FRACCIONES ACTIVAS DE  
*Justicia spicigera*.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**B I O L O G A**  
P R E S E N T A :  
**V I A N E Y N A V A A G U I L A R**

DIRECTORA: MARIANA MECKES FISCHER



IZTACALA

TLALNEPANTLA, EDO. DE MEXICO

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



U.N.A.M. CAMPUS

## JURADO DESIGNADO

Presidente	Dr. Jorge Campos Contreras
Vocal	Q. Mariana Meckes Fischer
Secretario	Biól. José Luis Muñoz López
1er suplente	M. en C. José Guillermo Avila Acevedo
2do suplente	Biól. Edith López Villafranco



El presente trabajo fue realizado en **LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN FARMACOLOGÍA DE PRODUCTOS NATURALES** del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI-Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la dirección de la Química Mariana Meckes Fischer y la asesoría de la Dra. María Adelina Jiménez Arellanes en los aspectos fitoquímicos.

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo otorgado a través del proyecto 34761-M.

A la Q. *Mariana Meckes Fischer* por dirigir el presente trabajo de tesis y contribuir en gran medida a mi formación profesional.

A la Dra. *M. Adelina Jiménez Arellanes* por la orientación prestada en los aspectos fitoquímicos, así como por la revisión y comentarios a este manuscrito.

A la M. en C. *Abigaíl Aguilar Contreras* por la ayuda prestada en la clasificación y registro en el herbario IMSSM de las especies estudiadas.

## Dedicatorias

*A mi Abuelo Refugio Nava\* (se que hubieras estado muy orgulloso).*

*A mi Abuela Francisca Cortes, por todo lo que ella significa para mi.*

*A mis Padres Alberto Nava y Alejandra Aguilar, por haberme cuidado con tanto amor, alentado a seguir siempre hacia adelante, y enseñarme que el placer más inmenso que existe es la realización de nuestros sueños.*

*A mis hermanas: Lizbeth, Rocio y Jessica, porque hemos compartido ilusiones, juegos y alegrías; las amo, son maravillosas y mi fortaleza más grande.*

*A Emmanuel Macedo, sabes que eres un ser muy especial para mi, que te Amo, te Admiro y que te Agradezco todos los años de Felicidad a tu lado; porque me has ayudado a cumplir mis metas y enseñado que lo más dulce de esta vida es aquello que se forja con amor y paciencia.*

*A mis compañeras de la UIM en Farmacología de Productos Naturales: Elizabeth Barbosa (la Jefa) y Claudia Velázquez por la amistad y orientación brindada.*

*A Julio García por estar siempre dispuesto a escucharme, pero sobre todo por su amistad sincera.*

# INDICE

	página
RESUMEN	1-2
<b>IZT.</b>	
INTRODUCCION	3-6
1-ANTECEDENTES	7-29
1.1- La herbolaria y su incorporación en los programas de salud pública	7-8
1.2- Plantas medicinales con actividad antiinflamatoria	9-11
1.3- Modelos experimentales utilizados en los estudios farmacológicos de productos naturales con actividad antiinflamatoria	12-17
1.4- Compuestos aislados de plantas medicinales con actividad antiinflamatoria	18-20
1.5- Inflamación y agentes antiinflamatorios	21-29
2- ESPECIES VEGETALES SELECCIONADAS PARA EL ESTUDIO	30-49
2.1- <i>Acacia farnesiana</i> (L.) Willd	31-33
2.2- <i>Eucalyptus globulus</i> Labill	34-36
2.3- <i>Justicia spicigera</i> Schult	37-39
2.4- <i>Piper auritum</i> HBK.	40-41
2.5- <i>Rubus coriifolius</i> Focke	42-43
2.6- <i>Sphaeralcea angustifolia</i> (Cav.) G. Don	44-45
2.7- <i>Teloxys graveolens</i> Willd	46-49
3- OBJETIVOS	50
4- HIPÓTESIS	51
5-JUSTIFICACIÓN	52
6-METODOLOGÍA	53-57
6.1- Material vegetal	53
6.2- Preparación de los extractos	54
6.3- Diseño experimental	55
6.4- Inducción del edema con carragenina	56
6.5- Análisis cromatográfico del extracto hexánico de <i>J. spicigera</i> e identificación del $\beta$ - sitosterol	57
7-RESULTADOS	58-83
7.1- Curvas control utilizando diferentes vehículos	59-60

7.2-	Valoración del efecto de los extractos sobre la inhibición del edema inducido	61
	7.2.1- <i>Acacia farnesiana</i> (L.) Willd	62-63
	7.2.2- <i>Eucalyptus globulus</i> Labill	64-65
	7.2.3- <i>Justicia spicigera</i> Schult	66-71
	7.2.4- <i>Piper auritum</i> HBK	72
	7.2.5- <i>Rubus coriifolius</i> Focke	73
	7.2.6- <i>Sphaeralcea angustifolia</i> (Cav.) G. Don	74-77
	7.2.7- <i>Teloxys graveolens</i> Willd	78
7.3-	Valoración del efecto antiinflamatorio del $\beta$ -sitosterol	79-83
	8-DISCUSIÓN	84-88
	9-CONCLUSIONES	89
	10-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90-104

## Resumen

El presente estudio tuvo como propósito realizar la valoración de la actividad antiinflamatoria atribuida a 7 especies medicinales reportadas para tratar enfermedades y síntomas relacionados con procesos inflamatorios. Las especies evaluadas fueron: *Acacia farnesiana*, *Eucalyptus globulus*, *Justicia spicigera*, *Piper auritum*, *Rubus coriifolius*, *Sphaeralcea angustifolia* y *Teloxys graveolens*. Se empleó el modelo del edema plantar inducido con carragenina y se midió la respuesta biológica por medio de un pletismómetro. Las observaciones fueron realizadas con los extractos crudos de la parte de la planta utilizada con fines terapéuticos, administrando el producto a una dosis máxima de 400 mg/kg por vía intraperitoneal, en el caso de aquellos extractos que fueron tóxicos se procedió a determinar el efecto administrando dosis menores. Los extractos hexánico y clorofórmico de *Acacia farnesiana* mostraron importante actividad inhibitoria sobre el edema inducido; sin embargo, causaron mortalidad en los grupos de animales tratados con los productos vegetales. El extracto metanólico de *Eucalyptus globulus* fue letal para 3 animales. Los extractos hexánico y clorofórmico de las hojas y de los tallos de *Justicia spicigera* tuvieron un efecto antiinflamatorio sostenido, pero a dosis de 400 mg/kg los extractos de las hojas fueron tóxicos. En el caso del extracto hexánico de *Sphaeralcea angustifolia*, el efecto inhibitorio fue intenso, aunque tóxico aún en los grupos tratados con dosis menores. Los extractos más activos que presentaron un efecto inhibitorio superior al 50% a partir del inicio del muestreo y hasta el término del mismo fueron: el extracto metanólico de *Acacia farnesiana* (80% a los 20 min y 62.37% a los 420 min); el extracto diclorometano-metanol de *Rubus coriifolius*

(52.5% a los 20 min y 62.05% a los 420 min) y el extracto clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* (53.85% a los 20 min y 77.96% a los 420 min). Los productos vegetales que tuvieron menor actividad fueron: el extracto hexánico de *Eucalyptus globulus* y los extractos metanólicos de *Piper auritum* y *Teloxys graveolens*. El compuesto  $\beta$ -sitosterol tan frecuente en los vegetales, ha sido anteriormente reportado por sus propiedades antiinflamatorias; la detección por cromatografía en capa fina, de dicho compuesto en el extracto hexánico de las hojas de *J. spicigera*, llevó a evaluar diferentes dosis del esteroide. Comparando los valores del  $\beta$ -sitosterol con los obtenidos con el extracto crudo se demostró que la respuesta inhibitoria era similar solamente durante la fase temprana (60 min), posteriormente, a diferencia del esteroide, el efecto inhibitorio disminuía. Los resultados obtenidos permiten asumir que la actividad sostenida que muestra el extracto hexánico de *J. spicigera* podría vincularse con otro principio activo diferente al fitosterol. Del presente estudio se desprende que las especies *Acacia farnesiana*, *Rubus coriifolius* y *Sphaeralcea angustifolia* podrían ser plantas medicinales candidatas a estudios fitoquímico-farmacológicos futuros para la búsqueda de compuestos con actividad antiinflamatoria. Dado que 5 de las plantas que fueron seleccionadas de acuerdo a la etnobotánica presentaron actividad, se desprende que el diseño de un estudio fitoquímico-farmacológico que integre la información etnobotánica, tendrá una mayor probabilidad de conducir al hallazgo de agentes con actividad antiflogística.

## INTRODUCCIÓN

Desde épocas prehispánicas, la utilización de plantas medicinales con fines curativos ha sido una práctica común entre los pueblos indígenas de México; el conocimiento empírico que tenían sobre el tratamiento de los padecimientos más habituales se basaba en la experiencia adquirida a lo largo de varias generaciones. El uso de la herbolaria perduró aún con la llegada de los Españoles y en el México independiente, esta práctica continuó siendo cotidiana. En los tiempos actuales, la población de las zonas urbanas y rurales del país, aún recurre a las plantas medicinales para resolver los problemas prioritarios de salud.

El interés que la herbolaria mexicana ha despertado nuevamente es resultado del uso frecuente que se hace de los productos naturales como una alternativa terapéutica. Por otra parte, existe un amplio número de plantas que el saber popular identifica como medicinales; sin embargo, es necesaria la valoración experimental que demuestre las potencialidades reales de este recurso. En este sentido, se han hecho esfuerzos en el medio académico nacional por impulsar el desarrollo de la investigación de las plantas utilizadas en la medicina tradicional de México.

Por lo anteriormente expuesto, es importante destacar el papel que ha jugado el herbario de plantas medicinales de México perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (Herbario IMSSM). La información etnobotánica contenida en más de 13,000 ejemplares, se recavó a través del trabajo de campo o de la participación de los investigadores que se involucran en el estudio de las plantas medicinales. Esta labor ha

dado como resultado la creación de un banco de datos sobre la herbolaria del país cuyo ordenamiento toma como base en primera instancia, la frecuencia de mención de uso de las plantas medicinales y posteriormente los padecimientos. El análisis de este material ha constituido la base para la edición de la serie: *PLANTAS MEDICINALES DEL HERBARIO IMSS* (Aguilar y col., 1994b, c)

Otra fuente de información etnobotánica relevante es el *DICCIONARIO ENCICLOPÉDICO DE LA MEDICINA TRADICIONAL*, obra también conocida como: *Biblioteca de la Medicina Tradicional de México*. Comprende tres tomos sobre la *Flora Medicinal Indígena de México*, tres tomos denominados *Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana*, tres tomos de *La Medicina Tradicional de los Pueblos Indígenas de México* y una *Nueva Bibliografía de la Medicina Tradicional Mexicana*. En este trabajo participaron varios investigadores pertenecientes a diversas instituciones, la obra fue editada en 1994 por el Instituto Nacional Indigenista (INI).

Gracias al esfuerzo realizado por los etnobotánicos en la recopilación de la información sobre el uso actual de la herbolaria en las fuentes antes señaladas y en otras no menos importantes, hoy se sabe que las plantas reportadas para tratar la inflamación son muy numerosas; lamentablemente, son escasos los estudios experimentales realizados para corroborar los efectos atribuidos al recurso herbolario. Sin embargo, cabe destacar que actualmente hay una mayor apertura hacia el fenómeno de las medicinas alternativas y se reconoce en la herbolaria, potencialidades para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

En la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales del IMSS, se ha iniciado una línea de investigación sobre plantas medicinales de México, que de acuerdo con la información etnobotánica, son fuentes potenciales para identificar compuestos con propiedades antiflogísticas.

El proceso inflamatorio es una respuesta común en una gran variedad de padecimientos. El análisis de la información vertida en los bancos de datos del Herbario IMSSM, dio como resultado una selección de plantas con probable actividad antiinflamatoria. De esta selección se propuso la evaluación de los extractos crudos de siete especies: *Acacia farnesiana* (L.) Willd, *Eucalytus globulus* Labill, *Justicia spicigera* Schult, *Piper auritum* HBK., *Rubus coriifolius* Focke, *Sphaeralcea angustifolia* (Cav.) G. Don y *Teloxys graveolens* Willd.

La prueba biológica utilizada en el presente estudio fue la del edema subplantar inducido con carragenina; modelo que ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de productos o compuestos a los cuales se les atribuyen propiedades antiinflamatorias (Al-hindawi y col., 1989).

El extracto hexánico de *Justicia spicigera* presentó actividad inhibitoria de la formación del edema plantar en la rata. Por métodos cromatográficos se determinó la presencia de  $\beta$ -sitosterol en este extracto, compuesto ya reportado en la literatura científica por sus propiedades antiinflamatorias. El presente estudio incluyó la valoración de la actividad

antiinflamatoria del  $\beta$ -sitosterol (Fig. 1) para determinar la potencia de su efecto y compararla con la del extracto crudo.

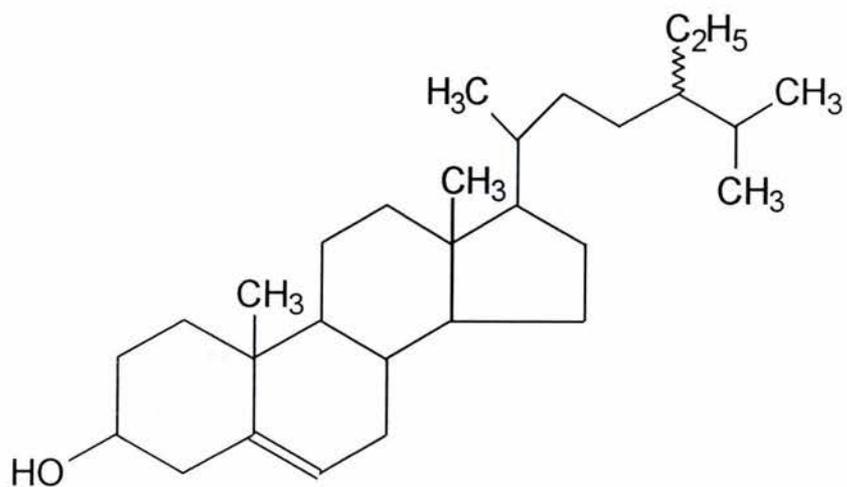


Fig. 1.-  $\beta$ -sitosterol

# 1-ANTECEDENTES

## 1.1 La herbolaria y su incorporación en los programas de salud pública

A partir de la declaración en la conferencia Internacional sobre atención primaria de salud, que hiciera la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Alma Ata URSS en 1978, los representantes de los sistemas oficiales de salud de diversos países se interesaron en conocer los sistemas médicos tradicionales respectivos (Vargas y Casillas, 1993).

Los recursos de la medicina tradicional en México fueron recopilados a partir de 1976 a través del Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales (IMEPLAM) y posteriormente en 1981 con el programa IMSS-Coplamar, basado éste en normas de Seguridad Social y de Cooperación para la Comunidad. El origen del programa surgía como una necesidad de conocer como se atendían 18 millones de habitantes (principalmente de las zonas rurales del país), que no se encontraban afiliados al sistema de seguridad social.

Las actividades médicas planeadas para las clínicas que se encontraban participando en el programa, fueron diseñadas directamente por el IMSS, lo que permitió llevar a cabo una primera encuesta sobre las plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana. En ella, se recavó la información sobre el uso de las plantas más frecuentemente empleadas entre las comunidades, información respecto a los médicos tradicionales y la especialidad de estos terapeutas (Lozoya, 1990).

Los resultados mostraban la existencia de 13,000 curanderos en el país: hierberos, hueseros y sobadores entre otros, repartidos por todo el territorio nacional atendiendo las demandas prioritarias de salud, frecuentemente relacionadas con síndromes de filiación cultural (susto, mal de ojo, empacho, etc.) (Lozoya y col., 1988).

## 1.2 Plantas medicinales con actividad antiinflamatoria

En la literatura científica son escasos los reportes sobre la evaluación de los efectos antiflogísticos de las plantas que se utilizan en México como antiinflamatorios. Del extracto acuoso de *Calea zacatechichi*, administrado por vía oral e intraperitoneal en dosis de 100 mg/kg y 10 mg/kg respectivamente, se reportó un 56% de inhibición del edema inducido con carragenina (Venegas, 1999). Otra de las plantas estudiadas fue *Achillea millefolium*, cuyo extracto metanólico administrado por vía intraperitoneal a una dosis de 400 mg/kg inhibió en un 65% el edema producido con carragenina. La actividad fue atribuida a un conjunto de lactonas sesquiterpénicas, flavonoides y al  $\beta$ -sitosterol (Guajardo, 2001). *Buddleia cordata* y *Heterotheca inuloides* son otras dos especies medicinales de México que han sido sometidas a estudios experimentales para determinar su actividad antiinflamatoria. Tanto el extracto acuoso de *B. cordata* y linarina, una flavona glicosilada que fue obtenida a partir del extracto, presentaron actividad antiinflamatoria y la potencia del efecto de la linarina fue superior a la determinada con indometacina en el modelo del edema plantar inducido con carragenina. Asimismo, se demostró que la planta tiene propiedades analgésicas y antipiréticas (Martínez-Vázquez y col., 1996;1998).

El extracto de diclorometano obtenido de las flores de *Heterotheca inuloides* fue evaluado en pruebas *in vivo* y se demostró que a una dosis de 1 mg/oreja, posee actividad antiinflamatoria contra el edema inducido con aceite de croton en la oreja de ratón. El principio activo aislado se caracterizó estructuralmente como 7-hidroxi-3,4-dihidrocadalina y en un modelo experimental *in vitro*, basado en la medición de la

biosíntesis de la enzima prostaglandina catalasa, el compuesto inhibió la COX-1 y COX-2 con valores  $CI_{50}=22 \mu\text{M}$  y  $526 \mu\text{M}$  respectivamente. El compuesto no presentó actividad en el modelo *in vivo* induciendo el edema con carragenina ni en el modelo que permite determinar la exocitosis de neutrófilos humanos (Segura y col., 2000). Otros principios activos aislados de *Heterotheca inuloides* fueron el cariotano-1,9- $\beta$ -diol y la quercetina. Ambos principios activos inhibieron en forma dosis dependiente, la inflamación del edema inducido con ácido tetrahydro forbol (TPA) en la oreja del ratón (Delgado y col., 2001).

En la literatura científica internacional son numerosos los reportes sobre los efectos antiinflamatorios de plantas que son reconocidas en otros países por sus propiedades medicinales. El extracto metanólico de *Euphorbia prostata* mostró inhibición significativa del edema inducido con carragenina siendo la  $DI_{50}= 107.8 \text{ mg/kg}$  a las 3 horas de administrado el agente proinflamatorio (Singla y Pathak, 1989). El extracto acuoso de otra especie del mismo género, *Euphorbia hirta*, tuvo actividad analgésica, antipirética y potente efecto antiinflamatorio en los procesos de inflamación aguda (Lanhers y col., 1991). La evaluación de las propiedades antiinflamatorias de las raíces de *Uncaria tomentosa* mostró que en un grupo de ratas tratadas con carragenina, la administración oral del extracto cloroformo-metanólico (9:1) en una dosis de  $50 \text{ mg/kg}$  y del extracto acuoso en una dosis de  $84 \text{ mg/kg}$ , producía inhibición del edema inducido en un 69.2% y 41.2% respectivamente (Aquino y col., 1991). Del extracto metanólico de las partes aéreas de *Celastrus orbiculatus* se aisló epiafzelequina, compuesto que inhibe la ciclooxigenasa COX-1 (Min y col., 1999). *Agave intermixta* y *Cissus sicyoides* son dos

especies tropicales usadas en la medicina tradicional de la República Dominicana, la evaluación de los extractos acuosos de ambas especies al ser administrados por vía oral en dosis de 300 y 500 mg/kg de peso, inhibió en 50% el edema inducido con carragenina (García y col., 2000).

*Justicia ciliata*, es una especie de la cual se han aislado lignanos (cilinaftálicos A y B), un lignano glicosilado (tuberculatina) y los compuestos glicosilados 1-aril-2,3-naftálicos A y B, estos últimos con actividad antiinflamatoria. La actividad biológica de los compuestos fue determinada *in vitro* evaluando la liberación de mediadores químicos en células cebadas, neutrófilos, macrófagos y células microgliales. En los estudios se demostró que los compuestos no inhibían de manera significativa la degranulación de las células cebadas estimuladas con el agente 48/80 ni la degranulación de los neutrófilos estimulados con agentes formadores de aniones superóxidos; sin embargo, ambos lignanos inhibieron de manera significativa la acumulación del  $\text{NO}_2^-$  en células RAW 264.7 estimuladas con lipopolisacáridos (Day y col., 2000).

En México, las partes aéreas de *J. spicigera* se utilizan como antiinflamatorio, la planta posee escasa información sobre los constituyentes químicos. En las hojas de la planta se ha identificado el flavonoide canferitrina (Euler y Alam, 1982); en la planta completa el esteroide  $\beta$ -sitosterol (Saldaña, 1992), además de las antocianinas delfinina y pelargonina (Brito y Pinto, 1997).

### 1.3 Modelos experimentales utilizados en los estudios farmacológicos de productos naturales con actividad antiinflamatoria.

De los reportes en la literatura se desprende que los estudios realizados, en su mayoría, tratan sobre el efecto antiinflamatorio de los extractos crudos (Cuadro 1). En estos trabajos se han utilizado diferentes modelos biológicos entre los que destacan:

- Edema plantar inducido con carragenina. La formación del edema plantar está relacionado en un inicio con la liberación de histamina y de serotonina (5-hidroxitriptamina), agentes causantes del incremento de la permeabilidad vascular. Después de la primera hora de inyectado el proinflamatorio, las cininas juegan un papel importante y seis horas más tarde, las prostaglandinas (relacionadas con la migración de los leucocitos hacia el área inflamada) constituyen el mediador relevante. El modelo del edema plantar es una de las pruebas más utilizadas para evaluar de manera gruesa la actividad antiinflamatoria de los fármacos (Al-hindawi y col., 1989). Otros agentes proinflamatorios utilizados en este modelo son: dextran, histamina y albúmina.
- Edema en la oreja del ratón inducido con aceite de croton. El aceite de croton se obtiene a partir de las semillas de *Croton tiglium* (Euphorbiaceae); es utilizado como irritante para inducir el edema por aplicación tópica (Merk Index, 1989). A los ratones anestesiados se les aplica en la superficie de la oreja el agente irritante suspendido en una solución acetónica. Seis horas después, los animales se sacrifican por dislocación cervical, la oreja se extirpa y se determina la diferencia de

pesos entre el grupo tratado con la planta y el grupo control (Della Logia y col., 1994). Otros proinflamatorios utilizados en este modelo son: 12-O-tetradecanoílforbol-13-acetato (TPA), etil-fenil-propiolato (EPP), ácido araquidónico y forbol.

- Modelo de artritis crónica. Es un ensayo en el que se evalúan los posibles agentes anti-artríticos en animales a los cuales se les induce una inflamación crónica, administrando vía subcutánea adyuvante de Freund en la parte basal de la cola; después de seis días se inyecta carragenina en la región subplantar de la pata de la rata para producir el edema (De las Heras y col., 1994b).
- Modelos *in vitro*. Son pruebas que incluyen la catálisis de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa. La primera de ellas metaboliza al ácido araquidónico para producir prostaglandinas y tromboxanos; la enzima se obtiene al extraer vesículas que contienen leucocitos polimorfonucleares de la médula ósea de conejo. La lipooxigenasa es una enzima compleja que cataliza al ácido araquidónico facilitando la oxidación; puede aislarse a partir del homogenizado de leucocitos de conejo o de neutrófilos humanos (Williamson y col., 1998)

Cuadro 1.- Actividad antiinflamatoria de extractos crudos obtenidos de plantas medicinales y el modelo biológico empleado

FAMILIA	ESPECIE	EFEECTO	MODELO BIOLÓGICO	REFERENCIA
Acantaceae	<i>Justicia ciliata</i>	A	<i>in vitro</i>	Day y col., 2000
Agavaceae	<i>Agave intermixta</i>	A	edema con carragenina	García y col., 2000
Anacardiaceae	<i>Croton lechleri</i>	A	diversos modelos	Handa y col., 1992
	<i>Rhus undulata</i>	A	edema con carragenina	
Apocynaceae	<i>Wrightia tinctoria</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Asclepiadaceae	<i>Solenostemma oleifolium</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Tylophora indica</i>	A	ensayo del granuloma, modelo de artritis crónica	
Astereceae	<i>Achillea millefolium</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Achillea santolina</i>	A	edema con carragenina	Al-hindawi y col., 1989
	<i>Arnica montana</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Baccharis articulata</i>	A	edema con carragenina	Gene y col., 1992
	<i>Baccharis crispa</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Baccharis trimera</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Badlwina augustifolia</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Calendula officinalis</i>	A	edema en la oreja	Della Logia y col., 1994
	<i>Calendula arvensis</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Heterotheca inuloides</i>	A,D	edema con carragenina <i>in vitro</i>	Gene y col., 1998 Segura y col., 2000
	<i>Leontodon hispidus</i>	A	edema en la oreja	Zidorn y col., 1999
	<i>Matricaria chamomilla</i>	A	edema con carragenina	Al-hindawi y col., 1989
	<i>Pluchea indica</i>	A	edema con carragenina, histamina, serotonina, ialuronidasa y urato de sodio.	Send y Chaudhuri, 1991
	<i>Pluchea lanceolata</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Schizogyne glaberrima</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Schizogyne sericea</i>	A	edema con carragenina	
<i>Siegesbeckia pubescens</i>	A	edema con carragenina		
<i>Taraxacum officinale</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987	
Baselaceae	<i>Anredera leptostachys</i>	A	edema con carragenina y TPA	Saénz y col., 1998
Bignoniaceae	<i>Oroxylum indicum</i>	A	<i>in vitro</i>	Ali y col., 1998
	<i>Pulmonaria vallisarsae</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Symphytum officinale</i>	A	edema con carragenina	
Burseraceae	<i>Boswellia carteri</i>	A	edema con carragenina	Duwiejua y col., 1992
	<i>Boswellia dalzielli</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Boswellia serrata</i>	A	modelo de artritis crónica edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Commiphora mukul</i>	A	edema con carragenina	
Caprifoliaceae	<i>Sambucus nigra</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
Caryophyllaceae	<i>Agrostemma githago</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
Celastraceae	<i>Celastrus orbiculatus</i>	A	edema con carragenina	Min y col., 1999
Cesalpinaceae	<i>Peltophorum pterocarpum</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Combretaceae	<i>Terminalia ivorensis</i>	A	modelo de artritis crónica edema con carragenina	Handa y col., 1992

Cuadro 1.- Actividad antiinflamatoria de extractos crudos obtenidos de plantas medicinales y el modelo biológico empleado (continuación).

Crassulaceae	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	A	modelo de artritis crónica edema con carragenina	Pai y Chaudhuri, 1990
Cucurbitaceae	<i>Bryonia dioica</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Ecballium elaterium</i>	A	prueba de permeabilidad capilar	Handa y col., 1992
Cupressaceae	<i>Juniperus communis</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
Cyperaceae	<i>Cyperus rotundus</i>	A	edema con carragenina, ensayo del granuloma	Handa y col., 1992
Dioscoreaceae	<i>Dioscorea mexicana</i>	A	edema con caolin	Handa y col., 1992
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia hirta</i>	A,D,P	modelo de artritis crónica edema con carragenina	Lanhers y col., 1991
	<i>Euphorbia prostata</i>	A	edema con histamina, bradiquinina, carragenina	Singla y Pathak, 1989
	<i>Euphorbia palustris</i>	A	edema con albúmina	Handa y col., 1992
	<i>Pedilathus tithymaloides</i>	A	edema con carragenina	
Gramineae	<i>Coix lachryma- Jobi</i>	A	<i>in vitro</i>	Handa y col., 1992
Guttiferae	<i>Calophyllum inophyllum</i>	A	edema con histamina, serotonina y bradiquinina	Handa y col., 1992
	<i>Garcinia mangostana</i>	A	modelo de artritis crónica	
Icacinaceae	<i>Icacina trichantha</i>	A,D	edema en la oreja edema con carragenina	Asuzu y col., 1999
Labiatae	<i>Gkechoma hederacea</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Marrubium vulgare</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Rosmarinus officinalis</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Scutellaria baicalensis</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Sideritis catillaris</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
	<i>Sideritis javalambrensis</i>	A	modelo de artritis crónica edema con carragenina	
	<i>Sideritis mugronensis</i>	A	edema con carragenina	Handa, 1992
	<i>Zataria multiflora</i>	A	edema en la oreja	Hosseinzadeh, 2000
Lauraceae	<i>Grindelia robusta</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Hieracium pellitum</i>	A	edema con carragenina	
Leguminosae	<i>Acacia farnesiana</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Cassia occidentalis</i>	A	edema con carragenina, ensayo del granuloma.	Sadique y col., 1987
	<i>Dalbergia volubilis</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	A	ensayo del granuloma edema con carragenina	
	<i>Glycyrrima uralensis</i>	A	ensayo del granuloma edema con carragenina	
	<i>Haematoxylon campechianum</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Melilotus officinalis</i>	A	modelo de artritis crónica	
Liliaceae	<i>Veratrum lobelianum</i>	A	<i>in vitro</i>	Handa y col, 1992
Loganiaceae	<i>Buddleia cordata</i>	A,D,P	edema con carragenina	Martínez-Vázquez y col., 1996;1998
Magnoliaceae	<i>Magnolia salicifolia</i>	A	ensayo del granuloma	Handa y col., 1992
Malvaceae	<i>Hibiscus vitifolius</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Meliaceae	<i>Azadirachta indica</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Dysoxylum binectariferum</i>	A	edema con carragenina	
Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
	<i>Stephania glabra</i>	A	modelo de artritis crónica	

Cuadro 1.- Actividad antiinflamatoria de extractos crudos obtenidos de plantas medicinales y el modelo biológico empleado (continuación).

Menispermaceae	<i>Stephania tetrandra</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
Moraceae	<i>Ficus racemosa</i>	A	edema con carragenina	Mandal y col., 2000
Myrsinaceae	<i>Embelia ribes</i>	A	edema con carragenina, ensayo del granuloma	Handa y col., 1992
	<i>Maesa chisia</i>	A	edema con carragenina	
Myristaceae	<i>Myristica fragrans</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Myrtaceae	<i>Eugenia jambos</i>	A	modelo de artritis crónica edema con carragenina	Slowing y col., 1994
	<i>Psidium guajava</i>	A	edema con carragenina	Sen y col., 1995
	<i>Myrtus communis</i>	A	edema con carragenina	Al-hindawi y col., 1989
Orchidaceae	<i>Catasetum barbatum</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Oxalidaceae	<i>Biophytum sensitivum</i>	A	edema con carragenina	Jachak y col., 1999
Phytolaccaceae	<i>Phytolacca americana</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
Piperaceae	<i>Pathomorphe peltata</i>	A	modelo de artritis crónica edema con carragenina	Desmarcherlier y col., 2000
Polygonaceae	<i>Polygonum hydropiper</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
	<i>Rheum australe</i>	A	edema con carragenina	Chauhan y col., 1992
Polypodiaceae	<i>Dryopteris pacifica</i>	A	ensayo del granuloma	Handa y col., 1992
	<i>Polypodium aureum</i>	A	<i>in vitro</i>	Liu y col., 1998
	<i>Polypodium decumanum</i>	A	<i>in vitro</i>	
	<i>Polypodium loricium</i>	A	<i>in vitro</i>	
	<i>Polypodium lowei</i>	A	<i>in vitro</i>	
	<i>Polypodium triseriale</i>	A	<i>in vitro</i>	
Pyrolaceae	<i>Pyrola rotundifolia</i>	A	edema con carragenina	
Ranunculaceae	<i>Cimicifuga dahurica</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Coptis japonica</i>	A,D	<i>in vitro</i>	Cho y col., 2000
	<i>Thalictrum sessile</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Rhamnaceae	<i>Rhamnus infectoria</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
	<i>Rhamnus procumbens</i>	A	edema con carragenina ensayo del granuloma	
	<i>Ventilago leiocarpa</i>	A	edema con carragenina	
Rosaceae	<i>Eriobotrya japonica</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Prunus cocumilia</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
Rubiaceae	<i>Coutarea hexandra</i>	A	edema con carragenina	De Almeida y col., 1991
	<i>Galium odoratum</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Mitracarpus escaber</i>	A	edema con albumina	Ekpendu y col., 1994
Rutaceae	<i>Aegle marmelos</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Limonia crenulata</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Ruta graveolens</i>	A	edema con carragenina	
Sapindaceae	<i>Cardiospermum halicacabum</i>	A	edema con carragenina, ensayo del granuloma.	Sadique y col., 1987
Scrophulariaceae	<i>Picrorrhiza kurroa</i>	A	<i>in vitro</i>	Handa y col., 1992
Solanaceae	<i>Physalis minima</i>	A	edema con carragenina	Al-hindawi y col., 1989
	<i>Solanum lycopersicum</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Withania somnifera</i>	A	edema con carragenina	
Symplocaceae	<i>Symplocos spicata</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
Taxodiaceae	<i>Cryptomeria japonica</i>	A	edema en la oreja	Handa y col., 1992
Umbelliferae	<i>Anthriscus cerefolium</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Apium graveolens</i>	A	edema con carragenina	Al-hindawi y col., 1989
	<i>Bupleurum falcatum</i>	A	edema con carragenina	Handa y col., 1992
	<i>Bupleurum fruticosum</i>	A	edema con carragenina	
	<i>Bupleurum gibraltarium</i>	A	edema con carragenina	

Cuadro 1.- Actividad antiinflamatoria de extractos crudos obtenidos de plantas medicinales y el modelo biológico empleado (continuación).

Umbelliferae	<i>Coriandrum sativum</i>	A	edema con carragenina	Mascolo y col., 1987
	<i>Foeniculum vulgare</i>	A	edema con carragenina	
Usneaceae	<i>Usnea diffracta</i>	A	ensayo del granuloma	Handa y col., 1992
Verbenaceae	<i>Premna herbacea</i>	A,P	edema con carragenina	Narayanan y col., 2000
	<i>Verbena officinalis</i>	A	edema en la oreja, edema con carragenina	Calvo y col., 1998
	<i>Vitex negundo</i>	A	modelo de artritis crónica	Handa y col., 1992
Vitaceae	<i>Boesenbergia pandurata</i>	A	ensayo del granuloma	Handa y col., 1992
	<i>Cissus sicyoides</i>	A	edema con carragenina	García y col., 2000
Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i>	A	ensayo del granuloma, edema con carragenina	Handa y col., 1992

(\*A- antiinflamatorio; D- analgésico; P- antipirético)

## 1.4 Compuestos aislados de plantas medicinales con actividad antiinflamatoria

Respecto a los principios activos aislados de plantas medicinales y evaluados como antiinflamatorios (Cuadro 2), se deduce que la mayoría corresponden a compuestos triterpénicos (Fig. 2), lactonas sesquiterpénicas, diterpenos, alcaloides, poliacetilenos y lignanos. Sin embargo, los flavonoides constituyen los compuestos con actividad antiinflamatoria más frecuentes, entre ellos, flavonas (Fig. 3), derivados metoxilados, isoflavonas (Fig. 4) y compuestos polifenólicos (Fig. 5).

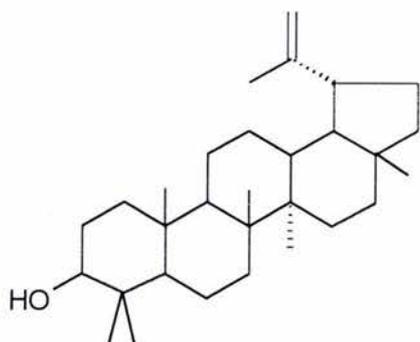


Fig. 2 .- lupeol

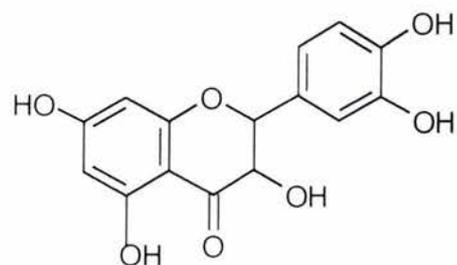


Fig. 3 .- quercetina

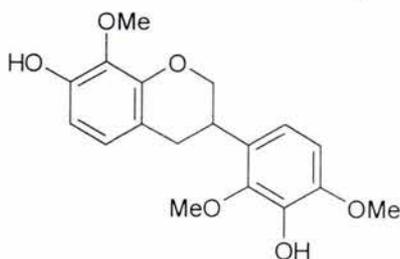


Fig. 4 .- duartina

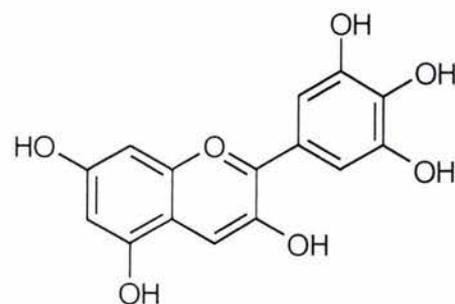


Fig. 5 .- delfinidina

Cuadro 2.- Principios con actividad antiinflamatoria aislados de algunas plantas medicinales y evaluados farmacológicamente

Especie	COMPUESTOS		REFERENCIAS
<i>Alstonia boonei</i>	triterpeno	lupeol ursano	Rajic y col., 2000
<i>Asclepias fruticosa</i>	flavonoide	quercetina rutina	Hutchings y Staden, 1994
<i>Bidens campylothea</i>	poliacetileno	heptadeca-2E,8E,10,E, 16-tetraeno-4,6-diino heptadeca-2E,8Z,10E, 16-tetraeno-4,6 diino heptadeca-2E,8E,16-trieno- 4,6-diino-10-ol safinól-2-(O)-isobutirato safinól	Redl y col., 1993
<i>Boesenbergia pandurata</i>	flavonoide	5,7-dimetoxiflavona	Panthong y col., 1989
<i>Calendula officinalis</i>	triterpeno	monoéster de faradiol $\psi$ -taraxasterol lupeol taraxasterol $\beta$ -amirina	Sosa y col., 1994
<i>Centaurea chilensis</i>	lactona sesquiterpénica	11,13-dehidromelitensina 2-metilpropanoato 2-metil-2-propenoato	Negrete y col., 1993
<i>Citrus aurantium</i>	flavonoide	hesperidina	Da Silva y col., 1994
<i>Cordia francisci</i>	flavonoide	rutina	Rapisarda y col., 1992
<i>Cordia verbenacea</i>	triterpeno	cordialina A y B	Sertié y col., 1988
<i>Croton cajucara</i>	diterpeno	cajucarinólido iso-cajucarinólido	Ichihara y col., 1992
<i>Cucurma xanthorrhiza</i>	diarilheptanoide	<i>trans</i> -1,7-difenil-1,3 heptadieno-5-ona <i>trans</i> -1,7-difenil-1-hepten-5-ol <i>trans</i> -1,7-difehil-1,3 heptadieno-5-ol	Claeson y col., 1993
<i>Cyclobium clauseni</i>	flavona	clausequinona	Da Silva y col., 1994
<i>Eryngium foetidum</i>	fitosterol	estigmasterol	García y col., 1999
<i>Ferula linkii</i>	sesquiterpeno	lapidina biciclina	Valencia y col., 1994
<i>Ginkgo biloba</i>	biflavona	amentoflavona ginkgetina sciadopitisina	Della Logia y col., 1993
<i>Hammada elegans</i>	alcaloide	clorhidrato de piperidina	Wasfi y col., 1993
<i>Heteromorpha trifoliata</i>	flavonoide	canferol quercetina	Hutchings y Staden, 1994
<i>Hibiscus malacospermus</i>	biflavona	gossipina	
<i>Limnophila conferta</i>	metoxiflavona	quercetina wogonina nevadensina pentametiléter de quercetina	Reddy y col., 1990

Cuadro 2.- Principios con actividad antiinflamatoria aislados de algunas plantas medicinales y evaluados farmacológicamente (continuación).

<i>Machaerium villosum</i>	isoflavonoide	duartina	Da Silva y col., 1994
<i>Paeonia daurica</i>		paeonosido	Yesilada y col., 1992
	floroglucinoles	paeonol	
<i>Phillyrea latifolia</i>	lignano	filirina	Díaz-Lanza y col., 2000
	glicósido	salidroside	
	fenilpropanoide	siringina coniferina	
<i>Phytolacca americana</i>	saponina triterpénica	fitolaccósidos A,D y E	Woo y col., 1978
<i>Pluchea lanceolata</i>	triterpeno	acetato moretenol	Chawla y col., 1991
		moretenol	
		neolupenol	
<i>Poria cocos</i>		ácido paquimico	Giner y col., 2000
		ácido dehidrotumulósico	
<i>Ribes nigrum</i>	proantocianidina (polifenol)	delfinidina cianidina	Tits y col., 1991
	flavonoide glicosilado	isoquercetina	
<i>Sideritis javalambrensis</i>	diterpenoide	óxido de manoil	De las Heras y Hoult, 1994
		labdano	
<i>Symphytum officinale</i>	alcaloide	pirrolisina	Petersen y col., 1993
<i>Tanacetum parthenium</i>	flavonoide	6-hidroxicanferol	Willians y col., 1999
		quercetagetina	
<i>Tanacetum vulgare</i>	flavonoide	6-hidroxiluteolina	
<i>Verbena officinalis</i>	esterol	$\beta$ -sitosterol	Deepak y Handa, 2000
		verbascósido	
	glicósido iridoide	verbenalina	
		ácido ursólico	
	glicósido iridoide	hastatósido	
<i>Vitex leucoxyton</i>	flavonoide	orientina	Sarma y col., 1990
		vitexina	
		2"-O-glicosilvitexina	
<i>Zanthoxylum chalybeum</i>	alcaloide	benzofenantrina	Müller-Jakic y col., 1993
		protoberberina	

## 1.5 Inflamación y agentes antiinflamatorios

La inflamación es una respuesta común del organismo frente a un proceso patológico, resultado de múltiples interacciones entre células específicas y mediadores químicos, que involucra una serie de mecanismos complejos. La inflamación tiene como propósito la localización del agente invasor para removerlo y reparar la zona que ha sido dañada, se caracteriza por la secuencia de tres eventos fundamentales:

- ❖ Incremento de la permeabilidad capilar con el consecuente aumento del flujo sanguíneo hacia la parte afectada.
- ❖ Dilatación del lecho vascular por retracción de las células endoteliales, lo que permite que moléculas de gran tamaño como es el caso de los anticuerpos, del complemento y de ciertas enzimas del plasma lleguen a la zona inflamada.
- ❖ Los leucocitos, principalmente neutrófilos, macrófagos y linfocitos migran de los capilares hacia el tejido dañado, guiados por estímulos quimiotácticos.

Los estímulos que desencadenan una respuesta inflamatoria son diversos e incluyen a agentes biológicos (parásitos, bacterias, virus), físicos (traumatismos, radiación), químicos (alergenos) etc. Independientemente del agente que desencadena este suceso, se producen en una primera instancia, los mediadores químicos que son liberados por células específicas de la inflamación tales como los leucocitos, por las propias células que han sido dañadas, por microorganismos invasores que liberan proteínas o mediadores producto de los sistemas enzimáticos del plasma.

Durante el proceso inflamatorio participan células del sistema inmune como los fagocitos (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos), células auxiliares (células cebadas, plaquetas, basófilos) y linfocitos (linfocitos B y T) las cuales realizan diversas funciones y se encargan de liberar mediadores químicos.

Los fagocitos son células que se originan en la médula ósea, se encargan de la ingesta y digestión de partículas como bacterias, células sanguíneas, partículas de carbón, etc. Los eosinófilos tienen una participación relevante en las reacciones alérgicas, especialmente en las respuestas de hipersensibilidad, los neutrófilos a su vez, se encargan de la defensa del organismo en los procesos de carácter infeccioso en los que se producen reacciones de tipo antígeno-anticuerpo y en la inflamación de tipo agudo. Finalmente, los monocitos poseen gran actividad fagocítica y son células que al migrar hacia el torrente sanguíneo se transforman en macrófagos que presentan en su superficie receptores para el anticuerpo IgG y ante ciertos procesos infecciosos como la tuberculosis o la malaria se incrementa la producción de estas células (Cruse y Lewis, 1995). Los fagocitos juegan un papel importante en los procesos antígeno-anticuerpo, ya que se encargan de presentar antígenos a los linfocitos T (Roitt y col., 1996).

Las células auxiliares tienen una importante participación en la producción de mediadores vasoactivos como la histamina y la serotonina (5-hidroxitriptamina), agentes endógenos que producen vasodilatación e incrementan la permeabilidad vascular. Estos mediadores controlan la inflamación atrayendo a los leucocitos hacia el sitio de la inflamación. Las plaquetas constituyen otra fuente importante de mediadores preformados (Roitt y col., 1996).

Los linfocitos se encuentran divididos principalmente en dos grupos, los denominados linfocitos B (**LB**) que se originan en la médula ósea, y los linfocitos T (**LT**) que se originan en el timo. Los **LB** son capaces de reconocer a un antígeno en particular y de expresar un receptor en la superficie de la membrana; después de que se produce la interacción entre dicho receptor con el antígeno, los linfocitos se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Los linfocitos T generan un grupo de proteínas denominadas citocinas. Estos leucocitos se dividen en linfocitos T-cooperadores (**LTH**, "helper") los cuales a su vez se subdividen en linfocitos **TH1** que ayudan a la diferenciación celular de los linfocitos LB para la producción de anticuerpos. Otro grupo es el conformado por los linfocitos **TH2** que estimulan a los fagocitos a eliminar los agentes patógenos. Un tercer bloque es el conformado por los linfocitos T-citotóxicos (**LTc**), leucocitos que se encargan de la destrucción de las células que han sido atacadas por parásitos, microorganismos y virus.

Otro grupo de células involucradas durante la respuesta inflamatoria son las denominadas células asesinas naturales (**NK**) que se encargan de inducir la lisis de células tumorales y aquellas infectadas por virus, las **NK** se activan cuando existen altas concentraciones de interleucina-2 (**IL-2**) y actúan por medio de un mecanismo que involucra la liberación de vesículas que contienen una proteína formadora de poros denominada perforina, la cual ataca a la célula blanco. En presencia de  $Ca^{2+}$  los monómeros de perforina penetran la membrana celular y se polimerizan formando

canales de poliperforina, los cuales a su vez inducen la apoptosis de la célula atacada. Los linfocitos **Tc** utilizan un mecanismo similar, aunque éstos pueden actuar en ausencia de  $\text{Ca}^{2+}$  y mueren al inducir la lisis celular. Las células **NK** se encuentran protegidas de esta destrucción por un proteoglicano, el sulfato condroitino A, presente en las vesículas. Finalmente, la perforina se encuentra relacionada con el componente C9 del sistema de complemento encargado de la lisis celular.

### ***Mediadores químicos de la inflamación***

Los mediadores químicos de la inflamación son sustancias endógenas que pueden encontrarse en el plasma (mediadores plasmáticos) o en los tejidos (mediadores celulares).

Los mediadores que provienen de moléculas precursoras circulantes en el plasma, pueden agruparse en cuatro sistemas: el sistema de las cininas, de la coagulación, el sistema fibrinolítico y el sistema del complemento. La activación del factor de Hageman ( FH o factor XII ) desencadena una cascada enzimática que permite la transformación de los precursores. De esta manera, en el caso del sistema de las cininas, la molécula final es la bradicinina, un nonapéptido con potente actividad vasodilatadora que produce dolor y contracción del músculo liso. La molécula precursora es la precalicreína que por acción enzimática forma calicreína. La calicreína ejerce también acción directa sobre el sistema del complemento ya que divide al componente C5 en C5a y C5b, el primer fragmento induce la degranulación de las células cebadas para liberar mediadores como la histamina.

El sistema de la coagulación se caracteriza por una serie de eventos que culminan en la formación de fibrina y de fibrinopéptidos. A partir de la trombina se forma inicialmente el fibrinógeno y éste a su vez, genera fibrina y fibrinopéptido. El sistema de la coagulación se activa cuando se produce un daño en los vasos sanguíneos, la fibrina interviene formando un coágulo que ayuda a prevenir la hemorragia, en tanto que los fibrinopéptidos actúan como mediadores incrementando la quimiotaxis de neutrófilos y la permeabilidad vascular.

La activación del sistema fibrinolítico tiene como función remover el coágulo de fibrina formado y conduce a la aparición de la plasmina, enzima capaz de digerir fibrina, factor XII, colágena y componentes C1, C3, C5 del complemento para activar al complemento por la vía clásica. El precursor en este sistema fibrinolítico es el plasminógeno, proteína que se transforma por acción de otras enzimas en plasmina.

El cuarto sistema plasmático es el del complemento, está constituido por unos veinte componentes proteínicos que, con excepción de la enzima D y de las enzimas de regulación, circulan como precursores inactivos. En el curso del proceso de activación se liberan diversos fragmentos que tienen importante actividad proinflamatoria como el **C3a** y **C5a** que son fragmentos que promueven la degranulación de las células cebadas y la contracción del músculo liso. El sistema puede activarse por dos vías: la vía clásica que se inicia cuando el primer componente del sistema (**C1**) se une a anticuerpos de la clase **IgM**, **IgG1**, **IgG2**, o bien, es estimulado por proteína A estafilococal, proteína C-reactiva y DNA. La vía alterna se encuentra siempre activa, es menos eficiente que la

vía clásica y se requiere de la interacción del componente **C3b** con la superficie celular de microorganismos para que se amplifique el proceso (Cruse y Lewis, 1995).

### ***Vía de la Ciclooxygenasa***

Cuando la membrana de las células involucradas durante la respuesta inflamatoria (macrófagos, células cebadas, entre otras) es dañada por rompimiento o por enzimas del tipo de las metil-transferasas, se activan fosfolipasas que se encargan de degradar la membrana hidrolizándola para producir ácido araquidónico (**AA**) y estimular al factor activador de plaquetas (**FAP**). El ácido araquidónico genera productos metabólicos conocidos como eicosanoides que participan en las diferentes etapas del desarrollo del proceso inflamatorio. Existen dos vías de transformación del ácido, la primera iniciada por la ciclooxygenasa (**COX**) que da lugar a la formación de las prostaglandinas (**PG**) y de los tromboxanos (**TX**). Las prostaglandinas aumentan la permeabilidad capilar y la dilatación vascular para inducir la quimiotaxis de los neutrófilos, mientras que los tromboxanos promueven la vasoconstricción y la agregación plaquetaria (Goldsby y col., 2000).

La segunda vía involucra la participación de la 5-lipooxygenasa, enzima que se ha identificado en los leucocitos, plaquetas y células pulmonares y que introduce oxígeno al ácido araquidónico para formar leucotrieno **A4** que es el precursor de una nueva familia de mediadores químicos de la inflamación denominados como **LTB4**, **LTC4**, **LTD4** y **LTE4**; éstos tres últimos constituyen el complejo conocido como sustancia lenta

reactiva de la anafilaxia (**SRS-A**) y su función es inducir la contracción del músculo liso. El **LTB4** posee acción quimiotáctica sobre los neutrófilos.

Los mediadores químicos de la inflamación provenientes de los fagocitos y de las células auxiliares se liberan de los gránulos lisosomales y activan enzimas; éstas constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a los substratos con los que interaccionan. La destrucción y necrosis tisular resultan de la acción de enzimas lisosomales como la colagenasa, elastasa, captalina, etc., que digieren rápidamente el tejido conectivo y la estructura de los vasos sanguíneos (Escobar, 1985).

Existen otros mediadores que se producen a lo largo del proceso inflamatorio; dentro de esta categoría se encuentra la interleucina-1 (**IL-1**), proteína que es sintetizada por los monocitos, los macrófagos, los islotes de Langerhans, los queratinocitos y las células endoteliales. Entre las funciones importantes que tiene la IL-1, cabe destacar la inducción de la síntesis de proteínas en la fase aguda de la inflamación, la activación de los fibroblastos para secretar colágeno, la promoción de la proliferación de linfocitos B y linfocitos T.

En el proceso inflamatorio, las células hepáticas suelen sintetizar varias proteínas que normalmente no se encuentran en el plasma circulante. Estas proteínas denominadas "proteínas de fase aguda", son la proteína C reactiva (**PCR**), la proteína sérica del amiloide A (**SAA**) y la proteína sérica del amiloide P (**PSA**) cuya función es la opsonización de los microorganismos extraños y la activación del sistema de complemento. Finalmente, otro mediador es el factor activador de plaquetas (**FAP**), el

cual agrega e induce la secreción de productos de las plaquetas. Lo producen células cebadas, basófilos y fagocitos.

### ***Agentes antiinflamatorios***

Actualmente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) de interés en la clínica son fármacos que inhiben la acción de la COX-1 y COX-2, enzimas encargadas de la síntesis de las prostaglandinas y de los tromboxanos; sin embargo, no impiden la formación de otros eicosanoides como los leucotrienos. Los salicilatos son un grupo de fármacos que actúan gracias a su contenido de ácido salicílico, el cual les permite acetilar proteínas; la esterificación del grupo hidróxilo del ácido salicílico da origen al ácido acetilsalicílico o aspirina un compuesto prototipo dentro de esta categoría (Insel, 1996), que ejerce su acción al impedir que la ciclooxigenasa transforme al ácido araquidónico en prostaglandinas (Campbell, 1996). Otros compuestos considerados como AINES son: los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, etc.), derivados del ácido acético (indometacina) y ácidos enólicos (piroxicam) que inhiben a la ciclooxigenasa al ocupar el sitio activo del ácido araquidónico (Insel, 1996).

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son antipiréticos y analgésicos, aunque la potencia de su efecto biológico puede variar. Estos fármacos poseen efectos adversos, el más frecuente es la úlcera gástrica o intestinal, afección que a veces se acompaña de anemia; los pacientes que utilizan estos fármacos durante tiempo prolongado tienen un riesgo mayor de sufrir efectos gastrointestinales. Otros efectos colaterales que producen se relacionan con perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto y alteraciones en la función renal (Insel, 1996).

El uso de glucocorticoides en la terapéutica de los procesos antiinflamatorios se prescribe generalmente para el tratamiento de enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, polimialgia reumática y colagenosis). El más importante de los glucocorticoides utilizados en la clínica es el cortisol, fármaco que inhibe la salida de los leucocitos a través del sistema vascular, promueve la fagocitosis de leucocitos, bacteriolisis y la formación de anticuerpos. Existen derivados del cortisol, conocidos como los corticosteroides; algunos se obtienen por síntesis orgánica a partir de hormonas de origen natural por ejemplo, la prednisolona se produce a partir del cortisol y la prednisona a partir de la cortisona. Estos compuestos tienen un efecto antiinflamatorio más potente que la hidrocortisona (cortisol) ya que actúan sobre la regulación del sodio y el potasio. Al igual que los AINES, los antiinflamatorios esteroidales poseen efectos colaterales que se manifiestan con úlcera gástrica, osteoporosis, disfunciones fisiológicas e infecciones virales severas (Mutschler y col., 1995).

Otra categoría de fármacos utilizados para el tratamiento de los padecimientos inflamatorios crónicos son los inmunosupresores. La supresión de uno o más procesos en el organismo se justifica en casos de transplante de órganos o en enfermedades autoinmunes (poliartritis severa crónica, poliartritis nudosa). Entre los más importantes inmunosupresores cabe destacar los corticosteroides, la ciclosporina y globulinas antilinfocíticas (Mutschler y col., 1995).

## 2-Especies vegetales seleccionadas para el estudio

Los estudios etnobotánicos en México realizados a lo largo de estas tres últimas décadas, han permitido identificar una amplia variedad de plantas que son utilizadas en la medicina tradicional del país para tratar golpes, torceduras, hinchazón o infecciones; síntomas que se encuentran relacionados con el proceso inflamatorio. A continuación se detallan los antecedentes de las plantas seleccionadas para el presente estudio destacando su sinonimia científica, nombres populares, descripción botánica, información etnobotánica y en el caso de contar con datos, los aspectos químicos y farmacológicos.

## 2.1-*Acacia farnesiana* (L.) Willd

### **Sinonimia científica:**

*Mimosa farnesiana* L.; *Vachellia farnesisana* Wrigt; *Acacia acicularis* Willd.

Especie que pertenece a la familia Fabaceae, popularmente se conoce con los nombres de cascalote, colita, corteza de curtidora, espino blanco, guizache o huisache y huechachín.

### **Descripción botánica:**

Arbol de hasta 7 metros de altura muy ramificado, de tallos lisos con abundantes espinas blancas o blanquecinas de 1 a 5 cm de largo, las hojas son pequeñas y divididas dando la apariencia de plumas, flores amarillas muy perfumadas. Los frutos son vainas solas o agrupadas, un poco alargadas y con las puntas redondeadas (Fig. 6).

La especie es originaria de las regiones tropicales y subtropicales de América, habita en climas cálidos, semicálidos y templados desde el nivel del mar hasta los 2000 msnm.



Fig. 6 .- Esquema de *Acacia farnesiana*.

**Información etnobotánica:**

En la medicina popular mexicana cada una de las partes de la planta se utiliza para tratar padecimientos diversos. El fruto se utiliza para curar fuegos en la boca o afianzar la dentadura. La infusión de las flores se usa para tratar la disentería, inflamaciones de la piel y mucosas así como en casos de dispepsia. La resina se usa como antitusígeno. Otros padecimientos en los que se emplea la planta son: diarrea, catarro, inflamación de garganta, heridas, llagas y dolor de cabeza (Argueta y col., 1994).

**Aspectos químicos:**

En la planta completa se ha detectado la presencia de los esteroides estigmasterol y  $\beta$ -sitosterol, los flavonoides canferol y canferol-7-glucósido, los ácidos gálico, elálgico y salicílico. De las flores se ha aislado el eugenol y cumarinas, así como los componentes fenólicos anisaldehído, alcohol y aldehído benzóico, p-cresol y el éster metílico del ácido salicílico (Duke, 1988).

Del aceite esencial obtenido de las hojas fueron aislados tres compuestos aromáticos denominados, *cis* metil-3-deceno-3-oico, *trans* metil-3-deceno-4-oico y el *cis* metil-3-decen-3-ol-1 (Demole y Enggist, 1969).

En la vaina se ha detectado el ácido gálico, ácido *m*-digálico, los flavonoides canferol, aromadendrina y naringenina (El-Sissi y col., 1973); y los glicósidos: galoil glucósido de canferol, naringenina 7-O- $\beta$ -(4",6"-digaloilglucópiranósido), quercetina 7-O- $\beta$ -(6"-galoilglucopiranósido), miricetina 7-O- $\beta$ -(6"-galoliglucósido) y el canferol 7-O- $\beta$ -(6"-galoilglucósido) (Barakat y col., 1999). De la semilla se aislaron los aminoácidos: ácido djenkólico (Gmelin y col., 1962), y el esteroide  $\alpha$ -espinasterol (Duke, 1988).

**Información farmacológica:**

Ha sido reportada su actividad antibacteriana, antiinflamatoria, broncodilatadora, cardiotónica, estimulante uterino, fungicida e hipoglucemiante (Márquez y col., 1999).

## 2.2-*Eucalyptus globulus* Labill,

Pertenece a la familia Myrtaceae, recibe los nombres populares de alcanfor, árbol de la fiebre, eucalipto y palo eucalipto.

### ***Descripción botánica:***

Es un árbol de 20 m de altura. Hojas olorosas con forma alargada y puntiaguda; las flores son de color blanco o amarillento, frutos secos y abundantes con semillas muy pequeñas.

La especie es originaria de Australia, habita áreas de climas cálidos, semicálidos, semisecos y templados entre los 500 y los 2500 msnm; en México, la especie está ampliamente distribuida por toda la República (Fig. 7) (Argueta y col., 1994).

### ***Información etnobotánica:***

Al igual que en otros países, en México se utiliza la decocción de las hojas de la planta oralmente o como inhalaciones en casos de bronquitis, congestión de bronquios, ronquera y asma. También se utiliza como gargarismo para bajar la inflamación de la garganta (Argueta y col., 1994).



*Fig. 7 .- flores de Eucalyptus globulus*

**Aspectos químicos:**

En las hojas se han identificado los monoterpenos 1-8 cineol,  $\alpha$ -felandreno,  $\alpha$  y  $\beta$ -pineno, canfeno; pinocarveol, (-)-pinocarvona; los sesquiterpenos espatulenol,  $\alpha$ -aromandrendeno, alo-aromandreno, globulol, epi-globulol, ledol y viridiflorol. Los flavonoides quercetina, quercitrina y rutina; el ácido cafeico, elágico, ferúlico, gálico, gentísico y protocatechuico (Duke, 1988).

En toda la planta se ha detectado euglobal (IA-VII),  $\alpha$  y  $\beta$ -eudesmol, quercetol, quercitrina y el hidrocarburo de cadena larga tritriacontano-16,18-diona (Duke, 1988). El fruto contiene el monoterpeno  $\alpha$ -tujeno.

En la corteza se han identificado los ácidos clorogénico y gálico; algunos flavonoides como el eriodictiol, naringenina, quercetina y ramnetina (Duke, 1988); los ácidos ramnósidos elágicos identificados como ácido 3-O-metilelágico 3'-O- $\alpha$ -ramnopiranosido, ácido 3-O-metilelágico 3'-O- $\alpha$ -3'-O-acetilramnopiranosido, ácido 3-O-metilelágico 3'-O- $\alpha$ -2"-O-acetilramnopiranosido, ácido 3-O-metilelágico 3'-O- $\alpha$ -4"-O-acetilramnopiranosido (Kim y col., 2001). Además, se han identificado triterpenos pentacíclicos con esqueleto oleano, ursano y lupano, entre ellos: la  $\beta$ -amirina, eritrodiol, uvaol, los ácidos acetiloleanoico, acetilbetunoico, betulínico, ursólico, 23-hidroxiursólico *trans*-p-metoxicinamoiloxi-ursólico y compuestos metil *cis*-p-metoxicinamoiloxi-oleanolato, metil *cis*-p-metoxicinamoiloxiursolato y metil 11- $\alpha$ -metoxi-3-acetoxiursolato (Santos y col., 1997).

## 2.3-*Justicia spicigera* Schult

### **Sinonimia científica:**

*Jacobinia spicigera* (Sclec.) L. H. Bayley; *Justicia atramentaria* Benth; *Sericographis mohintli* Nees; *Justicia mohintli* Hemsley; *Jacobinia scarlatina* Blake.

Es un arbusto que pertenece a la familia Acanthacea. La planta recibe los siguientes nombres populares: charatzicua (Michoacán), hierba del añil (Oaxaca), cruz k'aax (Yucatán), hierba púrpura, micle, mohuite, muelle, muite, mouitl, acanto, mozote, muh (localidades con población náhuatl).

### **Descripción botánica:**

Es una planta arbustiva de 1 a 2 m de altura, con hojas opuestas y densamente ramificadas; hojas más largas que anchas, de color verde oscuro y con vellosidades, venas tomentosas muy marcadas, de 6 a 12 cm de largo, glabra; inflorescencia axilar con flores rojas, tubulares, bilabiadas, ovario supero, estigma capitado; frutos, cápsula de 2 a 4 semillas (Fig. 8). El período de floración abarca los meses de marzo a agosto (Argueta y col., 1994).



**Fig. 8 .- Flores de Justicia spicigera**

*J. spicigera* es originaria del Nuevo Mundo y se extiende desde México hasta Colombia. En México crece de manera silvestre en los estados de Nayarit, San Luis Potosí, Veracruz, Chiapas y Yucatán; el amplio consumo que tiene esta especie como recurso medicinal y como planta de ornato ha propiciado su cultivo en algunas zonas cálidas de los estados de Puebla y del Estado de México.

### **Información etnobotánica:**

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

### **Aspectos químicos**

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

IZT.



### **Información farmacológica:**

La especie mostró un 91% de efectividad en contra de los trofozoitos de *Giardia duodenalis* (Ponce-Macotella y col., 1994). El extracto etanólico de las ramas de *J. spicigera* presentó actividad contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Encarnación y Keer., 1991).

## 2.4-*Piper auritum* HBK.

Hierba perteneciente a la familia Piperacea, conocida popularmente como: acoyo, acuyo, cordoncillo y hierba santa.

### **Descripción botánica:**

Arbusto hasta de 5 m con las ramas nudosas; hojas alternas, oblongas muy aromáticas de 16 cm; inflorescencias en espigas cilíndricas, apretadas y densas (Aguilar, 1994 b).

La especie puede localizarse en las Islas Antillanas y en el Continente Americano desde México hasta Colombia, se desarrolla en clima semicálido y templado, desde el nivel del mar hasta los 2000 msnm. Habita en terrenos de cultivo abandonados donde forma densas malezas (Fig. 9) (Argueta y col., 1994).

### **Información Etnobotánica:**

La infusión de las hojas de la planta se emplea como estimulante, analgésico, diurético y/o anestésico local (Jiménez, 1989). El sabor que tienen las hojas es parecido al del aguacate por lo que se las usa como condimento en diferentes platillos y como envoltura de los tamales (Aguilar y col., 1994 b).



Fig. 9 .- *Hojas e inflorescencia de Piper auritum*

### Aspectos Químicos

Las hojas de *P. auritum* contienen los compuestos:  $\alpha$ -tujeno,  $\alpha$  y  $\beta$ -pineno, canfeno, sabineno, mirceno,  $\alpha$  y  $\beta$ -felandreno,  $\Delta$ -3-careno,  $\alpha$  y  $\gamma$ -terpineno, limoneno,  $\alpha$ -cubeneno,  $\beta$ -cariofileno,  $\Delta$ -elemeno, cis-sabineno, p-cimen-8-ol, acetato de bornilo, humeleno,  $\Delta$ -bisaboleno,  $\tau$ -nonanona,  $\alpha$ -copaeno,  $\beta$ -bourboneno, parafina A, miristicina, elimicina y  $\Delta$ -cadineno (Gupta y col., 1985). También se ha reportado la presencia de cariofileno, epoxido de cariofileno,  $\beta$ -sitosterol, *trans*-fitol, ácido piperico, ácido piperocromanoico, de la 7,4'-dimetoxi-3'-hidroxiflavona (Ampofo y col., 1987). La flavona acacetina, isoterpinoleno, silverterpinoleno, linalool, safrol, isosafrol y el ácido hexadecano-2,7-dien-10-in-oico pirrolidin amida un alcaloide de tipo acilamida (Jiménez, 1989). En la raíz se ha identificado safrol, androstenol, estigmasterol y dilapiol (Nair, 1989).

## 2.5-*Rubus coriifolius* Focke

Se trata de una planta perteneciente a la familia Rosaceae, conocida popularmente como zarzamora silvestre. Entre los tzetzales es conocida con los nombres de: makvm, tzajal makum, pili sat makum y makum.

### **Descripción botánica:**

Enredadera con tallos que abarcan los 10 m de largo, con ramas llenas de espinas; hojas alternas con cinco divisiones que se extienden lo largo (5 a 10 cm) y ancho (3 a 5 cm). Flores en racimos, de color blanco o rosa, el fruto esta constituido por varias esferas unidas en un receptáculo y su color va del rojo al negro (Alanís, 2000).

Su distribución abarca desde México hasta Guatemala; localizándose en los estados de Michoacán, Veracruz, Morelos y Chiapas. Crece en zonas de clima templado a lluvioso en bosques de pino o sobre las cañadas entre 1500-2400 msnm.

### **Información etnobotánica:**

Los indígenas tzetzales emplean la raíz de *R. coriifolius* para tratar padecimientos como la diarrea con sangre; la utilización de la planta entera es contra la diarrea y la hoja para la tos. Con menor frecuencia se usa la planta para combatir la infección de los dientes y de la garganta, también hay reportes sobre sus propiedades para contrarrestar el vómito (Alanís, 2000).

### Aspectos químicos:

Del extracto diclorometano-metanol de las partes aéreas de *R. coriifolius* se han aislado dos flavan-3-oles: (-)epicatequina (Fig. 10) y (+) catequina; un triterpeno pentacíclico (nigaichigósido), un esteroide ( $\beta$ -D-gluco  $\beta$ -sitosterol), un flavonoide (hiperina), dos polifenoles (ácido gálico y ácido elágico) y glucosa (Alanís, 2000).

### Información farmacológica:

La actividad antiprotozoaria de esta especie ha sido ampliamente demostrada. El extracto diclorometano-metanol (1:1) resultó activo contra los protozoarios *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* con una  $CI_{50}$  de 72.42  $\mu$ g/ml y de 78.82  $\mu$ g/ml respectivamente (Calzada y col., 1998); la (-) epicatequina fue el principio que presentó la misma actividad del extracto, con una  $CI_{50}$ = 72.42  $\mu$ g/ml para *E. histolytica* y de 77.82  $\mu$ g/ml para *G. lamblia* (Alanís, 2000). Las propiedades antibacterianas y antifúngicas del extracto contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* han sido también reportadas (Meckes y col., 1995).

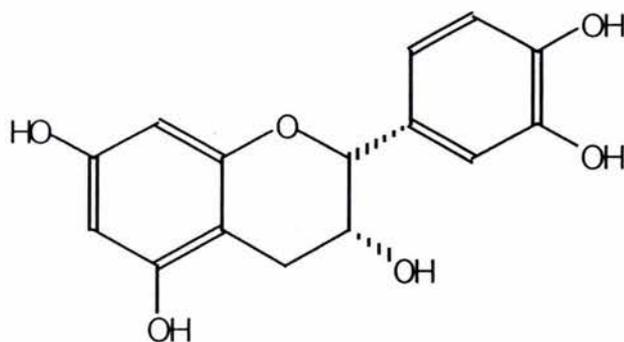


Fig. 10 .- (-) epicatequina

## 2.6-*Sphaeralcea angustifolia* (Cav.) G. Don

Especie que pertenece a la familia Malvaceae, recibe los nombres populares de: cordón, hierba del negro, hierba de vara de San José y tlixihitl (náhuatl).

### **Descripción botánica:**

Planta herbácea erecta de 50 cm a 1.5 m de altura; hojas alternas lanceoladas, angostas rugosas de 8-10 cm sus bordes ondulados a veces con lóbulos más grandes; flores sésiles violáceas de 1-2 cm acomodadas en grupos formando un racimo angosto (Fig. 11). El fruto se encuentra incluido en el cáliz redondo dividido en 10 a 16 partes iguales. Crece en climas semiseco, seco y templado entre los 1890 y 3900 msnm (Argueta y col., 1994).

### **Información etnobotánica:**

En el Valle del Mezquital Hidalgo, se bebe una infusión de la raíz para limpiar la matriz y los riñones; en el Estado de México, la raíz se toma de igual forma pero se utiliza como emoliente (Aguilar y col., 1994a). También se ha reportado el uso de la planta para el tratamiento de golpes (Durango), en este caso, a la planta machacada se le ponen unas gotas de aceite y se frota con este preparado la zona afectada. El cocimiento de la planta junto con manzanilla (*Matricaria recutita*), salvia (*Buddleia scordioides*) y yerbabuena (sp. n.r.) es utilizado para tratar la diarrea crónica (Argueta y col. , 1994).



*Fig. 11 .- Flor de Sphaeralcea angustifolia*

## 2.7-*Teloxys graveolens* Willd

### ***Sinonimia científica:***

*Chenopodium graveolens* Willd.

Es una planta perteneciente a la familia Chenopodiaceae, conocida comúnmente como epazote de zorrillo, epazote de perro, quelite apestoso, hediondillo, hierba del zorrillo e “ipazotl” (Velázquez, 2000).

### ***Descripción botánica:***

“Hierba anual, erguida, glandulosa, muy olorosa, de 20 a 80 cm de alto; con tallo simple o ramificado a veces rojizo; peciolo delgado, hoja ovalada a oblonga, de 2 a 6 cm de largo por 1 a 3 cm de ancho, sinuadi-pinnatífidas, con los lóbulos oblongos o deltoides, glabras o algo víscidas en el haz, cubiertas de glándulas amarillas en el envés; inflorescencia de numerosas cimas auxiliares, dispuestas en largas panículas; flores sésiles en la bifurcación de las ramas laterales, flores pediceladas generalmente abortivas, caedizas; sus pedicelos espiniformes; perianto de menos de 1 mm de largo, corniculado en el ápice de los lóbulos, cubierto de glándulas, envolviendo incompletamente el fruto; semilla por lo general horizontal, de 0.5 mm de diámetro, de color café oscuro y con el pericarpo adherente” (Rzedowski y Rzedowski, 1979).

Es una especie de amplia distribución, se localiza en América, desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina; en México se propaga de manera amplia en los estados de México, Guanajuato, Morelos, Hidalgo, Puebla, Querétaro y Veracruz. Suele crecer a las orillas de los caminos, en terrenos baldíos y en lugares extensos de vegetación variada, florece entre junio y julio (Argueta y col., 1994).

### ***Información etnobotánica:***

La plata entera es utilizada como infusión para el tratamiento de enfermedades de las vías urinarias, vaginales y gastrointestinales (diarrea, dolor de estómago, etc.) (Bye, 1986). En algunos casos la planta se utiliza para mejorar la circulación de la sangre, como antitusivo y como antidepresivo (Argueta y col., 1994).

### ***Aspectos químicos:***

Se han identificado en las partes aéreas de la planta los flavonoides pinocembrina (Fig. 12), pinostrobina (Fig. 13), narcisina, rutina y crisina (Fig. 14); los esteroides (estigmasterol, estigmas-22-en-3 $\beta$ -ol, 3 $\beta$ -glucositosterol y el estigmast-7-en-3 $\beta$ -ol); cuatro sesquiterpenos (criptomeridiol, (+)-8 $\alpha$ -acetoxicriptomeridiol, (-)-8 $\alpha$ -hidroxielemol y acetato de geranilo) (Mata y col., 1987), compuestos de naturaleza lipídica (heptatriacontanoato de metilo, 1-hexaeicosanil-heptaeicosanol, 8-oxo-3-en-dotriacontano, ácido dotetracontanóico) y el ácido o-hidroxicinámico (melilotósido) (Fig. 15) (Velázquez, 2000).

**Información farmacológica:**

La planta ha sido objeto de diversas evaluaciones farmacológicas *in vitro*: el extracto metanólico ha mostrado actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis* y *Pseudomona aeruginosa* así como actividad antifúngica en los cultivos de *Candida albicans*. El compuesto crisina presentó actividad moderada contra *P. aeruginosa* y la pinocembrina contra *B. subtilis* y *S. aureus*; ambos flavonoides tiene actividad contra *C. albicans* (Rojas y col., 1992) y la pinocembrina fue activa también contra *Euglena gracilis* (Krizkova y col., 1998).

La pinocembrina posee actividad como agente larvicida (larvas estado III de *Estomoxys calcitrans*,  $CI_{50}=481.69 \mu\text{g/ml}$ ) y ovicida (huevecillos de *Ascaridi galli*,  $CL_{50}=623.49 \mu\text{g/ml}$ ) y fasciolicida (*Fasciola hepática*  $CI_{50}=10 \mu\text{g/ml}$ ) (Camacho y col., 1991). La pinocembrina y la pinostrobina son larvicidas contra *Spodotera litoralis* (Padnji y col., 1993). La pinocembrina y el ácido dotetracontanoico tienen actividad antiprotozoaria contra *Entamoeba histolytica* ( $CI_{50}=80.76$  y  $54.10 \mu\text{g/ml}$ ) y *Giardia lamblia* ( $CI_{50}=57.39$  y  $42.15 \mu\text{g/ml}$  respectivamente). El melilotósido cuenta con las mismas propiedades arriba descritas (*Entamoeba histolytica*  $CI_{50}=12.47$  y *Giardia lamblia*  $CI_{50}=16.8 \mu\text{g/ml}$ , Velázquez, 2000).

El íleon de cobayo *in vitro* es relajado por la pinostrobina ( $CI_{50}=11.22 \mu\text{g/ml}$ ) y la crisina ( $CI_{50}=3.5 \mu\text{g/ml}$ ) (Meckes y col., 1998); la pinostrobina también relaja el íleon de rata ( $CI_{50}=6.91 \mu\text{g/ml}$ ) (Mata y col., 1997).

Por último, se ha demostrado que la pinostrobrina inhibe la ATPasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  en el retículo endoplásmico de conejo ( $\text{CI}_{50}=100 \mu\text{g}$ ) (Bennett y col., 1981).

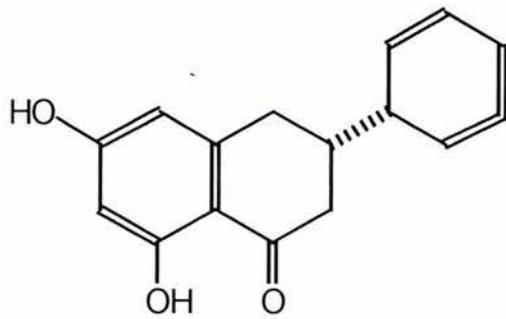


Fig. 12 .- pinocembrina

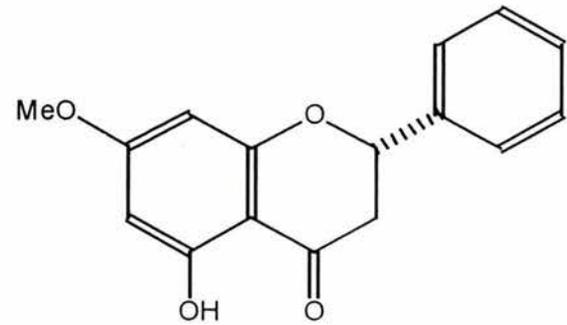


Fig. 13 .- pinostrobrina

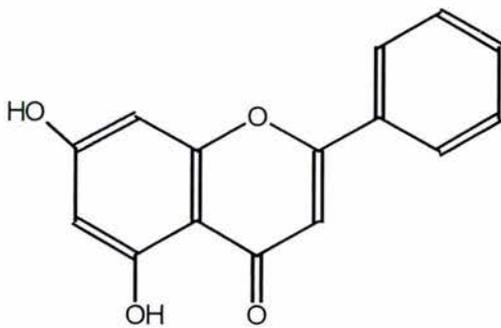


Fig. 14 .- crisina

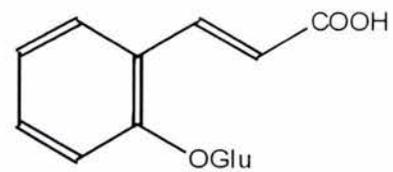


Fig. 15 .- melilotósido

## 3- OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Rastreo de la actividad antiinflamatoria de los extractos de 7 plantas medicinales, y la evaluación de los efectos antiflogísticos del  $\beta$ -sitosterol, compuesto presente en el extracto hexánico activo de la especie *Justicia spicigera*.

### OBJETIVOS PARTICULARES

1. Preparación de los extractos crudos de las plantas para evaluar sus efectos sobre el edema plantar inducido con carragenina en la pata de la rata.
2. Con base en los resultados obtenidos, seleccionar una de las especies que presentaron mayor actividad para evaluar el efecto del compuesto mayoritario en el modelo animal arriba descrito.
3. Determinar la potencia del efecto del compuesto mayoritario seleccionado y compararlo con el del extracto en el que fue identificado.

## 4- HIPÓTESIS

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

## 5- JUSTIFICACIÓN

El arraigo que tiene la medicina tradicional en la población mexicana ha permitido que el uso de plantas medicinales sea una práctica común que ha persistido hasta la fecha. La información etnobotánica señala a un grupo numeroso de especies que son utilizadas para tratar enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios; sin embargo, muy pocas han sido sometidas a estudios experimentales para demostrar la actividad atribuída y los constituyentes químicos que poseen.

## 6- METODOLOGÍA

### 6.1 Material vegetal

Las especies vegetales fueron seleccionadas de acuerdo a un criterio etnobotánico. *Acacia farnesiana* fue colectada en Xochitepec, Morelos; *Eucalyptus globulus* en Naucalpan, Estado de México; *Justicia spicigera* en Calpan, Puebla; *Piper auritum* en Cocoyoc, Morelos; *Rubus coriifolius* en los Altos de Chiapas; *Sphaeralcea angustifolia* en Atizapán, Edo. de México y *Teloxys graveolens* en San Lucas Atazalán, Puebla. Los ejemplares de las plantas fueron depositados en el Herbario IMSSM (Cuadro 3).

El vegetal fue colectado en cantidad suficiente para realizar la evaluación farmacológica (200-500 g de material seco); posteriormente, se procedió al secado a temperatura ambiente, sin exposición directa a los rayos del sol.

Cuadro 3.- Plantas seleccionadas para el rastreo farmacológico, lugar de colecta y n° de registro en el Herbario IMSSM

Nombre científico	Nombre popular	Colecta	No registro
<i>Acacia farnesiana</i>	huizache blanco	Xochitepec, Morelos	14293
<i>Eucalyptus globulus</i>	eucalipto	Naucalpan, Edo. de México	14291
<i>Justicia spicigera</i>	muicle	Calpan, Puebla	14150
<i>Piper auritum</i>	hoja santa	Cocoyoc, Morelos	14292
<i>Rubus coriifolius</i>	zarzamora silvestre, makum	Altos de Chiapas	11874
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	hierba del negro, hierba de vara de San José	Atizapán, Edo. de México	14294
<i>Teloxys graveolens</i>	epazote del zorrillo	San Lucas Atzalan, Puebla	11133

## 6.2 Preparación de los extractos.

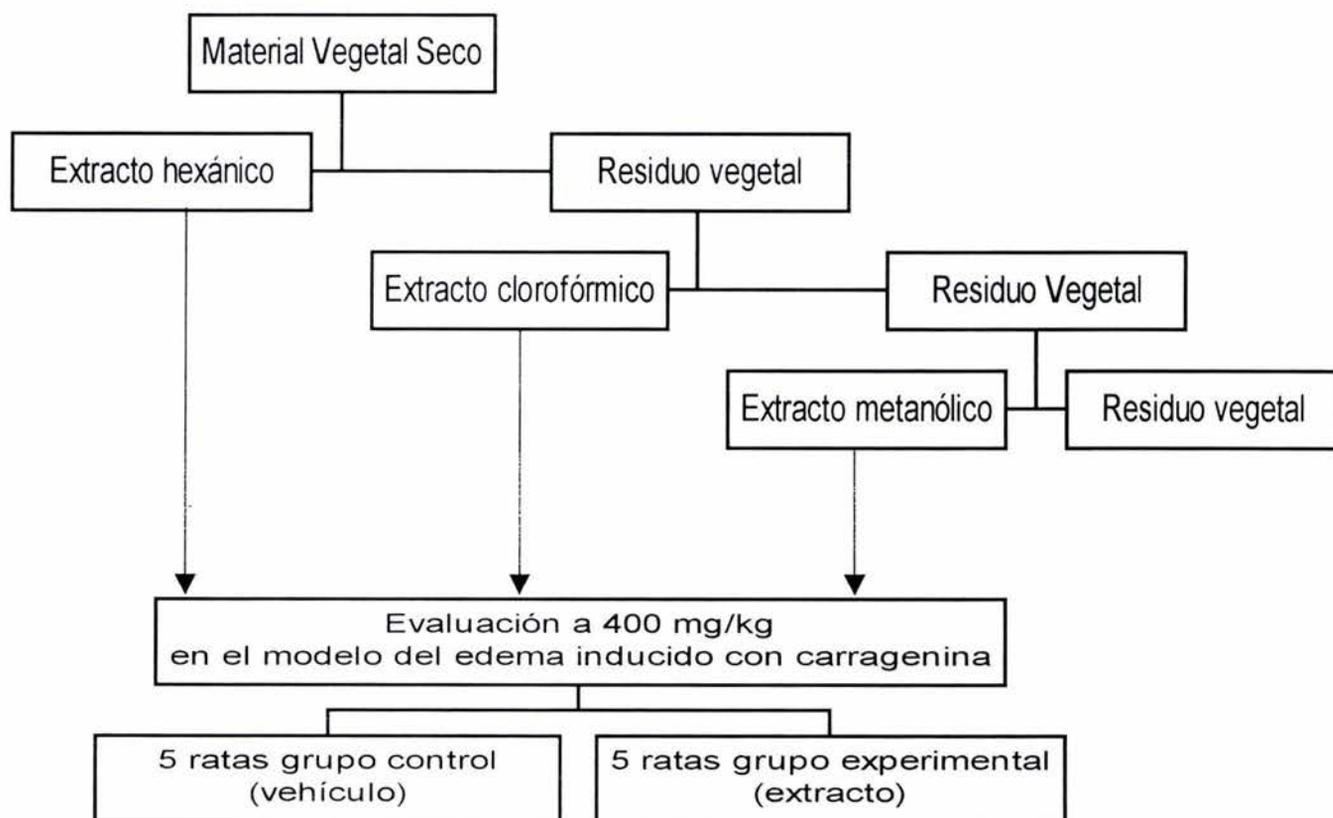
Para la preparación de los extractos, el vegetal seco y molido (100 g x L) se extrajo exhaustivamente y de manera consecutiva macerando a temperatura ambiente con los disolventes orgánicos: hexano (Hex), cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ) o diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y metanol (MeOH) (Cuadro 4). Los extractos obtenidos se concentraron hasta sequedad en un rotavapor a presión reducida a 40 °C.

Cuadro 4.- Partes vegetales utilizadas en la preparación de los extractos y el disolvente empleado (proporción 1:10 g vegetal seco y molido /ml disolvente)

Nombre científico	Parte vegetal empleada	Disolvente utilizado
<i>Acacia farnesiana</i>	tallos y hojas	hexano cloroformo metanol
<i>Eucalyptus globulus</i>	tallos y hojas	hexano cloroformo metanol
<i>Justicia spicigera</i>	tallos y hojas	hexano cloroformo metanol
<i>Piper auritum</i>	raíz	cloroformo metanol
<i>Rubus coriifolius</i>	tallos y hojas	diclorometano-metanol (1:1)
<i>Sphaeralcea angustifolia</i>	tallos y hojas	hexano cloroformo metanol
<i>Teloxys graveolens</i>	tallos y hojas	metanol

### 6.3 Diseño experimental

Para el estudio se utilizaron ratas Sprague Dawley, machos (150-200 g de peso corporal), sin restringir el acceso al alimento y al agua. Los animales tratados con extractos metanólicos se compararon con grupos controles a los cuales se les administró el vehículo (dimetilsulfóxido (DMSO)-H<sub>2</sub>O (2:3)). En el caso de los extractos de menor polaridad, los grupos controles recibieron monolaurato-sorbitan de polioxietileno (Tween-20)-H<sub>2</sub>O (2:3)), vehículo que se utilizó para disolver los extractos de hexano y cloroformo. Tanto los extractos como los vehículos se administraron 1 hora antes de inducir el edema con carragenina (Esquema 1).



Esquema 1.-- metodología empleada en la preparación de los extractos del material vegetal y su evaluación biológica.

## 6.4 Inducción del edema con carragenina

Los animales fueron inyectados en la región subplantar con carragenina tipo lambda (Sigma Chemical Company, U.S.A.), el agente proinflamatorio se preparó al 1% en una suspensión con agua. El muestreo de la formación del edema plantar se llevó a cabo cada diez minutos (min) a lo largo de una hora y a las 2, 3, 5, y 7 horas (hrs) después de inyectada la carragenina. Las mediciones se realizaron con un pletismómetro Ugo Bassile modelo 7140 que mide el volumen (en ml) del líquido desplazado por la pata del animal. Para las determinaciones se emplearon grupos de 5 animales y un grupo control tratado solamente con el vehículo. Los resultados se expresaron como el porcentaje de inhibición del edema obtenido empleando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\Delta' \text{ (ml)}}{\Delta_c \text{ (ml)}} \times 100\% - 100$$

La ecuación permite calcular el % de inhibición que produce el extracto respecto a un grupo control. El valor  $\Delta'$  ml, corresponde a la diferencia del volumen desplazado en cada tiempo registrado (tx) con respecto al valor inicial (to) y ( $\Delta_c$  ml), es la diferencia entre los valores obtenidos en (tx) y el valor inicial (to) del grupo control (Otterness y Moore, 1988).

## 6.5 Análisis cromatográfico del extracto hexánico de *J. spicigera* e identificación del $\beta$ -sitosterol.

La separación cromatográfica en capa fina analítica (**CCF**) del extracto hexánico de *J. spicigera* se llevó a cabo siguiendo las técnicas convencionales descritas para productos naturales (Wagner y col., 1984). Una alícuota del extracto se aplicó sobre gel de sílice (Sílica gel 60 F<sub>254</sub>, cromatofolios de aluminio Merck) y se eluyó con un sistema cloroformo–hexano (9:1). Los compuestos se detectaron con luz UV (265 y 365 nm) y se revelaron con ácido sulfúrico al 10%.

En la placa se detectó un compuesto mayoritario que por co-cromatografía con un patrón de referencia tuvo igual color y R<sub>f</sub> que el  $\beta$ -sitosterol comercial (Sigma).

## 7- Resultados

Los rendimientos de los extractos obtenidos por maceración con los diferentes disolventes orgánicos, expresados basándose en la cantidad de material vegetal seco colocado a macerar (100g=100%) y la cantidad de extracto crudo conseguido; se ilustran en el cuadro 5. Se incluyeron aquellas partes de los vegetales, reportadas en la medicina tradicional para cada una de las diferentes especies. En el caso de *Rubus coriifolius* y *Teloxys graveolens* se emplearon los extractos diclorometano-metanol (1:1) y metanólico respectivamente, extractos que habían sido evaluados anteriormente por su actividad antiprotozoaria y antisecretora.

Cuadro 5 .- Rendimiento de los extractos, expresados en relación al peso del vegetal seco.

Especie botánica (parte utilizada)	Extracto	Rendimiento (%)
<i>Acacia farnesiana</i> (partes aéreas)	hexano	0.54
	cloroformo	0.86
	metanol	6.56
<i>Eucalyptus globulus</i> (partes aéreas)	hexano	0.98
	cloroformo	3.73
	metanol	5.86
<i>Justicia spicigera</i> (tallo)	hexano	0.21
	cloroformo	0.19
(hoja)	metanol	7.24
	hexano	0.96
	cloroformo	1.21
(hoja y tallo)	metanol	10.57
	metanol	7.13
<i>Piper auritum</i> (raíz)	cloroformo	1.55
	metanol	6.18
<i>Rubus coriifolius</i> (partes aéreas)	diclorometano - metanol (1:1)	4.07
<i>Sphaeralcea angustifolia</i> (partes aéreas)	hexano	1.86
	cloroformo	2.29
	metanol	8.21
<i>Teloxys graveolens</i> (partes aéreas)	metanol	7.65

## 7.1 Curvas control

En la Figura 16 se ejemplifica el comportamiento típico que muestra la carragenina en la formación del edema, utilizando como vehículo DMSO. El gráfico ilustra la formación del edema a partir de 10 min luego de la administración del pro-inflamatorio y hasta 7 hrs después. Se observa un comportamiento durante el cual, en la primera hora los valores aumentan paulatinamente respecto al inicial antes de administrar la carragenina, con un incremento del 44.85% a los 60 min; a partir de las 2 hrs el ascenso es continuo y llega a su punto máximo a las 5 hrs (100%), para posteriormente presentarse un decremento de la actividad.

La curva correspondiente a un estudio del grupo control tratado con (Tween-20) evidencia el mismo comportamiento, pero a diferencia de la gráfica con DMSO, presenta valores menores durante toda la primera hora (26.78% a los 60 min), posteriormente se inicia un incremento en el que los valores se encuentran nuevamente por debajo de la curva anterior obtenida con DMSO. A las 5 hrs de administrar la carragenina el valor que se alcanza es de 66.93%, y llega a 71.72% a las 7 hrs.

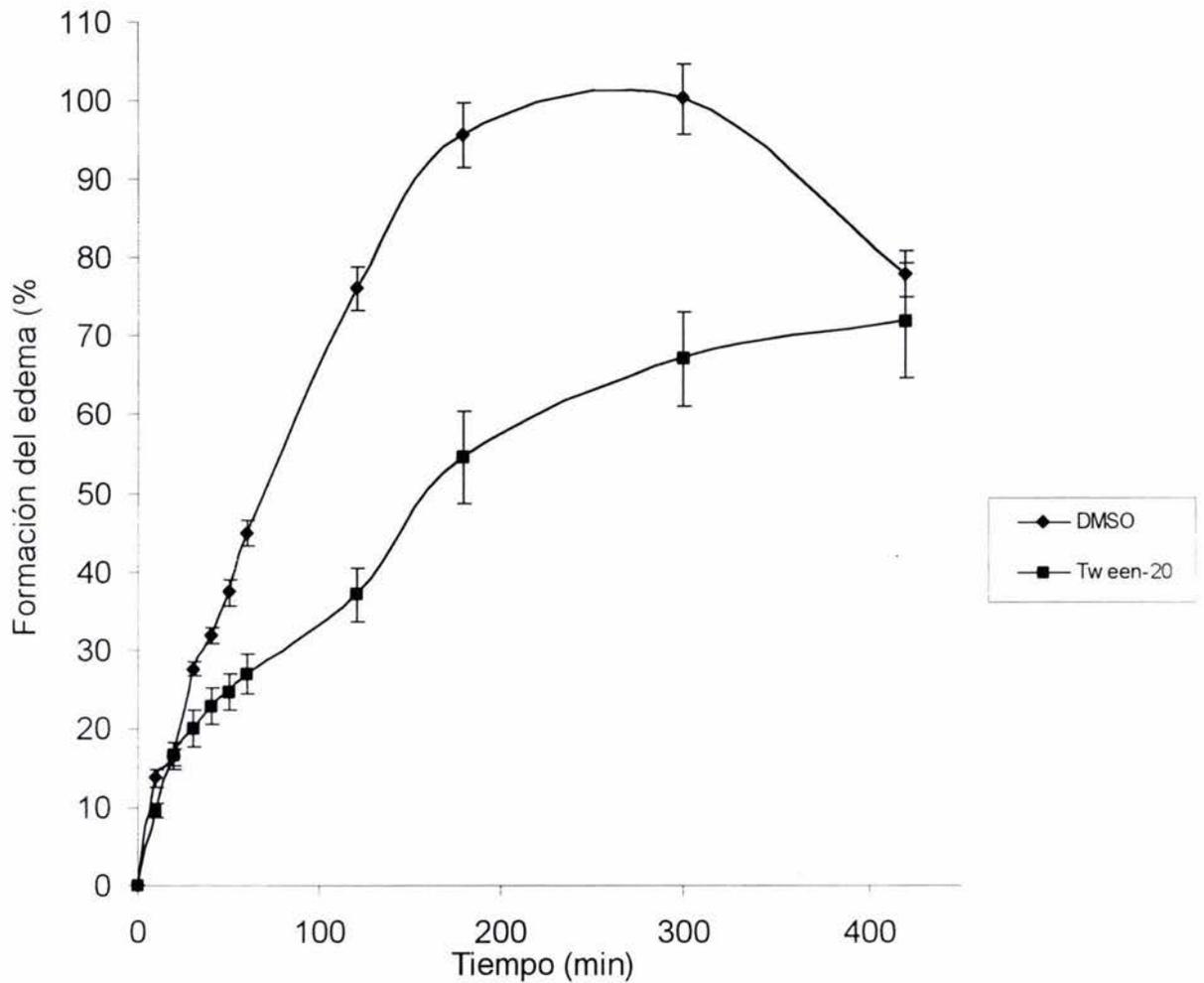


Fig. 16.- Curva control de la formación del edema inducido con 100  $\mu$ l de carragenina(0.1%), administrando 500  $\mu$ l del vehículo (DMSO-H<sub>2</sub>O y Tween-20-H<sub>2</sub>O [2:3; i.p.]), una hora antes del agente flogístico. Cada punto en la curva corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=22 para el DMSO y n=26 para el Tween-20). Los valores se calcularon como el porcentaje del volumen desplazado respecto a un volumen inicial medido en la región tibio tarsal de la rata.

## 7.2-Valoración del efecto de los extractos sobre la inhibición del edema inducido.

Los resultados correspondientes a los extractos de las diferentes especies evaluadas, se ilustran a continuación como gráficos que representan el grado de inhibición del edema en el transcurso de siete horas de muestreo. Los extractos que produjeron mortalidad fueron administrados a dosis más bajas.

El análisis de los resultados se menciona a continuación en apartados que toman como base el orden alfabético del nombre científico de cada una de las especies; estos incluyen los resultados obtenidos en la evaluación de los extractos crudos de diferente polaridad. El compuesto  $\beta$ -sitosterol y su efecto sobre el edema inducido con carragenina se ilustra al final de esta sección.

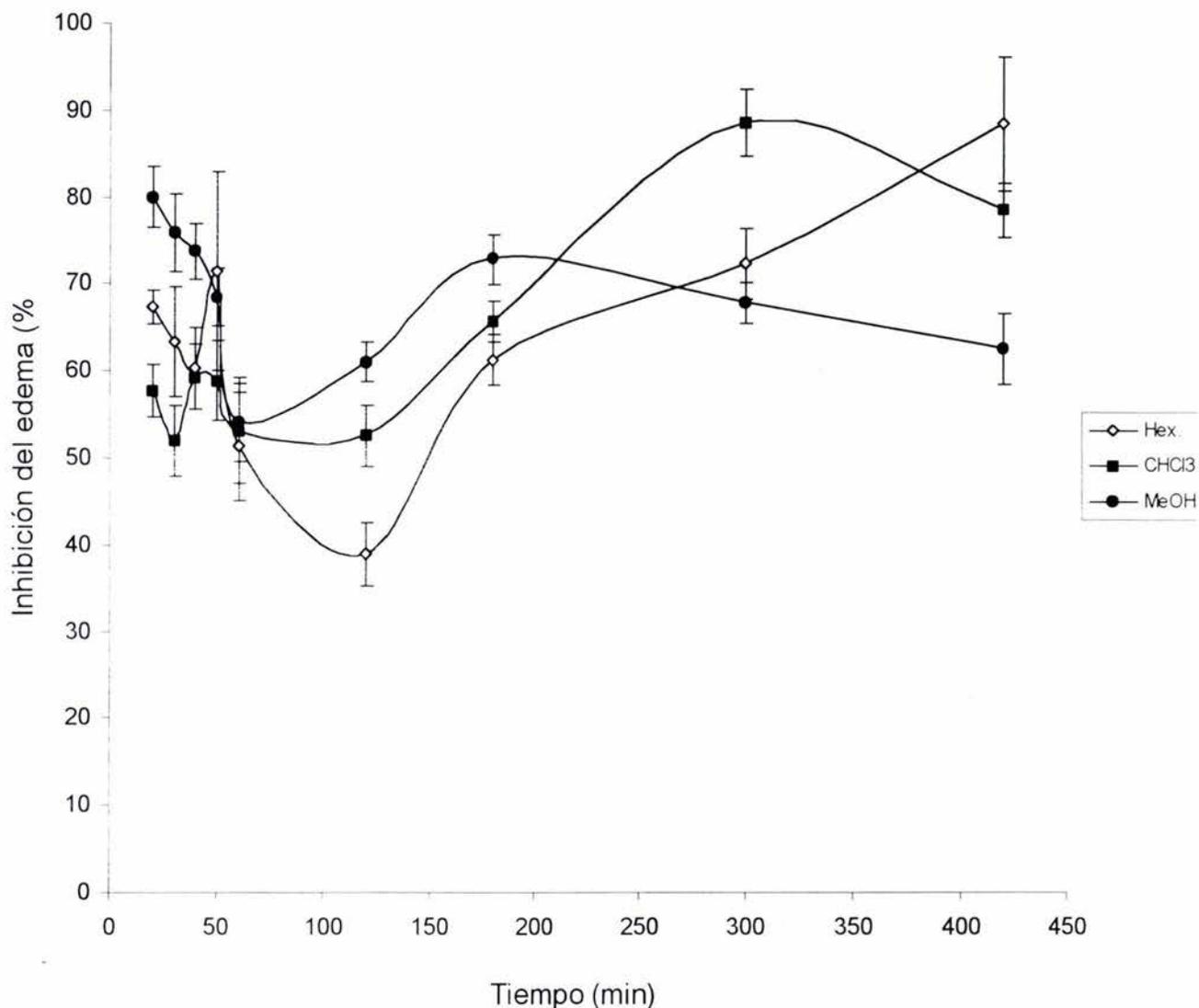
### 7.2.1 *Acacia farnesiana*

La administración i.p. del extracto hexánico de *Acacia farnesiana* a una dosis de 400 mg/kg produjo una inhibición importante del edema inducido con carragenina. El gráfico mostró un valor de 67.31% a los 20 min siguientes a la administración del agente flogístico, el efecto se incrementó a los 50 min con un valor de 71.63% y disminuyó a 38.89% a los 120 min. Una fase siguiente de incremento se detectó con un valor cercano al 90% a las 7 hrs. Dos de los animales tratados con el extracto murieron antes de las 7 hrs de muestreo; el resto de los animales murieron en el transcurso de las 24 hrs.

El efecto que produce la administración de 400 mg/kg del extracto clorofórmico, presentó un perfil parecido al obtenido con el extracto hexánico; a los 20 min la inhibición sobre el edema fue de 57.69% y se sostuvo en valores dentro del rango hasta las 2 hrs. Un ligero incremento se registró a los 180 min con un 65.59% de inhibición, valor que aumentó a 88.54% a los 300 min y posteriormente disminuyó a las 7 hrs (78.39%). Durante la realización del estudio se registró la muerte de un animal, antes de las 24 hrs.

El extracto metanólico de *A. farnesiana* presentó un efecto inhibitorio importante con un valor de 80% a los 20 min de iniciado el muestreo, el efecto fue disminuyendo paulatinamente hasta los 60 min (68.48%); a las 3 hrs se observó un aumento con un

valor de 72.82% y de 62.37% a las 7 hrs (Fig. 17). Cabe destacar que el extracto metanólico no produjo letalidad en el grupo de animales tratados.

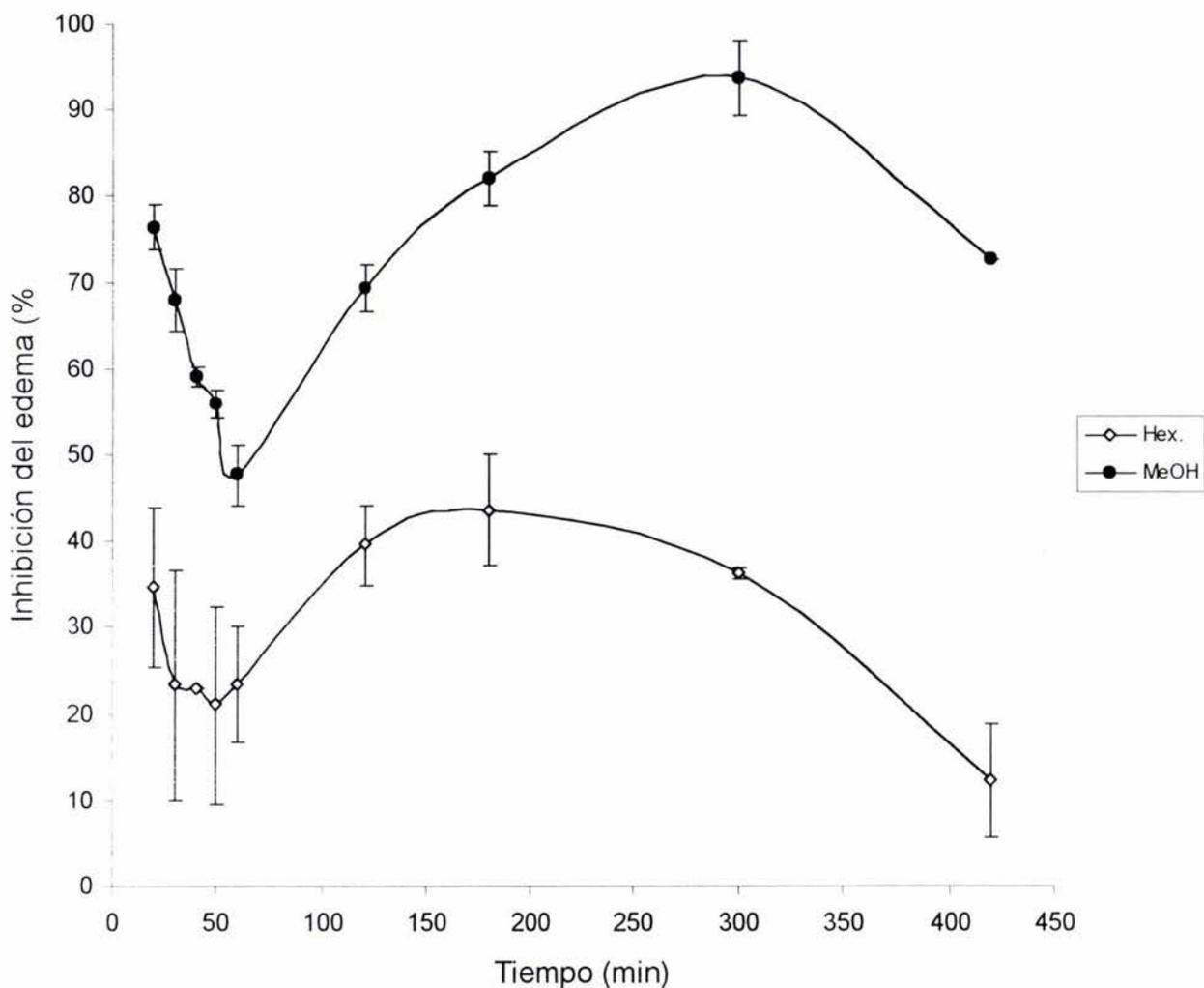


La Fig. 17 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 mg/kg del extracto hexánico, clorofórmico y metanólico de *A. farnesiana*. El vehículo empleado fue Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) para los dos primeros extractos y DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) para el metanólico; los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial (t=0), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto en la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.2.2 *Eucalyptus globulus*

El efecto inhibitorio producido por el extracto hexánico de *E. globulus* mostró un valor de 34.61% a los 20 min de inyectada la carragenina, este valor disminuyó ligeramente en el transcurso de la primera hora (23.33% a los 60 min) y luego se incrementó hasta un máximo de 43.5% a los 180 min. Al término del estudio se registró un descenso en la inhibición del edema con valores inferiores a los reportados durante los primeros minutos del muestreo (12%).

El efecto inhibitorio provocado con el extracto metanólico fue a los 20 min de 76.33%, este valor disminuyó paulatinamente hasta alcanzar un 47.66% a los 60 min; posteriormente se observó un aumento progresivo, a los 300 min el efecto fue de 93.44% y a las 7 hrs se registraron valores de 72.5% (Fig. 18). Tres animales murieron en el lapso de 5 hrs.

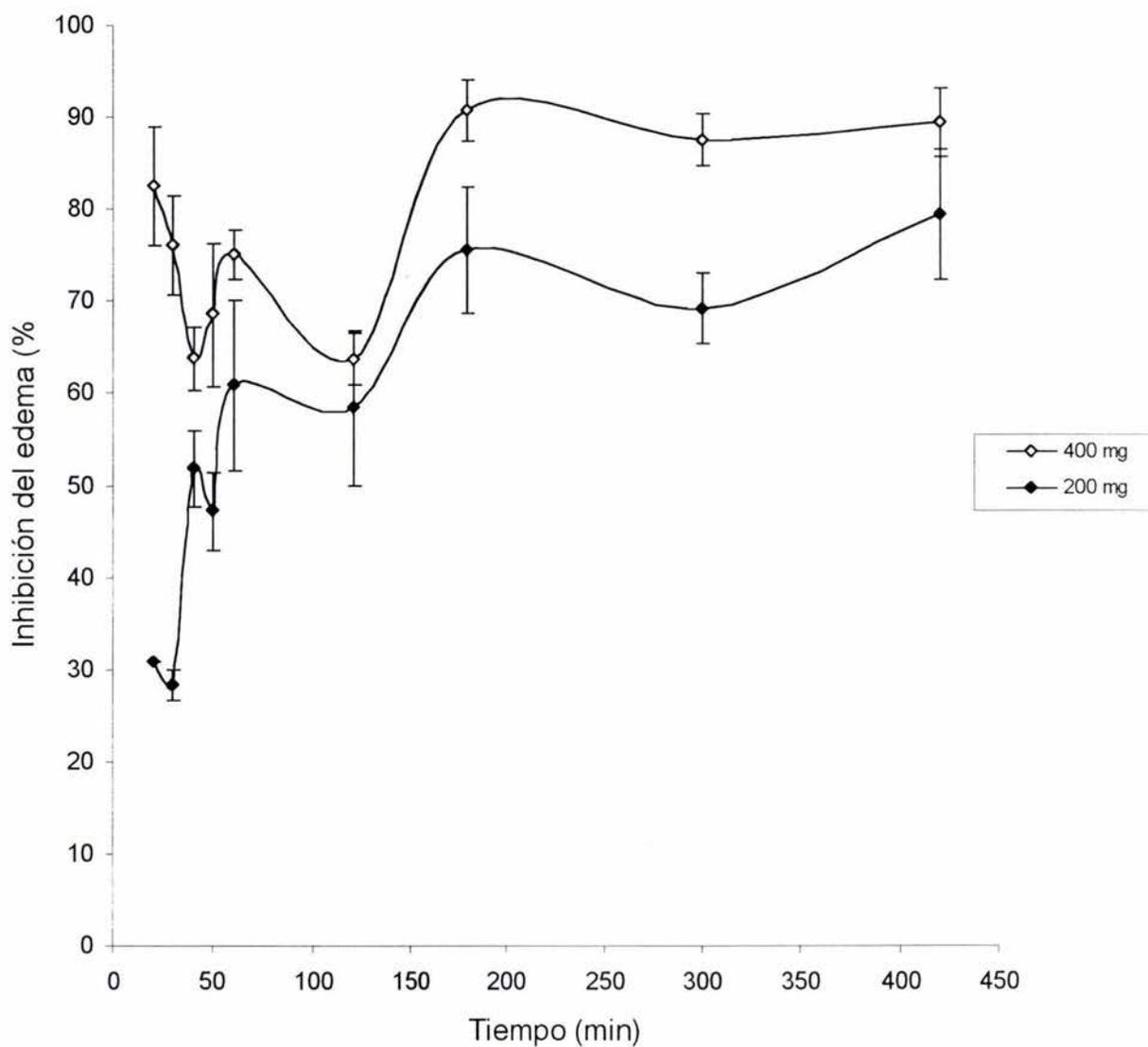


La Fig. 18. - muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 mg/kg del extracto hexánico y metanólico de *E. globulus*. El vehículo empleado fue Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3) para el extracto hexánico y DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) para el metanólico; los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial (t=0), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto en la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.2.3 *Justicia spicigera*

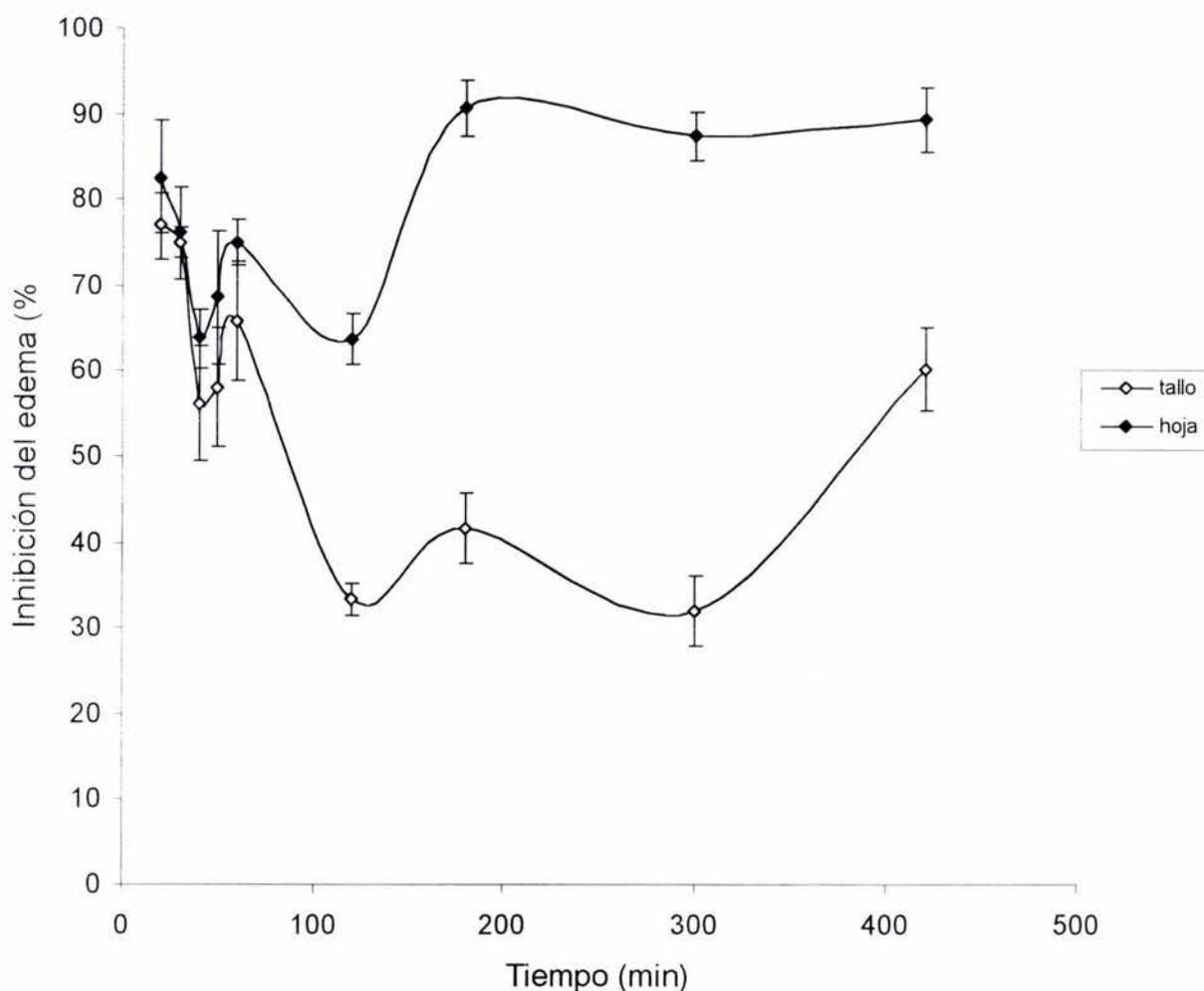
El extracto hexánico de las hojas de *Justicia spicigera* (400 mg/kg) produjo un efecto inhibitorio del edema muy marcado desde los 20 min de administrada la carragenina (82.5%). Posteriormente se observó un ligero descenso con un valor de 63.71% a los 120 min. El máximo de inhibición (90.63%) se alcanzó a los 180 min. Las siguientes lecturas presentaron valores muy cercanos a este porcentaje y se registró la muerte de una rata después de las 24 hrs de administrado el producto.

Con una dosis de 200 mg/kg se demostró que el efecto es dosis-dependiente, el perfil que muestra el gráfico a partir de los 40 min de administrado el proinflamatorio fue similar (Fig. 19); sin embargo, a una concentración más baja del producto (100 mg/kg) no se presentó efecto inhibitorio sobre la formación del edema (datos no mostrados). A estas dosis no se registró mortalidad en los grupos de animales tratados.



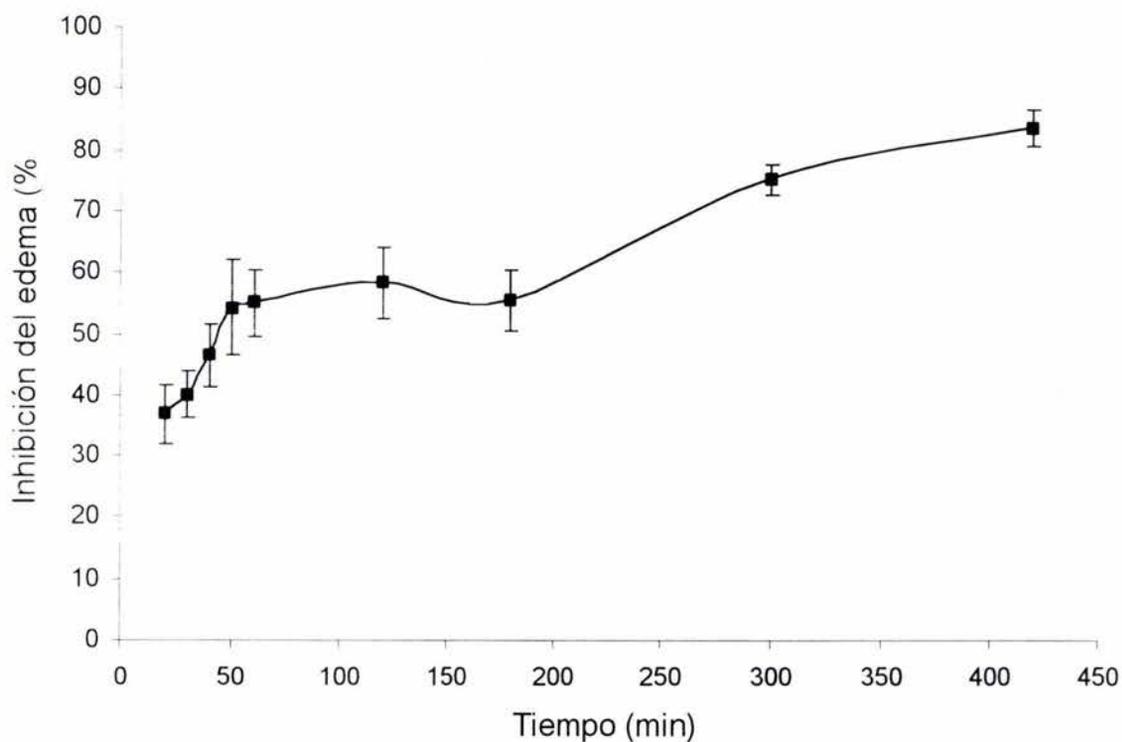
La Fig. 19 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 y 200 mg/kg del extracto hexánico de las hojas de *J. spicigera*. El vehículo empleado fue Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial ( $t=0$ ), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto en la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM ( $n=5$ ).

Con respecto al extracto hexánico del tallo, la inhibición sobre el edema fue de 76.93% a los 20 min de administrado el proinflamatorio y durante la primera hora presentó un comportamiento similar al del extracto de hojas a la dosis de 400 mg/kg. Un descenso abrupto del efecto se reportó posteriormente alcanzando valores de alrededor del 40% entre 1-5 hrs. Al término de las 7 hrs la inhibición del edema fue de 60.2% (Fig. 20).



La Fig. 20 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. por separado de 400 mg/kg del extracto hexánico del tallo y de las hojas de *J. spicigera*. El vehículo empleado fue Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial (t=0), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto en la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

La inhibición sobre el edema producida con el extracto clorofórmico de las hojas de *J. spicigera* fue de 36.93% al inicio del estudio, el efecto se incrementó, alcanzando valores de 83.48% a las 7 hrs de muestreo (Fig. 21). El producto vegetal provocó la muerte de una rata en el transcurso de las 7 hrs y otro animal murió antes de las 24 hrs, por lo que se realizaron observaciones con una dosis de 200 mg/kg la cual resultó inactiva sobre la inhibición del edema (datos no mostrados). La muerte de un animal ocurrió a las 7 hrs.

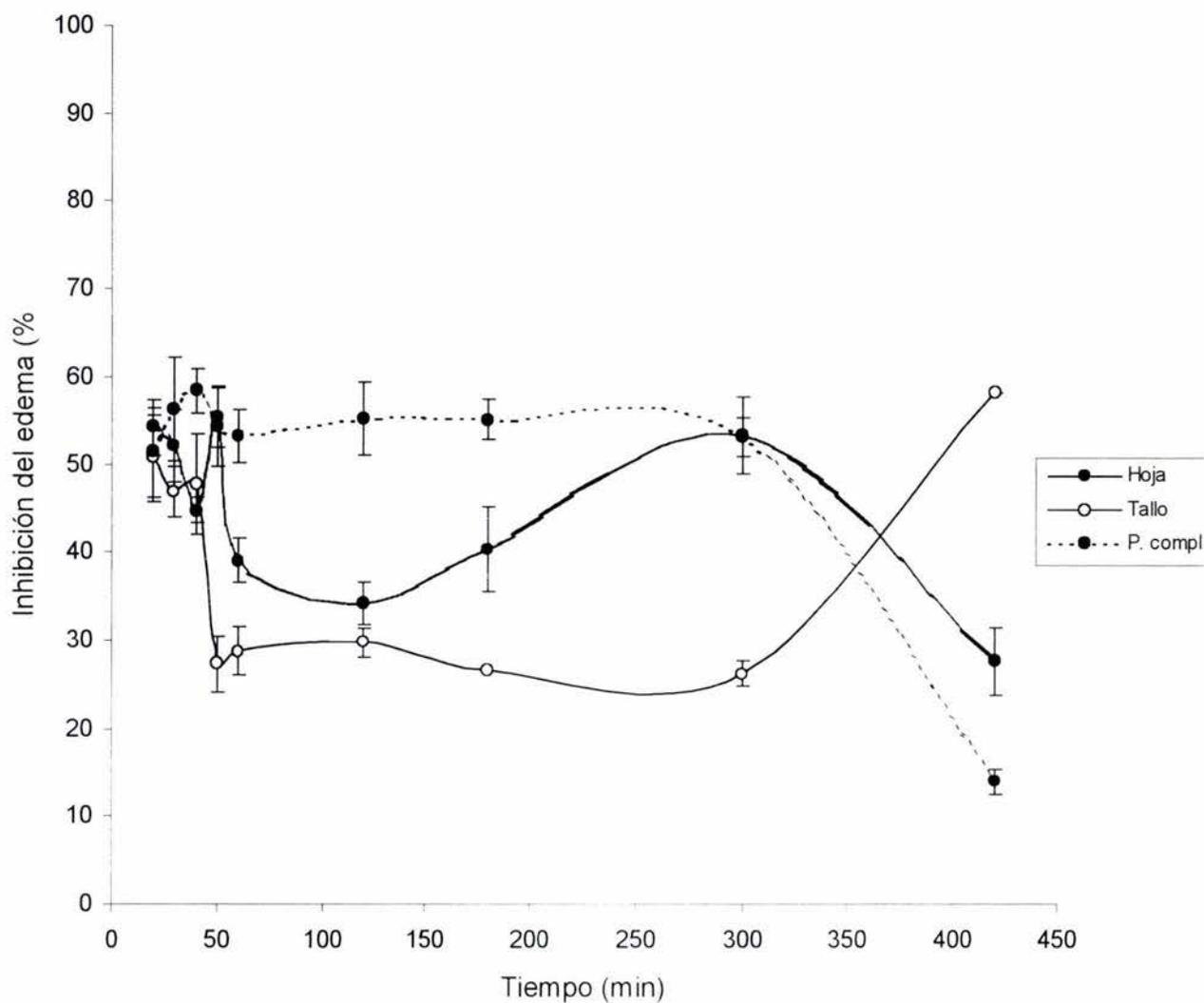


La Fig. 21 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 mg/kg del extracto  $\text{CHCl}_3$  de hoja de *J. spicigera*. El vehículo empleado fue Tween 20- $\text{H}_2\text{O}$ (2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial ( $t=0$ ), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM ( $n=5$ ).

El extracto metanólico de las hojas de *J. spicigera* a una dosis de 400 mg/kg mostró una inhibición sobre el edema de 54.18% a los 20 min de administrado el proinflamatorio, el efecto comenzó a disminuir paulatinamente hasta los 180 min (40.34%) y posteriormente a los 300 min se observó un ligero aumento con un valor de 53.12%; la inhibición comenzó a decrecer y se registró un 27% a las 7 hrs.

Con el extracto metanólico del tallo se presentó un valor de 50.66% en 20 min, posteriormente se observó un descenso que a partir de 50 min y hasta las 5 hrs mantuvo valores cercanos al 30%, a las 7 hrs se dio un incremento con 57.88%.

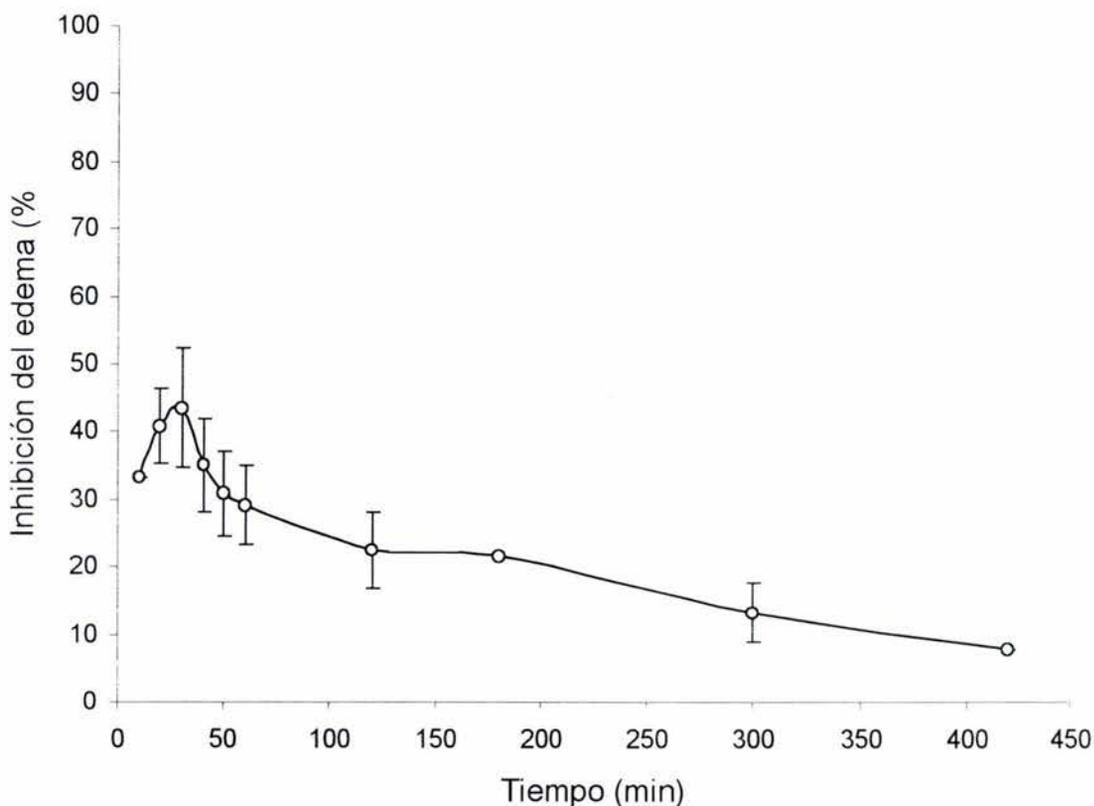
En una última serie de estudios sobre esta especie se evaluó el efecto de 200 mg/kg del extracto metanólico de la planta completa (hoja y tallo), el cual exhibió al inicio del muestreo un 51.33% de inhibición sobre el edema inducido con carragenina, a lo largo de todo el estudio se reportaron valores constantes cercanos al 50% de inhibición; posteriormente a las 7 hrs de estudio el efecto disminuyó con un valor de 13.94% (Fig. 22).



La Fig. 22 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. por separado de 400 mg/kg del extracto MeOH de las hojas, tallos y de la planta completa de *J. spicigera*. El vehículo empleado fue DMSO-H<sub>2</sub>O(2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial (t=0), determinados antes de la administración de la carragenina. Cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.2.4 *Piper auritum*

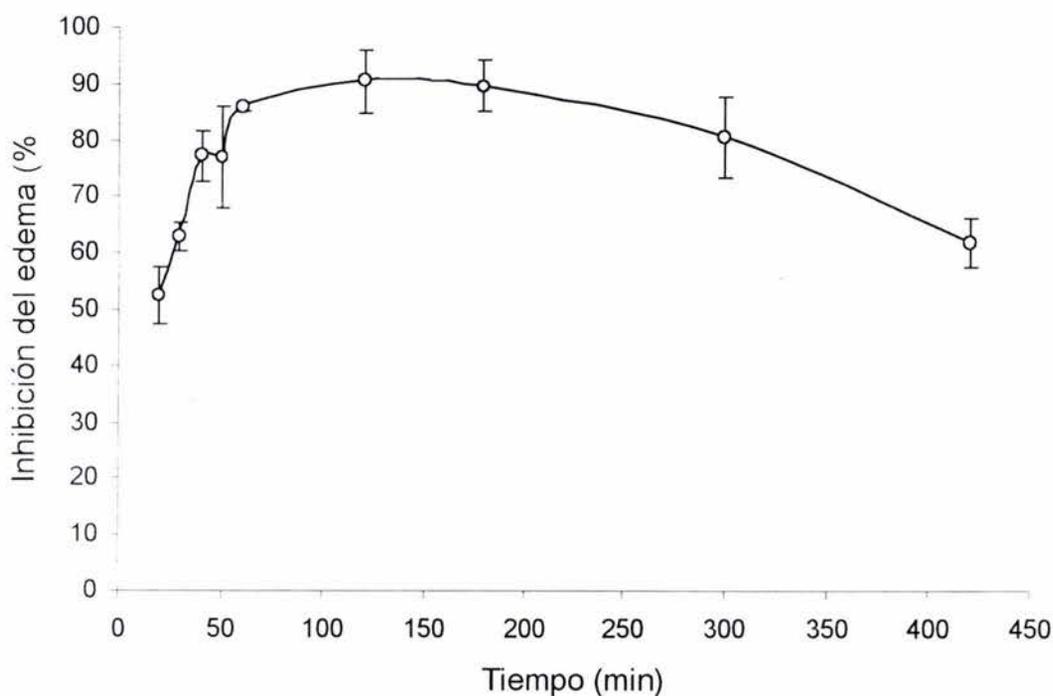
El extracto metanólico de la raíz de *Piper auritum* mostró un efecto inhibitorio de 40.83% a los 20 min de iniciado el muestreo, luego se observó un descenso del efecto inhibitorio y a las 7 hrs de estudio, la actividad del producto prácticamente desapareció (7.69%) (Fig. 23).



La Fig.23.- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 mg/kg del extracto MeOH de *P. auritum*. El vehículo empleado fue DMSO-H<sub>2</sub>O(2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial (t=0), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.2.5 *Rubus coriifolius*

El extracto MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de *Rubus coriifolius* mostró un porcentaje de inhibición de 52.5% al inicio del muestreo, posteriormente se presentó un aumento gradual del efecto y a los 120 min se determinó una inhibición del edema de 90.47%; seguido de un descenso paulatino y a las 7 hrs de estudio el valor fue de 62.02% (Fig. 24).

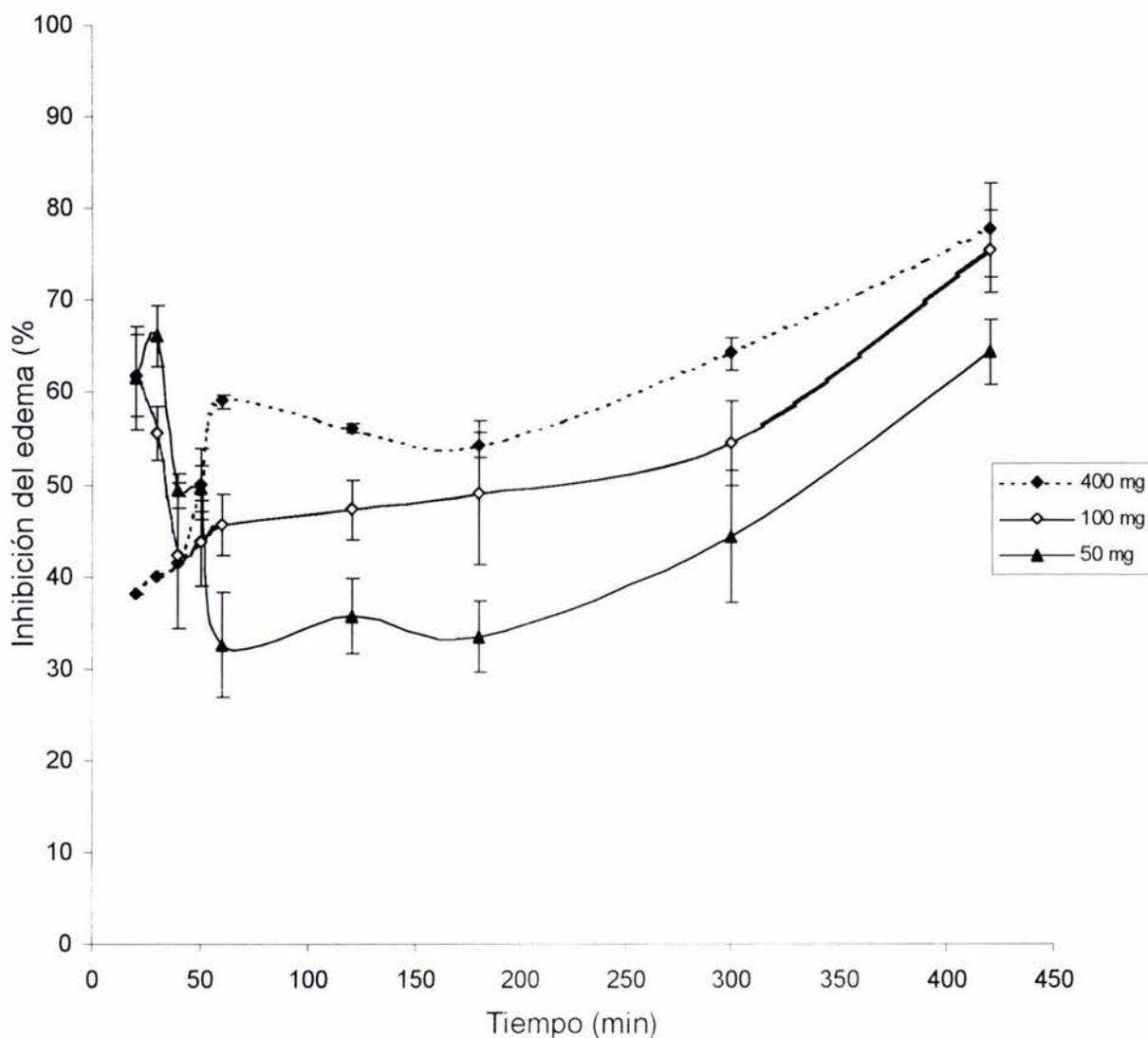


La Fig.24 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 mg/kg del extracto diclorometano –metanol de *R. coriifolius*. El vehículo empleado fue DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el valor inicial (t=0); cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.2.6 *Sphaeralcea angustifolia*

Los resultados obtenidos en la evaluación del extracto hexánico de esta especie mostraron que, a una dosis de 400 mg/kg, se registraba un valor de 38% de inhibición a los 20 min de administrada la carragenina; este valor se incrementó gradualmente hasta un 77.29% a los 420 min. Después de las 7 hrs todos los animales tratados murieron.

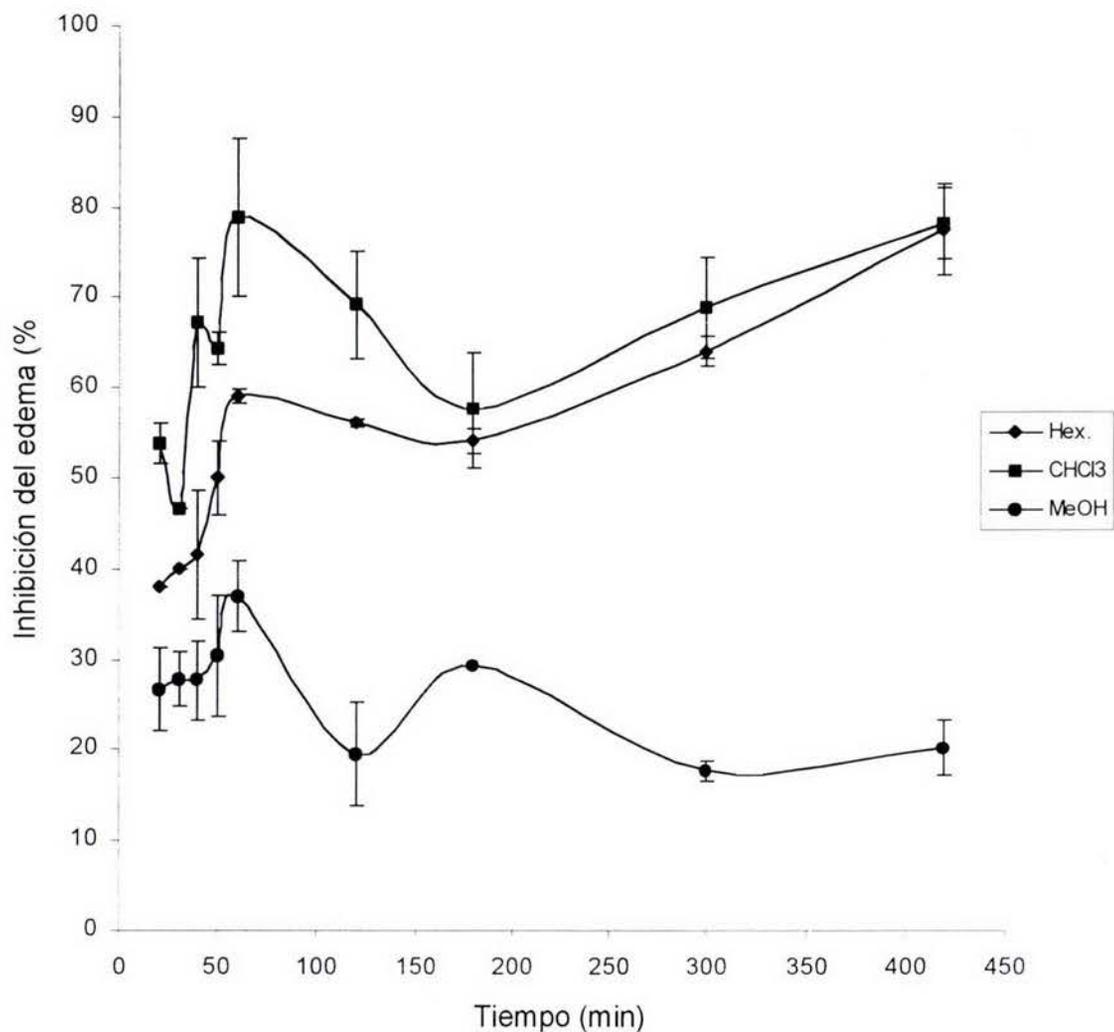
La inhibición del edema a una dosis menor de 100 mg/kg manifestó un 56.25% de inhibición al inicio del muestreo, a los 40 min el porcentaje descendió, manteniendo valores cercanos hasta las 5 hrs. El valor máximo se registró a las 7 hrs (75%). Antes de las 24 hrs, tres animales murieron. Con 50 mg/kg el registro fue similar y solo un animal murió a las 24 hrs (Fig. 25).



La Fig. 25 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400, 100 y 50 mg/kg del extracto hexánico de *S. angustifolia*. El vehículo empleado fue Tween 20-H<sub>2</sub>O (2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial ( $t=0$ ), determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto en la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM ( $n=5$ ).

El extracto clorofórmico de *S. angustifolia* presentó un efecto inhibitorio del 53.85% a los 20 min, posteriormente a los 60 min se registró un incremento (79%) y el efecto disminuyó a 57.49% a los 180 min, el estudio finalizó con un 77.96% a las 7 hrs. Aunque el extracto evaluado presentó un perfil de comportamiento similar al del extracto hexánico, no se registró la muerte de ningún animal tratado.

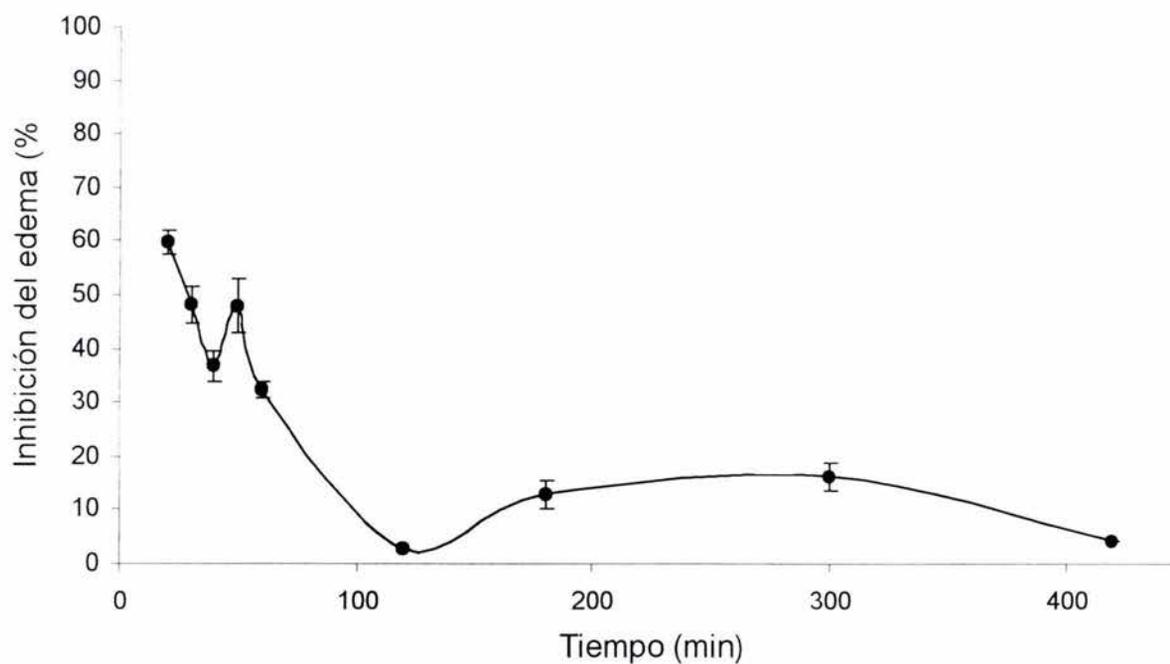
El porcentaje de inhibición observado para el extracto metanólico mostró un valor inicial de 26.27% y a los 60 min un 36.88% (porcentaje de inhibición más elevado de toda la evaluación), a los 120 min se registró un descenso con un valor de 19.48% y a las 7 hrs un efecto inhibitorio de 20.19% (Fig. 26).



La Fig. 26.- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. por separado de 400 mg/kg de los extractos hexánico, clorofórmico y metanólico de *S. angustifolia*. El vehículo empleado fue Tween 20-H<sub>2</sub>O(2:3) para los dos primeros extractos y DMSO-H<sub>2</sub>O (2:3) para el metanólico; los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el respectivo valor inicial (t=0); determinado antes de la administración de la carragenina. Cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.2.7 *Teloxys graveolens*

El efecto inhibitorio del extracto metanólico de *T. graveolens* presentó un 59.67% de inhibición sobre el edema a los 20 min de iniciado el muestreo, el efecto comenzó a disminuir rápidamente y a los 120 min se observó un 2.59%. Los valores registrados posteriormente presentaron un ligero incremento y a los 300 min se registró un 16.2%, sin embargo, al término de la 7 hrs de estudio el efecto prácticamente desapareció (4.04%) (Fig. 27).



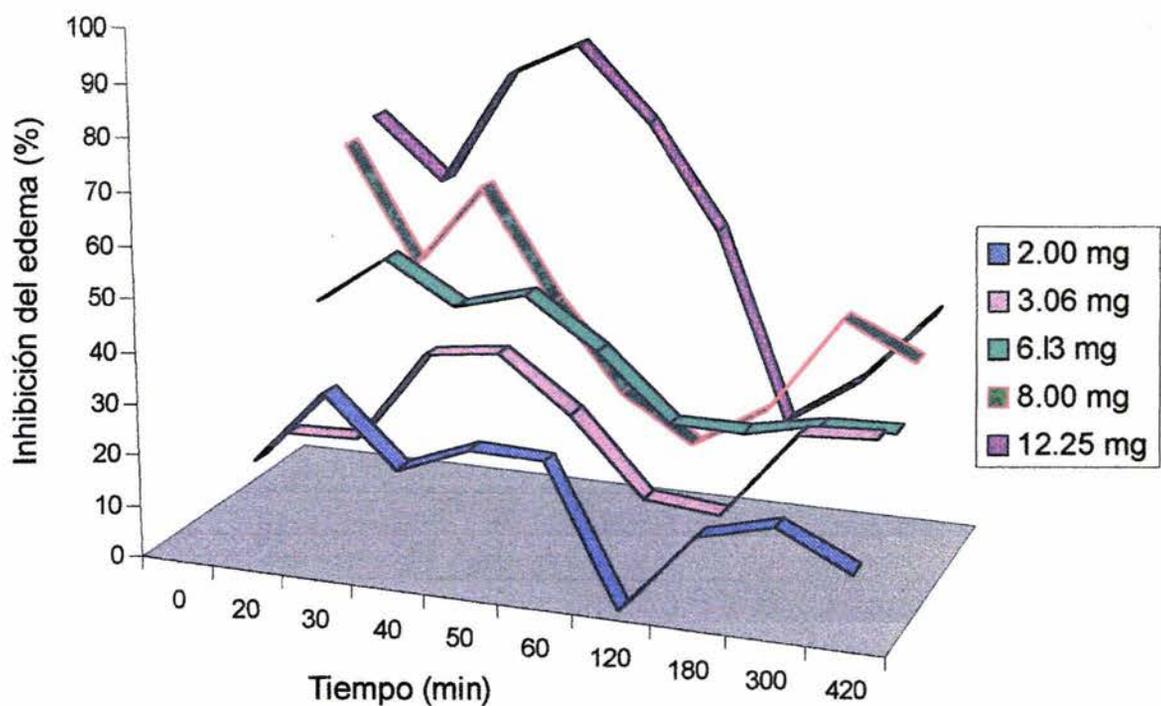
La Fig. 27.- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de 400 mg/kg del extracto MeOH de *Teloxys graveolens*. El vehículo empleado fue DMSO-H<sub>2</sub>O(2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el valor inicial (t=0); cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=5).

### 7.3 Valoración del efecto antiinflamatorio del $\beta$ -sitosterol

El compuesto  $\beta$ -sitosterol ha sido anteriormente reportado como agente antipirético y antiinflamatorio (Gupta, 1980). Asimismo, la evaluación del extracto etanólico de *Opuntia ficus-indica* mostró actividad en el modelo de artritis crónica, siendo el esterol el principio activo identificado (Park, 2001). En el presente estudio, por medio de cromatografía en capa fina, fue detectado  $\beta$ -sitosterol en el extracto hexánico de las hojas de *Justicia spicigera* como uno de los constituyentes prioritarios; razón por la cual, se decidió llevar a cabo la evaluación de su actividad sobre la formación del edema inducido con carragenina, para comparar la potencia del efecto del compuesto puro con la del extracto de *J. spicigera*. El cuadro 6, ilustra el efecto inhibitorio sobre el edema que se registró con la administración intraperitoneal del  $\beta$ -sitosterol en dosis variables de 2.00 a 12.25 mg/kg. La dosis de 12.25 mg/kg produjo una inhibición de 73.92% después de 20 minutos de administrada la carragenina, a los 30 y 60 min los valores fueron de 61.83% y 76.75% respectivamente. El efecto disminuyó posteriormente, registrándose valores de 56.66% a los 120 min y de 20.14% a los 180 minutos. Con dosis menores del compuesto se observó un perfil similar, alcanzándose los valores máximos del efecto inhibitorio entre 20 y 50 min después de la administración de la carragenina con valores de 34.67%, 41.14%, 52.99% y 64.95% a las dosis de 2.00, 3.06, 6.13 y 8.00 mg/kg respectivamente (Fig. 28).

IZT.

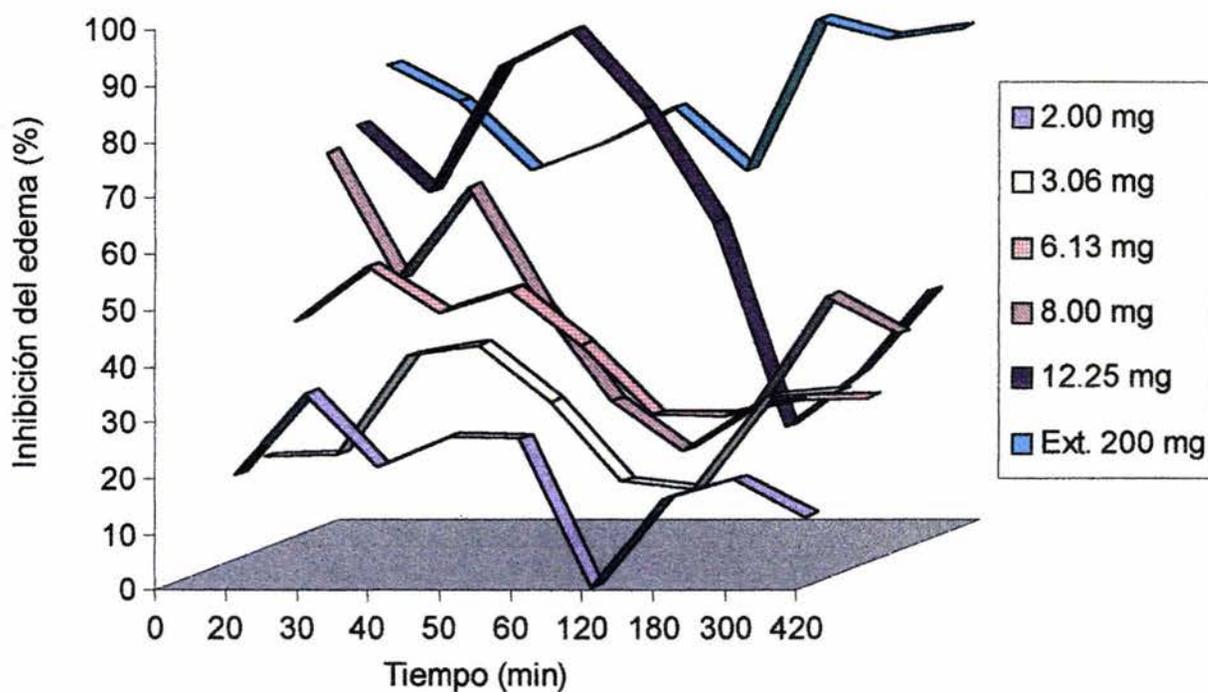




La Fig. 28 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de cinco diferentes dosis del compuesto  $\beta$ -sitosterol. El vehículo empleado fue Tween-20H<sub>2</sub>O(2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el valor inicial (t=0); cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=8 para el estero)

Por otra parte, se observó un decremento del efecto inhibitorio en la formación del edema entre 120 y 180 min, incrementándose posteriormente los valores a las 5 y 7 hr.

Con respecto al comportamiento del  $\beta$ -sitosterol y su relación con el del extracto hexánico crudo de *J. spicigera* administrado por vía i.p a una dosis de 200 mg/kg, se encontró que en ambos casos las respuestas tienen un patrón similar en el transcurso de 20 a 60 minutos; posteriormente, el efecto del esterol disminuye abruptamente, al contrario de lo que se observa con el extracto crudo que incrementa el efecto inhibitorio alcanzando valores por arriba del 90% a las tres horas, mismo que se sostiene hasta las siete horas después de administrar el proinflamatorio (Fig. 29). Los resultados aquí obtenidos, parecen indicar que en la primera hora de administrado el extracto hexánico de las hojas de *J. spicigera*, el  $\beta$ -sitosterol contribuye al efecto antiinflamatorio registrado; sin embargo, el efecto sostenido que manifiesta el extracto hexánico no involucraría la participación del esterol.



La Fig. 29 .- muestra el % de inhibición del edema, respecto a un control promedio con el vehículo, producido por la administración i.p. de cinco diferentes dosis del compuesto  $\beta$ -sitosterol su comparación con el extracto hexánico de *J. spicigera* a una dosis de 200 mg/kg. El vehículo empleado fue Tween-20H<sub>2</sub>O(2:3); los valores se expresaron como la diferencia del volumen del líquido desplazado en el tiempo de muestreo y el valor inicial (t=0); cada punto de la gráfica corresponde al promedio  $\pm$  ESM (n=8 para el esteroles y n= 5 para el extracto)

Cuadro 6 .- Efecto antiinflamatorio de diferentes dosis del compuesto  $\beta$ -sitosterol

Tiempo (minutos)	Dosis (mg/kg)				
	12.25	8.00	6.13	3.06	2.00
20	73.92 $\pm$ 2	71.11 $\pm$ 4	43.27 $\pm$ 2	21.02 $\pm$ 5	20.00 $\pm$ 0
30	61.83 $\pm$ 4	48.50 $\pm$ 4	52.99 $\pm$ 6	21.56 $\pm$ 3	34.67 $\pm$ 2
40	84.23 $\pm$ 3	64.95 $\pm$ 8	44.80 $\pm$ 3	39.24 $\pm$ 5	21.43 $\pm$ 4
50	90.86 $\pm$ 4	43.43 $\pm$ 0	48.69 $\pm$ 4	41.14 $\pm$ 3	26.86 $\pm$ 0
60	76.75 $\pm$ 6	27.00 $\pm$ 0	39.00 $\pm$ 0	31.00 $\pm$ 4	26.50 $\pm$ 8
120	56.66 $\pm$ 4	17.97 $\pm$ 0.6	26.48 $\pm$ 6	16.67 $\pm$ 6	—
180	20.14 $\pm$ 2	26.11 $\pm$ 0	26.32 $\pm$ 3	15.28 $\pm$ 5	15.69 $\pm$ 4
300	29.59 $\pm$ 3	45.51 $\pm$ 2	29.24 $\pm$ 2	31.91 $\pm$ 5	19.39 $\pm$ 4
420	44.55 $\pm$ 5	38.78 $\pm$ 3	44.55 $\pm$ 3	32.79 $\pm$ 3	12.55 $\pm$ 3

## 8- Discusión

Las especies sometidas a evaluación en el presente trabajo fueron: *Acacia farnesiana*, *Eucalyptus globulus*, *Justicia spicigera*, *Piper auritum*, *Rubus coriifolius*, *Sphaeralcea angustifolia* y *Teloxys graveolens*, las cuales se seleccionaron de acuerdo con la información etnobotánica que tienen estas plantas en la medicina popular de México. De las siete especies evaluadas, dos de ellas (*Acacia farnesiana* y *Sphaeralcea angustifolia*) contaban con reportes etnobotánicos en los que se menciona su uso frecuente en el tratamiento de síntomas relacionados con un proceso inflamatorio (golpes, torceduras hinchazón, etc.). *Piper auritum* es empleada como analgésico y diurético. Por otra parte, *Justicia spicigera* es una planta utilizada para tratar la anemia y los cólicos que se manifiestan en los padecimientos relacionados con el aparato reproductor femenino, aunque con menor frecuencia es usada también como antiinflamatorio. *Eucalyptus globulus* se reporta para tratar afecciones de tipo respiratorio como la bronquitis y el asma; finalmente, *Rubus coriifolius* y *Teloxys graveolens* son dos plantas frecuentemente utilizadas para controlar la diarrea acuosa e infecciosa, trastornos que pueden ser vinculadas con un proceso inflamatorio. La evaluación de los efectos de estas especies en el modelo del edema inducido con carragenina demuestra que 5 de las 7 plantas estudiadas inhibieron la formación del edema, estos resultados permiten confirmar que la información etnobotánica es un parámetro adecuado en el proceso de la selección de los vegetales.

Algunos de los extractos crudos de las plantas sometidas a evaluación en este estudio fueron preparados por maceraciones consecutivas con disolventes de polaridad creciente. Sin embargo, en el caso de *Rubus coriifolius* y de *Teloxys graveolens* se utilizaron únicamente los extractos diclorometano-metanol (1:1) y metanólico respectivamente, tomando en consideración estudios fitoquímicos y farmacológicos previos en los cuales se demostraron propiedades antibacterianas, antiprotozoarias y antiespasmódicas de estos extractos (Alanís., 2000; Bennett y col., 1981; Calzada y col., 1998; Camacho y col., 1991; Krizkova y col., 1998; Mata y col., 1997; Meckes y col., 1998, 2000; Padnji y col., 1993; Rojas y col., 1992; Velázquez, 2000). *Rubus coriifolius* es una de las plantas que se proponen como candidatas para una siguiente fase de investigación. De esta especie se han aislado una serie de flavan-3-oles, entre ellos la catequina, conocido como agente inhibidor de la COX-1 y COX-2 (Noreen y col., 1998), el flavonoide hiperina que también ha sido reportado por su actividad analgésica (Da Silva y col., 2001),  $\beta$ -sitosterol cuya actividad antiinflamatoria ya ha sido anteriormente citada (Gupta y col., 1980) y un triterpeno pentacíclico (nigaichigósido) del cual no existen reportes relacionados con actividad antiinflamatoria.

Por otra lado, cabe señalar que el extracto de *Teloxys graveolens* que contiene compuestos flavonoides, sesquiterpenoides y esteroides no tuvo un efecto significativo en el modelo utilizado

La evaluación de los extractos se llevó a cabo en el modelo biológico del edema inducido con carragenina en la región subplantar de la pata de la rata. Este modelo es ampliamente utilizado para la evaluación y búsqueda de extractos o de compuestos de origen vegetal con actividad antiinflamatoria (Al-hindawi y col., 1989), se trata de un procedimiento experimental *in vivo* sencillo, que permite predecir de manera general un probable mecanismo de acción sobre la respuesta inflamatoria. De esta manera, los resultados obtenidos señalan que, con excepción del extracto hexánico de tallo de *Justicia spicigera* que inhibió la formación del edema sólo en la fase temprana, los extractos metanólico de *Acacia farnesiana*, metanólico de las hojas de *Justicia spicigera*, diclorometano-metanol (1:1) de *Rubus coriifolius* y clorofórmico de *Sphaeralcia angustifolia*, ejercen una respuesta inhibitoria mayor al 50% tanto en la fase temprana como en la tardía. Esta respuesta podría indicar que, en una primera etapa, la acción ocurre a nivel de los mediadores celulares tales como la histamina, serotonina, etc., posteriormente, en una fase siguiente después de la primera hora, sobre el sistema de las cininas y prostaglandinas (Cruse y Lewis, 1995, Goldsby y col., 2000 y Roitt y col., 1996). En el caso del extracto hexánico de las hojas de *Justicia spicigera*, a una dosis de 200 mg/kg, el efecto inhibitorio es importante sólo en la fase tardía. Cabe señalar que para este análisis no se incluyeron aquellos extractos que produjeron letalidad en los animales tratados.

Para evaluar el efecto antiinflamatorio de los extractos sobre el edema inducido con carragenina se requirió de un grupo de animales control sin la planta. Los valores en las curvas control utilizando dimetilsulfóxido-H<sub>2</sub>O (2:3) o Tween-20-H<sub>2</sub>O (2:3) como

vehículo, mostraron diferencias significativas. Los valores con la mezcla de DMSO fueron superiores a los respectivos en la curva control con Tween 20.

El análisis de los resultados de la valoración de los efectos producidos por los extractos sobre la respuesta inflamatoria indica que algunos presentaron toxicidad como ocurrió con los extractos hexánicos de *Acacia farnesiana*, *Justicia spicigera* y *Sphaeralcea angustifolia*. Estos mismos extractos fueron los más activos, aunque el efecto podría estar correlacionado con la toxicidad que presentaron. La prueba biológica utilizada en el presente estudio no permite indicar el nivel en el cual el producto ejerce este efecto, pero se sabe que durante el proceso de toxicidad se entorpece la producción de mediadores químicos involucrados en la respuesta inflamatoria, por lo que no se desarrolla este proceso (Balls y col., 1983).

La administración de dosis menores del extracto de *Sphaeralcea angustifolia* (100 y 50 mg/kg) inhibieron también la formación del edema, la respuesta fue dosis dependiente después de 40 minutos de administrado el proinflamatorio; sin embargo, también se registró mortalidad en este grupo de animales. En el caso de *Justicia spicigera*, el efecto tóxico solo se manifestó con el extracto de las hojas a la dosis máxima administrada (400 mg/kg). Respecto a los extractos clorofórmicos, el correspondiente a la especie *Acacia farnesiana* siguió manifestando un comportamiento tóxico al igual que el extracto clorofórmico de las hojas de *Justicia spicigera* a dosis de 400 y 200 mg/kg. De los extractos metanólicos, sólo el de *Eucalyptus globulus* mostró toxicidad.

Considerando el contenido de  $\beta$ -sitosterol en la planta, en el caso de *Justicia spicigera* se realizaron evaluaciones de las hojas y de los tallos por separado. El extracto hexánico de hojas administrado en dosis de 400 y de 200 mg/kg mostró un comportamiento similar entre ambas curvas, el efecto fue dosis-dependiente después de la fase temprana de la formación del edema (40 min) y a la dosis de 100 mg/kg el extracto perdió actividad.

Por otra parte, los extractos metanólicos de la hoja y tallo de *Justicia spicigera*, presentaron un efecto inhibitorio inferior al de los extractos hexánico y clorofórmico. La especie ya ha sido reportada en la literatura por su contenido en  $\beta$ -sitosterol; esterol con propiedades antiinflamatorias y que fue detectado en los dos extractos por cromatografía en placa fina.

Del presente rastreo farmacológico de los extractos de siete plantas medicinales a las cuales se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, se desprende que las especies *Acacia farnesiana*, *Rubus coriifolius* y *Sphaeralcea angustifolia* son candidatas para realizar estudios químicos posteriores encaminados al aislamiento de los principios con actividad antiinflamatoria. Además, se sugiere la evaluación por la vía oral de aquellos productos que presentaron toxicidad, ya que por esta vía ciertos compuestos podrían ser transformados y perder de esta manera toxicidad. La utilización de *Sphaeralcea angustifolia* en forma tópica es común entre la población, por lo que apoyados en la información etnobotánica, se propondría el estudio de los extractos de baja polaridad de esta planta utilizando un modelo de inflamación tópica.

## 9- Conclusiones

- 1.- De las siete especies estudiadas los extractos: metanólico de *Acacia farnesiana*, diclorometano-metanol de *Rubus coriifolius* y clorofórmico de *Sphaeralcea angustifolia* fueron los que mostraron mayor actividad sobre la inhibición del edema inducido con carragenina.
- 2.- Los extractos hexánico y clorofórmico de la mayoría de las especies tuvieron una actividad antiinflamatoria fuerte, pero este efecto en muchos casos se encontró relacionado con la toxicidad del producto.
- 3.- La actividad inhibitoria de estos extractos se presentó durante las fases inicial y tardía de la formación del edema plantar.
- 4.- El compuesto  $\beta$ -sitosterol identificado en el extracto hexánico de las hojas de *Justicia spicigera* tiene un efecto inhibitorio del edema, durante la primera hora de este proceso.
- 5.- El efecto sostenido que presenta el extracto hexánico de *Justicia spicigera* se encuentra relacionado probablemente con la presencia de otro compuesto diferente al  $\beta$ -sitosterol.
- 6.- La integración de la información etnobotánica en la realización de estudios fitoquímicos farmacológicos permite tener una mayor probabilidad de conducir al hallazgo de agentes o compuestos con actividad antiinflamatoria.

## 10- Referencias bibliográficas

- ✱ Aguilar, A., Camacho, R., Chino, S., Jácquez, P., López, E. (1994a). Herbario Medicinal del IMSS. Información etnobotánica. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. pág. 253.
- ✱ Aguilar, A., Camacho, R., Chino, S., Jácquez, P., López, E. (1994b). Plantas medicinales del Herbario IMSS. Cuadros básicos por aparatos y sistemas del cuerpo humano. Tomo I. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. pág. 218.
- ✱ Aguilar, A., Camacho, R., Chino, S., Jácquez, P., López, E. (1994c). Plantas medicinales del Herbario IMSS. Cuadros básicos por aparatos y sistemas del cuerpo humano. Su distribución por enfermedades. Tomo II. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. pág.167.
- ✱ Alanís, R. A. D. (2000). (-)Epi-catequina, principio con actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* obtenido de las partes aéreas de *Rubus coriifolius* Focke (Rosaceae). Tesis de Maestría en Ciencias Química Farmacéutica (Farmacia), Facultad de Química, UNAM.
- ✱ Al-hindawi, M. K., Al-deen, I. H. S., Nabi, M. H. A. Ismail, M. (1989). Antiinflammatory activity of some iraqi plants using intact rats. J. Ethnopharm. 26; 163-168.
- ✱ Ali, R. M., Houghton, P. J., Raman, A., Hault, R. S. (1998). Antimicrobial and anti-inflammatory activities of extracts and constituents of *Oroxylum indicum* (L.) Vent. Phytomed. 5; 375-381.

- ✱ Ampofo, A., S., Roussis, V., Wiemer, F. (1987). New prenylated phenolics from *Piper auritum*. *Phytochemistry* 26; 2367-2370.
- ✱ Aquino, R., Vincenzo, F., De Simone, F., Cosimo, P., Giuseppe, C. (1991). Plant metabolites, new compounds and antiinflammatory of *Uncaria tomentosa*. *J. Nat. Prod.* 54; 453-459.
- ✱ Argueta, V. A. , Cano, A. L y Rodarte, M. E. (1994). Atlas De las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Vol. I-III. Instituto Nacional Indigenista. México.
- ✱ Ariza, M., A. (1999). Presencia del muicle (*Justicia spicigera* Schltsl.) en la herbolaria mexicana. Tesis Biología. ENEP Iztacala, UNAM.
- ✱ Asuzu, U., Sosa, S., Della Logia R. (1999). The antiinflammatory activity of *Icacina trichantha* tuber. *Phytomed.* 6; 267-272.
- ✱ Balls, M., Ridell, R. J., Worden, A. N. (1983). Animals and Alternatives in Toxicity Testing. Academic Press. Inc. U.S.A. pág. 67-70.
- ✱ Barakat, H. H., Souleman, M. A, Hussein, M. A, Ibrahiem, A. O, Nawwar, A. M. (1999). Flavonoid galloyl glucosides from the pods of *Acacia farnesiana*. *Phytochemistry* 51;139-142.
- ✱ Benett, J., Gomperts, B., Wollenweber, E. (1981). *Arzneim Forch.* 31; 433-437.
- ✱ Brito, Q., Pinto, C. E. (1997). Antocianinas presentes en *Justicia spicigera* Schl. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 28; 162-165.
- ✱ Bye, R. (1986). Medicinal plants of the Sierra Madre: Comparative study of Tarahumara and Mexican market plans. *Econom. Bot.* 40; 103-128.
- ✱ Bye, R., Linares, E. (1999). Plantas medicinales del México prehispánico. *Arqueología mexicana.* VII (39): 4-13.

- ✦ Calvo, M. I., Vilalata, N., San Julian, A., Fernández, M. (1998). Antiinflammatory activity of leaf of *Verbena officinalis* L. *Phytomed.* 5; 465-467.
- ✦ Calzada , F., Alanís, A. D., Meckes, M., Tapia-Contreras, A., Cedillo-Rivera, R. (1998). In vitro susceptibility of *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* to some medicinal plants used by the people of southern Mexico. *Phytother. Res.*12; 70-72.
- ✦ Camacho. M., Sánchez, B., Quiroz, H., Contreras, J. L., Mata, R. (1990). Pinocebrine a bioactive flavanone from *Teloxys graveolens*. *J. Ethnopharm.* 31; 383-389.
- ✦ Campbell, B., W. (1996). Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. Chapter 24. In: *The Pharmacological Bases of the Therapeutics*. Goodman, L. S., Gilman A. 9<sup>a</sup> ed. Edit. Panamericana. pág. 600-606.
- ✦ Chauhan, N. S., Kaith, S. B., Mann, K. S. (1992). Anti-inflammatory activity of *Rheum australe* roots. *Int. J. Pharmacog.* 30; 93-96.
- ✦ Chawla, A. S, Kaith, B. S., Handa, S. S., Kurshershtha, D. K., Srimal, R. C., (1991). Chemical investigation and anti-inflammatory activity of *Pluchea lanceolata*. *Fitoterapia.* LII; 441-444
- ✦ Cho, J .Y., Baik, K.U., Yoo, E. S.,Yoshikawa, K., Park, M.H. (2000). In vitro anti-inflammatory effects of neolignan woorenosides from the rhizomes of *Coptis japonica*. *J. Nat. Prod.* 63;1205-1209.
- ✦ Claeson, P., Pathong, A., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Kanjanapothi, D., Taylor, W.C., Santisuk, T. (1993). Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*. *Planta Med.* 59; 451-454.
- ✦ Cruse, M. J., Lewis, E. R. (1995). *Illustred Dictionary of Immunology*. Edit. CRC Press, Inc.. U.S.A. pág. 14,69,128,166.

- ✧ Da Silva, E. J. A., Braga, O. A., Lapa, J. A. (1994). Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory activity of a citrus biflavonoid, hesperidin, and the isoflavonoids, duartin and claussequin in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 46; 118-122.
- ✧ Da Silva, K. L., Dos Santos, A. R., Mattos, D. E., Yunes, R. A., Delle-Monache, M. F., Cechinel-Filho, V. (2001). Chemical composition and analgesic activity of *Calophyllum brasiliense* leaves. *Therapie.* 56; 431-434.
- ✧ Day, S. H., Chiu, N. Y., Tsao, L.T., Wang, J. P., Lin, C. H. (2000). New lignan glycosides with potent antiinflammatory effect, isolated from *Justicia ciliata*. *J. Nat. Prod.* 63: 1560-1562.
- ✧ De Almeida, E. R., De Santana, C. F., De Mello, J. F. (1991). Antiinflammatory activity of *Coutarea hexandra*. *Fitoterapia.* LXII; 447-448.
- ✧ Deepak, M., Handa, S. S. (2000). Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis*. *Phytother. Res.* 14;463-465.
- ✧ De las Heras, B., Hoult, J. R. S. (1994a). Non-cytotoxic inhibition of macrophage eicosanoid biosynthesis and effects on leukocyte functions and reactive oxygen species of two novel anti-inflammatory plant diterpenoids. *Planta Med.* 60;501-506.
- ✧ De las Heras, B., Vivas, J. M., Villar, A. (1994b). Antiinflammatory activity of *Sideritis javalambrensis* extracts. *J. ethnopharm.* 41;15-17.
- ✧ Delgado, G., Del Socorro, O. M., Chávez, M. I., Ramírez, A. T., Linares, E., Bye, R., Espinosa, G. F. J. (2001). Antiinflammatory constituents from *Heterotheca inuloides*. *J. Nat. Prod.* 64; 861-864.
- ✧ Della Loggia, R., Sosa, S., Tubaro, A., Bombardelli, E. (1993). Anti-inflammatory activity of *Ginkgo biloba* flavonoids. *Planta Med.* 59; 643.

- ✱ Della Logia, R., Tubaro, A., Sosa, S., Becker, H., Soar, St., Isaac, O. (1994). The role of triterpenoids in the topical antiinflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Med.* 60; 516-520.
- ✱ Demole, E., Enggist, P. (1969). Synthèses dans la série des constituents odorants caractéristiques de l'essence absolue de cassie (*Acacia farnesiana* Willd.): les acides méthyl-3-décène-3oïques *cis* et *trans*, méthyl-3-décène-4-oïques *cis* et *trans*, et les quatre méthyl-3-décènols-1 correspondants. *Helv. Chim. Act.* 52; 933-943.
- ✱ Desmarcherlier, C., Slowing, K., Ciccia, G. (2000). Antiinflammatory activity of *Pathomorpha peltata* leaf methanol extract. *Fitoterapia.* 71; 556-558.
- ✱ Díaz-Lanza, A. M., Abad, M. M. J., Fernández, M. L., Recuero, C. C., Villaescusa, C. L., Silván, S. A. M., Bermejo, B. P. (2000). Lignan and phenylpropanoid glycosides from *Phillyrea latifolia* and their in vitro anti-inflammatory activity. *Planta Med.* 67;219-223.
- ✱ Duke, J. A. (1988). *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. U.S.A. pág. 5-6,185-186.
- ✱ Duwiejua, M., Zeitlin, I. J., Waterman, P.G., Chapman, J., Mhango, G. J., Provan, G. J. (1992). Anti-inflammatory activity of resins from some species of the plant family Burseraceae. *Planta Med.* 59; 12-16.
- ✱ Ekpendu, T. O., Akah, P. A., Adesomoju, A. A., Okogun, J. L. (1994). Antiinflammatory and antimicrobial activities of *Mitrocarpus scaber* extracts. *Int. J. Pharmacog.* 32; 191-196.

- ✦ El-Sissi, H. I., El-Ansari, A. M., El-Negoumy, I. S. (1973). Phenolics of *Acacia farnesiana*. *Phytochem.* 12; 2303.
- ✦ Encarnación, D., R., Keer, G., S. (1991). Antimicrobial screening of medicinal plants from Baja California Sur, Mexico. *J. Ethnopharmacol.* 31; 181-192.
- ✦ Escobar, G. A. (1985). Biología del proceso inflamatorio. Nuevos conceptos. En: *Antiinflamatorios no hormonales, lo que aprendimos y lo que hay que aprender*. Simposio Syntex. México. pág. 21-46.
- ✦ Euler, K. L., Alam, M. (1982). Isolate of kaempferitrin from *Justicia spicigera*. *J. Nat. Prod.* 45; 211-212.
- ✦ García, M. D., Saénz, M. T., Gómez, M. A., Fernández, M. A. (1999). Topical anti-inflammatory activity of phytosterol isolated from *Eryngium foetidum* on chronic and acute inflammation models. *Phytother. Res.* 13; 78-80.
- ✦ García, M. D., Quílez, A. M., Sáenz, M. T., Martínez-Domínguez, M. E., R. De la Puerta (2000). Anti-inflammatory activity of *Agave intermixta* Trel. and *Cissus sicyoides* L., species used in the Caribbean traditional medicine. *J. Ethnopharm.* 71; 395-400.
- ✦ Gene, R. M., Marin, E., Adzet, T. (1992). Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of three species of the genus *Baccharis*. *Planta Med.* 58; 565-566.
- ✦ Gene, R. M., Segura, L., Adzet, T., Marin, E., Iglesias, J. I. (1998). *Hetheroteca inuloides*: anti-inflammatory and analgesic effect. *J. Ethnopharm.* 60; 157-162.
- ✦ Giner, E. M., Mañez, S., Recio, M. C., Giner, R. M., Cerda-Nicolás, M., Ríos, J. L. (2000). In vivo studies on the anti-inflammatory activity of pachimic and dehydrotumulolic acids. *Planta Med.* 66; 221-227.

- ✱ Gmelin, R., Kjaer, A., Olensen, L. P. (1962). N-acetyl-L-djenkolic acid, a novel amino acid isolated from *Acacia farnesiana* Willd. *Phytochemistry* 1; 233-236.
- ✱ Goldsby, R. A., Kindt, T. J., Osborne, B. A. (2000). *Kuby immunology*. W.F. Freeman and Company. New York. pág. 380-391.
- ✱ Guajardo, A. E. (2001). Estudio químico y evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Achillea millefolium*. Tesis. Química Farmacéutica Bióloga, Facultad de Química, UNAM.
- ✱ Gupta, M. B., Nath, R., Srivastava, N., Shanker, K., Kishor, K., Bhargava, K. P. (1980). Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med.* 39; 157-163.
- ✱ Gupta, M. B., Arias, T. D., Willians, N. H., Bos, R., Tattje, D. H. E. (1985). Safrole, the main component of essential oil from *Piper auritum* of Panama. *J. Nat. Prod.* 48; 330-343.
- ✱ Handa, S. S., Chawla, A. S., Sharma, A. K. (1992). Plants with antinflammatory activity. *Fitoterapia*. LXIII; 3-31.
- ✱ Hosseinzadeh, H., Ramezani, M., Salmani, G., (2000). Antinoceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *J. Ethnopharm.* 73; 379-385.
- ✱ Hutchings, A., Staden, J. (1994). Plants used for stress related ailments in traditional Zulu, Xhosa and Soto medicine. Part. I: Plants used for headaches. *J. Ethnopharm.* 43; 89-124.
- ✱ Ichihara, Y., Takeya, K., Hitotsuyanagi, Y., Morita, H., Okuyama, S., Suganuma, M., Fijik, H., Motidome, M., Itakawa, H. (1992). Cajucarinolide and isocajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from *Croton cajucara*. *Planta Med.* 58; 549-551.

- ✳ Insel, A., P. (1996). Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. Chapter 27. In: The Pharmacological Bases of Therapeutics. Goodman, L. S., Gilman A. 9<sup>a</sup> ed. Edit. Panamericana. pág. 638-707.
- ✳ Jachak, S. M., Bucar, F., Karthing, Th. (1999). Antiinflammatory activity of extracts of *Biophytum sensitivum* in carrageenin-induced rat paw oedema. *Phytother. Res.* 13; 73-74.
- ✳ Jiménez, A. A. (1989). Estudio de los componentes químicos de *Piper auritum*. Tesis. Químico-Biólogo. Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca.
- ✳ Kim, J-P., Lee, I-K., Yun, B-S., Chung, S-H., Shim, G-S., Koshino, H., Yoo, I-C. (2001). Ellagic acid rhamnosides from the stem bark of *Eucalyptus globulus*. *Phytochem.* 57; 587-591.
- ✳ Krizkova, L., Nagy, M., Polony, J., Ebringer, L. (1998). The effect of flavonoids on ofloxacin-induced mutagenicity in *Euglena gracilis*. *Mutat. Res.* 416; 85-92.
- ✳ Lanhers, M. C., Fleurentin, J., Dorman, P., Mortier, F., Pelt, J. M. (1991). Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta*. *Planta Med.* 57; 225-231.
- ✳ Lin, C.C., Lin, W.C., Chang, C.H., Namba, T. (1995). Antiinflammatory and hepatoprotective effects of *Ventilago leiocarpa*. *Phytother. Res.* 9;11-15.
- ✳ Liu, B., Díaz, Bohlin, L., Vasänge, M. (1998). Quantitative determination of antiinflammatory principles in some *Polypodium* species as a basis for standardization. *Phytomed.* 5; 187-194.
- ✳ Lozoya, X., Velázquez, G., Flores, A. (1988). La Medicina Tradicional de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. pág. 51-61.

- ✦ Lozoya, X. (1990). An overview of the system of traditional medicine currently practiced in Mexico. In: Economic and Medicinal Plant Research. Vol. 4. (Ed.) Wagner and Farnsworth. Academic, Press. U.S.A. pág. 71-93.
- ✦ Mandal, S. C., Maity, T. K., Das, J., Saba, B. P., Pal, M. (2000). Anti-inflammatory evaluation of *Ficus racemosa* Linn. leaf extract. J. Ethnopharm. 72; 87-92.
- ✦ Márquez, C., Lara, F., Esquivel, B., Mata, R. (1999). Plantas Medicinales de México. III. Universidad Nacional Autónoma de México. pág. 101-104.
- ✦ Martínez-Vázquez, M., Ramírez, A. T. O., Aguilar, H., Bye, R. (1996). Analgesic and antipiretic activities of an aqueous extract and the flavone linarin of *Buddleia cordata*. Planta Med. 62; 137-140.
- ✦ Martínez-Vázquez, M., Ramírez, A. T. O., Lastra, A. L., Bye, R. (1998). A comparative study of the analgesic and anti-inflammatory activities of pectolinerin isolated from *Cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Buddleia cordata*. Planta Med. 64; 134-137.
- ✦ Mascolo, N., Autore, G., Capasso, F. (1987). Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. Phytoter. Res. 1; 28-31.
- ✦ Mata, R., Navarrete, A., Alvarez, L., Pereda-Miranda, R., Delgado, G., Romo De Vivar, A. (1987). Flavonoids and terpenoids of *Chenopodium graveolens*. Phytochemistry 26; 191-193.
- ✦ Mata, R., Rojas, A., Acevedo, L., Estrada, S., Calzada, F., Rojas, I., Bye, R., Linares, E. (1997). Smooth muscle relaxing flavonoids and terpenoids from *Conyza filaginoides*. Planta Med. 63; 31-35.

- ✦ Meckes, M., Paz, D., Acosta, J., Mata, R. (1998). The effects of chrysin and pinostrobin, two flavonoids isolates from *Teloxys graveolens*, on isolated guinea-pig ileum. *Phytomed.* 5; 459-463.
- ✦ Meckes, M., Villareal, Ma. L., Tortoriello, J., Berlin, B. y Berlin, E.A. (1995). Antimicrobiological evaluation of medicinal plants used by the Maya people of southern Mexico. *Phytother. Res.* 9; 244-250.
- ✦ Merck-Index, 1989. Merck & Co. Inc. N.J. U.S.A., pág. 1606.
- ✦ Min, R. K., Hwang, Y. B., Lim, H-S., Kang, B-S., Oh, G-J., Lee, J., Kang, S. H., Lee, S. K., Ro, S. J., Kim, Y. (1999). (-)-Epiarfezechin: ciclooxigenase-1 inhibitor and antiinflammatory agent from aerial parts of *Celastrus orbiculatus*. *Planta Med.* 65; 460-462.
- ✦ Müller-Jakic, B., Müller, M., Pröbstle, A., Johns, T. A., Bauer, R. (1993). Anti-inflammatory activity of *Zanthoxylum chalybeum* extracts and identification of protoberberine and benzophenantridine alkaloids by GC-MS and HPLC. *Planta Med.* 59; 664.
- ✦ Mutschler, E., Derendorf, H., Schafer-Kortng, M., Elrod, K., Estes, K. (1995). *Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects.* Medpharm (Scientific-Publishers). Stuttgart, Germany. pág. 283-284,591-594.
- ✦ Nair, G., M., Sommerville, J., Burke, A. (1989). Phenyl propenoids from roots of *Piper auritum*. *Phytochemistry* 28; 654-655.
- ✦ Narayanan, N., Thirugnanasambabtham, P., Viswanathan, S., Kannapa, M., Vijayasekaran, V., Sukumar, E. (2000). Antipyretic, antinoceptive and anti-inflammatory activity of *Premma herbacea* roots. *Fitoterapia.* 71; 147-153.

- ✦ Negrete, E. R., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B. K., Breitmaier, E., Eckhardt, G. (1993). Two new anti-inflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*. J. Ethnopharm. 40; 149-153.
- ✦ Noreen, Y., Serrano, G., Perera, P., Bohlin, L. (1998). Flavan-3-ols isolated from some medicinal plants inhibiting COX-1 and COX-2 catalysed prostaglandin biosynthesis. Planta Med. 64; 520-524.
- ✦ Otterness, I. G., Moore, P. F. (1988). Carragenan foot edema test. Methods in Enzimology, 162; 320-327.
- ✦ Pai, S., Chaudhuri, N. A. K. (1990). Antiinflammatory action of *Bryophyllum pinnatum* leaf extract. Fitoterapia. LXI; 527-533.
- ✦ Panthong, A., Tassaneeyakul, W., Kanjanapothi, D., Tantiwachwuttikul and Reutrakul, V. (1989). Anti-inflammatory activity of 5,7-dimethoxyflavone. Planta Med. 55; 133-136.
- ✦ Park, E., Kahng, J., Lee, S., Shin, K. (2001). An anti-inflammatory principle from cactus. Fitoterapia. 72; 288-290.
- ✦ Petersen, G., Lorkowski, G., Kasper, F. R., Gottwold, R., Lüker, P. W. (1993). Anti-inflammatory activity of a pyrrolizidine alkaloid-free extract of roots of *Symphytum officinale* in humans. Planta Med. 59; 134.
- ✦ Ponce-Macotella, M., Navarro-Alegria, I., Martínez-Gordillo, M., Alvarez-Cachón, R. (1994). In vitro effect against *Giardia* of 14 plant extracts. Rev. Invest. Clin. 46; 343-347.
- ✦ Rajic, A., Kweifio-Okai, G., Macrides, T., Sandeman, R. M., Chandler, D. S., Polya, G. M. (2000). Inhibition of serine proteases by anti-inflammatory triterpenoids. Planta Med. 66; 206-210.

- ✦ Rapisarda, A., Barbera, R., De Pasquale, A., Ficarro, R., Tommasini, S., Calabro, M. L., Ragusa, S. (1992). *Ulmifolia* leaves as new sources of rutin: analgesic and anti-inflammatory activity. *Planta Med.* 58; 643.
- ✦ Redl, K., Breu, W., Davis, B., Bauer, R. (1993). Anti-inflammatory active polyacetylenes from *Bidens campylotheca*. *Planta Med.* 60; 58-62.
- ✦ Reddy, G. B. S., Udupa, A. L., Shirwaikar, A., Aithal, K. S. Srinivasan, K. K. (1990). Comparison of the anti-inflammatory activity of certain methoxyflavonoids. *Fitoterapia.* LXI; 460-461.
- ✦ Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. (1996). *Immunology*. Mosby. Barcelona. págs. 1.3-1.7, 13.8-14.9.
- ✦ Rojas, A., Hernández, L., Pereda, R., Mata, R. (1992). Screening for antimicrobial activity of crude extracts and pure natural products from Mexican medicinal plants. *J. Ethnopharm.* 35; 275-283.
- ✦ Rzedowski, J., Rzedowski, G. (1979). *Flora Fanerogámica del Valle de México*. Vol. I. Compañía Editorial Continental. CECSA, S.A., México. págs. 136-146.
- ✦ Sadique, J., Chandra, T., Thenmozhi, V. (1987). Biochemical modes of action of *Cassia occidentalis* and *Cardiospermum halicacabum* in inflammation. *J. Ethnopharm.* 19; 201-212.
- ✦ Saéñz, M. T., García, M. D., Fernández, M. A., (1998). Anti-inflammatory activity and acute toxicity of *Anredera leptostachys*. *Phytomed.* 5; 195-198.
- ✦ Saldaña, V. (1992). Estudio fitoquímico biodirigido de la parte aérea (hojas) de *Justicia spicigera* (Acanthaceae). Tesis. Químico Farmacéutico Biólogo. FES-Cuautitlán. UNAM

- ✦ Santos, G. G., Alves, N. C., Rodilla, L. J., Duarte, A. P., Lithgow, M. A., Urones, G. J. (1997). Terpenoids and other constituents of *Eucalyptus globulus*. *Phytochemistry* 44; 1309-1312.
- ✦ Sarma, P. S., Aithal, K. S., Srinivasan, K. K., Kumar, U. A. U., Kulkarni, D. R., Rajagopal, P. K. (1990). Anti-inflammatory and wound healing activities of the crude extract and flavonoids of *Vitex leucoxylo*n. *Fitoterapia*. LXI; 263-265.
- ✦ Segura, L., Freiza, B., Ringbom, T., Vila, R., Perea P., Adzet, T., Bohlin, L., Conigueral, S. (2000). Antiinflammatory activity of dichloromethane extract of *Heterotheca inuloides* *in vivo* and *in vitro*. *Planta Med.* 66; 553-555.
- ✦ Send, T., Chaudhuri, N. A. K. (1991). Antiinflammatory evaluation of a *Pluchea indica* root extract. *J. Ethnopharm.* 33; 135-141.
- ✦ Sen, T., Hussam, S. H., Nasralla and A.K. Chaudhuri (1995). Studies on the antiinflammatory and related pharmacological activities of *Psidium guajava*: a preliminary report. *Phytoher. Res.* 9; 118-122.
- ✦ Sertié, A., A., Basile, C., A., Panizza, S., Matida., A., K., Zelnik, R. (1988). Pharmacological assay of *Cordia verbenacea*; part. 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extract of the leaves. *Planta Med.* 45 ; 7-10.
- ✦ Singla, A. K., Pathak K. (1989). Anti-inflammatory studies on *Euphorbia prostata*. *J. Ethnopharm.* 27; 55-61.
- ✦ Slowing, K., Carretero, E., Villar, A. (1994). Antiinflammatory activity of leaf extracts of *Eugenia jambos* in rats. *J. Ethnopharm.* 43; 9-11.
- ✦ Sosa, S., Della Logia, R., Tubaro, A., Becker, H., Saar, ST., Isaac, O. (1994). Triterpenoic alcohols and esters as antiinflammatory principles of *Calendula*

*officinalis* flowers. International Research Congress on Natural products, Halifax Nova Scotia, Canada, July 31-August 4.

✦ Tits, M., Angenot, L., Damas, J., Diereksens, Y., Poukens, P. (1991). Anti-inflammatory prodelphinidins from black currant (*Ribes nigrum*) leaves. *Planta Med.* 57; 134.

✦ Valencia, E., Feria, M., Díaz, J. M., González, A., Bermejo, J. (1994). Antinociceptive, anti-inflammatory and antipiretic effects of lapidin a bicycling sesquiterpene. *Planta Med.* 60; 395-399.

✦ Vargas, L. A., Casillas, L. E. (1993). La herbolaria ante los organismos oficiales de salud. En: la Investigación Científica de la Herbolaria Medicinal Mexicana. Secretaría de Salud. México. pág. 245-254.

✦ Velázquez, G., C. (2000). Melilótosido, compuesto con actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* aislado de *Teloxys graveolens* Willd (Chenopodiaceae). Tesis de Maestría en Ciencias Químicas. Facultad de Química, UNAM.

✦ Venegas, F. H. (1999). Efecto antiinflamatorio de *Calea zacatechichi*. Tesis. Biología. ENEP Iztacala, UNAM.

✦ Vijayakumar, C. S., Viswanathan, S., Reddy, M. K., Parvathavarthini, S., Kundu, A. B., Sukumar, E. (2000). Anti-inflammatory activity of (+)- usnic acid. *Fitoterapia.* 71; 564-566.

✦ Wagner, H., Bladt, S., Zgainski, E., M. (1984). Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas. Springer-Verlang. New York. pág. 301-304.

- ✦ Wasfi, I. A., Bashir, A. K., Amiri, M. H., Banna, N. R., Adballa, A. A., Tanira, M. O. (1993). Antiinflammatory activity-guided fractionation of *Hammada elegans*. *Planta Med.* 59; 637.
- ✦ Williamson, M., Okpako, T., Evans, J. (1998). Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material. Vol. I. Ed. Wiley. pág. 137.
- ✦ Willians, A. C., Harborne, J. B., Geiger, H., Hoult, S. J. R. (1999). The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties. *Phytochemistry* 51; 417-423.
- ✦ Woo, W. S., Kang, S. S., Wagner, H., Seligmann, O., Chori, V. M. (1978). Triterpenoid saponins from the roots of *Phytolacca americana*. *Planta Med.* 34; 87-92.
- ✦ Yesilada, E., Mutlugil, A., Sener, B. (1992). The anti-inflammatory principle of the roots of *Paenoiá daurica*. *Inter. J. Pharmacog.* 30; 66-70.
- ✦ Zidorn, C., Dirsch, V. M., Rüngeler, P., Sosa, S., Della Logia, R., Merfort, I., Pahl, H., Vollmar, M., Stuppner, H. (1999). Anti-inflammatory activities of hypocretinolides from *Leontodon hispidus*. *Planta Med.* 65: 704-708.