



Casa abierta al tiempo  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
METROPOLITANA  
Unidad Xochimilco



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD XOCHIMILCO**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**“Evaluación *in vivo* del efecto antiinflamatorio y antinociceptivo del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina hort. ex Bosse*”**

**Proyecto genérico:** Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Alumno: Erick Emmanuel Ocampo Demesa

Matrícula: 2182033667

Asesor interno: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez

No. Económico: 17767

Asesor externo: M.C.F. Estanislao Jiménez Pérez

Cédula: 9953458

## Resumen

La inflamación es una respuesta del sistema inmunitario de un organismo al daño ocasionado por patógenos bacterianos y por algún otro agresor de naturaleza química, biológica, física o mecánica. Cumple una función protectora y tiene como características principales cuatro manifestaciones clínicas: calor, rubor, tumor y dolor. Por otra parte, el dolor conforme a la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como una sensación desagradable o una experiencia emocional asociada con un daño tisular real o potencial y que puede ser descrito en términos de dicho daño.

Para aliviar estos síntomas existen diversos grupos de fármacos, uno de los principales son los AINE'S, estos han demostrado ser eficaces, sin embargo, también han demostrado provocar numerosos efectos adversos por lo que otra opción de tratamiento es la medicina tradicional.

Entre la medicina tradicional se encuentran las plantas medicinales, y una de estas es la *Tradescantia zebrina*, conocida comúnmente como matalí morado, la cual es una planta que se encuentra distribuida por todo el país excepto en Baja California Sur. La planta que se estudió en el presente trabajo fue recolectada en el municipio de Huiztla, Estado de Chiapas; lugar donde la utilizan para el tratamiento de distintos padecimientos como el cáncer y el dolor.

Para evaluar el efecto antiinflamatorio se realizó la prueba de edema auricular inducido con aceite de croton, donde se utilizaron ratones macho CD1; se utilizó indometacina como fármaco referencia, la administración fue por vía tópica en donde se evaluaron tres dosis: 1.77, 3.16 y 5.62  $\mu\text{g}/\text{oreja}$  para después calcular el porcentaje de inhibición que fue de  $46.95 \pm 3.9$ ,  $47.85 \pm 6.9$  y  $39.57 \pm 2.55$  respectivamente, mostrando un comportamiento que no es dosis dependiente.

El modelo para medir la actividad antinociceptiva fue mediante la prueba de formalina al 1%, donde se utilizaron ratas Wistar hembras; en esta prueba se utilizó una solución de diclofenaco como referencia (diclofenaco + sol. Salina + DMSO), vehículo (sol. Salina + DMSO) y el extracto a tres dosis distintas: 31.6, 56.2 y 100  $\mu\text{g}/\text{pata}$  en donde se obtuvo un curso temporal para posteriormente obtener el área bajo la curva ABC en ambas fases

que consta el modelo. La dosis de 100 µg/pata fue la que mayor efecto tuvo con respecto al diclofenaco en ambas fases. Las dosis de 31.6 y 56.2 no mostraron diferencia significativa con respecto al vehículo por lo que también esta prueba reafirma el hecho de que no hay un comportamiento dosis dependiente.

Con base en los resultados obtenidos, el extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* tiene efecto antiinflamatorio y efecto antinociceptivo por lo que también se propone continuar con el estudio de esta planta con el fin de aislar e identificar el o los compuestos responsables de la actividad farmacológica descrita, así como también buscar un posible mecanismo de acción farmacológico.

## ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Marco teórico.....	8
2.1 Inflamación .....	8
2.1.1 Clasificación de la inflamación.....	8
2.1.2 Fases de la inflamación .....	8
2.2 Dolor.....	10
2.2.1 Clasificación del dolor .....	10
2.2.1.1 Según su duración.....	11
2.2.1.2 Según su patogenia.....	11
2.2.1.3 Según su intensidad .....	12
2.3 Tratamientos farmacológicos para el dolor y la inflamación .....	12
2.3.1 Antiinflamatorios esteroideos .....	13
2.3.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) .....	14
2.3.2.1 Diclofenaco .....	16
2.3.2.1.2 Indicaciones.....	16
2.3.2.1.3 Mecanismo de acción .....	16
2.3.2.2 Indometacina .....	17
2.3.2.2.2 Indicaciones.....	17
2.3.2.2.3 Mecanismo de acción .....	18
2.4 Otras alternativas de tratamientos: medicina tradicional .....	18
2.4.1 Género Tradescantia .....	20
2.4.1.2 <i>Tradescantia zebrina</i> .....	21
3. Hipótesis .....	22
4. Objetivo general .....	22

5. Objetivos específicos.....	22
6. Material y métodos .....	22
6.1 Obtención de la materia vegetal .....	22
6.2 Obtención del extracto etanólico .....	22
6.3 Selección de animales .....	23
6.4 Diseño experimental .....	23
6.4.1 Efecto antiinflamatorio .....	23
6.4.2 Efecto antinociceptivo .....	24
6.5 Análisis estadístico .....	25
7. Resultados y discusión.....	25

## 1. Introducción

La Asociación Internacional para el Estudio del dolor define al *dolor* como una sensación desagradable o una experiencia emocional asociada con un daño tisular real o potencial (IASP, 1979). Por otro lado, la *inflamación* es la respuesta del sistema inmunológico del organismo al daño a las células y tejidos vasculares por patógenos bacterianos y cualquier otro agente dañino de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque la inflamación es dolorosa, esta es una respuesta reparadora (León-Regal et al., 2015).

Actualmente estos síntomas se han vuelto más severos; en México, de acuerdo con el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el 25% de las afecciones tratables son dolorosas e inflamatorias, lo que ha convertido a estas afecciones en un problema de salud pública (Covarrubias-Gómez, 2010).

El dolor, al igual que la inflamación es parte de un sistema que el organismo necesita para mantener el equilibrio y la homeóstasis, porque en condiciones normales tienen una función protectora o de señalización, y esto en condiciones anormales en una amplia variedad de patologías estas condiciones se convierten en el foco central de la enfermedad y de su tratamiento (Ortega et al., 2002).

Actualmente existen medicamentos que son efectivos para combatir el dolor y los síntomas de la inflamación, un ejemplo de estos medicamentos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S), estos son una familia de medicamentos que constituyen un grupo amplio de compuestos que no tienen relación química, aunque en su mayoría son ácidos orgánicos, estos van a compartir ciertas acciones farmacológicas y terapéuticas: actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. (Flórez, 2014). En diferentes estudios se ha comprobado que este grupo de medicamentos han demostrado tener eficacia y seguridad, sin embargo, también se ha demostrado que provocan un gran número de efectos adversos, por ejemplo,

complicaciones gastrointestinales, renales y cardiovasculares; esto ha aumentado la probabilidad de padecer otro tipo de enfermedades y padecimientos lo que pueden llegar a convertirse en enfermedades crónicas e incluso pueden ser fatal a provocar la muerte (Sebastián, 2002).

Por esto es necesario la búsqueda de nuevos compuestos que tengan actividad antiinflamatoria y antinociceptiva que sean igual de eficaces y que provoquen menos efectos adversos. Una alternativa de búsqueda de nuevos compuestos es recurrir a la medicina tradicional que de acuerdo con, la OMS la define como un conjunto de conocimientos, habilidades y prácticas basadas en teorías, creencias y experiencias de diferentes culturas, explicables o inexplicables, utilizadas tanto en el mantener la salud como en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades físicas y mentales (OMS, 2013). Teniendo esto en cuenta, las plantas medicinales representan una fuente muy importante de nuevos compuestos para el desarrollo e innovación de fármacos que sean eficaces y que sean eficientes y provoquen menos efectos adversos.

México es un país megadiverso, cuenta con una gran diversidad vegetal, es el cuarto país del mundo con mayor diversidad vegetal y sólo pocas especies han podido ser estudiadas y comprobadas de que cuentan con actividad biológica (CONABIO, 1998). Por esto los estudios de estos productos naturales con potencial actividad antiinflamatoria y antinociceptiva deben estar centrados a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que representen una alternativa a la terapia usual.

Entre toda la diversidad vegetal que cuenta el país se encuentra *Tradescantia zebrina* comúnmente conocido como matalí morado, en donde se ha utilizado en la medicina tradicional durante décadas como agente analgésico, antitumoral, citotóxico entre otras sin embargo no se ha reportado evidencia científica suficiente para determinar su potencial como agente analgésico y antiinflamatorio.

En el presente trabajo se estudió el efecto antiinflamatorio y antinociceptivo del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* para así poder comprobar científicamente la actividad farmacológica que se le ha atribuido con el pasar de los años y con esto, crear una vertiente para la búsqueda de nuevos compuestos que sirvan como precursores de nuevos fármacos que sean eficaces y provoquen menos efectos adversos.

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Inflamación**

Existen distintos mecanismos de defensa en contra de distintos agresores que pueden alterar el equilibrio en el organismo, uno de estos mecanismos es la inflamación, esta se define como la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica (García-Barreno, 2008). Esta es una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales (García de Lorenzo et al., 2000). Se produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación/adhesión celular y aumento de la coagulación. La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad microvascular en el sitio de la inflamación aumentan el suministro local de nutrientes y oxígeno lo que provoca un incremento de la temperatura, hinchazón y edema tisular. Los cambios hemodinámicos causan cuatro síntomas típicos asociados con la inflamación local: eritema, edema, calor y dolor (Woolf, 1995).

#### **2.1.1 Clasificación de la inflamación**

La inflamación se puede dividir según el momento de su aparición: en aguda y en crónica. La aguda es aquella que ocurre en muy poco tiempo y que puede tener una duración de minutos, horas o unos cuantos días y su principal característica es el flujo de leucocitos al lugar de inflamación (Susanaga, 2014). La inflamación crónica tiene una duración mucho mayor y sus principales características por la acumulación de linfocitos, macrófagos y un aumento de vasos sanguíneos y del tejido conjuntivo (Robbins et al., 1995).

#### **2.1.2 Fases de la inflamación**

La respuesta inflamatoria se puede dividir en cinco fases: (González et al., 2010)

1. Liberación de mediadores: Son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo ciertos estímulos.



Aunque en este proceso se liberan una gran cantidad de mediadores diferentes, las prostaglandinas, los leucotrienos y el óxido nítrico han sido considerados como las moléculas más activas y que más perduran durante este proceso (Gallin, 1989).<sup>4</sup>

2. Efecto de los mediadores: Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. Están presentes los mediadores preformados, los principales son la histamina, que actúa sobre los receptores H1 y produce vasodilatación e incremento de la permeabilidad; las enzimas proteolíticas, la más importante es la kininogenasa que actúa sobre las proteínas de la sangre produciendo su ruptura en péptidos más pequeños llamados kininas, estos inducen vasodilatación y estimulan las terminaciones nerviosas del dolor; los factores quimiotácticos como el ECF-A que será el responsable de atraer eosinófilos al foco inflamatorio y la heparina que esta al inhibir la coagulación favorece la llegada al foco inflamatorio desde la sangre de moléculas y células. Finalmente, también están presentes los mediadores sintetizados de novo. Los principales mediadores son PGE<sub>2</sub>, que es la prostaglandina más importante, produce vasodilatación y dolor, y en coordinación con el factor C5a aumenta la permeabilidad vascular, muchos medicamentos tienen acción sobre la inhibición de esta prostaglandina; también está involucrada LTB<sub>4</sub>, que es un factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y macrófagos. Y el factor activador de plaquetas (PAF), activará las plaquetas determinando su agregación, con la liberación de mediadores) (Gallin et al., 1988).
3. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio, también llamado “cocktail inflamatorio” causa una cascada de liberación de sustancias inflamatorias. Esta fase se puede dividir en: llegada de moléculas y llegada de células. En la llegada de moléculas estarán presentes las inmunoglobulinas, factores de complemento, kininógenos, proteínas de la fase aguda y factores de coagulación. Y la segunda, la fase de llegada de células estarán presentes los basófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B y eosinófilos (Koo et al., 1989).

4. Regulación del proceso inflamatorio. El fenómeno inflamatorio se encuentra estrechamente regulado, evitando, así una respuesta exagerada o perjudicial. Algunos de los mediadores que producen activación, al variar su concentración o actuar sobre distintos receptores, van a producir inhibición, consiguiendo, de esta forma, un equilibrio o modulación de la respuesta inflamatoria. Los siguientes factores intervienen en esta regulación: histamina, PGE, agonistas autonómicos, heparina, eosinófilos y entre otros (Koo et al., 1989).
5. Reparación. Cuando las causas de la agresión han desaparecido o han sido eliminadas por la propia respuesta inflamatoria, se inician los procesos de reparación. Estos procesos integran la llegada a la zona de fibroblastos que van a proliferar y sintetizar colágeno, proliferación de células epiteliales y proliferación de vasos dentro de la herida (Larsen & Herison, 1983).

## **2.2 Dolor**

Otro mecanismo de defensa contra distintos agresores que pueden alterar el equilibrio en el organismo es el dolor, este se define según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño” (IASP, 1979).

Este mecanismo permite mantener una homeostasis en el organismo, en condiciones de normalidad tiene una función de protección, así como de defensa y alerta para aumentar la supervivencia del organismo (Bataille & Chausset, 1997). pero cuando estas condiciones se alteran este síntoma puede convertirse en un gran problema de salud y en diversas patologías como el cáncer, el dolor se vuelve el principal objetivo de tratamiento (Ortega et al., 2002).

### **2.2.1 Clasificación del dolor**

Hay distintas clasificaciones del dolor según las características de esta, según Puebla (2005), clasifica el dolor según su duración, su patogenia y su intensidad. Estos se describen a continuación:

### **2.2.1.1 Según su duración**

- Agudo: limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Un ejemplo de este es el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético donde ha habido fracturas patológicas
- Crónico: ilimitado en su duración, tiende a acompañarse con un componente psicológico, es el tipo de dolor que mayor se da en un paciente con cáncer

### **2.2.1.2 Según su patogenia**

- Dolor nociceptivo: es un sistema de protector fisiológico de alerta temprana para detectar y disminuir el contacto con estímulos dañinos y nocivos. Este es un dolor que se siente al tocar algo que está muy caliente, frío o afilado. Su nombre proviene porque este dolor está asociado con la detección de estímulos perjudiciales. Su papel de protección exige atención y acciones inmediatas que se producen en virtud del reflejo para retirarse. Cuando este sistema de protección se activa se anula la mayoría de las demás funciones neuronales (Woolf, 2010).
- Dolor inflamatorio: también es adaptativo y de protección. Al aumentar la sensibilidad sensorial después de un daño tisular inevitable, este tipo de dolor ayuda a la curación de la parte del cuerpo lesionada al crear una situación que desalienta el contacto físico y el movimiento. La hipersensibilidad al dolor, o sensibilidad reduce el riesgo adicional de daño y promueve la recuperación. Este tipo de dolor es causado por la activación del sistema inmunológico por lesión o infección tisular. Cabe resaltar que el dolor es una de las características cardinales de la inflamación. A pesar de que este dolor es adaptativo en algunos pacientes con inflamación continua como la artritis reumatoide debe reducirse (Woolf, 2010).
- Dolor patológico: no es protector, sino desadaptativo como resultado de un funcionamiento anormal del sistema nervioso. Este dolor, que no es un síntoma de algún trastorno sino un estado de enfermedad del sistema nervioso puede ocurrir después de un daño en el sistema nervioso (dolor neuropático), pero también en condiciones en las que no hay tal daño o inflamación (dolor disfuncional). Existen ciertas condiciones que ocasionan este dolor disfuncional, como fibromialgia, síndrome de intestino irritable, dolor de cabeza de tipo tensional

y entre otros síndromes en los que existe un dolor sustancial pero ningún estímulo nocivo y ninguna patología inflamatoria periférica o mínima (Woolf, 2010).

En resumen, si el dolor fuera una alarma contra incendios, el dolor nociceptivo se activaría rápidamente por la presencia del calor, el dolor inflamatorio se activaría por las temperaturas cálidas y finalmente, el dolor patológico sería una falsa alarma provocada por un mal funcionamiento del propio sistema. La suma total de estos provoca la sensación llamada "dolor". Debido a su naturaleza de estos, provocan procesos bioquímicos diferentes, por lo que la terapia farmacológica tiene que ir dirigida a cada uno de los mecanismos responsables (Woolf, 2010).

### **2.2.1.3 Según su intensidad**

Dependiendo la intensidad del dolor, este se puede clasificar en:

- Dolor leve: en esta, el dolor no tiene una intensidad que pueda perjudicar al individuo de no realizar sus actividad habituales
- Dolor moderado: este va a interferir en las actividad habituales del individuo, puede tratarse con tratamientos farmacológicos menores
- Dolor severo: Interfiere con las actividades habituales e incluso interfiere con el descanso del individuo, para este, el tratamiento puede requerir opioides

## **2.3 Tratamientos farmacológicos para el dolor y la inflamación**

Una ventaja que tiene el dolor y la inflamación es que muchas moléculas y mediadores implicados son la gran mayoría las mismas por lo que la terapia farmacológica es similar, muchos antiinflamatorios también poseen actividad analgésica y viceversa.

Lo ideal para aliviar los síntomas del dolor y la inflamación sería quitar las causas que los produce, frecuentemente esto no es posible hacerse con rapidez, por lo que se recurre a un tratamiento de la sintomatología. Para esto se utilizan principalmente los antiinflamatorios esteroideos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES); estos fármacos poseen ciertas propiedades de analgesia, por lo que también son usados en

episodios de dolor. Existe también otra terapia farmacológica que está indicado para el tipo de dolor crónico, los analgésicos de tipo opioides (Del Arco, 2015).

### **2.3.1 Antiinflamatorios esteroideos**

Los antiinflamatorios esteroideos son corticoides naturales (hormonas producidas por la corteza adrenal) o semisintéticos de características estructurales y farmacológicas similares a los primeros, aunque en general, son más eficaces (Dinarelo, 2010). Los antiinflamatorios esteroideos se pueden dividir en tres grupos: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. Aunque en este grupo solamente los glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol. Su potencial inflamatorio de este grupo de medicamentos se debe a diversos mecanismos, esto puede ocurrir a través de la estimulación transcripcional o no transcripcional de ciertos genes (vía genómica). Por regla general, el efecto antiinflamatorio está relacionado con la inhibición de la transcripción génica y la expresión de mediadores, receptores, moléculas de adhesión y citocinas, mientras que los efectos adversos están relacionados con la activación de la transcripción (Serra et al., 2012). El principal mecanismo de acción de esta clase de fármacos es inhibir la fosfolipasa, la enzima encargada de catalizar la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana a ácido araquidónico, el cual es precursor de eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico), que son mediadores en esta vía transmisora de señales de inflamación (Rhen & Cidlowski, 2005). A pesar de que este grupo de medicamentos han demostrado ser eficaces para combatir la inflamación la terapia con glucocorticoides prolongada o en dosis altas tiene múltiples efectos secundarios, ejemplo de estos es que puede provocar hipertensión arterial por dos mecanismos distintos, el primero de ellos implica la retención renal del sodio y por ende el aumento del volumen sanguíneo y el segundo de ellos resulta de la potenciación de las respuestas vasopresoras de la angiotensina II y las catecolaminas. Otro efecto secundario que tienen los glucocorticoides es sobre los huesos en el adulto, que pueden causar osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas. También se ha demostrado que causan estreñimiento, sedación, depresión respiratoria, alucinaciones, inducen disminución inmunológica y entre otros (Schacke et al., 2002). Por estos y demás efectos secundarios es de suma importancia el desarrollo de nuevas

moléculas que disminuyan estos efectos secundarios y que sigan siendo igual o de mejor eficacia.

Algunos ejemplos de este tipo de medicamentos son: dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, cortisona, hidrocortisona entre otros.

### **2.3.2 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)**

Son un grupo de medicamentos con estructura química distinta que son eficaces para disminuir los síntomas de la inflamación y muchos de ellos también tienen acción analgésica y antipirética. Este grupo de medicamentos constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico del dolor propuesto por la OMS. Los AINE'S se utilizan principalmente para tratar pacientes con dolor e inflamación ya que alivian el dolor por sus efectos analgésicos, reducen la inflamación por sus efectos antiinflamatorios y reducen la fiebre por sus efectos antipiréticos, en comparación de los antiinflamatorios esteroideos (Sebastián, 2002) & (Ortíz-Pereda et al., 2007). Tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas las cuales son mediadoras en el inicio de la respuesta inflamatoria, así como del dolor a través de la inhibición de la enzima COX (Batlouni, 2010).

Los AINES se pueden agrupar en función a sus características químicas como en salicilatos, pirazolonas y análogos, paraminofenol, derivados indolacéticos (indoles), derivados arilacéticos o fenilacéticos, fenamatos o arilantranilicos (fenamatos), derivados arilpropiónicos, oxicanes, derivados del ácido nicotínico, derivados de la naftilalcanonas derivados de ácidos heterocíclicos, derivados de la sulfonamida, derivados de las benzoxazocinas y entre otros (Guzmán et al., 2017).

Los efectos secundarios más comunes de los AINES son molestias gastrointestinales como indigestión, acidez estomacal y náuseas. La existencia de dos isoenzimas COX en el cuerpo puede explicar los efectos antiinflamatorios de la inhibición de la COX-2 y los efectos secundarios (como efectos gastrointestinales y efectos en los riñones) causados por la inhibición de la COX-1 (Renda, 2010).

### 2.3.3 Opioides

Constituyen un grupo de fármacos de gran potencia analgésica. se unen a receptores específicos ubicados principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y reproducen los efectos de los ligandos endógenos (encefalinas y  $\beta$ -endorfinas), que modulan en sentido inhibitorio la nocicepción (Serna, 1998). Los receptores opioides están localizados en los terminales presinápticos en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal). Se han identificado cinco clases, denominados  $\mu$  ( $\mu_1$  y  $\mu_2$ ),  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$ , y  $\epsilon$ , aunque sólo se aceptan como auténticos receptores opioides los tres primeros. Los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ , son activados por los opioides exógenos y los  $\delta$  por las endorfinas (Yaster & Maxwell, 1993). Según su actividad intrínseca (eficacia), los opioides se clasifican en: **a) Agonistas:** reconocen un determinado receptor y producen una respuesta celular que se traduce en un efecto farmacológico. **b) Agonistas parciales:** reconocen el receptor, pero la respuesta biológica es inferior al efecto máximo. Son esencialmente agonistas parciales para los receptores  $\mu$  y agonistas para el resto. La actividad intrínseca  $\mu$  nunca será máxima y el efecto tendrá un techo. Si ocupan un receptor  $\mu$  ejerciendo efectos débiles, lo bloquean para el efecto del agonista puro. **c) Agonistas-antagonistas:** activan parcial o totalmente unos receptores y bloquean otros. La acción agonista es, en general, sobre los receptores  $\kappa$ , comportándose sobre los  $\mu$  como antagonistas o agonistas parciales. **d) Antagonistas:** reconocen un determinado receptor y lo ocupan sin inducir los cambios celulares que traducen el efecto farmacológico (Santacana et al., 1992). Algunos ejemplos de fármacos opioides que se utilizan en la medicina son morfina, fentanilo, metadona, codeína, meperidina, tramadol y entre otros.

A pesar de tener una gran potencia analgésica también presenta diversos efectos adversos tales como somnolencia, náuseas, estreñimiento, tolerancia y dependencia (Serna, 1998)

Al describir la mayoría de los grupos de medicamentos que se utilizan para el alivio del dolor y de la inflamación (Antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos y opioides) se encuentra que, son seguros y eficaces, sin embargo, todos representan un problema a la salud al presentar un buen número de efectos adversos, por estas razones

es inminente descubrir nuevos fármacos que produzcan menos efectos adversos y que sean seguros, una fuente de moléculas en donde se podría encontrar este tipo de fármacos son los productos naturales.

Los medicamentos que se utilizaron en la presente investigación fueron de tipo AINE'S: diclofenaco e indometacina, se eligieron estos medicamentos porque son los que la literatura reporta que son confiables para los modelos de experimentos realizados, así como también se utilizaron porque estos medicamentos son de uso en todo el mundo.

### **2.3.2.1 Diclofenaco**

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético y pertenece al grupo de (AINE'S) del ácido acético. Tiene efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (especialmente en relación con el sistema musculoesquelético). Actualmente está disponible en varias presentaciones. Cabe señalar que este medicamento es uno de los que más se utilizan en el mundo (Alfaro et al., 2021).

#### **2.3.2.1.2 Indicaciones**

Este medicamento está indicado para su uso en el tratamiento de la analgesia y la inflamación de diversas fuentes, incluidas afecciones inflamatorias como la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, así como la inflamación relacionada con lesiones debidas a cirugía y traumatismos físicos. A menudo se usa en combinación con misoprostol como agente gastroprotector en pacientes con alto riesgo de desarrollar úlceras inducidas por AINE (Drugbank, 2021).

#### **2.3.2.1.3 Mecanismo de acción**

El diclofenaco inhibe la ciclooxigenasa -1 y -2, que son enzimas responsables de la producción de prostaglandinas (PG-2), moléculas que tienen amplios espectros analgésicos e inflamatorios y la inhibición de su producción es el mecanismo común que vincula el efecto del diclofenaco, el cual su efecto se debe al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa -2 (COX-2), al inhibir la síntesis de



prostanoides como la prostaglandina E-2 (PGE2), que este actúa de otras prostaglandinas tales como prostaciclina y los tromboxanos, estos son componentes esenciales de la respuesta inflamatoria y dolorosa, siendo este la inhibición de su producción el mecanismo común que vincula cada efecto del diclofenaco (DrugBank, 2021). El diclofenaco inhibe la COX-1 y la COX-2 en un grado relativamente igual aunque los datos sugieren que su inhibición selectiva de la COX-2 es aproximadamente cuatro veces más fuertes que la inhibición de la COX-1 en experimentos in vitro. El diclofenaco también bloquea la producción de tromboxano-B2 (TXB2). El diclofenaco también se considera uno de los inhibidores más efectivos de la producción de PGE2, es la principal PG involucrada en la modulación de la nocicepción. COX-1 es una enzima activa que se expresa de forma ubicua en el cuerpo humano. Se cree que el nivel y la actividad de COX-1 son muy estables y participan en el mantenimiento de la actividad normal de las plaquetas, el flujo sanguíneo en los tejidos renales y la protección de la mucosa gástrica de la acidez dañina, entre otros procesos. COX-2 es una enzima inducible que se expresa en exceso durante los momentos de daño tisular y en presencia de mediadores inflamatorios que también tienen propiedades nociceptivas e inducen dolor. Estos incluyen tromboxanos, leucotrienos y prostaglandinas. (Alfaro, 2021 & Bort et al., 1999).

### **2.3.2.2**

### **Indometacina**

es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se utiliza para el tratamiento sintomático del dolor musculoesquelético crónico y para inducir el cierre de un conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en bebés prematuros (DrugBank 2021). La indometacina es un derivado del ácido indolacético con el nombre químico de ácido 1-(p-clorobenzoil)25-metoxi-2-metilindol-3-acético (Lucas, 2016).

#### **2.3.2.2.2 Indicaciones**

La indometacina oral está indicada para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide de moderada a grave, incluidos los brotes agudos de enfermedad crónica, la espondilitis anquilosante de moderada a grave, la osteoartritis de moderada a grave, el hombro doloroso agudo (bursitis y/o tendinitis) y la artritis gotosa aguda (Lucas, 2016). La indometacina intravenosa está indicada para inducir el cierre de un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo en bebés prematuros que pesan entre 500 y 1750 g cuando después de 48 horas el tratamiento médico habitual (FDA, 2009).

### **2.3.2.2.3 Mecanismo de acción**

La indometacina es un inhibidor no específico y reversible de la enzima ciclooxigenasa (COX), o prostaglandina G/H sintasa. Existen dos isoformas identificadas de esta enzima COX: la COX-1 y la COX-2, la primera está presente en la mayoría de todos los tejidos corporales y participa en la síntesis de prostaglandinas y tromboxano A<sub>2</sub>, mientras que la COX-2 se expresa cuando hay una lesión o inflamación (Summ, 2013). La enzima COX-1 participa en la protección de la mucosa gástrica, tiene función en las plaquetas y en el riñón al catalizar la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina (PG) y PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub>. COX-2 es altamente inducible por estímulos inflamatorios, se encuentra en el sistema nervioso central, en los riñones, útero y entre otros órganos, esta enzima también cataliza la conversión de ácido araquidónico a PGG<sub>2</sub> y PGG<sub>2</sub> a PGH<sub>2</sub>. En la vía mediada por COX-2, la PGH<sub>2</sub> se convierte también en PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> que se conoce también como prostaciclina. PGE<sub>2</sub> tiene efecto en la mediación de la inflamación, dolor y la fiebre. La disminución de los niveles de PGE<sub>2</sub> conduce a efectos inflamatorios reducidos. Sin embargo, se sabe que la indometacina inhibe ambas isoformas que tiene la COX, teniendo una mayor selectividad por la COX-1. Se une al sitio activo de la enzima y así, previene la interacción entre la enzima y su sustrato que es el ácido araquidónico. La indometacina tiene una diferencia con respecto a otros AINE'S, porque también inhibe la fosfolipasa A<sub>2</sub>, siendo esta una enzima responsable de liberar ácido araquidónico de los fosfolípidos. Los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios que tiene la indometacina se produce por la disminución de la síntesis de prostaglandinas. Los efectos antipiréticos se deben a la acción que tiene sobre el hipotálamo, lo que da como resultado un aumento del flujo sanguíneo y periférico, vasodilatación y posterior disipación del calor (DrugBank, 2021).

### **2.4 Otras alternativas de tratamientos: medicina tradicional**

La OMS define a la medicina tradicional como la suma total de los conocimientos, habilidades y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, sean explicables o no, utilizadas tanto en el mantener la salud como en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades físicas y mentales. Así mismo es catalogada como un componente esencial del patrimonio tangible e intangible de las culturas del mundo, un acervo de información, recursos y prácticas para el

desarrollo, el bienestar y un factor de identidad de numerosos pueblos del planeta (OMS, 2013).

El origen de la Medicina Natural y Tradicional (MNT) está íntimamente unido al de la humanidad y a la historia del hombre en su lucha por la supervivencia. Está considerada como la especialidad que incluye un conjunto de métodos y técnicas terapéuticas que consisten en restablecer el equilibrio en el individuo y entre él y el universo (Pulsan et al., 2015).

En México las expresiones empleadas para designar a la medicina tradicional son abundantes, por ejemplo, se usan términos como medicina tradicional indígena, medicina popular, medicina paralela, medicina indígena, medicina natural, medicina herbolaria o etnomedicina, para referirse a ella, entre otros. La medicina tradicional mexicana es un mosaico de piezas procedentes de culturas diferentes que han determinado históricamente el desarrollo de la cultura nacional (Jiménez, 2017). En los últimos años ha aumentado el interés por el uso de terapias alternativas y el uso de productos naturales en el tratamiento de diversos padecimientos, debido a que desde la antigüedad se conocen las propiedades curativas de las plantas en el tratamientos de muchas afecciones médicas las cuales han sido utilizadas como extractos de plantas. Las plantas han demostrado un gran valor como fuente de compuestos con potente actividad biológica, y en la actualidad continúan representando un grupo importante de estudio para identificar nuevos compuestos de interés farmacéutico (Thomford et al., 2018).

El uso alternativo de productos naturales y en específico de plantas medicinales en la terapia contra la inflamación y el dolor puede reducir el proceso sintomático y patológico y en algunos casos resolverlo sin llegar a producir efectos indeseados (Ríos, 1994). Muchos medicamentos de síntesis tienen su origen en productos naturales, uno de ellos es la *Aspirina*, pues su principio activo se obtuvo tras convertir el ácido salicílico obtenido de los extracto de la corteza del sauce blanco en ácido acetilsalicílico (Bindu et al., 2020). Debido al potencial que tienen las plantas medicinales y por ser una fuente extensa de descubrimiento de nuevas moléculas se está volviendo a recurrir a estas para el desarrollo de nuevos tipos de medicamentos.

México cuenta con una gran diversidad vegetal, es el cuarto país del mundo con mayor diversidad vegetal y de estas sólo pocas especies han podido ser estudiadas y comprobadas de que cuentan con actividad biológica (CONABIO, 1998). Por esto los estudios de productos naturales con potencial actividad antiinflamatoria y antinociceptiva deben estar dirigidos a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que representen una alternativa a la terapia habitual.

#### **2.4.1 Género Tradescantia**

En el género *Tradescantia* se incluyen unas 70 especies de plantas perennes distribuidas desde el sur de Canadá hasta el norte de Argentina. Este género son plantas de vida corta, sus hojas se disponen en espiral o en dos filas y son sésiles. Las flores son bisexuales, más o menos actinomorfas sobre pedicelos muy cortos o bien desarrollados, tienen el cáliz formado por 3 sépalos generalmente iguales y libres (Carter et al., 2007).

Algunas especies del género *Tradescantia* se han utilizado en las comunidades para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, algunas infecciones bacterianas, dolores en el útero, problemas gastrointestinales y la diabetes *mellitus* tipo 2. Es utilizada como antiparasitario, antihelmíntica, antipirética diurética, emenagoga (Espinosa-Moreno et al., 2017). En el país, sus hojas se han utilizado por vía tópica y oral para el tratamiento de dolores estomacales y corporales, en enfermedades renales, gastritis, infecciones urinarias, inflamación, hemorroides, influenza, presión alta, tos, tuberculosis y como hipoglucemiante (Tan y Kwan, 2020; Han et al., 2021). En la comunidad Tlanchinol es muy utilizado en forma de té de las partes aéreas para el tratamiento de la fiebre (Andrade-Cetto, 2009), en la comunidad zapoteca la utilizan en el tratamiento de erisipela, pequeñas infecciones, dolor, edema, tumores y enfermedades inflamatorias del tracto urinario (Ramírez- Cárdenas et al., 2013; Frei et al., 1998). En el sureste del país, en Tabasco, se utiliza la decocción de las hojas y con limón, siendo una bebida tónica y como un agente preventivo del cáncer (Dash et al., 2017; El-Hawary et al., 2020).

Se han reportado distintos metabolitos que son responsables de las actividades anteriormente descritas, los más abundantes en esta familia son los compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, saponinas, esteroides y entre otros (Baghalpour et al., 2020; Alaba & Chichioco-Hernández, 2014).

#### **2.4.1.2 *Tradescantia zebrina***

La planta *Tradescantia zebrina* hort. ex Bosse, también conocida comúnmente como matalí morado, cucaracha o barquito es una planta que pertenece a la familia de *Commelinaceae*. Su uso es principalmente como planta ornamental, esto es debido a sus características físicas (Dash et al., 2017). Esta es una planta herbácea *perenne*, que puede llegar a medir de 20-30 centímetros de altitud, presenta tallos de arrastre, así como también hojas ovaladas de 3 a 5 centímetros de longitud y de 2 a 3 centímetros de ancho; esta planta se caracteriza por su color entre verde y morado, dos líneas longitudinales anchas y con un tono plateado en la parte superior, mientras que en la parte inferior tiene una coloración de color morado, también presenta flores que miden aproximadamente 1 centímetro de diámetro de color rosadas, con seis estambres y tres sépalos.

Es una planta que es nativa de México, que se ha reportado que se encuentra en todos los estados de la Republica con excepción de Baja California Norte (Baghalpour et al., 2020). Esta caracterizada por crecer en una amplia variedad de suelos y soporta varios tipos de climas como tropicales y subtropicales, por esta razón también es considerada como una especie invasora que se caracteriza por su alta cobertura del suelo y con una gran facilidad de multiplicarse, también tiene resistencia a cortes y una capacidad para evitar la germinación de semillas (Ribeiro et al., 2014).<sup>7</sup>

Está reportada también como *Zebrina pendula Schnizl*, esto es porque reportada en el año de 1849 por dos autores: Bosse, que la descubrió primero y la describió en la revista Flora bajo el nombre de *Tradescantia zebrina* hort. ex Bosse en el mes de febrero y también Hunt la describió en la revista Botanische Zeitung en diciembre del mismo año. En los dos casos, la describieron como plantas cultivadas y al realizar una revisión en especímenes silvestres mexicanos, su apariencia concuerda con lo descrito por ambos por esta razón, *Zebrina pendula Schnizl* se reclasificó como una sección en el género *Tradescantia*, convirtiéndose en un sinónimo de *Tradescantia zebrina* hort ex Bosse (Faden, 2008; Tan & Kwan, 2020).

### **3. Hipótesis**

La planta *Tradescantia zebrina* contiene metabolitos biológicamente activos, por lo que mostrará efectos antiinflamatorio y antinociceptivo en el modelo del edema auricular inducido con aceite de croton en ratón y en el modelo de la formalina al 1% en rata.

### **4. Objetivo general**

Evaluar el efecto antiinflamatorio y antinociceptivo en modelos animales del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina*.

### **5. Objetivos específicos**

- Obtener el extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* por maceración en etanol.
- Evaluar el efecto antinociceptivo en el modelo de formalina al 1% en ratas Wistar.
- Evaluar el efecto de antiinflamatorio en el modelo de edema inducido con aceite de croton en ratones CD1.

### **6. Material y métodos**

#### **6.1 Obtención de la materia vegetal**

La materia vegetal fue recolectada en el municipio de Huixtla Estado de Chiapas para posteriormente trasladarla a la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco en donde se le realizó una autenticación taxonómica por la M. en C. Beatriz González Hidalgo que es Responsable-Curadora del Herbario de esta unidad académica

#### **6.2 Obtención del extracto etanólico**

Se colocaron 222 g de *Tradescantia zebrina*, incluyendo partes aéreas, flores y tallo previamente molidas en un matraz bola de 3 L, se le añadió 2.25 L de etanol hasta cubrir completamente la planta. Posteriormente se dejó en maceración durante siete días. Después la mezcla se filtró y se recuperó el disolvente en un evaporador rotatorio a presión reducida para la obtención del extracto etanólico. Lo que se obtuvo en el filtrado de la planta se le volvió añadir 2.25 L de etanol para repetir el proceso de maceración y

evaporación. Los dos extractos obtenidos se colocaron en baño maría para retirar todo el disolvente que pudo haber quedado.

### **6.3 Selección de animales**

Para realizar la evaluación de inflamación se utilizaron ratones macho CD1 de aproximadamente 8 semanas de edad con un peso corporal de 20-30 g. Y para llevar a cabo la evaluación del efecto nociceptivo se utilizaron ratas hembra Wistar con un peso corporal de 180-200 g.

Los animales utilizados para llevar a cabo los experimentos fueron proporcionados por la Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio (UPEAL-BIOTERIO) de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. El número de protocolo aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) fue 177.

Todos los experimentos se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones del Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor y siguiendo los estándares éticos para el manejo del dolor en animales de laboratorio que rige la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

### **6.4 Diseño experimental**

#### **6.4.1 Efecto antiinflamatorio**

Para la evaluación de la actividad antiinflamatoria se siguió la metodología reportada por Gábor en el 2003 para la cual se utilizó una solución de aceite de crotón al 5% (v/v) en acetona y con la ayuda de una micropipeta se administró 10  $\mu$ L tópicamente en ambas caras de la oreja derecha del ratón. Después de 30 minutos de la aplicación del aceite de crotón se administraron tópicamente 10  $\mu$ L en ambas caras de la oreja derecha de los ratones el tratamiento a evaluar (indometacina 2 mg/oreja) y el extracto a evaluar a dosis logarítmicas de 1.77, 3.16 y 5.62 mg/oreja. También se administró el mismo volumen de acetona que fungió como vehículo. Cuatro horas después de haber administrado el aceite de crotón se sacrificaron los animales por dislocación cervical, posteriormente se realizó una perforación con un sacabocados de 3 mm de diámetro en ambas orejas del animal y se colocaron en un microtubo Eppendorf previamente pesado. La inflamación de los grupos se determinó con la diferencia del peso entre la oreja que

tenía el tratamiento (derecha) y la oreja a la que no se le administró nada (izquierda). Para esto se calculó el porcentaje de inhibición para determinar el efecto antiinflamatorio siguiendo la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(W-W^0)-(W'-W^U)}{(W-W^0)} \times 100$$

Donde:

W= Peso de la oreja con aceite de crotón (control)

W<sup>0</sup>= Peso de la oreja con vehículo (control)

W' = Peso de la oreja con aceite de crotón + tratamiento (tratada)

W<sup>0</sup>' = Peso de la oreja con vehículo (tratada)

#### **6.4.2 Efecto antinociceptivo**

Para evaluar el efecto antinociceptivo se utilizó el modelo experimental de la prueba de formalina al 1% descrita por Lázaro-Ibáñez y colaboradores (2001). Se utilizaron ratas Wistar hembras, éstas se colocaron dentro de cilindros transparentes de material acrílico para poder observar sus comportamientos y que se puedan adaptar al entorno, se colocaron durante un periodo de 30 minutos, a su vez durante este lapso de tiempo y durante todo el experimento con ayuda de un calentador se aumentó la temperatura del ambiente a mayor de 25°C para que los resultados sean más correctos (Lázaro-Ibáñez et al., 2001). Pasando este tiempo se administró los distintos tratamientos (el extracto etanólico, diclofenaco y vehículo) por vía subcutánea en el dorso de la pata posterior derecha un volumen de 50 µL. Después de 10 minutos de la aplicación de los tratamientos se administraron 50 µL del agente inductor del dolor nociceptivo que es una solución de formaldehído al 1% en el dorso de la pata posterior derecha. Los animales se volvieron a colocar en el cilindro para observar la conducta nociceptiva, esta se cuantificó como el número de sacudidas, lamida o mordisqueos de la pata inyectada durante periodos de 1 minuto cada cinco minutos hasta completar 60 minutos después de la inyección del agente inductor del dolor. La actividad antinociceptiva se considera como una disminución de las sacudidas.



Para la evaluación de los tratamientos se utilizaron cinco grupos compuesto por seis ratas cada uno, los extractos se administraron a tres grupos con dosis crecientes de 31.6, 56.2 y 100 µg/pata respectivamente disueltos en solución salina y dimetil sulfóxido (DMSO) al 5%. Otro grupo recibió diclofenaco (control positivo) a dosis de 100 µg/pata y el último grupo recibió solución salina+DMSO al 5% (fungió como vehículo).

### **6.5 Análisis estadístico**

Los resultados de las evaluaciones farmacológicas se expresan como la media de los valores  $\pm$  error estándar. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para identificar diferencias significativas entre los grupos estudiados. Así también se realizó una prueba adicional de Tukey para comparaciones múltiples. Los resultados con una  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## **7. Resultados y discusión**

### **6.2 Obtención de los extractos**

De 222 g de materia vegetal seco y molido de *Tradescantia zebrina* (incluyendo flores y tallo) se obtuvieron 3.20 g de extracto etanólico que representa un rendimiento de 1.76%.

### **6.3 Efecto antiinflamatorio**

En la figura 1 se muestran los resultados obtenidos de la evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* en el modelo del edema auricular inducido con aceite de crotón. Las orejas de los animales que recibieron solamente aceite de crotón (control negativo) desarrollaron un porcentaje de inhibición del edema de  $1.5 \pm 3.07$  % 4 horas después de la aplicación del aceite. Los animales del grupo vehículo (acetona) desarrollaron un porcentaje de inhibición del edema de  $2.5 \pm 1.07$  %; entre estos grupos los resultados fueron muy similares en las que estadísticamente no hubo diferencia significativa. Por otro lado, el grupo de animales que recibieron indometacina (2 mg/oreja) presentaron un porcentaje de inhibición del edema mayor siendo de  $66.033 \pm 0.39$  %.

Los grupos que recibieron la administración tópica del extracto hidroalcohólico de *Tradescantia zebrina* a las dosis de 1.77, 3.16 y 5.62 mg/oreja presentaron un porcentaje de inhibición del edema  $46.95\pm 3.9$ ,  $47.85\pm 8.69$  y  $39.57\pm 2.53$  % respectivamente. Tomando en cuenta estos resultados en la figura 1 se observa que la administración tópica del extracto hidroalcohólico de *Tradescantia zebrina* tiene actividad antiinflamatoria, sin embargo, no se observa que la actividad farmacológica sea dependiente a la dosis administrada.

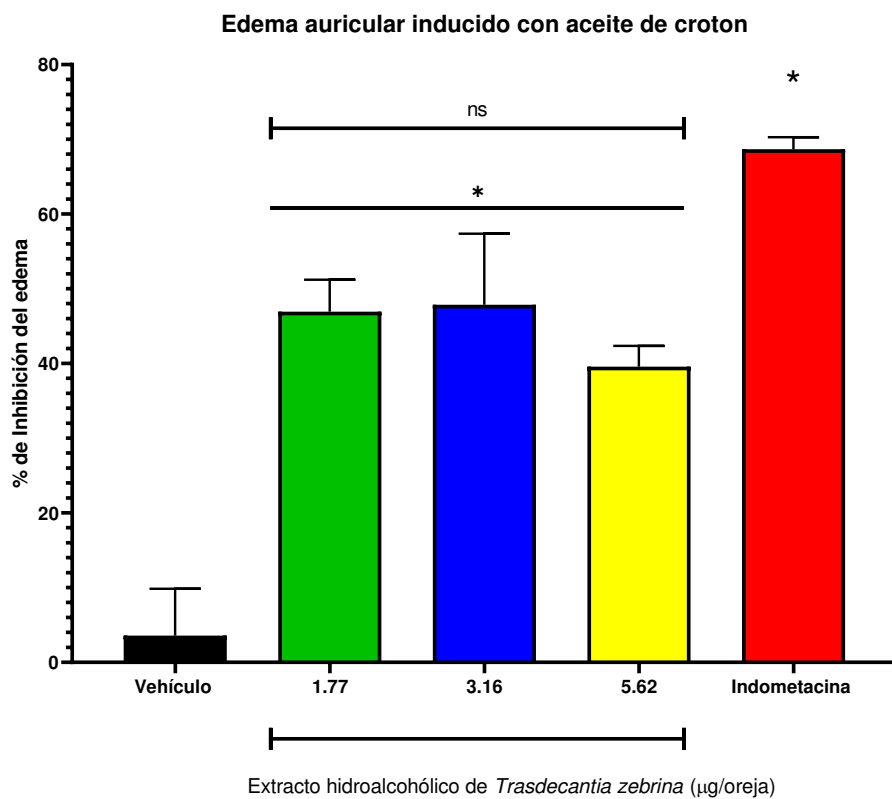


Figura 1. Porcentaje de inhibición en el modelo del edema auricular inducido con aceite de croton del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina*, indometacina y vehículo: \*= diferencia significativa con respecto al vehículo y ns= no significativa entre las dosis; la comparación se realizó conforme a las dosis; (n=6). Los datos están expresados como la media aritmética de los valores  $\pm$  el error estándar, análisis de varianza (ANOVA) para determinar las diferencias significativas entre los grupos y una prueba de Tukey para comparaciones múltiples

Como se describió, las dosis de 1.77, 3.16 y 5.62 mg/oreja presentaron un porcentaje de inhibición del edema  $46.95\pm 3.9$ ,  $47.85\pm 8.69$  y  $39.57\pm 2.53$  % respectivamente; una vez realizado las pruebas estadísticas descritas anteriormente y como se observa en la figura 1, no hay diferencia significativa entre las dosis, y de acuerdo con lo que describe Velázquez y colaboradores en el 2014 para este modelo se considera una moderada

actividad antiinflamatoria un porcentaje de inhibición del edema del 50-65% y, de acuerdo a Williamson y colaboradores en 1996, se considera un porcentaje de inhibición buena cuando es mayor al 65%.

Este modelo del edema auricular inducido con el aceite de crotón es ampliamente utilizado para evaluar los efectos antiinflamatorios de extractos y fracciones de productos naturales administradas por vía tópica, ya que se utiliza farmacológicamente para la causar inflamación de forma exógena proocada por un agente químico (el aceite de crotón) debido a que este afebte provoca hinchazón e irritación de la piel, debido a que este aceite está formado por glucósidos y resinas, las cuales al administrarse por vía tópica provoca la liberación de mediadores de tipo eicosanoides e induce la desgranulación de los mastocitos, provocando que la oreja del ratón crezca en masa e infiltre células inflamatorias lo que desencadena un incremento en el peso de la oreja del ratón (Nuñez et al., 2007). La inflamación inducida por el aceite de crotón se debe a que éste estimula la producción del ácido araquidónico mediante la activación de la fosfolipasa A2 (PLA2), lo que da como resultado la formación de un edema (Cho et al., 2001). Es por esto que los compuestos inhibidores de la biosíntesis o liberación de prostaglandinas, leucotrienos y fosfolipasas, o también fármacos antagonistas de sus respectivos receptores pueden disminuir el proceso inflamatorio previamente inducido (Núñez et al., 2007).

El grupo de indometacina (control positivo) se utilizó como referencia debido a que este fármaco pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's). Estos actúan sobre la inhibición competitiva y reversible de la enzima ciclooxigenasa, la cual si es bloqueada se inhibe la cascada de ácido araquidónico encargada de la síntesis de prostaglandinas (Pgs) las cuales están relacionadas con los procesos inflamatorios. Este fármaco es mayormente utilizado en este modelo ya que según del Arco (2015), este es el fármaco que reporta un mayor porcentaje de inhibición del edema con respecto a otros AINE's (Sebastián, 2002 & Del-Arco, 2015).

Con los resultados obtenidos en los porcentajes de inhibición descritos, el extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* tiene actividad antiinflamatoria y su efecto es independiente de la dosis.

La actividad antiinflamatoria que presenta el extracto hidroalcohólico de *Tradescantia zebrina* en este modelo según Alaba y colaboradores en (2014) se debe a la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides y saponinas, que están relacionados en la inhibición de la actividad de la 15-lipoxigenasa, que es una enzima clave en la respuesta oxidativa e inflamatoria, en este sentido hay evidencia de que los flavonoides son capaces de inhibir algunas enzimas proinflamatorias (Chan et al., 2020). Por otro lado, Butnariu y colaboradores en el 2022 describe que *Tradescantia zebrina* presenta compuestos como el  $\beta$ -sitosterol y algunos sesquiterpenos de baja polaridad por lo que para ser extraídos se tienen que usar disolventes pocos polares como cloroformo. Estos compuestos descritos poseen actividad antiinflamatoria por lo que se sugiere continuar realizando el mismo modelo de experimento con un extracto menos polar para determinar la evaluación de estos compuestos y otros de baja polaridad con posible actividad antiinflamatoria.

Teniendo estos resultados se puede suponer que el efecto farmacológico del extracto hidroalcohólico de *Tradescantia zebrina* podría tener una similitud al efecto de los principios activos tipo AINE'S, pues estos al inhibir la síntesis de los metabolitos del ácido araquidónico, disminuye la continuación de la respuesta inflamatoria, sin embargo, debido a la gran cantidad de moléculas involucradas en el proceso inflamatorio así como de las moléculas presentes en el extracto, sólo una molécula no podría ser responsable del efecto antiinflamatorio por lo que es importante tratar de aislar y purificar los compuestos responsables de la actividad farmacológica para así poder proponer sus posibles mecanismos de acción.

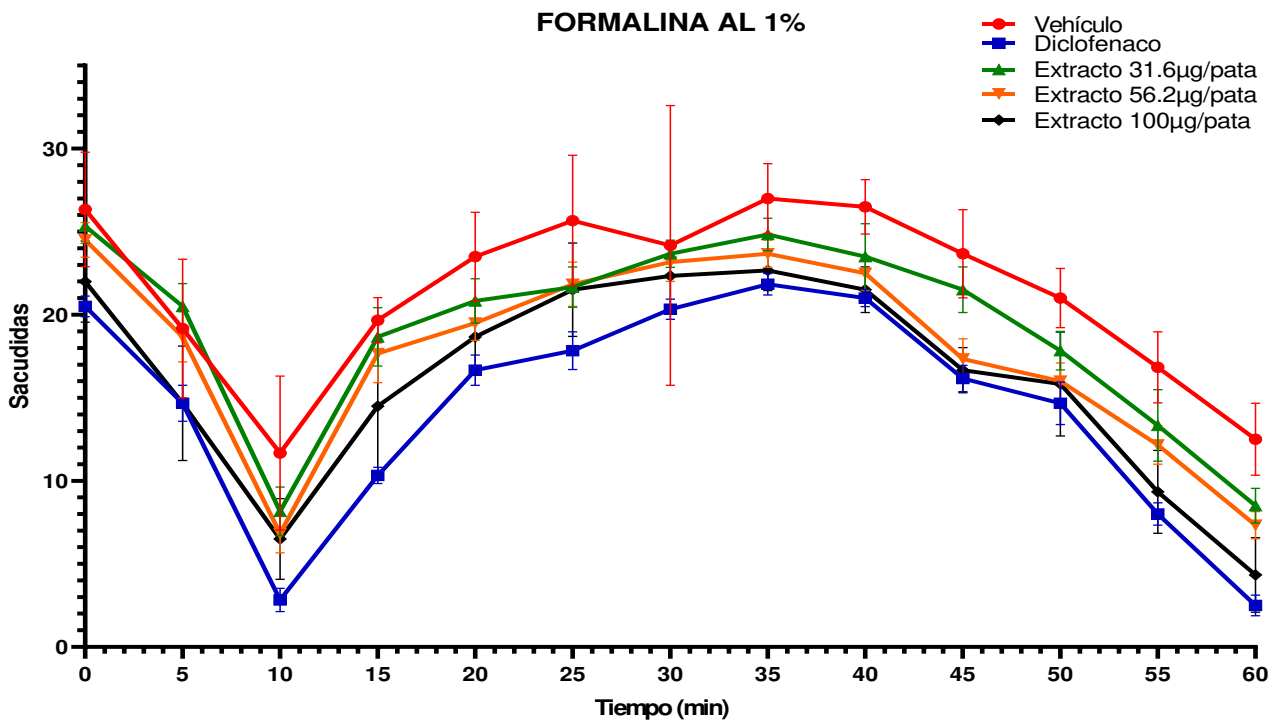
Sabiendo que la mayoría de los principios activos utilizados como antiinflamatorios también presentan actividad analgésica se evaluó la actividad antinociceptiva del mismo extracto hidroalcohólico en un modelo de la formalina al 1% en rata, esto para comprobar que el extracto tiene tanto como actividad antiinflamatoria como actividad antinociceptiva y así poder comprobar su uso en la medicina tradicional como agente analgésico, por lo

que los resultados de la evaluación de la actividad antinociceptiva se presentan a continuación.

#### **6.4 Efecto antinociceptivo**

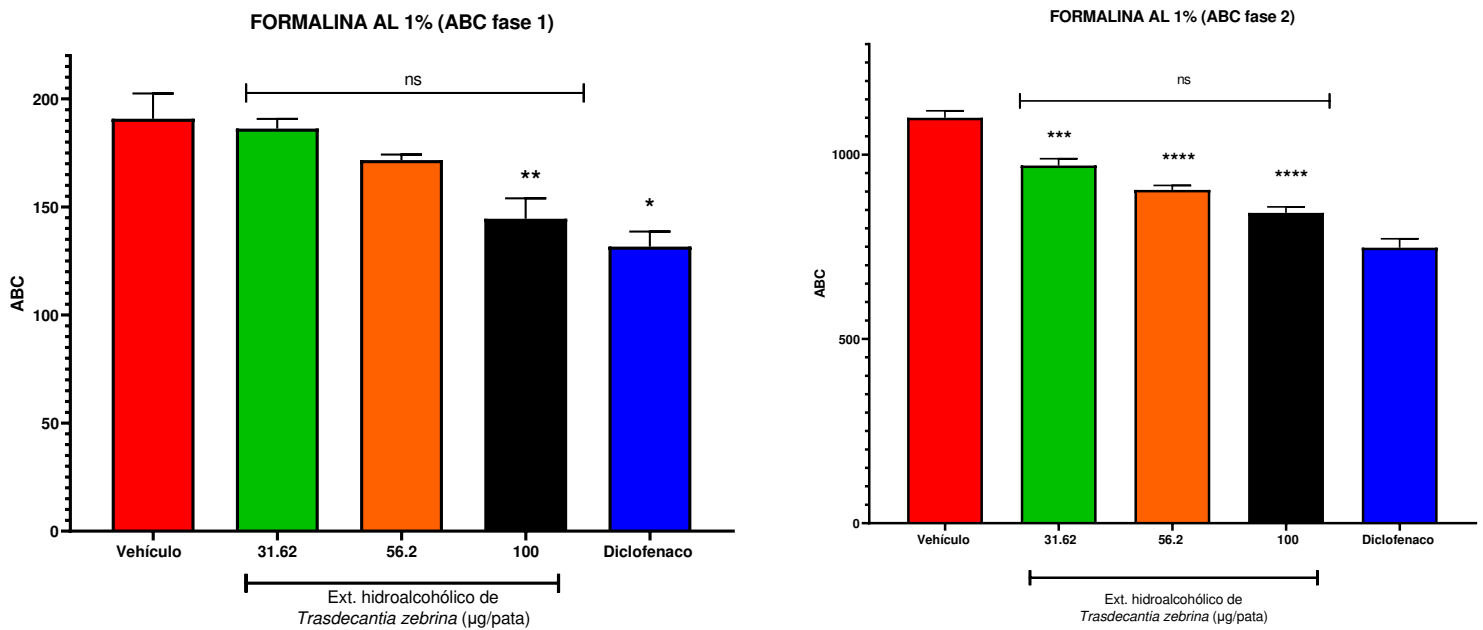
Para evaluar el efecto antinociceptivo se utilizó el modelo de la formalina al 1% en rata, con la inyección subcutánea del agente inductor del dolor se produce una respuesta dolorosa caracterizada por la sacudida de la pata inyectada. La disminución del número de sacudidas se interpreta como efecto antinociceptivo y esto al graficarlo se observa una respuesta bifásica, que es muy típica para este modelo, la primera fase se presenta entre el minuto cero y los diez minutos, esta fase también es llamada fase nociceptiva; la segunda fase, también llamada dolor inflamatorio se presenta a partir del minuto once y hasta los sesenta minutos después de la inyección del irritante. En la figura 2 se muestran los resultados obtenidos de los grupos evaluados: el grupo vehículo (Solución salina + DMSO al 5%), el grupo de referencia donde se utilizó diclofenaco a una dosis de 100 µg/pata y los grupos de extracto, en el que se utilizaron dosis de 31.6, 56.2 y 100 µg/pata. Se observa que la administración subcutánea del diclofenaco disminuyó el número de sacudidas en ambas fases del modelo en comparación con el grupo vehículo.

El extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* mostró una disminución del número de sacudidas, en especial la dosis de 100 µg/pata mostró tener efecto en ambas fases del modelo.



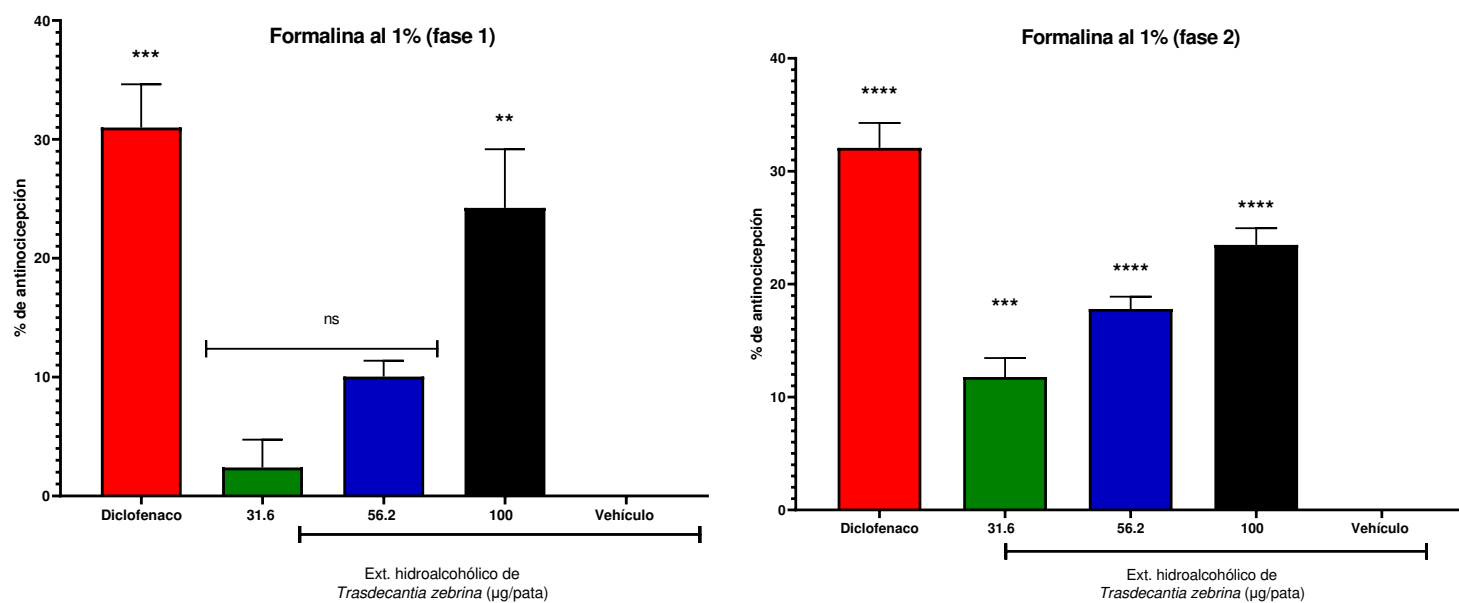
**Figura 2.** Curso temporal del efecto del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* a las de dosis de 31.6, 56.2 y 100 µg/pata, diclofenaco a una dosis de 100 µg/pata y vehículo (Sol. Salina + DMSO al 5%) en prueba de formalina al 1% en rata. Los datos son el promedio de 6 ratas ± error estándar

Posteriormente, para observar de mejor manera el efecto antinociceptivo se calculó y gráfico el área bajo la curva (ABC) de los cursos temporales en ambas fases del modelo, los resultados se muestran en la figura 3.



**Figura 3.** Área bajo la curva del número de sacudidas del grupo diclofenaco, vehículo, extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* en la prueba de formalina al 1% en rata. La fase 1 comprende de 0-10 minutos después de la administración de 50 µL de formalina al 1%. La fase 2 comprende después de los diez minutos hasta los 60 minutos. Los resultados están expresados como la media aritmética de los valores ± el error estándar de la media. n= 6. \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 con respecto al grupo vehículo y n/s entre las dosis. Se realizó una prueba de ANOVA de una vía para determinar diferencias significativas entre los grupos y una prueba de Tukey para comparaciones múltiples.

Después de obtener los datos del área bajo la curva (ABC) se calculó el porcentaje de antinocicepción. Los resultados se muestran en la figura 4. La administración subcutánea de 100 µg/pata de diclofenaco produjo un efecto antinociceptivo en ambas fases del modelo, en la fase de dolor nociceptivo y en la fase de dolor inflamatorio. Teniendo mayor porcentaje de antinocicepción en la fase 2, (31.00±3.32%). Los resultados de la evaluación del efecto antinociceptivo muestran que el extracto no tiene comportamiento dosis-efecto, esto es debido a que el efecto farmacológico que tiene el extracto no depende de las dosis



**Figura 4.** Efecto antinociceptivo del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* diclofenaco y vehículo en la prueba de formalina al 1% en rata. \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\*  $p < 0.0001$  con respecto al grupo vehículo; ns se realizó con respecto al extracto;  $n = 6$ ; se realizó una prueba de ANOVA de una vía para determinar diferencia significativas entre los grupos y una prueba de Tukey para hacer comparaciones múltiples.

En los resultados obtenidos en la prueba de la formalina al 1% se puede observar que la dosis del extracto que tuvo mayor efecto en ambas fases fue la de 100  $\mu\text{g/pata}$ , teniendo un porcentaje de antinocicepción del  $24.23 \pm 4.5 \%$  en la primera fase y  $23.47 \pm 1.34\%$  en la segunda fase. En la primera fase, esta dosis tuvo un efecto similar al efecto del diclofenaco; el diclofenaco tuvo un porcentaje de inhibición de  $31 \pm 3.32 \%$  en la primera fase y, haciendo la estadística correspondiente, no hubo diferencia significativa entre esta dosis y el diclofenaco en esta fase. Sin embargo, en la segunda fase el porcentaje de antinocicepción de la dosis de 100  $\mu\text{g/pata}$  ( $23.47 \pm 1.34$ ) disminuye y este porcentaje es igual al porcentaje de la dosis de 56.2  $\mu\text{g/pata}$  ( $17.79 \pm 0.99$ ), mostrando que entre estas dosis no hay diferencia significativa.

En la segunda fase, el tratamiento de referencia (diclofenaco) mostró un porcentaje de inhibición del  $23.47 \pm 1.34 \%$  siendo el tratamiento con mayor efecto en esta fase. Las dosis de 31.6 y 56.2  $\mu\text{g/pata}$  actuaron de la misma manera, no tuvieron diferencia



significativa. Las dosis de 56.2 y 100 µg/pata tampoco tuvieron diferencia significativa y finalmente la dosis de 31.6 y 100 µg/pata si hubo diferencia significativa. Esto muestra que la dosis de 100 µg/pata fue la que mejor actuó con respecto a las demás dosis en esta fase del modelo experimental.

En la prueba de formalina al 1% se presentan dos fases después de la administración de la formalina, como se describió, la primera fase es de 0-10 minutos donde se presenta un dolor neurogénico o nociceptivo debido a la irritación de los nociceptores por la formalina al 1%, entre ellos el canal de cationes de potencial de receptor transitorio, subfamilia A, miembro 1 (TRPA-1). En la segunda fase comprende de los 11-60 minutos donde se refleja un dolor de tipo inflamatorio, por lo que, en esta fase, las prostaglandinas (PGs), leucotrienos, citocinas, moléculas de adhesión son las que están implicadas porque estas moléculas sensibilizan las terminales nerviosas en el sitio de la lesión periférica o estímulo (Macías-Abraham, 2006).

El modelo de formalina al 1% es un modelo que es ampliamente utilizado ya que se utiliza para evaluar la manera en la que la rata responde a un dolor moderado y continuo (tónico) generado por el daño tisular, siendo este, el modelo del dolor que es más utilizado, algunos autores como Montes en el 2012, considera que el modelo de formalina al 1% refleja más fehacientemente algunos estados de dolor clínico que otros modelos utilizan estímulos mecánicos o térmicos que pueden causar más dolor y sesgo al animal (Montes et al., 2012).

El efecto antinociceptivo del diclofenaco se debe a que es un inhibidor de la COX-1, enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas (PGs) (Torres-López & Granados-Soto, 2001).

El grupo referencia (diclofenaco) se utilizó debido a que este fármaco pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S), este actúa sobre la inhibición competitiva y reversible de la enzima ciclooxigenasa, las cuales bloquean la cascada del ácido araquidónico que es encargada de la síntesis de prostaglandinas (PGs) presentando una acción antiinflamatoria, analgésica, así como antipirética. Por estas razones es también muy utilizado en modelos animales gracias a su mecanismo de acción; es también muy utilizado en este modelo de formalina al 1% ya que como se ha reportado en la literatura

este fármaco tiene gran efecto sobre los padecimientos que afectan al sistema musculoesquelético que se encuentra relacionado a sufrir dolor de tipo nociceptivo e inflamatorio los cuales se encuentran presentes en este modelo experimental (Alfaro & Davis, 2021).

El extracto hidroalcohólico de *Tradescantia zebrina* presentó actividad antinociceptiva y esto concuerda con lo reportado por Baghalpour y colaboradores en el 2021, en el que evaluaron el extracto etanólico presentando actividad antinociceptiva en este modelo animal, sin embargo estos autores llevaron a cabo algunas modificaciones del modelo, en donde administraron por vía oral los tratamientos, siendo dosis de 100 y 300 mg/kg teniendo así una respuesta dosis-dependiente, y comparando sus resultados con los resultados obtenidos en el presente trabajo, estos resultados no son dosis-dependiente, esto sugiere que la vía de administración cambia el efecto del extracto evaluado así como también el lugar de recolección de la planta puede interferir en la actividad farmacológica (Baghalpour, 2021).

## **7 Conclusiones**

El estudio de los productos naturales representa una fuente de nuevas moléculas que pueden contener diversos efectos y aplicaciones. Debido a que los problemas de salud en el mundo van en aumento es imperativo la búsqueda de nuevas terapias que estén dirigidas a las enfermedades con mayor preocupación o en su caso para tratar la sintomatología que estas provocan. Es importante retomar el uso de los productos naturales para la investigación y el descubrimiento de nuevas terapias farmacológicas aunado a que el uso de estos productos debe de ir acompañado de una buena relación ética para así evitar el uso indebido y la explotación de estos recursos, tanto como de los productos naturales como de los posibles usos de animales de laboratorio y residuos generados. También la investigación de los productos naturales puede reafirmar el uso tradicional que emplea la población como alternativa para distintas enfermedades o padecimientos, de esta manera por una parte se fortalece la cultura de la población, así como también el desarrollo científico.

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la aplicación tópica de extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* en un modelo de edema auricular inducido con aceite de croton en ratón así como también la administración por vía subcutánea de formalina al 1% en ratas comprueban el uso popular y tradicional de esta planta como un agente antiinflamatorio y antinociceptivo, esto es porque ambas actividades farmacológicas se comprobaron.

## **8 Recomendaciones**

Se recomienda fraccionar el extracto etanólico de *Tradescantia zebrina* para determinar en qué fracciones se encuentran los principales metabolitos secundarios que causan este efecto antiinflamatorio y antinociceptivo descrito. Así como también aislar y purificar el o los posibles compuestos encargados de estas actividades para así, posteriormente estandarizar el extracto activo.

De igual manera es necesario realizar otros modelos animales de dolor e inflamación para determinar algunos efectos farmacológicos que pueda tener este extracto, tales como edema plantar inducido con carragenina y la prueba de placa caliente. De esta forma se podría proponer un mecanismo de acción farmacológico de los metabolitos involucrados.

Con los resultados obtenidos se pudo determinar que algunos compuestos reportados que influyen en la actividad antiinflamatoria son los compuestos fenólicos, flavonoides y saponinas, pues se relacionan al inhibir la actividad de la 15-lipoxigenasa, que es una enzima clave en la respuesta oxidativa e inflamatoria. Por esta razón se recomienda evaluar la actividad antioxidante del extracto etanólico de *Tradescantia zebrina*.

## **9 Referencias**

Alaba, C. S. M & Chichioco-Hernandez, C. L. (2014). 15-Lipoxygenase inhibition of *Commelina benghalensis*, *Tradescantia fluminensis*,

- Tradescantia zebrina. Asian Pac J Trop Biomed. Vol. 4(3). Pp. 184-188. DOI: 10.1016/S2221-1691(14)60229-X
- Andrade-Cetto, A. (2009). Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, México. J. Ethnopharm. Vol. 122. Pp. 163–171. DOI: 10.1016/j.jep.2008.12.008
- Baghalpour, N., Ayatollahi, S. A., Naderi, N., Hosseinabadi, T., Taheri, Y., Bakhtiyari, J. M., Shinwari, Z. H., Khalil, A. T., Rad, J. S. (2021). Antinociceptive and Anti Inflammatory Studies on Tradescantia zebrina. Pak. J. Bot. Vol. 53 (1). Pp. 1-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.30848/PJB2021-1\(30\)](http://dx.doi.org/10.30848/PJB2021-1(30))
- Bataille, E., & Chausset, R. (1997). Pain: Bases Neurophysiologiques. Soins, 6-8
- Batlouni, M. (2010). Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 94, 556-563.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochemical pharmacology, 180, 114-147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
- Bort, R., Mace, K., Boobis, A., Gomez-Lechon MJ., Pfeifer, A., & Castell, J., (1999). Hepatic metabolism of diclofenac: role of human CYP in the minor oxidative pathways. Biochem Pharmacol. 58 (5): 787-96
- Butnariu, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Singh, L., Aborehab, N. M., & Cho, W. C. (2022). The pharmacological activities of Crocus sativus L.: a review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of its phytoconstituents. Oxidative medicine and cellular longevity, 2022.
- Carter, S., Becker, C., & Lilly, B. (2007). Perennials. The gardener's referencia. Timber Press.
- Chan, EWC., Lim, YY., Chong, KL., Tan, JBL. & Wong, SK. (2009). Propiedades antioxidantes de los tés herbales tropicales y templados. 2010. J of Food Compos Anal. 23:(2), 185-189. doi: 10.1016/j.jfca.2009.10.002

- Cho, J. Y., Nam, K. H., Kim, A. R., Park, J., Yoo, E. S., Baik, K. U., ... Park, M. H. (2001). In-vitro and in-vivo immunomodulatory effects of syringin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(9), 1287–1294. doi:10.1211/0022357011776577
- Conabio (1998). *La diversidad biológica de México: Estudio de País*. México.
- Covarrubias-Gómez, A. (2010). Lumbalgia: un problema de salud pública. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 33(S1), 106-109.
- Dash, G. K., Swe, M., Mathews, A. (2017). *Tradescantia zebrina: A Promising Medicinal Plant*. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 04 (10). Pp. 3498–3502. DOI: 10.5281/zenodo.1002941
- Del Arco, J. (2015). Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Farmacia profesional*, 29(1), 36-43.
- Dinarelli, C. (2010). Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*, 140(6), 935–950. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.04>
- DrugBank Online [actualizado 15 febrero 2022; Recuperado 29 de agosto del 2022]. Indomethacin: Uses, Interactions, Mechanism of Action. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00328>
- DrugBank Online [actualizado 20 febrero 2022; Recuperado 29 de agosto del 2022]. Diclofenac: Uses, Interactions, Mechanism of Action. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00586>
- El-Hawary, S. S., Mahmoud, I. I., Faisal, A. M., Osman, S. M., Sleem, A. A., Morsy, F. A., Sabry, M. M. (2020). Comparative HPLC-PDA-MS/MS Tentative Identification of Polyphenolics from the Leaf Extracts of Three Selected *Tradescantia* species and their In-Vivo Hepatoprotective Activity. *Trop J Nat Prod Res*. Vol. 4(11). Pp. 926-935. DOI: 10.26538/tjnpr/v4i11.15
- Espinosa-Moreno, J., Centurión-Hidalgo, D., Mayo-Mosqueda, A., Velázquez-Martínez, J. R. (2017). *Plantas aromáticas y medicinales tropicales con*

- potencial actividad antimicrobiana. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Villahermosa, Tabasco. Pp. 18-1
- Faden, R. B. (2008). The author and typification of *Tradescantia zebrina* (*Commelinaceae*). KEW BULLETIN VOL. 63. Pp. 679–680.
- FDA. Indocin IV (indometacina inyectable). Etiqueta de la FDA.
- Flórez, J. (2014). Farmacología Humana. Segunda Edición. Ediciones Científicas y Teóricas. Salvat. S.A. pp. 315-319
- Frei, B., Heinrich, M., Bork, P. M., Herrmann, D., Jaki, B., Kato, T., Kuhnt, M., Schmitt, J., Schühly, W., Volken, C., Sticher, O. (1998). Multiple screening of medicinal plants from Oaxaca, Mexico: ethnobotany and bioassays as a basis for phytochemical investigation. *Phytomedicine*. Vol 5(3). Pp. 177-186.
- Gábor, M. (2003). Modelos de inflamación aguda en el oído. *Protocolos de inflamación*, 129-137.
- Gallin, JI. (1989). Inflammation. Paul, WE. (Ed.) *Fundamental Immunology*. Raven Press, New York, 721-733
- Gallin, JI., Goldstein, IM., Snyderman, R. (1988). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York.
- García de Lorenzo y Mateos, A., López Martínez, J., & Sánchez Castilla, M. (2000). Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med. intensiva* (Madr., Ed. impr.), 353-360.
- García-Barreno, P., (2008). Inflamación: Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat. España. Vol. 102 (1) Pp. 91-159
- González, R., Martínez, M., García, E., & Guisado, R. (1994). El proceso inflamatorio.
- González-Bordés, R., Beltrán-Martínez, M., Olivares-García, E., & Barrilao-Guisado, R. (2010). El proceso inflamatorio. Universidad de Granada. España
- Guzmán López, K. N., Camas Acero, L. G., Espinel Núñez, N. N., & Ojeda Carpio, A. A. (2017). Panorámica sobre la indicación de los antiinflamatorios no

- esteroideos de uso regular en la práctica clínica reumatológica. *Revista Cubana de Reumatología*, 19(1), 0-0.
- Han, C. J., Akowuah, G. A., Shukkor, M. S. A., Biswas, A. (2021). Modulation of rat hepatic CYP3A4 activity by *Brassica oleracea*, *Hibiscus rosa sinensis*, and *Tradescantia zebrina*. *Biointerf Res Appl Chem*. Vol. 11 (1). Pp. 7453 – 7459. DOI: 10.33263/BRIAC111.74537459
- IASP. (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage:recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*.
- Jiménez, S.Á.A. 2017. Medicina tradicional. *Boletín CONAMED-OPS*. 13: 31-34.
- Koo, CH., Sherman, JW., Band, L & Goetzi, E. (1989). Molecular diversity of human leukocyte receptors. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leucotriene Res*.191 (19)
- Larsen, GL & Herison, PM. (1983). Mediators of inflammation. *Ann. Rev. Immunol*. 1983; 335 (1)
- Lázaro-Ibáñez, GG, Torres-López, JE, & Granados-Soto, V. (2001). Participación de la vía del canal de K<sup>+</sup> sensible al óxido nítrico-GMP cíclico-ATP en la acción antinociceptiva del ketorolaco. *Revista europea de farmacología* , 426 (1-2), 39-44.
- León Regal, M., Alvarado Borges, A., de Armas García, J., Miranda Alvarado, L., Varens Cedeño, J., & Cuesta del Sol, J. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. *Finlay*, 5(1), 47-62.
- Lucas, S., (2016). La farmacología de la indometacina. *Dolor de cabeza*. 56(2):436-56. Doi: 10.1111/cabeza.12769. Epub.
- Macías Abraham, C. (2006). Moléculas de adhesión: Importancia en la respuesta inmune e inflamatoria. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 22(2), 0-0.

- Montes, J., Pacheco, K., Figueroa, J., Inga, V., Ortega, Y., Flores, C., Acosta, E., Torres, V. & Salazar, A. (2012). Análisis de la actividad antiinflamatoria y analgésica aguda de la metformina mediante el Test de Formalina. *Rev Horiz Med*, 12(2).
- Núñez, Y., Montero, C., Agüero, S. & Muñoz, A. (2007). Efecto Antiinflamatorio Preclínico del Polvo Seco de *Caléndula officinalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(4), 548-552. ISSN 0326-2383
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2013. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional. 2014-2013. Organización Mundial de la Salud.
- Ortega, A., Roca, A., & Micó, J. (2002). Modelos animales de dolor. Una visión crítica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 447-453.
- Ortiz-Pereda, V., López, M., Arroita, A., Aguilera, L., Azkue, J., Torre-Mollinedo, F., & Isla-Baranda, A. (2007). Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*, 104(4), 148-155.
- Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 33-37.
- Pulsan, A., García-Collado, M., Fernández-Ortega, M., Torres-Quiala, M., (2015). Fitoterapia y apiterapia en la obra de José Martí. *Revista Información Científica* 92(4):945-55
- Ramírez-Cárdenas, A., Isaza-Mejía, G., Pérez-Cárdenas, J. E. (2013). Especies Vegetales Investigadas por sus Propiedades Antimicrobianas, Inmunomoduladoras e Hipoglicemiantes en el Departamento de Caldas (Colombia, Sudamérica). *Biosalud*. Vol. 12(1) Pp. 59 – 82.
- Renda, G. Z. (2010). Aspirin-triggered lipoxin in patients treated with aspirin and selective vs. nonselective COX-2 inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 303-306



- Rhen, T., & Cidlowski, J. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1711-1723
- Ribeiro, D. B. C., Fabricante, J. R., Albuquerque, M. B. (2014). Bioinvasion of *Tradescantia zebrina* Heynh. (Commelinaceae) in uplands, State of Paraíba, Brazil. *Braz J of Biol Sci*. Vol. 1(1). Pp. 1-10.
- Robbins, S., Waked, E., & Rappel, R. (1995). Ankle taping improves proprioception before and after exercise in young men. *British journal of sports medicine*, 29(4), 242–247. <https://doi.org/10.1136/bjism.29.4.242>
- Sánchez-Chino, X. M., Ruíz-Ruíz, J. C., Salazar-Vega, M., Mendez-Flores, O., Olivio-Vidal, Z. E. (2011) Compuestos Fenólicos y Actividad Antiinflamatoria in vitro, de Extractos de *Tradescantia zebrina*. Disponible en Martínez- Herrera, J., Hernández-Hernández, C. *Investigaciones Científicas y Agrotecnológicas para la Seguridad Alimentaria*. INIFAP, Tab, México. Año 1 (1). Pp. 451-457.
- Santacana, Rillo, E., Aliaga, Font, L., Catalá, Puigbó, E., Serra, Seguí, R. & Castro-Fernández A. (1992). Analgésicos opiáceos en el dolor agudo. Aliaga Font L (Ed) *Monografías Europharma*. Vol II. 141-163.
- Schacke, H., Docke, WD., & Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* ;96: 23 – 43
- Sebastián, J. (2002). Gastropatía por AINE. Efectos adversos. *Farmacia profesional*, 16 (7), 48-53.
- Serna, A. V. (1998). Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIa): farmacocinética y farmacodinámica de los analgésicos opioides. *Anales españoles de pediatría: Publicación oficial de la Asociación Española de Pediatría (AEP)*, 48(4), 429-440.
- Serra, H., Roganovich, J. & Rizzo L. (2012). Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *MEDICINA* ,72 (2), 0 ISSN 025-7680

- Summ, O., & Evers, S. (2013). Mechanism of action of indomethacin in indomethacin-responsive headaches. *Current pain and headache reports*, 17(4), 327. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0327-x>
- Susunaga, A. (2014). Estudio químico biodirigido del efecto antiinflamatorio de *Senna villosa* (Miller) H.S. Irwin & Barneby (Leguminosae) en el edema de la oreja inducido por TPA. Tesis de doctorado. Universidad Autónoma Metropolitana.
- Tan, J. B. L & Kwan, Y. M. (2020). The biological activities of the spiderworts (*Tradescantia*). *Food Chemistry*. Vol. 317 (126411). Pp. 1-10. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.126411
- Thomford N., Senthebane D., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., & Dzobo, K. (2018). Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>
- Torres López, J. E., & Granados Soto, V. (2001). Participación de las ciclooxigenasa-1 en el dolor inflamatorio. *Universidad y Ciencia*.
- Velázquez, C., Cariño, R., Gayosso, J., Ortiz, M., Arciniega, M., Altamirano, D., Jiménez, L. & Bautista, M. (2014). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Geranium bellum* and its isolated compounds. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 506. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-506>
- Williamson, E., Okpako, D. & Evans, F. (1996). Selección, Preparación y Evaluación Farmacológica de Material Vegetal, Tomo 1 (Vol. 1). John Wiley & Sons
- Woolf, P., (1995). Humoral tea leaves: What's at the bottom of the cup? *Crit Care Med*. 23: 1.943-1.944
- Woolf, C. (2010). What is this thing called pain? *The Journal of Clinical Investigation*, 3742-3744.

Yaster, M., Maxwell, L. (1993). Opioids agonists and antagonists. En Pain in infants, childrens and adolescents. Schechter NL, Berde CB and Yaster M. (Eds) Williams & Wilkins. Baltimore. 1993; págs. 145-17.