

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA**



**DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E
INTERACCIÓN DE EXTRACTOS DE LA PLANTA KISWARA (*Buddleja
coriácea* Rémy) CON DEXAMETASONA, MEDIANTE LOS ENSAYOS DE
EDEMA PLANTAR Y AURICULAR EN MODELO MURINO**

Postulante:

GLADYS BRENDA SIÑANI CALLISAYA

**TESIS DE GRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIATURA EN
BIOQUÍMICA**

**LA PAZ – BOLIVIA
2009**

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA**



**DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA E
INTERACCIÓN DE EXTRACTOS DE LA PLANTA KISWARA (*Buddleja
coriácea* Rémy) CON DEXAMETASONA, MEDIANTE LOS ENSAYOS DE
EDEMA PLANTAR Y AURICULAR EN MODELO MURINO**

Postulante:

GLADYS BRENDA SIÑANI CALLISAYA

Asesores:

**EDUARDO GONZALES DAVALOS *Ph. D.*
LUIS NÉSTOR APAZA TICONA *M. Sc.***

**TESIS DE GRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIATURA EN
BIOQUÍMICA**

**LA PAZ – BOLIVIA
2009**

La vida es una oportunidad, aprovéchala,

La vida es belleza, admírala,

La vida es beatitud, saboréala,

La vida es un sueño, hazlo realidad,

La vida es un reto, afróntala,

La vida es un juego, júégalo,

La vida es preciosa, cuídala,

La vida es riqueza, consérvala,

La vida es amor, gózala,

La vida es un misterio, desvéla,

La vida es promesa, cúmplela,

La vida es tristeza, supérala,

La vida es un himno, cántalo,

La vida es un combate, acéptalo,

La vida es una tragedia, doméñala,

La vida es felicidad, merécela,

La vida es vida, defiéndela.

Madre Teresa

A mis padres: Javier y Rufina

A mi pequeña hija Nayeli

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the anti-inflammatory activity of extracts of the species *Buddleja coriacea* Remy, in addition to its combination with anti-inflammatory drug dexamethasone through preclinical models.

We initially determined the presence of phenolic compounds in the extracts: hydroalcoholic and dichloromethane/hydroalcoholic of *Buddleja coriacea* R., by qualitative tests, which identified terpenes, alkaloids, saponins, tannins and flavonoids in air parts of the species.

Subsequently, the effect of inhibiting inflammation in a dose of both extracts 3g/kg, in addition to its interaction with dexamethasone, using the atrial edema model of which were 21.39% and 31.02% inhibition respectively, presenting a dexamethasone 63.34 % inhibition of inflammation, but when drug interacts extract and is 53.72% and 45.63% respectively, which are statistically significant compared to negative control ($p < 0.05$).

The results of inhibition of inflammation in the edema model plant after 7 hours with the hydroalcoholic extract and Dichloromethane/hydroalcoholic of *Buddleja coriacea* R. were 12.03% and 14.19%, data were significant compared with the negative control, in the case of interactions with dexamethasone extracts were 20.60% and 29.83% respectively were both significant, dexamethasone revealed a 31.34% inhibition inflammation of this result is significant ($p < 0.05$).

Keywords: *Buddleja*, antiinflammatory, inhibition, interaction.

RESUMEN

El propósito del presente trabajo fue el evaluar la actividad antiinflamatoria de extractos de la especie *Buddleja coriácea* R. (Kiswara), además de su combinación con el fármaco antiinflamatorio dexametasona, mediante modelos preclínicos. Porque esta especie es empleada en la medicina tradicional para patologías inflamatorias.

Inicialmente se determino la presencia de compuestos fenólicos en los extractos: Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R., mediante pruebas cualitativas, donde se identificaron terpenos, alcaloides, saponinas, taninos y flavonoides presentes en las hojas de la especie.

Posteriormente se evaluó el efecto de inhibición de inflamación en el modelo de edema auricular a dosis de 3g/Kg de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico, además de su interacción con dexametasona donde se obtuvieron 21.39% y 31.02% de inhibición respectivamente, mientras que la dexametasona presento un 63.35% de inhibición pero cuando interacciona con los extractos presenta 45.64% y 68.08% de inhibición respectivamente, siendo estos estadísticamente significativos con respecto al control ($p < 0.05$).

Los resultados de inhibición de inflamación en el modelo de edema plantar al cabo de las 7 horas de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R. fueron 12.03% y 14.19%, datos que resultaron ser significativos respecto al grupo control, en el caso de las interacciones de los extractos con dexametasona se obtuvieron 21.95% y 28.04% de inhibición respectivamente, ambos resultaron ser significativos, la dexametasona revelo un 55.9% de inhibición de inflamación siendo este significativo con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

Palabras Clave: *Buddleja*, antiinflamatorio, inhibición, interacción.

ABREVIATURAS

AINE = Antiinflamatorio no esteroideo
AIE = Antiinflamatorio esteroideo
EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
COX = Ciclooxygenasa
COX 1 = Ciclooxygenasa 1
COX 2 = Ciclooxygenasa 2
cm. = Centímetro
° C = Grados centígrados
D = Extracto Diclorometano
DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico
DL₅₀ = Dosis Letal Media
FDA = Administración de drogas y alimentos
FCFB = Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas
g = Gramos
H = Extracto Hidroalcohólico
h = Hora
Kg = Kilogramos
LOX = Lipoxigenasa
M = Mezcla de los extractos (D, DH y H)
mg = Miligramos
mL = Mililitro
mm = Milímetro
Nm = Nanómetro
PKC = Proteína cinasa C
qp = Químicamente puro
Rf = Razón de frente
SEM = Media del error estándar
spp. = especie no identificada
TPA = 12 – o – Tetradecanoil Forbol – 13 Acetato
uL = Microlitro
UV = Ultravioleta
Δ = Delta

Agradecimientos

Este estudio fue realizado gracias al apoyo de los siguientes proyectos “Plantas medicinales como recurso terapéutico en Bolivia: Etnobotánica, Química y Farmacología” financiado por el PCI –AECID; “Aplicación de tecnología fitofarmacéutica en el desarrollo de una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades articulares a base de extractos” financiado por el programa IDH – UMSA; “Recuperación, revalorización y potenciación de la flora medicinal y la medicina tradicional de la provincia Muñecas para la atención primaria de salud” financiado por el programa UMSA – ASDI/TB – BRC.

Agradecimientos

A las personas que hicieron realidad mi sueño, mis padres por su apoyo incondicional, lleno de amor y sabiduría. A mi hermana Virginia y mi cuñado Augusto gracias a ustedes por todo lo que han hecho por mi en estos años por compartir los momentos de agobio, alegrías y responsabilidades tanto en mis ausencias...

A mi querida hija Nayeli a quien considero el pilar fundamental de mi vida. A toda mi familia, gracias por su entrega, ayuda y cariño.

A los que considero como dos más de mis hermanos Luis y Dafy por enseñarme a luchar por lo que quiero.

A mis asesores de Tesis al Doctor Eduardo González D. y el Doctor Luis Apaza T., por su colaboración desinteresada en el presente trabajo.

Al Doctor Juan Luis Arias, Doctor Tito Estévez y Doctor Arturo Mallea por la orientación que me dieron para la culminación de mi tesis.

A todos mis compañeros y amigos de laboratorio por esos buenos momentos compartidos, gracias a todos, los que están y los que no. Gracias de forma especial a: Ana Paula, Benigno, Carlos, Edwin, Giovanna, Guido, Juan José, Karina, Luz, Mery, Martín, Patricia, Pilar, Rolando, Salome y Zonilda, por ser tan especiales y convertir el laboratorio en una gran familia, por los buenos momentos, por todo lo que he recibido y su apoyo.

Al Instituto de Investigaciones Fármaco – Bioquímicas, por la disposición de sus instalaciones para la realización de esta tesis.

Agradecer de todo corazón (aunque no haya suficientes palabras) a todas las personas que se han cruzado en mi camino, apoyándome.

A ti, por que hacer que todo esto sea posible, por que, todo esta en tus manos...

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
ABSTRACT.....	5
RESUMEN.....	6
ABREVIATURAS.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	8
1. INTRODUCCION.....	18
2. JUSTIFICACION.....	20
3. MARCO TEORICO.....	22
3. 1. INFLAMACION.....	22
3. 1. 1. DEFINICION DE INFLAMACION.....	22
3. 1. 2. SIGNOS CLINICOS DE LA INFLAMACION.....	24
3. 1. 3. CLASIFICACION DE INFLAMACION.....	25
3. 1. 4. INFLAMACION AGUDA.....	26
3. 1. 4. 1. MIGRACIÓN LEUCOCITARIA.....	26
3. 2. TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN PROCESOS INFLAMATORIOS.....	28
3. 2. 1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	29
3. 2. 2. ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS.....	29
3. 2. 3. DEXAMETASONA.....	31
3. 2. 3. 1. Mecanismo de acción.....	31
3. 2. 3. 2. Propiedades Farmacodinámicas.....	31
3. 2. 3. 3. Propiedades Farmacocinéticas.....	32
3. 2. 3. 4. Efectos Adversos.....	32
3. 2. 3. 5. Interacciones con otros medicamentos.....	33
3. 3. PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA.....	33
3. 4. <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	34
3. 4. 1. Clasificación Taxonómica.....	35
3. 4. 2. Habitud.....	35
3. 4. 3. Descripción Botánica.....	35

3. 4. 4. Composición Química.....	36
3. 4. 5. Distribución.....	37
3. 4. 6. Formas de utilización.....	38
3. 4. 7. Usos Etnobotánicos y Farmacológicos.....	39
3. 5. INTERACCIONES DE PLANTAS CON FARMACOS.....	40
4. OBJETIVOS.....	43
4. 1. OBJETIVO GENERAL.....	43
4. 2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	43
5. DISEÑO METODOLOGICO.....	45
6. MATERIAL Y METODOS.....	46
6. 1. PROCESAMIENTO EXTRACTOS DE <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	46
6. 1. 1. RECOLECCION DE LA ESPECIE VEGETAL.....	46
6. 1. 2. PREPARACION DE EXTRACTOS DE <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	46
6. 1. 2. 1. EXTRACTO HIDROALCOHOLICO de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	46
6. 1. 2. 2. EXTRACTO DICLOROMETANICO/HIDROALCOHOLICO de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	47
6. 1. 3. SREENING FITOQUIMICO.....	47
6. 1. 3. 1. Taninos.....	48
6. 1. 3. 1. 1. Reacción de Stiasny.....	48
6. 1. 3. 1. 2. Reacción de la antipirina.....	48
6. 1. 3. 2. Saponinas.....	48
6. 1. 3. 3. Flavonoides.....	49
6. 1. 3. 4. Alcaloides.....	49
6. 1. 3. 5. Terpenoides.....	49
6. 1. 3. 6. Sales de hierro y nitrito sódico.....	50
6. 1. 4. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.....	50
6. 2. ENSAYOS EXPERIMENTALES <i>IN VIVO</i>.....	51
6. 2. 1. ANIMALES DE EXPERIMENTACION.....	51
6. 2. 2. DOSIS LETAL MEDIA.....	52

6. 2. 3. MODELO DE INFLAMACION AGUDA (EDEMA AURICULAR PRODUCIDO POR ACEITE DE CROTON).....	52
6. 2. 4. MODELO DE INFLAMACION AGUDA (EDEMA PLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA).....	54
7. ANALISIS DE DATOS.....	55
8. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	56
8. 1. RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS DE <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	56
8. 2. SCREENING FITOQUIMICO.....	56
8. 3. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.....	58
8. 4. ENSAYOS EXPERIMENTALES <i>IN VIVO</i>.....	63
8. 4. 1. DOSIS LETAL MEDIA.....	63
8. 4. 1. 1. Dosis Letal Media del extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	63
8. 4. 1. 1. Dosis Letal Media del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	64
8. 4. 2. EDEMA AURICULAR INDUCIDO POR ACEITE DE CROTON.....	66
8. 4. 3. EDEMA PLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA.....	71
9. CONCLUSIONES.....	85
10. RECOMENDACIONES.....	87
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	89
ANEXOS.....	105
FOTOGRAFIAS.....	106

INDICE DE TABLAS

Nº	Pág.
1. Ejemplos de enfermedades inflamatorias.....	23
2. Principales usos etnobotánicas y farmacológicos de la especie <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	39
3. Rendimiento de extracto Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	56
4. Screening Fitoquímico de los extractos (Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico) de la especie <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	57
5. Muerte o supervivencia de los animales administrados con el extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	63
6. Muerte o supervivencia de los animales administrados con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	64
7. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de <i>Buddleja coriácea</i> R.; dexametasona 4 mg/Kg. según el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón.....	67
8. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de <i>Buddleja coriácea</i> R.; dexametasona 4 mg/Kg; interacciones de dexametasona con extractos de <i>Buddleja coriácea</i> R. según el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón.....	70
9. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos (Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg) de <i>Buddleja coriácea</i> R.; dexametasona 4 mg/Kg. según el modelo de	

edema	plantar	inducido	por	
carragenina.....				74
10. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos				
(Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg) de				
<i>Buddleja coriácea</i> R.; dexametasona (4 mg/Kg); interacciones de				
dexametasona con extractos de <i>Buddleja coriácea</i> R. según el				
modelo de edema plantar inducido por				
carragenina.....				81

INDICE DE FIGURAS

Nº	Pág.
1. Esquema del proceso inflamatorio.....	25
2. Cascada de migración leucocitaria.....	27
3. Mecanismo de acción de los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.....	30
4. Estructura química de Buddlenoide A.....	36
5. Estructura química de Buddlenoide B.....	37
6. Porcentaje de inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy; Dexametasona 4 mg/Kg según el modelo de edema auricular inducido por aceite de croton.....	66
7. Porcentaje de inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de <i>Buddleja coriácea</i> R.; Dexametasona 4 mg/Kg; Interacciones de dexametasona con extractos de <i>Buddleja coriácea</i> R. según el modelo de edema auricular inducido por aceite de croton	68
8. Porcentaje de inflamación de los extractos (Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg.) de <i>Buddleja coriácea</i> R.; dexametasona (4 mg/Kg) según el modelo de edema plantar inducido por carragenina.....	72
9. Porcentaje de inflamación de los extractos (Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg.) de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy; dexametasona (4 mg/Kg); interacciones de dexametasona con extractos de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy según el modelo de edema plantar inducido por carragenina.....	77

INDICE DE FOTOGRAFIAS

Nº	Pág.
1. Placas cromatográficas de extractos de <i>Buddleja coriácea</i> Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de <i>Buddleja coriácea</i> R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; H = Extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H).....	58
2. Placas cromatográficas de extractos de <i>Buddleja coriácea</i> Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de <i>Buddleja coriácea</i> R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; H = Extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H) Visualizadas con una lámpara de Luz Ultravioleta, longitud de onda 254 nm.....	59
3. Placas cromatográficas de extractos de <i>Buddleja coriácea</i> Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de <i>Buddleja coriácea</i> R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; H = Extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H) Visualizadas con una lámpara de Luz Ultravioleta, longitud de onda 365 nm.....	60
4. Placas cromatográficas de extractos de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de <i>Buddleja coriácea</i> R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; H = Extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H) Visualizadas con un Revelador Químico: Ácido Sulfúrico al 5%.....	61
5. Especie vegetal <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	106

6. Frascos de maceración de los extractos: Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	106
7. Equipo de rota-evaporación.....	107
8. Equipo de liofilización.....	107
9. A. Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy, B. Extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> Rémy.....	108
10. Jaulas de mantenimiento de ratones.....	108
11. Administración intraperitoneal a ratones.....	109
12. Administración en la superficie plantar del ratón.....	109
13. Administración tópica en edema auricular.....	110
14. Edema auricular inducido por aceite de crotón.....	110
15. Medición de edema plantar en ratones.....	111

1. INTRODUCCION.

La inflamación es común en casi todas las enfermedades que implican un daño microbiológico, químico o físico a tejidos vivos. La inflamación aguda es la respuesta microcirculatoria al daño; donde los principales signos clínicos son: calor, enrojecimiento, dolor, tumefacción y pérdida de función (en algunos casos).

Entre los cambios microcirculatorios están la vasodilatación arteriolar, el aumento de la permeabilidad de las vénulas, la formación de líquido edematoso y el desplazamiento de leucocitos al lugar de la lesión.

Este proceso de inflamación, es una respuesta de protección del organismo y de homeostasis, sin embargo, si la lesión causante del proceso persiste, la inflamación puede volverse crónica, pudiendo existir destrucción tisular y formación de tejido fibroso (Tang *et al*, 2006).

En algunas de sus múltiples formas y manifestaciones, la inflamación se esconde tras la causa más importante de muerte en el mundo actual. Además, representa una característica permanente de muchas otras enfermedades que pueden no ser mortales pero que, sin embargo, provocan grandes sufrimientos e incapacidad, que puede transcurrir hacia una situación crónica que suele dar lugar a enfermedades degenerativas como la inflamación se oculta detrás de la artritis reumatoide, las cardiopatías reumáticas, acné, psoriasis, arteriosclerosis, enfermedades hepáticas, renales crónicas entre otras (Cascales *et al*, 2007).

La utilización de tratamientos alternativos en problemas inflamatorios, particularmente el uso de plantas medicinales, es una práctica muy extendida en todo el mundo que está aumentando considerablemente en lo

últimos años (Centro de Farmacovigilancia de Navarra, 2004). Y los metabolitos que contienen las plantas medicinales pueden interaccionar con otros, bien sean de plantas o bien de medicamentos (Stockley, 2004). Estas interacciones son exactamente del mismo tipo que las interacciones entre los fármacos, pudiendo ser por tanto de carácter farmacodinámico o farmacocinético y los efectos que se van a producir serán sinérgicos, antagónicos, disminuirán o aumentarán el metabolismo. (Fugh – Berman, 2000).

2. JUSTIFICACION.

A pesar de la potente acción antiinflamatoria que le es atribuida, a los fármacos antiinflamatorios estos compuestos presentan una alta incidencia de efectos adversos y algunos, incluso, no logran modular la inducción de ciertas citocinas proinflamatorias. Por esta razón una fuente importante de productos con interés farmacológico lo constituyen los productos naturales y en tal sentido, la búsqueda de principios activos con posible acción antiinflamatoria, ha estado dentro de las prioridades de quienes investigan en este campo (Garrido, 2005).

Desde hace algunos años, tanto países altamente desarrollados como aquellos países subdesarrollados con escasos recursos económicos, han retomado y desarrollado el uso de las plantas medicinales con fines terapéuticos en lo que se ha llamado la Revolución Verde de la Medicina. (García L., *et al* 2002).

Las plantas contienen múltiples componentes químicos que se pueden clasificar como activos porque provocan diversos efectos o respuestas en el organismo, el perfil que los describe es referido como actividad biológica. En el contexto del uso tradicional de plantas medicinales, en general se propone que la actividad deriva de las combinaciones químicas presentes en la planta en su forma natural, en vez de considerar un componente específico como el responsable de la actividad biológica o de los beneficios atribuidos. (Sáenz, 2003). Se comportan como verdaderos fármacos ya que sus componentes pueden tener una actividad biológica en humanos (Tres, 2006).

En este sentido, se destacan numerosos estudios realizados de plantas con actividad antiinflamatoria, entre ellos se tiene: “Actividad antiartrítica del

jarabe de *Allium sativum* L” (Tillan *et al*, 2007); “Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita* L.”(Sartori; *et al*, 2003) “Actividad antiinflamatoria de *Eugenia jambos* en ratas” (Cruz, 2001); *Piper auritum* H.B.K. (Caisimun de Anís) (Vega, 1999); “Actividad Antiinflamatoria” (Gonzáles, 1998).

Por otro lado, una gran mayoría de especies vegetales tradicionales en La Paz presentan propiedades antiinflamatorias, sin embargo la mayoría no cuenta con información científica que avale esta propiedad (Girault, 1987). Por lo tanto, el trabajo de investigación se enfocó en el estudio de la especie vegetal *Buddleja coriácea* Rémy (Kiswara) utilizada en la medicina tradicional Boliviana, por el empleo milenario en patologías relacionadas con procesos inflamatorios (Vandebroek *et al*, 2003) y la posible interacción con el fármaco dexametasona con actividad antiinflamatoria.

3. MARCO TEORICO.

3. 1. INFLAMACION

3. 1. 1. DEFINICION DE INFLAMACION

Entre las enfermedades que se manifiestan en la población mundial, las que involucran procesos inflamatorios representan un importante grupo. La mayoría de las infecciones ocurridas involucran procesos inflamatorios como respuesta natural ante traumas físicos y alergias, las que en muchos casos incapacitan a quienes la padecen, en determinadas enfermedades infecciosas importantes, la respuesta inflamatoria puede causar más daño que el agente agresor (Garrido, 2005) (Tabla N° 1).

TABLA N° 1. Ejemplos de enfermedades inflamatorias

Enfermedades en las que la inflamación juega una papel patogénico importante	
Anafilaxis	Gota
Artritis reumatoide	Lupus eritematoso
Asma	Osteoartritis
Aterosclerosis	Pénfigo
Colitis ulcerosa	Psoriasis
Dermatitis atópica	Rechazo xenoinjerto
Enfermedad de Alzheimer	Sarcoidosis
Enfermedad de Crohn (enteritis regional)	Síndrome Isquemia - reperfusión
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica(EPOC)	Síndrome Fiebre periódica
Esclerosis múltiple	Tiroiditis de Hashimoto
Espondilitis anquilosante	Vasculitis
Enfermedad de origen infeccioso en las que la inflamación contribuye a la patología tanto como la toxicidad bacteriana	
Disentería bacteriana	Lepra (forma tuberculoide)
Enfermedad de Chagas	Meningitis neumocócica o neisserica
Filariasis	Neumonitis fibrosa quística
Gastritis por <i>H. pilory</i>	Neumonía viral
Glomerulonefritis post - estreptocócica	Sepsis
Hepatitis C	Tuberculosis
Enfermedades de origen diverso en las que la fibrosis post - inflamatoria es una causa principal de patología	
Cirrosis hepática (alcohólica o vírica)	Fibrosis pulmonar post - irradiación
Esquistosomiasis	Fibrosis pulmonar inducida por bleomicina
Fibrosis pulmonar idiopática	Rechazo crónico alogénico

Como consecuencia, existe una gran necesidad de descubrir y desarrollar nuevos agentes antiinflamatorios más seguros y eficaces (Díaz *et al*, 2008).

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular (p. Ej., los microorganismos patógenos, las toxinas) y de las

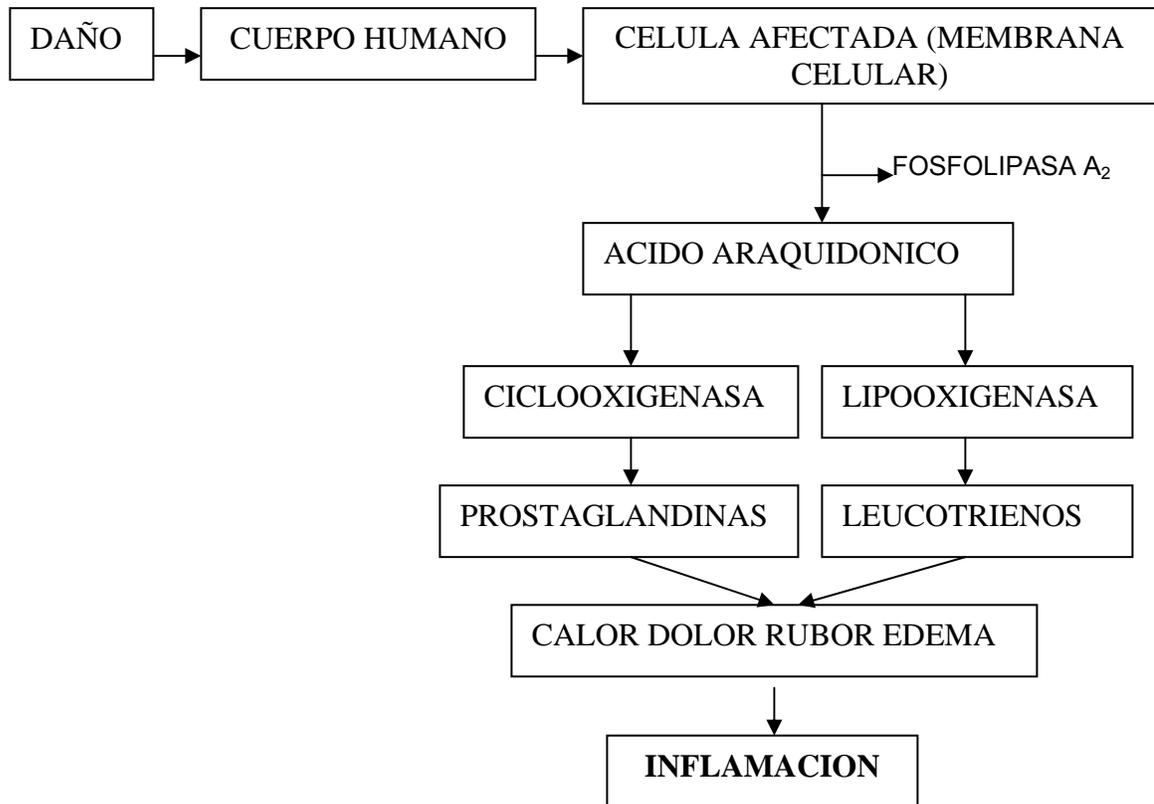
consecuencias de la misma (p. Ej., las células y restos celulares necróticos). Si no existiera el proceso de inflamación, las infecciones se propagarían de forma incontrolada, y las heridas no se curarían nunca y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma permanente (Contran *et al*, 2000).

3. 1. 2. SIGNOS CLINICOS DE LA INFLAMACION

Fue Celsius, un escritor romano del siglo I después de Cristo, el primero que descubrió los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor (enrojecimiento), tumor, calor, y dolor. Posteriormente Virchow añadió el quinto signo clínico: pérdida de la función.

El dolor, es producido por muchos estímulos, que se clasifican en mecanismos térmicos y químicos, los cuales son captados por terminaciones libres. El tumor, es debido a la exudación en el foco inflamatorio y acumulo de elementos uniformes, proceso que tiene como base un aumento de la permeabilidad capilar. El rubor y calor, es debido a la hiperemia (aumento de la vascularización). Y la alteración funcional, se da como consecuencia de la tumefacción y del dolor (Uria, 2005).

Figura N° 1. Esquema del proceso inflamatorio.



3. 1. 3. CLASIFICACION DE INFLAMACION

Clásicamente, la inflamación se clasifica en aguda y crónica. La inflamación aguda tiene una duración relativamente corta, desde unos minutos a varias horas o algunos días. Y la crónica aparece si la causa de la inflamación continua o bien como una respuesta prolongada de bajo grado sin episodio agudo anterior. Las células implicadas en cada uno de los casos son distintas, de tal forma que la inflamación aguda se caracteriza por infiltración de neutrofilos, mientras que la inflamación crónica las células infiltradas son principalmente los linfocitos. En ambos casos también se produce extravasación de monocitos (Navarro, 1998).

3. 1. 4. INFLAMACION AGUDA

La inflamación aguda se inicia en el momento que el agente patogénico (microorganismos, sustancias químicas alérgicas, etc.) evade o destruye las barreras defensivas primarias (piel, mucosas, etc.). El daño en el tejido desencadena la activación de determinadas rutas de señalización que llevan a la producción de mediadores pro – inflamatorios. Dichos mediadores causan los cambios fisiológicos característicos del proceso inflamatorio. Estos cambios se manifiestan como un incremento del riego sanguíneo al tejido dañado y la extravasación de células y proteínas hacia el foco inflamatorio (Garrido, 2005).

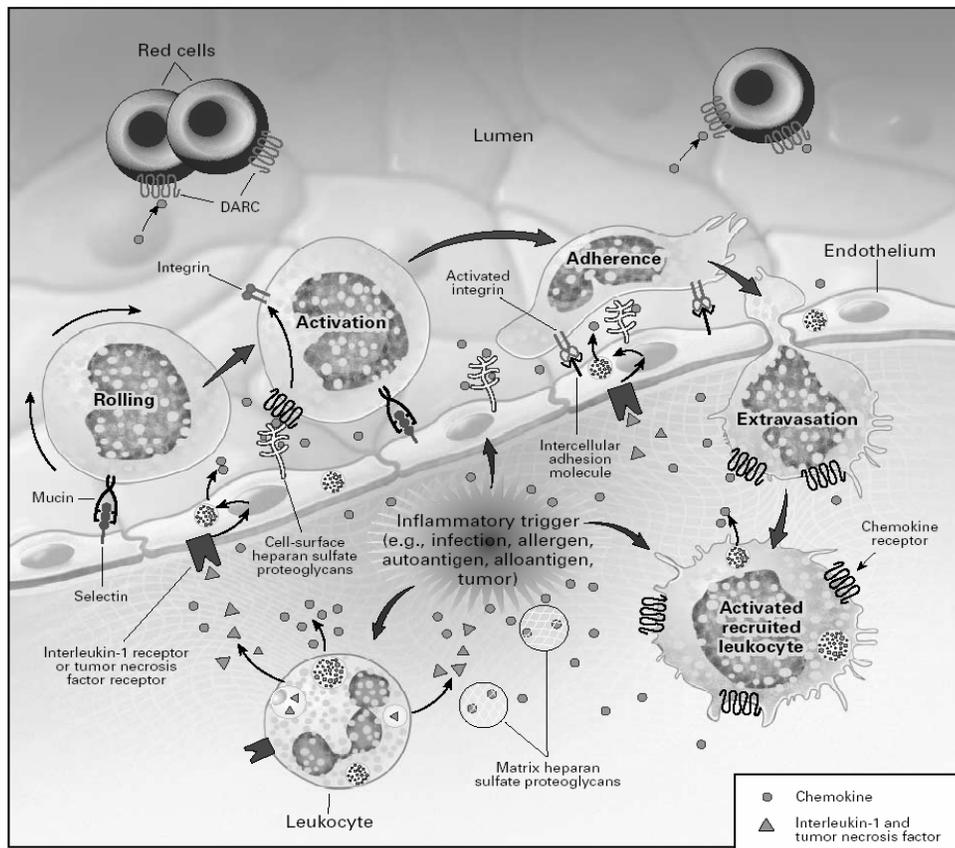
Los cambios que se producen tras la lesión tisular se deben a: un aumento en el flujo y calibre vascular; cambios estructurales en los vasos sanguíneos que aumentan la permeabilidad vascular e inducen la formación de exudado inflamatorio (paso de los leucocitos del espacio vascular al extravascular para alcanzar el foco de las lesiones que a de fagocitar). El resultado de todo ello es el acúmulo de un fluido rico en proteínas, fibrina y leucocitos (Contran *et al*, 2000). A medida que el daño se elimina, la liberación de mediadores antiinflamatorios aumenta y de este modo se reduce considerablemente la inflamación y el tejido se regenera (Garrido, 2005).

3. 1. 4. 1. MIGRACIÓN LEUCOCITARIA

Inicialmente, en la inflamación aguda se acumulan predominantemente los leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y en las fases tardías, los monocitos y macrófagos. Hay tres fases para el reclutamiento de las células en la región dañada, es decir, la extravasación o salida de las células desde la luz del vaso al espacio intersticial (Contran *et al*, 2000).

Normalmente las células ocupan la parte central del torrente sanguíneo teniendo muy poco contacto con el endotelio. Al aumentar la permeabilidad vascular, el flujo sanguíneo se enlentece, lo que permite a los leucocitos acercarse al endotelio vascular. Este proceso se denomina marginación y se debe a los cambios hemodinámicos producidos en la inflamación (Figura N° 2).

Figura N° 2. Cascada de migración leucocitaria.



Los leucocitos escapan del torrente circulatorio mediante un movimiento amebode activo. Cuando los leucocitos entran en contacto con la célula endotelial, proyectan pseudópodos y migran por la superficie hasta que detectan una unión celular inter – endotelial. Durante su paso desde la luz vascular al tejido extravascular, el leucocito rompe las uniones inter –

endoteliales y la membrana basal probablemente a través de la secreción de colagenasa (Cascales *et al*, 2007).

El tipo de leucocito que migra depende mucho del tiempo que dura la inflamación y del tipo de estímulo. En la mayoría de los casos, en la inflamación aguda los neutrófilos son las células predominantes durante las primeras 24 horas. Estas células empiezan a acumularse en los primeros minutos tras la lesión, mientras que los monocitos y macrófagos se acumulan más tarde, tras 24 horas. Después de la extravasación, los leucocitos migran en los tejidos a los lugares donde se ha producido la lesión mediante el proceso de quimiotaxis (Peña, 2003).

No obstante, los procesos de inflamación y reparación pueden ser perjudiciales. Por ejemplo, las reacciones inflamatorias constituyen el mecanismo patogénico básico de las reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales secundarias al efecto de picaduras de insectos, fármacos o sustancias tóxicas, y también lo son de algunas de las enfermedades crónicas más frecuentes de la actualidad como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar (Contran *et al*, 2000).

3. 2. TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN PROCESOS INFLAMATORIOS

En el tratamiento de los procesos inflamatorios, no solo tiene importancia conseguir una buena analgesia, sino poder controlar otros aspectos derivados de este proceso, como por ejemplo, la formación de edema, la extravasación plasmática y la migración leucocitaria que caracterizan la zona inflamada. Hasta el momento se han utilizado de manera común aunque muy controvertida, los: antiinflamatorios esteroideos y los antiinflamatorios no esteroideos, que inhiben los efectos vasculares

(vasodilatación, formación del edema, migración leucocitaria), aunque los efectos colaterales son frecuentes (Laforé, 2005).

3. 2. 1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINE) constituyen otro grupo de fármacos, los cuales inhiben la actividad de la ciclooxigenasa que esta compuesta por las dos isoenzimas: la COX1 y la COX 2 o prostaglandin sintetasa, las mismas que participan en el metabolismo del ácido araquidónico hasta prostaglandinas y tromboxanos (Campbell, 1991) (Martín *et al*, 2004). La COX2, que se expresa en respuesta a procesos inflamatorios (inducida) y otros mediadores y estimula la síntesis de prostaglandinas que producirán fiebre, dolor o inflamación (Araoz *et al*, 2005).

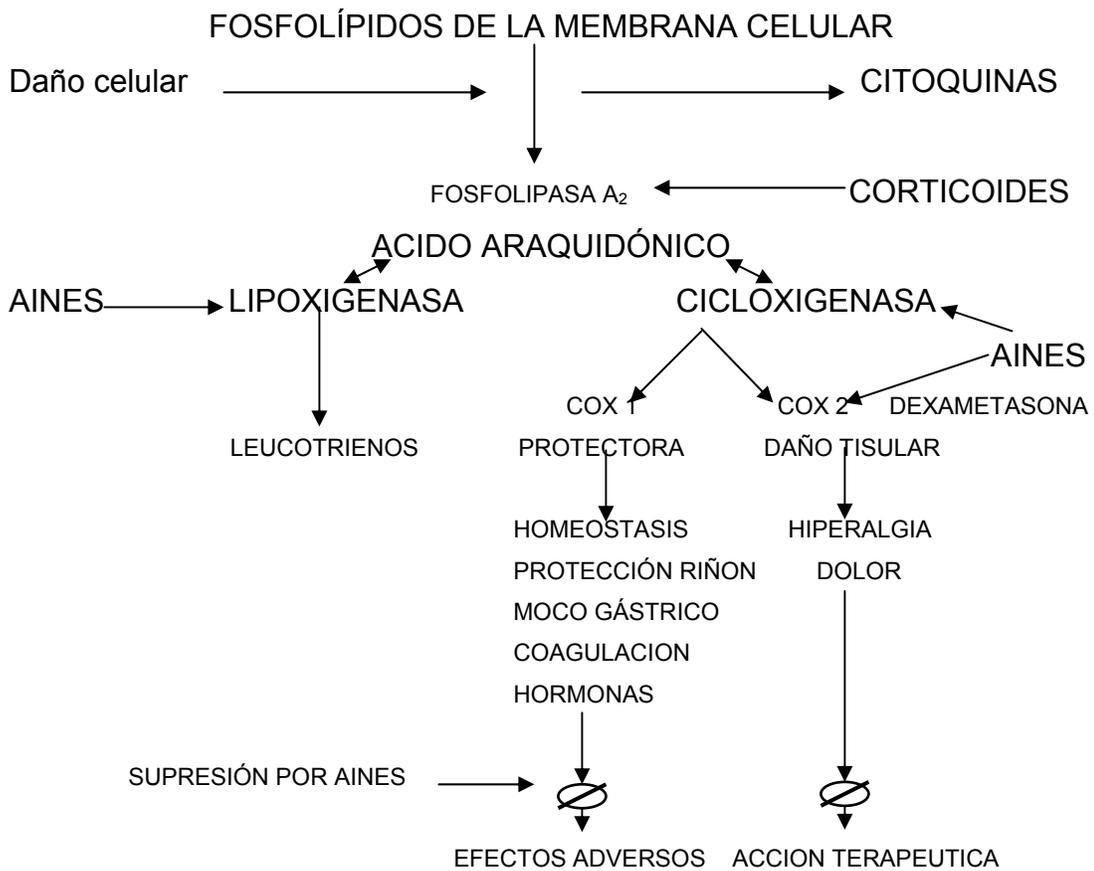
Los AINES, además de ser un grupo de medicamentos mas consumido en el mundo, son los causantes de la mayoría de los efectos adversos son debidos a su uso, de acuerdo con reportes elaborados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos. Los efectos adversos indeseables mas comunes son los daños gastrointestinales y renales que con frecuencia son peligrosos (Zentella, 2003).

3. 2. 2. ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios esteroidales (AIE) disminuyen la inflamación en un tiempo relativamente breve, por estimular la síntesis de lipocortina y esta a su vez inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y la inducción de diversas citocinas pro – inflamatorias. Estos fármacos, impiden la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas celulares que sirve de sustrato para los diferentes sistemas enzimáticos que dan lugar a los

mediadores pro – inflamatorios lipídicos, conocidos como eicosanoides
 Figura 3. A pesar de la potente acción antiinflamatoria que le es atribuida, estos fármacos presentan numerosos efectos adversos (Marks, 1992).

Figura N° 3. Mecanismo de acción de los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.



3. 2. 3. DEXAMETASONA

3. 2. 3. 1. Mecanismo de Acción

La dexametasona es considerada el corticoide de elección, posee las acciones y efectos de otros glucocorticoides básicos y es uno de los miembros más activos de su clase (Laforé, 2005).

Los glucocorticoides libres cruzan fácilmente las membranas de las células y se unen a unos receptores citoplasmáticos específicos, induciendo una serie de respuestas que modifican la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas. Estas respuestas son la inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides implica proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas. A su vez, las lipocortinas controlan la biosíntesis de una serie de potentes mediadores de la inflamación como son las prostaglandinas y los leucotrienos. Algunas de las respuestas de los glucocorticoides son la reducción del edema y la supresión general de la respuesta inmunológica (Tang *et al*, 2006).

3. 2. 3. 2. Propiedades Farmacodinámicas

La dexametasona es un corticoide fluorado, de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide. Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica (Giménez, 1997). Por tanto, reduce la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la actividad leucocitaria, la agregación y degranulación de los

neutrófilos, liberación de enzimas hidrolíticas por los lisosomas, etc. Ambas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima encargada de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos (Laforé, 2005).

3. 2. 3. 3. Propiedades Farmacocinéticas

Es un corticoide de larga duración de acción, puesto que sus efectos se mantienen hasta 72 horas, su aclaramiento total varía entre 2,8 y 3,5 mg/minuto/kg, la semivida de eliminación es de 3 – 4 horas (límites de 3 a 6 horas para adultos, 2,8 – 7,5 horas para 8 – 16 años y de 2,3 – 9,5 horas para menores de 2 años) y la semivida biológica de 36 – 54 horas. Los niveles séricos máximos se alcanzan antes de una hora, se distribuye ampliamente por el organismo con un grado de unión a proteínas plasmáticas del 70%, difunde a través de las barreras placentaria y lactosanguínea, se metaboliza en el hígado (hidroxilación) y se elimina por orina, un 8% en forma inalterada, y en menor cantidad por la bilis (Giménez, 1997).

3. 2. 3. 4. Efectos Adversos

Los efectos adversos suelen deberse a una acción excesiva sobre el balance hidroelectrolítico, el metabolismo y la reparación tisular y un efecto inhibitor en la secreción de corticotropina (llevando a una insuficiencia adrenal) (Jares *et al*, 2002). Así mismo, se puede incrementar la susceptibilidad frente a todo tipo de infección y puede provocar un retraso del crecimiento en los niños (Giménez, 1997). Se producen principalmente durante el uso a largo plazo y requieren atención médica: acné u otros problemas cutáneos, síndrome de Cushing, edema, desequilibrio endocrino, irritación gastrointestinal, síndrome hipo – potasémico, osteoporosis o

fracturas óseas, pancreatitis, úlcera péptica o perforación intestinal, cicatrices en el lugar de la inyección, miopatía esteroide, estrías, ruptura de tendones. La inyección local, hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan (Laforé, 2005).

3. 2. 3. 5. Interacciones con otros medicamentos

La administración de barbitúricos, hidantoínas, antihistamínicos o rifampicina, acelera el metabolismo del esteroide dexametasona. El uso conjunto del mismo con diuréticos convencionales puede originar hipokalemia severa. Y el uso simultáneo de: dexametasona, anticolinérgicos, y antidepresivos tricíclicos puede ocasionar un incremento sustancial de la presión intraocular. Esta aumenta los requerimientos de insulina y antidiabéticos orales (Jares *et al*, 2002).

3. 3. PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Desde el propio surgimiento de la humanidad, el hombre ha utilizado las plantas con fines terapéuticos, muchas veces sin conocer los metabolitos responsables de las acciones farmacológicas a ellas atribuidas (García, 2002). La Organización Mundial de la Salud (OMS), al hacer referencia a la medicina tradicional que incluye el empleo de especies vegetales, materiales elaborados y preparados a base de las mismas, debido a que estas contienen múltiples componentes químicos que se pueden clasificar como activos por que provocan efectos o respuestas en el organismo (OMS, 2002).

En Latinoamérica, la oficina Regional de la OMS para las Americas informo que, el 71% de la población en Chile y el 40% de la población en Colombia utiliza la Medicina Tradicional (OMS, 2002). En nuestro país la población

como las instituciones sanitarias en los últimos años ha rescatado el uso de la medicina natural, con el objetivo de complementar los tratamientos comunes de las numerosas patologías (Sáenz, 2003).

Una fuente importante de productos con interés farmacológico lo constituyen los productos a base de plantas naturales y en tal sentido, la búsqueda de principios activos con posible acción antiinflamatoria, también ha estado dentro de las prioridades de quienes investigan en este ámbito (Bremner, 2002).

3. 4. *Buddleja coriácea* Remy

NOMBRE CIENTIFICO: *Buddleja coriácea* Rémy (Girault, 1987; Oblitas, 1992; Norman, 2000; Zalles *et al*, 2006)

SINÓNIMOS: Kiswara, Quiswara, Quiswar (Norman, 2000; Zalles *et al*, 2006)

NOMBRES COMUNES: Kiswara, Qolli, Puna Kiswara, Ppañim kolli, Quiswara, Kolli, Colle, Culli, Orcco – quishuar (Girault, 1987; Oblitas, 1992; Norman, 2000; Zalles *et al*, 2006)

3. 4. 1. Clasificación Taxonómica:

Reino: Vegetal

Sub Reino: Eucariota

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Gentianales

Familia: Loganiaceae

Sub – Clase: Asterales

Tribu: *Buddlejaceae*

Genero: *Buddleja*

Especie: *Buddleja coriácea* Rémy

3. 4. 2. Habitat

La especie vegetal *Buddleja coriácea* Rémy (Kiswara) se la puede encontrar a altitudes mayores de 4.400 msnm en suelos rocosos, áridos y semihúmedos. Puede tolerar temperaturas menores de 0° C, vientos constantes, pero es susceptible a la sequía (Mendoza, 2007).

3. 4. 3. Descripción Botánica

Es un arbusto que en algunas áreas puede alcanzar más de 12 m de altura y un diámetro de 40 cm. Sus hojas son simples, opuestas, decusadas, elípticas a oblongas de 3 – 5 cm de longitud y 1 – 1,8 cm de ancho; ápice obtuso o redondo, a veces agudo; base aguda, borde entero con 4 – 8 pares de nervios secundarios impresos en el haz que es de color verde oscuro, brillante y glabro; el envés presenta pulvurulencia farinosa de color blanco o amarillento. La consistencia de la lámina es coriácea (Joker *et al.*, 2002).

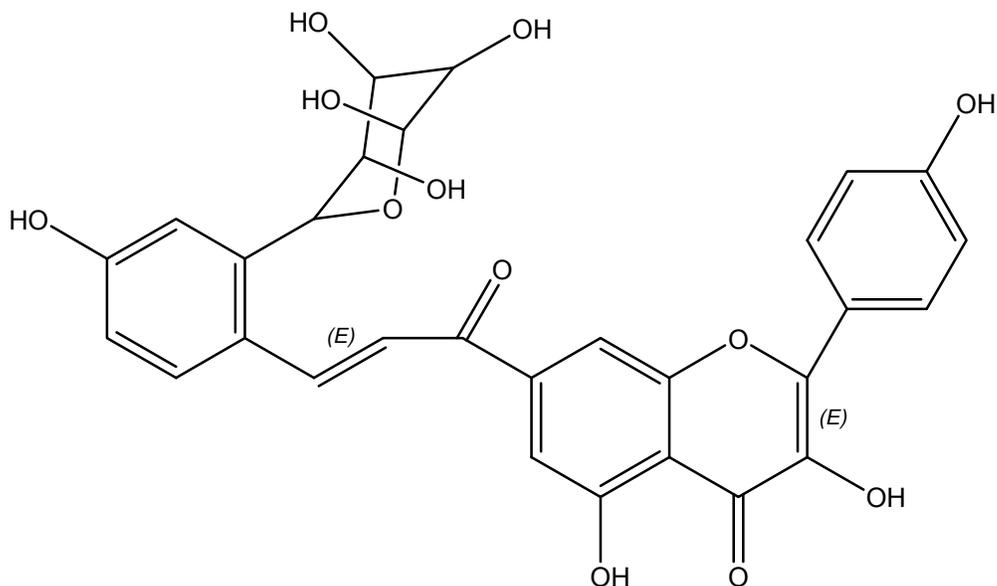


Figura N° 5 Buddlenoide B

A menudo, las pruebas que se realizan para identificar alcaloides dan como positivas para especies de Buddlejaceae, pero en estos casos es al parecer debido a un falso positivo por la presencia de iridoides. De hecho, el único alcaloide que se ha aislado de esta familia es la Buddamina, y probablemente este se formó a partir del aucubin durante el proceso de la identificación (Norman, 2000).

3. 4. 5. Distribución

El género *Buddleja* se distribuye en los andes del Ecuador, Perú y Bolivia. Según la zona de vida crece en asociación con muchas especies nativas como el *Alnus jorullensis* "aliso", la *Cassia spp.* "mutuy", y *Polylepis ssp.* "queñua", etc. (Reynel *et al*, 1990)

3. 4. 6. Formas de utilización

Su denso follaje le permite actuar como rompevientos y proteger de las heladas a otras plantas cultivables. Los brotes jóvenes son usados como forraje (Joker *et al.*, 2002). Por su solidez, se la puede emplear como madera en construcciones rurales y por su resistencia a la humedad del suelo y al agua, se le utiliza en postes para cercos y compuertas, así como en canales de riego.

La “Kiswara” no es empleada para la alimentación del ganado, por lo que es un árbol adecuado, para brindar abrigo y sombra a otras especies. (CIED, 2005). Según un informe de la Agencia Japonesa de Recursos Naturales el “colle negro”, es una especie que resiste el ataque de: insectos, ganado y los animales silvestres (Green, 2002). En medicina popular, las hojas de “Kiswara” hervidas junto con hojas de “queñua” se emplean para el tratamiento de dolores reumáticos; se toma la infusión o se usa para lavar la parte afectada (CIED, 2005). Además de emplearse para la diarrea, heridas, úlceras, infección de la matriz, fiebre, resfrió, problemas hepáticos, mal de próstata (Sagasetta, 1996); diabetes, dolor de estomago y tos (Vandebroek *et al*, 2003)

3. 4. 7. Usos Etnobotánicos y Farmacológicos

Tabla N° 2. Principales usos etnobotánicos y farmacológicos de la especie *Buddleja coriácea* Remy (Montalvo, 2006).

ACCION	PARTE UTILIZADA	FORMA DE ADMINISTRACION
ANALGESIA:		
Alivia la tos, gripe, dolor de garganta.	Hojas y corteza	Infusión
Alivia dolores reumáticos artritis y gota.	Hojas y corteza	Infusión y Decocción
Dolores post – parto.	Flores	Infusión
ANTIINFLAMATORIO:		
Inflamación de próstata	Hojas, cortezas y flores	Infusión
Inflamación de los ovarios	Hojas y flores	Decocción
Cistitis	Hojas y corteza	Infusión
ANTIINFECCIOSO –		
ANTISEPTICO:		
Lavado de heridas ulceradas.	Hojas	Decocción
Cicatrizante	Hojas, corteza y raíz	Machacados e infusión
Diarrea	Hojas	Decocción
Infección vaginal y vía Urinaria.	Hojas y flores	Infusión
Infección de la matriz	Hojas	Decocción

Astringente para heridas	Hojas	Decocción
Enfermedades venéreas	Hojas y flores	Infusión
Gonorrea	Corteza	Infusión
DERMATOLOGICA:		
Verruga	Hojas y flores	Infusión
OTRAS ACCIONES:		
Hidropesía	Flores	Infusión
Hemorragias post – parto	Flores	Infusión
Anemia y clorosis	Flores	Decocción

3. 5. INTERACCION DE PLANTAS CON FARMACOS

El uso de plantas se incrementó ampliamente en los últimos años en la medicina, ya sea tanto por razones económicas como por la valoración de la medicina tradicional. Este uso frecuente es debido a la creencia de que las plantas carecen de efectos adversos, son adecuadas para cualquier tipo de paciente y no requieren cuidadosa dosificación (Ragone *et al*, 2006).

En la literatura médica son escasos los artículos o notificaciones de casos sobre los efectos adversos de interacción de plantas medicinales con fármacos. Y si a esto le añadimos la falta de datos experimentales, estudios controlados y la percepción de su prevalencia es difícil o casi imposible de hallar (Garrido, 2008).

Con el reconocimiento de estos beneficios aparece el reconocimiento del riesgo, cuyo conocimiento se ve dificultado porque las plantas, crudas o extractadas pueden contener mezclas complejas de sustancias químicas

orgánicas que incluyen: ácidos grasos, esteroides, alcaloides, flavonoides, glicósidos, saponinas, taninos y terpenos. Cualquiera de los componentes mencionados puede tener una actividad biológica en humanos (Garrido, 2005).

Además, el procesamiento de estas plantas utilizando medios físicos como decocción o hervido puede alterar la actividad farmacológica de los constituyentes orgánicos, que también pueden verse afectados en su concentración dependiendo de factores ambientales de cultivo o localización como características del suelo, humedad y temperatura ambiente, altitud, etc. y de la parte del vegetal utilizado (hojas, tallos, flores, raíces, semillas) (Tres, 2006).

Por su actividad farmacológica las plantas medicinales podrían interactuar con fármacos convencionales. Los mecanismos por los que se producen son complejos y, a menudo, hay más de uno implicado. Pueden dividirse en farmacocinéticos o farmacodinámicos, si afectan a procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, o si afectan al sitio de acción o su acción farmacológica (Tres, 2006).

El empleo de plantas con actividad antiinflamatoria, y su aplicación conjunta con fármacos antiinflamatorios podrían disminuir los efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios, controlando más eficazmente la inflamación. (Laforé, 2005).

Por otro lado las interacciones farmacocinéticas, son debidas a alteraciones en la absorción, distribución, biotransformación o excreción de uno de los fármacos o principios activos de las plantas (Panzarelli, 2006). Este tipo de interacciones podrán tener tanto efectos beneficiosos (incremento en las

concentraciones plasmáticas de fármacos con baja biodisponibilidad) como perjudiciales (incrementos en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o reducción de las mismas dando lugar a ineficacia terapéutica) (Tuset, 2006).

Las interacciones farmacodinámicas entre fármacos y plantas resultan de efectos: aditivos (cuando ambos son activos y la respuesta es igual a la que se podría predecir por la acción de los dos), sinérgicos (cuando ambos son activos y la respuesta es mayor a la que se podría predecir por la acción combinada) o antagónicos (cuando son activos uno o los dos, pero la respuesta observada es menor a la esperada) (Stockley, 2004). Y este tipo de interacciones pueden ser beneficiosas, cuando producen una mejora de la respuesta terapéutica, o perjudiciales cuando lo que aumenta es la toxicidad (Tuset, 2006)

4. OBJETIVOS.

4. 1. OBJETIVO GENERAL

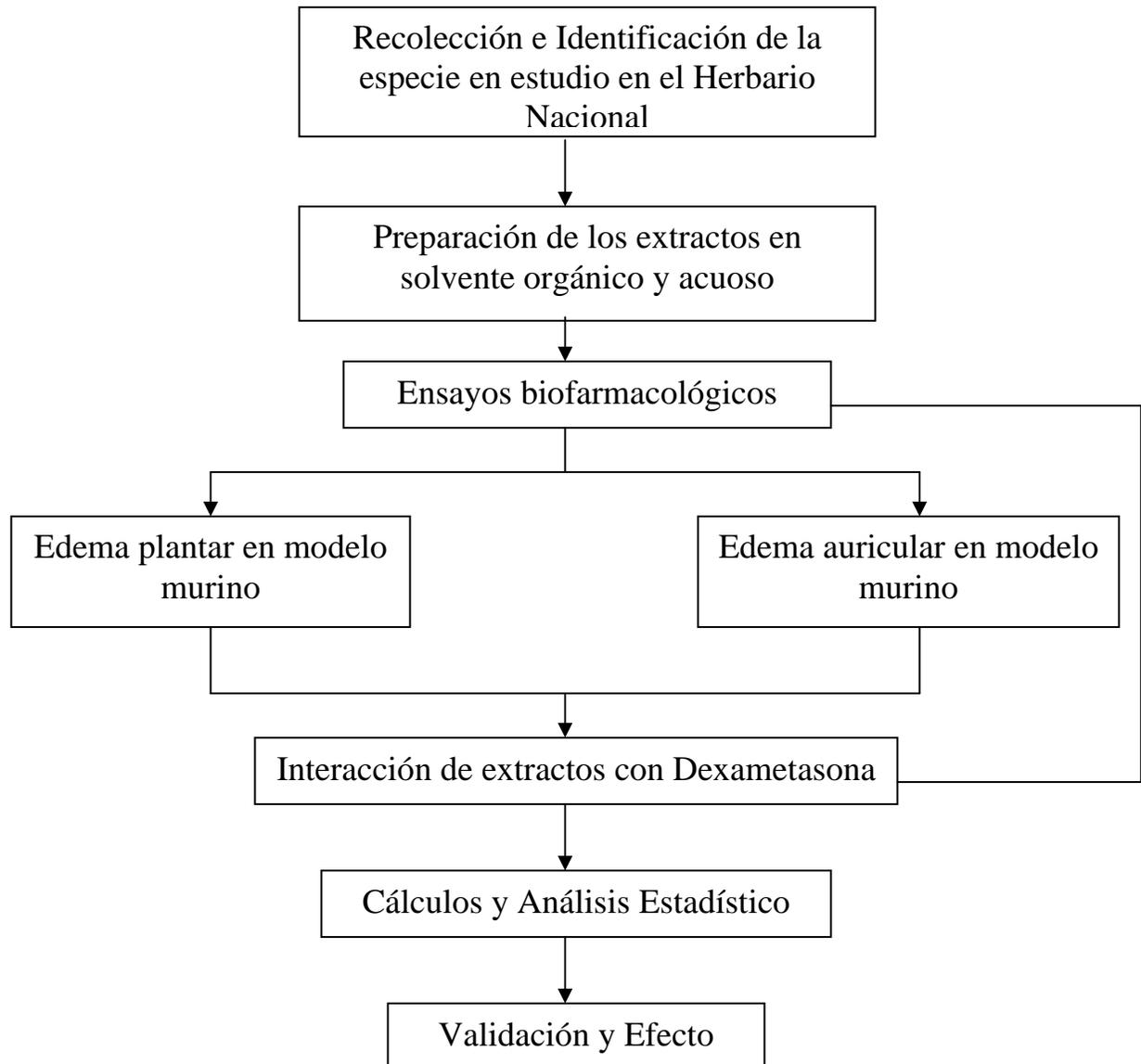
Determinar la actividad antiinflamatoria e interacción de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de la planta *Buddleja coriácea* Rémy con el fármaco dexametasona en ensayos de edema plantar y auricular en modelo murino.

4. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los principales metabolitos secundarios de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de la especie *Buddleja coriácea* Rémy.
2. Evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto Hidroalcohólico/Diclorometano de la planta *Buddleja coriácea* Rémy mediante los ensayos de edema plantar y auricular en modelo murino.
3. Evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto Hidroalcohólico de la planta *Buddleja coriácea* Rémy mediante los ensayos de edema plantar y auricular en modelo murino.
4. Evaluar la interacción de la actividad antiinflamatoria del extracto Hidroalcohólico de la planta *Buddleja coriácea* Remy con el fármaco dexametasona mediante los ensayos de edema plantar y auricular en modelo murino.

5. Evaluar la interacción de la actividad antiinflamatoria del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de la planta *Buddleja coriácea* Remy con el fármaco dexametasona mediante los ensayos de edema plantar y auricular en modelo murino.

5. DISEÑO METODOLOGICO



6. MATERIAL Y METODOS

6. 1. PROCESAMIENTO EXTRACTOS DE *Buddleja coriácea* Rémy

6. 1. 1. RECOLECCION DE LA ESPECIE VEGETAL

La especie vegetal se colecto de la provincia Los Andes de la localidad de Pucarani que se encuentra a 55 Km. de la ciudad de La Paz a 3800 msnm. La época del año en que se realizo la recolección fue en época de primavera.

Una muestra de la especie (tallo, hojas, flores y fruto) fue llevada al Herbario Nacional de Bolivia para su clasificación y posterior autenticación.

Posteriormente a esto se procedió al secado de la planta (Hojas) por un periodo de 30 días a una temperatura de 25 ° C privada de luz.

Los cuales fueron conservados, pulverizados y almacenados en perfectas condiciones hasta su procedimiento que abarca las extracciones en medio acuoso (Hidroalcoholico) y orgánico/acuoso (Diclorometano/Hidroalcoholico).

6. 1. 2. PREPARACION DE EXTRACTOS DE *Buddleja coriácea* Rémy

6. 1. 2. 1. EXTRACTO HIDROALCOHOLICO (Acuoso) de *Buddleja coriácea* Rémy

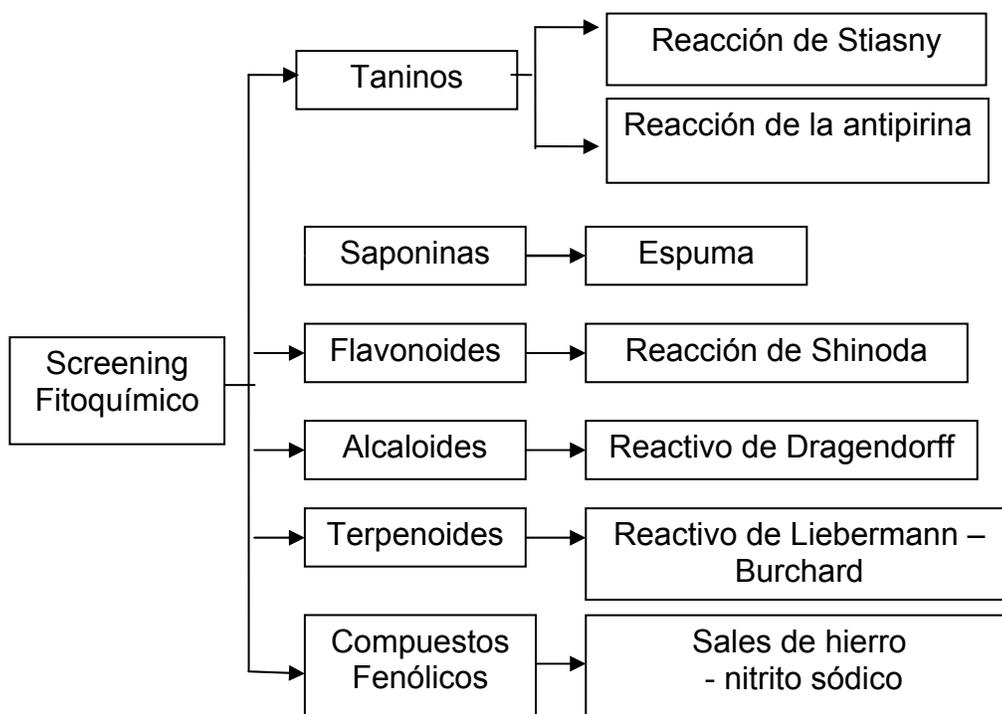
Se procedió a la selección de las hojas para su posterior molienda y maceración de 500 g de hoja con la mezcla etanol/agua, (70:30) en los

volúmenes de (2000 mL, 1000 mL, 1000mL) por el lapso de 3 días, luego se procedió a su filtración y concentración al vacío a presión reducida. La solución hidroalcohólica obtenida se llevo a refrigeración a – 50 ° C por 5 días para su posterior liofilización.

6. 1. 2. 2. EXTRACTO DICLOROMETANICO/HIDROALCOHOLICO (Orgánico/Acuoso) de *Buddleja coriácea* Rémy

Se peso 500 g de hojas, para su maceración con 1000 mL de Diclorometano por el lapso de 3 días, luego se procedió a su filtración. Este procedimiento se lo realizo por triplicado. Posteriormente se procedió a la maceración con la mezcla etanol/agua, (70:30) en volúmenes de (2000 mL, 1000 mL, 1000 mL) por el lapso de 3 días, luego se procedió a su filtración y concentración al vacío a presión reducida. La solución hidroalcohólica obtenida se llevo a refrigeración a – 50 ° C para su posterior liofilización.

6. 1. 3. SCREENING FITOQUIMICO



Estas pruebas se las realizó con el objetivo de determinar la presencia o ausencia de los principales metabolitos secundarios más importantes en los extractos en estudio. Estos ensayos y técnicas, no indican la identificación en su totalidad del compuesto, pero sí nos van a dar una primera información esencial para descartar otro tipo de compuestos y acometer con seguridad el empleo de determinados métodos.

6. 1. 3. 1. Taninos:

6. 1. 3. 1. 1. Reacción de Stiasny

Reacción que nos indica si la muestra de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presenta taninos galicos, por su estructura en presencia de ácido clorhídrico y formaldehído al 30% en baño maría durante 30 minutos, se solubilizan en forma de ácido y azúcar. Y los taninos catéquicos, en presencia de este compuesto forman unas masas algodonosas llamadas flobáfenos, que nos indican precipitación, permitiendo su identificación en la muestra.

6. 1. 3. 1. 2. Reacción de la antipirina

La presencia de taninos gálicos en los extractos de *Buddleja coriácea* Rémy se la determino cualitativamente mediante reacción de precipitado de 1 mg de extracto en 1 mL de agua destilada en un tubo de ensayo con el reactivo de la antipirina (1 gr. de antipirina y 1 gr. de citrato sódico en agua destilada).

6. 1. 3. 2. Saponinas

La presencia de saponinas en los extractos de *Buddleja coriácea* R., se la determino disolviendo 1 mg de extracto en 1 mL de agua destilada en un

tubo de ensayo y se procede a agitar el tubo, se considera positiva si la altura de la formación de espuma es mayor a 5 mm después de 15 minutos de su aparición.

6. 1. 3. 3. Flavonoides

La existencia de flavonoides en los extractos de *Buddleja coriácea* Rémy se determino disolviendo 1 mg de extracto en 1 mL de agua destilada en un tubo de ensayo, para comprobar su presencia se uso el Reactivo de Shinoda (Mg y HCl diluido) donde las coloraciones (rojo a amarillo) que se generan indican la presencia de flavonoides.

6. 1. 3. 4. Alcaloides

Se tomo 1 mg de los extractos de *Buddleja coriácea* Rémy el cual se disolvió en 1 mL de agua destilada en un tubo de ensayo, a la que se le agrego unas gotas del reactivo de Dragendorff (yoduro doble de bismuto y potasio) los que permiten la detección de alcaloides mediante un precipitado rojo a naranja marrón (Merk, 1972).

6. 1. 3. 5. Terpenoides

Los terpenoides de ambos extractos de *Buddleja coriácea* Rémy se los determino disolviendo 1 mg de extracto en 1 mL de agua destilada en un tubo de ensayo, a la que se le agrego el Reactivo de Liebermann – Burchard (anhídrido acético y de ácido sulfúrico). Este, se emplea para la observación de distintos compuestos orgánicos como, por ejemplo, triterpenoides, (al revelar presenta una coloración morada) cuya coloración

varia en el tiempo indica la presencia de un núcleo esteroidal o triterpenoidal (Merk, 1972).

6. 1. 3. 6. Sales de hierro y nitrito sódico

Se añadió tricloruro férrico disuelto al 1 % en metanol o agua a los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy, la presencia de compuestos fenólicos: coloración verde a azul oscuro.

La reacción del nitrito sódico consistió en poner los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy en una disolución de NaNO_2 al 0,1 % en agua y frío. Una coloración naranja nos indica la presencia de compuestos fenolicos.

6. 1. 4. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

La cromatografía en capa fina, nos permitió determinar los solventes y las condiciones idóneas para un proponer un estudio mas profundo y realizar un fraccionamiento en cromatografía en columna. Para su desarrollo se ha seguido la técnica de gradiente de elusión, aumentando progresivamente la polaridad del eluyente. De esta manera logramos, una separación más amplia de los componentes, de la fase móvil.

Los cromatógramas en capa fina se realiza con placas de 10 x 6 cm x 0.2 mm de gel de sílice, 60 F₂₅₄ Merk, donde se sembró una proporción de cada extracto en el orden siguiente: Diclorometano, Diclorometano/Hidroalcohólico, Hidroalcohólico y la mezcla de todos los extractos donde las fases móviles utilizadas fueron:

Acetato de etilo/Metanol (6:4)

Acetato de etilo/Éter de petróleo (40:60)

n – Butanol/Ácido acético/H₂O Des. (6:2:2)

Acetato de etilo (10)

El tiempo de migración de las bandas cromatográficas fueron por 10 a 15 minutos dependiendo de la fase móvil empleada.

Los depósitos en las placas cromatograficas se visualizaron con el revelador físico:

Lámpara de luz UV (254 nm)

Lámpara de luz UV (365 nm)

Los depósitos en las placas cromatograficas se revelaron con el revelador químico:

Acido sulfúrico 5 % qp

6. 2. ENSAYOS EXPERIMENTALES *IN VIVO*

6. 2. 1. ANIMALES DE EXPERIMENTACION

En el desarrollo del trabajo se emplearon ratones albinos cepa Swiss adultos machos exocriados, convencionales con un peso corporal promedio entre 25 – 30 g.

Los animales se mantuvieron bajo un ciclo alterno de luz y oscuridad cada 12 h, la temperatura estuvo controlada entre 20 – 25 ° C, con una dieta

equilibrada en concentrados (pellet) y agua *ad libitum*. Después del período de adaptación los animales se distribuyeron en los diferentes grupos de acuerdo a sus pesos corporales, el alimento les fue retirado 4 h antes de los tratamientos.

6. 2. 2. DOSIS LETAL MEDIA

Se separo 10 lotes de ratones, cada lote presento 5 ratones, a los cuales se procedió al correspondiente marcaje, se les retiro el alimento a los animales por lo menos 4 horas antes de la experiencia.

A los grupos uno, dos, tres y cuatro se les administrara las concentraciones de 0.5g/Kg, 1.5g/Kg, 2.5g/Kg y 3g/Kg del extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy por vía oral. A los grupos cinco, seis, siete y ocho se les administrara 0.5g/Kg, 1.5g/Kg, 2.5g/Kg y 3g/Kg del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy por vía oral.

Se verifico la supervivencia de cada grupo o muerte de cada animal al cabo de 1h, 2h, 24h, 48h de la administración. Cabe resaltar que esta experiencia se la realizo por triplicado para obtener datos confiables y seguros.

6. 2. 3. MODELO DE INFLAMACION AGUDA (EDEMA AURICULAR PRODUCIDO POR ACEITE DE CROTON)

Se separo 6 lotes de ratones, cada lote presento 5 ratones, a los cuales se les realizo el correspondiente marcaje.

Se administro una solución fisiológica isotónica (9%) 0.1 mL/10 g por vía oral al grupo uno. Al grupo dos se administro una solución de dexametasona

4 mg/Kg por vía intraperitoneal veinte minutos antes de producirle la inflamación. A los grupos tres, cuatro se administro 3 g/Kg de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy respectivamente por vía oral.

A los Grupos 5 y 6 se administro el extracto y la dexametasona a las dosis ya mencionadas.

Después de una hora administro a todos los grupos 20 uL de aceite de crotón en el pabellón auditivo derecho del ratón (10 uL interno y 10 uL externo) (CYTED 2002). Transcurridas las cuatro horas, los animales son sacrificados por dislocación cervical y con ayuda de un sacabocados, se corto una porción circular de la oreja inflamada e idénticamente la otra oreja no inflamada, estas fueron llevadas a pesar en una balanza analítica para hallar el porcentaje de inflamación.

Para la valoración de los resultados, se calculo el peso de las dos orejas de cada ratón, tratada y sin tratar según la siguiente formula:

$$\% \text{ Inflamación} = \frac{T \times 100}{ST} - 100$$

Donde T es el promedio de los pesos de las orejas tratadas (derecha) y ST es el equivalente a las orejas sin tratar (izquierda).

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

Donde C es el valor medio del porcentaje de inflamación de los animales del grupo control y T es el de los animales del grupo problema

6. 2. 4. MODELO DE INFLAMACION AGUDA (EDEMA PLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA)

Se separo 6 lotes de ratones, cada lote presento 5 ratones, a los cuales se procedió al correspondiente marcaje y se midió el volumen plantar inicial de la pata derecha con un pletismometro. Se administro una solución fisiológica isotónica 0.1 mL/10 g por vía oral al grupo uno. Al grupo dos una solución de dexametasona 4 mg/Kg por vía intraperitoneal 20 minutos antes de producir el edema. A los grupos tres, cuatro se administro 3 g/Kg por vía oral de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy respectivamente.

A los Grupos 5 y 6 se administrará el extracto de *Buddleja coriácea* R. y la dexametasona a las dosis ya mencionadas.

Después de una hora, se administro a los 6 grupos, 0.05 mL de carragenina al 1.5 % disuelto en solución fisiológica isotónica en la aponeurosis de la pata derecha. Donde se realizo la medición del volumen plantar de la misma a la primera hora, a las tres horas, a las cinco horas y finalmente a las siete horas con el pletismometro. Con los resultados obtenidos se hallo el porcentaje de inflamación e inhibición de la reacción inflamatoria de la carragenina (Sugishita *et al.* 1981; CYTED 2002).

El porcentaje de inhibición de la reacción inflamatoria de la carragenina, se calculo en la fase aguda, a las 1, 3, 5 y 7 horas de la inyección de la misma.

$$\% \text{ Inhibición fase aguda} = \frac{X_{\text{control}} - X_{\text{problema}}}{X_{\text{control}}} \times 100$$

Por diferencia entre los volúmenes de las patas medidas antes de la producción de la inflamación y a los tiempos 1, 3, 5, y 7 h se calculo el porcentaje de inflamación producido, con la siguiente formula:

$$\% \text{ Inflamación} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100$$

V_t = Volumen de la pata inflamada a un tiempo

V_o = Volumen normal

7. ANALISIS DE DATOS

Los resultados se expresaron como la media aritmética \pm la media del error estándar (SEM) de cada grupo y el análisis estadístico se realizo con la prueba de *t – student*. Niveles de probabilidad menores de 0.05 fueron considerados como estadísticamente significativos.

8. RESULTADOS Y DISCUSIONES

8. 1. RENDIMIENTO DE LOS EXTRACTOS DE *Buddleja coriácea* Rémy:

Tabla N° 3. Rendimiento de extracto acuoso y orgánico/acuoso de *Buddleja coriácea* Rémy.

Extractos de la especie <i>Buddleja coriácea</i> Rémy	Planta seca	Extracto liofilizado	Rendimiento
Extracto Hidroalcohólico	500 g	86.488 g	17.21 %
Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico	500 g	37.869 g	8.48 %

Área de Fitoquímica. Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas, UMSA, 2008

El rendimiento de *Buddleja coriácea* Rémy fue: en el extracto Hidroalcohólico se obtuvo un 17.21 % que equivale 86.488 g de extracto y mientras que en el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico se obtuvo el 8.48 % que equivale 37.869 g de extracto. Como se puede observar el extracto Hidroalcohólico presentó un mayor rendimiento que el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy.

Con respecto a estos resultados se conoce que el rendimiento de la especie vegetal va siempre determinado por el solvente utilizado para su extracción además de la naturaleza de la planta a extraer (Martínez, 2005).

8. 2. SCREENING FITOQUIMICO

En cuanto al screening fitoquímico para la caracterización de los principales metabolitos secundarios que se realizó a los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se logró

observar la presencia de: taninos catéquicos, saponinas, flavonoides, di – terpenoides y alcaloides. De los cuales los di – terpenoides, saponinas, flavonoides son los que se encuentran en mayor proporción en la especie. Aunque cabe resaltar que se le atribuye a los flavonoides la actividad antiinflamatoria (Guillermo, 2002).

Tabla N° 4. Screening Fitoquímico de los extractos (Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico) de la especie *Buddleja coriácea* R.

Ensayo	Extracto Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.	Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de <i>Buddleja coriácea</i> R.
Taninos	+	+
Saponinas	++	++
Flavonoides	++	++
Alcaloides	+	+
Di - Terpenos	+++	++
Compuestos fenolicos	++	-

-. Negativo; +: Poco; ++: Moderado, +++: Abundante.

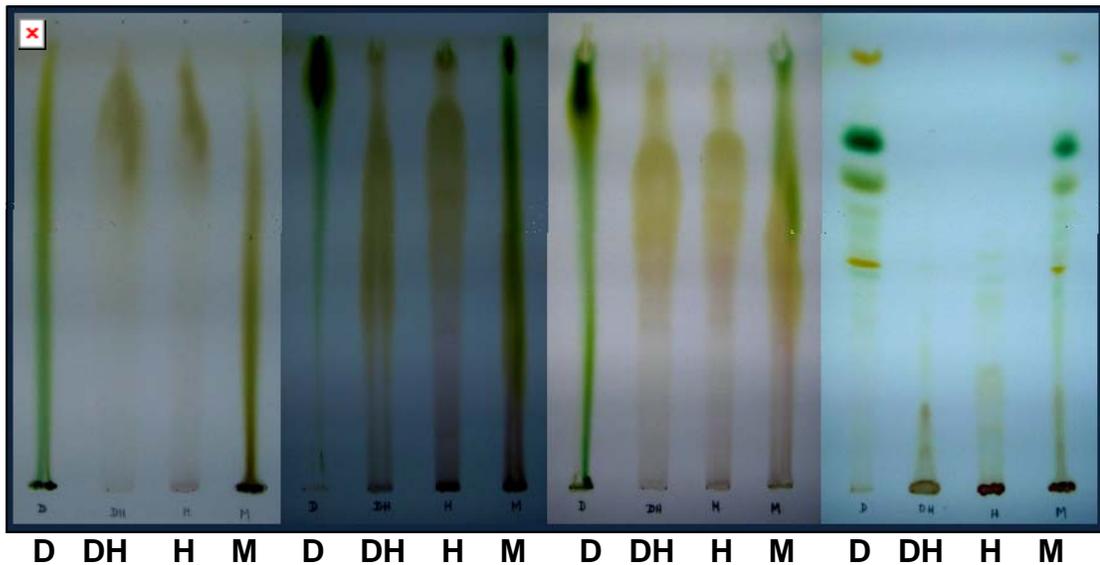
Área de Fitoquímica; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

En un estudio fitoquímico realizado a la especie *Buddleja globosa* que pertenece a la familia de la *Buddleja coriácea* Rémy se identificaron: terpenoides, irinoides, acubina, feniltanoides, verbascosido, echinacosido, flavonoides, linarina luteolina, 6 OH – luteolina presentes en extractos acuosos e hidroalcohólicos de sus hojas (Letelier et al, 2006) dato que resulta ser importante para el estudio que realizamos de la especie *Buddleja coriácea* Rémy.

8. 3. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

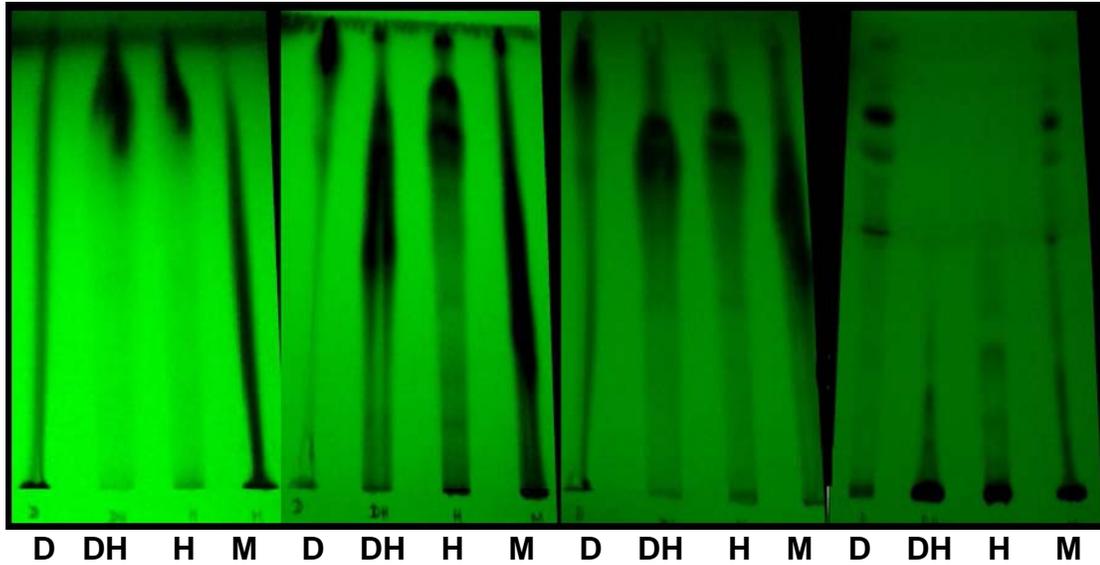
Los resultados que se obtuvieron de la cromatografía en capa fina de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de la especie *Buddleja coriácea* Rémy

Los resultados obtenidos se expresaran de la siguiente manera:



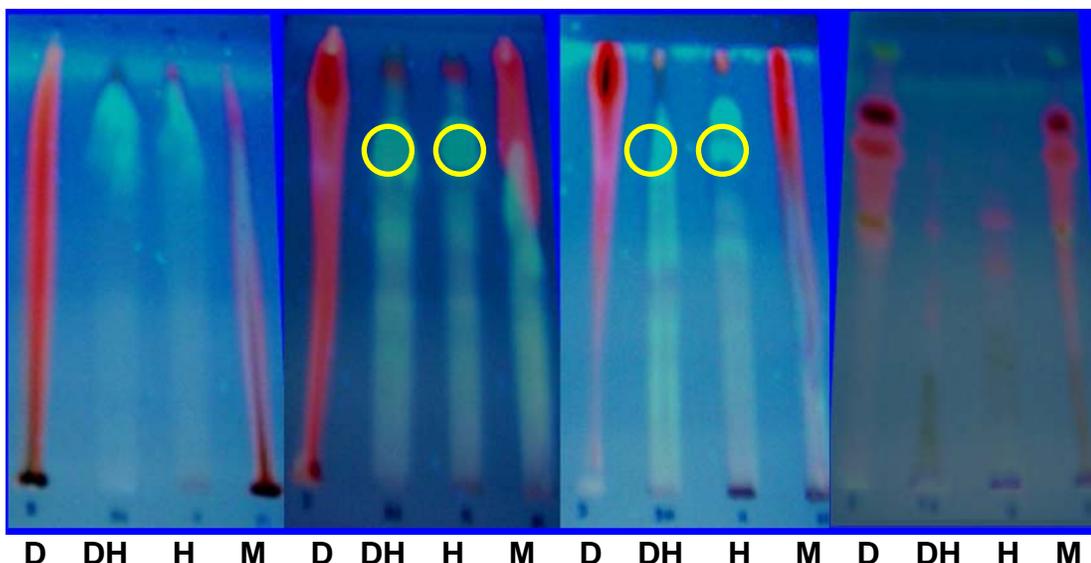
Fotografía N° 1. Placas cromatográficas de extractos de *Buddleja coriácea* Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de *Buddleja coriácea* R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; H = Extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H)

En la fotografía N° 1 se puede observar placas sin el empleo de reveladores químicos o físicos. En la placa número 4 en la cual se uso la fase móvil 4 se puede evidenciar la separación clara de bandas en los extractos, lo que no ocurre con las de más placas donde no se observa separaciones de bandas. Lo que nos indicaría que la fase móvil 4 (Acetato de Etilo – Éter de Petróleo 40/60) resulta ser ideal para la separación de los componentes químicos presentes en los extractos de la especie *Buddleja coriácea* Rémy.



Fotografía N° 2. Placas cromatográficas de extractos de *Buddleja coriácea* Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de *Buddleja coriácea* R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; H = Extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H) Visualizadas con una lámpara de Luz Ultravioleta, longitud de onda 254 nm.

En lá fotografía N° 2 se puede observar con el revelador de luz ultravioleta en lá placa numero 4, lá separacion de bandas en los extractos como en el patrón que en este caso es lá mezcla de los extractos, lo cual nos daría una pauta de que la fase móvil N° 4 es lá ideal para separar los metabolitos presentes em los extractos de la especie *Buddleja coriácea* Rémy.



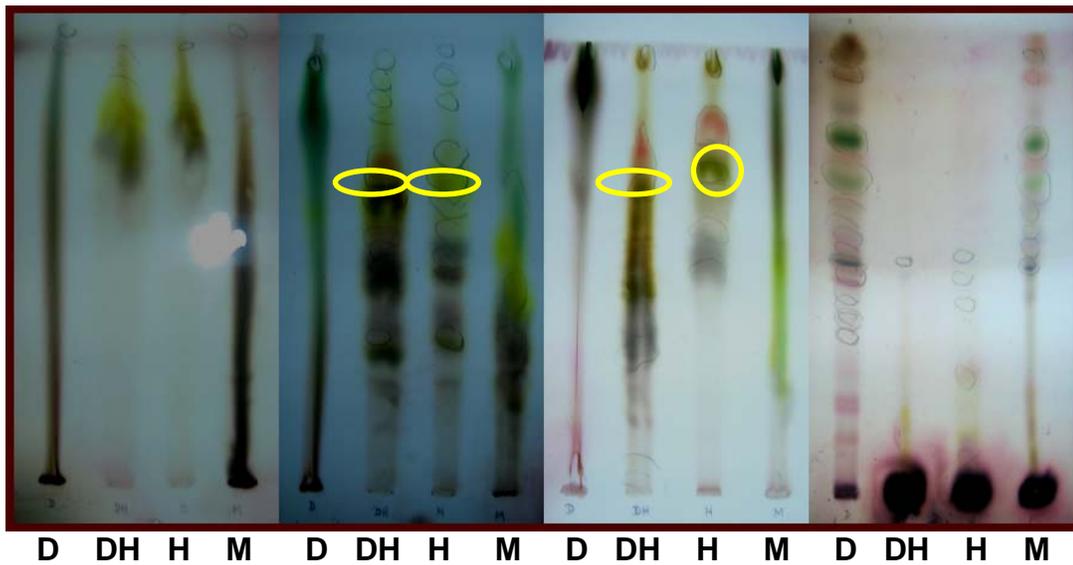
Fotografía N° 3. Placas cromatográficas de extractos de *Buddleja coriácea* Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de *Buddleja coriácea* R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; H = Extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H) Visualizadas con una lámpara de Luz Ultravioleta, longitud de onda 365 nm.

De la fotografía N° 3 se observa en las placas 2 y 3 la presencia de flavonoides en los extractos Diclorometano/Hidroalcohólico y en el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy característicos por presentar bandas de color verde fosforescente a la longitud de onda de 365 nm.

La técnica cromatográfica, de modo particular la cromatografía en capa fina, es muy utilizada para la caracterización de los compuestos flavonoides. El revelado de los cromatogramas se realiza por observación de la fluorescencia al UV a 366 nm (Villar, 1999). Estos se ubican principalmente en las hojas y en el exterior de las plantas, apareciendo sólo rastros de ellos en las partes bajas de la planta por encima de la superficie del suelo (Martínez *et al*, 2002).

Entre las numerosas sustancias aisladas a partir de plantas, los flavonoides representan uno de los más importantes grupos de compuestos con

actividad farmacológica. Poseen una alta reactividad química que se manifiesta por sus efectos sobre diferentes sistemas biológicos (Villar, 1999). Las propiedades antiinflamatorias de los flavonoides se deben a su acción antioxidante y a su habilidad de actuar contra las histaminas y otros mediadores de inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos (Martínez, 2005).



Fotografía N° 4. Placas cromatográficas de extractos de *Buddleja coriácea* Remy. De izquierda a derecha: D = Extracto Diclorometano de *Buddleja coriácea* R.; DH = Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; H = Extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.; M = Mezcla de todos los extractos (D, DH y H) Visualizadas con un Revelador Químico: Ácido Sulfúrico al 5%.

Gracias al revelador químico se puede evidenciar claramente las bandas en cada una de las cuatro placas, además de poder facilitar la obtención de los Rf de cada banda. En este caso los Rf es un dato más para corroborar las bandas de flavonoides encontrados en los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Remy.

Los Rf obtenidos en DH (extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy) es de 0,756 que se redondea a 0,8 y de 0,666 que

se redondea 0,7. Los Rf obtenidos en H (extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy) es de 0,8 y de 0,705. Estos Rf nos darían la pauta de que probablemente se trata de flavonoides. En estas condiciones los glicósidos de flavonoides presentan un Rf alto (Martínez, 2005).

Con el revelador químico, ácido sulfúrico concentrado, los flavonoides dan soluciones intensamente amarillas tal como se puede apreciar en la fotografía (Villar, 1999).

A los flavonoides presentes en los extractos de la especie *Buddleja coriácea* Rémy podríamos atribuirles la actividad antiinflamatoria y si comparamos nuestros resultados con un estudio realizado a la especie *Buddleja cordata* HBK de la cual se aisló los componentes: los flavonoides como la linarina, con efecto diurético y antiinflamatorio; irinoides como la acubina que es antiséptica; sesquiterpenos con efectos pesticidas; fenilpropanoides como los ácidos hidrocianámicos: p – cumárico, cafeico, ferúlico y sinápico aislados de extractos acuoso y metanólico (Díaz *et al*, 2000) corroboramos nuestro estudio.

8. 4. ENSAYOS EXPERIMENTALES *IN VIVO*

8. 4. 1. DOSIS LETAL MEDIA

8. 4. 1. 1. Dosis Letal Media del extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.

Tabla N° 5. Muerte o supervivencia de los animales administrados con el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.

Tiempo	0,5g/Kg		1,5g/Kg		2,5g/Kg		3g/Kg	
	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos
1h	5	0	5	0	5	0	5	0
2h	5	0	5	0	5	0	5	0
24h	5	0	5	0	5	0	5	0
48h	5	0	5	0	5	0	5	0

Área de Farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

En las dosis ensayadas: 0,5g/Kg; 1,5g/Kg; 2,5g/Kg y 3g/Kg con el extracto Hidroalcohólico de la especie vegetal *Buddleja coriácea* Remy no se observaron decesos de los animales de experimentación durante las 48 horas de observación de la prueba dosis letal media.

Según los resultados obtenidos de la prueba de dosis letal media se da a conocer que el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy no es toxico al no producir muerte en las dosis ya mencionadas, lo que indica que el DL₅₀ es superior a las dosis ensayadas. En la autopsia realizada no se encontraron evidencias de alteraciones patológicas en los órganos

analizados. Por lo que se la puede recomendar para seguir realizando estudios e incluso para el consumo en la medicina tradicional ya que no se encontraron indicios de que esta planta pueda ser toxica a las dosis ya mencionadas aunque se sabe que todos los productos químicos o fármacos en cantidades suficientes son capaces de originar lesiones o incluso la muerte (Martínez *et al*, 2000).

En cuanto a las observaciones realizadas a los animales de experimentación se observó que después de la administración de los extractos se observó que los animales presentaron piloerección, aumento en la micción, un ablandamiento de las heces y un incremento en la defecación en las dosis máximas ensayadas que persistió durante las 48 horas.

8. 4. 1. 2. Dosis Letal Media del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.

Tabla N° 6. Muerte o supervivencia de los animales administrados con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R.

Tiempo	0,5g/Kg		1,5g/Kg		2,5g/Kg		3g/Kg	
	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos
1h	5	0	5	0	5	0	5	0
2h	5	0	5	0	5	0	5	0
24h	5	0	5	0	5	0	5	0
48h	5	0	5	0	5	0	5	0

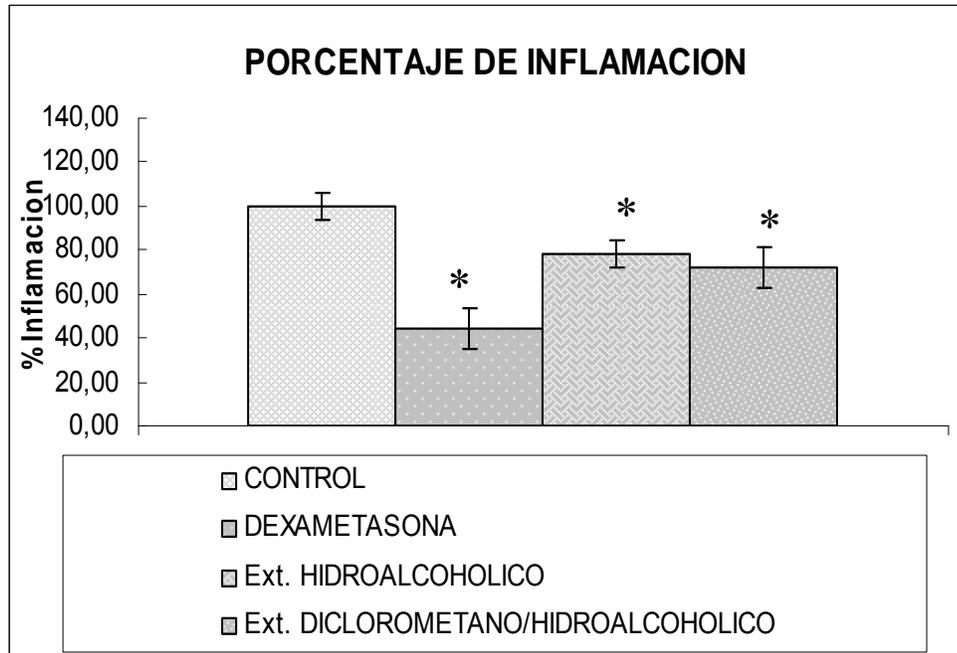
Área de Farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

En las dosis ensayadas: 0,5g/Kg; 1,5g/Kg; 2,5g/Kg y 3g/Kg con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de la especie vegetal *Buddleja coriácea* Remy no se observaron decesos ni cambios en el comportamiento de los animales de experimentación. Por tanto los resultados que se obtuvieron con respecto al DL₅₀ es cero en las dosis ensayadas, ya que no hubo muerte en ningún grupo tratado con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy por lo que quiere decir que la dosis letal media esta por encima de 3 g/Kg del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy por tanto se puede considerar como seguro el empleo de la misma.

Lo que se observó en los animales de experimentación (ratones) fue un aumento en la micción y defecación además de la piló erección del pelaje de los ratones. En la autopsia realizada no se encontraron evidencias de alteraciones patológicas en los órganos analizados, no se observó letalidad en ninguna de las dosis ensayadas, lo que indica buena seguridad para el uso de esté extracto en otras pruebas *in vivo* (Salas *et al*, 2007). En un estudio realizado a la *Buddleja globosa* (Matico) los estudios de toxicidad aguda del extracto metabólico global y de citotoxicidad en distintas líneas tumorales, dieron resultados negativos en ambos (Vargas *et al*, 2000).

8. 4. 2. EDEMA AURICULAR INDUCIDO POR ACEITE DE CROTON

Figura N° 6. Porcentaje de inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de *Buddleja coriácea* Rémy; Dexametasona 4 mg/Kg según el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón.



Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = $p < 0.05$.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

Los resultados obtenidos en la prueba de edema auricular inducido por aceite de croton mostraron los siguientes porcentajes de inflamación, siendo 78.05 % para el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy dato que es estadísticamente significativo frente al grupo control que tiene 100 % de inflamación; el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presenta un 71.96 % de inflamación dato que es significativo; la dexametasona reveló un 44.10 % de inflamación dato que resulta ser estadísticamente significativo respecto con el grupo control ($p < 0.05$). El proceso inflamatorio desencadenado por la aplicación tópica del TPA (presente en el aceite de crotón) se debe a la activación de la proteína

cinasa C (PKC) dérmica, la cual inicia la respuesta inflamatoria (Salama *et al*, 1994).

Todos los agentes antiinflamatorios muestran actividad en este modelo de edema auricular, pero principalmente los inhibidores duales COX/LOX, aunque los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) parecen ser más efectivos que los inhibidores de la lipoxigenasa (LOX) para reducir la respuesta edematosa (Franco *et al*, 2007) (Medina *et al*, 2007) por lo que se sugiere que posiblemente los extractos de la especie *Buddleja coriácea* Rémy actúen a nivel de estas enzimas para inhibir la inflamación.

Tabla N° 7. Porcentaje de Inhibición de la inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de *Buddleja coriácea* Rémy; Dexametasona 4 mg/Kg según el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón.

TRATAMIENTO ORAL	Nº RATON	MEDIA ± [SEM]	% INHIBICION
Control	5	100 ± [0,002]	-
Dexametasona 4 mg/Kg	5	44.10 ± [0,005]	55.9*
Ext. Hidroalcohólico 3 g/Kg	5	78.05 ± [0,0029]	21.95*
Ext. Diclorometano/Hidroalcohólico 3 g/Kg	5	71.96 ± [0,004]	28,04*

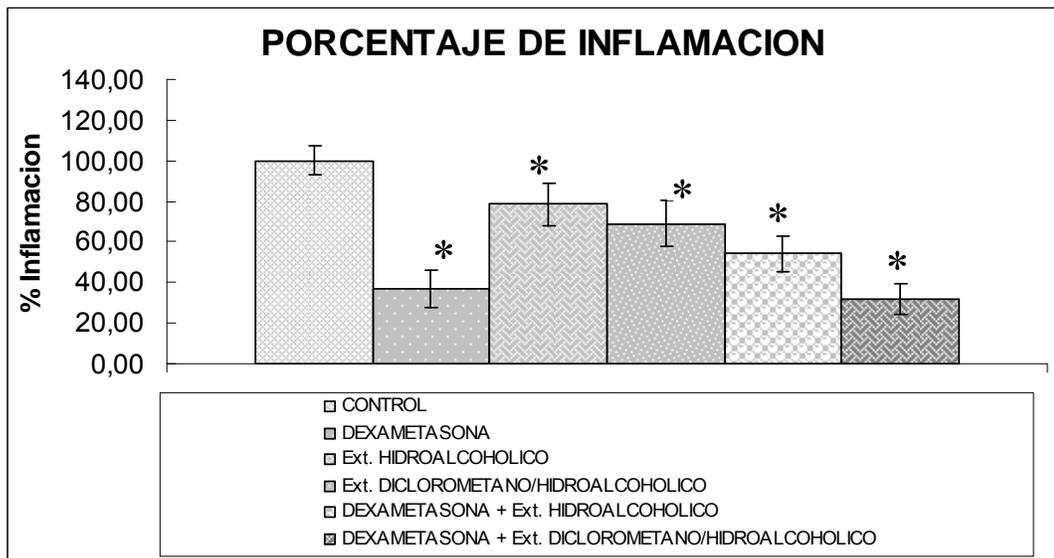
Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = p<0.05.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

En la Tabla N° 10 se muestran los resultados obtenidos con respecto al porcentaje de inhibición, mediante el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón fue de 21.95 % y 28.04 % para los extractos Hidroalcohólico, Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy respectivamente. En el caso de la dexametasona se obtuvo un 55.9 % de

inhibición de la inflamación. En ambos extractos se observa una notable actividad antiinflamatoria, pero no se comparan a la actividad antiinflamatoria de la dexametasona donde se observó mayor actividad. En un estudio realizado en los extractos acuosos e hidroalcohólicos de hojas de la especie *Buddleja globosa* Hope muestran una fuerte actividad antioxidante que de cierta manera está ligado al proceso inflamatorio, como cicatrizante de heridas de piel (Letelier *et al*, 2006).

Figura N° 7. Porcentaje de inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de *Buddleja coriácea* Rémy; dexametasona 4 mg/Kg; interacciones de dexametasona con extractos de *Buddleja coriácea* Rémy según el modelo de edema auricular inducido por aceite de croton.



Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = $p < 0.05$.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

Los resultados que se obtuvieron de respecto al porcentaje de inflamación, mediante el modelo edema auricular inducido por aceite de croton, en el caso de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se tiene 78.61 % y 68.98 % respectivamente datos son de significancia con respecto del grupo control que se obtuvo 100 %. A

comparación con el estudio realizado del extracto metanólico de *Buddleja globosa* en Chile demostraron que esta planta tiene actividad antiinflamatoria de un 61.4% (Backhouse *et al*, 2008) El extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy dio una mayor actividad antiinflamatoria del que se podría decir que es el mejor extracto. Del estudio realizado en Chile se dedujo que el extracto diclorometano de la especie de *Buddleja globosa* Hope inhiben la ciclooxigenasa 2 y la lipooxigenasa enzimas involucradas en la inflamación (Letelier *et al*, 2006), además ha presentado actividad antiinflamatoria *in vitro*, inhibiendo tanto la ciclooxigenasa (COX) como la lipooxigenasa (LOX) (Liao *et al*, 1999).

La dexametasona dio un 36.65 % de actividad antiinflamatoria resultando ser estadísticamente significativo con respecto al grupo control, en el caso de las interacciones de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy con la dexametasona son: 54.36 % y 31.92 % ambos son estadísticamente significativos respecto con el control ($p < 0.05$) aunque no se encontraron investigaciones en la que hayan realizado interacción de esta especie con algún fármaco, y a decir verdad existe poca información acerca de la interacción de las plantas con fármacos; sobre todo porque los estudios con fármacos raramente lo consideran potenciales a este tipo de interacción y no se tiene mucha experiencia clínica ni preclínica con la combinación de planta y fármaco (López, 2006).

En diferentes partes del mundo existen datos sobre el uso de plantas con fines medicinales pero no hay datos de plantas con fármacos (Rodríguez *et al*, 2005).

Tabla N° 8. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de *Buddleja coriácea* Rémy; dexametasona 4 mg/Kg; interacciones de dexametasona con extractos de *Buddleja coriácea* Rémy según el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón.

Tratamiento Oral	N° Ratón	Media ± [SEM]	% Inhibición
Control	5	100 ± [0,03]	-
Dexametasona 4 mg/Kg	5	36.65 ± [0,02]	63,34*
Ext. Hidroalcohólico 3 g/Kg	5	78.61± [0,02]	21,39*
Ext. Diclorometano/Hidroalcohólico 3 g/Kg	5	68.98 ± [0,02]	31,02*
Dexametasona + Hidroalcohólico	5	54.36 ± [0,02]	45,63 *
Dexametasona + Diclorometano/Hidroalcohólico	5	31.92 ± [0,02]	68.08*

Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = p<0.05.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

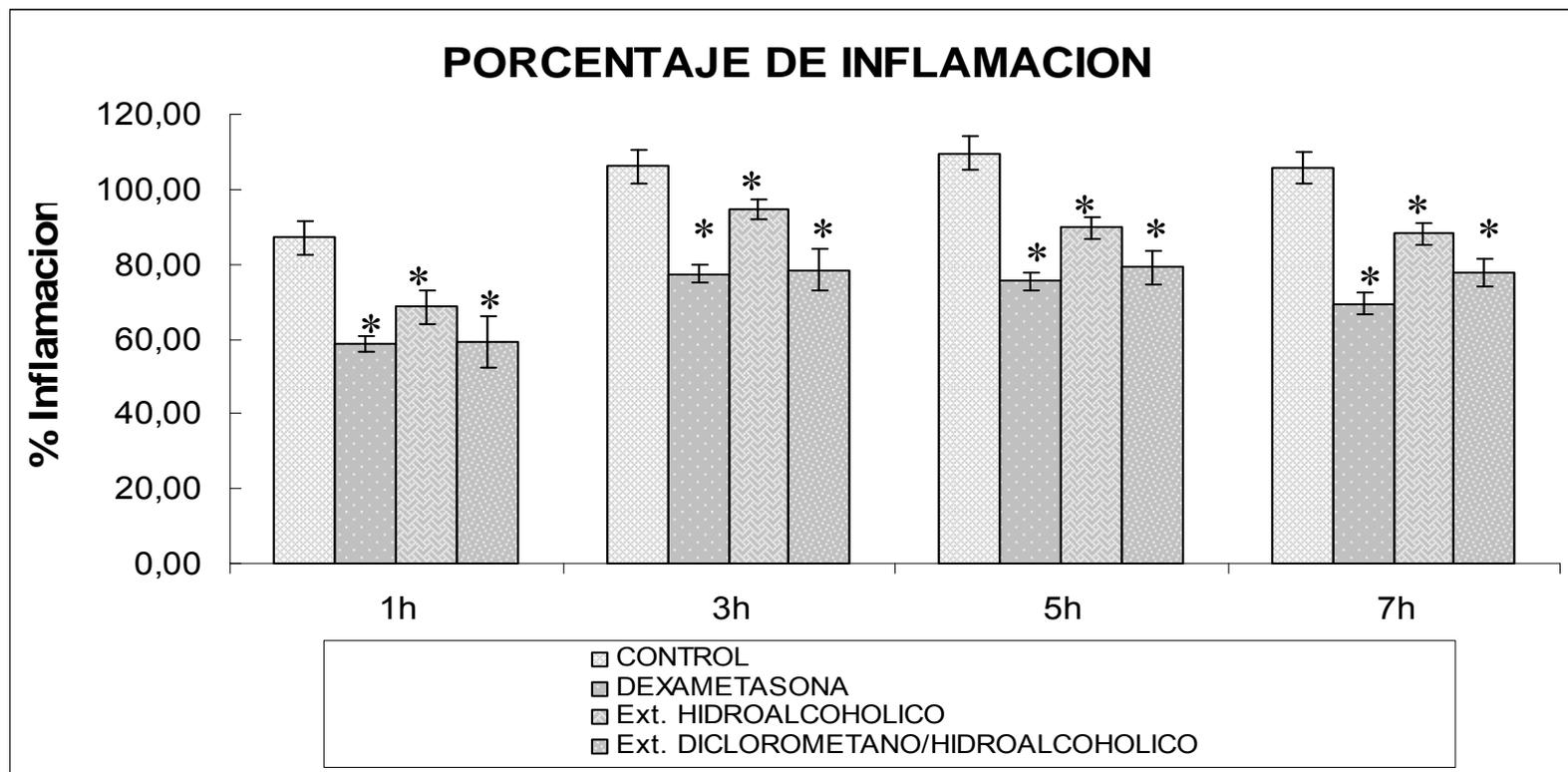
En la tabla N° 11 se muestra los resultados de inhibición de la inflamación que se obtuvieron en los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy fueron 21.39 % y 31.02 % datos que resultaron ser significativos, en el caso la dexametasona revelo un 63.34 % de inhibición de la inflamación siendo este resultado significativo (p<0.05). Pero si comparamos la actividad antiinflamatoria de los extractos con la actividad de la dexametasona no se asemejan a esta. Ya que el irritante empleado en este modelo se relaciona con liberación de histamina, serotonina y derivados del ácido araquidónico (AA), en especial prostaglandinas, dichos extractos podrían actuar afectando fosfolipasa A2 y ciclooxigenasa, entre otros posibles mecanismos de acción antiinflamatoria, lo que requiere mayor estudio para su confirmación (González *et al*, 2007).

La presencia de compuestos fenólicos y saponinas en los extractos podrían ser los principales responsables del efecto antiinflamatorio (Castañeda *et al*, 2002). Refiriéndonos específicamente a los flavonoides que son moléculas dotadas de propiedades redox, caracterizadas por tener un potencial no siempre bien establecido, y que podría explicar muchas de las participaciones de estas moléculas en procesos fisiopatológicos inflamatorios (Bors, *et al*. 1995). Son capaces de modular el metabolismo del ácido araquidónico de las membranas celulares, actuando sobre los radicales peróxidos formados (impiden la peroxidación lipídica enzimática), o bien inhibiendo alguna de las oxidasas responsables de su metabolización, la ciclooxigenasa, que es la responsable de la generación de PGs, o las lipoxigenasas (Silvan, 1996).

En las interacciones de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy con la dexametasona fueron 45.64 % y 68.08 % ambos resultaron ser significativos pero no se observa una interacción considerable, estos datos resultan ser interesantes ya que sería el comienzo en el campo de la investigación aunque no se sabe con certeza si existen o no efectos adversos (Williamson, 2001). Existe una urgente necesidad de seguir *in vitro* e *in vivo* las investigaciones para comprender plenamente las interacciones clínicamente significativas o si tienen el potencial de causar efectos adversos o toxicidad (Anke *et al*, 2004).

8. 4. 3. EDEMA PLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA

Figura N° 8. Porcentaje de inflamación de los extractos: Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg de *Buddleja coriácea* Rémy; dexametasona 4 mg/Kg; interacciones de dexametasona con extractos de *B. coriácea* Rémy según el modelo de edema plantar inducido por carragenina.



Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = $p < 0.05$.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008

Los resultados obtenidos en esta prueba edema plantar inducido por carragenina son: a la primera hora los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy muestran un porcentaje de inflamación de 68.51 % y 59.30 % respectivamente, datos que resultan ser estadísticamente significativos con respecto al grupo control en el que se obtuvo un porcentaje de inflamación de 87.09 %, en el caso del fármaco dexametasona se obtuvo un porcentaje de inflamación de 58.76 % lo que quiere decir que es estadísticamente significativo con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

A las 3 horas los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy muestran un porcentaje de inflamación de 94.56 % y 78.49 % respectivamente, ambos datos son estadísticamente significativos con respecto al grupo control en el que se obtuvo un porcentaje de inflamación de 106.10 %, la dexametasona mostró 77.41 % de inflamación dato que resulta ser estadísticamente significativo con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

A las 5 horas los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se obtuvo un porcentaje de inflamación de 89.75 % y 79.06 % respectivamente, ambos datos son estadísticamente significativos con respecto al grupo control en el cual se obtuvo un porcentaje de inflamación de 109.64 %, en el caso del grupo al que se administro dexametasona obtuvo un porcentaje de inflamación de 75.46 % dato que resulta ser estadísticamente significativo con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

A las 7 horas los extractos Hidroalcohólico, Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R. y dexametasona muestran un porcentaje de inflamación de 88.10 %, 77.72 % y 69.44 % respectivamente, datos son estadísticamente significativos con respecto al grupo control del cual se obtuvo 105.60 % de inflamación ($p < 0.05$). Como este modelo se relaciona con activación de mástocitos, liberación de cininas, mediadores como histamina, derivados del ácido araquidónico y especies de oxígeno reactivas, dichas fracciones podrían contener moléculas con capacidad de modulación sobre dichos blancos (González *et al*, 2007).

Tabla N° 9. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos (Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg) de *Buddleja coriácea* Rémy; dexametasona 4 mg/Kg. según el modelo de edema plantar inducido por carragenina.

Tratamiento oral	Δ del volumen plantar (media \pm S.E.M.) [Porcentaje de Inhibición]			
	1 h	3 h	5 h	7 h
Control	4,44 \pm 0,37	4,88 \pm 0,27	4,97 \pm 0,28	4,88 \pm 0,31
Dexametasona 4mg/Kg	3,85 \pm 0,24 [32,53]*	4,30 \pm 0,30 [27,04]*	4,25 \pm 0,15 [31,17]*	4,10 \pm 0,23 [34,24]*
Ext. Hidroalcohólico 3g/Kg	3,95 \pm 0,34 [21,34]*	4,56 \pm 0,24 [10,88]*	4,45 \pm 0,18 [18,15]*	4,41 \pm 0,19 [16,57]*
Ext. Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg	3,90 \pm 0,48 [31,91]*	4,38 \pm 0,41 [26,02]*	4,39 \pm 0,23 [27,90]*	4,36 \pm 0,21 [26,40]*

Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = $p < 0.05$.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008

En cuanto a los resultados expresados en la tabla N° 12, del porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy a la primera hora se obtuvo un 21.34 % y 31.91 % de inhibición de la inflamación de los cuales ambos extractos resultaron ser estadísticamente significativos y el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico presenta semejante actividad al fármaco. En el caso del fármaco dexametasona presenta 32.53 % de inhibición de la inflamación, dato que resulta ser estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

A las 3 horas se obtuvo un porcentaje de inhibición de la inflamación de 10.88 % y 26.02 % de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy, para el fármaco dexametasona se obtiene 27.04 % de inhibición de la inflamación, datos que no resultan ser estadísticamente significativos ($p < 0.05$), y el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico presenta similar actividad antiinflamatoria al fármaco dexametasona.

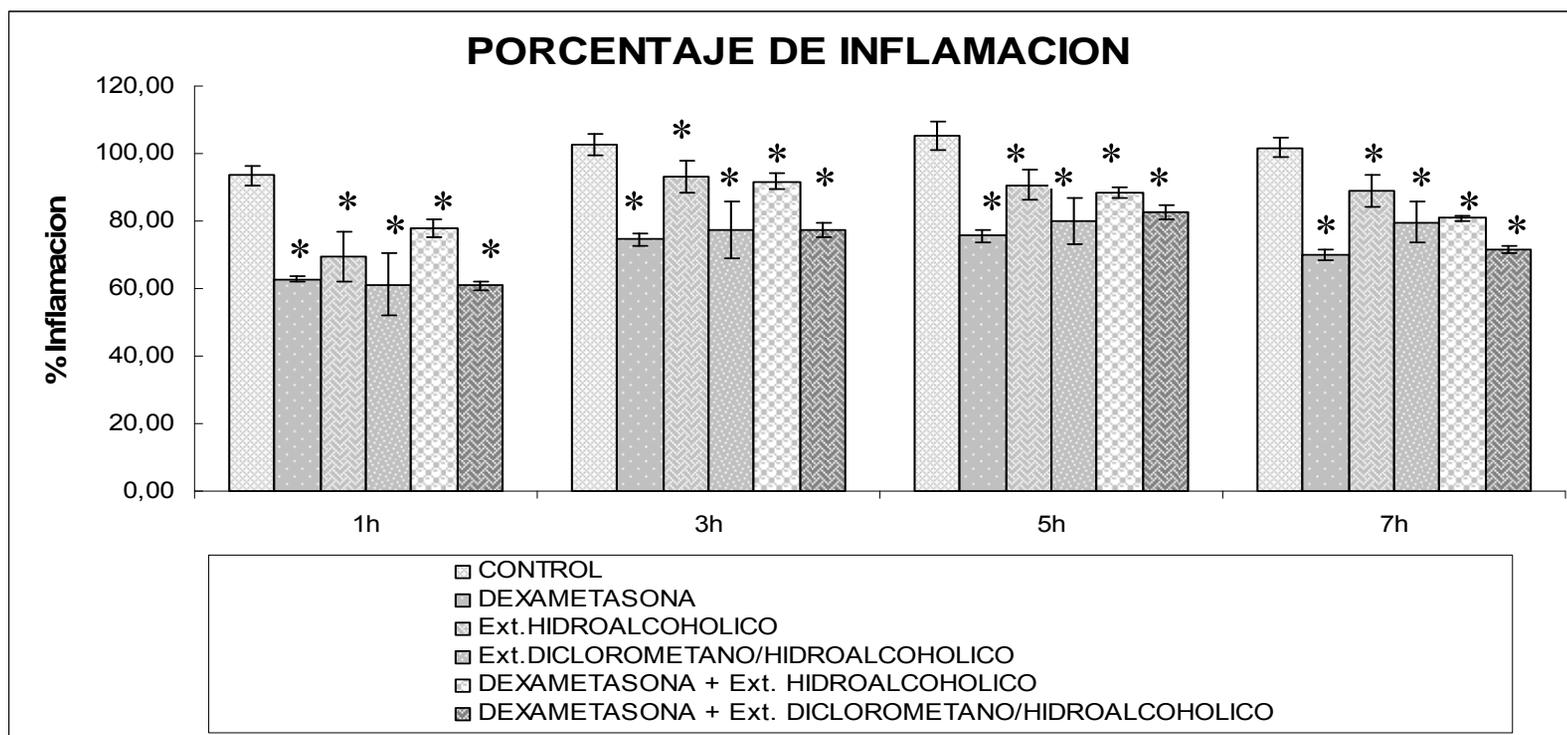
A las 5 horas se obtuvo un porcentaje de inhibición de la inflamación de 18.15 % y 27.90 % de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy, para la dexametasona se tiene 34.24 % de inhibición de la inflamación, datos que resultan ser estadísticamente significativos ($p < 0.05$) aunque ninguno de los extractos alcance la actividad antiinflamatoria del fármaco a las cinco horas.

Al cabo de 7 horas se tiene un porcentaje de inhibición de la inflamación de 16.57 %, 26.40 % y 34.24 % para el extracto Hidroalcohólico,

Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R. y para la dexametasona respectivamente, datos que resultan ser estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Por lo que los resultados del estudio farmacológico demuestran que los extractos de *Buddleja coriácea* Rémy tienen actividad antiinflamatoria, siendo capaz de inhibir la formación del edema en la pata del ratón inducido por carragenina sabiendo que este mucopolisacárido desencadena cuatro fases distintas: una fase inicial en la que se liberan histamina y serotonina, una segunda fase mediada por cininas, una tercera fase (alrededor de las cinco horas) en la cual se sospecha que se liberen PGs y una cuarta fase vinculada con infiltración local de neutrófilos y activación de ellos (Garrido, 2005) (Risco, 2006), de forma parecida a lo que ocurre con la dexametasona aunque este corticoide tiene una actividad antiinflamatoria marcada, y se sostiene la hipótesis que alguno de los componentes presentes en dichos extractos sean los responsables del efecto, actuando a nivel del foco inflamatorio por un mecanismo indirecto, inhibiendo la enzima ciclooxygenasa y por lo tanto la biosíntesis de prostaglandinas esenciales en la inflamación.

Figura N° 9. Porcentaje de inflamación de los extractos (Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg.) de *Buddleja coriácea* Rémy; dexametasona (4 mg/Kg); interacciones de dexametasona con extractos de *Buddleja coriácea* Rémy según el modelo de edema plantar inducido por carragenina.



Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = $p < 0.05$.
 Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

Los resultados obtenidos en el modelo de edema plantar se tiene que al cabo de la primera hora el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presento un porcentaje de inflamación de 69.51 % y el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy un porcentaje de inflamación de 61.30 % resultando ambos ser estadísticamente significativos con respecto al control donde se obtuvo un 93.43 % de inflamación. En el grupo de la dexametasona se tiene un 62.88 % de inflamación siendo estadísticamente significativo con respecto al grupo control. Para el caso de la interacción de la dexametasona con el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se obtuvo un porcentaje de inflamación de 77.97 % y para la interacción de la dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se tiene 60.92 % siendo en ambos grupos ser estadísticamente significativos con respecto al control ($p < 0.05$).

A cabo de las 3 horas se tiene un porcentaje de inflamación para el extracto Hidroalcohólico de 93.15 % y para el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy, para el grupo del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se obtuvo un 77.49 % siendo ambos estadísticamente significativo con respecto al grupo control donde se obtuvo un 102.68 % de inflamación esto se puede deber a que la actividad farmacológica de las plantas medicinales está lógicamente condicionada por la presencia en ellas de determinadas moléculas activas con capacidad de unirse a diferentes estructuras de los organismos vivos modificándolas, que no es otra cosa que lo que hacen los fármacos de síntesis como la

dexametasona (Ortega, 2007), el grupo de la dexametasona se obtuvo un 74.59 % de inflamación y en los grupos donde se realizó la interacción de la dexametasona con el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy y el grupo de la dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy fueron 91.72 % y 77.41 % respectivamente todos resultaron ser estadísticamente significativos con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

A las 5 horas de la prueba se tiene que el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presenta una porcentaje de inflamación 92.75 % y para el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy se obtuvo 80.06 % de inflamación ambos son estadísticamente significativos con respecto al control en el cual se obtuvo 105.18 % de inflamación. El grupo de la dexametasona se tiene un 75.74 % de inflamación y en los grupos donde se realizó las interacciones se tiene 88.50 % y 82.67 % en la interacción de la dexametasona con el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R. y dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy respectivamente, en ambos casos resulta ser estadísticamente significativo con respecto al grupo del control ($p < 0.05$) y esto puede deberse a que la mayoría de las interacciones entre plantas y fármacos afectan a la absorción lo hacen reduciendo los niveles del fármaco, bien sea por alteración del pH digestivo, afectando la motilidad o por la formación de complejos no absorbibles (Tres, 2006).

A las 7 horas se obtuvo un porcentaje de inflamación del 89.10 % y 79.72 % en los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy respectivamente ambos son estadísticamente significativos con respecto al grupo control. El grupo de la dexametasona presentó un porcentaje 69.90 % de inflamación, los grupos en el que se realizó interacciones se obtuvieron 80.84 % y 71.44 % de inflamación en el grupo de la interacción de la dexametasona con el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R. y dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy respectivamente ambos resultaron ser estadísticamente significativos con respecto al control ($p < 0.05$).

Aunque los resultados de los extractos no hayan sido tan relevantes como la dexametasona esto se puede deber a que los flavonoides presentan una biodisponibilidad oral baja, posiblemente debido a una pobre absorción en el intestino y(o) un amplio metabolismo en intestino y en hígado (Garrido, 2005). Se sabe que los flavonoides son polifenoles vegetales que han demostrado ser eficientes captadores de radicales libres, protegiendo las defensas antioxidantes del organismo y eliminando especies radicalarias que agravan los procesos inflamatorios, comportándose como inhibidores de la peroxidación lipídica no enzimática, catadores de radicales hidroxilos y superóxidos (Silvan, 1996). Existen pocas investigaciones sobre el potencial de interacciones de medicamentos con plantas que se hayan llevado a cabo y las pruebas de una verdadera farmacodinamia de las mismas es pobre (Anke *et al*, 2004).

Tabla N° 10. Porcentaje de inhibición de la inflamación de los extractos (Hidroalcohólico 3 g/Kg, Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg) de *Buddleja coriácea* Rémy; dexametasona (4 mg/Kg); interacciones de dexametasona con extractos de *Buddleja coriácea* Rémy según el modelo de edema plantar inducido por carragenina.

Tratamiento oral	Δ del volumen plantar (media ± S.E.M.) [Porcentaje de Inhibición]			
	1h	3h	5h	7h
Control	4,6 ± 0.071	4,82 ± 0.110	4,88 ± 0.192	4,8 ± 0.122
Dexametasona 4mg/Kg	3,88 ± 0.303 [32,70]*	4,16 ± 0.351 [27,36]*	4,18 ± 0.084 [27,99]*	4,04 ± 0.114 [31,34]*
Ext. Hidroalcohólico 3g/Kg	4,04 ± 0.207 [25,61]*	4,4 ± 0.071 [9,28]	4,38 ± 0.110 [13,72]	4,32 ± 0.110 [12,48]
Ext. Diclorometano/Hidroalcohólico 3g/Kg	4,32 ± 0.110 [34,39]*	4,5 ± 0.071 [24,53]*	4,52 ± 0.045 [23,88]*	4,42 ± 0.084 [21,69]*
Ext. Hidroalcohólico.+ Dexametasona	4,16 ± 0.114 [16,55]*	4,48 ± 0.084 [10,67]*	4,4 ± 0.100 [15,86]*	4,22 ± 0.130 [20,60]*
Ext. Diclorometano/Hidroalcohólico + Dexametasona	3,7 ± 0.316 [34,80]*	4,08 ± 0.277 [24,61]*	4,2 ± 0.158 [21,40]*	3,94 ± 0.134 [29,83]*

Significancia relativa frente a los valores del grupo control: * = p<0.05.

Área de farmacología; Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas; FCFB. UMSA, 2008.

Los resultados obtenidos en la tabla N° 13 se refieren al porcentaje de inhibición de la inflamación tanto de los extractos como de las interacciones con la dexametasona. Con respecto a la primera hora los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja*

coriácea Rémy presentaron un porcentaje de inhibición del 25.61 % y 34.39 % respectivamente, el grupo del control positivo (dexametasona) presento un porcentaje 32.70 % datos que son estadísticamente significativos. En los grupos de las interacciones: dexametasona con el extracto Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* R. y dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* Rémy se obtuvo 16.55 % y 34.80 % ambos datos son estadísticamente significativos, aunque la interacción entre la dexametasona y el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico tuvo mejor actividad inhibitoria en esta primera hora.

Al cabo de las 3 horas los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presentaron un porcentaje de inhibición de la inflamación de 9.28 % y 24.53% respectivamente. El grupo de la dexametasona presento un porcentaje de inhibición de la inflamación de 27.36 %, en la interacción de la dexametasona con el extracto Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* Rémy presenta un porcentaje de inhibición de la inflamación de 10.67 % y la interacción de la dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* Rémy de 24.61 % de inhibición de la inflamación, datos que resultaron ser estadísticamente significativos. En el caso de la interacción del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico se asemeja a la actividad de la dexametasona.

Al cabo de las 5 horas el extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* R. presenta 13.72 % de inhibición de la inflamación, el extracto

Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presento 23.88 % de inhibición de la inflamación y el grupo de la dexametasona presento un porcentaje de inhibición de la inflamación de 27.99 %, la interacción de la dexametasona y el extracto Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* Rémy presenta un porcentaje de inhibición de la inflamación de 15.86 % y la interacción de la dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* Rémy de 21.40 % ambos datos que resultaron ser estadísticamente significativos aunque esta inhibición no sea tan marcada, o no se observe una buena interacción. Como ocurre con cualquier principio activo que contienen las plantas medicinales que pueden interaccionar con otros, bien sean de plantas o bien de medicamentos, pero la incidencia de estas interacciones, en muchas ocasiones su significado y notificaciones, son desconocidos (Ochoa *et al*, 2006) es un campo en la investigación aun no explorado.

A las 7 horas los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy presentaron un porcentaje de inhibición de la inflamación del 12.48 % y 21.69 % respectivamente, el grupo del control positivo (dexametasona) presento un porcentaje 31.34 % datos que son estadísticamente significativos. En los grupos de las interacciones: dexametasona con el extracto Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* R. y dexametasona con el extracto Diclorometano/Hidroalcohólico *Buddleja coriácea* Rémy se obtuvo un porcentaje de inhibición de la inflamación del 20.60 % y 29.83 % ambos datos son estadísticamente significativos aunque la segunda interacción se asemeje mas a la actividad del fármaco, esto podría deberse por su

actividad farmacológica que una gran mayoría de las plantas medicinales tienen al interactuar con fármacos convencionales como es el caso de la *Buddleja* (Tres, 2006). En esta última hora se puede observar que el porcentaje de inhibición de la inflamación de los grupos donde se realizó las interacciones es mayor lo cual es un aliciente para seguir realizando estudios más profundos de este tipo.

En nuestro estudio de la actividad antiinflamatoria de la especie *Buddleja coriácea* Rémy le atribuimos a la presencia de flavonoides los que se podrían relacionar en la interacción con diversos enzimas implicados en el metabolismo del ácido araquidónico (Villar, 1999). Al inhibir enzimas implicadas en la agregación plaquetaria, como COX – 2 (Gálvez, 2004).

El uso de las plantas medicinales o de sus componentes activos representa una alternativa cada vez más explorada y promisoría para el tratamiento de numerosos desórdenes inflamatorios. Sin embargo, la limitada evidencia científica con respecto a la eficacia de estos derivados naturales, conjuntamente con la poca comprensión de los mecanismos de acción involucrados, ha limitado su incorporación a la práctica clínica (Franco *et al*, 2007).

9. CONCLUSIONES

Se puede concluir que a nivel preclínico los extractos de *Buddleja coriácea* Rémy, administrado por vía oral, no mostraron efectos tóxicos y si hubo un efecto antiinflamatorio a dosis de 3 gramos de planta seca por kilogramo de peso corporal.

Al realizar la marcha fitoquímica de los extractos: Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de la especie *Buddleja coriácea* Rémy, se observó que en los extractos contenían flavonoides, taninos, diterpenos y alcaloides aunque el último era escaso lo cual es bueno para descartar que esta especie sea tóxica. Y la actividad antiinflamatoria se le atribuye a la presencia de flavonoides presentes en ambos extractos.

Se determinó la actividad antiinflamatoria e interacción de los extractos de la especie *Buddleja coriácea* Rémy con el fármaco dexametasona en ensayos de inflamación aguda: edema plantar inducido por carragenina y edema auricular inducido por aceite de crotón en modelo murino.

La actividad antiinflamatoria para el extracto Hidroalcohólico (Polar) de *Buddleja coriácea* Rémy en el ensayo edema auricular inducido por aceite de crotón se obtuvo un 21.95 % de inhibición de la inflamación y en el ensayo de edema plantar inducido por carragenina se observó una actividad máxima de 21.34 % a primera hora, datos que resultan ser estadísticamente significativos ($p > 0,05$) frente al grupo control.

Mediante el ensayo de edema auricular inducido por aceite de crotón se determinó la actividad antiinflamatoria del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy donde se obtuvo un 28.04 % de inhibición de la inflamación y en el ensayo de edema plantar inducido por carragenina se obtuvo una máxima actividad a la primera hora 31.91 %; resultando ser estadísticamente significativos frente al grupo control en los dos modelos de inflamación aguda.

La interacción del extracto Hidroalcohólico (Polar) de *Buddleja coriácea* Rémy con el fármaco dexametasona mediante el ensayo de edema auricular inducido por aceite de crotón presentó una actividad antiinflamatoria 45.64 % (de inhibición de la inflamación) no llegando a la actividad antiinflamatoria mostrada por el fármaco dexametasona (63,35%) y en el ensayo de edema plantar inducido por carragenina presentó como máxima actividad 20.60 % a la séptima hora no llegando a igualar a la actividad del fármaco dexametasona (32.70 %).

En el caso de la interacción del extracto Diclorometano/Hidroalcohólico (orgánico/acuoso) de *Buddleja coriácea* Rémy con el fármaco dexametasona en el ensayo de edema auricular inducido por aceite de crotón 68.08 % de actividad antiinflamatoria, llegando a igualar la actividad mostrada por el fármaco patrón (63,35%). En el ensayo de edema plantar inducido por carragenina presentó un porcentaje de

inhibición de la inflamación máximo a la primera hora de un 34.80 %, mostrando una similar actividad que la dexametasona sola.

10. RECOMENDACIONES

Una fuente importante de productos con interés farmacológico para el tratamiento de la inflamación lo constituyen las especies vegetales, y en tal sentido, la búsqueda de principios activos con posible acción antiinflamatoria debe seguirse realizando. La especie *Buddleja coriácea* Rémy (Kiswara) ha sido tradicionalmente utilizado por la población Boliviana por sus propiedades antiinflamatorias, para el tratamiento de diversas patologías asociadas con procesos inflamatorios, esta razón que se decidió realizar este estudio.

Por otro lado estos resultados son prometedores e invitan a continuar estudios sobre esta especie a fin de aislar sus compuestos activos y evaluarlos en otros modelos de inflamación tanto agudos como crónicos, así como de determinar los posibles mecanismos implicados en el efecto farmacológico mediante su evaluación frente a mediadores específicos del proceso inflamatorio como las prostaglandinas, el óxido nítrico, la mieloperoxidasa y el factor de necrosis tumoral, además de examinar su capacidad de actuar como captadoras de radicales libres.

Para una siguiente investigación se aconseja probar fracciones de estos extractos al fin de determinar exactamente al metabolito responsable de

la actividad antiinflamatoria, además de reducir la dosis ensayada para ver si a menor dosis se mantiene el efecto antiinflamatorio.

Se sugiere también realizar otros ensayos para la actividad antiinflamatoria crónica como ser el ensayo de artritis inducida por adyuvante de Freund.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANKE J., RAMZAN I. (2004) "Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. f.)" *Journal of Ethnopharmacology* Vol. 93:p. 153 – 160.
2. ARAOZ N., ARAOZ R., HOLZER N., MANDIL M. (2005) "Gastropatias por antiinflamatorios no esteroides". *Rev. de Posgrado de la VI a Cátedra de Medicina* N° 145.
3. BACKHOUSE N., ROSALES L., APABLAZA C., GOÏTY L., ERAZO S., NEGRETE R., THEODOLUZ C., RODRÍGUEZ J., DELPORTE C. (2008) "Analgesic, anti – inflammatory and antioxidant properties of *Buddleja globosa*, Buddlejaceae" Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile. *Journal Ethnopharmacol.*; Vol. 116 N° 2:p. 263 – 9.
4. BORS, W.; MICHEL, D.; SCHIKORA, S. (1995) "Interaction of flavonoids with ascorbate and determinations of their univalent redox potentials: a pulse radiolysis study". *Rev. Free Rad. BioJ. Mcd.* Vol. 19 N°1:p. 45 – 52.
5. BREMNER P., HEINRICH M. (2002) "Natural products as modulators of the NF-κB-pathway". *Journal Pharm Pharmacol* Vol. 54:p. 453 – 472.

6. CAMPBELL WB. (1991) "Autacoides derivados de lípidos: Eicosanoides y factor activador plaquetario". Bases farmacológicas de la terapéutica. Octava edición. Ediciones. Goodman Gillman, A Rall, TW Nies AS Taylor P. México D.F., Panamericana. p. 588 – 623.

7. CASCALES M., RODRIGUEZ M., DE LA FUENTE M., GARCIA P., GOMEZ E., MUÑOZ M., PEREZ M., ZAPATA A. (2007) "Bioquímica y Fisiopatología del Sistema Inmune" Instituto de España. Realigraf, S.A. – Pedro Tezano, 26 – 28039 Madrid. p. 31 – 61.

8. CASTAÑEDA C., MANRIQUE M., IBAÑEZ V., GAMARRA C., GALAN L., QUISPE H. (2002) "Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de las semillas de *Lupinus mutabilis* Sweet (Tarwi, Chocho), en animales de experimentación" Instituto de Investigación Facultad de Medicina Humana USMP. Rev. Horizonte Vol. 2 N° 1 – 2.

9. CASTRO C. (2006) "Pruebas de tamizaje para determinar efectos citotóxicos en extractos, fracciones ó sustancias, utilizando la prueba del MTT". Facultad de Medicina. Fundación Universitaria San Martín. Bogotá, Colombia. Disponible en línea http://www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/

10. CENTRO DE FÁRMACOVIGILANCIA DE NAVARRA (2004). "Interacciones fármacos hierbas medicinales". Boletín Informativo Farmacovigilancia N° 24:p. 6 – 19.

11. CIED (Centro de Investigación, Educación y Desarrollo). (2005) “Productos andinos potenciales [en línea]”. Disponible en: <http://www.ciedperu.org/productos/fraprod.htm>
12. CYTED/CNPq (2002) “Métodos de evaluación de la actividad Farmacológica de plantas medicinales” Edición Rivaplamed: p. 61 – 62.
13. CONTRAN R., KUMAR V., COLLINS T. (2000) “Robbins patología Estructural y funcional”. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 6ª Edición, España: p. 53 – 55.
14. CRUZ, J. (2001) “Artritis Reactivas” Servicio de Reumatología Complejo Hospitalario de Pontevedra Medicina.
15. DIAZ B., JIMENEZ M., AURO A. (2000) “Evaluación del efecto parasiticida de los extractos acuoso y metanólico de *Buddleja cordata* HBK (tepozán) sobre *Costia necatrix* en tilapia (*Oreochromis sp*)” Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Química. México, D. F. Passim.
16. DÍAZ M., ROMAY C., ROJAS E., GONZÁLEZ R. (2008) “Efecto del aceite de teobroma ozonizado sobre la respuesta inflamatoria inducida en el modelo de edema en la oreja del ratón (Effect of ozonized theobroma oil on induced inflammatory response by croton oil in the model of ear oedema in mouse)” Centro de Investigaciones del Ozono,

Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.
RECVET – Rev. Electrónica de Clínica Veterinaria. Vol. 3 N° 9.

17. DORMANN H., MUTH-SELBACH U., KREBS S., CRIEGE-RIECK M., TEGEDER I., SCHNEIDER H., HAHN E., LEVY M., BRUNE K., GEISSLINGER G. (2000) “Incidence and costs of adverse drug reactions du – ring hospitalization: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting”. Rev. Drug Safety, Vol. 22:p. 161 – 168.

18. FRANCO L., MATIZ G., CALLE J., PINZÓN R., OSPINA L. (2007). “Actividad antiinflamatoria de extractos y fracciones obtenidas de cálices de *Physalis peruviana* L.” Bogotá. Rev. Biomédica Vol. 27 N° 1.

19. FUGH-BERMAN A. (2000) “Herb-drug interactions”. Rev. The Lancet. Vol. 355: p.134 – 38.

20. GARCIA L., ROJO M., GARCIA V., HERNANDEZ M. (2002) “Plantas con Propiedades Antiinflamatorias”. Centro de Investigaciones Biomédicas Victoria de Girón. Rev. Cubana Invest Biomed Vol. 21 N° 3:p. 214 – 6.

21. GALVEZ M. (2004).”Estudio de los componentes químicos de *Plantado spp.* Como posibles agentes antitumorales” Tesis para obtener el grado de Doctor en Farmacia. Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacología. Passim.

22. GALLIN, J. (1989) "Inflammation". Edición Fundamental Immunology. Raven Press, New York: p. 721 – 733.
23. GARRIDO G. (2008) "Boletín Latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas". Santiago – Chile. Rev. Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica Vol. 7 N° 002: p. 48.
24. GARRIDO G. (2005) "Contribución al estudio del mecanismo de acción Anti – Inflamatoria del extracto natural de *Mangifera indica* L. (Vimang®)" Centro de Química Farmacéutica. Laboratorio de Farmacología. Tesis de grado científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Ciudad de La Habana – Cuba. Passim.
25. GAUTIER E. (1954). "Apuntes de trabajos prácticos de Farmacognosia. Editorial Universitaria. Santiago: p. 12 – 13.
26. GUILLERMO R. (2002) "Comparación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico" Tesis de Licenciatura. Carrera de Farmacia. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Mayor de San Marcos. Lima – Peru. Passim.
27. GIMÉNEZ A. (1997) "Corticosteroides tópicos (I): desarrollo, mecanismo de acción, farmacología". Rev. Act. Dermatológ. Vol. 7:p. 495 – 508.

28. GIRAULT L. (1987) "Kallawaya" 1ª Edición. Editorial UNICEF – OPS – OMS. La Paz – Bolivia. p 350 – 351.
29. GONZALES, E. (1998) "Especies Antiinflamatorias de la Flora Boliviana" Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid – España. Passim.
30. GONZALEZ M., OSPINA L., CALLE J., RINCON J. (2007) "Evaluación de extractos y fracciones de plantas colombianas en modelos de inflamación aguda, subcronica y crónica" Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacología. Rev. Colombiana Ciencia química – farmacia. Vol. 36 N° 2: p. 166 – 174.
31. GREEN, J. (2002). Especies forestales de alta demanda en la zona rural. *Japan Green Resources Agency* [en línea]. Disponible en: http://www.green.go.jp/gyoumu/kaigai/manual/bolivia/01technical_manual/spanish/attached02.pdf
32. JARES E., PIGNATARO O. (2002) "Mecanismos moleculares de acción de los corticoides". Rev. AAIC Vol. 33 N° 1.
33. JOKER, D.; N., CRUZ; M., MORALES and ROJAS, E. (2002). "*Buddleja coriacea* Remy". Rev. Danida Forest Seed Centre Vol. 54 N° 1.

34. LAFORÉ, E. (2005) "Evaluación de una combinación de Dexametasona fosfato con Dexametasona acetato (Duo-Dexalong®)" Creativity in veterinary. Agrovvet Market S.A.
35. LETELIER M., VOGEL H., RAZMILIC V., GONZALEZ L., POLANCO X. (2006). "Buddleja globosa Hope planta Chilena usada por la medicina nativa principalmente como cicatrizante de heridas y antiinflamatorio". Simposio Plantas Medicinales y aromáticas. Los Ángeles, Chile. Rev. BLACPMA. Vol. 5: N° 6: p. 135.
36. LIAO, Y., HOUGHTON, P., HOULT, J. (1999). "Novel and known constituents from *Buddleja* species and their activity against leukocyte eicosanoid generation". Journal Nat. Prod. Vol. 62 N°9: p.1241 – 1245.
37. LÓPEZ G. (2006) "Interacción entre hierbas medicinales y agentes anestésicos" Rev. Medica del Hospital General de México. Vol. 69. N°. 2 :p. 108 – 112.
38. MALE, D.; CHAMPION, B.; COOKE, A.; OWEN, M. (1991) "Cell troffic and inflammation". Advance Immunology. 2ª Edición. Ediciones Gower London – New York. Passim
39. MARKS R. (1992) "Adverse side effects from the use of topical corticosteroids". Topical corticosteroids. Ediciones Maibach H, Surber Ch. Basel, Karger: p. 170 – 183.

40. MARTÍN I., SALGUEIRO M. (2004) “Dispensación activa de Antiinflamatorios no esteroideos con receta” Farmacéuticas Adjuntas de Oficina de Farmacia.
41. MARTINEZ A. (2005) “Flavonoides” Tesis Doctoral. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. Medellín. Passim.
42. MARTÍNEZ M., BETANCOUR J., RAMÍREZ A., BARCELÓ H., MENESES R., LAINEZ A. (2000) “Evaluación toxicológica aguda de los extractos fluidos Al 30 y 80 % de *cymbopogon citratus* (d.c.) stapf (caña santa)”. Instituto Superior de Ciencias Médicas La Habana, Cuba.
Facultad de Ciencias Médicas " Dr. Salvador Allende". Rev. Cubana Plant Med. Vol. 5 N° 3: p. 97 – 101.
43. MEDINA D., GARAVITO N., LUENGAS P., CALLE J. (2007) “Evaluación de actividad antiinflamatoria de una feniletilamida de *Crioniella acuminata*” Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia. Rev. *Scientia et Técnica*. Vol. 13 N° 033: p. 405 – 407.
44. MENDOZA W. (2007) “Caracterización físico – química y acción antifúngica de una lectina aislada de semillas de *Buddleja coriácea* Rémy (colle negro)”. Tesis Doctoral. Escuela de Post Grado. Unidad de Post Grado de la Facultad de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Arequipa – Perú. Passim.

45. MERK (1972). "Reactivo de coloración para cromatografías en capa fina y en papel". Editorial Merk, Darmstadt. Alemania: p. 18.

46. MEYBOOM R., LINDQUIST M., EGBERTS A. (2000) "An ABC of drug – related problems. Drug Safety" Vol. 22: p. 415 – 423.

47. MONTALVO V. (2006) "Evaluación del empleo y la permanencia del conocimiento de plantas medicinales a los pobladores del área rural altiplanica del departamento de La Paz" Tesina de Licenciatura. Carrera de Bioquímica. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz – Bolivia. Passim.

48. NAVARRO A. (1998) "Principios activos antiinflamatorios de *Sideritis foetens* clem, ex lag." Universidad Complutense. Madrid – España. Passim.

49. NAVARRO R. (2002) "Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico" Tesis para optar a licenciatura. Carrera de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú. Passim.

50. OBLITAS E. (1992) "Plantas Medicinales en Bolivia" Farmacopea Callawaya. Editorial Los Amigos del Libro. Cochabamba – La Paz: p. 103.
51. OCHOA A, GONZÁLEZ Y., VISO F. (2006) "Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos" Universidad de Oriente, Departamento de Farmacia. Rev. MEDISAN. Vol. 10 N° 4.
52. ORTEGA T. (2007) "Aplicación de las plantas aromáticas y medicinales en la industria farmacéutica y alimentaria" Facultad de Farmacia. UCM. Departamento de Farmacología. "Jornadas técnicas dedicadas a plantas aromáticas y medicinales" BRIHUEGA (Guadalajara). Passim.
53. Panzarelli A. (2006) "Interacciones medicamentosas en Dermatología Mecanismos y relevancia clínica". Caracas Venezuela. Rev. Dermatología Venezolana. Vol. 44 N° 3.
54. RAGONE M., TAMBUSSI A., SELLA M., AIMAR D., PAURA A., CONSOLINI A. (2006) "Un programa de consejos al paciente en la dispensación de plantas medicinales. Resultados preliminares. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (CFPBA). Rev. Dominguezia Vol. 22 N° 1.

55. REYNEL C., LEÓN J. (1990). “Árboles y arbustos andinos para la agroforestería y conservación de suelos”. FAO/HOLANDA/DGFF. Lima – Perú: p. 361
56. REYNOLDS J., PARFITT K, PARSONS A., SWEETMAN S. (1993) “Corticosteroids”. MARTINDALE the Extra Pharmacopoeia. 30^a Edición. *The Pharmaceutical Press*. London: p. 712 – 740.
57. RISCO E. (2006) “*Uncaria tomentosa* en el tratamiento del dolor articular”. Universitat de Barcelona. Facultad de Farmacia. Rev. Ginecología y Obstetricia Clínica. Vol. 7 N° 1:p. 27 – 35.
58. ROCABADO, G. (2004) “Estudio sobre la actividad Antiinflamatoria, ulcero génica y gastroprotectora de las especies medicinales: *Rubus boliviensis*, *Xanthium spinosum* y *Smilax aspera* mediante modelos experimentales *in vivo*” Tesis de Licenciatura. Carrera de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz – Bolivia. Passim.
59. RODRIGUEZ J. (2005) “Experto en Fitoterapia” Editorial ALCALA. AEDI. Passim.
60. RODRÍGUEZ M., BOFFILL M., LORENZO G., SÁNCHEZ P., LÓPEZ R., VERDECÍA B., DÍAZ L. (2005) “Evaluación preclínica del efecto antiinflamatorio del jugo de *Morinda citrifolia* L.” Instituto Superior de Ciencias Médicas Rev. Cubana Plant Med; Vol. 10: p. 3 – 4.

61. ROIT I.; BROSTOFF J.; MALE D. (1992) "Inmunología". 2ª Edición. Barcelona: Salvat. Passim.
62. SAENZ D. (2003) "Medicamentos, Plantas Medicinales y Productos Naturales" Escuela de medicina UCR. Grupo Estudio de Utilización de Medicamentos. Vol. 16º N° 1 y 2: p. 13 – 20.
63. SAGASETA J. (1996) "La medicina esta en nuestras manos". Cochabamba – Bolivia. Ediciones graficas E. G: p. 400.
64. SALAMA A., NAVARRO L., DIAZ F. (1994) "Actividad antiinflamatoria, dosis letal 50 y estudio fitoquímico preliminar de *Cucumis anguria*" Universidad Nacional, Facultad de ciencias, Departamento de Farmacia. Bogota – Colombia. Rev. Colombiana de Ciencias y Químico – Farmacéuticas. N° 22: p. 5.
65. SALAS F., CIANGHEROTTI C., SALAZAR-BOOKAMAN M., ROJAS J., MORALES A. (2007) "Toxicidad aguda y actividad analgésica del extracto acuoso de hojas de *Vismia baccifera* L. var. dealbata (Guttiferae) en animales de experimentación". Facultad de Farmacia. Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de los Andes, Mérida. Venezuela. Rev. de la Facultad de Farmacia Vol. 49 N° 1.

66. SARTORI, L.; FERREIRA, M.; PERAZZO, F.; MANDALHO LIMA, L.; CARVALHO, J (2003) “Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita* L.”Laboratório de Fitofármacos, Universidade de Alfenas Rev. Bras. Farmacogn., 13: 17 – 19.
67. SILVAN A. (1996) “Principios antiinflamatorios de *Santonina oblongifolia* Boiss”. Tesis de doctoral. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid. Passim.
68. STEVENSON DD. (1998) “Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs”. Drug Hypers Vol. 18: p. 773 – 798.
69. STOCKLEY I. (2004) “Interacciones farmacológicas”. 1ª ed. española. Barcelona: Pharma editores. Passim.
70. STRAUSS W. (1993) “Utilización de Kiswara en el tratamiento de Artritis reumatoide y del llamado dolor de huesos”. La Paz – Bolivia. Rev. Medicina Tradicional. Vol. 1, Nº 1: p. 11.
71. TANG J., RODRIGUEZ A. (2006) “Evaluación de eficacia y tolerancia de una suspensión inyectable de Dexametasona fosfato y Dexametasona acetato (Duo – Dexalong) en el tratamiento de procesos inflamatorios en equinos” Agrovvet market S. A. Creativity in veterinary.

72. TILLÁN, J.; BENÍTEZ, A.; HERNÁNDEZ, I.; CARRILLO, C. (2007) “Actividad antiartrítica del jarabe de *Allium sativum* L” Centro de Investigación y Desarrollo de Farmacos. Rev Cubana Plant Med; 12(2).
73. TRES, J. (2006) “Interacción entre fármacos y plantas medicinales” Centro de Fármaco vigilancia de Navarra. Rev. Anales Sis San Navarra; Vol. 29 N° 2.
74. TUSET M. (2006) “Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la teoría a la practica clínica”. Tesis Doctoral en Farmacia. Universidad de Barcelona. Passim.
75. UICN – OMS – WWF. (1993). “Directrices sobre conservación de plantas medicinales”. Organización Mundial de la Salud (OMS). Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN) and World Wildlife Fund (WWF), Gland: p. 55.
76. URÍA R. (2005) “Evaluación de la actividad de cinco especies vegetales tradicionales sobre artritis experimental inducida *Xanthium spinosum*; *Verbena officinalis*; *Sambucus peruviana*; *Urtica ureas*; *Smilax aspera*” Tesis de Licenciatura. Carrera de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz – Bolivia. Passim.
77. VANDEBROEK I., THOMAS E. y AMETRAC (2003) “Plantas medicinales para la atención primaria de la salud. El conocimiento de

ocho médicos tradicionales de Apillapampa (Bolivia)". Industrias Graficas Serrano. Cochabamba – Bolivia: p. 128 – 129.

78. VARGAS, L., BACKHOUSE, N., DELPORTE, C., ERAZO, S. Y NEGETE, R. (2000). "Evaluación de la actividad analgésica de *Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae, Matico". Rev. Gayana Botánica Vol 57:p. 9.

79. VEGA, M.; RAIZA, Y.; LAGARTO, A. (1999) "Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto de *Piper Auritum* H.B.K. y toxicidad aguda oral" Centro de Investigación y Desarrollo de Fármacos. Departamento de Investigaciones Biológicas Rev. Cubana Plantas Med; 1(4):11 – 4.

80. VILLAR A. (1999). "Farmacognosia general" Editorial Síntesis. España – Madrid: p. 213 – 214.

81. YAMAMOTO Y., GAYNOR R. (2001) "Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer". Journal Clin Invest Vol. 107: p.135 – 142.

82. WILLIAMSON E. (2001) "Synergy and other interactions in phytomedicines" University of London, London. The School of Pharmacy Phytomedicine, Vol. 8 N° 5: p. 401 – 409.

83. WINTER CA, RISLEY EA & NUSS GW (1962) "Carrageenin-induced edema in hind paw of the rats as an assay for anti-inflammatory drugs" Rev. Proc. Soc. Biol. Med., Vol. 11: p. 544 – 547.

84. ZALLES J., DE LUCCA M. (2006) "Descripción y uso de 100 plantas medicinales del altiplano Boliviano Utasan Utjir Qollanaka Medicinas junto a nuestra casa". Edición de Agencia Española de Cooperación Internacional. 1º Edición: p. 98.

ANEXOS

FOTOGRAFIAS



Fotografía N° 5. Especie vegetal *Buddleja coriácea* Rémy



Fotografía N° 6. Frascos de maceración de los extractos Hidroalcohólico y Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Remy



Fotografía N° 7. Equipo de rota – evaporación



Fotografía N° 8. Equipo de liofilización



Fotografía N° 9. **A.** Extracto Diclorometano/Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy, **B.** Extracto Hidroalcohólico de *Buddleja coriácea* Rémy



Fotografía N° 10. Jaulas de mantenimiento de ratones



Fotografía N° 11. Administración intraperitoneal a ratones



Fotografía N° 12. Administración en la superficie plantar del ratón.



Fotografía N° 12. Administración tópica en edema auricular



Fotografía N° 13 Edema auricular inducido por aceite de croton.



Fotografía N° 14. Medición de edema plantar en ratones.