EsSalud

Artículo original

REVISTA PERUANA DE MEDICINA INTEGRATIVA

ISSN: 2415-2692

Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica del extracto etanólico de *Peperomia choroniana* D. CD. (ipitanki) en edema auricular inducido por xilol en ratones

Olinda Mayhuasca-Ysuhuaylas[1]; Jorge Arroyo-Acevedo[2,3]; César Franco-Quino[4, 5]

Información del artículo

Historia del artículo
Recibido: 20/11/2017
Aprobado: 20/12/2017

Autor corresponsal
Olinda Emperatriz Mayhuasca Ysuhuaylas
Jr. Los Herrerillos Mz. S, Lote 6, A. H. Rodrigo Franco - Santiago de Surco
01-5577549. mayhuasca@gmail.com

Conflictos de interés
El presente artículo no presenta conflictos de interés.

Citar como
Mayhuasca-Ysuhuaylas O, Arroyo-Acevedo J; Franco-Quino C. Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica del extracto etanólico de *Peperomia choroniana* D. CD. (ipitanki) en edema auricular inducido por xilol en ratones. Rev Peru Med Integrativa.2017;2(4):817-22.

Resumen

Objetivo. Evaluar el efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica del extracto etanólico de *Peperomia choroniana* en edema auricular inducido por xilol en ratones. ***Materiales y métodos.*** Estudio experimental. Se elaboró una emulsión dérmica del extracto etanólico de partes aéreas de *Peperomia choroniana*, la que se aplicó en ratones Swiss a quienes se les indujo inflamación con xilol. Se formaron seis grupos de seis ratones cada uno. El grupo I recibió crema base; el grupo II, dexametasona crema 0,05%; el grupo III, diclofenaco gel 1%; los grupos IV, V y VI, emulsión dérmica del extracto etanólico de *Peperomia choroniana* a las concentraciones de 0,1%, 0,5% y 1% respectivamente. Posterior a ello, se midieron los indicadores de edema auricular de ratones (Δpeso), inflamación cualitativa, temperatura auricular (ΔC°) y se realizó un estudio histopatológico. ***Resultados.*** Se encontró efecto antiinflamatorio en las emulsiones dermicas de *Peperomia choroniana* al 0,5% (54,6%) y al 1% (51,1%); asimismo, la emulsión dérmica al 0,5% redujo significativamente (p<0,05) la temperatura auricular (Δ3 °C). El estudio histopatológico mostró escaso infiltrado inflamatorio e incremento de fibroblastos en los grupos tratados con la emulsión a diferentes concentraciones. ***Conclusiones.*** La emulsión dérmica de *Peperomia choroniana* al 0,5% posee efecto antiinflamatorio tópico superior al diclofenaco gel 1%, pero inferior a la dexametasona crema 0,05% en la reducción de la inflamación y temperatura localizada.

Palabras clave*: Antiinflamatorios; Peperomia; Modelos animales; plantas medicinales (Fuente: DeCS).*

Anti-inflammatory effect of a dermal emulsion obtained from an ethanolic extract of *Peperomia choroniana* D. CD. (Ipitanki) on xylene-induced edema in mice

Abstract

Objective. To evaluate the anti-inflammatory effect of a dermal emulsion obtained from *Peperomia choroniana* ethanolic extract in xylene-induced ear edema in mice. ***Materials and Methods.*** An experimental study. Ear edema was induced with xylene in 36 *Swiss* mice, which were divided in six groups. Group I received basic cream; group II, dexamethasone cream 0.05%; Group III, diclofenac gel 1%; and Groups IV, V and VI received a dermal emulsion elaborated from an ethanolic extract of *Peperomia choroniana* aerial parts at concentrations of 0.1%, 0.5% and 1% respectively. After that, mouse ear edema (Δweight), qualitative inflammation and ear temperature (Δ°C) were measured and a histopathological study was developed. ***Results***. An anti-inflammatory effect was founded on *Peperomia choroniana* dermal emulsions at 0.5% (54.6%) and 1% (51.1%); likewise, dermal emulsion at 0.5% significantly reduced handset temperature (Δ3 °C; p<0.05). The histopathological study showed a little inflammatory infiltrate and increased fibroblasts on treated groups at different concentrations. ***Conclusions.*** *Peperomia choroniana* dermal emulsion at 0.5% has more topical anti-inflammatory activity (reducing inflammation and localized temperature) than diclofenac gel 1% but this is lesser than dexamethasone cream 0.05%.

Keywords: Anti-Inflammatory Agents; Peperomia; Animal models; Medicinal plants (Source: MeSH NLM).

[1] Unidad de Posgrado Facultad de Medicina UNMSM, Lima Perú.
[2] Laboratorio de Farmacología Experimental, Facultad de Medicina Humana, UNMSM, Lima-Perú.
[3] Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, UNMSM, Lima-Perú.
[4] Unidad de Posgrado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM, Lima-Perú.
[5] Laboratorio de Fisiología y Farmacología, Facultad de Odontología, UNMSM. Lima-Perú.

Introducción

El uso de las plantas para promover la salud es una práctica antigua y global, es fuente de una diversidad de especies con propiedades terapéuticas y corresponde un reto para los investigadores [1]. Esto no ha sido ajeno al campo de la cicatrización de heridas, donde se buscan agentes que puedan acelerar este proceso mediante la estimulación de la proliferación y diferenciación celular incrementando los fibroblastos e inducción de la síntesis de colágeno [2].

El daño en la piel es generalmente asociado a procesos inflamatorios debido a lesiones agudas, como quemaduras, o lesiones crónicas como dermatitis atópica, acné vulgar o psoriasis [3]. Esto produce liberación de mediadores químicos, citoquinas, prostaglandinas y lípidos bioactivos que modulan la respuesta dolorosa e inflamatoria debido a la lesión celular [4]. Además, se produce la activación de neuronas aferentes primarias, sensibilización de receptores como los potencial-transitorios sensibles a temperatura (TRPV1 – TRPV2), sensibles a irritantes ambientales dolor, frio estiramiento (TRPA1), canales sensibles a ácidos (ASIC), receptores de bradiquinina (B1, B2), receptores de adenosina (P2X, P2Y), TNF-α y citoquinas [5].

La *Peperomia choroniana* D. CD. (ipitanqui, corazón) es una hierba rizomatosa-estolonifera con hojas simples y alternas; flores pequeñas, numerosas y sésiles, y frutos drupa con superficie lisa y pericarpio delgado [6,7]. En su estado silvestre crece en la selva central peruana, así como en Venezuela, Bolivia, Costa Rica y Panamá; se encuentra en peligro de extinción en Brasil [8,9]. Esta especie y otras del género *Peperomia* tienen usos tradicionales reconocidos como, por ejemplo, sedantes, tratamiento de abscesos, cicatrización de heridas y antiinflamatorios tópicos [10]. Adicionalmente, estudios previos en otras especies de este género han demostrado su potencial antiinflamatorio, antinociceptivo y antimicrobiano [10,11]. Asimismo, un estudio previo mostró que el extracto acuoso de *Peperomia choroniana* D. CD. Contiene, principalmente, compuestos fenólicos y quinonas, por lo que mostró un buen potencial antioxidante [8].

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica del extracto etanólico de *Peperomia choroniana* D. CD. (ipintaqui, corazón) en edema auricular inducido por xilol en ratones comparado al efecto del diclofenaco gel 1% y dexametasona crema 0,05%.

Materiales y métodos

Material vegetal

La muestra *Peperomia choroniana* conocida como ipintaqui–corazón fue recolectada de la ciudad del Perené, provincia de Chanchamayo, departamento de Junín, clasificada e identificada por el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Preparación de la emulsión dérmica

El extracto etanólico de las partes aéreas de *Peperomia choroniana* fue procesado a temperatura ambiente en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). La emulsión dérmica (ED) fue elaborada mediante el método de O/W (aceite en agua).

Animales de experimentación

Se utilizaron ratones albinos cepa Swiss, machos, de 30 ± 3 g de peso, procedentes del Instituto Nacional de Salud (INS), los cuales fueron instalados en el Bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la UNMSM, donde se aclimataron durante dos días a una temperatura de 22 - 26 °C, con una humedad de 60 - 75% y ciclos de luz/oscuridad de 12 h; se le suministró agua y alimentación balanceada *ad libitum*. Se cumplió con las directrices establecidas en la Declaración sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica [12] y la ejecución del estudio estuvo bajo la supervisión de docentes especialistas en manejo animal. Los autores declaran que en el momento de realización del estudio aún no se constituía el Comité de Ética y Bienestar Animal (CEBA) de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Inducción de edema auricular por aplicación tópica de xilol [13]

Se formaron aleatoriamente seis grupos de seis ratones cada uno; todos los ratones recibieron xilol (20 uL) como agente inflamatorio. Grupo I: crema base; Grupo II: dexametasona crema 0,05%(1 mg/oreja); Grupo III: diclofenaco gel 1% (1 mg/oreja); Grupo IV: ED *Peperomia choroniana* 0,1%; Grupo V: ED *Peperomia choroniana* 0,5%; Grupo VI: ED *Peperomia choroniana* 1%. A todos los ratones se les aplicó xilol (20 uL) como agente inflamatorio. La emulsión dérmica fue suspendida en una solución de Tween-80 al 5% y agua destilada; fue aplicadoa en dosis única de 4 mg/oreja derecha del ratón, inmediatamente después de la aplicación del agente flogógeno; posteriormente, a la hora y a las tres horas, se midió la temperatura auricular con un

termómetro digital (Marca ® digital LCD, modelo Baby Care). Al cabo de cuatro horas los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital (Halatal®, 4 mL/kg) vía intraperitoneal; posteriormente, se obtuvo una porción de la parte central de la oreja mediante un perforador sacabocado (6 mm), para ser pesado. Esta porción fue preservada en formol (10%) para el estudio histopatológico mediante coloración con hematoxilina-eosina (H&E) y lectura con microscopio (Micros® modelo MCX100 LCD "Crocus II") a 400 X de aumento con ayuda de un médico patólogo certificado.

El edema inducido por xilol fue determinado por el incremento del peso de la oreja derecha (mg) respecto al de la izquierda. El indicador usado fue el porcentaje de inhibición, el cual fue calculado de la siguiente manera:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{Ec - Et}{Ec} \times 100$$

Ec = Edema medio del grupo control
Et = Edema medio del grupo tratado

Finalmente, el efecto antiinflamatorio se calculó por la diferencia entre el edema auricular sobre la totalidad (100%).

Análisis estadístico

La descripción de variables se realizó con medias, desviación estándar y porcentajes, en el caso del efecto antiinflamatorio. Para la comparación estadística entre los grupos se realizó la prueba de análisis de varianza de una vía (ANOVA) para la comparación de medias, seguido de pruebas *post hoc* para comparaciones múltiples (Dunnett). Se consideró significativo un valor de P<0,05, con intervalo de confianza al 95%.

Resultados

Al evaluar el efecto antiinflamatorio se observó que el grupo con mayor reducción del edema auricular fue el que recibió dexametasona crema 0,05% (81,6%) seguida de la emulsión dérmica de *P. choroniana* al 0,5 y 1% con eficacias de 54,6 y 51,1%, respectivamente. Estos grupos mostraron valores superiores al grupo tratado con diclofenaco gel 1% (48,2%) y al grupo que recibió emulsión dérmica de *P. choroniana* al 0,1% (39,4%). Al aplicar el ANOVA de una vía con prueba *post hoc,* se encontró diferencias significativas con relación al grupo control (p<0,05) que presentó eficacia antiinflamatoria de 39,4% (Tabla 1).

Al evaluar la temperatura auricular, se observa la reducción en todos los grupos tratados, luego de las tres horas, siendo todas significativas en relación al grupo tratado con la crema base (p<0,05); se observa una mayor respuesta en el grupo tratado con la emulsión dérmica de *P. choroniana* al 0,5% (Δ3 °C), seguido de la emulsión dérmica de *P. choroniana* al 1% (Δ1,72 °C), superior a la obtenida con el uso de dexametasona crema 0,05% (Δ1,56 °C), y evidenciando un menor efecto al mostrado por el diclofenaco gel 1% (Δ1,16 °C), (Tabla 2).

El estudio histológico muestra una reacción inflamatoria en todas las muestras, con una mayor neoformación vascular e incremento de fibroblastos en los grupos tratados con dexametasona crema 0,05%; y la emulsión dérmica de *P. choroniana* al 0,5%, los cuales reflejaron un mayor efecto antiinflamatorio comparados con las emulsiones dérmicas de 0,1, y 1% de extracto etanólico de *P. choroniana* (Figura 1).

Tabla 1. Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica sobre el edema inducido por xilol en ratones, comparado con controles positivos

Grupos experimentales (n=6)**	Efecto antiinflamatorio			
	OD (mg)*	OI (mg)*	Δ peso (edema) (mg)*	Eficacia (%)***
Base crema (BC)	-	0,0079±0,0001	-	0[a,b]
(BC) + Dexametasona 0,05%	0,0064±0,0003	0,0079±0,0001	0,0015±0,0002	81,6[b]
(BC) + Diclofenaco gel 1%	0,0038±0,0001	0,0079±0,0001	0,0041±0,0001	48,2[a]
(BC) + Emulsión 0,1 %	0,0031±0,0005	0,0079±0,0001	0,0048±0,0004	39,4[a]
(BC) + Emulsión 0,5 %	0,0043±0,0002	0,0078±0,0001	0,0036±0,0001	54,6[a,b]
(BC) + Emulsión 1 %	0,0041±0,0001	0,0080±0,0001	0,0039±0,0001	51,1[a]

*Valores expresados en media ± desviación estándar, **ANOVA (P=0,05), ***Variaciones del efecto antiinflamatorio para comparaciones múltiples mediante el T3 de Dunnett: a. Comparado con dexametasona 0,05% (p<0,05). b. Comparado con diclofenaco 1% (p<0,05)

Tabla 2. Variación de la temperatura auricular de la emulsión dérmica sobre el edema inducido por xilol en ratones

Grupos experimentales N (6)**	Temperatura auricular*		
	0 hora Basal***	1 hora (δ1 h)***	4 horas (Δ3 h)***
Base crema (BC)	34,00 ± 0,43 [b]	34,84 ± 0,50 [b]	33,56 ± 0,58 [b]
BC + Dexametasona 0,05%	34,34 ± 0,35 [b]	35,64 ± 0,29 [a]	34,08 ± 0,26 [a]
BC + Diclofenaco 1%	34,20 ± 0,49 [b]	35,62 ± 0,33 [a]	34,46 ± 0,30 [a]
BC + Emulsión 0,1 %	33,46 ± 0,2 [b]	35,14 ± 0,44 [a]	33,82 ± 0,57 [a]
BC + Emulsión 0,5 %	34,78 ±0,33 [b]	36,68 ± 0,69 [a]	33,68 ± 0,12 [a]
BC + Emulsión 1 %	34,88 ± 0,23 [a]	36,06 ± 0,37 [a]	34,34 ± 0,62 [a]

Discusión

En el presente estudio se evidencio el efecto antiinflamatorio de las emulsiones dérmicas del extracto etanólico de *P. choroniana* al 0,5% sobre la inflamación auricular inducida por xilol en ratones, comparados con diclofenaco gel 1% y dexametasona crema 0,05%.

Estudios previos demostraron efectos antiinflamatorios, antimicrobianos y cicatrizantes de otras especies del género, como *Peperomia Serpents*[14], *Peperomia galioides* H.B.K.[15,16] o *Peperomia pelúcida* a la que se le atribuye específicamente efectos analgésicos y antiinflamatorio [10]. No se encontró información sobre estudios similares en *P. choroniana* que permitan comparar los resultados obtenidos; sin embargo, estudios en otras especies de este género pueden proporcionar algunos datos de contrastación. Por ejemplo, Guillermo *et al.* [17], encontraron una eficacia de 24,2% al usar un gel de *Peperomia scutellaefolia* al 5%; por otro lado, Villegas *et al.* [15], encontraron eficacias de 45,9% al usar extractos de *Peperomia galioides*. Ambos estudios muestran porcentajes menores a los encontrados en el presente estudio, por lo que futuros estudios deberán reproducir y corroborar estos hallazgos, así como ahondar en el estudio de los metabolitos que podrían ser responsables de estos efectos, en vista del potencial terapéutico observado.

El efecto cicatrizante probablemente se deba a la presencia de metabolitos secundarios como: flavonoides, esteroides, taninos, entre otros, que se han reportado en estudios previos [8]. Los flavonoides a nivel periférico, pueden promover la inhibición de la sintasa de óxido nítrico inducida (iNOS), que es un vasodilatador proinflamatorio, así como la

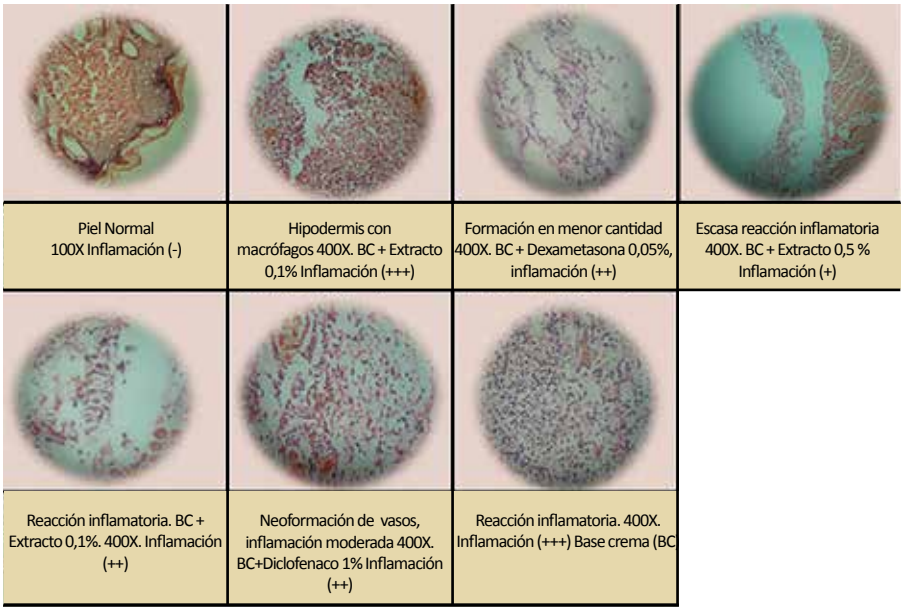

Figura 1. Estudio histopatológico de la emulsión dérmica sobre el edema inducido por xilol en ratones

inhibición de prostaglandinas mediadas por la COX–2 y la IL-1β (18). Asimismo, durante la lesión celular se produce gran liberación de especies reactivas de oxígeno, que pueden ser inhibidas por los anillos de flavonoides, los cuales son abundantes en hojas sanas y poseen actividad reductora [19].

Sin embargo, los efectos de la emulsión dérmica de *P. choroniana* no son superiores a los de la dexametasona al 0,05%. Esto es esperable debido a que los corticoides son potentes antiinflamatorios que poseen mecanismos genómicos y no genómicos con acción antiinflamatoria en estadios tempranos y tardíos [20]; en contraste, el uso de diclofenaco (antiinflamatorio no esteroideo preferencial de COX–2 a nivel periférico y a nivel central) [21] no evidenció la intensidad que se le atribuye en la administración local.

Del mismo modo, durante la lesión celular se produce liberación de mediadores proinflamatorios (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α), proteasas, se incrementa la permeabilidad vascular, la vasodilatación, el flujo sanguíneo, y la respuesta leucocitaria, mediando de esta manera el dolor, fiebre e inflamación [22]. Se sugiere que futuros estudios evalúen el efecto que las emulsiones dérmicas de *P. choroniana*, sobre todo a la concentración de 0,5%, pueden tener en estos indicadores.

Finalmente, el efecto antiinflamatorio *in vivo* de la *P. choroniana* se evidencia en los estudios anatomopatológicos, donde se observa incremento de fibroblastos y neoformación vascular, lo que podría deberse a la presencia de flavonoides, los cuales han mostrado favorecer la proliferación de fibroblastos e incremento en la síntesis de colágeno [23].

Se concluye que la emulsión dérmica con extracto etanólico de *Peperomia choroniana* al 0,5% posee efecto antiinflamatorio sobre el edema auricular inducido con xilol, en ratones, con una eficacia antiinflamatoria superior al diclofenaco gel 1% e inferior a la dexametasona crema 0,05%; asimismo, en la reducción de la temperatura auricular (Δ3 °C) esta emulsión mostró un efecto incluso superior a la dexametasona crema al 0,05% y diclofenaco gel al 1%. Además, se mostró que estas emulsiones dérmicas favorecieron la proliferación de fibroblastos y neoformación vascular.

Agradecimientos

Al Dr. José Juárez Izaguirre por el apoyo en la elaboración de la emulsión dérmica en las instalaciones del Laboratorio de Farmacotecnia de la Facultad de Farmacia de la UNMSM. A la Dra. Victoria Irei por su apoyo en las pruebas microbiológicas de la emulsión dérmica en las instalaciones del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la UNMSM.

Referencias bibliográficas

1. Conway P. Phytotherapy in context. En: The Consultation in Phytotherapy [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011 [citado 31 de enero de 2018]. p. 1–38. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780443074929000072
2. Bueno FG, Panizzon GP, Mello EVS de L, Lechtenberg M, Petereit F, de Mello JCP, et al. Hydrolyzable tannins from hydroalcoholic extract from *Poincianella pluviosa* stem bark and its wound-healing properties: phytochemical investigations and influence on in vitro cell physiology of human keratinocytes and dermal fibroblasts. Fitoterapia. 2014;99:252–60.
3. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(1):a023267.
4. Wallace HA, Bhimji SS. Wound, Healing, Phases. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 [citado 31 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/
5. Widgerow AD, Kalaria S. Pain mediators and wound healing--establishing the connection. Burns J Int Soc Burn Inj. 2012;38(7):951–9.
6. Samain M-S, Mathieu G, Vanderschaeve L, Wanke S, Neinhuis C, Goetghebeur P. Nomenclature and typification of subdivisional names in the genus Peperomia (Piperaceae). Taxon. 2007;56(1):229–36.
7. Frenzke L, Scheiris E, Pino G, Symmank L, Goetghebeur P, Neinhuis C, *et al.* A revised infrageneric classification of the genus Peperomia (Piperaceae). Taxon. 2015;64(3):424–44.
8. Mayhuasca O, Suarez S, Bonilla P. Antioxidant Capacity of the Aqueous Extract of *Peperomia choroniana* D.CD. (ipintaki) by Means of DPPH and Reception of Hydroxyl Radical. Rev Cuba Farm. 2009;43(Supp 1):101.
9. Mayhuasca Ysuhuaylas OE. Estudio del extracto de la parte aérea de *Peperomia choroniana* (ipintaqui,

corazón) y evaluación de su actividad biológica [Tesis Magistral]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.

10. de Fátima Arrigoni-Blank M, Dmitrieva EG, Franzotti EM, Antoniolli AR, Andrade MR, Marchioro M. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae). J Ethnopharmacol. abril de 2004;91(2–3):215–8.

11. Okoh SO, Iweriebor BC, Okoh OO, Okoh AI. Bioactive Constituents, Radical Scavenging, and Antibacterial Properties of the Leaves and Stem Essential Oils from *Peperomia pellucida* (L.) Kunth. Pharmacogn Mag. 2017;13(Suppl 3):S392–400.

12. The World Medical Association. Declaración de la AMM sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-uso-de-animales-en-la-investigacion-biomedica/

13. Young JM, De Young LM. Cutaneous models of inflammation for the evaluation of topical and systemic pharmacological agents. En: Pharmacological Methods in the Control of Inflammation. New York: Alan R. Liss; 1989. p. 215–31.

14. Pinheiro BG, Silva ASB, Souza GEP, Figueiredo JG, Cunha FQ, Lahlou S, *et al*. Chemical composition, antinociceptive and anti-inflammatory effects in rodents of the essential oil of *Peperomia serpens* (Sw.) Loud. J Ethnopharmacol. 2011;138(2):479–86.

15. Villegas LF, Fernfindez ID, Maldonado H, Torres R, Zavaleta A, Vaisberg AJ, *et al*. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Peril. J Ethnopharmacol. 1997;55(96):193–200.

16. Leon J, Villanueva C. Estudio de la Actividad Antimicrobiana de tres especies de Peperomias y determinación del efecto antiinflamatorio de la *Peperomia galioides* H.B.K. [Tesis para obtener el título de Químico-Farmacéutico]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1995.

17. Guillermo RF, Bonilla R PE, Arroyo A JL. Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R et P. aspectos botánicos, químicos y farmacológicos. Cienc E Investig. 2014;8(1):9–16.

18. González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Properties of Dietary Flavonoids. En: Polyphenols in Human Health and Disease [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 1 de febrero de 2018]. p. 435–52. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123984562000323

19. Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. Plant Sci Int J Exp Plant Biol. 2012;196:67–76.

20. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. Trends Pharmacol Sci. 2013;34(9):518–30.

21. Costa FL da S, Tiussi LD, Nascimento MS, Corrêa AC de S, Yasojima EY, Pires CAA. Diclofenac topical gel in excisional wounds maintain heal quality and reduce phlogistic signals. Acta Cir Bras. 2014;29(5):328–33.

22. Alessandri AL, Sousa LP, Lucas CD, Rossi AG, Pinho V, Teixeira MM. Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. Pharmacol Ther. 2013;139(2):189–212.

23. Chaher N, Krisa S, Delaunay J-C, Bernillon S, Pedrot E, Mérillon J-M, *et al*. Unusual compounds from *Galium mollugo* and their inhibitory activities against ROS generation in human fibroblasts. J Pharm Biomed Anal. 2016;117:79–84.