

CAPÍTULO 5

Plantas medicinales antiinflamatorias

María Inés Ragone

El dolor es para la humanidad un tirano
más terrible que la misma muerte.
-Albert Schweitzer

Cuando algún tejido del organismo es dañado, ya sea por una infección microbiana, por agentes físicos o químicos, se desencadena una respuesta fisiopatológica de defensa a esta lesión denominada *inflamación*. El proceso inflamatorio se caracteriza por presentar cuatro síntomas fundamentales: dolor, calor, enrojecimiento e hinchazón. Dependiendo del sitio y de la gravedad, el daño puede desencadenar en una falta de funcionalidad del órgano o tejido afectado. La finalidad principal de la respuesta inflamatoria es destruir el agente dañino, limitar su efecto sobre el organismo y reparar o reemplazar el tejido lesionado.

Según los mecanismos que se pongan en juego durante el desarrollo de la inflamación, se pueden distinguir tres fases: *aguda*, *subaguda* y *crónica*. En la fase aguda se presenta un aumento de la permeabilidad capilar y vasodilatación local, mientras que en la fase subaguda ocurre la infiltración leucocitaria y de células fagocíticas. Por otra parte, la inflamación crónica se caracteriza por la aparición de signos de fibrosis y degeneración de los tejidos afectados. La aparición de los síntomas característicos de las fases del proceso es causada por la liberación de mediadores químicos a través de células endoteliales, mastocitos, macrófagos, leucocitos y plaquetas (Figura 1).

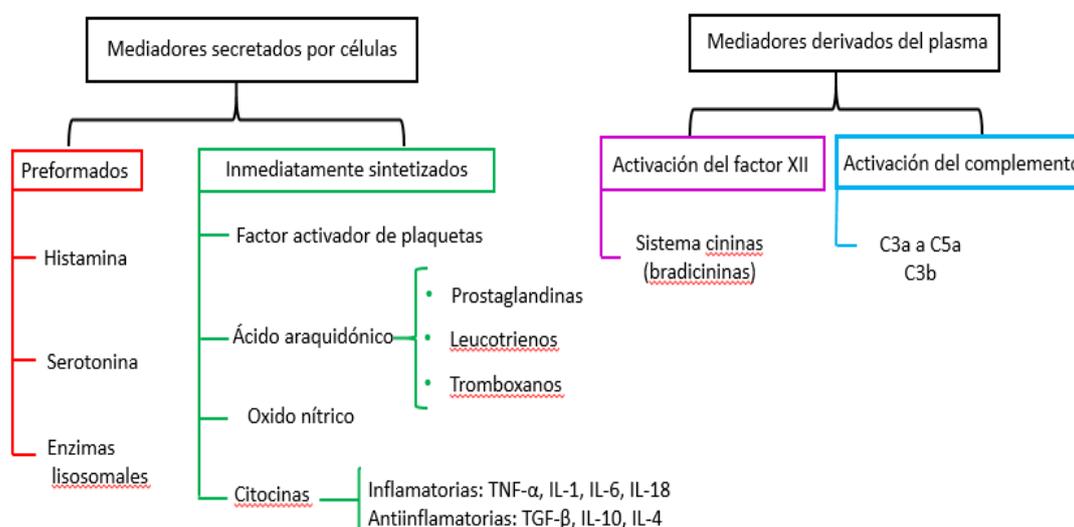


Figura 1: Esquema de los principales mediadores de la inflamación

Los principales mediadores preformados de la inflamación son las aminas: histamina y serotonina (5-HT), las que son liberadas inmediatamente por los gránulos citoplasmáticos en respuesta al estímulo nocivo. Unos pocos minutos después, se pueden formar mediadores lipídicos como las prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y factor de activación plaquetaria (PAF), mientras que los mediadores proteicos (citoquinas como las interleuquinas (IL) y el factor de necrosis tumoral (TNF)) se sintetizan 30 minutos después del inicio del estímulo nocivo. En la tabla 1 se describe el origen de los mismos y sus acciones.

Tabla 1: Origen de los diversos mediadores de la inflamación y sus principales acciones en el proceso inflamatorio

Mediador de la inflamación	Origen	Función
Histamina	Almacenada en mastocitos, basófilos y plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad venosa - Contracción de ciertos músculos lisos - Principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular
Serotonina	Almacenada en plaquetas y células neuroendocrinas	<ul style="list-style-type: none"> - Acción vasoconstrictora - Neurotransmisión central - Neurotransmisión en el tubo digestivo
Prostaglandinas	Sintetizados por mastocitos, macrófagos y células endoteliales en respuesta a la acción de la ciclooxygenasa 1 y 2.	<ul style="list-style-type: none"> - Participan en reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación - Involucradas en la aparición del dolor, la fiebre, la vasodilatación y el edema
Tromboxanos	Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> - Agregación plaquetaria - Vasoconstrictor y broncoconstrictor
Leucotrienos	Sintetizados en leucocitos	<ul style="list-style-type: none"> - Quimiotaxia
Factor activador de plaquetas	Sintetizados en leucocitos y células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstricción - Agregación plaquetaria - Quimiotaxia
Óxido nítrico	Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatación

Citocinas	Linfocitos, macrófagos y células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> - Reclutamiento celular y adhesión - Activación de células efectoras - Estimulación de la síntesis de quimiocinas
-----------	---	---

Las citoquinas o citocinas son un grupo de glucoproteínas y proteínas producidas por diferentes células que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria con funciones particulares y específicas (Tabla 2). Dentro de este grupo se incluyen las interleuquinas, los factores de necrosis tumoral, los interferones, los factores estimulantes de colonias y las quimocinas. Todos ellos se sintetizan de forma transitoria mediante una nueva transcripción genética y en respuesta a una activación celular y su secreción es un proceso breve y autolimitado.

Tabla 2: Origen, diana celular y efecto biológico de citoquinas

Citoquina	Origen	Diana celular Efecto biológico
Interleuquina 1 (IL-1)	Macrófagos, células epiteliales, células endoteliales	<p>Células endoteliales Proceso inflamatorio y coagulación</p> <p>Hígado Síntesis de proteínas</p> <p>Hipotálamo fiebre</p>
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Linfocitos T y macrófagos	<p>Células endoteliales Proceso inflamatorio y coagulación</p> <p>Neutrófilos: activación</p> <p>Hipotálamo: fiebre</p> <p>Musculo, tejido adiposo: catabolismo</p> <p>Hígado Síntesis de proteínas</p> <p>Tejidos: apoptosis celular</p>
Interleuquina 12 (IL-12)	Células dendríticas y macrófagos	<p>Linfocitos T y NK: síntesis de interferón γ y citotoxicidad</p> <p>Linfocitos T: diferenciación de TH</p>
Interferón de tipo 1 (INF- α e INF- β)	INF- α macrófagos INF- β : fibroblastos	<p>Linfocitos NK: activación</p> <p>Células: estado antivírico, aumento de la expresión de complejos de histocompatibilidad (CMH) tipo I</p>

Interlequina 10 (IL-10)	Linfocitos T y macrófagos	Macrófagos / células dendríticas: inhibición de la síntesis de IL-2 y de CMH tipo II
Interlequina 6 (IL-6)	Macrófagos, linfocitos T y células endoteliales	Hígado Síntesis de proteínas Linfocitos B: proliferación de la síntesis de anticuerpos
Interlequina 15 (IL-15)	Macrófagos y otras células	Linfocitos NK: proliferación Linfocitos T: proliferación
Interlequina 18 (IL-18)	Macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de interferón α
Interlequina 23 (IL-23)	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: mantenimiento de los linfocitos T productores de IL-17
Interlequina 27 (IL-27)	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos NK: síntesis de interferón α Linfocitos T: inhibición de los linfocitos TH

La gran variedad de mediadores químicos implicados en el proceso inflamatorio justifica el hecho de la diferencia en eficacia de los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de desórdenes inflamatorios. Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los fármacos más empleados para el tratamiento paliativo del dolor y la inflamación. Su eficacia es alta y se fundamenta en su capacidad de inhibir las ciclooxigenasas involucradas en el metabolismo del ácido araquidónico (Figura 2) induciendo la consecuente disminución de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

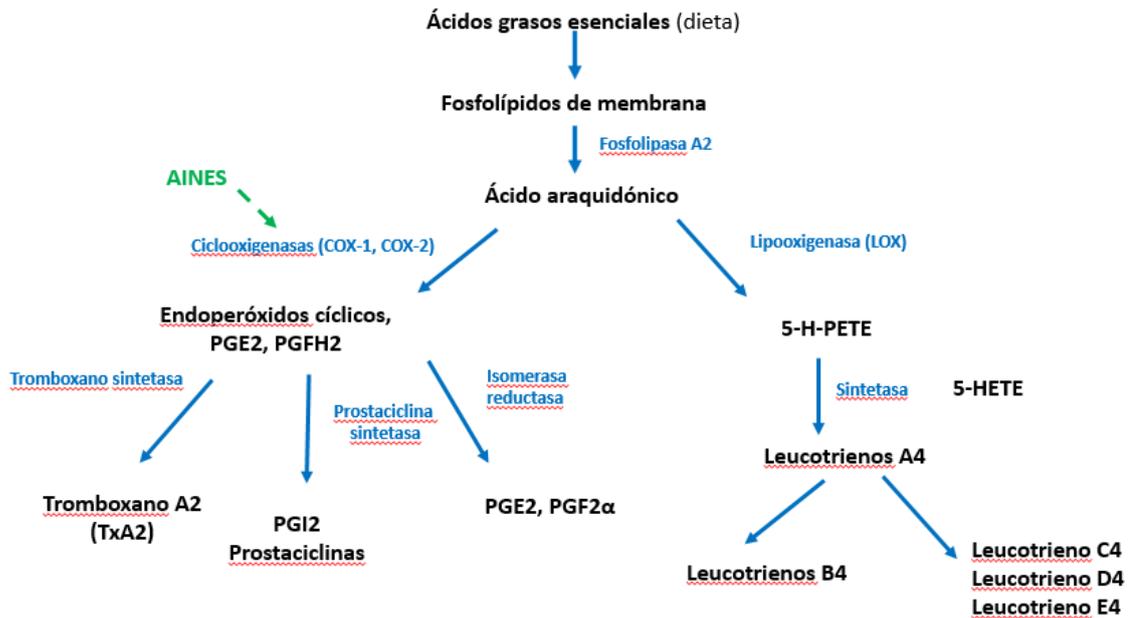


Figura 2: Metabolismo del ácido araquidónico, su participación en la síntesis de tromboxanos, prostaglandinas (PGE₂, PGF₂α, PGI₂) y leucotrienos (A, B, C, D, E) y sitio de acción de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Sin embargo, el uso crónico de los AINES puede ocasionar en los pacientes efectos adversos graves fundamentalmente a nivel del sistema gastrointestinal y vascular. Es por ello que la búsqueda de antiinflamatorios y analgésicos de origen vegetal con demostrada eficacia y con baja incidencia de efectos adversos es un campo de interés en la medicina actual.

En este capítulo describiremos las principales plantas medicinales con actividad analgésica y antiinflamatoria cuyos usos han sido validados mediante ensayos preclínicos y clínicos.

Procesos inflamatorios involucrados en las enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas se caracterizan por la aparición de alteraciones en el sistema musculoesquelético pudiendo afectar: huesos, músculos, articulaciones, tendones y/o ligamentos. Si bien existen más de 250 enfermedades reumáticas, según la Organización Mundial de la Salud, la artritis reumatoidea, artrosis y lumbalgia son las que se presentan con mayor prevalencia en la población mundial y representan el 50% de las causas de invalidez total o parcial (D Seoane-Mato y col. 2019).

En los siguientes párrafos describiremos brevemente la etiología de estas enfermedades y los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su progresión.

Artritis reumatoidea

La *artritis reumatoidea* es un trastorno inflamatorio inespecífico, crónico y progresivo que afecta predominantemente las articulaciones periféricas con origen multifactorial. Su etiología involucra tanto componentes genéticos como micro-ambientales. Las primeras manifestaciones tales como la tumefacción, la sensibilidad y el dolor de las articulaciones interfalángicas distales están asociadas a la inflamación de las membranas sinoviales, daño en el cartílago y erosión de las articulaciones. Sin embargo, con el progreso de la enfermedad pueden aparecer síntomas extra-articulares como compromiso cardíaco y neurológico. La mayoría de los pacientes presentan un anticuerpo dirigido contra la parte Fc (fragmento cristalizante) de la IgG (inmunoglobulina G) conocido como Factor Reumatoide además de anticuerpos proteína/péptido anticitrulinado (Morales López, 2013; Dudics y col. 2018).

La artritis reumatoidea se desencadena a partir de la activación de las células T por medio de la interacción con células B activadas y células presentadoras de antígenos artritogénicos. Simultáneamente, la interleucina-12 (IL-12), el interferón- γ (IFN- γ), la IL6 e IL-1 β promueven la diferenciación de las células T en células T activadas que migran hacia el tejido sinovial a través de un proceso quimiotáctico e inician la destrucción de las articulaciones segregando citoquinas y otros mediadores. Este proceso atrae a neutrófilos, macrófagos y fibroblastos, lo que desencadena una inflamación perivascular que progresa en daño articular por afectación del hueso y del cartílago adyacente a la articulación. Por su parte, las células B producen citoquinas y anticuerpos que refuerzan el proceso inflamatorio antes descrito (Morales López, 2013; Dudics y col. 2018).

Los tratamientos farmacológicos que tienen como objetivo disminuir el dolor, también conocidos como “tratamientos paliativos”, consisten en pautas posológicas basadas en fármacos del grupo de los AINES. Sin embargo, en la actualidad, los tratamientos más utilizados son aquellos denominados “modificadores de la enfermedad o antireumáticos”. Entre ellos tenemos dos categorías: los *inmunosupresores* y los *anticuerpos monoclonales anti-TNF- α y anti-IL6*. Dentro del primer grupo encontramos fármacos como el metotrexato que suprimen la producción de citoquinas proinflamatorias y modulan los niveles de metaloproteinasas en el cartílago. En cambio, los anticuerpos monoclonales están dirigidos hacia las citoquinas promotoras de la patogénesis de la artritis reumatoidea (Goodman & Gillman, 2016). Sin embargo, los pacientes bajo estos tratamientos crónicos padecen gran cantidad de efectos adversos. Es por ello que actualmente un número creciente de pacientes ha recurrido a terapias alternativas y/o complementarias basada en productos naturales para aliviar las dolencias ocasionadas por este padecimiento.

Artrosis u osteoartritis

Esta patología articular degenerativa que se caracteriza por el desgaste progresivo del cartílago acompañado por la inflamación de la membrana sinovial asociada a una reacción proliferativa del hueso subcondrial (Guía de buenas prácticas clínicas en Artrosis, 2013). El elemento primordial en la patogénesis de la osteoartritis es la degradación del cartílago articular que ocurre por el predominio de los procesos catabólicos de destrucción del cartílago frente a los procesos anabólicos de síntesis de nuevo cartílago. La destrucción de la matriz extracelular es mediada por acción de los condrocitos articulares y macrófagos sinoviales los que liberan TNF- α e IL-1 β las que estimulan la expresión de las metaloproteasas que degradan la matriz extracelular. También contribuyen en este proceso, otros mediadores de la inflamación como son el radical superóxido, el radical hidroxilo, radicales libres de nitrógeno y óxido nítrico.

El principal síntoma de la artrosis es el dolor de tipo mecánico que en los inicios de la enfermedad suele aparecer solo con el uso de la articulación y está originado en la mayoría de los pacientes por la sinovitis.

De manera similar a lo que sucede con la artritis reumatoidea los fármacos más utilizados para el tratamiento de la artrosis son aquellos que modifican los síntomas de la inflamación y el dolor. También son a menudo utilizados fármacos que tienen como objetivo primordial conservar la estructura del cartílago tales como el condroitín sulfato, sulfato de glucosamina, ácido hialurónico y diacereína (Goodman & Gillman, 2016).

Lumbalgia

La lumbalgia o dolor de espalda bajo es causado por trastornos musculoesqueléticos en la zona lumbar. Muy pocos pacientes pueden conocer fehacientemente el origen de esta enfermedad; sin embargo, todos ellos comparten el dolor como el principal síntoma de este padecimiento. Debido a la subjetividad en la apreciación de los síntomas dolorosos, las manifestaciones clínicas de la lumbalgia no son el reflejo de la gravedad ni de la causa de la misma, mientras que no existe relación conocida entre el dolor y los signos degenerativos vertebrales.

Ha sido demostrado que el proceso inflamatorio de la lumbalgia está mediado por bradicininas, serotonina, prostaglandinas E2 y otros mediadores del dolor (sustancia P y somatostatina entre otros) (Peña Sagredo y col. 2002). El tratamiento de esta patología inflamatoria es combinado. En casos agudos se utilizan AINEs asociados a fármacos relajantes musculares, mientras que en casos crónicos se sugiere iniciar un programa de sesiones de fisioterapia (Carpio y col. 2018).

Modelos experimentales *in vivo* para evaluar efectos antiinflamatorios y antinociceptivos

El empleo etnofarmacológico de plantas medicinales en el manejo de procesos inflamatorios y dolorosos promueve la necesidad su caracterización farmacológica y la evaluación de ambas actividades (antiinflamatoria y antinociceptiva) en modelos experimentales en animales *in vivo* como parte de los estudios preclínicos. A continuación se describirán brevemente los más utilizados en la actualidad.

Modelos de inflamación en animales de laboratorio

Edema de pata de rata inducido por carragenina

El edema inducido por carragenina se usa comúnmente como un modelo experimental para evaluar el potencial antiinflamatorio de los productos naturales. El edema es inducido por inyección subplantar de 0,1 mL al 1% de suspensión de carragenina en la pata trasera derecha de cada rata. El volumen de la pata es medido antes (0 h) y 2 h después de la inyección de carragenina usando un pletismógrafo. El pretratamiento de la sustancia a ensayar se administra 1 h antes de la inyección de carragenina.

La inflamación producida por carragenina es debida a la liberación de mediadores de la inflamación de manera bifásica. La primera fase es debida a la liberación de serotonina, histamina y quininas y ocurre en la primera hora después de la administración. La segunda fase es más pronunciada que la primera y ocurre a las horas subsecuentes debida a la liberación de bradiquininas, proteasas, prostaglandinas y lisosomas. Esta última fase es la más sensible a la mayoría de los agentes antiinflamatorios usados en clínica (Sinha y col. 2001). Habitualmente se usa indometacina, un conocido AINE, como sustancia antiinflamatoria de referencia.

Edema de pata de rata inducido por serotonina

Este modelo es a menudo utilizado para profundizar el mecanismo de acción antiinflamatorio de la sustancia que se está ensayando. El edema de la pata es inducido por inyección subplantar de 0.05 mL de serotonina al 1% en la pata trasera derecha (Maity y col. 1998). Los volúmenes de las patas son medidos 30 minutos antes y después de la inyección de serotonina por pleistimografía de forma similar al test de carragenina. La inhibición de la inflamación inducida por la serotonina sugiere un efecto diferido en el tiempo, similar al que inducen los glucocorticoides (Sinha y col. 2001).

Edema de pata de rata inducido por histamina

La inducción del edema se realiza mediante la administración de histamina (0,1% p / v, 0,1 ml) en la región subplantar de la pata trasera derecha de la rata. Los cambios en el volumen de la pata de la rata se miden por plestimografía a partir de la media hora desde su inducción y periódicamente durante 4 horas. La histamina, principalmente por su acción en los receptores H1 del tejido vascular, produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, extravasación de proteínas y líquido intravascular en el intersticio. Todos estos efectos en conjunto son los responsables de la formación del edema, por lo que en respuesta a la inflamación local ocasionada se induce la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y liberación de citoquinas. Toda sustancia que reduzca el edema producido por histamina entonces, es posible que actúe como antihistamínico (anti-H1) (Nunes-Neto y col. 2017).

Inducción de granuloma

El modelo de inflamación inducido por granuloma de algodón es utilizado como modelo de inflamación crónica. Para realizar el mismo, se implantan gránulos de algodón pre-pesados (10 mg) mediante una incisión en la región axilar de una rata anestesiada. Ocho días después, se extraen los gránulos mediante cirugía y se separan de él los tejidos extraños. Los gránulos son incubados a 37 ° C durante 24 h y secado a 60 ° C hasta peso constante. El incremento en el peso seco de los gránulos es considerado un signo de la formación de granulomas. Por el contrario, cuando la droga ensayada inhibe su formación, se evidencia la capacidad de inhibir la inflamación crónica. Esta eficacia está asociada a la facultad de inhibir el aumento del número de fibroblastos, síntesis de colágeno y mucopolisacáridos durante la formación de tejido granulomatoso (Arrigoni-Martellie, 1977).

Modelos de inducción de procesos nociceptivos en animales de laboratorio**Test de formalina**

La prueba de formalina es un modelo animal para el estudio del dolor agudo y duradero. La misma consiste en la inyección subcutánea o intradérmica de una solución al 37% de formaldehído en la zona subplantar de la pata trasera de la rata o ratón. El dolor inducido por la inyección de esta sustancia evoca tres respuestas conductuales en el animal tratado: lamido, flexión tónica y flexión fásica de la extremidad inyectada. Todas ellas aparecen inmediatamente después del tratamiento y comienzan a desaparecer a partir de la primera hora desde el inicio del mismo. Sin embargo, la inflamación de la zona tratada puede persistir por más tiempo. La respuesta del animal al dolor es bifásica. La primera fase también conocida como período de inactividad (primeros 5 a 10 minutos) es debida esencialmente a la estimulación de los nociceptores (dolor neurogénico) mientras que la segunda fase (entre los 20 y 30 min) implica

un período de sensibilización y la aparición de procesos inflamatorios (dolor inflamatorio). El comportamiento doloroso producido por formalina es evaluado por el número de lengüetazos por unidad de tiempo, lamido/mordedura o medida de agitación general del animal. Toda sustancia con efecto antinociceptivo disminuirá este comportamiento (Lopes y col. 2019).

Prueba de calambres abdominales inducida por la administración de ácido acético

Esta prueba es utilizada para evaluar sustancias con efecto antinociceptivo frente a la inducción de calambres abdominales provocados por la inyección intraperitoneal de una solución de ácido acético al 1%. Los calambres abdominales se definen como una distensión exagerada del abdomen combinada con el estiramiento de las patas traseras. Se registra entonces el número total de calambres durante los 30 minutos siguientes a la inyección de ácido acético. Aquellas sustancias que disminuyen el número de calambres poseen efecto antinociceptivo. Este es el caso por ejemplo de sustancias opiáceas (Reichert y col. 2002).

Test de la placa caliente

La prueba de la placa caliente se basa en la estimulación térmica de una de placa de vidrio de 10 cm de ancho. La temperatura se mantiene a 55 ± 1 °C. Los ratones tratados con la sustancia a ensayar se colocan sobre la superficie caliente midiéndose el tiempo que tardan en saltar de la misma o lamerse la pata (tiempo de latencia térmica). Previamente, se determinan dos latencias de control con al menos 10 minutos de diferencia para cada ratón. Los animales son retirados del aparato inmediatamente después del comportamiento nociceptivo. Un período de latencia de 30 s se define como *antinocicepción completa*. Los ratones son tratados con la sustancia a ensayar, placebo o analgésico de síntesis (control positivo) 30 minutos antes de la prueba mediante administración de inyecciones intraperitoneales. Se evalúa la latencia térmica cada 30 min durante 240 minutos totales (Malpezzi-Marinho y col. 2020).

Plantas medicinales utilizadas en procesos reumáticos

Las principales plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de patologías reumáticas son las siguientes: *Salix sp* (“sauce blanco”), *Uncaria tormentosa* D.C. (“Uña de gato”), *Harpagophytum procumbens* D.C. (“Harpagofito”), *Urtica dioica* L. y *Urtica urens* L. (“Ortiga”), *Arnica montana* (“árnica”) y *Boswellia serrata* Roxb.

En los siguientes párrafos realizaremos una revisión de las características de cada una de las especies mencionadas.

***Salix spp* (“sauce blanco”)**

Foto de: <https://www.flickr.com/photos/74738817@N07/29452001680>

El uso medicinal como analgésico y antiinflamatorio de la corteza de varias especies de género *Salix* (Fam. Salicaceae) data de la antigüedad (1550 AC). Su alta efectividad en el tratamiento de las enfermedades artríticas ha hecho que su uso se extienda hasta la actualidad (Appelboom, 2002).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Las preparaciones a base de corteza de especies del género *Salix*, que incluyen *S. purpurea* L (foto), *S. daphnoides* Vill y *S. fragilis* L, están indicadas para el tratamiento de la inflamación y el dolor en procesos reumáticos tales como artritis reumatoidea, artrosis y lumbalgia (Capasso y col. 2006). Adicionalmente, pueden ser utilizadas para el tratamiento del dolor de cabeza y en estados febriles y gripales. (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Sus principales constituyentes son los derivados salicílicos entre los cuales se destacan los glucósidos de alcohol salicílico o saligenina (salicina o salicósido), tremulacina, populina y salicortina con sus derivados benzoilados. Dichos compuestos son profármacos, por lo que su actividad depende de su biotransformación a ácido salicílico. Al ser ingeridos por vía oral, son hidrolizados a salicilina por la acción de esterasas en el intestino delgado. Posteriormente, en el intestino grueso por acción de las beta-glucosidasas, la salicilina es hidrolizada a alcohol salicílico (saligenina). Es allí donde la saligenina es absorbida en gran proporción (aproximadamente 86%) para luego ser oxidada en el hígado a ácido salicílico, compuesto farmacológicamente activo (Figura 3) (Capasso y col. 2006; López Luengo, 2003). Además, la corteza de sauce contiene ácidos orgánicos (salicílico, vínlico, siríngico y cafeico), vanillina, flavonoides (isosalipurpósido, 0,2-1,5%) y taninos (López Luengo, 2003).



Figura 3: Farmacocinética de los derivados salicílicos derivados de la corteza de *Salix spp*

La comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán recomienda una dosis diaria equivalente a 60- 120 mg de salicósido (correspondientes a 6-12 gramos de corteza) preparada como tintura, extracto acuoso, fluido o en polvo (López Luengo, 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los extractos obtenidos a partir de la corteza de *Salix sp* es debida al menos en parte a la capacidad de los derivados salicílicos de inhibir la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), bloquear la actividad de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-6), y mediadores de la inflamación (NF- κ B) (Bonaterra y col. 2010). Estudios en modelos animales de artritis aguda y crónica demostraron que estos extractos tienen una potencia equivalente al ácido acetilsalicílico (AAS) en su capacidad para disminuir el infiltrado inflamatorio y disminuir el nivel de prostaglandinas. Debido a que reducción de los niveles de leucotrienos, inhibición de la COX-2 y la capacidad antioxidante resultó mayor con la corteza que con AAS; es posible que principios activos diferentes a la salicilina actúen potenciando su acción. En este sentido, compuestos de naturaleza polifenólica como los proantocianidoles y flavonoides presentes en la corteza del sauce han mostrado marcados efectos antiinflamatorios en estudios *in vitro* en monocitos humanos y macrófagos (Dragos y col. 2017).

La eficacia y la seguridad de los extractos de corteza de sauce en la reducción del dolor fueron evaluadas en diversos ensayos clínicos aleatorizados de corta duración utilizando dosis diarias de corteza equivalentes a 240 mg de salicina. Si bien los resultados obtenidos fueron variables, una revisión sistemática de los mismos, muestra una eficacia moderada en el tratamiento del dolor lumbar. Sin embargo, los datos obtenidos son escasos para evaluar éste mismo parámetro

frente a patologías como la artritis reumatoidea y la artrosis (Vlachojannis y col. 2009). Por otra parte, un estudio observacional a largo plazo (6 meses) mostró que los extractos acuosos de sauce pueden utilizarse como tratamiento básico de trastornos músculo esqueléticos dolorosos pudiendo combinarse con AINE u opiodes si fuese necesario (Uehleke y col. 2013).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El uso de la corteza de sauce debe evitarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a los derivados del ácido salicílico así también como en aquellos pacientes que padezcan úlcera péptica o gastritis dado que pueden originar malestar gastrointestinal debido al alto contenido de taninos y al efecto ulcerogénico de la saligenina y el salicilato sódico. Por otra parte, debe utilizarse con precaución en paciente con asma debido a los efectos broncoconstrictores inducidos al inhibir la síntesis de prostaglandinas y en pacientes con problemas de coagulación por aumentar la incidencia de hemorragias. El aumento en el tiempo de sangrado puede ser potenciado por otros fármacos como heparina, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetario e incluso por otros AINEs. Además, debe evitarse el uso conjunto de drogas depresoras del sistema nervioso central como los barbitúricos o el consumo de alcohol dado que la toxicidad de los mismos puede potenciarse y enmascarar los síntomas de sobredosis por salicilatos (Capasso y col. 2006; López Luengo, 2003).

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas por inducir partos prematuros. Tampoco se aconseja emplearla durante el período de lactancia dado que pasa a la leche materna. De igual manera, debe evitarse su uso en niños pequeños que estén cursando una infección viral por posible aparición de síndrome de Reye (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

***Uncaria tomentosa* DC (Uña de gato)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/115357548@N08/46491010275>

Uncaria tomentosa DC. (Fam. Rubiáceas) es una planta medicinal que crece en la selva amazónica conocida comúnmente como “uña de gato” por sus espinas curvas. Esta planta medicinal ha sido ampliamente utilizada entre varias tribus peruanas para el tratamiento de la artritis y otros trastornos inflamatorios, diabetes, cirrosis y alteraciones menstruales (Reinhard, 1995; Rojas-Durana, 2012; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: La parte utilizada de la *U. tomentosa* es la corteza, cuyos principales compuestos son los derivados fenólicos (flavonoides y procianidina); derivados de ácidos triterpenicos (ácido ursólico y ácido

quinóvico) y sus heterósidos, terpenos, iridoides, esteroides y α -hidroxiácidos y sus derivados (Castillo García y Martínez Solís, 2016). También posee alcaloides oxindólicos tetracíclicos y pentacíclicos como la mirtafilina. Este último componente es considerado uno de los principales responsables de la acción antiinflamatoria de la corteza de la uña de gato (Aquino y col. 1998). Si bien las dosis empleadas de extracto de uña de gato dependen del contenido de alcaloides oxindólicos, para el tratamiento de la artrosis se recomienda la administración de 380 mg de corteza de *U. tormentosa* 3 veces al día (con un contenido de alcaloides mayor al 0.9%), mientras que la dosis es de 200 mg en 3 tomas diarias para pacientes con artritis reumatoidea (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Además de su uso como antiinflamatorio para enfermedades músculo-esqueléticas, los preparados de *U. tormentosa* han sido aprobados para el tratamiento de las infecciones recurrentes asociadas a depresión inmunológica (Williams 2001).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Como se describió previamente, la *capacidad antiinflamatoria* de la uña de gato está ligada principalmente al contenido de alcaloides oxindólicos y en menor medida a la presencia de esteroides y derivados del ácido quinóvico (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Los mecanismos involucrados en esta actividad son variados. La uña de gato degrada directamente el peroxinitrito y desacelera la tasa de degradación oxidativa del óxido nítrico lo que le confiere una alta capacidad antioxidante. Además, previene la activación del factor transcripcional NF- κ B inhibiendo así la COX-1 y COX-2 (Aguilar y col. 2002) y la expresión de genes inducibles asociados con la inflamación tales como citoquinas y moléculas de adhesión (Sandoval-Chacón y col. 1998). Por otra parte, estudios en condrocitos obtenidos a partir del cartílago humano han mostrado un aumento en la expresión del gen IGF-1, hecho que favorecería la regeneración del cartílago en pacientes con enfermedades reumáticas (Miller y col. 2006). Estudios en un modelo de inflamación murino *in vivo* estudiaron los efectos en el proceso inflamatorio de mirtafilina, principal alcaloide oxindólico pentacíclico presente en el extracto clorofórmico de la corteza de la uña de gato. Mirtafilina inhibió aproximadamente en un 50% de la liberación de interleuquinas 1 α , 1 β , 17 y TNF- α y en un 40% de la producción de interleucina 4 (IL-4), confirmando así que este componente es uno de los principales responsables de la actividad antiinflamatoria de esta planta medicinal (Rojas Duran y col. 2012).

Los efectos benéficos de la uña de gato en pacientes con procesos musculoesqueléticos inflamatorios han sido demostrado en varios ensayos clínicos. Pacientes con osteoartritis de rodilla disminuyeron significativamente el dolor en movimiento con el uso de extractos de *U. tormentosa* durante 4 semanas, sin embargo no se observaron cambios en el dolor en reposo (Piscoya y col. 2001). Por otra parte, pacientes en tratamiento con la combinación de extracto de uña de gato y un suplemento mineral mostraron mayor efecto antiinflamatorio en iguales condiciones patológicas después de 8 semanas en comparación con el placebo (Miller y col. 2005). Sin embargo, no hay reportes bibliográficos que evalúen en un gran número de pacientes, la eficacia antiinflamatoria y el perfil de seguridad a largo plazo de la uña de gato.

Preparaciones con *U. tormentosa* son utilizadas a menudo por su actividad inmunomoduladoras y adaptogénica la cual involucra diversos mecanismos que incluyen la estimulación de la síntesis de linfocitos B y T e IL-1 e IL-6. En el capítulo 10 se profundizará este importante aspecto de la uña de gato.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Estudios preclínicos muestran que los preparados que contienen uña de gato presentan baja toxicidad, sin embargo, a dosis elevadas puede causar náuseas, diarrea e hipotensión debido a su contenido de alcaloides (Capasso y col. 2016; Castillo García y Martínez Solís, 2016). Por otra parte, el uso prolongado de uña de gato puede disminuir los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol y ocasionar eventualmente en pacientes sensibles un cuadro de insuficiencia renal aguda (Capasso y col 2016). Los extractos de *U. tormentosa* pueden inhibir el citocromo P450 en su isoforma 3A4. La administración conjunta con fármacos que se metabolizan por dicha isoforma debe ser monitorizada para reducir la incidencia de efectos indeseados (Jalloh y col 2017). Debido a la ausencia de estudios que avalen su inocuidad durante el embarazo o lactancia, se desaconseja su uso en tales casos. Además, los extractos de uña de gato no deben administrarse en pacientes con enfermedades autoinmunes o que padezcan tuberculosis activa debido a sus efectos sobre el sistema inmune (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

***Urtica dioica* L y *Urtica urens* L. (ortiga)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/83789606@N02/33602672243>

La *Urtica dioica* (ortiga mayor, foto) y la *Urtica urens* (ortiga menor) son plantas herbáceas presentes a la familia Urticaceae que crecen mayoritariamente en las regiones templadas de nuestro planeta. Su nombre hace referencia a la reacción de hipersensibilidad de tipo I que producen los pelos presentes en sus hojas cuando entran en contacto con la piel.

La ortiga se ha consumido tradicionalmente durante muchos años por sus propiedades antiinflamatorias en diferentes enfermedades como la artritis reumatoide. En la actualidad existen una gran variedad de estudios científicos que evalúan su actividad en otras patologías como la hiperplasia prostática benigna, diabetes, infecciones del tracto urinario y problemas de la circulación periférica (Bezhadi y col. 2016; Nahata y col. 2012; Saponaro y col.2020).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Las hojas desecadas o las sumidades floridas de las especies de *Urtica* son las partes utilizadas en terapéutica. En la composición de sus hojas se destaca la presencia de esteroides (sitosterol), glicoproteínas, ácidos (silícico, málico, carbónico y fórmico), ácidos fenólicos (ácido cafeico y neoclorogénico), flavonoides (rutina, kaempferol, quercetina, isoramnetina), sales minerales (sílice, hierro, magnesio, calcio y potasio) aminas (histamina, acetilcolina, serotonina), pequeñas cantidades de leucotrienos y taninos. Por su parte, las raíces contienen polisacáridos, lectinas, esteroides y sus glucósidos (principalmente 3-sitosterol.), lignanos, ácidos grasos y escopoletina (Capasso y col. 2016; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Para el tratamiento sintomático de las enfermedades reumáticas se utilizan sus hojas tanto por vía externa como interna. La posología recomendada varía según la indicación propuesta. Puntualmente como antiinflamatorio ha sido aprobado el uso interno en polvo de las partes aéreas (estandarizados en flavonoides, 210 mg, 1-2 cápsulas por día), en infusión (3 a 5 gramos 3 veces al día) o en tintura 1:5 (2 a 6 ml, 3 veces por día) (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Para uso externo se recomienda la aplicación una vez al día y por tiempos cortos (30 segundos) de las hojas frescas sobre la piel en la zona del dolor.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La acción conjunta de los componentes de ortiga en distintos blancos terapéuticos induce la respuesta antiinflamatoria. Su principal sitio de acción se encuentra a nivel de la inhibición de la ciclooxigenasa y de la lipoxigenasa, debido principalmente a la presencia de ácido fenólico en sus tallos (Capasso y col. 2016). Además, inhibe la producción de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-4) y del factor de activación plaquetario (PAF). Sus propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas han sido probadas en diversos estudios preclínicos. El extracto hidroalcohólico de *U. dioica* redujo significativamente las contracciones abdominales inducidas por ácido acético, suprimió el comportamiento de lamido en ratas en el ensayo de formalina y disminuyó el edema en la prueba de carragenina. Sus efectos benéficos parecen estar asociados al menos en parte a la presencia de flavonoides y ésteres de polifenoles como el ácido clorogénico, a su actividad antioxidante, inhibición de la liberación de histamina de mastocitos y del metabolismo del ácido araquidónico (Hajhashemi y Klooshani, 2012). Congruentemente, los extractos de ortiga han mostrado importante actividad quelante de metales y en la captación de radicales libres, capacidad que es atribuida principalmente a heterósidos flavónicos como rutinósido de quercetina y kaempferol y al glucósido de isoramnetina (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Por otra parte, la eficacia clínica de la ortiga se ha probado en diversos estudios controlados y aleatorizados. En uno de ellos se mostró una notable mejoría en los procesos artríticos similar a la producida por diclofenac luego de 3 semanas de tratamiento con ortiga (Chrugasil y col. 1997). También la administración tópica diaria de ortiga durante 7 días redujo significativamente el dolor en pacientes con osteoartritis del dedo pulgar con ausencia de efectos adversos importantes (Randall y col. 2000). Adicionalmente, la presencia de ortiga en suplementos dietarios permitió disminuir la necesidad de analgésicos en pacientes con osteoartritis (Jacquet y col. 2009).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El uso de los extractos de las partes aéreas de ortiga han mostrado muy buena tolerabilidad siendo leves los efectos adversos detectados (gastrointestinales y reacciones alérgicas). Sin embargo, debido a la ausencia de estudios que avalen su seguridad, no se recomienda su uso en pacientes embarazadas ni en niños.

Además, esta planta medicinal debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén en tratamiento simultáneamente con fármacos sedantes, hipoglucemiantes y antihipertensivos dado que puede potenciar sus efectos (Doukkali y col. 2015. Ahangarpour y col. 2012; Qayyum y col. 2016)

***Arnica montana* (arnica)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/14161500@N08/1934323980>

Arnica montana (Fam. Asteraceas) es una planta tradicionalmente utilizada desde la antigüedad como remedio para aliviar el dolor y la inflamación asociado a enfermedades del sistema locomotor (Dragos y col. 2017).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Las partes utilizadas en terapéutica de árnica son sus sumidades floridas debido a su alto contenido de lactonas sesquiterpénicas (especialmente derivados de la helenalina), aceite esencial rico en timol y sus derivados, flavonoides (betuletolo, eupafolina, isoquercetrina, luteolina-7-glucósido y astragalina) y compuestos fenólicos (Capasso y col. 2016). Su acción analgésica, antiinflamatoria, antibacteriana y antihistamínica es evidenciada con el uso mediante compresas empapadas con infusiones al 2% o tinturas. El efecto antiinflamatorio dérmico por uso tópico es aprovechado en pacientes con urticaria o picaduras de insectos (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Dado que la administración oral de esta planta medicinal resulta tóxica también se recomienda su uso tópico para el tratamiento de procesos osteoartrotróficos (Cameron y Chrubasik, 2015).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La actividad antiinflamatoria de las preparaciones de árnica se fundamenta principalmente en su capacidad de inhibir la actividad lisosomal de los neutrófilos, mientras que a altas dosis también se produce la inhibición de la ciclooxigenasa (Capasso y col. 2016). En estudios preclínicos se mostró que sus extractos metanólicos alivian la artritis en ratas por reducir los niveles de NO, TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-12 a través de la acción sinérgica de sus compuestos fenólicos y flavonoides. Este efecto previene el daño tisular y la hiperproliferación sinovial en estos animales (Sharma y col. 2016). Por otra parte, la helenalina

podría ser responsable de la actividad antimicrobiana de la árnica frente a múltiples cepas incluyendo la *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* entre otras (Capasso y col. 2016).

Estudios clínicos multicéntricos mostraron alivio de los síntomas en pacientes con osteoartritis tratados durante 6 semanas con gel conteniendo *Arnica montana*. En otro estudio doble ciego que incluyó 204 pacientes se comparó la efectividad y seguridad de árnica e ibuprofeno en aplicación tópica, sin encontrarse diferencias entre ambos tratamientos en los parámetros medidos (Kučera y col. 2019). Estos resultados fueron corroborados en posteriores revisiones.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El efecto adverso más frecuente del uso de árnica son las reacciones alérgicas dérmicas producidas por las lactonas sesquiterénicas, principalmente helenalina. Este metabolito secundario es un conocido agente desestabilizante que provoca dermatitis por formación de pústulas e incluso vesículas y necrosis cutánea a concentraciones elevadas. Por esto, los preparados con árnica sólo deben aplicarse en piel intacta y debe evitarse el contacto con mucosas. Su elevada toxicidad sistémica hace que esté contraindicado su uso interno dado que puede causar dolor abdominal y de cabeza, arritmias cardíacas y problemas respiratorios. (Capasso y col. 2016; Castillo García y Martínez Solís, 2016). Existen reportes de falla multiorgánica asociados al uso de árnica durante el embarazo por lo cual se desestima el mismo. (Alonso-Castro y col. 2018).

***Boswellia serrata* Roxb**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/127280380@N06/50416557442>

Boswellia serrata Roxb. (Burseraceae) es un árbol originario de la India, el norte de África y Medio Oriente. La resina obtenida por incisión de su corteza, representa la parte medicinal de la planta, que tradicionalmente se ha utilizado como un remedio eficaz para la disentería, enfermedades de la piel, enfermedades cardiovasculares, como antifebril y antiinflamatorio. (Ammon 2016; Siddiqui 2011).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: La resina de *Boswellia serrata* contiene monoterpenos, diterpenos, triterpenos, polisacáridos, ácidos triterpénicos tetracíclicos y cuatro ácidos triterpénicos pentacíclicos a saber: ácido β -boswélico, ácido acetil- β -boswélico, ácido 11-keto- β -boswélico y acetil-11-ceto- β -boswélico, siendo estos

últimos los responsables de su efecto antiinflamatorio. Su uso está aprobado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias osteoartríticas, gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y el asma (Siddiqui, 2011). La dosis recomendada varía entre 2 y 3 gramos de resina por día; mientras que en estudios clínicos se han estudiado dosis entre 900 y 3600 mg diarios de extractos estandarizados al 37,5% de ácidos boswéllicos (Capasso y col. 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los extractos de *Boswellia serrata* presentan efectos antiinflamatorios y analgésicos como resultado de varias acciones que se desencadenan de forma simultánea. Entre ellas se destacan la inhibición de la síntesis de enzimas pro-inflamatorias tales como la 5-lipooxigenasa con la consecuente disminución de leucotrienos y prostaglandinas y la inhibición de la cascada del complemento. Si bien estos mecanismos son debidos a la presencia de ácidos boswéllicos, otros constituyentes de la resina como flavonoides, en especialmente quercetina han mostrado efectos antiinflamatorios debidos también al bloqueo de la 5-lipooxigenasa (Siddiqui, 2011). Además, concentraciones elevadas de ácidos boswéllicos mostraron gran poder antioxidante y capacidad reguladora de los linfocitos T (Beghelli y col. 2007). Estudios in vitro muestran que la acción conjunta de los ácidos boswéllicos involucra supresión de la actividad proteolítica de catepsina G y de la elastasa de leucocitos humanos además de la inhibición de enzimas lisosomales y disminución en la formación de radicales libres; siendo el 2 acetil-11-ceto- β - ácido boswéllico el más potente inhibidor de la 5-lipooxigenasa. El efecto antiinflamatorio de estos extractos fue evidenciado mediante el test de edema plantar en ratas y ratones donde mostró una disminución significativa del mismo comparado con placebo (Singh 1984). También ha sido reportada su efectividad antiartrítica evidenciada por el test del formaldehído así como su actividad antipirética y ulcerogénica.

Estudios clínicos mostraron que productos enriquecidos con resina extraída de *Boswellia serrata* reducen el dolor mejorando la función articular luego de una semana de tratamiento en pacientes con osteoartritis (Anonymus, 2008), mientras que otros autores mostraron la mejoría de los síntomas en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoidea con el uso de la resina sola (Murray, 1995).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Los tratamientos que incluyen *Boswellia serrata* son seguros y por lo general no se manifiestan efectos adversos. Ocasionalmente, en pacientes sensibles pueden aparecer náuseas, diarrea, y erupciones en la piel. No existen datos bibliográficos que reporten contraindicaciones o interacciones con otros medicamentos (Capasso y col. 2016).

Harpagophytum procumbens



Foto en: <https://wellcomecollection.org/works/gqdgkw86>

Las raíces de *Harpagophytum procumbens* (Pedaliaceae) también conocida como harpagofito o “uña del diablo” son popularmente utilizadas en África para el tratamiento de afecciones reumáticas y desordenes músculo-esqueléticos, uso que más tarde fue extendido a toda Europa donde fue aprobado por la Comisión E Germana (Dragos y col. 2017).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Los tubérculos y raíces de *H. procumbens* contienen grandes cantidades de glicósidos iridoides también conocidos como harpagogeninas (harpagósido, harpagido y proxumbina) lo cuales son responsables de su acción antiinflamatoria y analgésica. Las tres harpagogeninas poseen una estructura cíclica común caracterizada por la asociación de un ciclopirano y un ciclopentano (Berdonces, 1986). La raíz de harpagofito es la parte más utilizada en terapéutica para el tratamiento de dolores asociados a desordenes osteoarticulares como artrosis, artritis y lumbalgia (Crespo Gil y col. 2012). También, ha sido utilizada como tónico amargo en desórdenes gastrointestinales y en la cicatrización de heridas (Berdonces, 1986).

La dosis recomendada de *H. procumbens* dependen del tipo de preparación. Los componentes activos de esta planta medicinal son hidrosolubles por lo que una forma de administración cómoda y de fácil preparación es la infusión al 5%. También se utilizan extractos acuosos y polvo seco de la raíz el cual suele presentarse en forma de cápsulas con aditivos que enmascaren su clásico sabor amargo. En líneas generales, para un extracto estandarizado al 2.7% en harpagósido la dosis recomendada es de 800 mg al día. En cuanto a la farmacocinética de los componentes activos, se puede destacar una buena absorción oral y un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (Berdonces 1986).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: El harpagósido inhibe la expresión de la ciclooxigenasa-2 y de la óxido nítrico-sintetasa inducible (iNOS) produciendo una supresión de la activación de NF-kappaB (NF-kB), inhibiendo así el proceso inflamatorio (Huang y col. 2006). Sin embargo, los efectos antiinflamatorios y analgésicos de la raíz de *H. procumbens* no son solamente debidos a la presencia de harpagoside. En este sentido, efectos harpagoside-independientes mediados por la inhibición de la iNOS y acción fuertemente antioxidante han sido reportados (Kazkin y col, 2004). La presencia de compuestos fenólicos y flavonoides en los extractos de esta planta probablemente son los responsables de las propiedades antioxidantes mediadas por una reducción de la peroxidación lipídica y aumento de la actividad de catalasa,

superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Recientemente, se mostró que el efecto antinociceptivo del *H. procumbens* depende del funcionamiento de la vía hemo-oxigenasa, la cual contribuye también a la acción antioxidante y antiinflamatorio (Parenti y col. 2015).

Por otra parte, estudios clínicos mostraron que la administración de preparados de extractos de *H. procumbens* equivalentes a 50 mg de harpagoside inducen efectos benéficos en el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla (Wegener y Lupke, 2003). Con el fin de determinar la efectividad de diferentes preparaciones de *H. procumbens* en tratamientos de trastornos musculoesqueléticos, Gagnier y col (2006) realizaron una revisión de los estudios clínicos publicados. En la misma encontraron sólida evidencia que la administración diaria de extractos acuosos de esta planta medicinal es beneficioso en el tratamiento agudo de la exacerbación del dolor crónico y no específico de la zona lumbar y cintura siempre que se utilicen dosis equivalentes a 50 mg de harpagósido (Gagnier y col. 2006).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: En general los preparados a base de *H. procumbens* son bien tolerados. En algunos pacientes se presentan sólo reacciones adversas gastrointestinales leves como diarrea y náuseas especialmente asociadas a tratamientos largos. A pesar de esto se desaconseja su uso en pacientes con úlcera péptica o con cálculos biliares dado que es posible que estas patologías empeoren con el uso conjunto de esta planta medicinal. Por sus propiedades oxiotóxicas su uso está contraindicado durante el embarazo. Se ha demostrado también en estudios in vitro que extractos de harpagofito inhiben diversas isoformas de la isoenzima CYP450 entre las cuales se encuentran el CYP2C8/9/19, CYP3A4 y CYP2D6. Se desaconseja entonces el uso simultáneo de *H. procumbens* con fármacos que sean metabolizados por tales isoenzimas aunque no hay datos que evalúen las posibles consecuencias clínicas de tal interacción. Desde el punto de vista farmacodinámico, son importantes las posibles interacciones con anticoagulantes orales por potenciación de la inhibición del ácido araquidónico; e hipoglucemiantes y antiarrítmicos por sinergismo funcional (Crespo Gil y col. 2012).

Otras plantas medicinales con actividad antiinflamatoria y analgésica

Muchas plantas medicinales utilizadas en tratamientos de otras patologías han sido también evaluadas en procesos inflamatorios músculo-articulares.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se resumen los mecanismos de acción antiinflamatorio y los principales componentes responsables de tal acción.

Tabla 3: Características de otras plantas medicinales con actividad antiinflamatoria y analgésica

Planta medicinal	Mecanismo de acción	Principales componentes activos
<i>Curcuma spp</i>	(+) superóxido dismutasa y glutatión, inhibición de neutrófilos en las articulaciones, (+) proteína quinasa de mitógenos activada (<i>in vitro</i>)	Curcuminoides y β -elemene
<i>Sesamum indicum</i>	(-) lipooxigenasa y COX-2, disminución de la producción de interleuquinas (IL-1, IL-6), prostaglandinas (PGE2) y factor de necrosis tumoral. Efectos antioxidantes (disminución de la producción de radicales libres de oxígeno)	sesamin, sesamol, sesamolín
<i>Panax notoginseng</i>	(-) NOS inducible, IL-1 y factor de necrosis tubular.	saponinas
<i>Symphitum officinalis</i>	(-) PG (<i>in vitro</i>)	Aminoácidos, ácido rosmarínico y glicopépticos.
<i>Whitania somnifera</i>	(-) TNF- α , IL-1, IL-12, colagenasa, NF-kB (estudios <i>in vitro</i>)	whitaferina A

Referencias

- Aguilar, J.L.; Rojas, P.; Marcelo, A.; Plaza, A.; Bauer, R.; Reininger, E.; Klaas, C.A.; Merfort, I. (2002). Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae) *Journal of Ethnopharmacology*, 81(2), 271-276.
- Ahangarpour, A.; Mohammadian, M.; Dianat, M. (2012). Antidiabetic effect of hydroalcoholic *Urtica dioica* leaf extract in male rats with fructose-induced insulin resistance. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 37(3), 181-186.
- Alonso-Castro, A.J.; Ruiz-Padilla, A.J.; Ruiz-Noa, Y; Alba-Betancourt, C.; Domínguez, F.; Ibarra-Reynoso, L.; Maldonado-Miranda, J.J.; Carranza-Álvarez, C.; Blanco-Sandate, C.; Ramírez-Morales, M.A.; Zapata-Morales, J.R.; Deveze-Álvarez, M.A.; Mendoza-Macías, C.L.; Solorio-Alvarado, C.R.; Rangel-Velázquez, J.E. (2018). Self-medication practice in pregnant women from central Mexico. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(6), 886–890.
- Ammon, H.P.T. (2016). Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology book series*, 928, 291-237.
- Anonymous (2008). Indian herb hope for arthritis relief. The Telegraph Calcutta. from:http://www.telegraphindia.com/1080804/jsp/nation/story_9643877.jsp#top,
- Appelboom, T. (2002). Arthropathy in art and the history of pain management--through the centuries to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 41(1), 28-34.
- Aquino, R.; De Simone, F.; Pizza, C.; Conti, C.; Stein, M.L. (1989). Plant Metabolites structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. *Journal of Natural Products*, 52, 679–685.
- Arrigoni-Martellie E. (1977). Inflammation and Anti-inflammatory. New York: Spectrum Publications Inc.
- Beghelli, D.; Isani, G.; Roncada, P.; Andreani, G.; Bistoni, O.; Bertocchi, M.; Lupidi, G.; Alunno, A. (2017). Antioxidant and Ex Vivo Immune System Regulatory Properties of *Boswellia serrata* Extracts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 7468064.
- Behzadi, A.A.; Kalalian-Moghaddam, H.; Ahmadi, A.H. (2016). Effects of *Urtica dioica* supplementation on blood lipids, hepatic enzymes and nitric oxide levels in type 2 diabetic patients: A double blind, randomized clinical trial. *Avicenna. Journal of Phytomedicine*,. 6(6), 686–695.
- Berdonces, J.L. (1986). La raíz del harpagofito. *Natura Medicatrix: Revista médica para el estudio y difusión de las medicinas alternativas*, 13, 30-33.
- Bonaterre, G.A.; Heinrich; E.U.; Kelber, O.; Weiser, D.; Metz, J.; Kinscherf, R. (2010). Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv®) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages. *Phytomedicine*. 17(14), 1106-1113.
- Cameron, M.; Chrubasik, S. (2015). Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5; CD002947.

- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag:
- Carpio, R.; Goicochea-Lugo, S.; Chávez Corrales, J.; Santayana Calizaya, N.; Collins, J.; Robles Recalde, J.; Henández, A.V.; Piscocoya, A.; Suárez Moreno, V.; Timaná-Ruiz, R. (2018). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de lumbalgia aguda y subaguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Anales de la Facultad de Medicina*, 79(4), 351-359.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2015). *Manual de fitoterapia*. Barcelona: Elsevier.
- Chrubasik, S.; Enderlein, W.; Bauer, R.; Grabner, W. (1997) Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba *Urticae dioica* in acute arthritis: a pilot study. *Phytomedicine* 4(2), 105–108.
- Crespo Gil, M.E.; Navarro Moll, M.C. (2012). La raíz del harpagofito en el tratamiento de afecciones reumáticas / Devil's claw in the treatment of rheumatic conditions. *Revista de Fitoterapia*, 12(1), 5-14.
- Doukkali, Z.; Taghzouti, K.; Boudida, E.L.H.; Nadjmouddine, M.; Cherrah, Y.; Alaoui, K. (2015) Evaluation of anxiolytic activity of methanolic extract of *Urtica urens* in a mice model. *Behavioral and Brain Functions*, 11, 19.
- Dragos, D.; Gilca, M.; Gaman, L.; Vlad, A.; Iosif, L.; Stoian, I.; Lupescu, O. (2017). Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*, 9(1), 70.
- Dudics, S.; Venkatesha, S.H.; Moudgil, K.D. (2018). The Micro-RNA Expression Profiles of Autoimmune Arthritis Reveal Novel Biomarkers of the Disease and Therapeutic Response. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2293.
- Gagnier, J.J.; Chrubasik, S.; Manheimer, E. (2004). BMC *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *Complementary and Alternative Medicine*, 4, 13.
- Goodman & Gillman (2014). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. XII Edición. México: Interamericana.
- Guía de buenas prácticas clínicas en Artrosis. (2008). España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Hajhashemi, V.; Klooshani, V. (2013). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(2), 193–200.
- Huang, T.; Tran, V.H.; Duke, R.K.; Tan, S.; Chrubasik, S.; Roufogalis, B.D.; Duke, C.C. (2006). Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2), 149-155.
- Jacquet, A.; Girodet, P.; Pariente, A.; Forest, K.; Mallet, L.; Moore, N. (2009). Phytalgic®, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Research & Therapy*, 11(6), R192.
- Jalloh, M.A.; Gregory, P.J.; Hein, D.; Risoldi Cochrane, Z.; Rodriguez, A. (2017). Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *International Journal of STD & AIDS*, 28(1), 4-15.
- Kaszkin, M.; Beck, K.F.; Koch, E.; Erdelmeier, C.; Kusch, S.; Pfeilschifter, J.; Loew, D. (2004). Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of

- Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine*. 11(7-8), 585-595.
- Kučera, M.; Kolar, P.; Barna, M.; Kučera, A.; Hladíková, M. (2011). Arnica/hydroxyethyl salicylate combination spray for ankle distortion: a four-arm randomised double-blind study. *Pain Research and Treatment*, 2011, 365625.
- Lopes, D.M.; Cater, H.L.; Thakur, M.; Wells, S.; McMahon, S.B. (2019). A refinement to the formalin test in mice. *F1000Research*, 8, 891.
- López Luengo, M.T. (2003). Plantas medicinales antiinflamatorias utilizadas en el tratamiento del reumatismo. *Offarm: farmacia y sociedad*. 22(6), 118-122.
- Maity, T.K.; Manda, S.C.; Mukherjee, P.K.; Saha, K.; Das, J.; Saha, B.P.; Pal, M. (1998) Studies on anti-inflammatory effect of Cassia tora leaf extract (Fam: Leguminosae). *Phytotherapy Research*, 12, 221–223.
- Malpezzi-Marinho, E.L.A.; Zanoni, C.I.; Rigueira Molska, G.; Paraventi, C.; Wuo-Silva, R.; Berro, L.F.; Parada, C.A.; Koji Tamura, E.; Villela Marinho, E.A. (2020). Antinociceptive Activity of the Skin Secretion of *Phyllomedusa rohdei* (Amphibia, Anura). *Toxins (Basel)*, 12(9), 589.
- Miller, M.J.S.; Ahmed, S.; Bobrowski, P.; Haqqi, T.M. (2006). The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1 β . *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6, 13
- Miller, M.J.S.; Mehta, K.; Kunte, S.; Raut, V.; Gala, J.; Dhumale, R.; Shukla, A.; Tupalli, H.; Parikh, H.; Bobrowski, P.; Chaudhary, J. (2005). Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination: a randomized controlled trial. *Journal of Inflammation*, 21(2), 11.
- Morales López, A. (2013). Artritis reumatoidea. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. 70(607), 523 – 528.
- Murray, M.T.; Rocklin, C.A. (1995) . The Healing Power of Herbs. Rocklin: Prima Publishing.
- Nahata, A.; Dixit, V.K. (2012) Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 44 (1), 396-409.
- Nunes-Neto, P.A.; Peixoto-Sobrinho, T.J.D.S.; da Silva Júnior, E.D.; da Silva, L.J.; da Silva Oliveira, R.A.; Pupo, A.S.; Araújo, A.V.; da Costa-Silva, J.H.; Wanderley, A.G. (2017). The effect of Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) bark extract on histamine-induced paw edema and ileum smooth muscle contraction. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1416375.
- Parenti, C.; Aricò, G.; Chiechio, S.; Di Benedetto, G.; Parenti, R.M.; Scoto, G.M. (2015). Article Involvement of the Heme-Oxygenase Pathway in the Antiallodynic and Antihyperalgesic Activity of *Harpagophytum procumbens* in Rats. *Molecules*. 20, 16758-16769.
- Peña Sagredo, J.L.; Peña, C.; Brieva, P.; Pérez Núñez, M.; Humbría Mendiola, A. (2002). Fisiopatología de la lumbalgia. *Revista Española de Reumatología*. 29(10), 483-488.
- Piscocoy, J.; Rodríguez, Z.; Bustamante, S.A., Okuhama, N.N.; Miller, M.J.; Sandoval, M. (2001) Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflammation Research*, 50, 442–448.

- Qayyum, B.; Qamar, H.; Khan, S.; Salma, U.; Khan, T.; Shah, A.J. (2016). Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica*. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 254.
- Randall, C.; Randall, H.; Dobbs, F.; Hutton, C.; Sanders, H. (2000). Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(6), 305–309.
- Reichert, J.A.; Daughtersn, R.S.; Rivard, R.; Simone, D.A.(2002). Antinocicepción opiácea periférica y preventiva en un modelo de dolor visceral en ratón. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 9, 423-431.
- Reinhard, K.H. (1999). *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C.: Cat's claw, uña de gato, or saventaro. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 5, 143–151.
- Rojas-Duran, R.; González-Aspajo, G.; Ruiz-Martel, C.; Bourdy, G.; Doroteo-Ortega, V.H.; Alban-Castillo, J.; Robert, G.; Auberger, P.M; Deharo, E. (2012). Anti-inflammatory activity of mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. *Journal of Ethnopharmacology*, 143, 801–804.
- Sandoval-Chacón, M.; Thompson, J.H., Zhang, X.J.; Liu, X.; Mannick, E.E., Sadowska-Krowicka, H.; Charbonnet, R.M.; Clark, D.A.; Miller, M.J. (1998). Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappaB. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 12, 1279-89.
- Saponaro, M.; Giacomini, I.; Morandin, G.; Cocetta, V.; Ragazzi, E.; Orso, G.; Carnevali, I.; Berretta, M.; Mancini, M.; Pagano, F.; Montopoli, M. (2020). *Serenoa repens* and *Urtica dioica* fixed combination: in-vitro validation of a therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9178.
- Seoane-Mato, D.; Sánchez-Piedra, C.; Silva-Fernández, L. y col. (2019). Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatología Clínica*, 15(2), 90–96.
- Sharma, S.; Arif, M.; Nirala, R.K.; Gupta, R.; Thakur, S.C. (2016). Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis: inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(5), 1500-1510.
- Siddiqui, M.Z. (2011). *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian Journal of Pharmacology Science*, 73(3), 255–261.
- Singh, G.B.; Atal, C.K. (1994). Pharmacology of an extract of salai guggul ex- *Boswellia serrata*. *Indian Journal of Pharmacology*, 16, 51.
- Sinha, S.; Murugesan, T.; Maiti, K.; Rahaman Gayen, J.; Pal, M.; Saha, B.P. (2001). Evaluation of anti-inflammatory potential of *Bergenia ciliata* Sternb. rhizome extract in rats. *Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*, 53, 193-196.
- Uehleke, B.; Müller, J.; Stange, R.; Kelber, O.; Melzer, J. (2013). Willow bark extract STW 33-I in the long-term treatment of outpatients with rheumatic pain mainly osteoarthritis or back pain. *Phytomedicine*, 20(11), 980-984.
- Vlachojannis, J.E.; Cameron, M.; Chrubasik, S. (2009). A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytherapy Research*, 23, 897–900.

Wegener, T.; Lüpke, N. (2003). Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytotherapy Research*, 17(10), 1165-1172.

Williams, J.E. (2001). review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the peruvian rainforest with a particular emphasis on uña de gato and sangre de grado. *Alternative Medicine Review*, 6(6), 567-579.