

Evaluación del efecto antiinflamatorio y analgésico del ácido dihidrotucomanóico

Verdinez Portales Alexia Karina (1), Zapata Morales Juan Ramón (2)

1 Químico Farmacéutico Biólogo | alexiaverdinez@hotmail.com

2 Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato | mzej@hotmail.com y juan.zapata@ugto.mx

Resumen

Introducción: *Baccharis tucumanensis* se ha utilizado en la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en el presente estudio, se evaluó el efecto antiinflamatorio y antinociceptivo del ácido dihidrotucomanóico (GGDTA), compuesto extraído de *Baccharis tucumanensis*. **Metodología:** Se utilizaron ratones de la cepa BALB/c. El efecto antiinflamatorio se evaluó en el modelo de edema auricular inducido por una aplicación de 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (TPA) (2 mg/oreja); se usó Indometacina como control positivo. El efecto antinociceptivo de GGDTA se evaluó con el modelo del ácido acético (25, 50 y 100 mg/kg de GGDTA); se utilizó Naproxeno como control positivo. Para determinar las diferencias entre los resultados se utilizó un ANOVA seguido de una prueba de Dunnett. **Resultados:** El GGDTA redujo la inflamación en el modelo de edema auricular inducido por una aplicación de TPA en un 40% y mostró un efecto antinociceptivo del 50% en el modelo de ácido acético. **Conclusiones:** El compuesto GGDTA utilizado en este estudio presentó efecto antiinflamatorio y efecto antinociceptivo en los modelos evaluados.

Abstract

Introduction: *Baccharis tucumanensis* has been used as traditional medicine reporting that contains anti-inflammatory effect, in this project were evaluated anti-inflammatory and anti-nociceptive effect of dihydrotucomanoic acid (GGDTA), compound extracted from *Baccharis tucumanensis*. **Methodology:** Mice of the BALB/c strain were used. The anti-inflammatory effect was evaluated in the model of ear edema induced by application of 13-acetate 12-O-tetradecanoylphorbol (TPA) (2 mg/ear); Indomethacin was used as a positive control GGDTA antinociceptive effect was evaluated with the model of acetic acid (25, 50 and 100 mg/kg of GGDTA); Naproxen was used as positive control. To determine differences between results ANOVA was used followed by Dunnett's test. **Results:** GGDTA reduced inflammation in the model of the ear edema induced by TPA application in 40% and showed an antinociceptive effect in 50% in the acetic acid model. **Conclusions:** GGDTA compound presented anti-inflammatory effect and antinociceptive effect in the evaluated models.

Palabras Clave

Actividad antiinflamatoria, *Baccharis tucumanensis*, modelo de dolor, ácido dihidrotucomanóico.

INTRODUCCIÓN

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos y por cualquier agresor de la naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque dolorosa, la inflamación es normalmente una respuesta reparadora, un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica. En ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis, arteriosclerosis o, incluso cáncer. Aunque suele acompañarse de una respuesta generalizada (respuesta fase aguda) caracterizada por un cuadro clínico pasajero de sensación de malestar, fiebre y modificación del perfil de las proteínas y leucocitos circulantes [1].

Para el tratamiento de la inflamación se utilizan principalmente los anti-inflamatorios no esteroideos tales como indometacina, ketoprofeno, naproxeno, ibuprofeno, salicilatos, etc, sin embargo estos tratamientos se acompañan con efectos adversos [2].

En México, a través de la historia, la medicina herbolaría representa uno de los más importantes campos de la medicina tradicional, además es practicada por una gran parte de las poblaciones mexicanas para el tratamiento de varias enfermedades. Con el fin de encontrar nuevas alternativas farmacológicas a base de plantas y determinar su uso potencial como fuentes de nuevos medicamentos, es necesario estudiar las plantas medicinales y validar científicamente su uso [3].

Baccharis tucumanensis es un arbusto de 0.5 a 4 metros de alto, revestido por nidos pilosos, originario del continente Americano, principalmente del centro y Sudamérica. *Baccharis tucumanensis* ha sido reportada como una planta

que tiene efectos antiinflamatorios, y es considerada como una especie endémica, muy común en Latinoamérica. Uno de los principales compuestos extraídos es el ácido dihidrotucomanóico (IMAGEN 1). Por lo que productos a base de plantas pueden ser una alternativa con respecto a los fármacos que actualmente se utilizan para el tratamiento de la inflamación y el dolor, pero con menos efectos adversos de lo que se presentan con su uso[4].

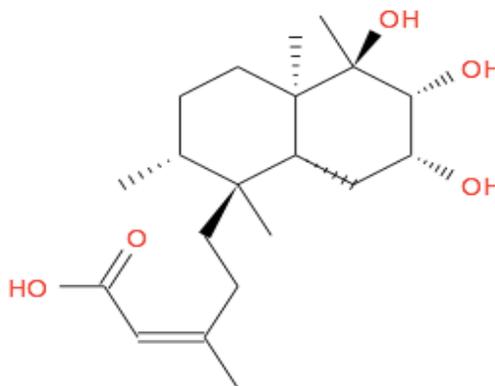


IMAGEN 1. Estructura del ácido dihidrotucomanóico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos.

Ácido dihidrotucomanóico (GGDTA) fue proporcionado por el doctor Marco Martín González Chávez de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Indometacina y ácido acético fueron obtenidos de Sigma.

Animales de experimentación.

Se utilizaron ratones machos de la cepa BALB/c de aproximadamente 10 a 12 semanas de vida, con un peso de 25 a 30 gramos, suministrados por el Bioterio de la División de Ciencias Naturales y

Exactas de la Universidad de Guanajuato. Los animales se mantuvieron bajo las condiciones marcadas conforme a la norma NOM 062-ZOO-1999, con agua y alimento siempre a su disposición.

Edema auricular inducido por TPA.

Para la prueba de edema auricular inducido por una aplicación de 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (TPA), se utilizaron grupos de 6 ratones, se colocaron cajas separadas que correspondieron al control (TPA), referencia (indometacina) y prueba (GGDTA). Las aplicaciones se hicieron tópicamente en las superficies interna y externa de la oreja derecha, 2 mg/ oreja para el grupo de Indometacina y de GGDTA seguido de la aplicación de la misma dosis de TPA. De cada uno se obtuvieron secciones circulares de cada oreja (tratada y no tratada) empleando un saca-bocados de 6 mm, las cuales fueron pesadas en balanza analítica. El edema fue medido como la diferencia de peso entre la oreja tratada y la correspondiente no tratada. Los porcentajes de inflamación y de inhibición fueron calculados con las siguientes ecuaciones:

$$\% \text{ Inflamación} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{I_c - I_t}{I_c} \times 100$$

Donde W_t es el peso de la sección de la oreja tratada con el agente irritante, W_o el de la oreja no tratada, I_c equivale al porcentaje de inflamación media del grupo Control, e I_t el porcentaje de inflamación media de cada grupo tratado [5].

Actividad antinociceptiva

Se evaluó la actividad antinociceptiva de GGDTA utilizando la prueba del ácido acético (AcH).

Prueba del ácido acético (Writhing test)

El fundamento de esta prueba consiste en la inducción de contorsiones abdominales en el ratón mediante la inyección de AcH 1% V/V i.p.. Después de la administración de AcH se contó el número de contorsiones en todos los grupos de animales durante 30 min. GGDTA se administró a grupos de 6 ratones en dosis de 25, 50 y 100 mg/kg p.o., 60 min antes de la inyección de AcH. El control negativo ($n = 6$) recibió solución fisiológica (10 ml/kg). Como control positivo se utilizó naproxeno (100 mg/kg). Se calculó el porcentaje de inhibición mediante la reducción en el número de contorsiones en los grupos tratados respecto al control negativo. (Collier et al., 1968) [6].

Análisis de datos

Los datos se presentan como la media \pm ESM (error estándar de la media). El análisis se realizó empleando ANOVA de una vía seguida de la prueba de Dunnett. La diferencia significativa se establece con $p < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Edema auricular

El efecto antiinflamatorio del GGDTA se evaluó en el modelo de edema auricular inducido por una aplicación de TPA, los resultados se presentan en la **IMAGEN 2**. El compuesto GGDTA muestra una reducción significativa del 40 % en la inflamación producido por el agente irritante, en el grupo

tratado con Indometacina se obtuvo una reducción del 58% del edema.

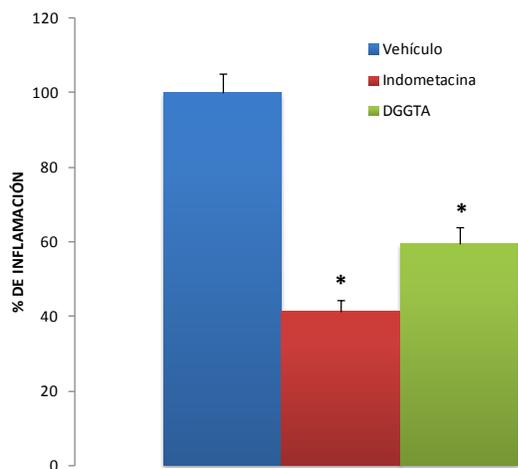


IMAGEN 2. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de GGDTA en el modelo de edema auricular inducido por una aplicación de TPA. Los datos representan el porcentaje de inflamación (media \pm ESM). * $p < 0.05$ vs vehículo.

Prueba del ácido acético

En la prueba del ácido acético, el GGDTA produjo una inhibición significativa del estímulo nociceptivo con las dosis de 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg con un máximo de inhibición del 51.8% con la dosis de 100 mg/kg, donde se obtuvieron la reducción 45 contorsiones con el vehículo a de 21.7 contorsiones con la dosis de 100 mg/kg, mientras que con la dosis de 50 mg/kg se obtuvieron 22.3 contorsiones (50.5% de inhibición) y con la dosis 25 mg/kg el número total de contorsiones fue de 32.6 (27.56% de inhibición) (IMAGEN 3).

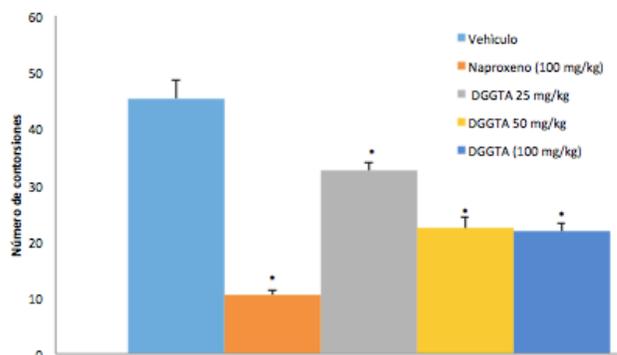


IMAGEN 3. Efecto analgésico del compuesto de *Baccharis tucumanensis*. Prueba de contorsiones en ratón inducidas por ácido acético (writhing test). Cada grupo representa la media \pm ESM (n=6). * $p < 0.05$ vs vehículo.

DISCUSIÓN

Baccharis tucumanensis es una planta conocida por su actividad antiinflamatoria en la medicina tradicional, empleada en muchas regiones de Latinoamérica. Este hecho ha motivado el interés de numerosos investigadores en la búsqueda de los compuestos activos responsables de tal actividad, como lo pudiera ser el ácido dihidrotucomanóico (GGDTA).

En el modelo de edema inducido por una aplicación tópica de TPA, el GGDTA mostró una clara evidencia de su actividad como agente antiinflamatorio. Este modelo parece involucrar o depender de la liberación y metabolismo del ácido araquidónico, así como la interacción de dicho agente flogístico con la proteína-quinasa C [7], por lo tanto, el efecto inhibitorio del GGDTA un mecanismo que pudiera estar bloqueando alguna de estas rutas inflamatorias, inhibiendo tales mediadores.

En la prueba del ácido acético donde se produce una inflamación aguda en la zona peritoneal que conlleva a una reacción dolorosa debido a una estimulación de las fibras nociceptivas aferentes

por la reducción local del pH y la síntesis de mediadores inflamatorios [8]. En esta prueba se demostró que el GGDTA tiene efecto antinociceptivo a las 3 dosis utilizadas, 51% de antinocicepción con la dosis de 100 mg/kg.

Los resultados obtenidos demuestran que el compuesto de *Baccharis tucumanensis*, ácido dihidrotucumanóico (GGDTA) tiene efectos antiinflamatorios y antinociceptivos en los modelos utilizados en este proyecto, sin embargo es importante seguir realizando nuevas pruebas farmacológicas donde se evalué el efecto antiinflamatorio en de manera sub-crónica como lo es el modelo de múltiples aplicaciones de TPA, así mismo se deberán realizar pruebas en diferentes modelos de inducción de dolor como lo son la prueba de formalina, hot plate y tail flick.

CONCLUSIONES

El GGDTA extraído de la planta *Baccharis tucumanensis* mostró efecto antiinflamatorio (45%) y antinociceptivo (51.8%) en los modelos utilizados en este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Angel Josabad Alonso Castro y al señor Juan Pedro Galván por su apoyo técnico en la realización de este proyecto.

REFERENCIAS

- [1] Weiss U (2002) Nature insight: Inflammation. Nature 420: 845.
Medzhitov R (2008) Origin and physiological roles of inflammation. Nature 454: 428-35.
[2] Florez J., Armijo J.A. & Mediavilla A. (2004). Farmacología humana (en español). Publicado por Elsevier España, 2004; pág 375-376.

[3] Casas A, Valiente-Banuet A. & Viveros JL, et al. 2001. Plant resources of the Tehuacán-Cuicatlán Valley, Mexico. Econ Bot 55:129-166.

[4] Wulff, A. F., J. H. Hunziker & A. Escobar. 1996. Estudios cariológicos en Compositae. VII. Darwiniana 34(1-4): 213-231.

[5] Carlson, R.P., L. O'Neill-Davis, W. Calhoun, L. Datko, J. Musser, A. Kreft & J. Chang (1989) *Agents Actions* 26: 319-28.

[6] Collier, H.O., Dinneen, L.C., Johnson, C.A. & Schneider, C., 1968. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br J Pharmacol* 32, 295-310.

[7] Fernández M., de las Heras B., García M.D., Sáenz M.T. & Villar A. New insights into the mechanism of action of the anti-inflammatory triterpene lupeol. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(11):1533-1539.

[8] Chiba S., Nishiyama T., Yoshikawa M. & Yamada Y. The Antinociceptive Effects of Midazolam on Three Different Types of Nociception in Mice. *J Pharmacol Sci*. 2009;109:71-7.