



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
MORELOS**

---

---

**ESCUELA DE ESTUDIOS SUPERIORES DEL JICARERO**

**ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE *Salvia polystachya*  
Y *Salvia mexicana* EN MODELOS MURINOS**

**TESIS PROFESIONAL POR ETAPAS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIADO EN BIOLOGÍA**

P R E S E N T A:

**RAYMUNDO TORRES FLORES**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. DAVID OSVALDO SALINAS SÁNCHEZ**

**CO-DIRECTORA:**

**DRA. MARIBEL LUCILA HERRERA RUIZ**



CENTRO DE  
INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA DEL  
SUR



El presente trabajo se realizó en el Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS), en los departamentos de Farmacología y Fitoquímica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec Morelos; y en el Centro de Investigación en Biodiversidad y Conservación de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca Mor.

---

## AGRADECIMIENTOS

A mi directora **Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz** por guiarme y apoyarme en todo este tiempo y agradecerle por todas sus palabras y consejos brindados, es una gran persona se le estima mucho Dra. Mari.

A mi director **Dr. David Osvaldo Salinas Sánchez** por el apoyo que me dio desde el primer día, por siempre estar pendiente de este trabajo y por todos esos consejos recibidos para ser una mejor persona en la vida como en el ámbito académico. Se le aprecia mucho Dr. David.

Al **Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer** y gracias por los buenos consejos y por siempre impulsarme a ser un buen alumno, es una gran persona.

A la **Dra. Ofelia Sotelo**, al **Dr. Dante Avilés Montes** y al **Dr. Rodolfo Abarca Vargas** por apoyarme y aconsejarme en todo momento, por haberme acompañado en todo este tiempo para que este proyecto de investigación

Al **Dr. Manases Gonzáles Cortázar** por enseñarme y apoyarme en toda la parte química de mi investigación. Es un excelente doctor con un conocimiento impresionante.

A mi amigo **Alexis Omar Ocampo García** con quien estuve trabajando a la par y fue de gran ayuda, siempre me apoyo en todo momento y me aconsejo para poder realizar mi trabajo de la mejor manera. Se te quiere, eres un gran amigo.

Al **Lic. en Biología José Ernesto Gaspar Domínguez** y al **M.C. Humberto Flores Bustamante** por confiar en mí y apoyarme en cada una de las ocasiones en la que se los solicite. Gracias.

A la **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS** y a la **ESCUELA DE ESTUDIOS SUPERIORES DEL JICARERO**, fueron mi casa durante mi, formación académica profesional, son instituciones de excelencia.

Al **CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL SUR** y al **CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIODIVERSIDAD Y CONSERVACIÓN**, por abrirme sus puertas y permitirme ser uno más de ellos.

---

## DEDICATORIAS

A mis padres **Raymundo Torres** y **Silvia Flores**, por darme su amor y apoyo incondicional en todo momento, los buenos consejos y valores que me inculcaron para llevar un buen camino en mi vida personal y académica, sin los cuales nada de esto podría haber sido posible. Los amo mucho.

A mi hermano **Cristian** el cual me ha brindado todo su amor y cariño en todo momento y que a pesar de que a veces no he tomado las mejores decisiones siempre está ahí para apoyarme, te quiero mucho hermano. Cuentas conmigo para todo.

A mi hermana **Montserrat** y mi sobrino **Amed** por todo el amor que siempre me han dado y su apoyo incondicional, y aunque ahorita no nos encontremos juntos saben que los quiero mucho y que cuentan conmigo para cualquier situación. Los quiero mucho y los extraño.

A mis abuelitos **Silviano** y **Fernanda** que, aunque mi abuelita ya no está en esta vida, siempre me apoyaron en todo momento, gracias por todo su cariño. Espero volverte a ver en donde quiera que te encuentres mamá Fer, te amo.

A mi novia **Julissa Martínez** quien fue parte fundamental durante mi desarrollo como profesional, siempre me brindó su apoyo cuando lo necesite, sabes que eres una persona muy importante en mi vida. Te amo.

---

# ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS .....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS .....	X
ÍNDICE DE DIAGRAMAS .....	XIII
ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	XIV
ABREVIATURAS .....	XV
RESUMEN .....	XVII
1. INTRODUCCION .....	1
2. ANTECEDENTES .....	2
2.1. Inflamación .....	2
2.1.1. Signos clínicos .....	2
2.1.2. Tipos de inflamación .....	3
2.1.1.1. Inflamación Aguda .....	3
2.1.1.1.1. Cambios en el flujo y calibre de los vasos .....	4
2.1.1.1.2. Aumento en la permeabilidad vascular .....	4
2.1.1.1.3. Respuesta de los ganglios linfáticos .....	4
2.1.1.1.4. Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación .....	5
2.1.1.1.5. Adhesión de leucocitos al endotelio .....	5
2.1.1.1.6. Transmigración de leucocitos a través del endotelio .....	6
2.1.1.1.7. Quimiotaxis de los leucocitos .....	7
2.1.1.1.8. Atrapamiento, fagocitosis y eliminación del agente causal .....	7
2.1.1.1.9. Terminación de la respuesta inflamatoria aguda .....	8
2.1.1.2. Inflamación Crónica .....	8
2.1.1.2.1. Causas de la inflamación crónica .....	9
2.1.1.2.2. Células y mediadores de la inflamación crónica .....	10
2.1.1.2.3. Papel de los linfocitos .....	11
2.1.1.2.4. Otras células en la inflamación .....	12
2.1.1.2.5. Reparación de tejidos .....	12
2.1.1.2.6. Inflamación crónica granulomatosa .....	12
2.2. Enfermedades con fondo inflamatorio .....	13
2.3. Proceso fisiopatológico relacionados con la inflamación .....	14

---

2.4. Liberación de mediadores .....	16
2.5. Efecto de los mediadores .....	17
2.5.1. Mediadores preformados .....	17
2.5.2. Mediadores sintetizados de <i>novo</i> .....	17
2.6. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio .....	18
2.6.1. Fase inicial .....	18
2.6.2. Fase tardía: Llegada de células .....	18
2.7. Regulación de la respuesta inflamatoria .....	19
2.8. Reparación.....	19
2.9. Tratamiento contra la inflamación .....	19
2.10. Plantas medicinales y la inflamación .....	20
2.11. Género <i>Salvia</i> .....	20
2.11.1. Botánica general de <i>Salvia</i> .....	21
2.11.2. Actividad antiinflamatoria del género <i>Salvia</i> .....	21
2.11.3. Química de especies de <i>Salvia</i> como antiinflamatorio .....	23
2.12. <i>Salvia mexicana</i> .....	24
2.12.1. Clasificación taxonómica.....	24
2.12.2. Botánica, distribución y nombre comunes.....	25
2.12.3. Usos medicinales .....	25
2.12.4. Farmacología y química.....	25
2.13. <i>Salvia polystachya</i> .....	27
2.13.1. Clasificación taxonómica.....	27
2.13.2. Botánica, distribución y nombre comunes.....	28
2.13.3. Usos medicinales .....	28
2.13.4. Farmacología y química.....	29
2.14. Fundamento de los modelos farmacológicos para evaluar la actividad antiinflamatoria .....	29
2.14.1 Edema del pabellón auricular en ratón-inducida con esteres de forbol (TPA).....	29
2.14.2 Edema plantar inducido con carragenina.....	30
3. JUSTIFICACIÓN .....	31
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	32

---

---

5. HIPÓTESIS .....	33
6. OBJETIVOS .....	34
6.1. General .....	34
6.2. Particulares .....	34
7. MATERIAL Y REACTIVOS .....	35
7.1. General .....	35
7.2. Recolecta de material biológico .....	35
7.3. Animales de experimentación .....	35
8. METODOS .....	36
8.1. Obtención de los extractos de las dos especies .....	36
8.2. Fraccionamiento del extracto SpAcOEt .....	36
8.3. Proceso químico de la reunión 7 SpRTR7C1 .....	37
8.4. Cromatografía líquida de alta resolución .....	38
8.5. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) .....	38
8.6. Modelos farmacológicos .....	39
8.6.1. Edema del pabellón auricular-inducido con TPA .....	39
8.6.2. Edema plantar inducida por carragenina .....	39
8.7. Análisis estadístico .....	40
9. RESULTADOS .....	41
9.1. Perfil químico de los extractos de <i>S. polystachya</i> .....	42
9.2. Análisis químico del extracto SpAcOEt .....	45
9.3. Análisis químico de la reunión 7 SpRTR7C1 .....	48
9.4. Identificación del compuesto, rhiacophilina en la fracción SpRTR5C2 .....	51
9.5. <i>S. mexicana</i> y <i>S. polystachya</i> en edema del pabellón auricular-inducido con TPA....	52
9.5.1. <i>Salvia mexicana</i> .....	52
9.5.2. <i>Salvia polystachya</i> .....	53
9.6. Efecto antiinflamatorio de extractos y fracciones seleccionados, en el modelo de edema plantar .....	53
9.7. Efecto de extractos y fracción, seleccionadas sobre el bazo de ratones con edema plantar .....	55
10. DISCUSIÓN .....	56

---

---

<b>11. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>59</b>
<b>12. PERSPECTIVAS .....</b>	<b>60</b>
<b>13. REFERENCIAS .....</b>	<b>61</b>
<b>14. ANEXOS .....</b>	<b>70</b>



---

<b>ÍNDICE DE CUADROS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Cuadro 1.</b> Características de inflamación aguda y crónica .....	<b>3</b>
<b>Cuadro 2.</b> Moléculas de adhesión como los leucocitos y el endotelio .....	<b>6</b>
<b>Cuadro 3.</b> Ejemplos de enfermedades inflamatorias .....	<b>14</b>
<b>Cuadro 4.</b> Fraccionamiento del extracto de acetato de etilo de <i>Salvia polystachya</i> (SpAcOEt) .....	<b>37</b>
<b>Cuadro 5.</b> Fraccionamiento de la Reunión SpRTR7C1 .....	<b>38</b>
<b>Cuadro 6.</b> Rendimientos de los extractos de <i>Salvia mexicana</i> y <i>Salvia polystachya</i> .....	<b>41</b>
<b>Cuadro 7.</b> Actividad antiinflamatoria de SmH, SmD y SmAcOEt en un modelo de edema auricular inducido con TPA.....	<b>52</b>
<b>Cuadro 8.</b> Actividad antiinflamatoria de SpH, SpD y SpAcOEt en un modelo de edema auricular inducido con TPA.....	<b>53</b>

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

Pág.

<b>Figura 1.</b> Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad en la inflamación .....	4
<b>Figura 2.</b> Interacción entre leucocitos y el endotelio en múltiples pasos que median el reclutamiento de los leucocitos hacia los tejidos dañados.....	5
<b>Figura 3.</b> La cascada de extravasación de leucocitos y neutrófilos está controlada por las interacciones adhesivas entre leucocitos y células endoteliales, implica una secuencia de sujeción y rodadura a lo largo del endotelio, seguida de una adhesión firme y detención en el endotelio .....	7
<b>Figura 4.</b> Atrapamiento, fagocitosis y destrucción intracelular de microbios.....	8
<b>Figura 5.</b> Funciones de los macrófagos activados en la inflamación .....	10
<b>Figura 6.</b> Papel de los linfocitos T.....	11
<b>Figura 7.</b> Estructura de compuestos aislados en especies de <i>Salvia</i> que poseen actividad antiinflamatoria. (A Ácido ursólico, (B Carnosol, (C Apigenina, (D Ácido rosmarínico ....	23
<b>Figura 8.</b> Hojas, flor y tallo de <i>Salvia mexicana</i> L., así como un ejemplar colectado por el Herbario de la Universidad de Washington. ....	24
<b>Figura 9.</b> Estructura del ácido ursólico.....	26
<b>Figura 10.</b> Estructura del $\beta$ -sitosterol .....	26
<b>Figura 11.</b> Estructura del betulinol .....	26
<b>Figura 12.</b> Estructura de la arbutina .....	26
<b>Figura 13.</b> Hojas, flor y tallo de <i>Salvia polystachya</i> Ort., así como un ejemplar colectado por el Herbario Nacional de México (MEXU).....	27
<b>Figura 14.</b> Estructura del ácido oleanólico .....	29
<b>Figura 15.</b> Estructura del ácido ursólico.....	29
<b>Figura 16.</b> Percolación del extracto SpAcOEt.....	36
<b>Figura 17.</b> Extracto de la reunión 7 (SpRTR7C1), adsorbidos en 2 g de sílica (1g FN y 1g FR) listo para la CC.....	37
<b>Figura 18.</b> CC de la reunión 7 (SpRTR7C1).....	37
<b>Figura 19.</b> Cromatografía en capa fina FN vista en luz UV de los Extractos1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD y 4) SpMeOH. Sistema 8-2 Hex/AcOEt. A) Normal, B) Onda corta, C) Onda larga y D) Revelador Sulfato sérico amoniacal. R= Referencia $\beta$ -sitosterol .....	42

---

<b>Figura 20.</b> Cromatografía en capa fina FN vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD y 4) SpMeOH. Sistema 9-1 DCM/MeOH. A) Normal, B) Onda corta y C) Revelador con flavonoides. R= Referencia Quercetina. ....	<b>43</b>
<b>Figura 21.</b> CCF en FR vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD y 4) SpMeOH. Sistema 5-5 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta C) Onda larga y D) Revelador con flavonoides. 5) R= Referencia Glucósido de Quercetina. ....	<b>44</b>
<b>Figura. 22.</b> CCF en FR vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD y 4) SpMeOH. Sistema 7-3 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta C) Onda larga y D) Revelado con flavonoides. 5) R= Referencia Glucósido de Quercetina .....	<b>44</b>
<b>Figura 23.</b> CCF en FN vista en luz UV Fracciones: 1-9. Sistema 9-1 Hex/AcOEt. A) Normal, B) Onda corta, C) Onda larga y D) Revelador: Sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD).....	<b>45</b>
<b>Figura 24.</b> CCF en FN vista en luz UV, Fracciones: 10-16. Sistema 8-2 Hex/AcOEt. A) Normal, B) Onda corta, C) Onda larga y D) Revelador: Sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD) Sl: extracto <i>S. lavanduloides</i> (AcOEt).....	<b>46</b>
<b>Figura 25.</b> CCF en FN vista en luz UV, Fracciones: 17 – 22. Sistema 8-2 Hex/AcOEt. A) Onda corta, B) Onda larga y C) Revelador: con sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), Sl: extracto <i>S. lavanduloides</i> (AcOEt) y Au: ácido ursólico .....	<b>46</b>
<b>Figura 26.</b> CCF en FN vista en luz UV, Fracciones: 23 – 28. Sistema 9-1 DCM/MeOH. A) Normal, B) Onda corta y C) Onda larga. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), Sl: extracto <i>S. lavanduloides</i> (AcOEt) y Au: ácido ursólico .....	<b>47</b>
<b>Figura 27.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 23 – 28. Sistema 5-5 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta, C). Onda larga y D) Revelada con sulfato sérico amoniacal. Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), Sl: extracto <i>S. lavanduloides</i> (AcOEt) y Au: ácido ursólico.....	<b>47</b>
<b>Figura 28.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 29 – 35. Sistema 5-5 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta, C). Onda larga y D) Revelada con flavonoides. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), Sl: extracto <i>S. lavanduloides</i> (AcOEt) .....	<b>48</b>
<b>Figura 29.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 58-64. Sistema 5-5 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Onda larga, B) Onda corta, y C) Revelada con sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD).....	<b>48</b>

---

---

<b>Figura 30.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 57-64. Sistema 7-3 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Onda larga y B) Onda corta. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD) .....	<b>49</b>
<b>Figura 31.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 56-49. Sistema 6-4 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Onda corta y B) Onda larga. R= referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD) .....	<b>49</b>
<b>Figura 32.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 39-50. Sistema 6-4 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) Onda corta, B) Onda larga C) Revelada con sulfato sérico amoniacal. R= extracto (mezcla SpAcOEt/SpD) .....	<b>50</b>
<b>Figura 33.</b> CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 51-52. Sistema 7-3 H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo. A) F: 51-52 y ácido ursólico, B) F: 51-52 y AU, onda corta C) F: 51-52 onda larga, y D) F: 51-52 Revelada con sulfato sérico amoniacal .....	<b>50</b>
<b>Figura 34.</b> Cromatograma de SpRTR5C2 en HPLC a 280 nm. ....	<b>51</b>
<b>Figura 35.</b> Estructura química de la rhiacophilina.....	<b>51</b>

---

## ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Pág.

<b>Diagrama 1.</b> Causas que pueden ocasionar el desencadenamiento de la inflamación crónica .....	<b>9</b>
<b>Diagrama 2.</b> Separación química del extracto SpAcOEt .....	<b>41</b>
<b>Diagrama 3.</b> Separación química del extracto SpAcOEt .....	<b>42</b>

---

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Pág.

**Gráfica 1.** Efecto de los extractos SmD, SpD y SpF33-44 en el edema inducido por carragenina..... **54**

**Gráfica 2.** Efecto de los tratamientos del cojinete plantar después de la inducción de la carragenina,  $*p \leq 0.05$  en comparación con el control negativo ..... **54**

**Gráfica 3.** Efecto de los tratamientos del cojinete plantar después de la inducción de la carragenina,  $*p \leq 0.05$  en comparación con el control negativo ..... **55**

---

## ABREVIATURAS

AA	Acido Araquidónico
ABC	Área Bajo la Curva
AINES	Antiinflamatorio No Esteroideo
ANOVA	Análisis de Varianza
CC	Cromatografía en Columna
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CFA	Adyuvante Complemento de Freud
COX	Ciclooxigenasa
ECF-A	Factores Quimiotácticos de los Eosinófilos
ERO	Especies Reactivas del Oxígeno
FGF	Factor de Crecimiento de Fibroblastos
FN	Fase Normal
FR	Fase Reversa
H1	Histamina 1
H2	Histamina 2
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular 1
IFN- $\gamma$	Interferón Gamma
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina seis
IL-10	Interleucina diez
INDO	Indometacina
JAMs	Moléculas de adhesión de la unión
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LT	Leucotrienos
LP	Lipopolisacárido
LPS	Lipopolisacáridos

---

MEC	Matriz Extracelular
MeOH	Metanol
NCF	Factor Quimiotáctico de Neutrófilos
OR	Oreja
PBP	Proteína Básica Principal
PGE	Prostaglandinas
PGE2	Prostaglandinas E2
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
RMN de <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono Trece
SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SmH	Extracto de <i>Salvia mexicana</i> en <i>n</i> -hexano
SmD	Extracto de <i>Salvia mexicana</i> en diclorometano
SmAcOEt	Extracto de <i>Salvia mexicana</i> en acetato de etilo
SNC	Sistema Nervioso Central
SpH	Extracto de <i>Salvia polystachya</i> en <i>n</i> -hexano
SpD	Extracto de <i>Salvia polystachya</i> en diclorometano
SpAcOEt	Extracto de <i>Salvia polystachya</i> en acetato de etilo
SpMeOH	Extracto de <i>Salvia polystachya</i> en metanol
SPSS	Paquete Estadístico
TGF-β	Factor de Crecimiento Transformante Beta
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TPA	13-acetato de 12- <i>O</i> -tetra-decanoiforbol
TX	Tromboxanos
Tx	Tratamientos
UV	Ultravioleta
VCAM-1	Molécula de Adhesión a Células Vasculares 1
VEGF	Factor de Crecimiento de la Célula Endotelial Vascular
V.O.	Vía Oral
VPF	Factor de Permeabilidad Vascular



---

## RESUMEN

En la medicina tradicional, el uso de plantas medicinales como remedio para curar diversos padecimientos, es una práctica común. Existen diversas especies utilizadas para la inflamación de una manera efectiva. El presente trabajo, tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio de dos especies medicinales mexicanas, que pertenecen al género *Salvia*. Se seleccionaron a las plantas *Salvia mexicana* y *Salvia polystachya*, debido a que no hay suficientes estudios de éstas, para ser evaluadas como antiinflamatorios en dos modelos *in vivo*, edema auricular-inducido con 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) y edema plantar-inducido con carragenina, utilizando como modelo de estudio ratones Balb-C. A partir de las partes aéreas de las dos plantas, se prepararon extractos con polaridad ascendente, *n*-hexano (SpH/SmH), diclorometano (SpD/SmD) y acetato de etilo (SpAcOEt/SmAcOEt). En el bioensayo se indujo un edema con TPA en el pabellón auricular a una dosis de 2.5 µg/oreja, como control positivo se utilizó indometacina. Los tratamientos experimentales utilizados fueron obtenidos de *S. polystachya* y *S. mexicana*. Los extractos inhibieron significativamente el edema SpD (88.14 %) y SmD (82.55 %). Con base en estos resultados, ambos extractos y una fracción obtenida de SpD, la SpF33-44, se evaluaron sobre el edema plantar que fue provocado por la administración intraplantar del irritante carragenina. La INDO (10 mg/kg), SpD (50 mg/kg), SmD (50 mg/kg) y R33-34 (50 mg/kg), provocaron una inhibición de la inflamación plantar, durante un curso-temporal de 4 h, con una disminución del área bajo la curva respecto al control negativo. El fraccionamiento por cromatografía en columna de SpAcOEt, llevó al aislamiento de un compuesto, su análisis por CCF y HPLC determinaron la presencia de un compuesto de tipo terpeno. La elucidación estructural del mismo se llevó a cabo por análisis de RMN, el cual fue identificado como un diterpeno del tipo neo-clerodano llamado rhyacophilina.

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La inflamación es una reacción compleja de los tejidos vascularizados del sistema inmunitario en los sitios de infección, exposición a toxinas o lesión celular y se asocia con muchas afecciones patológicas (Ou *et al.*, 2019). Está relacionada con enfermedades crónico-degenerativas entre las que destacan el cáncer, la diabetes a artritis, entre otras (Salinas *et al.*, 2012). Los principales tratamientos son los antiinflamatorios no-esteroidales (AINES) y corticoides (Croxtall *et al.*, 2000). En si la respuesta inflamatoria es un mecanismo de defensa del organismo contra agentes físicos, químicos o biológicos, los cuales provocan la liberación de células y moléculas del sistema inmunitario directo a la lesión (Barreno *et al.*, 2008). Las plantas medicinales, pueden convertirse en un tratamiento efectivo y sustentable, debido a que poseen compuestos derivados de su dinámico metabolismo, capaces de inducir actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora, entre otros efectos farmacológicos (Guzmán *et al.*, 2008).

En la comunidad de San Juan Tlacotenco, Tepoztlán-Morelos, se encuentran especies del género *Salvia* perteneciente a la familia Lamiacea. Varios estudios farmacológicos han demostrado que especies del género poseen capacidad hepatoprotectora, antioxidante, efecto antiproliferativo, antidiabético, antimicrobiano y antiinflamatorio (Ramírez *et al.*, 2016). Las especies *S. mexicana* y *S. polystachya*, no cuentan con estudios químico-farmacológicos sobre la inflamación, pero son usadas ampliamente por la población para tratar padecimientos que cursan con este proceso fisiopatológico, con esta base el objetivo del presente trabajo, fue medir el efecto antiinflamatorio de extractos de diferente polaridad, de ambas especies, posteriormente de fracciones y de un compuesto de la planta más activa, utilizando dos ensayos de inflamación, inducción de edema en el pabellón auricular de ratón por 13-acetato de 12-*O*-tetra-decanoiforbol (TPA) y edema plantar en ratón inducido con carragenina.

---

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Inflamación

Reacción de defensa que se manifiesta ante cualquier agresión, actúa como un mecanismo de restablecimiento de la homeostasis y tiene como finalidad adaptar al organismo a circunstancias anormales. Es un proceso complejo, que se presenta como respuesta tanto a infecciones como a una diversidad de estímulos generadores de lesión tisular (traumáticos, tóxicos, isquémicos, autoinmunes, etc.). La inflamación puede clasificarse según el daño, la temporalidad y/o los efectores involucrados. Las principales moléculas son las citocinas como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6, TGF- $\beta$  (González *et al.*, 2019). La respuesta inflamatoria es benéfica si es breve y se localiza en el sitio del daño; se torna patogénica, si tiene una extensión o duración excesiva. Sus principales objetivos son:

- ✓ Localizar el proceso
- ✓ Remover el agente causal
- ✓ Reparar el área dañada (Vega *et al.*, 2008).

#### 2.1.1. Signos clínicos

Estas manifestaciones son causadas por la liberación y acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y derivados de la sangre hacia el sitio de los tejidos extravasculares donde existe la infección o lesión la pudo o no se provocada por agentes patógenos (Gonzales *et al.*, 2007).

Los signos característicos de la inflamación son:

- 1) Calor: o aumento local de la temperatura secundarias a la vasodilatación, y aumento de consumo local de oxígeno.
- 2) Dolor: provocada por la distensión de los tejidos liberación de las prostaglandinas como mediadores químicos.
- 3) Edema: restante del aumento de la permeabilidad capilar y consiguiente de líquido en el tejido intersticial.
- 4) Eritema: producido por el aumento de irrigación en la zona afectada, por incremento del flujo sanguíneo (Villalba *et al.*, 2014).

A estos podemos agregar la pérdida de la función de la zona afectada, este último punto lo tenemos como resultado después de haberse manifestado los cuatro puntos anteriores (Mitchell *et al.*, 2007).

---

### 2.1.2. Tipos de inflamación

La respuesta inflamatoria (RI) está estrechamente relacionada con el proceso de reparación, es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente lesivo, y simultáneamente inicia una serie de acontecimientos que pueden determinar la cura o reconstrucción del tejido lesionado. Por lo que la inflamación es fundamentalmente una respuesta de protección, ya que, de no existir, las infecciones se propagarían incontroladamente, las heridas no se curarían y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma permanente. Sin embargo, en ciertas situaciones, como en reacciones alérgicas y enfermedades crónicas, el proceso inflamatorio constituye el mecanismo patogénico básico (León *et al.*, 2000).

La inflamación tiene dos fases: **aguda** y **crónica** como se observa en el cuadro 1.

---

**Cuadro 1.** Características de la inflamación aguda y crónica (Kumar *et al.*, 2014).

Características	Aguda	Crónica
Inicio	Rápido: minutos u horas	Lento: días
Infiltrado celular	Sobre todo, neutrófilos	Monocitos, macrófagos y linfocitos
Lesión tisular, fibrosis	En general leve y autolimitada.	A menudo grave y progresiva
Signos locales y sistémicos	Notables	Menores

#### 2.1.1.1. Inflamación Aguda

Está caracterizada por el paso de proteínas plasmáticas y leucocitos de la sangre a los tejidos. Este proceso está regulado por sustancias que directamente actúan sobre las diversas poblaciones celulares ubicadas en torno al área afectada o lesionada; estas sustancias son secretadas principalmente por mastocitos, basófilos, plaquetas, células fagocitadas y endoteliales (Vega *et al.*, 2016). La inflamación aguda presenta tres componentes principales:

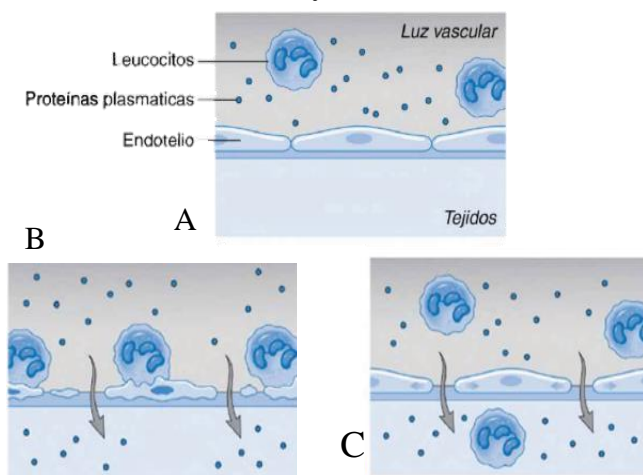
- Dilatación vascular, que induce el aumento del flujo sanguíneo.
- Cambios estructurales en la microvasculatura, que permite la salida de circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos.
- Migración de leucocitos a partir de los vasos sanguíneos, y acumulación y activación en el lugar dañado (Mitchell *et al.*, 2007).

### 2.1.1.1.1. Cambios en el flujo y el calibre de los vasos

Una vez generado el daño de forma inmediata la pared celular comienza a desarrollar cambios de calibre y permeabilidad, que posibilitan y maximizan la salida de proteínas y células plasmáticas hacia el foco inflamatorio, todo depende de la naturaleza de la agresión y su gravedad (Wendie 2004).

### 2.1.1.1.2. Aumento en la permeabilidad vascular (extravasación vascular)

Desencadenada por mediadores químicos (histamina, bradisinina y leucotrienos). Es uno de los primeros cambios es la vasodilatación, aumenta el flujo sanguíneo en el área lesionada, provocando con esto un aumento en la presión hidrostática y disminución en la presión osmótica llevando líquido del espacio intravascular al extracelular (Figura 1) provocando un edema (Wendie 2004). La combinación de dilatación vascular y la pérdida de líquido, aumenta la viscosidad sanguínea, así como un incremento en



**Figura 1. Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad de la inflamación. A. Normal B. Retracción de células endoteliales C. Lesión endotelial** (Kumar *et al.*, 2014).

la concentración de eritrocitos provocando una congestión vascular (**estasis**), la cual es responsable de la marginación de los leucocitos. Los leucocitos comienzan a acumularse a lo largo del endotelio y resultan activados por mediadores provocando con esto un aumento en su adhesión y migración a través de la pared celular (Mitchell *et al.*, 2007).

### 2.1.1.1.3. Respuesta de los ganglios linfáticos

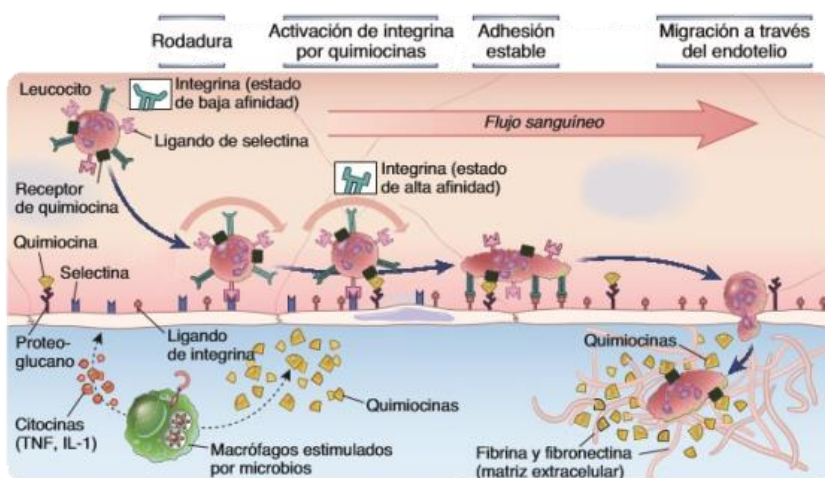
Los vasos y ganglios linfáticos filtran y vigilan los líquidos extravasculares, junto con el sistema de fagocitos mononucleares, constituyen una línea de defensa secundaria, esto sucede cuando la RI local no es capaz de contener la infección. En este proceso inflamatorio el flujo linfático aumenta para drenar el líquido del edema, los leucocitos y restos de células desde el espacio extravascular las lesiones graves, es imposible que la circulación linfática también transporte al agente agresor; los vasos linfáticos pueden inflamarse, al igual que los

---

ganglios linfáticos regionales. El aumento del tamaño de los ganglios suele deberse, en general, a hiperplasia de los fagocitos de las sinusoides y de los folículos linfoides (Kumar *et al.*, 2014).

#### 2.1.1.1.4. Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación

El reclutamiento de los leucocitos hacia los tejidos exige la adhesión de los leucocitos al recubrimiento endotelial de las vénulas poscapilares y después el movimiento a través del endotelio y la pared vascular hacia el tejido extravascular donde reconocen los patógenos invasores y restos necróticos, los eliminan y producen factores de crecimiento que favorecen a la reparación. El tipo de leucocito que migra hacia la localización de la zona afectada depende del estímulo original y de la duración de la RI. Los leucocitos se mueven desde la luz del vaso hacia el intersticio tisular en un proceso de varios pasos (Figura 2) (Abbas *et al.*, 2022).



**Figura 2.** Interacción entre leucocitos y el endotelio en múltiples pasos que median el reclutamiento de los leucocitos hacia los tejidos dañados (Abbas *et al.*, 2022).

#### 2.1.1.1.5. Adhesión de leucocitos al endotelio

Ante la presencia de estasis progresiva, los leucocitos van distribuyéndose a lo largo de la periferia del vaso (marginación), sobre la cual puede rodar, para luego adherirse firmemente a ella, antes de cruzar finalmente por la pared vascular. El rodamiento, la adhesión y la trasmigración son producidas por interacciones entre las moléculas complementarias de adhesión sobre los leucocitos del endotelio (Figura 2). La expresión de estas moléculas de

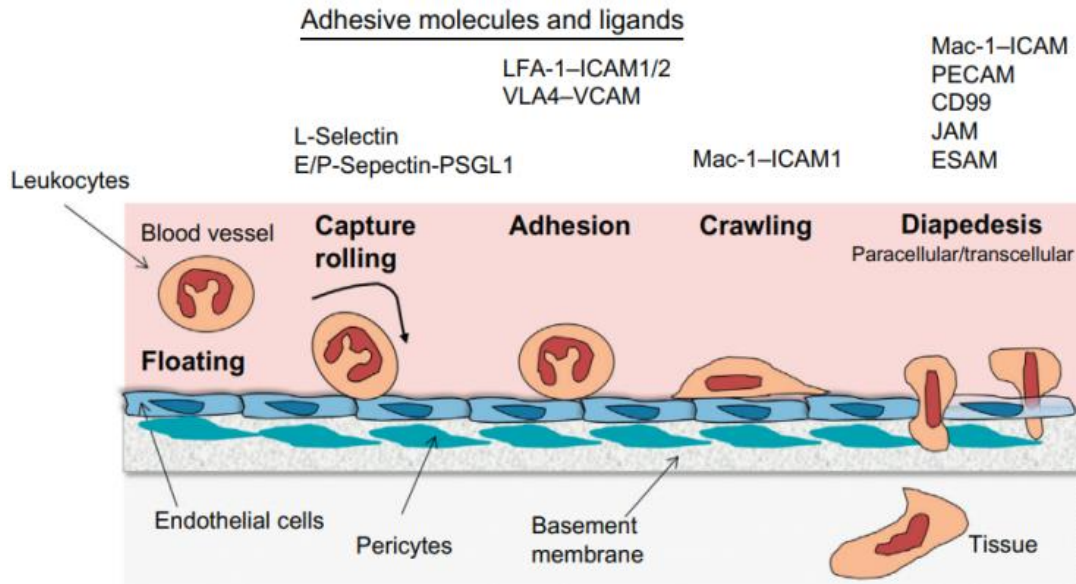
adhesión se ve forzada por proteínas segregadas, llamadas citocinas. Las principales moléculas de adhesión se muestran en el cuadro 2 (Mitchell *et al.*, 2007).

**Cuadro 2.** Principales moléculas de adhesión como los leucocitos y el endotelio (Mitchell *et al.*, 2007).

Molécula endotelial	Molécula leucocitaria	Principal función
P-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento (neutrófilos, monocitos, linfocitos T)
E-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento y adhesión (neutrófilos, monocitos, linfocitos T)
GlyCam-1 CD34	L-selectina*	Rodamiento (neutrófilos, monocitos)
ICAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrinas CD11/CD18 ( $\beta_2$ ) (LFA-1, MAC-1)	Adhesión, detención, transmigración (neutrófilos, monocitos, linfocitos)
VCAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrinas VLA-4 ( $\beta_1$ )	Adhesión (eosinófilos, monocitos linfocitos)
CD31 (PECAM)	CD31	Migración del leucocito a través del endotelio

#### 2.1.1.1.6. Transmigración de leucocitos a través del endotelio

Puede ocurrir en la unión de células endoteliales o directamente a través del cuerpo endotelial. La cascada de extravasación (Figura 3) está controlada por una serie de eventos que dan como resultado la activación de señales bidireccionales a los neutrófilos y las células endoteliales para una respuesta adecuada (Filippi 2016). La interacción entre las plaquetas y las moléculas de adhesión a células endoteliales 1= CD31 (PECAM-1) situadas en la superficie de leucocitos y células endoteliales en vénulas pos-capilares. Estas moléculas, una vez que atraviesan el endotelio se adhieren a la matriz extracelular (MEC) por medio de integrinas a CD44 (Mitchell *et al.*, 2007).



**Figura 3.** La cascada de extravasación de leucocitos y neutrófilos está controlada por las interacciones adhesivas entre leucocitos y células endoteliales, implica una secuencia de sujeción y rodadura a lo largo del endotelio, seguida de una adhesión firme y detención en el endotelio (Nourshargh *et al.*, 2010)

#### 2.1.1.1.7. Quimiotaxis de los leucocitos

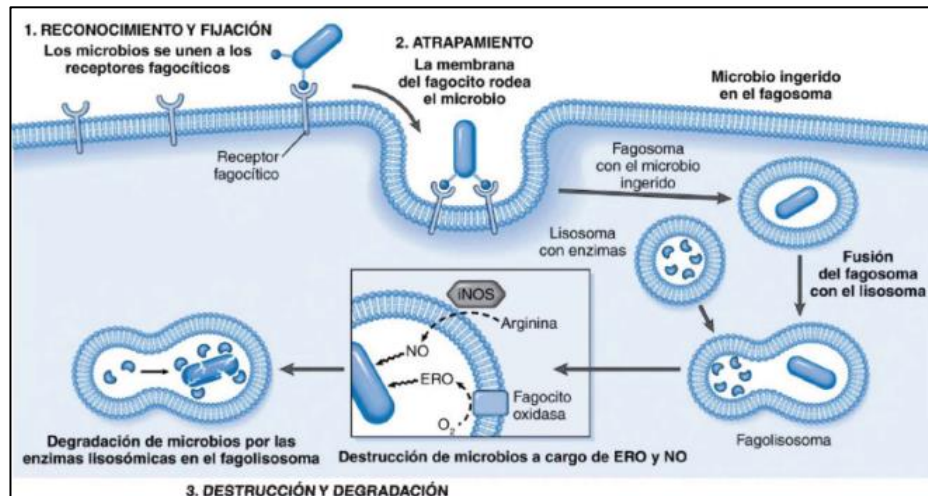
Después de la migración a través de las uniones inter-endoteliales y de atravesar la membrana basal. Los leucocitos se dirigen hacia los sitios de lesión siguiendo gradientes de agentes quimiotácticos. Para los neutrófilos, estos agentes son productos bacterianos exógenos y mediadores endógenos, tales como fragmentos de complemento, metabolitos del ácido araquidónico (AA) y quimiocinas. Los quimiotácticos se unen a receptores específicos acoplados a la proteína de la superficie G de leucocitos; induciendo el aumento de la actividad de la GTPasa y del calcio citosólicos, que polimeriza la lactina y favorece el movimiento celular. Los leucocitos se mueven extendiendo pseudópodos, que se unen a la matriz extracelular (MEC) y después tiran de la célula hacia adelante (Kumar *et al.*, 2014).

#### 2.1.1.1.8. Atrapamiento, fagocitosis y eliminación del agente causal

Posterior a la unión de los receptores, pseudópodos citoplásmicos rodean la partícula y finalmente forman una vesícula o fagosoma. Forman una fagolisosoma (fagosoma+lisosoma) descarga el contenido lisosómico en el espacio en torno al microorganismo, aunque, en ocasiones, también vierte gránulos lisosómicos al espacio extracelular. La consecuencia más importante de la activación de los leucocitos es aumento en la fagocitosis y de la destrucción intracelular de material fagocitado, y la liberación de citocinas, factores de crecimiento y



mediadores inflamatorios. La fagocitosis implica: **1)** reconocimiento y fijación de una partícula al leucocito **2)** atrapamiento, y **3)** destrucción y degradación de material ingerido (Figura 4) (Kumar *et al.*, 2014).



**Figura 4.** Atrapamiento, fagocitosis y destrucción intracelular de microbios. (Kumar *et al.*, 2014).

#### 2.1.1.1.9. Terminación de la respuesta inflamatoria aguda

La inflamación puede restituirse al completo estado de normalidad solamente si se elimina el agente causal, se absorbe totalmente el exudado y se regeneran los tejidos dañados. Este proceso dependerá del grado de respuesta de cada organismo a los mediadores químicos, y se podrán evidenciar tres posibles resultados del mismo:

- ✓ Resolución completa.
- ✓ Curación por remplazo de tejido conectivo (fibrosis).
- ✓ Progresión a una inflamación crónica (Wendie 2004).

#### 2.1.1.2. Inflamación crónica

Es el proceso inflamatorio con una duración prolongada (semanas o meses), en la que la inflamación activa, la destrucción de tejido y la curación sobreviven simultáneamente. Es producida como parte del proceso de curación normal debido a la persistencia de un estímulo provocador en repetidos episodios de la inflamación aguda (Kumar *et al.* 2014). Esta mediada por la infiltración de células mononucleadas como los macrófagos, linfocitos y células plasmáticas encaminadas a una destrucción hística, provocada por las células inflamatorias. Implica la proliferación de nuevos vasos y fibrosis debido al intento repetitivo de recuperación (Wendie 2004).

---

### 2.1.1.2.1. Causas de la inflamación crónica

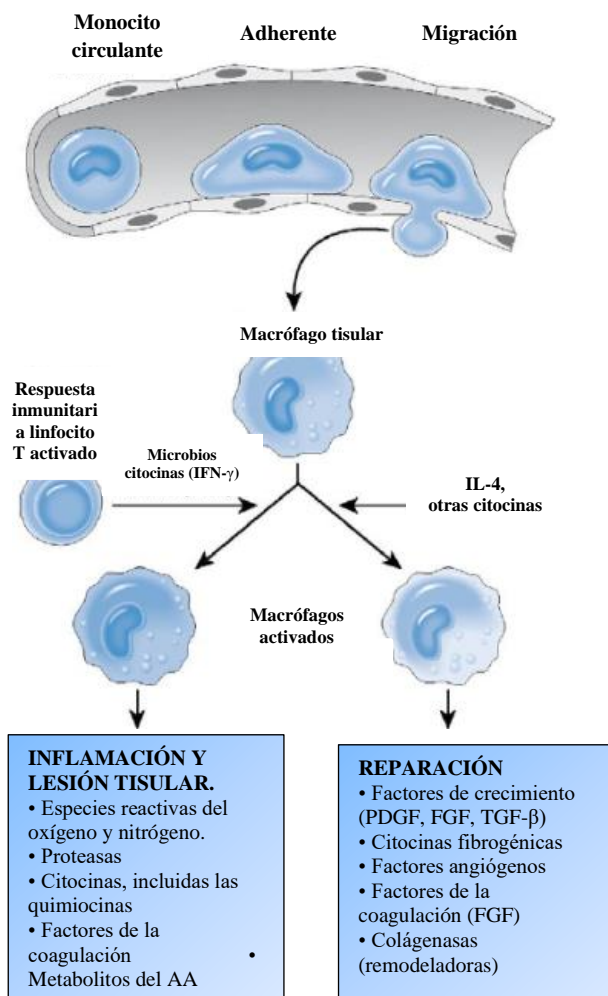
La RI siempre se desencadena por agresiones provenientes de agentes patógenos, elemento que pone en peligro la integridad de las células atacadas provocando la lesión inicial que creará la chispa que encenderá este proceso fisiológico (Roulier 2020).



**Diagrama 1.** Causas que pueden ocasionar el desencadenamiento de la inflamación crónica (Roulier 2020).

### 2.1.1.2.2. Células y mediadores de la inflamación crónica

**Macrófagos:** Derivan de los monocitos circulantes, los cuales migran del endotelio inducidos por las quimiocinas. Después de alcanzar el tejido extravascular, los monocitos se transforman en macrófagos fagocíticos. Los macrófagos son activados por efecto de las citocinas producidas por los linfocitos T inmunoactivados o por factores no inmunológicos (Figura 5). Dependiendo de la naturaleza del estímulo, los macrófagos se activan por una de



**Figura 5. Funciones de los macrófagos activados en la inflamación.** Los macrófagos se activan por citocinas derivadas de linfocitos T activados por mecanismos inmunitarios o por estímulos inmunitarios como las endotoxinas. Dependiendo de la naturaleza de los estímulos activadores, los macrófagos pueden sintetizar productos que son microbicidas, pero también lesionan a los tejidos o pueden inducir vías de reparación que culminan en fibrosis (Kumar *et al.*, 2014).

las dos vías siguientes:

- 1. Macrófagos clásicos (M1):** inducidos por productos microbianos, INF- $\gamma$  o sustancias extrañas, entre ellos cristales; segregan citocinas proinflamatorias, producen NO y ERO y regulan al alza las enzimas lisosómicas para aumentar su capacidad microbiana.
- 2. Macrófagos alternativos (M2):** son activados por IL-4 e IL-3, e impulsan el proceso de reparación de la herida a través de la producción de mediadores, que dan lugar a proliferación de fibroblastos, producción de tejido conjuntivo y angiogénicos (figura 5).

Aunque los productos de los macrófagos son beneficiosos para la persona afectada, los mediadores producen daño tisular ejemplo de ellos ERO y NO, tóxicos para las células. A diferencia de la inflamación aguda donde los macrófagos mueren o salen

relativamente de prisa por la vía linfática, en la inflamación crónica, la

acumulación de macrófagos persistente, por atracción continuada de monocitos y proliferación (Kumar *et al.*, 2014).

### 2.1.1.2.3. Papel de los linfocitos

Activados por agentes microbianos y otros antígenos ambientales, amplifican y propagan la inflamación crónica. Linfocitos y macrófagos interactúan de manera bidireccional: los macrófagos activados presentan el antígeno a los linfocitos T a través de moléculas de superficie y citocinas (Figura 7). Existen tres poblaciones principales de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, poseen distintos perfiles de citocinas provocando diferentes tipos de inflamación:

- Linfocitos T<sub>H1</sub> segregan INF- $\gamma$ , determinando la activación de macrófagos M1.
- Linfocitos T<sub>H2</sub> segregan IL-4, IL-5 E IL-10, que condicionan la atracción y activación de eosinófilos y la activación de los macrófagos M2.
- Linfocitos T<sub>H17</sub> segregan IL.7 impulsando la producción de quimiocinas responsables de la atracción de neutrófilos.

Linfocitos T<sub>H1</sub> y T<sub>H17</sub> participan directamente en la defensa contra virus y bacterias, y contribuyen al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Los T<sub>H2</sub> constituyen una defensa frente parásitos helmintos y contribuyen en la inflamación alérgica. Los linfocitos B activados y las células plasmáticas están a menudo presentes en los sitios de inflamación crónica, los anticuerpos son potencialmente específicos para antígenos persistentes o -pueden dirigir contra componentes tisulares alterados. Su especificad y su importancia no ha quedado esclarecida (Kumar *et al.*, 2014).

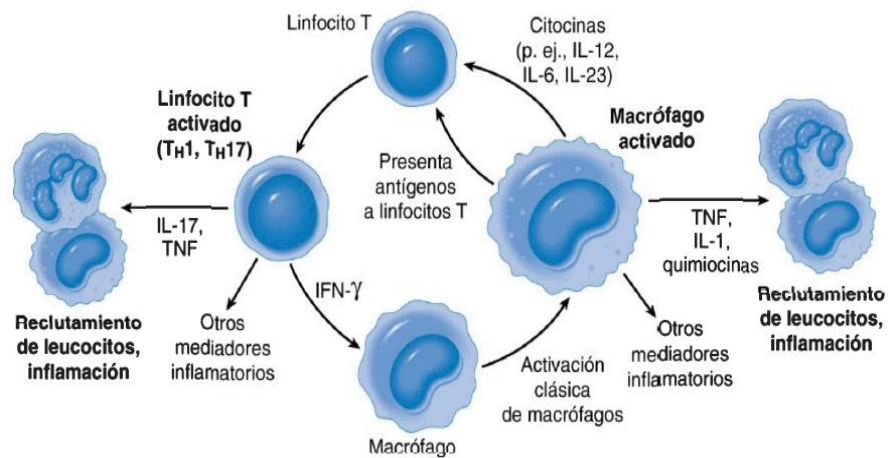


Figura 6. Papel de los linfocitos T. (Kumar *et al.*, 2014).

---

#### **2.1.1.2.4 Otras células en la inflamación**

**Eosinófilos:** son característicos de la reacción inmunitaria los cuales son mediados por IgE y de las infecciones parasitarias, su reclutamiento depende de la eotaxina (quimiocina CC). Los eosinófilos presentan gránulos donde contiene proteínas básicas principal (MBP), molécula catiónica, toxica para los parásitos, pero produce lisis en el epitelio de los mamíferos (Galeana 2003).

**Mastocitos:** se encuentran ampliamente distribuidos por el tejido conjuntivo, participan en la inflamación aguda y crónica. Expresan receptores de superficie que se unen a la porción Fc de IgE. En las reacciones agudas, la unión de antígenos específicos a estos anticuerpos IgE conduce a la desgranulación de los mastocitos y a la liberación de mediadores. Los mastocitos activados segregan una gran cantidad de citocinas, con actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria. (Bordes *et al.*, 2010)

#### **2.1.1.2.5 Reparación de tejidos**

Después de haberse generado un daño, algunos tejidos quedan completamente reconstituidos. Esta regeneración se consigue por la proliferación de células supervivientes adyacentes o a través de la actividad de células madre tisulares. En la mayoría de los casos, la capacidad reparadora es limitada y la grave lesión que da lugar a daño extenso de elementos del parénquima y/o del estroma no puede curarse por regeneración. En ese contexto, una respuesta fibroproliferativa (fibrosis) induciendo un depósito de colágeno y otros constituyentes de la MEC (cicatriz) que, que más restaurar parchan el tejido. La resolución de los exudados inflamatorios también induce fibrosis, en un proceso denominado organización. En la mayoría de los casos la curación es una combinación de regeneración y cicatrización; el resultado se ve afectado por: 1) la capacidad de proliferación de tejido dañado; 2) la integridad de MEC, y 3) la cronicidad de la inflamación asociada (Kumar *et al.*, 2014).

#### **2.1.1.2.6. Inflamación crónica granulomatosa**

Se caracteriza por la proliferación focalizada de macrófagos transformados en células epitelioides, cuyo nombre deriva de su parecido con las células epiteliales, sus citoplasmas son amplios, granulares y de límites poco precisos sin espacio intersticial, generando la presencia de estructuras microscópicas denominadas granulomas. Los granulomas pueden ser clasificados en granulomas inmunes y por cuerpo extraño. Se desarrollan frente a material

---

extraño e inerte, endógeno y exógeno, no degradable, frente a agentes infecciosos de vida intracelular y baja patogenicidad, y frente a algunas respuestas inmunes (Lattante 2012).

## **2.2. Enfermedades con fondo inflamatorio**

Las afecciones inflamatorias pueden ser infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes, exposición prolongada a tóxicos. Entre las inflamaciones de bajo grado encontramos la aterosclerosis, envejecimiento, cáncer, obesidad, enfermedades metabólicas y degenerativas. El sistema inmunológico (SI) evoluciono para desarrollarse en momentos donde las principales causas de mortalidad eran extrínsecas como infecciones de escasa duración. Se conoce mucho sobre los eventos moleculares y celulares involucrados en la respuesta inflamatoria aguda a las infecciones, pero poco sobre el daño en los tejidos.

Aún se ignoran todos los cambios sistémicos que en un organismo causa la respuesta inflamatoria. La respuesta inflamatoria es muy compleja, las relaciones y nexos que se establecen entre sus elementos y etapas son múltiples. La orquestación de este proceso fisiológico imbrica casi todos los sistemas de órganos.

La inflamación está implicada en varias enfermedades de la índole infecciosa que son originadas por bacterias, virus, hongos y protozoarios; así como las degenerativas, como lo es el cáncer, diabetes e hipertensión, la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, entre muchas otras degenerativas.

Muchos de estos problemas de salud, causan altos niveles de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Salinas *et al.*, 2013). En el cuadro 3 que se encuentra en la parte inferior, se indican ejemplos de este grupo de enfermedades

---

**Cuadro 3.** Ejemplos de enfermedades inflamatorias (Barreno *et al.*, 2000).

Enfermedades en las que la inflamación juega un papel patogénico importante	
Anafilaxis	Gota
Artritis reumatoide	Lupus eritematoso
Asma	Osteoartritis
Aterosclerosis	Pénfigo
Colitis ulcerosa	Psoriasis
Dermatitis atópica	Rechazo xenoinjerto
Enfermedades de Alzheimer	Sarcoidosis
Enfermedad de Crohn	Síndrome de isquemia – reperfusión
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Síndrome de fiebre periódica
Esclerosis múltiple	Tiroiditis de Hashimoto
Espondilitis anquilosante	Vasculitis

Enfermedades de origen infecciosos en las que la inflamación contribuye a la patología tanto como la toxicidad bacteriana	
Disentería bacteriana	Lepra (forma tuberculoide)
Enfermedad de Chagas	Meningitis neumocócica o neisseria
Filariasis	Neumonitis fibrosa quística
Gastritis por <i>H. pilory</i>	Neumonía viral
Glomerulonefritis postestreptocócica	Sepsis
Hepatitis C	Tuberculosis

Enfermedades de origen diverso en las que las fibrosis postinflamatoria es una causa principal de patología	
Cirrosis hepática (alcohólica o vírica)	Fibrosis pulmonar post-irradiación
Esquistosomiasis	Fibrosis pulmonar inducida por bleomicina
Fibrosis pulmonar idiopática	Rechazo crónico alogénico

---

### 2.3. Proceso fisiopatológico asociado a la inflamación

La defensa natural del organismo se basa en tres elementos: barrera externa, sistemas inespecíficos y respuestas antígeno-específicas. La inflamación es la respuesta inicial e inespecífica ante estímulos mecánicos, químicos o microbianos. Es una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales. Es una respuesta beneficiosa si el proceso inflamatorio mantiene un equilibrio entre células y mediadores. Aparece vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación/adhesión celular e hipercoagulabilidad. La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad microvascular en el lugar de la inflamación aumentan la

---

disponibilidad local de nutrientes y de oxígeno, produciendo calor, hinchazón y edema tisular. La respuesta a la agresión induce cambios cardio vasculares (aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y del gasto cardíaco) y neuroendocrinos (liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina). Existe atrapamiento de líquidos debido al tercer espacio, e incremento del consumo de oxígeno (García de Lorenzo *et al.*, 2008). La diferencia en la concentración arteriovenosa de oxígeno se mantiene en rangos normales por la adaptación del aporte de oxígeno, pero, si aparece deuda de oxígeno, el organismo adopta rápidamente la vía anaerobia. Asociado al aumento en las necesidades metabólicas, se comprueba una caída en las resistencias vasculares sistémicas. Si no aparece una segunda agresión estas alteraciones fisiológicas locales y sistémicas persisten de tres a cinco días y desaparecen en siete diez días, con reducción clínica del tercer espacio, aumento de la diuresis y normalización del pulso y de la temperatura. En ocasiones, la intensidad o la repetición de la agresión provocan la pérdida del control local o la activación de unos mecanismos de respuesta que están habitualmente quiescentes y que sobrepasan los sistemas de control, con una reacción sistémica exagerada que se denomina SIRS. Puede desencadenarse por una infección (virus, bacterias, protozoos y hongos) o por una causa no infecciosa (traumatismo, reacciones autoinmunes, cirrosis o pancreatitis) (García de Lorenzo *et al.*, 2008). El proceso inflamatorio representa una reacción tisular imprevista ante una agresión, que incluye: decisiones de puesta en marcha o de cese, basadas en la integración de secuencias moleculares incitadas por el daño tisular causado por la penetración de microbios o por la presencia de material extraño exógeno o endógeno; reclutamiento, instrucción y envío de células; eliminación de microbios, cuerpos extraños y de células infectadas y/o dañadas; creación de barreras para evitar las metástasis microbianas, y la reparación del tejido lesionado por la agresión o por la respuesta del huésped. Si diferentes causas alteran o bloquean cualquiera de las etapas de este ordenado proceso, la inflamación puede derivar hacia soluciones no deseadas, como la infiltración tisular por agregados de linfocitos y leucocitos (granulomas) que, en ocasiones —en las articulaciones—, son embebidos en una masa de fibroblastos sinoviales hiperproliferativos (pannus), o la distorsión tisular mediante la biosíntesis incontrolado de colágeno (fibrosis o cirrosis). La inflamación persistente puede provocar depósitos de proteínas amieloides, en principio protectoras pero que, a la larga, pueden inducir enfermedades crónicas



---

degenerativas, y, también, lesiones oxidativas en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que, con el tiempo, favorezcan transformaciones neoplásicas (Barreno *et al.*, 2008).

#### **2.4. Liberación de mediadores**

La liberación de mediadores ocurre por distintas causas, pero quizás la más frecuente sea la lesión directa de la célula por el agente agresivo. Cuando la inflamación progresa y se acumulan en el foco suficientes factores activados del complemento, el C3a y el C5a, actuando sobre receptores de membrana, inducen la activación del mastocito y la consiguiente liberación de mediadores. Otro mecanismo de activación se desarrolla mediante la IgE que es captada en la membrana del mastocito, ya que éste presenta receptores para la porción Fc de esta inmunoglobulina (FcR). El antígeno activa al mastocito cuando conecta específicamente con dos IgE contiguas sobre la membrana. Los mecanismos bioquímicos que subyacen a este proceso no son aún bien conocidos. Parece que el proceso se inicia en la membrana con activación de adenilato-ciclasa y de fosfolipasa A2. La adenilato-ciclasa determina un incremento inicial de la concentración intracitoplasmática de cAMP, mientras que la fosfolipasa ataca a los lípidos de membrana produciendo ácido araquidónico. También aumenta la permeabilidad de membrana al Ca<sup>++</sup>, con lo que se incrementa la concentración de este ion en el citoplasma (Bordés *et al.*, 2010). El aumento de la concentración de Ca<sup>++</sup> y el del cAMP determinan la formación de microtúbulos en el mastocito, así como el movimiento de gránulos citoplasmáticos hacia la membrana celular, produciéndose posteriormente la fusión de los gránulos con ésta y la liberación de mediadores al espacio extracelular. Estos mediadores, que se encontraban preformados en los gránulos, son principalmente histamina, enzimas proteolíticas, el factor quimiotáctico del eosinófilo (ECF-A, *eosinophil chemotactic factor* por sus siglas en inglés), factor quimiotáctico del neutrófilo (NCF, *neutrophil chemotactic factor* por sus siglas en inglés) y heparina. El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, la de la enzima ciclooxigenasa (COX) que determina la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) y la de la lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT). Todas estas sustancias de carácter lipídico, sintetizadas por *de novo* son un segundo grupo importante de mediadores de la inflamación. El basófilo es una célula preponderantemente sanguínea, acude a los tejidos durante el proceso inflamatorio y supone un refuerzo en la liberación de mediadores

---

ya que se activa por los mismos mecanismos que el mastocito y libera mediadores equivalentes a los de esta célula (Bordés *et al.*, 2010).

## **2.5. Efecto de los Mediadores**

### **2.5.1. Mediadores preformados**

⇒ Histamina: Es un mediador ampliamente distribuido por el organismo, aunque se detecta principalmente en el mastocito y basófilo. Deriva, por descarboxilación, del aminoácido histidina. Actuando sobre los receptores H1 (histamina 1) de los vasos produce vasodilatación e incremento de la permeabilidad. Como veremos posteriormente, cuando la histamina actúa sobre receptores H2 (histamina 2) produce efectos inhibidores o reguladores de la inflamación.

⇒ Enzimas proteolíticas: De las distintas enzimas proteolíticas liberadas por el mastocito, quizás la más interesante sea la kininogenasa que actúa sobre las proteínas procedentes de la sangre y denominadas kininógenos, produciendo su ruptura en péptidos más pequeños denominados kininas. Las kininas inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y estimulan las terminaciones nerviosas del dolor.

⇒ Factores quimiotácticos: El ECF-A incluye dos tetrapéptidos de alrededor 500 d. de peso molecular que atraen eosinófilos al foco inflamatorio, induciendo simultáneamente la activación de estas células. El NCF es una proteína de un peso molecular superior a 750.000 d. con capacidad de atraer y activar al neutrófilo.

⇒ Heparina: Al inhibir la coagulación, favorece la llegada al foco inflamatorio desde la sangre de moléculas y células. Es, además, un factor regulador, por lo que será estudiado en el apartado correspondiente (Gonzales *et al.*, 2010).

### **2.5.2. Mediadores sintetizados de novo**

⇒ PGE2: Es la prostaglandina más importante en el proceso inflamatorio. Produce vasodilatación y dolor. En coordinación con el factor C5a y LTB4 aumenta la permeabilidad vascular. El efecto antiinflamatorio de la aspirina se debe a que al bloquear la vía de la ciclooxigenasa impide la formación de esta prostaglandina.

⇒ LTB4: Es un factor quimiotáctico para eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos.

---

⇒ Factor activador de plaquetas: Este factor tiene varias propiedades. Activa las plaquetas determinando su agregación, con la liberación de mediadores por parte de estos cuerpos e inicio de los procesos de coagulación. Produce, además, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Es, por otra parte, un potente factor quimiotáctico y activador de neutrófilos (Bordés *et al.*, 2010).

## **2.6. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio**

### **2.6.1. Fase inicial**

⇒ Inmunoglobulinas: Anticuerpos se unen y bloquean al germen y sus toxinas. La IgM e IgG activan la vía clásica el complemento. IgG, se une a fagocitos mediante receptores Fc. Lo que potencia la fagocitosis.

⇒ Factores de complemento: Además de la vía clásica se puede activar por vía alternativa. Esto debido a productos liberados por el germen o una célula extraña inductora de inflamación. Factores como C3a y C5a, actúan sobre receptores de membrana activando los mastocitos y basófilos, potente factor quimiotáctico, mientras que el C3b, potencia la fagocitosis al unirse a receptores de membrana de los fagocitos.

⇒ Kininógenos: sobre estas moléculas actúan las kininogenasas liberadas por los mastocitos y basófilos dando lugar a las kininas.

⇒ Proteína de fase aguda: la proteína C que tiene la capacidad de fijar determinados gérmenes como el neumococo y de activar el complemento por la vía clásica.

⇒ Factor de coagulación (Bordés *et al.*, 2010).

### **2.6.2. Fase tardía (Llegada de células)**

⇒ Basófilo: junto con el mastocito ayuda a la liberación de mediadores.

⇒ Neutrófilo: Son las primeras células en llegar al foco inflamatorio y estas se encargan de eliminar al germen mediante fagocitosis o mediante la liberación de factores tóxicos contenidos en sus gránulos citoplasmáticos y así producir una muerte extracelular.

⇒ Monocito/Macrófago: Llegan al foco tardíamente, actúan como células presentadoras del antígeno a las células específicas T y B iniciando la respuesta específica.

---

⇒ Linfocitos T y B: Potenciados por los macrófagos realizan la respuesta específica. Células B unidas a mastocitos o basófilos pueden potenciar la inflamación, por otro lado, las células T comienzan a producir linfoquinas las cuales se encargarán de prolongar la inflamación en una respuesta inmune más elaborada.

⇒ Eosinófilos: Su función es regular la inflamación (Bordés *et al.*, 2010).

## 2.7. Regulación de la respuesta inflamatoria

El proceso inflamatorio se encuentra estrechamente regulado evitando así una respuesta exagerada o perjudicial. Algunos de los mediadores que provocan activación al actuar en distintos receptores van a producir inhibición, y así conseguir una forma de equilibrio o modulación a la respuesta inflamatoria. Factores que intervienen:

a. Histamina: Actúa sobre receptores H<sub>2</sub>, induce la liberación de PGE e inhibe la actividad del neutrófilo. Inhibe la quimiotaxis y activa las células T supresoras.

b. PGE: Produce la liberación de mediadores y en los linfocitos una inhibición en la proliferación y diferenciación de estos.

c. Agonistas autonómicos: el mastocito y basófilo presentan receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos y colinérgicos que producen la liberación de mediadores asociados a la regulación autonómica.

d. Heparina: inhibe la coagulación y la activación de los factores de complemento.

e. Eosinófilo: Acude al foco inflamatorio liberando enzimas degradadoras de mediadores potenciadores de la inflamación (Gonzales *et al.*, 2010).

## 2.8. Reparación

Cuando las causas de la agresión desaparecieron o fueron eliminadas por la respuesta inflamatoria comienza el proceso de reparación. Comienza la llegada de fibroblastos los cuales van a proliferar y sintetizar colágeno, proliferación de células epiteliales y proliferación de vasos dentro de la herida. No se conocen bien los mediadores de este proceso, pero parecer ser que la IL1 es la encargada de la activación de los fibroblastos (Gonzales *et al.*, 2010).

## 2.9. Tratamiento contra la inflamación

Existen un tipo de fármacos llamado, antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estos pueden clasificarse en diferentes formas, uno de los más utilizados se basa en su estructura

---

química. Se agrupan en salicilatos, para-aminofenoles, derivados pirazólicos, derivados del ácido propiónico, etc. Estos actúan sobre diversas enzimas que participan en las reacciones de síntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (AA). Una de estas enzimas es la ciclooxigenasa, conocidas como COX-1 y COX-2. A partir de este descubrimiento se han desarrollado algunos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. Ambas enzimas poseen características y funciones diferentes, por ello al ser bloqueadas el resultado es distinto. El bloqueo de la enzima COX-1, se generan los efectos secundarios gastrointestinales, renales y plaquetarios. Al inhibir COX-2 sin inhibir la COX-1, se inhiben los mecanismos de la inflamación y se reduce la respuesta inflamatoria en el organismo.

Los corticoides son drogas utilizadas con frecuencia debido a que son potentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. Éstos se difunden de forma pasiva a través de la membrana celular, donde se unen con proteínas receptoras solubles del citoplasma. Este complejo hormona-receptor se desplaza luego al núcleo y regula la transcripción de una cantidad ilimitada de genes diana. Otro mecanismo de acción consiste en modular la cascada de segundos mensajeros a través de vías no genómicas.

A pesar de ser sustancias con efectos benéficos sobre la enfermedad, el uso constante de estos fármacos conduce a efectos adversos de corto y largo plazo, como problemas gastrointestinales: gastritis, úlceras pépticas y hemorragias gastrointestinales. Daños renales: insuficiencia renal, hipercalemia, retención de sodio y hepatotoxicidad. Osteoporosis, aumento de apetito, obesidad centrípeta, miopatía, hipertensión, diabetes mellitus, pancreatitis, entre otros. Por lo que la investigación de nuevos antiinflamatorios sigue siendo actual (Aguillón *et al.*, Fye, 2000).

## **2.10. Plantas medicinales y la inflamación**

En México, se estima que aproximadamente el 90 % de la población hace uso de plantas medicinales. Una gran variedad de especies medicinales, son usadas para el tratamiento de enfermedades con un fondo antiinflamatorio (Guzmán *et al.*, 2014).

## **2.11. Género *Salvia***

El nombre *Salvia* proviene de la palabra latina "curar" que resume la creencia folklórica de sus propiedades terapéuticas mágicas, para muchos tipos de dolencias y su popularidad en la medicina tradicional (Kesimu *et al.*, 1998). Este género, pertenece a la familia Lamiaceae, y

---

es el más diverso ya que existe un registro que indica que hay 1000 especies que están distribuidas por todo el mundo (Walker *et al.*, 2004; Wester, 2007). Se calcula que México, con aproximadamente 300 especies, alberga la mayor diversidad alrededor del mundo (Ramamoorthy, 1984; Walker *et al.*, 2004), de las cuales entre el 85–88 % son endémicas (Dieringer *et al.*, 1991; Ramamoorthy, 1998). A pesar de este dato, existen pocos estudios de su posible actividad farmacológica.

### **2.11.1. Botánica general de *Salvia***

La mayor diversidad del género *Salvia* se encuentra en zonas montañosas de México (bosque templado, coníferas y encinares), con un alto auge en la zona centro-sur, también están presentes en bosques tropicales caducifolios y subcaducifolios, zonas áridas-desérticas (Dávila *et al.*, 1993; Fernández *et al.*, 1998; Ramamoorthy y Elliot, 1998). Las especies del género *Salvia*, tienen varias formas de crecimiento entre ellas las que son anuales, perennes, arbustos y raramente arbustos trepadores. Una de las características específicas del género es la flor con cáliz y corola bilabiada (Ramamoorthy *et al.*, 2001).

### **2.11.2. Actividad antiinflamatoria del género *Salvia***

A continuación, se mencionan algunas especies de este variado género, de las cuales se ha demostrado su efecto antiinflamatorio en diferentes modelos biológicos.

- a) *Salvia elegans*, planta originaria de México. Se ha demostrado su capacidad antiinflamatoria de extractos obtenidos de un cultivo hidropónico evaluados en el ensayo de edema auricular inducido con el éster de forbol, TPA (Brisson *et al.*, 2008). Extractos de esta planta ejercen efecto modulador de la respuesta al modificar las concentraciones de citocinas en diferentes órganos, provenientes de ratones con obesidad (Martínez *et al.*, 2013).
- b) Se utilizaron extractos etanólicos de las hojas de *Salvia lachnostachys* así como la fruticulina A (compuesto aislado de *S. lachnostachys*), que fueron evaluados en ratones usando el ensayo de edema plantar y pleuresía inducida por carragenina, y se midió además la hiperalgesia. Se observó una disminución en el conteo de leucocitos totales en lavado pleural, en la extravasación de proteínas y en el edema plantar. Además de esto, tanto el extracto etanólico como la fruticulina A mostraron una actividad antihiperalgésica en el modelo utilizado (Picellini *et al.*, 2014).

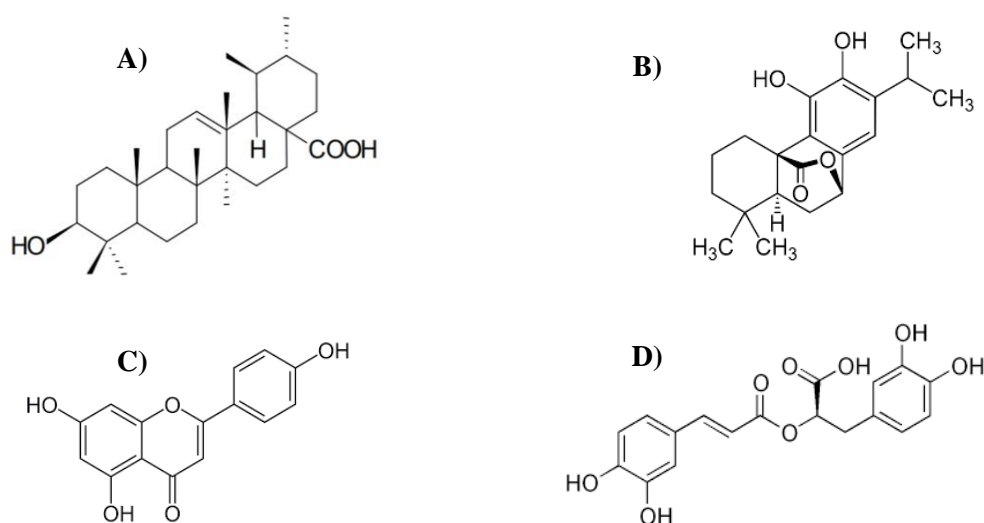
- 
- c) Con *Salvia sessei Benth*, se utilizaron las partes aéreas para la obtención de un extracto de diclorometano y un metanólico, de los cuales se aislaron dos compuestos sesseina e isosesseina, que junto con los extractos fueron evaluados en la prueba de edema de pabellón auricular de ratón-inducido con TPA, se mostró que ambos compuestos poseen efecto antiinflamatorio con un comportamiento dosis-dependiente (Gómez-Rivera *et al.*, 2018).
- d) El extracto etanólico de nueve especies del género *Salvia*, de la zona de Veracruz (*S. lasiocephala* Hook, *S. Microphylla* Kunth, *S. misella* Kunth, *S. micinoi* Benth, *S. coccínea* Juss, *S. purpurea* Cav, *S. xalapensis* Benth, *S. albiflora* M. Mertens & Galeotti y *S. tiliifolia* Vahl.), fueron evaluados en la prueba de edema auricular con TPA. Siendo *S. microphylla* la de mayor actividad con una inhibición del edema del 65.72 %, superando a la indometacina (51.61 %), la actividad de varias especies de *Salvia* ha sido atribuida a la presencia de diferentes metabolitos secundarios como terpenos (Dávalos *et al.*, 1999), compuestos fenólicos y flavonoides (Braley *et al.*, 2008, Guzmán, 2014).
- e) El extracto acuoso de *S. africanalutea* L. fue analizado en las pruebas de dolor inducido con ácido acético, placa caliente y en pirexia inducida por LPS en ratas y ratones, los datos indican una potencial actividad analgésica y antipirética (Amabeoku *et al.*, 2001).
- f) En las raíces de *S. aethiopsis* se aisló un diterpeno llamado etiopinona el cual al ser administrado vía oral ejerce un efecto antiinflamatorio y analgésico (Hernández *et al.*, 1995) que está relacionado con la inhibición de 5-LO (Benrezzouk *et al.*, 2001).
- g) De las partes aéreas de *S. lavanduloides* fueron evaluados extractos hexánicos, AcOEt y diclorometano, así como algunas fracciones y compuestos aislados de los extractos, los cuales fueron sometidos en dos modelos farmacológicos. El primer modelo fue una evaluación como antimicrobianos contra bacterias Gram-positivas, el segundo modelo fue edema auricular inducido por TPA, los extractos de hexano y AcOEt así como como dos fracciones (SID-2 y DID-3) mostraron una actividad antimicrobiana mayor, por otro lado en la actividad antiinflamatoria los extractos de hexano (SIH 62 %) y diclorometano (SID 45 %) y una fracción (SID 61 %) mostraron un buen porcentaje de inhibición del edema mientras que los compuestos aislados mostraron un mayor porcentaje de inhibición por su parte la Salviandulina obtuvo un 70 % de inhibición del edema mientras

---

que la Eupatorina obtuvo un 72 % de inhibición respectivamente ( Gonzales-Cortazar et al., 2022).

### 2.11.3. Química de especies de *Salvia* que poseen actividad antiinflamatoria

De las especies de este género se ha mostrado la presencia de grupos diversos de metabolitos secundarios, entre ellos terpenos, monoterpenos, sesquiterpenos los cuales constituyen a los aceites esenciales de la planta; además de diterpenos y triterpenos, derivados del ursano y oleanano, al igual que compuestos fenólicos como flavonoides y ácidos fenólicos (Accame et al., 2002).



**Figura 7.** Estructura de compuestos aislados en especies de *Salvia* que poseen actividad antiinflamatoria (Accame et al., 2002). **A)** Ácido ursólico, **B)** Carnosol, **C)** Apigenina, **D)** Ácido rosmarínico.



## 2.12. *Salvia mexicana* (Figura 8)



**Figura 8.** Hojas, flor y tallo de *Salvia mexicana* L., así como un ejemplar colectado por el Herbario de la Universidad de Washington.

### 2.12.1. Clasificación taxonómica

**Reino:** Plantae

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Orden:** Lamiales

**Familia:** Lamiaceae

**Género:** *Salvia*

**Especie:** *Salvia mexicana* L. (Figura 8)

---

### **2.12.2. Botánica, distribución y nombres comunes**

Nativa y Endémica de México y con una distribución registrada desde Sinaloa a Coahuila y de Veracruz a Oaxaca, en el Valle de México se encuentra hasta los 3000 m de altitud, con preferencia en los lugares perturbados. Comúnmente la llaman: *Tlacote*, *Tapachichi*, *azul-sipari*, *charahuesca*, *chía* y *ichukuta* (Martínez *et al.*, 1979). Fue descrita por Rzedowski y Rzedowski, 2001 (Rzedowski *et al.*, 2001). Planta herbácea perenne o arbustiva, su tamaño ronda entre los 0.5 y 3 m de alto, su tallo normalmente con pelos blancos, largos y entrecruzados y están recostados sobre la superficie. Sus son opuestas, ovadas de hasta 20 cm de largo, pero generalmente más pequeñas, puntiagudas, con abundantes pelos blancos, largos y entrecruzados cuando son jóvenes, pero con el paso del tiempo se van cayendo, peciolo de hasta 10 cm de largo con pelos largos y entrecruzados. Su inflorescencia, las flores en verticilos distanciados, formando espigas y brácteas caedizas. Flores: Sobre pedicelos, el cáliz es un tubo acampanado, ligeramente comprimido lateralmente, con pelillos a lo largo de las venas, hacia el ápice se divide en dos labios, el superior puntiagudo y el inferior se divide en dos 2 dientes largos, es de color azul con abundantes pelos de más de 2.5cm de largo con un tubo abundante hacia el ápice y dividido en dos labios, el superior en forma de capuchón y el inferior dividido en 3 lóbulos, el de en medio más grande que los laterales; dos estambres estilo bífido con un mechón de pelos y sus semillas. El fruto encuentra encerrado en el cáliz y este está dividido en 4 segmentos con una semilla cada uno lateralmente (Vibrans *et al.*, 2009).

### **2.12.3. Usos medicinales**

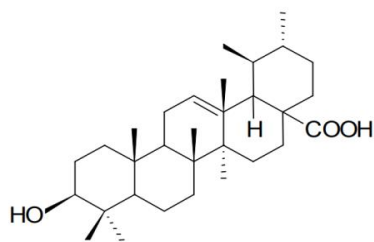
Se utiliza toda la planta en general (hoja, semilla, flor etc.) y el uso medicinal que se le da es para evitar cálculos en los riñones y para el buen funcionamiento del aparato digestivo y el respiratorio, además de que se le da otros usos y es comestible. La forma de uso de esta planta es hervida y se toma como agua de uso normal (Ramírez *et al.*, 2016).

### **2.12.4. Farmacología y química**

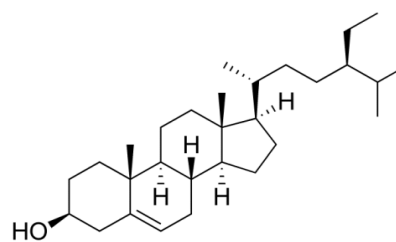
Se evaluaron los extractos acetónico y metanólico de *S. mexicana* L. utilizando las partes aéreas, se demostró que es capaz de inhibir la inflamación local provocada por TPA. En los extractos se aislaron diferentes triterpenos como  $\beta$ -sitosterol, betulinol, alcohol betulínico, ácido ursólico y arbutina. Los autores deducen que el efecto analizado se debe a la presencia

---

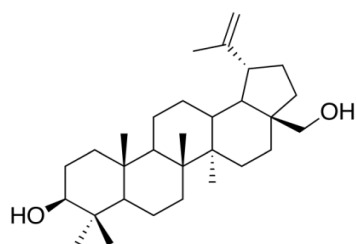
de  $\beta$ -sitosterol y ácido ursólico, debido a que a estos se les ha comprobado su acción (Argumendo *et al.*, 2003).



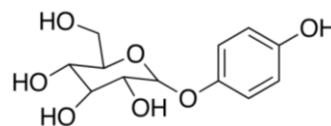
**Figura 9.** Estructura del ácido ursólico.



**Figura 10.** Estructura del  $\beta$ -sitosterol.



**Figura 11.** Estructura del betulinol.



**Figura 12.** Estructura de la arbutina.

### 2.13. *Salvia polystachya* (Figura 13)



Figura 13. Hojas, flor y tallo de *Salvia polystachya* Ort., así como un ejemplar colectado por el Herbario Nacional de México (MEXU).

#### 2.13.1. Clasificación taxonómica

**Reino:** Plantae

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Orden:** Lamiales

**Familia:** Lamiaceae

**Género:** *Salvia*

**Especie:** *Salvia polystachya* Ort. (Figura 13)

---

### **2.13.2. Botánica, distribución y nombres comunes**

Esta especie de *Salvia* es un componente típico de las orillas de caminos y de cultivos en grandes partes del centro de México y añade un toque azul a estos paisajes. Es polimórfico, o sea, puede tener formas variables. Se utiliza el nombre de “chía” para esta planta, pero no es la especie con los frutos comestibles (*Salvia hispánica*), otros nombres que se le asignan son “tepechía”, “chinetlacol”. Su área de origen es México y Panamá. En México se distribuye por Chiapas, Colima, Distrito Federal, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luís Potosí, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz (Rzedowski *et al.*, 2001; Villaseñor, 1998). Es una hierba perenne o arbusto que tiene un tamaño de hasta 3.5 m de alto, su tallo está cubierto de pelos largos t enredados, o bien de pelillos recostados sobre la superficie y dirigidos hacia abajo o sin pelos. Tiene hojas opuestas, ovadas o elípticas, de hasta 14 cm de largo y hasta 7 cm de ancho, puntiagudas, con la base variable, a veces cubiertas de pelillos, éstos más largos en la cara inferior donde también suelen presentarse glándulas en forma de puntos. Los pecíolos de hasta 5 cm de largo, a veces con pelillos. Su inflorescencia generalmente larga, compuesta de numerosas flores densamente agrupadas en verticilos muy poco distantes unos de otros, ubicados hacia la parte terminal de los tallos. Las brácteas caedizas, de aproximadamente 1 mm de largo, a veces con pelos largos y suaves. Y sus flores, el cáliz es un tubo, acostillado, generalmente con pelillos en la superficie y con glándulas entre las costillas, que hacia el ápice se divide en 2 labios puntiagudos; la corola de color azul, rara vez blanca, es un tubo algo abultado hacia su ápice y dividido en 2 labios, el superior en forma de capuchón y cubierto de pelillos, el labio inferior más largo y más o menos dividido en lóbulos desiguales; estambres 2. La puedes encontrar en matorrales secundarios y áreas perturbadas y por zonas bioclimáticas en pastizales, bosque de encino y de pino a una altura de hasta los 2900m sobre el nivel del mar (Ramírez *et al.*, 2016).

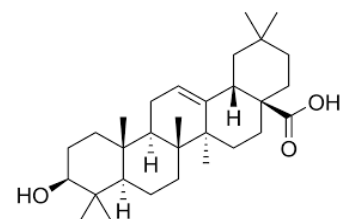
### **2.13.3 Usos medicinales**

Generalmente el uso medicinal que se le da esta planta es para dolores de estómago o de cabeza, como purgante anti-gastrálgico, antipirético y para tratar disentería, también para el crecimiento del cabello; normalmente se hace un té y de esa manera es como se ingiere (Calzada *et al.*, 2009).

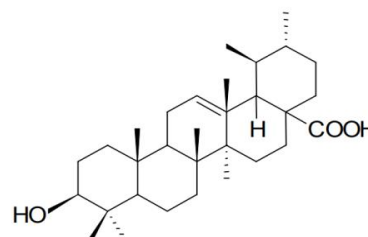
---

#### 2.13.4. Farmacología y química

Fueron evaluados extractos etanolicos de *S. polystachya* utilizando los tallos de la planta, mediante ensayos *in vivo*, *ex vivo* e *in silico*, además de que se realizó un ensayo de toxicidad aguda, donde se demostró la capacidad de reducir los niveles de glucosa en ratones diabéticos. Los autores deducen que el efecto fue posible gracias la presencia del ácido ursólico y ácido oleanólico, esta investigación apoya las bases fitoquímicas y farmacológicas de *S. polystachya* y su uso como alternativa para el control de la diabetes tipo 2 (Ortega et al., 2022).



**Figura 14.** Estructura del ácido oleanólico.



**Figura 15.** Estructura del ácido ursólico.

#### 2.14. Fundamento de los modelos farmacológicos para evaluar actividad antiinflamatoria

##### 2.14.1. Edema del pabellón auricular en ratón-inducido con esteres de forbol (TPA)

La administración tópica de TPA trae consigo la formación de edema agudo e infiltración leucocitaria con activación de la proteína cinasa C, la cual es dependiente  $Ca^{++}$  (Braley *et al.*, 2008). Es uno de los compuestos más utilizados en la experimentación debido a la producción de tumores e inflamación cutánea (Rao *et al.*, 1993). Activa la cascada de ácido araquidónico mediante fosfolípidos con ayuda de ciclooxigenasas (COX) de tipo 1 y 2, liberando sus metabolitos los cuales van a modular la inflamación, produciendo prostaglandinas y lipoxigenasas causantes de la fiebre y el dolor en la zona local afectada, obteniendo como producto el ácido 5-hidroxicotetraenoico el cual va a inducir la adhesión de neutrófilos y la liberación de leucotrienos los cuales cumplirán la función de agregar y adherir leucocitos al endotelio vascular causando con esto la liberación de enzimas lisosomales, oxígeno y radicales libres (Young *et al.*, 1989, Gábor, 2003; Braley, 2003).

---

### **2.14.2. Edema plantar inducido con carragenina**

Este método fue originalmente descrito por Winter (Winter *et al.*, 1962), es uno de los modelos más utilizados para la evaluación de la inflamación, es agudo y altamente reproducible. La carragenina es un mucopolisacárido sulfatado extraído de algas marinas (*Rhodophytas*) (Rozo, 2006). Provoca una reacción inflamatoria que sus síntomas cardinales: edema, hiperalgesia, y eritema (Morris *et al.*, 2003). Todo esto como consecuencia de la acción de agentes proinflamatorios como la bradicinina, histamina, taquicidinas, complemento y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Vázquez *et al.*, 2015). Facilitando la migración de neutrófilos al punto de inflamación y pueden generar proinflamatorios oxígenos reactivos y otras especies. La respuesta inflamatoria suele cuantificarse por aumento en el tamaño de la pata (edema), la respuesta vascular máxima ocurre alrededor de 4 h después de la inyección de carragenina, y está mediada por prostaglandinas (PGE1, PGE2 y PGF2), extravasación de proteínas, por inhibidores de moléculas dentro de la cascada inflamatoria (Morris *et al.*, 2003)

---

### 3. JUSTIFICACIÓN

La inflamación es una respuesta natural ante las agresiones ambientales, internas y externas, cuando el proceso se sale de control se habla de una fisiopatología. La inflamación está implicada en una gran variedad de enfermedades, entre ellas las crónicas degenerativas. Los medicamentos de primera línea que se utilizan como antiinflamatorios son los AINES y corticoides, compuestos que generan problemas secundarios no deseables en el paciente, lo que provoca el desapego al tratamiento, aunado a una disminución en la calidad de vida. Ante este panorama, sigue siendo indispensable la búsqueda de mejores tratamientos antiinflamatorios, que pudiesen ser útiles para aliviar síntomas asociados en las enfermedades crónicas y cuya fisiopatología se recarga, en parte, en la inflamación no-controlada. Las plantas resultan ser una fuente inmejorable de metabolitos activos sobre diversos padecimientos. Algunas especies del género *Salvia*, son utilizadas en la medicina tradicional por sus propiedades antiinflamatorias, de otras se ha reportado farmacológicamente dicho efecto. *Salvia mexicana* y *Salvia polystachya*, cuentan con pocos estudios, por lo que en la presente investigación se propuso el análisis farmacológico y químico de ambas, por primera vez, para indagar sobre sus propiedades antiinflamatorias y sobre algunos de sus metabolitos secundarios como responsables de dicho efecto, para con ello contribuir a su conocimiento. Para lo que se utilizaron dos ensayos farmacológicos, el primero edema auricular-inducido por el éster de forbol TPA y el segundo, el de edema plantar-inducido con carragenina.



---

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los extractos, fracciones y compuestos aislados de las hojas de *Salvia polystachya* y/o *Salvia mexicana*, reducirán la inflamación provocada por agentes químicos?

---

## 5. HIPÓTESIS

Con base en los antecedentes etnomédicos y farmacológicos de algunas especies del género *Salvia*, los extractos, fracciones o compuestos de las especies *Salvia polystachya* y *Salvia mexicana* reducirán el edema del pabellón auricular y plantar, de ratones, provocado por agentes químicos.

---

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. General

Evaluar la capacidad antiinflamatoria de los extractos de diferente polaridad, fracciones y/o compuestos de *Salvia polystachya* y *Salvia mexicana* utilizando los modelos de edema de pabellón auricular y de edema plantar en ratón.

### 6.2. Particulares.

1. Evaluar el efecto antiinflamatorio de extractos orgánicos de *Salvia polystachya* y *Salvia mexicana*, en el ensayo de edema del pabellón auricular de ratón inducido con TPA.
2. Medir la actividad antiinflamatoria de las fracciones derivadas del mejor extracto antiinflamatorio de la planta más activa, utilizando el ensayo de edema del pabellón auricular de ratón inducido con TPA.
5. Demostrar que el efecto antiinflamatorio de las fracciones activas también se observa en el modelo de edema plantar-inducido con carragenina.
4. Aislar al menos un compuesto de la planta, utilizando cromatografía en capa fina, en columna y llevar a cabo su elucidación por RMN.
5. Medir el efecto antiinflamatorio de un compuesto aislado de la fracción más activa, en el ensayo de edema del pabellón auricular de ratón inducido con TPA.

---

## 7. MATERIAL Y REACTIVOS

### 7.1. Generalidades del material

Los reactivos utilizados fueron 13-acetato de 12-*O*-tetradecanoilforbol (TPA), indometacina (INDO) y carragenina. Los disolventes utilizados para macerar el material seco de la planta fueron hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol. El extracto orgánico biológicamente activo, así como sus fracciones fueron separados y analizados mediante la aplicación de métodos cromatográficos tradicionales como la cromatografía en columna (CC) y la cromatografía en capa fina (CCF) analítica; se utilizó sílice 60, y gel de sílice de fase reversa C18 (40–63  $\mu$ ) como fase estacionaria. Las placas cromatográficas son del mismo material sílice y se utilizaron los siguientes reveladores sulfato cérico amoniacal al 1 % en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N y 2 amino etil difenil borinato. La determinación estructural de la rhiacophilina se llevó a cabo mediante el análisis de sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C).

### 7.2. Colecta del material biológico.

Las partes aéreas de las especies fueron colectadas en San Juan Tlacotenco, Tepoztlán Morelos, México, en el mes de febrero de 2020, coordenadas GPS: Longitud y latitud aproximadas son -99.093889 y 19.017500, la localidad se encuentra a 2,350 metros sobre el nivel del mar. Una muestra se depositó en el herbario del CIByC-UAEM, para su identificación taxonómica, realizada por el M. en C. Gabriel Flores Franco, quien asignó los siguientes números de identificación por especie: *Salvia mexicana* número de herbario 30809 y *Salvia polystachya* 30807.

### 7.3. Animales de experimentación

Se utilizaron ratones macho Balb-C (25 g), proporcionados por el Centro de Investigaciones Biomédicas de Sur (CIBIS) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los estudios en los ratones fueron realizados bajo la Norma Oficial Mexicana: NOM-062-ZOO-1999, así como las normas éticas internacionales para el cuidado y uso de animales de experimentación. Los ratones se mantuvieron a una temperatura de 22 °C  $\pm$  3 °C, 70 %  $\pm$  5 % de humedad con ciclos de luz / oscuridad de 12 h y comida /agua.

---

## 8. MÉTODOS

### 8.1. Obtención de extractos de las dos especies

Una vez colectadas las especies vegetales, se dejaron secar en una habitación oscura a temperatura ambiente, para posteriormente obtener una harina en un molino pulvex, a un tamaño de partícula de 6 a 8 mm. El producto seco obtenido (500 g de cada una) se colocó en un recipiente de vidrio, por separado, para proceder a la maceración sucesiva con *n*-hexano, diclorometano y acetato de etilo, cada disolvente durante 24 h. El extracto líquido, se filtró y se concentró por el método de destilación a presión reducida en un evaporador rotatorio Marca BUCHI 205, el material vegetal residual se maceró con el mismo disolvente hasta completar 3 veces. Antes de continuar con el siguiente disolvente, a la planta se le evaporó todo el disolvente en una campana de extracción. Los extractos de cada planta fueron nombrados de la siguiente manera SmH (*n*-hexano de *S. mexicana*), SmD (diclorometano de *S. mexicana*), SmAcOEt (acetato de etilo de *S. mexicana*) y SmM (metanol de *S. mexicana*); SpH (*n*-hexano de *S. polystachya*), SpD (diclorometano de *S. polystachya*), SpAcOEt (acetato de etilo de *S. polystachya*) y SpM (metanol de *S. polystachya*).

### 8.2. Fraccionamiento del extracto SpAcOEt

El extracto SpAcOEt (13.1 g) fue adsorbido en 25 g de sílice 60, para posteriormente realizar una percolación en columna abierta. Se utilizaron 100 g de sílice como empaque humectándola con 500 mL de *n*-hexano al 100% y así poder realizar el fraccionamiento en la columna (Figura 17). Se utilizaron 9 sistemas de elusión comenzando con el disolvente de polaridad baja (*n*-hexano) y se fue aumentando la polaridad gradualmente con acetato de etilo, al final se lavó con metanol 100%. Cada fracción obtenida fue de 200 mL y fue concentrada en el rota-evaporador.

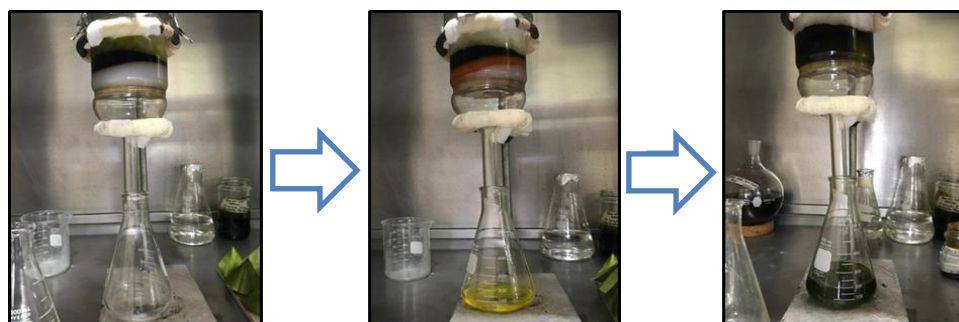


Fig. 16. Percolación del extracto de SpAcOEt.

**Cuadro 4.** Fraccionamiento del extracto de acetato de etilo de *Salvia polystachya* (SpAcOET).

Polaridad del sistema	Fracciones	Reuniones	Fracciones	Clave
<i>n</i> -hexano (100 %)	1-5	1	1-6	SpRTR1C1
<i>n</i> -hexano-AcOEt (90-10 %)	6-10	2	7-8	SpRTR2C1
<i>n</i> -hexano-AcOET (80-20 %)	11-15	3	9-12	SpRTR3C1
<i>n</i> -hexano-AcOET (70-30 %)	16-20	4	13-16	SpRTR4C1
<i>n</i> -hexano -AcOET (60-40 %)	21-25	5	17-20	SpRTR5C1
<i>n</i> -hexano -AcOET (50-50 %)	26-30	6	21-24	SpRTR6C1
<i>n</i> -hexano -AcOET (30-70 %)	31-35	7	25-29	SpRTR7C1*
AcOET (100 %)	36-40	8	30-32	SpRTR8C1
MeOH (100 %)	40-43	9	33-36	SpRTR9C1
		10	37-39	SpRTR10C1
		11	40-43	SpRTR11C1

\* Reunión de interés

### 8.3. Proceso químico de la reunión SpRTR7C1

Con los resultados obtenidos y basándonos en su composición química, mediante una segunda CC en FR se fraccionó la reunión 7 (SpRTR7C1). Se tomaron 1.4 g de extracto los cuales fueron adsorbidos en 2 g de sílica, 1g FN y 1g FR, se utilizó un sistema Agua-Acetonitrilo comenzando con la elución de los sistemas: Agua 100 %, Agua 95-5 % Acetonitrilo y así hasta llegar 45-55 %, con la finalidad de aislar un metabolito secundario que presente actividad antiinflamatoria.

De este proceso se obtuvieron 64 fracciones (Cuadro 5) de 50 mL las cuales fueron concentradas en rota- evaporador y sometidas a cromatografía de capa fina, que fueron agrupadas conforme a su homogeneidad química de las cuales se obtuvieron 7 reuniones.



**Figura 17.** Extracto de la reunión 7 (SpRTR7C1), adsorbidos en 2 g de sílica (1g FN y 1g FR) listo para la CC.



**Figura 18.** CC de la reunión 7.

---

**Cuadro 5.** Fraccionamiento de la Reunión SpRTR7C1.

<b>Polaridad del sistema</b>	<b>Fracciones</b>	<b>Reuniones</b>	<b>Fracciones</b>	<b>Clave</b>
Agua (100 %)	1–5	1	8–37	SpRTR1C2
Agua-ACN (95–5 %)	6–10	2*	38–44	SpRTR2C2
Agua-ACN (90–10 %)	11–15	3	45–48	SpRTR3C2
Agua-ACN (85–15 %)	16–20	4*	49	SpRTR4C2
Agua-ACN (80–20 %)	21–25	5*	50–52	SpRTR5C2*
Agua-ACN (75–25 %)	25–30	6	53–57	SpRTR6C2
Agua-ACN (70–00 %)	31–36	7*	58–64	SpRTR7C2
Agua-ACN (65–35 %)	37–42			
Agua-ACN (60–40 %)	43–47			
Agua-ACN (55–45 %)	48–53			
Agua-ACN (50–50 %)	54–58			
Agua-ACN (45–55 %)	59–64			
Acetonitrilo (100 %)				
MeOH (100 %)				

\* **Compuesto identificado**

#### **8.4. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)**

La cromatografía de HPLC constituye uno de los métodos cromatográficos más empleados para el análisis de plantas medicinales debido a su facilidad de uso, este no se ve limitado por la volatilidad o estabilidad de los compuestos de la muestra. En general, el HPLC puede ser empleado para el análisis de casi todos los compuestos presentes en las plantas medicinales, de tipo orgánico e inorgánico. (Canell *et al.*, 1998) Uno de los detectores más a menudo empleados en HPLC es el detector UV (Ultravioleta), esto debido a su alta sensibilidad, así como a que la mayoría de los compuestos de origen natural presentan absorción a longitudes de onda baja (195-210 nm). Cabe hacer mención que algunos compuestos alifáticos no absorben luz UV, debido a la ausencia de cromóforos tales como anillos aromáticos, dobles enlaces, y otros sistemas conjugados; sin embargo, estos son una excepción. (Gad *et al.*, 2013).

#### **8.5. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)**

La espectroscopia de RMN es una técnica que es utilizada para la elucidación de estructuras químicas de compuestos orgánicos, esta técnica solo puede utilizarse para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones como lo es el,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . Esta técnica se basa en la característica intrínseca de los núcleos: sus propiedades magnéticas (Laurella, 2016).

---

## **8.6. Modelos Farmacológicos:**

### **8.6.1 Edema del pabellón auricular-inducido con TPA**

La inflamación se indujo siguiendo el método descrito previamente por (Payá et al., 1993). Se agruparon los ratones (seis individuos) cepa ICR y se les aplicó TPA (2.5 µg) disuelto en acetona (20 µL) en la superficie interna y externa de la oreja derecha para causar edema. Se aplicaron dosis de 1 mg / oreja de cada tratamiento (extracto) en la oreja de cada individuo. El fármaco antiinflamatorio indometacina se administró a 1 mg/oreja. Todos los tratamientos se disolvieron en acetona y se aplicaron tópicamente en ambas orejas inmediatamente después de la administración de TPA. Seis horas después de la administración del agente inflamatorio, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se tomaron secciones circulares de 6 mm de diámetro de ambas: las orejas tratadas (t) y no tratadas (nt), las cuales fueron pesadas para determinar la inflamación. El porcentaje de inhibición se obtuvo utilizando la siguiente expresión: % de inhibición =  $[\Delta w \text{ control} - \Delta w \text{ tratamiento} / \Delta w] [100]$ .

### **8.6.2. Modelo de edema plantar inducido por carragenina.**

Para esta evaluación se utilizaron 6 grupos de 7 ratones Balb-C. El edema agudo de la pata de carragenina fue inducido por inyección s.c. de 0.3 ml de carragenina (4.0 %) en el cojinete plantar de la pata trasera izquierda según el método de Winter et al. (1962). Todos los tratamientos (tx) fueron por vía oral (v.o), 30 min posterior de la inducción de edema de carragenina. El primer grupo recibió solución salina por vía oral para servir como control. El control positivo recibió indometacina a una dosis de 10 mg, se realizó un grupo al cual solo se le aplicó el vehículo, Tween 20 al 1 %. Después continuaron los grupos con los extractos y fracciones obtenidos de *Salvia polystachya*. Tratamientos vía oral, grupo 1. SmD, grupo 2. SpD, grupo 3. SpF33-44 todos a una dosis de 50 mg/kg. El grosor del edema de la pata se midió utilizando un micrómetro 30 min antes de la inducción del edema y 4 h después del tratamiento (edema inducido con carragenina). En estos grupos, la medición de la hinchazón de la pata izquierda se llevó a cabo utilizando el método con micrómetro marca mitutoyo para determinar si fue posible llevar a cabo la actividad antiinflamatoria en la pata de los ratones (Hambleton et al., 1989).



---

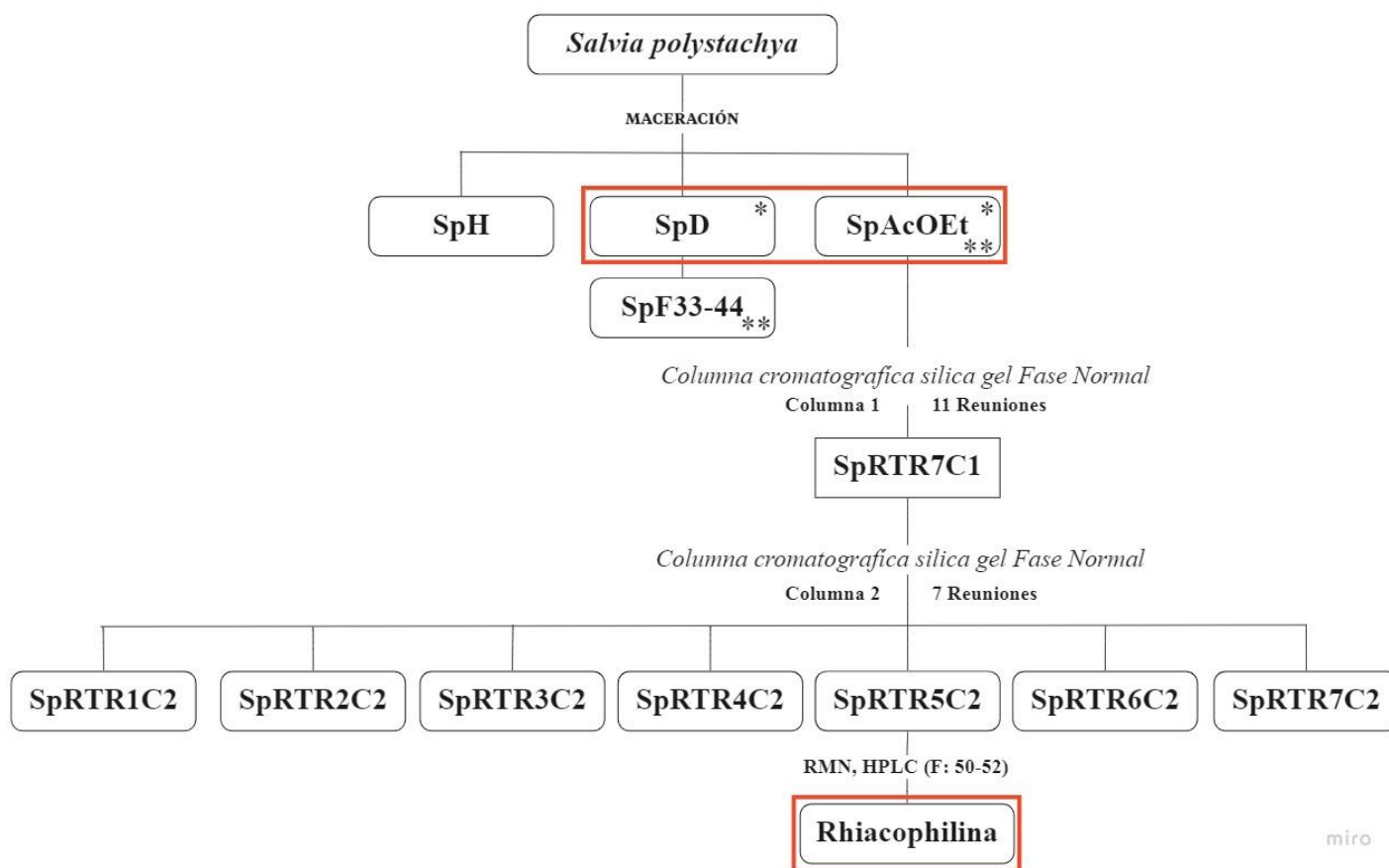
### **8.7. Análisis estadístico**

Los resultados de los modelos de inflamación serán sometidos a prueba de ANOVA de una vía seguida de una post-prueba de Dunnet con un nivel de significancia de  $*p \leq 0.05$ , en comparación con los grupos de daño (Veh, en ambas pruebas farmacológicas). Todos los análisis se procesaron con el paquete estadístico SPSS 11.0.

## 9. RESULTADOS

Los extractos obtenidos fueron cuantificados y el rendimiento de cada uno respecto al total de la planta seca (500 g), se presenta en el cuadro 6.

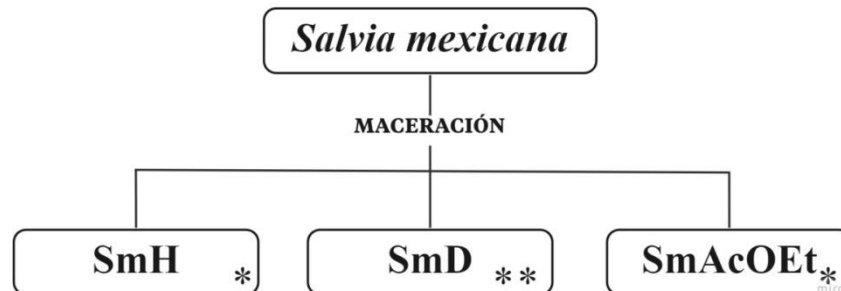
<b>Cuadro 6. Rendimientos de los extractos de <i>Salvia polystachya</i> y <i>Salvia mexicana</i>.</b>				
Planta/parte	Disolvente	Clave	Peso del extracto	Rendimiento (%)
<i>S. polystachya</i>	<i>n</i> -hexano	SpH	1.4224	0.28448
	Diclorometano	SpD	4.6	0.92
	acetato de etilo	SpAcOEt	3.3	0.66
<i>S. mexicana</i>	<i>n</i> -hexano	SmH	0.806	0.16136
	Diclorometano	SmD	2.6	0.52
	acetato de etilo	SmAcOEt	0.6	0.14



**Diagrama 2.** Separación química de SpAcOEt.

\*Extractos y fracciones con buen efecto antiinflamatorio en el ensayo de TPA

\*\*Extractos y fracciones con buen efecto antiinflamatorio en el ensayo de Carragenina.



**Diagrama 3.** Extractos obtenidos de *Salvia mexicana*.

\*Extractos y fracciones utilizados en el ensayo de TPA

\*\*Extractos y fracciones utilizados en el ensayo de Carragenina.

### 9.1. Perfil químico de los extractos de *S. polystachya*.

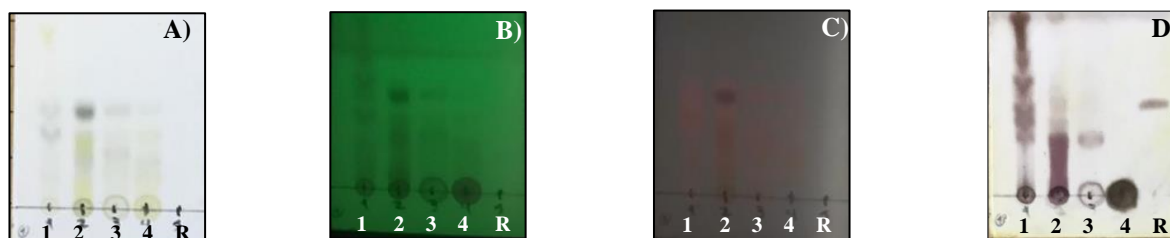
Los extractos SpH, SpAcOEt y SpD fueron sometidos a CCF FN y FR en diferentes sistemas como se muestra a continuación en las imágenes.

#### A) Fase normal

##### a. Perfil químico en CCF de los extractos SpH, SpAcOEt, SpD, SpM.

1.- Sistema 8-2 *n*-hexano-acetato de etilo. Referencia:  $\beta$ -sitosterol

En las imágenes abajo señaladas, se puede observar la fotografía de las placas cromatográficas, en fase normal (FN), eluidas en un sistema 8-2 (*n*-hexano: AcOEt) y visualizadas en un sistema de luz UV. Se colocaron en un solo punto de aplicación, en el carril 1 se encuentra el extracto de SpH donde se puede observar una mayor presencia química al momento de observar la figura 20, en el punto dos tenemos al SpAcOEt donde se puede observar la presencia de manchas en color rojo. El análisis se hizo utilizando luz UV, en longitud de onda larga y corta, además de revelarlo con sulfato cérico. En el carril 3, se presenta el perfil de SpD en el que aparentemente hay una disminución de manchas, comparados con los extractos menos polares (SpH y SpAcOEt).

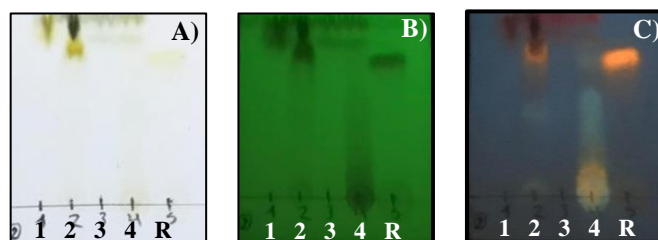


**Figura 19.** Cromatografía en capa fina FN vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD. Sistema 8-2 Hex/AcOEt. A) Normal, B) Onda corta, C) Onda larga y D) Revelador: Sulfato sérico amoniacal. R= Referencia  $\beta$ -sitosterol.

**b. Perfil químico en CCF de los extractos SpH, SpAcOEt, SpD.**

**2.- Sistema 9–1 Diclorometano-Metanol. Referencia: Quercetina**

A continuación, se muestran las imágenes donde se puede observar la fotografía de cada placa cromatográfica, en fase normal (FR), en un sistema de elución 9–1 (DCM – MeOH) donde posteriormente fueron visualizadas en una cámara de luz UV. Como se observa en las imágenes, el extracto SpH tiene presencia de manchas rojas en la parte superior de la placa, por otro lado el extracto de SpAcOEt tienen la presencia de manchas de color rojo y un poco debajo de estas tiene la presencia de manchas color naranja (figura C), en el extracto de diclorometano (SpD) en la parte superior de placa se ubicó la presencia de manchas de color rojo en cantidades pequeñas, el extracto de metanol ahora si empezó a mostrar un mejor contenido químico pues podemos ver como corrieron los componentes químicos, podemos observar manchas de color naranja y otras muy ligeras en color azul (Figura 21).



**Figura 20.** Cromatografía en capa fina FN vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD. Sistema 9–1 DCM/MeOH. A) Normal, B) Onda corta y C) Revelado con flavonoides. R= Referencia Quercetina.

**B) Fase reversa**

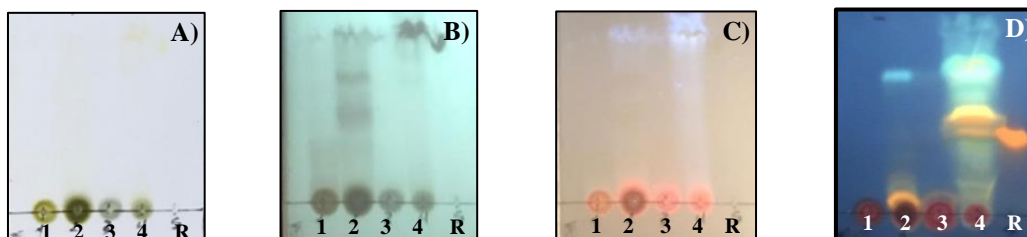
**a. Perfil químico en CCF de los extractos SpH, SpAcOEt, SpD, SpM.**

**3.- Sistema 5–5 H<sub>2</sub>O-Acetonitrilo. Referencia: Glucósido de Quercetina**

A continuación, se muestran las imágenes donde se puede observar la fotografía de cada placa cromatográfica, en fase reversa (FR), en un sistema de elución 5–5 (Agua - Acetonitrilo) donde posteriormente fueron visualizadas en un sistema de luz UV. Como se observa en las imágenes, el extracto de hexano (SpH) muestra la presencia de contenido químico de manera muy ligera, como lo muestra en la imagen B, el extracto de AcOEt muestra un mayor contenido de contenido químico podemos ver unas manchas color naranja al igual que la presencia de mancha ligera de color azul.

El extracto de diclorometano (SpD) mostro contenido químico polar debido a que se quedó en su punto de aplicación (Figura 22), en el extracto metanólico se observó una alta presencia

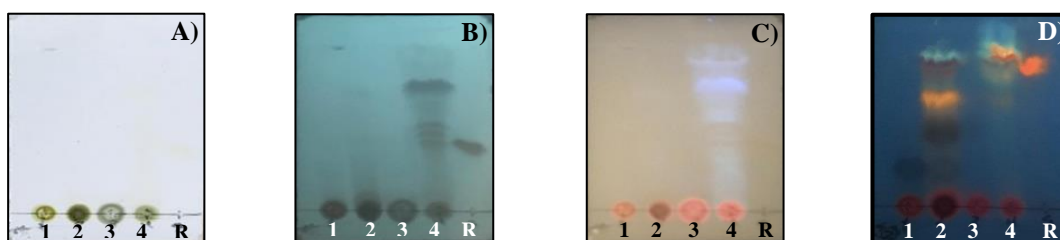
de manchas que van desde manchas de color naranja hasta manchas de color azul las cuales están presentes y están desplazadas desde el punto de aplicación hasta la parte superior de la placa.



**Figura 21.** CCF en FR vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD y 4) SpMeOH. Sistema 5-5 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta C) Onda larga y D) Revelado con flavonoides. 5) R= Referencia Glucósido de Quercetina.

**b. Perfil químico en CCF de los extractos SpHex, SpAcOEt, SpDCM, SpMeOH.**

**4.- Sistema 7-3 H<sub>2</sub>O-Acetonitrilo.** Referencia: Glucósido de Quercetina Las fotos de las placas cromatográficas en FR de los extractos SpH, SpAcOET, SpD, SpMeOH que fueron separadas a partir de un sistema de elución 7-3 Agua-Acetonitrilo (Figura 23). Podemos observar que el extracto de *n*-hexano mostró una mancha de color oscuro al ser revelada con flavonoides (Figura 23), el extracto Sp AcOET mostró la presencia de manchas que van desde colores rojos, naranja y un ligero azul (Imagen D). En el extracto de diclorometano no se observa la presencia de contenido químico polar como se muestra en las imágenes, por otro lado, el extracto SpMeOH continuó mostrando la presencia de contenido químico (manchas de color, naranja, un ligero color azul), esto lo podemos ver cuando revelamos la placa con flavonoides, mientras que a una longitud de onda larga se observa que los compuestos corren desde el punto de aplicación.



**Figura 22.** CCF en FR vista en luz UV de los Extractos 1) SpH, 2) SpAcOEt, 3) SpD y 4) SpMeOH. Sistema 7-3 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta C) Onda larga y D) Revelado con flavonoides. 5) R= Referencia Glucósido de Quercetina.

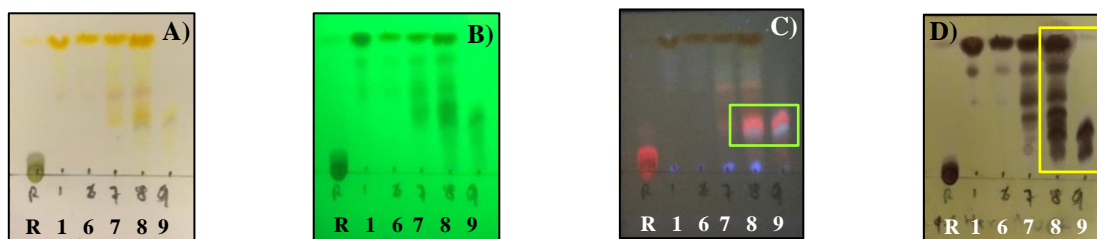
---

## 9.2. Análisis químico del extracto SpAcOEt

Del proceso de CC se obtuvieron 43 fracciones de 200 mL de las cuales las que mostraron patrones similares en Cromatografía en Capa Fina (CCF) fueron agrupadas de acuerdo con su contenido químico obteniendo 11 reuniones donde la reunión SpRTR7C1 la cual agrupo las fracciones 25, 26, 27, 28 y 29 fue de nuestro interés para nuestra investigación al contenido químico que presentaba y se optó por está para ser sometida a una segunda CC. Todas las fracciones fueron sometidas a cromatografía de capa fina (CCF), de este proceso se obtuvieron 43 fracciones de 200 mL las cuales fueron agrupadas de acuerdo con su contenido químico de las cuales obtuvimos 11 reuniones. Por último, la columna cromatográfica se limpió primero con acetato de etilo (100 %); para finalizar con MeOH (100 %).

### A) Perfil químico en CCF de las fracciones 1 a 9

En las imágenes abajo señaladas, se observa la fotografía de cada placa cromatográfica, en fase normal, eluidas en un sistema 9:1 (*n*-hexano-AcOEt) y visualizadas en un sistema de luz UV. Cabe señalar, que en esta etapa las fracciones 1 a 5, se colocaron en un solo punto de aplicación, de la 6 a la 9 se pusieron individualmente (Figura 24). Cada una de las fotos indica las diferencias que hay entre las 6 fracciones, y se observa que las manchas de la 1 y 6, son menos. Mientras que la 7 y 8 son muy similares entre ellas, sin embargo, la fracción 8 presenta una mancha roja visible en la longitud de onda corta que comparte con la fracción 9.

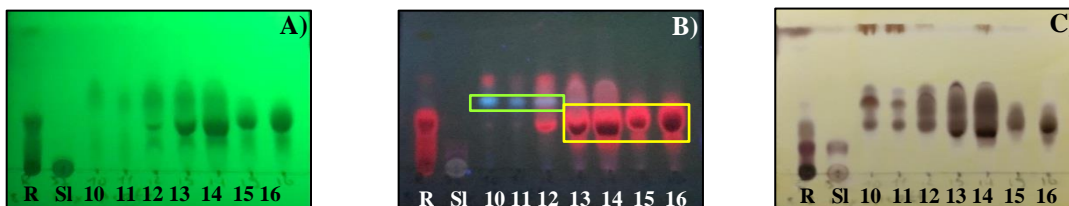


**Figura 23.** CCF en FN vista en luz UV Fracciones: 1–9. Sistema 9–1 Hex/AcOEt. A) Normal, B) Onda corta, C) Onda larga y D) Revelador: Sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD).

### B) Perfil químico en CCF de las fracciones 10 a 16

Las fotos de las placas cromatográficas de las fracciones 10 a 16, que fueron separadas a partir de un sistema de elución 8–2 *n*-hexano-AcOEt. El perfil de corrimiento de manchas, indica diferencias entre algunas de las fracciones. Por ejemplo, la 10 y la 11 tienen las mismas

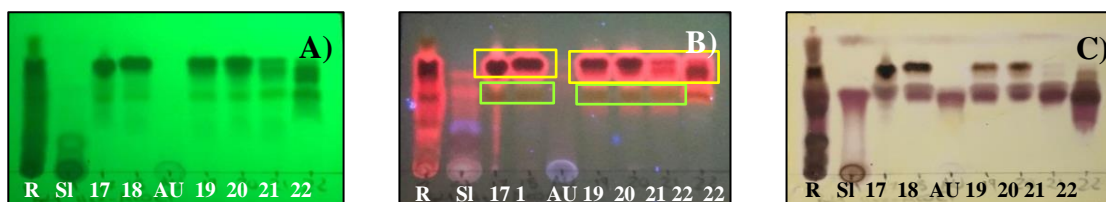
manchas; mientras que comparten con la 12 la mancha azul observada en la figura 33. Dicha mancha se percibe muy ligera en la 13. Pero ésta, es similar a la 14, 15 y 16 (Figura 25).



**Figura 24.** CCF en FN vista en luz UV, Fracciones: 10–16. Sistema 8–2 *n*-hexano /AcOEt. A) Normal, B) Onda corta, C) Onda larga y D) Revelador: Sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD) SI: extracto *S. lavanduloides* (AcOEt).

### C) Perfil químico en CCF de las fracciones 17 a 22.

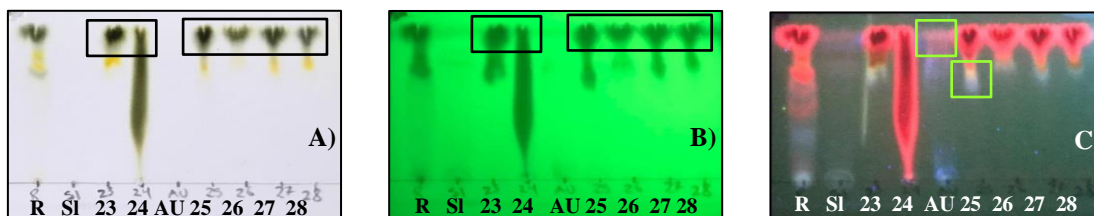
En la parte inferior se muestran las fotos de las placas cromatográficas de las fracciones 17 a la 21, que fueron separadas a partir de un sistema de elución 8–2 *n*-hexano-AcOEt. Como se muestra en la imagen 20, la fracción 17, 18, 19, 20, 21 y la 22 tienen las mismas manchas; mayormente son manchas de color rojo, en la parte inferior de éstas se pueden observar una mancha de color amarillo presente en la fracción 17, 18, 19, 20 y 21 y que una vez revelado con sulfato sérico amoniacal es parecido al ácido ursólico (Figura 26).



**Figura 25.** CCF en FN vista en luz UV, Fracciones: 17–22. Sistema 8–2 *n*-hexano/AcOEt. A) Onda corta, B) Onda larga y C) Revelador: con sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), SI: extracto *S. lavanduloides* (AcOEt) y Au: ácido ursólico.

### D) Perfil químico en CCF de las Fracciones 23 a 29

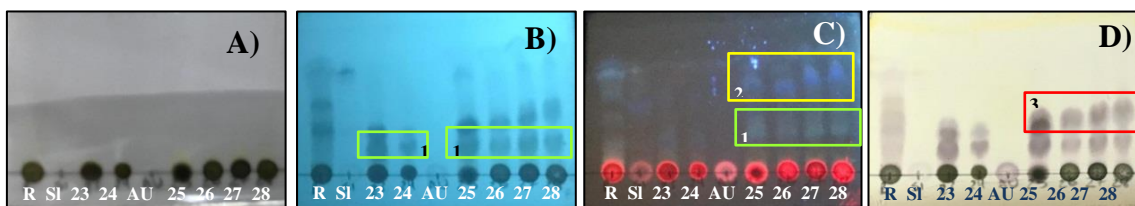
A continuación, se muestran las imágenes de cada placa cromatográfica, en fase normal, en un sistema de elución 9–1 (DCM - MeOH) y que fueron visualizadas en un sistema de luz UV. El corrimiento de las fracciones 23, 24, 25, 26, 27 y 28, es similar y las manchas quedaron en la parte superior de la placa (Figura 27), incluyendo el ácido ursólico. Se puede observar que éstas son rojas y naranja cuando se observan en una longitud de onda corta.



**Figura 26.** CCF en FN vista en luz UV, Fracciones: 2–29. Sistema 9–1 DCM/MeOH. A) Normal, B) Onda corta y C) Onda larga. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), SI: extracto *S. lavanduloides* (AcOEt) y Au: ácido ursólico.

### E) Perfil químico en CCF de las fracciones 23 a 28

Debido a los resultados de la CCF de las fracciones 23, 24, 25, 26 y 27 se tomó la decisión de volver a someter estas fracciones a CCF en FR, en un sistema de elución diferente (Agua 5–5 Acetonitrilo). En la parte inferior se muestran las fotos de las placas cromatográficas de las fracciones 23 a la 28, con un perfil de separación de manchas más adecuado. Se pueden observar tres grupos de manchas muy similares, como se muestra en las imágenes B, C y D, A una longitud de onda corta, los compuestos se observan de color azul, en las fracciones 25, 26, 27 y 28, en la parte superior de éstas se pueden observar el segundo grupo de manchas (2), son de un color azul y están presente en las fracciones 25, 26, 27 y 28 a una longitud de onda corta, ligeramente más visibles que las anteriores (Figura 28). El tercer grupo (3) se muestran los puntos que fueron revelados con sulfato cérico, que además se señalan en un recuadro rojo, dicha mancha en cada fracción, fueron de interés para el análisis químico.



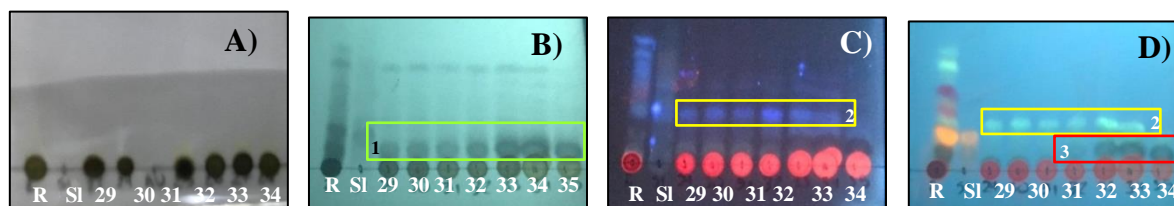
**Figura 27.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 23–28. Sistema 5–5 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta, C). Onda larga y D) Revelada con sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), SI: extracto *S. lavanduloides* (AcOEt) y Au: ácido ursólico.

### F) Perfil químico en CCF de las fracciones 29 a 35

En la figura de abajo, se observan las imágenes de las fracciones 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35, fueron sometidas CCF FR utilizando un sistema de elución (Agua 5–5 Acetonitrilo). Se observa una agrupación (1) de manchas en color oscuro a una longitud de onda larga, intensificándose en 29→35. En la parte alta de la placa, se encuentra un segundo set de manchas (2) en color azul perfectamente visibles y está presente en las fracciones 29, 30, 31,



32, 33 y 34, que pueden percibirse a una longitud de onda corta (Figura C) y una vez que la placa es revelada con flavonoides se pueden apreciar un tono de azul más claro, en las mismas fracciones de la F29 a la F34 (Figura D). Una tercera porción de manchas en color verde tenue, en las fracciones 32, 33, 34 y 35, se presentó al revelar la placa con flavonoides (Figura D).

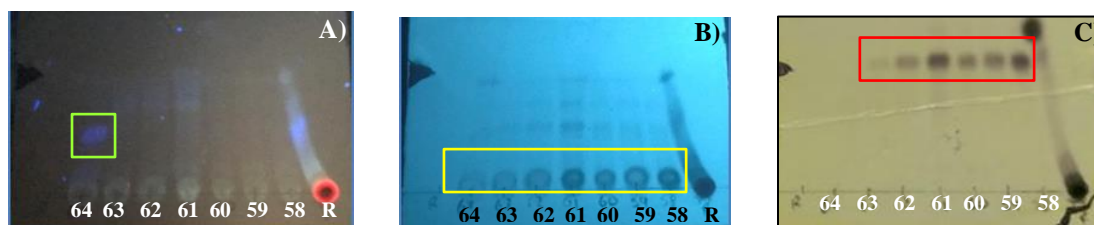


**Figura 28.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 29–35. Sistema 5–5 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) Normal, B) Onda corta, C). Onda larga y D) Revelada con flavonoides. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD), SI: extracto *S. lavanduloides* (AcOEt).

### 9.3 Análisis químico de la reunión 7 SpRTR7C1

#### A) Perfil químico en CCF FR de las fracciones 58 a 64

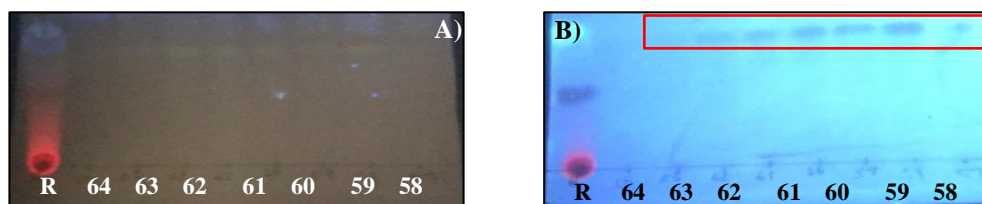
En la parte baja se pueden observar las fotografías de cada placa cromatográfica en FR, eluidas en un sistema (Agua 5–5 Acetonitrilo) y posterior a esto se visualizaron en un sistema de luz UV. Estas fracciones corresponden a la segunda columna que lleva por clave SpRTR7C1. Se muestran las homologías que hay entre las fracciones, en la fracción 64 (Figura 30) se observa una solitaria mancha azul ligeramente visible, a una onda de longitud corta. Por otro lado, nos encontramos que a una longitud de onda corta se observa que las manchas quedaron apenas encima por el punto de aplicación, con una intensidad mayor en las fracciones 58, 59, 60 y 61 y muy tenues en la 62, 63 y 64. Una vez revelada la placa, se mostró un grupo de manchas en las fracciones 58, 59, 60, 61, 62 y 63, muy ligeramente en la fracción 63 pero aun así se hace presente.



**Figura 29.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 58–64. Sistema 5–5 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) Onda larga, B) Onda corta, y C) Revelada con sulfato sérico amoniacal. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD).

### B) Perfil químico en CCF FR de las fracciones 57 a 64

Continuando con las fracciones se muestran las fotografías donde podemos observar cada placa cromatográfica, en FR, en un sistema de elución 7-3 (Agua - Acetonitrilo), para después ser visualizadas en una cámara de luz UV. Como podemos observar en las imágenes, son fracciones con un menor contenido químico, a una longitud de onda larga podemos observar un grupo de manchas muy parecidas, todas se quedaron en la parte superior de la placa (Figura B), se observan con mayor presencia en las fracciones 57→61 y en la 61 y 62 vemos como se observan muy ligeramente.

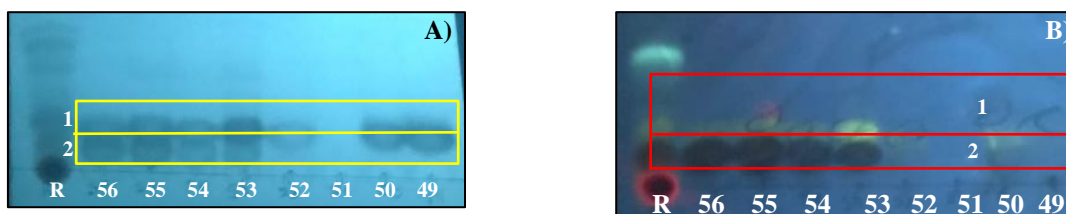


**Figura 30.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 57-64. Sistema 7-3 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo.

A) Onda larga y B) Onda corta. R= Referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD),

### C) Perfil químico en CCF FR de las fracciones 49 a 56

A continuación, se muestran las imágenes de cada placa cromatográfica, en FR, eluido en un sistema Agua 6-4 Acetonitrilo, donde posterior a esto se visualizaron en un sistema de luz UV. Se observa en las imágenes, las fracciones 49→56 tienen una homogeneidad en cuanto su contenido químico, las manchas comienzan a visualizarse por encima del punto de aplicación, en las cuales se alcanzan a ver dos grupos diferentes a pesar de estar de manera muy estrecha, en el grupo 1 se observa manchas de color amarillo, fracciones 50 a la 56 (Figura B) y en la parte inferior se encuentran otro grupo con manchas en color verde de la fracción 51 a la 56 (Figura A).



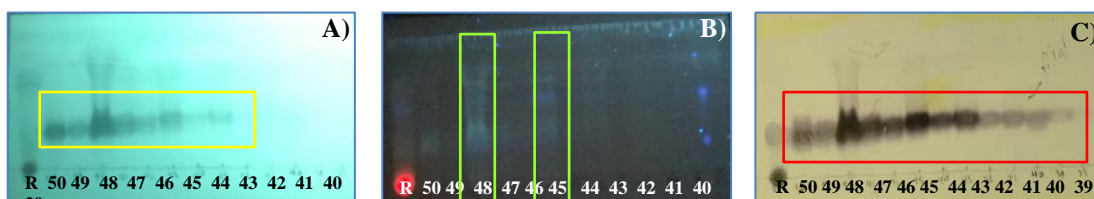
**Figura 31.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 56-49. Sistema 6-4 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A)

Onda corta y B) Onda larga. R= referencia extracto (mezcla SpAcOEt/SpD).

### D) Perfil químico en CCF de las fracciones 39 a 50

Se muestran las imágenes de las placas cromatográficas de las fracciones 39 a 40, que fueron separadas a partir de un sistema de elución 6-4 Agua-Acetonitrilo (Figura A, B y C). El perfil

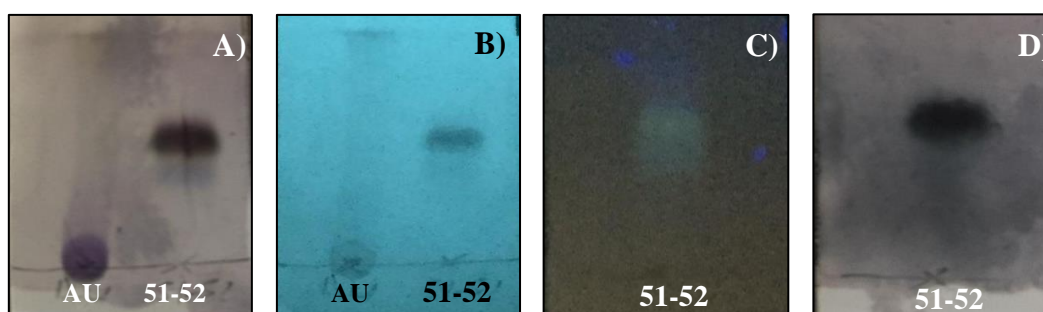
de corrimiento de manchas, indica diferencias y similitudes entre algunas de las fracciones. Por ejemplo, en la imagen A se presenta un grupo de manchas de la fracción 43 a la 50 vista a una longitud de onda larga; pero cuando se revela la placa con sulfato cérico amoniacal todas estas fracciones en cierto punto comparten por lo menos una mancha como se observada en la Figura C. Cada una de las fotos, muestra las similitudes que hay entre las fracciones, y se observa que las manchas de las fracciones 48, y 45 son más, indicando un mayor contenido químico.



**Figura 32.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 39–50. Sistema 6–4 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) Onda corta, B) Onda larga C) Revelada con sulfato sérico amoniacal. R= extracto (mezcla SpAcOEt/SpD).

#### E) *Perfil químico en CCF de las fracciones 51 a 52*

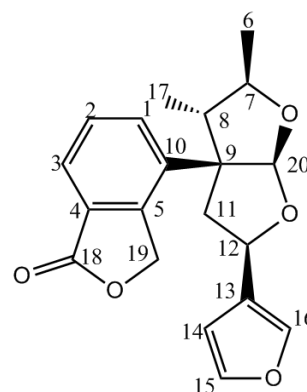
En la reunión 5 (F: 51–52) se logró observar un compuesto puro a partir de un sistema de elución 7–3 Agua-Acetonitrilo, el cual fue comparado con el ácido ursólico, este fue enviado a HPLC junto con otras fracciones de la columna 2 puesto que a simple vista parecen que es un compuesto puro. Se visualiza una macha única.



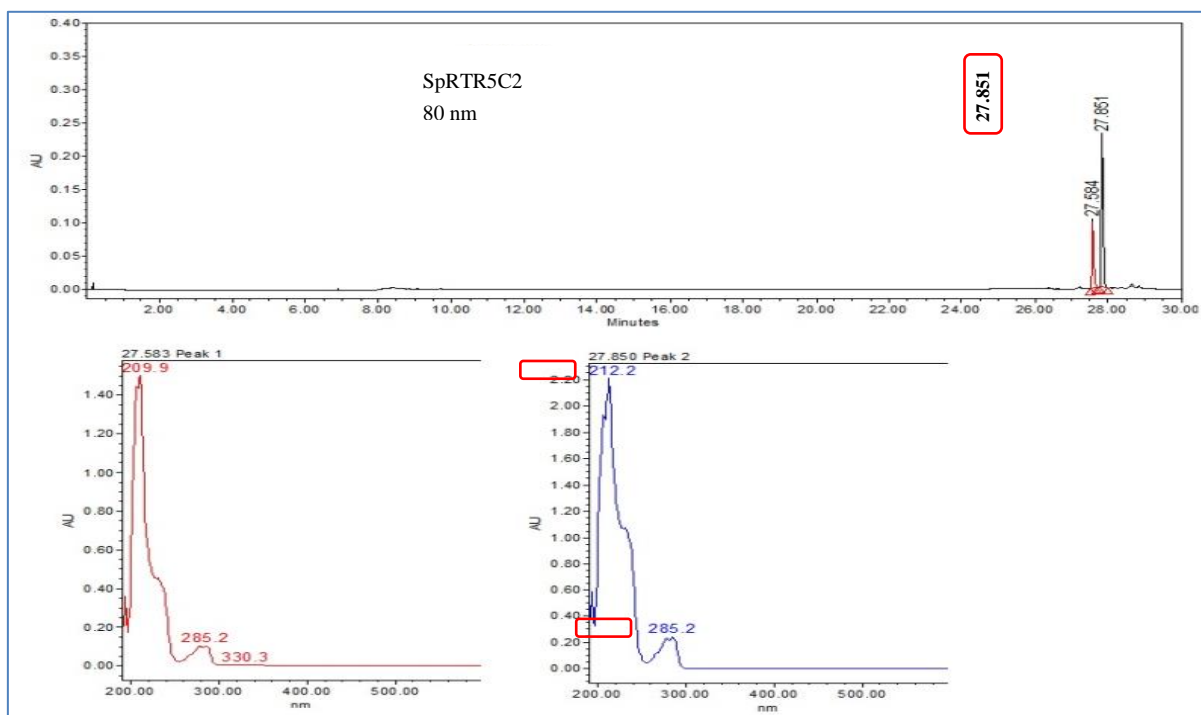
**Figura 33.** CCF en FR vista en luz UV, Fracciones: 51–52. Sistema 7–3 H<sub>2</sub>O/Acetonitrilo. A) F: 51–52 y ácido ursólico, B) F: 51–52 y AU, onda corta C) F: 51–52 onda larga, y D) F: 51–52 Revelada con sulfato sérico amoniacal.

#### 9.4. Identificación del compuesto, rhiacophilina en la fracción SpRTR5C2

Habiéndose comprobado la actividad antiinflamatoria en *Salvia polystachya*, se desarrolló el método por HPLC para el análisis de algunas fracciones, donde se muestra el aislamiento de un es un diterpeno seco-clerodano aromático llamado rhiacophilina. Los datos de HPLC mostraron un tiempo de retención de 27.8 min, con espectro de UV  $\lambda_{nm} = 212.2$  y  $285.2$  señales características para diterpenos (Maldonado et al., 2000). A la fracción SpRTR5C2, se le realizó un análisis de HPLC, donde se observó un compuesto con un tiempo de retención 26.06 min, con un espectro de UV  $\lambda_{nm} = 209.9$  y  $301.8$  señales características para diterpenos del tipo neo-clerodano (Figura 36). La RMN de una y dos dimensiones, indico la presencia de un diterpeno del tipo seco-clerodano (Figura 35), como los que describió del Carmen Fernández en 1991, este compuesto aún no ha sido reportado para esta especie, así como no se cuentan reportes acerca de su actividad antiinflamatoria.



**Figura 34.** Estructura química de la rhiacophilina.



**Figura 35.** Cromatograma de SpRTR5C2 en HPLC a 280 nm.

---

## 9.5. *S. mexicana* y *S. polystachia* en edema del pabellón auricular-inducido con TPA

El éster de forbol, TPA, provocó un edema del pabellón auricular de 13.76 mg, dato que fue tomado como máximo de inflamación. El AINES utilizado como control positivo, la INDO a 1 mg/or induce una reducción de la inflamación hasta el valor de 2.7 mg, lo que representa una inhibición del 80 %, que fue estadísticamente diferente al grupo con sólo TPA (\* $p < 0.05$ , Cuadros 7 y 8).

### 9.5.1. *Salvia mexicana*

En la tabla 7, se puede observar que cualquiera de los 3 extractos de esta especie medicinal, fue capaz de disminuir significativamente (\* $p < 0.05$ ) el edema del pabellón auricular, cuando son comparados con el grupo con TPA, observándose que los más activos fueron el SmH y SmD con una inhibición de más del 80 %, y en menor nivel el SmAcOEt.

---

**Cuadro 7.** Actividad antiinflamatoria de los extractos de SmH, SmD y SmAcOEt en un modelo de edema auricular en ratón inducido con TPA.

Tratamiento (1mg/or)	Edema (mg) Prom. $\pm$ DE	Inhibición del edema (%)
VEH	13.780 $\pm$ 1.410	--
INDO	2.270 $\pm$ 0.76*	80.23
SmH	2.417 $\pm$ 1.114*	82.43
SmD	2.400 $\pm$ 1.355*	82.55
SmAcOEt	5.400 $\pm$ 1.507*	60.75

---

\* $p < 0.05$  en comparación con el grupo VEH= grupo que no recibió tratamiento antiinflamatorio y como vehículo acetona.

---

### 9.5.2. *Salvia polystachia*

Los extractos de diferente polaridad de mexicana *S. polystachia*, disminuyen el edema provocado por TPA, todos los datos fueron estadísticamente significativos en comparación con el grupo VEH ( $*p < 0.05$ ), en el cuadro 8 se puede observar que el más activo con un valor de inhibición del 80 % fue el extracto SpD.

**Cuadro 8.** Actividad antiinflamatoria de los extractos de SpH, SpD y SpAcOEt en un modelo de edema auricular en ratón inducido con TPA.

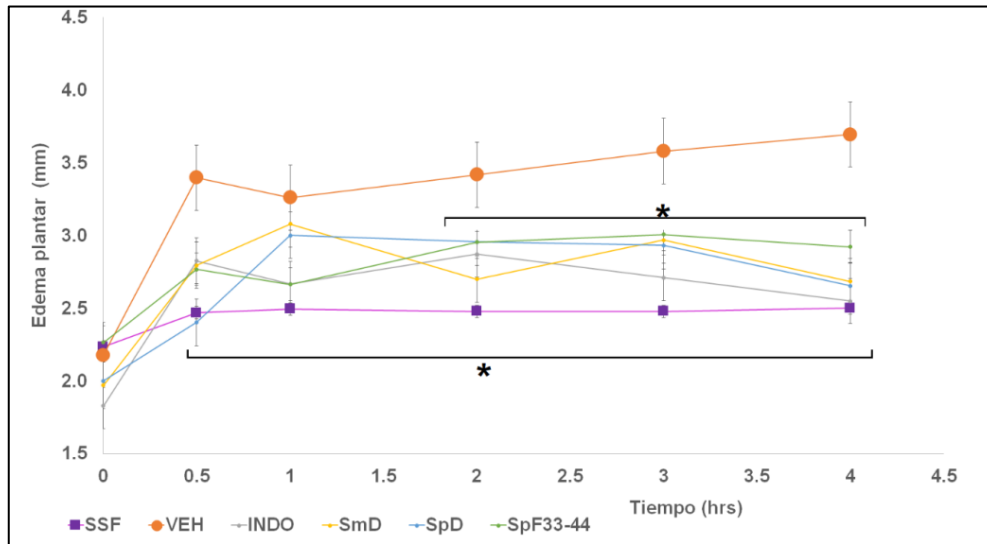
Tratamiento (1mg/or)	Edema (mg) Prom. $\pm$ DE	Inhibición del edema (%)
VEH	13.760 $\pm$ 1.410	--
INDO	2.270 $\pm$ 0.756*	80.23
SpH	4.933 $\pm$ 1.725*	64.14
SpD	1.650 $\pm$ 0.644*	88.00
SpAcOEt	4.933 $\pm$ 1.136*	64.14

$*p < 0.05$  en comparación con el grupo TPA, que sólo recibió como vehículo acetona.

### 9.6. Efecto de extractos y fracción, seleccionadas, en el modelo de edema plantar

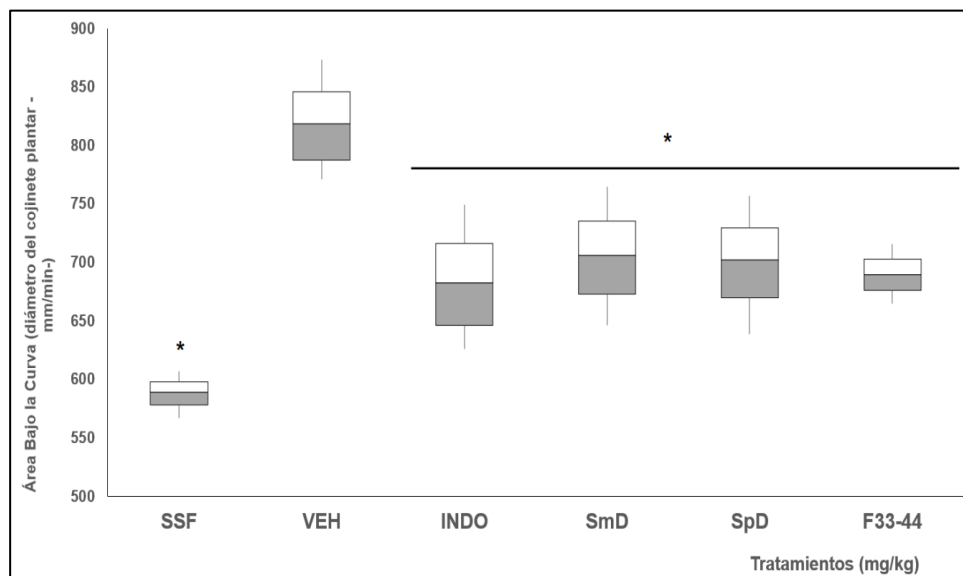
En el modelo de edema plantar, se pudo observar que la carragenina al 4 %, fue capaz de incrementar el nivel de inflamación del cojinete plantar a partir del minuto 30 después de su aplicación, este efecto se mantuvo a lo largo de las 4 h de observación, en el grupo que sólo recibió oralmente Tween 20 al 1 % (VEH, ●); este comportamiento fue significativamente diferente a los animales que recibieron SSF plantar en lugar de carragenina (■,  $*p < 0.05$ , **Grafica 1**).

En la misma gráfica 1, se muestra el comportamiento de la inflamación en los grupos de animales que recibieron INDO, el antiinflamatorio no-esteroidal y los tratamientos derivados de *S. mexicana* (SmD, ●) y de *S. polystachia* (SpD ● y SpDF33–44●). Se puede observar que el edema plantar en los 4 grupos, tienden a incrementar a los 30 min, a partir de este punto el edema se mantiene a lo largo de las horas y no llega a los niveles del VEH; el análisis estadístico indica una diferencia significativa con este grupo y los tratamientos experimentales, a partir de las dos horas ( $*p < 0.05$ ).



**Gráfica 1.** Efecto del extracto de diclorometano de *S. mexicana* (SmD), de *S. polystachia* (SpD) y de la fracción de ésta (SpF33–44), sobre el edema del cojinete plantar-inducido con carragenina, evaluado a lo largo de 4 horas. ANOVA, post-prueba Dunnet (n=6, promedio  $\pm$ DE, \* $p \leq 0.05$ ).

En la gráfica 2, se puede observar el área bajo la curva (ABC) del diámetro articular (mm/min). En ratones que sólo recibieron SSI el valor es significativamente menor que el grupo VEH (\* $p < 0.05$ ). La INDO, los extractos SmD y SpD; así como la fracción SpF33–44 fueron capaces de disminuir la inflamación inducida por la administración intra-plantar de carragenina, también significativamente en comparación con el grupo de daño (VEH, \* $p < 0.05$ ).

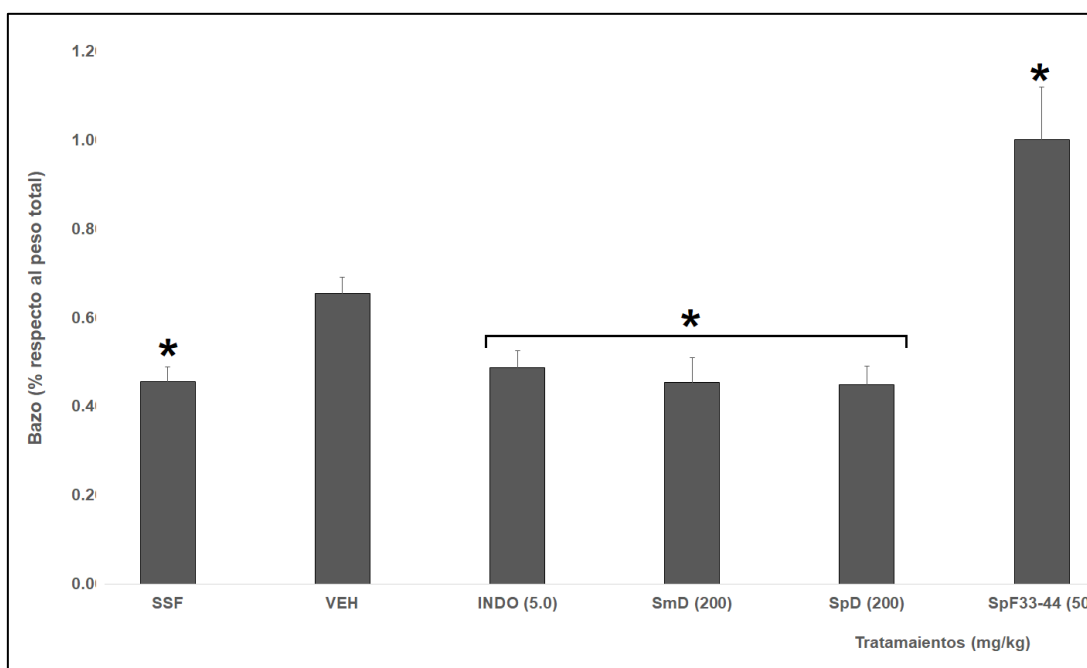


**Gráfica 2.** Área bajo la curva (ABC), efecto del extracto de diclorometano de *S. mexicana* (SmD), de *S. polystachia* (SpD) y de la fracción de ésta (SpF33-44), sobre el incremento en el diámetro del cojinete plantar-inducido con carragenina. ANOVA, post-prueba Dunnet (n=6, promedio  $\pm$ DE, \* $p < 0.05$ ).

---

### 9.7. Efecto de extractos y fracción, seleccionadas sobre el bazo de ratones con edema plantar

En la gráfica 3, se muestra que la administración de carragenina en el cojinete plantar, provocó un incremento en el porcentaje de peso del bazo (0.65 %) respecto al total del animal (VEH), mientras que aquel grupo de ratones que sólo recibieron en la pata SSF, tienen un porcentaje de 0.45 %, ambos datos fueron estadísticamente diferentes ( $*p < 0.05$ ). La administración oral de INDO, de SpD y de SmD, disminuyeron significativamente el valor respecto al grupo VEH ( $*p < 0.05$ ), mientras que la fracción provocó el efecto contrario al aumentar significativamente el porcentaje ( $*p < 0.05$ )



**Gráfica 3.** Porcentaje del bazo respecto al peso total del ratón con edema plantar inducido con carragenina en los grupos utilizados.  $* p < 0.05$  en comparación con el VEH.



---

## 10. DISCUSIÓN

Dentro de la familia Lamiaceae, el género *Salvia* es el más abundante, la mayor diversidad se encuentra en las zonas montañosas de México, a sus especies se les considera de enorme potencial económico, por sus propiedades culinarias, ornamentales y medicinales (Olvera *et al.*, 2017). En este último término, son utilizadas para múltiples problemas médicos, de las cuales se destacan sus propiedades como antiinflamatorios, de los que se hace referencia de uso contra “los golpes”, “lavar heridas”, “daño en la piel”, “refrescantes”, “calentura”, “inflamación del estómago”, “fuegos” que son causantes de lesiones dérmicas como granos, salpullido, entre otros. Ejemplos de especies, que en México se utilizan para estos fines son: *S. coccinea* Juss, *S. elegans* Valh, *S. fulgens* Cav, *S. hispánica* L, *S. lavanduloides* Kunth, *S. leucantha* Cav, *S. microphylla* Kunt, *S. misella* Kunt y *S. polystachya* Ort (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana 2009 <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/>, consultada el 01 de junio 2022). Y como se ha mencionado, las especies del género *Salvia* poseen dicha acción, que ha sido atribuida a la presencia de diferentes metabolitos secundarios como terpenos, (Ramírez-Dávalos, N. *et al.*, 1999) compuestos fenólicos y flavonoides, (Argumendo-Delira, R., Parra-Delgado H. *et al.*, 2003) los cuales tienen la propiedad de modificar la biosíntesis de eicosanoides, así como prevenir la agregación plaquetaria (Bradley Eve, E., Greenspan P. *et al.*, 2008). Como en el caso de *S. hierosolymitana* donde evaluaron los extractos de éter de petróleo, cloroformo, y metanol en un modelo de inhibición del edema de oreja inducido por aceite de crotón en ratón, en este sentido se hace hincapié en que el TPA es un éster de forbol que forma parte de la constitución química de dicho aceite. Todos los tratamientos disminuyeron significativamente el edema. El análisis químico indicó la presencia de clorofilas y lípidos, y de forma destacable triterpenos derivados del ursano y oleanano; además de ácidos fenólicos principalmente ácido rosmarínico (Accame *et al.*, 2002). Recientemente, se reportó el efecto antiinflamatorio de otra especie mexicana, *S. lavanduloides*, cuyo extracto hexánico y una fracción mostraron la mayor actividad antiinflamatoria con aproximadamente el 60% de inhibición del edema. Mientras que dos de los compuestos aislados de esta planta salviandulin A (terpeno) and eupatorin (flavonoide), tuvieron efecto inhibitorio del edema en un 70 y 72% (González-Cortazar *et al.*, 2022).

---

*S. polystachya* junto con *S. mexicana* fueron objeto de estudio del presente trabajo y se evaluó su actividad antiinflamatoria, utilizando dos ensayos farmacológicos ampliamente referidos para tal fin, el de edema del pabellón auricular de ratón-inducido con TPA y el de edema plantar con carragenina.

El TPA es un éster de forbol, que se deriva de especies diferentes de plantas, principalmente de aquellas de la familia Euphorbiaceae. Estas sustancias inicialmente se mostraron como promotores de tumores en la piel de roedores, pero además poseen otras actividades biológicas, actuando sobre la diferenciación celular, por ejemplo. Posee similitud con la proteína cinasa de serina/treonina llamada PKC, y algunos estudios han mostrado que esta enzima es un receptor para el TPA y por lo tanto es capaz de estimularla. Así que la activación de dicha proteína forma parte del mecanismo de acción de TPA, y conduce a la degradación de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato generando IP3 (inositol 1, 4, 5-trifosfato) y DG (diacilglicerol). IP3 incrementa  $Ca^{++}$  intracelular y el DG se dice es capaz de imitar las acciones de TPA (Radaskiewicz *et al.*, 2020). Esta prueba biológica, es referida ampliamente para la evaluación inicial de especies de plantas medicinales en todo el mundo, desde extractos, fracciones y hasta compuestos puros (González-Cortazar *et al.*, 2022; Monterrosas-Brisson *et al.*, 2019 y Porras-Dávila *et al.*, 2021).

El ensayo de carragenina se utiliza en la biología experimental, con la finalidad de provocar inflamación local de diferentes formas, una de ellas sobre el cojinete plantar de roedores (Posadas *et al.*, 2004) y también se usa de manera recurrente para la evaluación de productos derivados de plantas curativas (Paschapur *et al.*, 2009; Fatima *et al.*, 2021, Shaikh *et al.*, 2015). La carragenina es el nombre genérico que se le da a una familia de polisacáridos que forman gel, los cuales se obtienen de especies de algas marinas rojas, de la clase Rhodophyceae (Van de Valde *et al.*, 2002). La administración local de carragenina provoca la liberación de mediadores en la zona, entre ellos la histamina, serotonina y bradicinina, que son las primeras sustancias que se detectan en la fase temprana de la inflamación por este polisacárido. Las prostaglandinas, aumentan la permeabilidad vascular y son detectables en la fase tardía, además se detectan citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6; además se ha observado incremento de mediadores pro-oxidantes (Necas y Bartosikova 2013).

---

En el presente trabajo, se utilizó al edema del pabellón auricular con TPA para realizar un tamizaje de extractos de diferente polaridad de dos plantas mexicanas, que son usadas por la comunidad de San Juan Tlacotenco, en Tepoztlán Morelos, como son *S. mexicana* y *S. polystachia*, y con ello seleccionar los tratamientos para el modelo de edema plantar con carragenina. Fueron evaluados los extractos hexánico, diclorometano y de acetato de etilo. Se observó que ambas plantas poseen actividad antiinflamatoria en ambos ensayos, lo que va de acuerdo con su uso tradicional.

La separación química de *S. polystachia* llevó al aislamiento y elucidación estructural de rhyacophilina, el cual es un diterpeno tipo neo-clerodano que ya ha sido descrito para este género y fue aislado de la especie *Salvia rhyacophila* (Ortega y Maldonado 1993), pero no ha sido reportada su actividad biológica.

Este es el primer trabajo relacionado con el efecto antiinflamatorio de ambas especies, y que las coloca como valiosas para continuar con la investigación en modelos farmacológicos más finos que lleven a tratar de definir el modo de acción por el cual actúan sus productos, pero además de manera importante llevar a cabo la separación química de los componentes más activos, además de la rhyacophilina aislada y purificada en el presente proyecto. Este compuesto es un diterpeno que previamente se ha aislado de otras especies del mismo género, *S. reflexa* y *S. rhyacophila* y del cual es necesario investigar su actividad relacionada con la cascada de eventos de la inflamación (del Carmen *et al.*, 1991).

---

## 11. CONCLUSIONES

Los resultados aquí definidos, tanto en las pruebas farmacológicas y con los análisis del área de química, para *S. polystachya* y *S. mexicana*, es posible concluir con lo siguiente:

- ✓ Las dos especies de *Salvia* presentaron diferencia estadística cuando se aplicaron tópicamente en el modelo de TPA una dosis de 1mg/oreja.
- ✓ El extracto de diclorometano de ambas especies, *S. polystachya* y *S. mexicana*, poseen el mayor efecto antiinflamatorio en la prueba de TPA, con 88% y 82% de inhibición del edema para SpD y SmD, respectivamente. La reunión SpRTR7C1 de SpD, también inhibe el edema del pabellón auricular.
- ✓ Ambos extractos de diclorometano, SpD, SmD y además SpAcOEt, inhiben la inflamación plantar-inducida con carragenina, durante las 4 horas de evaluación siendo SpD el de mayor efecto.
- ✓ Se logró aislar de *S. polystachya* el diterpeno neo-clerodano llamado rhyacophilina.

---

## 12. PERSPECTIVAS

Probar la actividad antiinflamatoria de rhyacophilina en los modelos de edema auricular inducido por TPA y edema plantar inducido por carragenina con ratón.

Seguir con el estudio químico bio-dirigido de *S. mexicana* con la finalidad de encontrar compuestos con actividad antiinflamatoria.

---

### 13. REFERENCIAS

- Abbas** AK, Lichtman AH, & Pillai S, (2022). Inmunología celular y molecular. **Elsevier Health Sciences**.
- Abd-Allah** AAM, El-Deen, NAMN, Mohamed, WAM & Naguib FM, (2018). Papel de los mastocitos y citocinas proinflamatorias en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto de semillas de uva en un modelo de rata de edema de pata inducido por carragenina. **Revista iraní de ciencias médicas básicas**, 21 (1), 97.
- Accame**, MEC, Hernández-Agero TO, & del Fresno AMV, (2002). Salvia. Fitoquímica, farmacología y terapéutica. **Farmacología profesional**, 16(7), 60-64.
- Adimcilar** V, Kalaicioğlu Z, Aydoğdu N, Dirmenci T, Kahraman A & Erim, FB (2019). Rosmarinic and carnosic acid contents and correlated antioxidant and antiabetic activities of 14 Salvia species from. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, 175, 112763.
- Aguillón** JC, Cruzat CA, Contreras LJ, Dotte GA, Pesce RB, Aravena MO, Salazar AL, Catalán MD, Abello CP, Aguirre DA, Llanos MC & Cuchacovich TM, (2005). Artículo de Revisión: Terapias emergentes en artritis reumatoide. **Revista Médica Chile** 133:969-976.
- Amabeoku** GJ, Eagles P, Scott G, Mayeng I & Springfield E, (2001). Analgesic and antipyretic effects of *Dodonea angustifolia* and *Salvia Africana-lutea*. **J Ethnopharmacosl**, 7(2-3): 117-24
- Argumendo** Delira R, Parra-Delgado H, Ramírez Apan M, Nieto Camacho A & Martínez Vázquez M, (2003). Aislamiento y transformación químicas de algunos triterpenos antiinflamatorios de *Salvia mexicana* de *Salvia mexicana* L. var. *Benth* menor. **Revista de la Sociedad Química de México**, 47(2), 167-172.
- Bannwarth** B, (2006). Tratamientos antiinflamatorios. Situación de los AINE clásicos y de los coxibs. **Tratado de Medicina** 10:1-6
- Barreno** PG, (2008). Inflamación. **Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, 102(1), 91-160.
- Bautista** E, Ortiz-Pastrana N, Pastor-Palacios G, Montoya-Contreras A, Toscano, RA, Morales-Jiménez J & Ortega A. (2017). Los diterpenoides de neo-clerodano de

- 
- Salvia polystachya estimulan la expresión de los componentes de la matriz extracelular en los fibroblastos dérmicos humanos. **Revista de productos naturales**, 80 (11), 3003-3009.
- Benrezzouk R**, Terencio MC, Ferrandiz ML, Hernandez-Perez M, Rabanal R & Alcaraz MJ, (2001) Inhibition of 5-lipoxygenase by the natural anti-inflammatory compound aethiopinone. **Inflammas**, 50(2):96-101.
- Bordés Gonzales R**, Martínez Beltrán M, García Olivares E & Guisado Barrilao R, (2010) EL PROCESO INFLAMATORIO. **Revista: Enfermería**. Pp: 1-4
- Bralley Eve E & Greenspan O**, (2008) Topical anti-inflammatory activity of Polygonum cuspidatum extract in the TPA model of mouse ear inflammation. **Journal of inflammation**, 5 (1), 1-7.
- Brisson, BNM**, (2008). Actividad antiinflamatoria y antiacetilcolinesterasa de Salvia elegans Vahl propagada vegetativamente y desarrollada en diferentes intensidades luminosas, (Tesis de maestría), **Centro de Desarrollo de Productos Bióticos**, IPN. Yauatepec Mor.
- Calzada F**, Yopez - Mulia L, Tapia - Contreras A, Bautista E, Maldonado E & Ortega A, (2010). Evaluación de la actividad antiprotozoaria de diterpenos de tipo neoclerodano de Salvia polystachya contra Entamoeba histolytica y Giardia lamblia. **Investigación en fitoterapia: una revista internacional dedicada a la evaluación farmacológica y toxicológica de derivados de productos naturales**, 24 (5), 662-665.
- Cannell RJ** (Ed.). (1998). Natural products isolation (Vol. 4). **Springer Science & Business Media**.
- Croxtall JD**, Choudhury Q & Flower RJ, (2000). Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. **British journal of pharmacology**, 130(2), 289-298.
- Cui H**, Zhang X, Zhao C & Lin L, (2015). Antimicrobial activity and mechanisms of Salvia sclarea essential oil. **Bot. Stud**, vol. 56, no 1, p. 16.

- 
- Dávila** AP, Villaseñor RL, Medina LR, Ramírez RA, Salinas TA, Sánchez-Ken J & Tenorio LP, (1993). Flora de Valle de Tehuacán–Cuicatlán. Instituto de Biología, UNAME, México, D.F. 195 p.
- Del Carmen** Fernández, M, Esquivel B, Cárdenas J, Sánchez, AA, Toscano RA, & Rodríguez-Hahn L, (1991). Clerodane y diterpenoides aromáticos seco-clerodane de salvia rhyacophua. **Tetraedro**, 47 (35), 7199-7208.
- Fatima**, H, Shahid M., Jamil A. & Naveed M. (2021). Therapeutic Potential of Selected Medicinal Plants Against Carrageenan Induced Inflammation in Rats. *Dose-response: a publication of International Hormesis Society*, 19(4)
- Fernández** ICG, (2005) Actividad de doce plantas nativas guatemaltecas contra *Spotothrix schenkckii*.
- Fernández** NR, Rodríguez JC, Arreguín SML, y Rodríguez JA, (1998) Listado Florístico de la cuenca del río Balsas, México. **Polibotánica** 9:1-151
- Filippi** MD, (2016). Mecanismo de diapédesis: importancia de la vía transcelular. Avances en inmunología, 129, 25-53.
- Fye** KH. (2000). Nuevos tratamientos para la artritis reumatoidea; drogas antirreumáticas de acción lenta disponibles y prometedoras. **Revista Cubana de Medicina**. 39:180-189
- Gábor** M, (2003). Modelos de inflamación aguda en el oído. En protocolos de inflamacion. **Prensa de Humana** (pp. 129-137).
- Gad** HA, El-Ahmady SH, Abou-Shoer MI & Al-Azizi MM, (2013). Application of chemometrics in authentication of herbal medicines: a review. **Phytochemical Analysis**, 24(1), 1-24.
- Galeana** FB, Yamazaki MA & Tsuji ÓV, (2003). Eosinófilos: Revisión de la literatura. **Alergia, asma e inmunología pediátricas**, 12(2), 11-17.
- García de Lorenzo** Mateos, López Martínez AJ & Sánchez Castilla M, (2000). Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. **Med. intensiva** (Madrid, Ed. impr.), 353-360.
- Gómez-Rivera** A, González-Cortazar M, Herrera-Ruíz M, Zamilpa A & Rodríguez-López V. (2018) Sessein and isosessein with anti-inflammatory, antibacterial and



- 
- antioxidant activity isolated from *Salvia sessei* Beth. **Journal of ethnopharmacology** 217, 212-219.
- González-Cortazar M**, Salinas-Sánchez DO, Herrera-Ruiz M, Román-Ramos DC, Zamilpa A, Jiménez-Ferrer E, Ble-Gonzales EA, Álvarez-Fitz P, Castrejón-Salgado R & Pérez-García MD. (2022). Eupatorin y Salviandulin-A, con efectos antimicrobianos y antiinflamatorios a partir de hojas de *Salvia lavanduloides* Kunth. *Plantas*, 11 (13), 1739.
- González-Costa M & González AAP**, (2019). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, 18(1), 30-44.
- Guzmán Gómez O**, (2014). Evaluación de la actividad antiinflamatoria y estudios de especies de *Salvia* de Xalapa Veracruz y municipios aledaños.
- Hambleton P, & Miller P**, (1989). Estudios sobre la inflamación de la bolsa de aire de carragenina en la rata. **Revista británica de patología experimental**, 70 (4), 425.
- Hall RV, Murillo PN, Rocha PM & Rodríguez V**, (2001). ANTIINFLAMATORIOS NO ESTERIOIDEOS (AINEs). **Centro de Información de Medicamentos (CIMED)**. 40-43.
- Hernandez-Perez M, Rabanal RM, de la Torre MC & Rodriguez B**, (1995) Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effects of aethiopione, and o-naphthoquinone diterpenoid, and o-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopsis* roots and two hemisynthetic derivatives. **Planta Med**, 61(6):505-9.
- Imanshahidi M, & Hosseinzadeh H**, (2006). Los efectos farmacológicos de las especies de *Salvia* en del sistema nervioso central. **Phytotherapy Research: una revista internacional dedicada a la evaluación farmacológica y toxicológica de derivados de productos naturales**, 20(6), 427-437.
- Jang, HH, Cho, SY, MJ, Kim JB, Lee SH, Lee MY & Lee YM**, (2016). Efectos antiinflamatorios del extracto de *Salvia plebeia* R. Br in vitro y en modelo de ratón inducido por ovoalbúmina. **Investigación biológica**, 49(1), 41.
- Kesimu R, Tanaka K, Tezuka, GONG Y, ZN, LI, JX, BASNET P, & KADOTA, S.** (1998). Estudio comparativo de diecisiete plantas de *Salvia*: actividad inhibidora de la aldosa reductasa de extractos de agua y MeOH y análisis de cromatografía

- 
- líquida-espectrometría de masas (LC-MS) de extractos de agua. **Boletín químico y farmacéutico**, 46 (3), 500-504.
- Koutsoulas A**, Carnecká M, Slanina J, Tóth J & Slaninová I, (2019) Characterization of Phenolic Compounds and Antiproliferative Effects of *Salvia pomifera* and *Salvia fruticosa* Extracts, **Molecules**. 24(16): 2921.
- Kumar V**, Abbas AK, Fausto N & Aster JC, (2014). Robbins y Cotran base patológica de la enfermedad, libro electrónico de edición profesional. **Elsevier ciencias de la salud**. 9na edición.
- Lantzouraki-Dimitra Z**, Tsiaka T, Soteriou N, Asimomiti G, Spanidi E, Natskoulis P, Gardikis K, & Zoumpoulakis (2019) Antioxidant Profiles of *Vitis vinifera* L. and *Salvia triloba* L. Leaves Using High-Energy Extraction Methodologies, **Journal of AOAC International**.
- Lattante R**, (2012). ANATOMIA PATOLOGICA DE LA INFLAMACION CRONICA GRANULOMATOSA. **Facultad de Ciencias Médicas**. UNR. (p. 1-8).
- Laurella SL**, (2017). Resonancia magnética nuclear: Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares.
- León Regal M**, Alvarado Borges A, de Armas García, J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J & Cuesta del Sol J, (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. **Revista Finlay**, 5(1), 47-62.
- Mathew-Steiner SS**, Roy S, & Sen CK, (2021). Colágeno en la cicatrización de heridas. **Bioingeniería**, 8 (5), 63.
- Maldonado E**, & Ortega A, (2000). Polystachynes A-E, cinco diterpenoides cis-neoclerodane de *Salvia polystachya*. **Fitoquímica**, 53 (1), 103-109.
- Martínez M**, (1979) Catalogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo .de Cultura Económica. México. DF
- Mitchell R**, Kumar V, Abbas AK, Fausto N & Aster JC, (2007). **Patología estructural y funcional**. 8va edición.
- Monterrosas-Brisson N**, Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer E, Bahena-Pérez R, Avilés Flores M, Fuentes-Mata M, Martínez-Duncker I. & Gonzales-Cortazar M. (2019). Anti-inflammatory activity of coumarins isolated from *Tagetes lucida* Cav. **Investigación de productos naturales**, 34 (22), 3244-3248.

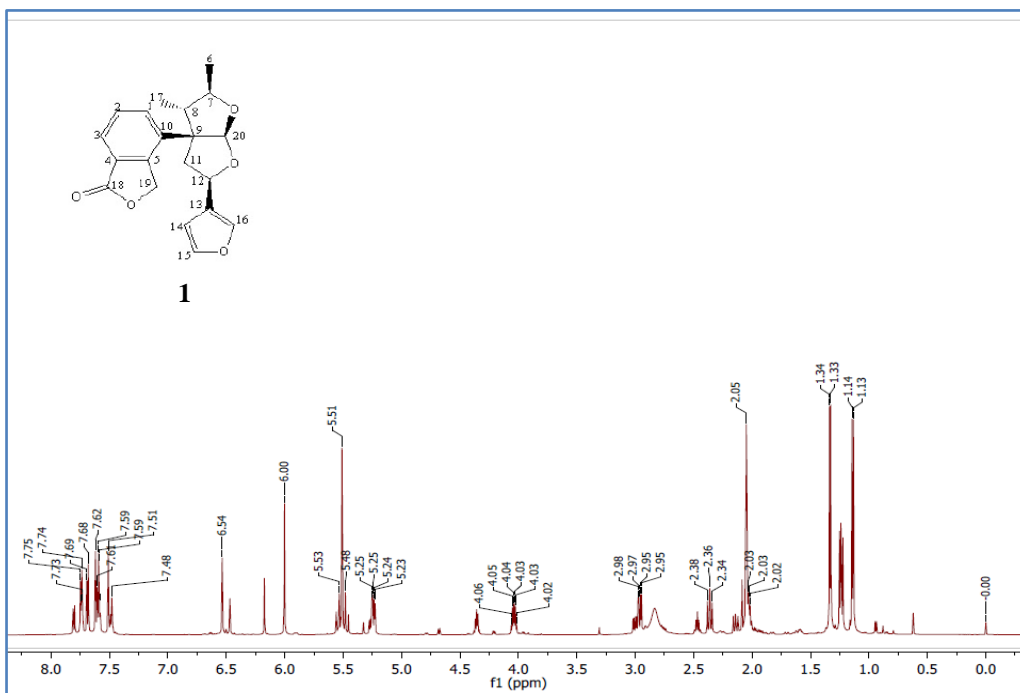
- 
- Morris CJ, (2003).** Edema de pata inducido por carragenina en ratas y ratones. **Protocolos de inflamación**, 115-121.
- Necas, J. & Bartosikova, L. (2013).** Carragenina: una revisión. **Medicina veterinaria**, 58 (6).
- Nourshargh S, Hordijk PL & Sixt M, (2010).** Rompiendo múltiples barreras: motilidad leucocitaria a través de las paredes venulares y el intersticio. **Reseñas de la naturaleza Biología celular molecular**, 11 (5), 366-378.
- Olvera Mendoza EI, Bedolla García BY & Lara Cabrera SI, (2017).** Revisión taxonómica de *Salvia* subgénero *Calospathace* sección *Scorodoniae* (Lamiaceae), endémica de México. **Acta Botánica Mexicana** 118: 7-39).
- Ortega R, Valdés M, Alarcón-Aguilar FJ, Fortis-Barrera Á, Barbosa E, Velázquez C & Calzada F, (2022).** Efectos antihiper glucémicos de *Salvia polystachya* Cav. y sus terpenoides:  $\alpha$ -glucosidasa e inhibidores de SGLT1. **Plantas**, 11 (5), 575.
- Ortega A, Bautista E, & Maldonado E, (2006).** Polystachyne F, un 5, 10-seco-neoclerodane de *Salvia polystachya*. **Boletín químico y farmacéutico**, 54 (9), 1338-1339.
- Ou, Z, Zhao J, Zhu L, Huang L, Ma Y, Ma C & Yi J, (2019).** Anti-inflammatory effect and potential mechanism of betulinic acid on  $\lambda$ -carrageenan-induced paw edema in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 118, 109347.
- Paschapur, MS, Patil, MB, Kumar, R & Patil, SR (2009).** Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de flores macho (inflorescencias) de *Borassus flabellifer* L. en animales de experimentación. **Revista de Investigación de Plantas Medicinales**, 3 (2), 049-054.
- Payá M, Ferrándiz M, Sanz MJ, Bustos G, Blasco R, Ríos JL & Alcaraz MJ, (1993).** Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the Mediterranean coast in mice. **Phytotherapy Research** 7:159:162.
- Porrás-Dávila SL, González-Cortazar M, Jiménez-Ferrer E, Román-Ramos R, Bello-Peralta C, Martínez-Hernández GB, Zamilpa A. & Herrera-Ruiz M, (2021).** Aislamiento, caracterización química y actividad antiinflamatoria de cumarinas, flavonoides y terpenos de *Tagetes lucida*. **Investigación de productos naturales**, 36 (18), 4745-4750.

- 
- Posadas I, Bucci M, Roviezzo F, Rossi A, Parente L, Sautebin L & Cirino G, (2004).** El edema de la pata de ratón inducido por carragenina es bifásico, depende de la edad y el peso y muestra una expresión diferencial de óxido nítrico ciclooxigenasa-2. **Revista británica de farmacología**, 142 (2), 331-338.
- Quiceno JM, & Vinaccia S, (2011).** Artritis reumatoide: consideraciones psicobiológicas. **Diversitas: Perspectivas en Psicología**, 7(1), 27-41.
- Radai JA, da Silva Graciani F, Bernos CR, Leitão MM, dos Santos EP, Oliveira RJ & Kassya CAL, (2018).** Genetic toxicological assessment and anti-arthritic effects of an ethanolic extract obtained from *Salvia lachnostachys* Benth leaf in mice. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 92, 239-244.
- Radaszkiewicz KA, Beckerová D, Woloszczuková L, Radaszkiewicz TW, Lesáková P, Blanářová OV, Kubala L, Humpolíček P, Pachernik J. (2020).** 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate increases cardiomyogenesis through PKC/ERK signaling. **Scientific reports** 10(1) 15922.
- Ramamoorthy TO & Elliot M, (1998).** Lamiaceae de México: diversidad, distribución, endemismo y evolución. In *Diversidad biológica de México: orígenes y distribución*, T. P. Ramamoorthy, R.J. Bye, A. Lot y J. Fa (es). **Instituto de Biología, UNAM, México, D. F.** p. 501-526.
- Ramamoorthy TP, (1984).** Notes on *Salvia* (Labiatae) in Mexico, with three new species. **Journal of the Arnold Arboretum** 65:135-143.
- Ramírez Dávalos N, (1999)** Estudio fotoquímico de *Salvia mexicana* variedad mexicana. **Tesis de licenciatura, facultad de química farmacéutica biológica, Universidad Veracruzana.**
- Ramirez J, Palacios M & Gutiérrez O, (2006)** Evaluation of the antihypertensive effect of *Salvia scutellarioides* in a rat model of hypertension *Colombia Médica*, 37(1), 53-60.
- Ramírez Zea G, Chávez Servia JL, Archundia Garduño E & López Hernández V, (2016).** *Salvias del Estado de México: una perspectiva general.* Instituto de Investigación y Capacitación Agropecuaria, Acuícola y Forestal del Estado de México-**ICAMEX.** Pp 1-79.

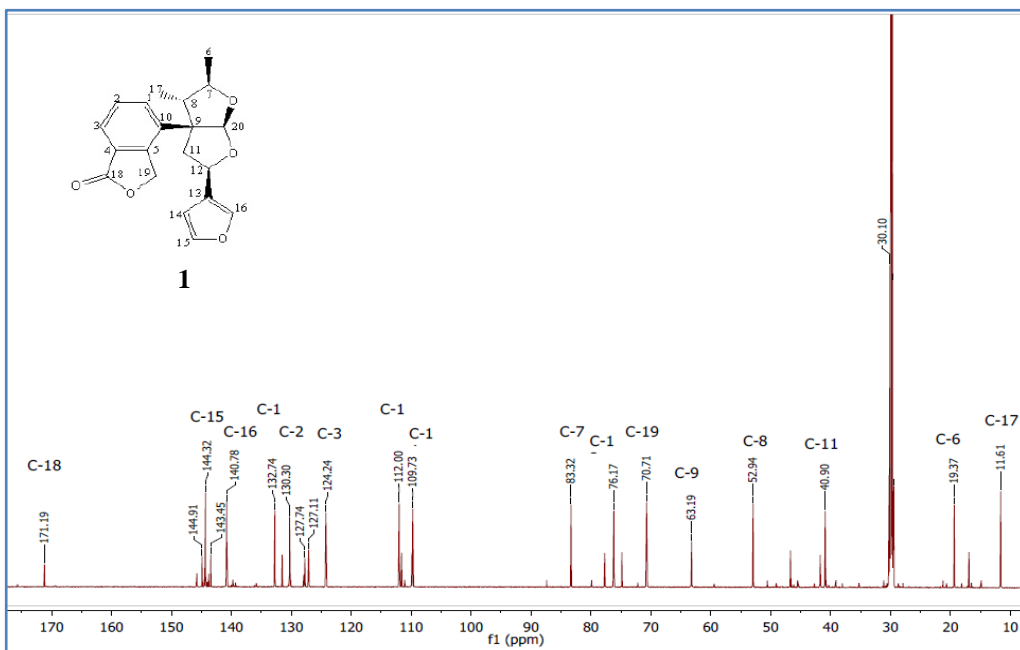
- 
- Rao TS, Currie JL, Shaffer AF, e Isakson PC, (1993).** Evaluación comparativa de la inflamación dérmica inducida por ácido araquidónico (AA) y acetato de tetradecanoilforbol (TPA). **Inflamación**, 17 (6), 723-741.
- Roulier G, (2020)** La inflamación silenciosa (1.<sup>a</sup> edición., p. 17-43). Eslovenia. [https://nirvanalibros.mx/wp-content/uploads/2020/10/La-inflamacion-silenciosa\\_WEB.pdf](https://nirvanalibros.mx/wp-content/uploads/2020/10/La-inflamacion-silenciosa_WEB.pdf)
- Rzedowski GC & Rzedowski J, (2001).** Flora fanerogámica del VALLE DE México. 2a ed. **Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México.**
- Salinas-Sánchez, DO, Herrera-Ruiz M, Pérez S, Jiménez-Ferrer E & Zamilpa A, (2012).** Anti-inflammatory activity of hautriwaic acid isolated from *Dodonaea viscosa* leaves. **Molecules**, 17(4), 4292-4299.
- Salinas-Sánchez, DO, (2013)** ESTUDIO QUIMICO Y FARMACOLOGICO DE *Dodonaea viscosa* y *Serjania scheideana* EN UN MODELO DE ARTRITIS EXPERIMENTAL. [Tesis doctoral] **Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.**
- Samud AW, Asmawi MZ & Sharma JN, (1999).** Anti-inflammatory activity of *Crinum asiaticum* plant and its effect on bradykinin-induced contractions on isolated uterus, *Immunopharmacology* 43, 311–316.
- Schimmer BP & Parker KL, (2006)** Corticotropina; esteroides de la corteza suprarrenal y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y los efectos de las hormonas suprarrenales. **In Las Bases farmacológicas de la terapéutica; undécima edición** (pp. 1597-1612).
- Schmidt RF & Gebhart GF, (2013).** Encyclopedia of Pain. 2<sup>nd</sup> ed. Ed. **SPRINGER.**
- Shaikh, RU, Pund MM, & Gacche RN. (2015).** Evaluation of anti-inflammatory activity of selected medicinal plants used in Indian traditional medication system *in vitro* as well as *in vivo*. *Journal of traditional and complementary medicine*, 6(4), 355–361.
- Sluka KA, Bailey K, Bogush J, Olson R & Ricketts A, (1998).** Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. **Pain** 77: 97– 102.

- 
- Vega Robledo GB, (2008)** Inflamación. *Inmunología para el médico general. Revista Facultad de Medicina UNAM.* Vol. 51.
- Vibrans, H. (2009)** Maleza de México, CONABIO, Disponible en línea: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/lamiaceae/salvia-mexicana/fichas/ficha.htm> Fecha de acceso: 3 abril del 2020.
- Villaseñor RJL, & Espinosa F, (1998).** Catálogo de malezas de México. Universidad Nacional Autónoma de México. **Consejo Nacional Consultivo Fitosanitario.**
- Walker JB, Sytsma KJ, Treutlein J, & Wink M, (2004).** Salvia (Lamiaceae) is not monophyletic: Implications for the systemics, radiation and ecological specializations of Salvia and tribe Mentheae. **American Journal of Botany**, 91; 1115-1125.
- Wendie VHE, (2004).** Inflamación I. **Revista de actualización clínica**, 43(1), 2261-2264.
- Wester P, & Cleßen-Bockoff R, (2007).** Floral diversity and pollen transfer in bird-pollinate Salvia species. **Annals of Botany** 100:1-21
- Winter CA, Risley EA, & Nuss GW, (1962).** Carrageenan induced oedema in hind paw of the rat as an assay of anti-inflammatory drugs. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** 111, 544-547.
- Xiong G, Deng Y, Cao Z, Liao X, Zhang Jun' & Lu H, (2019).** The hepatoprotective effects of Salvia plebeia R. Br. Extract in zebrafish (Danio rerio), **Fish & shellfish immunology**, 95, 399-410.
- Young JM & De Young LM, (1989).** Cutaneous models of inflammation for the evaluation of topical and systemic pharmacological agents, En: *Modern Methods Pharmacology. Pharmacological Methods in the Control of Inflammation* (Chang JY and Lewis AJ eds.), Liss, New York, 215-231.
- Zlatković-Švenda M I, Stojanović RM, Šipetić-Grujičić SB & Guillemin F, (2014).** Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. **Rheumatology international**, 34(5), 649-658.

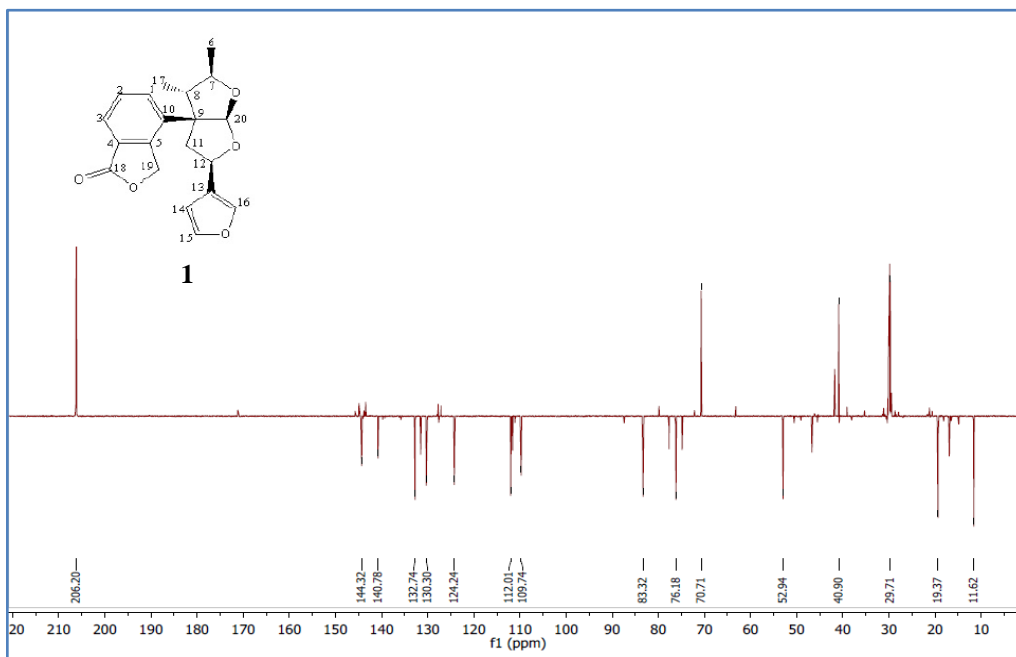
### 13. ANEXOS



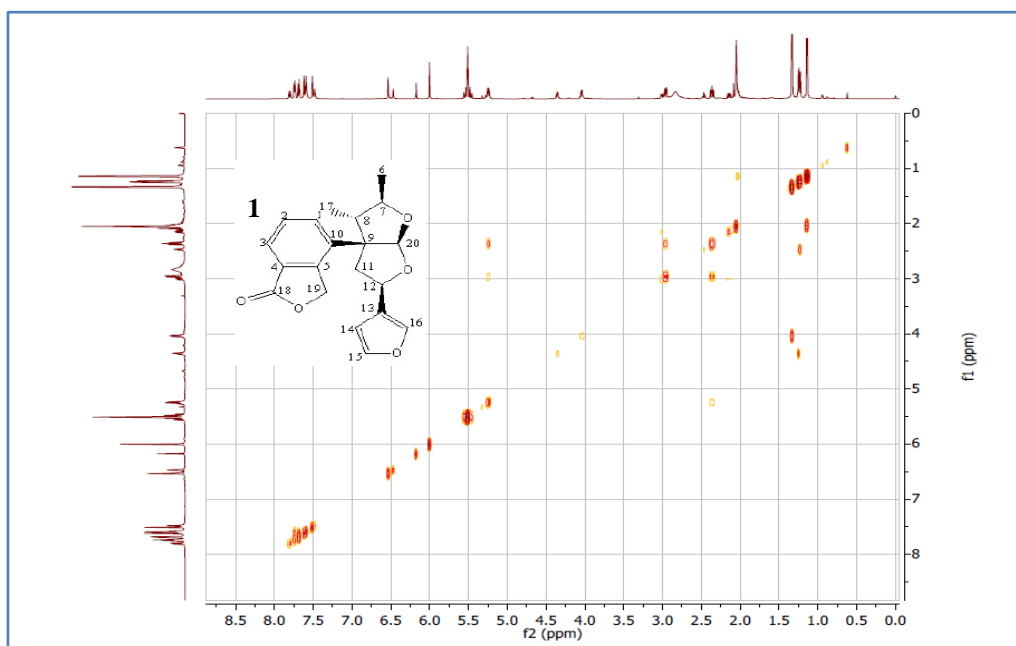
Anexo 1. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 600 MHz) de la rhyacophilina (1).



Anexo 2. <sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 125 MHz) de la rhyacophilina (1).

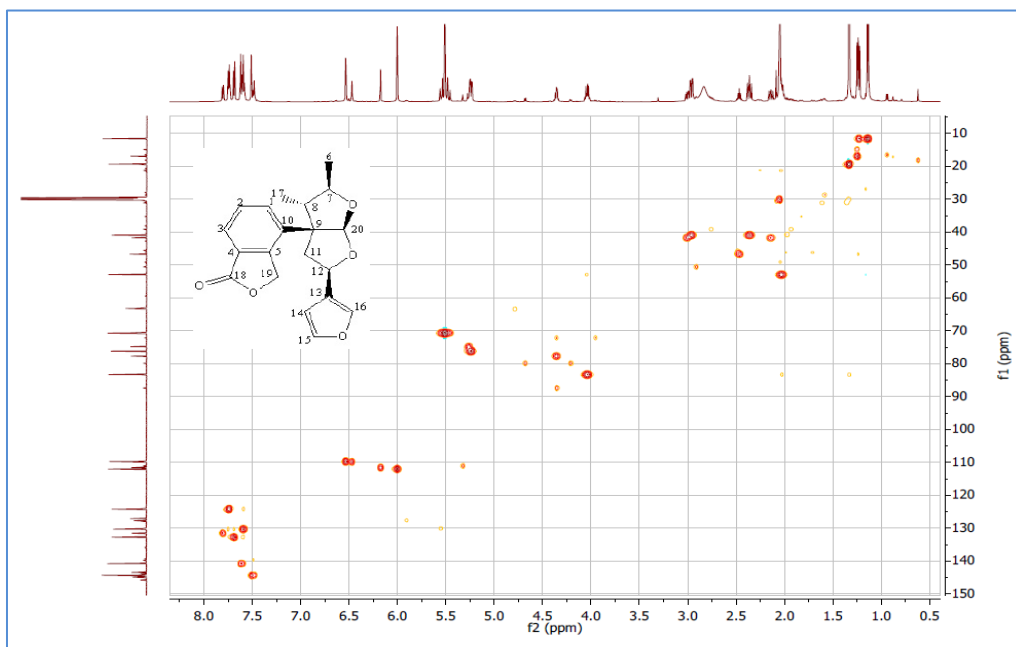


Anexo 3.  $^{13}\text{C}$ -DEPT-RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 125 MHz) de la rhyacophilina (**1**).

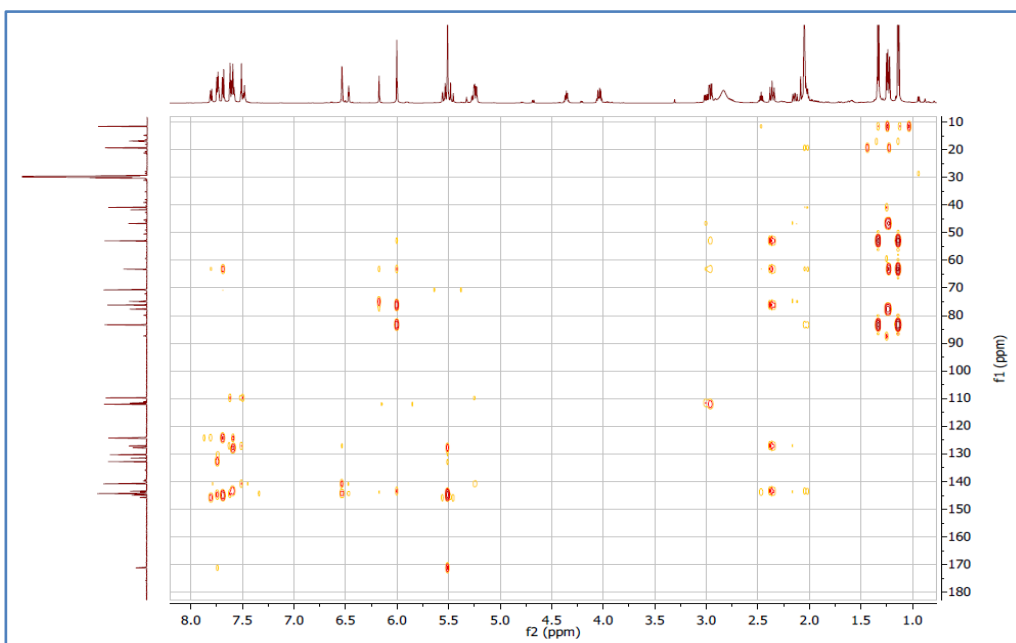


Anexo 4.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 600 MHz) de la rhyacophilina

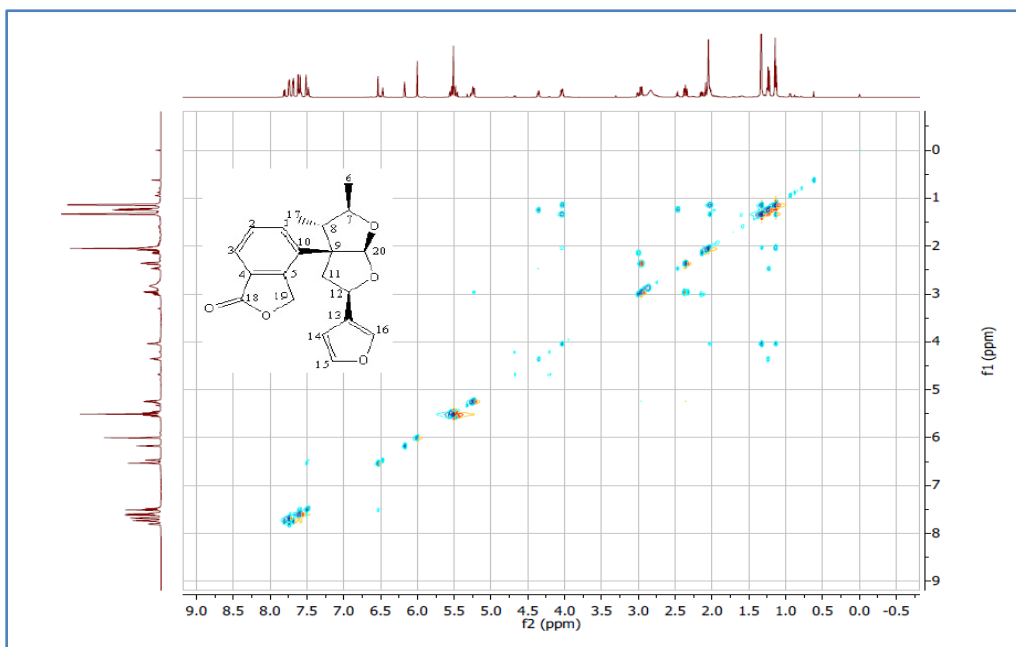




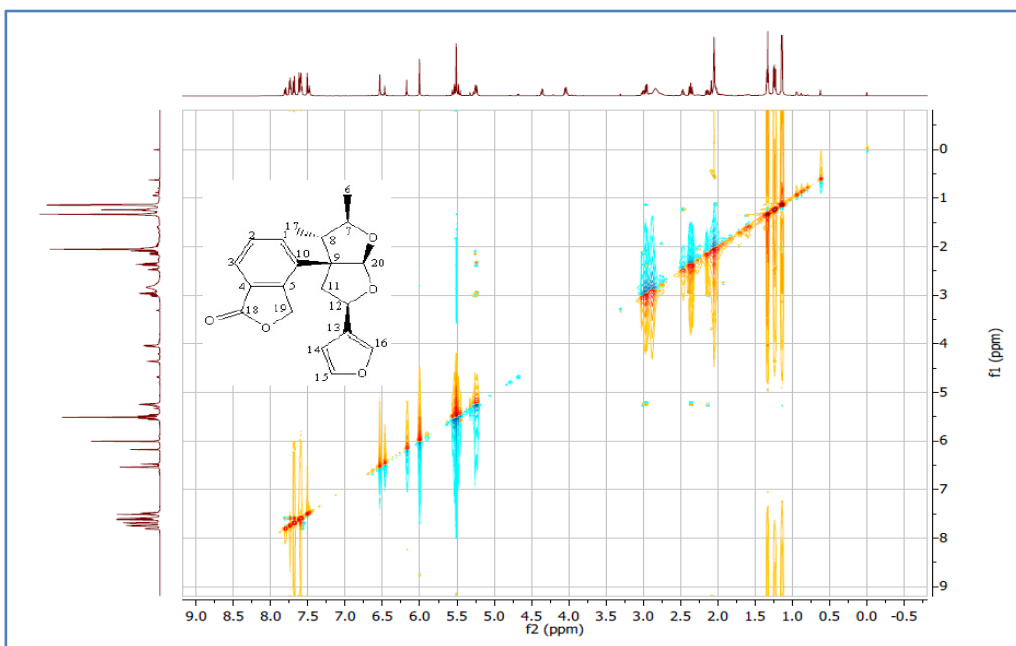
**Anexo 5.**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 600 MHz) de la rhyacophilina (**1**).



**Anexo 6.**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 600 MHz) de la rhyacophilina (**1**).



Anexo 7.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -TOCSY-RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 600 MHz) de la rhyacophilina



Anexo 8.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 600 MHz) de la rhyacophilina (1).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

Escuela de Estudios Superiores del Jicarero

Dirección



El Jicarero, Jojutla, Morelos, 08 de septiembre del 2023

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**PRESENTE.**

Por este conducto comunico a usted, que he revisado el documento que presenta el Pasante de Licenciado en Biología: **C. RAYMUNDO TORRES FLORES**, con la modalidad **Tesis Profesional Por Etapas (ART. 26°)** con el título del trabajo: **ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE *Salvia polystachya* Y *Salvia mexicana* EN MODELOS MURINOS.**

En calidad de miembro de la comisión revisora, expreso la siguiente decisión:

VOTO A FAVOR: \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_

VOTO EN CONTRA: \_\_\_\_\_

NECESITA ARREGLAR O ELIMINAR ALGO: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

Firma

- Presidente:** Dr. Dante Avilés Montes
- Secretario:** Dra. Ofelia Sotelo Caro
- 1º vocal:** Dr. David Osvaldo Salinas Sánchez
- Suplente I:** Mtro. Humberto Flores Bustamante
- Suplente II:** Biól. José Ernesto Gaspar Domínguez
- Suplente III:** Dr. Rodolfo Abarca Vargas
- Suplente IV:** Dr. Jesús Enrique Jiménez Ferrer

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**RODOLFO ABARCA VARGAS** | Fecha:2023-09-08 16:07:23 | Firmante

qHWJS5GBM00+N2iHO588hYcOlxmPp36kZoTG+RvVOTqLISmUORxzYSmkzFv01iaFwJlystldRfi2N9mqXDrJqwhmSVm2GbGe9YEH/JfdF1+5D8QLUQ/1kCB1TPrzq9U1mH RU0Lxc0mZY4eFUE6PKUYUOwlj1k0RtlBW0rr9AHkkjHSIMBdLxgNCEZK++m8mvAwZXWpSf993QZrSVHGwXUwOSTfnnxazKrGxEZOTJYCFRMTBX11fqeTdrnFo8rPQU3SB NDNcoYKeXIZ88BIJNjnlUQ5tPnhqKr6P5AOT+Cu9TFvflhbppNPckeX1ZW55UV4AYPxr59j/mfspHrg==

**DAVID OSVALDO SALINAS SANCHEZ** | Fecha:2023-09-08 16:09:54 | Firmante

AURe9uyr/44+r8TcLeic0C234ObbgQRVMRj4ey++MCUCs/mu6ok2gOoNncyvaqmiDnCee/dzY2BgudZBZm6rQmM8YaGR6eaJ6dJPKlI0vOqzckMWjLhJ56REVolTahxcr3du1dg L0XfnHrzWQlffjJwAniFLzBkBA0Fd/lnn1A9Q0joKiDxyKVuWpJ3S7ZfOtP/6lw/D+ad63CvSi+oQDVpdd/EGS0IM6Ciz8CEFTMr8QLrt6Oxa06uUEJZRQR/cJYLsA3Q4NlaunOME AW4P5LZeUFy0Uw8Fw4crdfDKvzICUOmJHJxOZaMFF9vDssue2pz5i4qJRor4jCi9vg==

**HUMBERTO FLORES BUSTAMANTE** | Fecha:2023-09-08 16:19:41 | Firmante

gBbwQ92kvSlgoyznjPvpDySXrvDtrRV9ZKF5kPmTon83RHojxlxfvXuMj9S4FRRO8NTVBbu+PvGlqE3MstSJEJUtetboJ8Bdp/Q4dRklHWPdxPQVWwkaqFJg8n6jfmcyiSCCS6 9iuzEj7VvVGleso3OSqLS1WPUCk3IG8rMFIn3zbB0oj7V5g71+WXW5DGRnxERxihjMaTcmvAAO09qktOKTxE/wX4m/NqzTNS97Hc/ultbsisL3eC+3pyt5Emzzl7Hq3Fv+UU9P8RA 0u0Mv8UzZ1pEODWkxe07y5w+nZgr0wOBpxt2pAKOReCJwb7L8+vpX40iNt8iilPmCu4cw==

**JOSE ERNESTO GASPAS DOMINGUEZ** | Fecha:2023-09-08 16:30:07 | Firmante

z5JFGV0MKrziCerjWHquD3O7mxAWwh0GKTIoZNI8T34LAK9MuM1fsV+ePHJ0vHfLmIGMQzFclVfxi/juuxYm4al+4rRhwbE15xCPRBGUx2X7/BCqyxi7ykGaFk6OwCnlBN/3I MSln99AFcfvMYr6M5MhmfJ4jFwBypWGAzakPjn+cHmTmV6kQPew0AMUm8IAW8SCX588xoIBW+lzP9jvD5f5QpyR0P87S+PdMzMMaGJ3gq4XD4w6bizCftlx1riXGlnPRI28q J+Vvbp+3tjDIEoCqgmfwgU5NknSrDvNUQUBN4H5CmQBQhkvqZ0VeMsGUSTZvtOfelg69w==

**DANTE AVILES MONTES** | Fecha:2023-09-08 16:53:24 | Firmante

sretGRgFKMfRsu0TZYGdfl5wppuWLLLF0YKLNJ2JomyZx0vDImvfm/Ymb+t0b3WcF8M7jrx7UZ5qKLygTmA3DFGAr2QZtmTbTf2X9nResNKG2P+HnzYnhPHnOcfABaJdwp+ b/Mx+9sFsvrVGVxstBjFBCXodASB9g3pR+Rd6SrGiSaBp3A+vStSYMjtGw4U4dGx+tVwSwyJZxYxbf6lv15XDeyT7lh+HkSipScIImsKCZ5QUA1c+GK8KXEEfx62+sGJNLwBzVs z1xwmb6Rg6PZsgf7E7mAWs1OVPLneaCyp7QvHAX7nhQwpmOQBZvaf0wo6O3vLAEroHn0iaeQ==

**OFELIA SOTELO CARO** | Fecha:2023-09-08 21:19:10 | Firmante

inYzy25NvCcKfUmE6znNCA98lGxfuEvhxJbJDLGZ7qcfGEYcEmIq8sKsLYe0tXDbOq/u3ANu/MN617R1a7gg4yki6t19RgeqRLaZe8x2tsFRYqTnuiyYD+otqOocxFAOFOE7Xz OXP+m2YRAm6P8UCxH2TdVgM0ZEp9OUXx/LaPQnOUmbEeW5L2Tj4jNWFJFN3ylst6fxvqWGM9olb1JlsPYfswdgn7CWDx8PduU9V9CfDZOPMSrJSpEePbKP4YN+lvSO SGnGdtP7J++D1XAam9DN/Nv+Njx31FVXm+FmQYGNu4ESgirocYelpepAgT5srTNUziCODafJA==

**JESUS ENRIQUE JIMENEZ FERRER** | Fecha:2023-09-11 08:59:52 | Firmante

qKkKUeo2jrPBw97mvYvc7yxSptn9Z0nTi0MprnnJPBYfQ17Z2GCE5LcpGeds2i20YmNrvMd97EbaUVypVB2ZYUomfMljqXSAXPI4M3VJcpfRUI3ETDcl/1wtXsWPJEHqrkzw51xW ow1ZLVAOXrW6XQJNXxL4E8zGbVa/S4fWJEYDAGXgk46zTbr7WkwQilO8SMri3RkmMZKuOawHjkrAUjdxZOBHduZ7ZDwtM5r6Yiybr68THEOeuZ9ipFPU5TjMEL1riQ47nsz J6qQITR18SyLJKBLKdW7hAWI0DI9MaUIcm90aqqYya/SRzrYoArwFwp5a7ZqOkNRnjt2M7g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



tyDEVASvo

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/F5uVogy048oMgpS4A7S1v41h0UnSf4Sa>

