



Ciclo de Especialización I: Diseño y Obtención de Fármacos



Trabajo de Investigación experimental

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE FARMACIA
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**"Evaluación de la actividad antiinflamatoria de la resina
de *Bursera bicolor* (Willd. ex Schltdl.) Engl."**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN FARMACIA**

PRESENTA:

JOSE YALMAR BAHENA SALGADO

Directora de Tesis

Dra. Verónica Rodríguez López

Diciembre 2023, Cuernavaca Morelos.

(De preferencia copia del acta de votos)

Aprobada por: _____

Presidente del Jurado de examen profesional

Fecha _____

El presente trabajo experimental se llevó a cabo en:



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**



El laboratorio 12 también conocido como laboratorio de Química de Productos Naturales de la Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del estado de Morelos, bajo la dirección de la Dra. Verónica Rodríguez López.

Resumen

Nombre del alumno/a: José Yalmar Bahena Salgado.

Número de matrícula: 10024593

Nombre del/ de la director/a de tesis: Dra. Verónica Rodríguez López

Se ha tenido un gran interés en la investigación de las especies del género *Bursera*, debido a que es un género conocido por su riqueza de metabolitos secundarios, particularmente se han aislados compuestos de tipo fenilpropanoides, terpenoides, lignanos y flavonoides. Muchas de las actividades terapéuticas de las especies del género son atribuidas a la presencia de estos compuestos como es el caso de las actividades antioxidante y antiinflamatoria entre otras (Guevara, y otros, 2017).

La incorporación y utilización de las plantas medicinales, como en el caso de las especies del género *Bursera*, en el tratamiento de diversas reacciones inflamatorias, han sido prácticas comunes en la medicina tradicional (López , 2003), lo que ha generado un evidente interés en la búsqueda y aislamiento de estas sustancias en el género.

Respecto a la especie *B. bicolor* existe por ejemplo un reporte previo de evaluación de la actividad antiinflamatoria realizado con la corteza vegetal y evaluada con un modelo de inflamación aguda edema auricular por TPA (modelo tópico). Como resultado de este estudio se reporta un porcentaje de inhibición de casi del 50% utilizando una dosis de 60 mg/Kg de extracto (Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).

En el presente trabajo se evaluó la actividad antiinflamatoria de la resina de la especie *Bursera bicolor* Engl. que para esto se empleó un modelo sistémico.

Para la evaluación de la actividad antiinflamatoria, se utilizó el modelo *in vivo* de edema plantar inducido por carragenina en ratón; se formaron cuatro grupos de ratones (n=4). Se indujo edema en la pata trasera derecha de cada ratón mediante inyección intraplantar de 100 μ l de λ -carragenina al 1% (suspensión en solución salina). Que se administraron por vía oral (100 mg/Kg) e indometacina (5 mg/kg) esto

fue 30 minutos antes de la inyección de carragenina. El volumen de las patas de las ratas se midió con un pletismómetro (Ugo Basile, Varese, Italia), antes y después de la inyección de carragenina en diferentes intervalos de tiempo (1, 2, 3, 4 y 5 h). El grado de edema inducido se evaluó mediante $V_{nt} - V_t$, Donde eran el volumen de la pata trasera derecha después y antes del tratamiento con carragenina, respectivamente. Se reporta el % de inhibición de la inflamación. Todos los resultados experimentales se dan como medias \pm error estándar de la media para cuatro animales por grupo. Los análisis estadísticos se realizaron mediante ANOVA unidireccional, seguido de la prueba post-hoc de Dunnet con límites de confianza del 95%.

Para la identificación de los metabolitos presentes en la especie se recurrió al uso de la cromatografía de gases acoplado a masas, donde se utilizó la resina de *Bursera bicolor*, donde fue realizado en un cromatógrafo de Gases Agilent Technology, acoplado a un espectrómetro de masas 5913 N, fue realizado por parte del Centro de Investigaciones Químicas. La cromatografía de gases es una técnica de separación de compuestos químicos mezclados, donde se emplea una pequeña cantidad, bajo condiciones específicas del equipo, cada compuesto de la mezcla es separado y detectado en el cromatograma, mediante su tiempo de retención diferente, debido a su estructura y solubilidad en el disolvente empelado en la técnica, esta técnica se acopla electrónicamente a la de Espectrometría de Masas (EM), es decir, cada señal del cromatograma indica cada compuesto contenido en la muestra original; así, se puede elegir cada tiempo de retención, de manera independiente, y ésta se envía al equipo de EM acoplado. Es una técnica espectrométrica donde el compuesto es "bombardeado" por una corriente de electrones, lo que origina su fragmentación, y finalmente se obtiene un "espectro de masas" que generalmente es único y específico para cada compuesto química, bajo condiciones empleadas en el equipo (Rodríguez, y otros, 2021).

Con respecto los resultados obtenidos en la prueba de carragenina, se puede observar que la resina de *B. bicolor* tiene un buen porcentaje de inhibición de inflamación de hasta el 40% hasta la quinta hora. Adicionalmente se reporta la

actividad antiinflamatoria en de la resina *B. bicolor* utilizando aceite de aguacate como vehículo, donde se alcanzó un valor de 75.72%.

Con respecto a los resultados de CG-MS (Cromatografía de gases acoplado a masas), se encontraron 11 compuestos con sus tiempos de retención y estos eran de tipo terpenoide. Se ha reportado en la literatura que algunos metabolitos presentes en esta especie tienen una actividad antiinflamatoria como el β -sitosterol, la α -amirina (Figuroa, Rodríguez, & Cardoso, 2019). La β - amirina (Zambrano, Carrasco, Aguilar, Hernández, & Jiménez, 2017), el acetato de lupeol también posee varias actividades biológicas destacando la actividad antiinflamatoria en modelo sistémico (inducción del edema con Carragenina) y tópico (Zambrano Ó. , 2021).

La resina *B. bicolor* Engl., presenta metabolitos secundarios de tipo terpenoide que hace que la resina tenga efecto antiinflamatorio sistémico, validando su uso en la medicina tradicional. Los compuestos que probablemente contribuyen a su actividad antiinflamatoria podrían ser los que han sido identificados por CG-MS y que se les ha demostrado su actividad antiinflamatoria previamente. Por ejemplo, de la β -amirina se ha demostrado que actúa como antiinflamatorio (Zambrano, Carrasco, Contreras, Hernández, & Jiménez, 2017).

Sin embargo, estudios fitoquímicos son necesarios para aislar todos los compuestos responsables de esta actividad presentes en la resina y demostrar su contribución en la actividad antiinflamatoria de ésta.

Agradecimientos.

Quiero agradecer a la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, a la Facultad de Farmacia por darme la oportunidad de formarme como farmacéutico.

A la Dra. Verónica Rodríguez López, por instruirme y darme consejos en esta vida universitaria.

A mi madre por todo el apoyo económico e incondicional que me ha dado durante toda mi carrera.

A mis compañeros del laboratorio 12, por todo el apoyo académico que nos brindamos para cumplir satisfactoriamente con las materias y tesis.

A Dios por permitirme seguir estudiando y hacerme creer que todo es posible.

Contenido	
Resumen	4
Agradecimientos.	7
Lista de figuras	11
Lista de tablas	12
Lista de abreviaturas.	13
Glosario	14
Introducción	16
2. Antecedentes.	17
2.1. La inflamación.	17
2.2. Causas y consecuencias de la inflamación.	19
2.3. Epidemiología de la inflamación.	23
2.4. Fisiopatología de la inflamación.	28
2.5. Inflamación aguda.	31
2.6. Inflamación crónica.	32
2.7. Mediadores del proceso inflamatorio y funciones.	36
2.8. Tratamientos no farmacológicos y fármacos usados contra la inflamación.	42
2.9. Fármacos esteroidales usados en la clínica.	43
2.10. Fármacos no esteroidales usados en la clínica.	44
2.11. Mecanismo de acción de fármacos esteroidales y no esteroidales.	46
2.12. Reacciones adversas de los fármacos esteroidales y no esteroidales	49
2.13. Importancia de la búsqueda de nuevos fármacos antiinflamatorios.	52
2.14. Generalidades de la familia <i>Burseraceae</i>.	54
2.14.1. Descripción botánica de la familia <i>Burseraceae</i>.	54
2.14.2. Usos etnomédicos de la familia <i>Burseraceae</i>.	55

2.15. Generalidades del género <i>Bursera</i> .	55
2.15.1. Descripción botánica del género <i>Bursera</i> .	55
2.15.2. Usos etnomédicos del género <i>Bursera</i> .	56
2.15.2. Estudios biológicos del género <i>Bursera</i> .	57
2.15.3. Descripción química del género <i>Bursera</i> .	58
2.16. Generalidades de la especie <i>Bursera bicolor</i> Engl.	60
2.16.1. Descripción botánica de <i>B. bicolor</i> .	60
2.16.2. Usos etnomédicos de <i>B. bicolor</i> .	61
2.16.3. Estudios biológicos de <i>B. bicolor</i> .	61
2.16.4. Descripción química de <i>B. bicolor</i> .	63
3. Justificación.	64
5. Objetivos	65
5.1. Objetivo general.	65
5.2. Objetivos específicos.	65
6. Metodología.	66
6.1. Obtención de la resina de la especie vegetal <i>Bursera bicolor</i> Engl., y preparación de muestra de herbario.	66
6.2. Evaluaciones de la actividad antiinflamatoria.	66
6.2.1. Pruebas de solubilidad.	66
6.2.2. Evaluación en edema plantar de ratón inducido por carragenina.	67
6.2.3. Estadística.	68
6.3. Preparación de muestra para análisis en cromatografía de gases.	68
7. Resultados y discusión de resultados.	69
7.2. Obtención del número de voucher de la especie <i>B. bicolor</i> .	70
7.3. Pruebas de solubilidad	70

7.2. Resultados de la evaluación antiinflamatoria.	71
7.2.1. Porcentajes de inhibición.	71
7.3. Resultados obtenidos en cromatografía de gases acoplado a masas.	73
8. Conclusiones	77
9. Perspectivas.	78
10. Bibliografía	79
11. Anexos.	86

Lista de figuras

Figura 1. Tasa de incidencia de edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y puerperio; por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero - junio de 2021	24
Figura 2. Tasa de incidencia de enfermedad isquémica del corazón, por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero – diciembre de 2021	25
Figura 3. Tasa de incidencia de asma, por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero – diciembre de 2021	26
Figura 4. Tasa de incidencia de cirrosis hepática alcohólica por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero – diciembre de 2021	27
Figura 5. Tasa de incidencia de úlceras, gastritis y duodenitis, por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México 2020	28
Figura 6. Alteración del calibre vascular	29
Figura 7. Granuloma formado por M. tuberculosis	33
Figura 8. Linfocitos B y T en la inflamación crónica	36
Figura 9. Mecanismos de acción de los fármacos no esteroideos	49
Figura 10. Ejemplo de reacción adversas a corticosteroides	51
Figura 11. Ejemplos de monoterpenos y sesquiterpenos presentes en el género <i>Bursera</i>	59
Figura 12. Ejemplos de triterpenos presentes en el género <i>Bursera</i>	59
Figura 13. Ejemplos de lignanos presentes en el género <i>Bursera</i>	60
Figura 14. Distribución de la especie <i>B. bicolor</i> en todo México	61
Figura 15. Estructuras químicas presentes en la especie de <i>B. bicolor</i>.	63
Figura 16. Ubicación de la especie <i>B. bicolor</i> Engl	69
Figura 17. Ejemplar con su número de voucher.	70

Figura 18. Actividad antiinflamatoria de los compuestos presentes en la resina de *B. bicolor* **72**

Figura 19. Compuestos de tipo terpeénico presentes en la resina de la especie *B. bicolor* **76**

Lista de tablas

Tabla 1. Estudios biológicos previos del género *Bursera*. **57**

Tabla 2. Estudios biológicos de la especie *B. bicolor*. **62**

Tabla 3. Porcentajes de inhibición durante todo el experimento y SEM. **71**

Tabla 4. Compuestos presentes identificados mediante la técnica de GC-MS. **73**

Lista de abreviaturas.

A.A.	Acido araquidónico.
DAMP	patrones moleculares asociados a daños.
FLA2	Fosfolipasa A2.
HDL	Lipoproteínas de alta densidad.
IL-4	Interleucina 4.
IL-5	Interleucina 5.
IL-6	Interleucina 6.
IL-7	Interleucina 7.
Inf- γ	Interferón gamma.
MACs	Moléculas de adhesión celular.
MAMP	patrones moleculares asociados a patógenos.
MeOH	Metanol.
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones.
SI	Sistema inmune.
SP	Sustancia P.
TH17	Linfocito cooperador.
TH2	Linfocito cooperador.
VIP	Péptido vasoactivo intestinal.

Glosario

Eclampsia: La eclampsia, síndrome clínico definido clásicamente por la aparición de convulsiones y/o coma en gestantes con hipertensión y proteinuria, se presenta frecuentemente como un síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), entidad clínica radiológica caracterizada por cefalea, alteraciones visuales, convulsiones y/o alteración de conciencia, junto a un patrón radiológico de edema cerebral vasogénico reversible localizado en territorio posterior (Duárez, Izquierdo, Herraiz, & Vidart, 2012).

Edema: Edema significa hinchazón causada por la acumulación de líquido en los tejidos del cuerpo (MedlinePlus, 2021).

Etiopatogenia: El término etiopatogenia hace referencia al origen del desarrollo de una patología (de la Serna, 2018).

Leucocitosis: Se dice que hay leucocitosis, cuando el número de leucocitos por unidad de volumen sanguíneo sobrepasa los límites normales, siempre que no llegue a cifras excesivamente elevadas, en cuyo caso, se le da el nombre de hiperleucocitosis o estado leucemoide; aunque para algunos autores, leucocitosis significa la presencia de leucocitos en la sangre sin designar si están aumentados o disminuidos en número (de Buen, 1966).

Linfocito: Los linfocitos son células del sistema inmune que participan en la respuesta inmune adaptativa. Los linfocitos pertenecen a los leucocitos granulares, puesto que no presentan gránulos visibles en su citoplasma cuando se observan con el microscopio óptico. Otras células que participan en la respuesta inmune innata son leucocitos granulares (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), macrófagos, células dendríticas, mastocitos, etcétera (Megías, Molist, & Pombal, 2023).

Metabolitos secundarios: compuesto que está estrechamente relacionado con una o varias funciones específicas en la planta que lo contiene. Son innumerables los reportes que describen el papel que desempeñan estos compuestos en el reino

vegetal, aunque hasta la fecha, en la mayoría de ellos, no se conoce con exactitud cada función particular (García D. , 2004).

Noxa: es todo factor capaz de provocar una enfermedad, sea por exceso, carencia o defecto dentro del organismo (Cundin & Olaeta, 2009).

Preeclampsia: Hace referencia a la presencia de cifras tensionales mayores o iguales a 140/90mmhg, proteinuria mayor a 300mg/24h, Creatinina Sérica elevada (>30 mg/mmol), en la gestante con embarazo mayor a 20 semanas o hasta dos semanas posparto (Beltrán , Benavides, López , & Onatra, 2014).

Resina: es un exudado o sustancia semicristalina viscosa, pegajosa, aromática y de sabor picante que se produce en las células vivas ubicadas al interior del tallo de algunas plantas y se almacena en pequeños conductos llamados canales resiníferos. Su función biológica es la defensa (Palacios & Maza, 2019).

Terpeno: Tipo de sustancia química de olor fuerte que se encuentra en algunas plantas, en especial los árboles que tienen conos. Los terpenos se encuentran en los aceites esenciales (Ramírez, 2005).

Introducción

En México hay una gran variedad de especies vegetales de las cuales se pueden aprovechar sus propiedades curativas, de acuerdo con su uso en la etnomedicina, ya que contienen compuestos interesantes. Entre esta rica variedad biológica se puede incluir la resina de la especie *Bursera bicolor* Engl.; las resinas son conocidas por su contenido de compuestos conocidos como metabolitos secundarios, estos compuestos químicos de estructura relativamente compleja y de distribución restringida pueden tener potencial terapéutico, como por ejemplo actividad antiinflamatoria (Sandi, 2023).

La especie *B. bicolor* pertenece al género *Bursera* la cual está presente en el sur del estado de Morelos, es de ambiente caducifolio, su forma de vida comprende de árboles de 4 a 10 m de alto, produce una resina, con olor muy característico tipo incienso, sus hojas compuestas de 14-30 cm son lanceoladas e imparipinnadas de color verde, sus frutos alrededor de 15 mm de longitud son de color rojo intenso y algunas rojo-amarillo. Florece en abril y fructifica de julio a enero (Red Temática PFNM México, 2023).

Se han realizado estudios previos a la especie de *B. bicolor* (Puebla), encontrándose en su corteza vegetal compuestos de tipo terpénico, particularmente triterpenos como la α -amirina, β -amirina y 3-epi-lupeol, a los que se les ha atribuido actividades biológicas como lo es la actividad antiinflamatoria (Bustamante, 2022).

En este trabajo se llevó a cabo una evaluación que nos permitiera conocer la actividad antiinflamatoria por el método de edema inducido por carragenina en pata de ratones con la resina de la especie recolectada en Morelos. Además, se identificaron los compuestos presentes mediante una cromatografía de gases acoplado a masas.

2. Antecedentes.

2.1. La inflamación.

Todos tenemos la experiencia que tras un golpe la zona se hincha, enrojece, duele y está más caliente y es porque esta reacción del cuerpo frente a la agresión se le ha llamado inflamación. En muchos casos, la inflamación se ha visto como algo negativo e indeseable. Es muy probable que esto se deba a que su aparición se asocia siempre a agresiones de diverso tipo (con el daño consiguiente) y se acompaña de limitaciones funcionales de las zonas afectadas. Sin embargo, la realidad no podría ser más distinta. La inflamación es una respuesta defensiva del organismo que no solo se encarga de neutralizar los agentes agresores, sino que es la base de toda acción reparadora (García I. , 2021).

El término inflamación evoca a “un fuego que arde, una llama que quema, un enrojecimiento doloroso”. La inflamación, también denominada reacción inflamatoria es, sencillamente, la respuesta de los tejidos vivos vascularizados (es decir, por donde circula la sangre) a una agresión, que puede ser infecciosa, química o física, tanto de origen interno como externo. Se trata de un proceso natural de defensa que nos permite vivir y sobrevivir desde hace miles de años y que comprende diversos fenómenos locales y generales (Roulier, 2020).

Es importante considerar que la inflamación es una respuesta homeostática del organismo (Padrón & González , 2019). Con esto podemos definir la inflamación como una respuesta defensiva del organismo frente a una agresión focal (García I. , 2021).

Por lo tanto, la inflamación es una respuesta de los organismos a diferentes agresiones endógenas o exógenas. Tanto la respuesta innata como la adquirida intervienen en este proceso que tiene numerosos efectos locales y sistémicos. Según el tiempo de evolución puede ser aguda o crónica, aunque a veces los patrones convencionales no pueden detectar un suceso previo. La inflamación se caracteriza por sus signos clínicos: rubor, calor, dolor, tumor e impotencia funcional. Estas manifestaciones cardinales son causadas por la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y derivados de la sangre hacia sitios de los tejidos extravasculares donde

existe una infección o lesión, provocada o no por agentes patógenos (Padrón & González , 2019)

Como sistema abierto, el cuerpo está continuamente llamado a defenderse de microorganismos invasores potencialmente dañinos como las bacterias, virus y otros microbios. Todos los organismos multicelulares, incluyendo los invertebrados y las plantas, expresan el antiguo mecanismo protector de la inmunidad innata (Barret, Barman, Brooks, & Scott, 2015). Y, es por eso, por lo que la inflamación se ha convertido en una respuesta esencial para la supervivencia de los organismos multicelulares frente a la agresión (Toro, 2004).

La inflamación es un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica. En ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis, arteriosclerosis o, incluso, cáncer (Padilla, y otros, 2014).

La pérdida del control local induce una respuesta inflamatoria generalizada, rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales. Si esta respuesta inflamatoria no es adecuadamente modulada, se origina un síndrome inflamatorio sistémico, que puede alterar el metabolismo intermediario y el funcionalismo de los diferentes órganos (García, López , & Sánchez , 2000).

En la actualidad existe una comprensión parcial de los acontecimientos que ocasionan una inflamación crónica, por ejemplo, como las enfermedades autoinmunes y reumatológicas. Se desconoce además cómo ocurre el daño tisular y la implicación de otros sistemas como el nervioso, el cardiovascular, el endocrino y el hematológico, entre otros (Padrón & González , 2019).

La inflamación se clasifica de varias formas:

- Por área o superficie dañada.
- Local: Abarca un área pequeña con límites bien definidos.
- Regional: Varios puntos en un área con o sin separación de tejido sano.
- Difusa: Abarca en mayor o menor grado la totalidad de un órgano.

- Por su severidad:
- Ligera: Daño mínimo y poco perceptible.
- Moderada: Daño evidente con recuperación rápida.
- Severa: Daño muy obvio con recuperación lenta.
- Por su duración:
- Aguda: 1 - 3 días: Hay cambios vasculares; congestión, edema y hemorragia.
- Subaguda: 3 -7 días: Hay cambios vasculares, formación de exudado y presencia de Leucocitos.
- Crónica: 1 - 4 semanas: Hay persistencia del agente agresor y evidencia de reparación inconclusa (García D. , 2016)

2.2. Causas y consecuencias de la inflamación.

Algunas de las causas (Conasi, 2020) por la cual la inflamación se puede presentar son:

- El uso de ciertos medicamentos.
- Exposición a toxinas que el cuerpo no puede eliminar fácilmente.
- Episodios recurrentes o no tratados de inflamación aguda.
- Envejecimiento: con el paso de los años se observa un aumento de las citoquinas inflamatorias sin necesidad que haya enfermedad asociada. Ello es debido a que a medida que envejecemos los tejidos acumulan daño oxidativo y disfunciones en las mitocondrias, por lo que pierden capacidad de regeneración. Además, con la edad también disminuyen los niveles de hormonas sexuales, que tienen un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria.
- Obesidad: El tejido adiposo o graso es considerado actualmente un órgano endocrino, dado que segrega hormonas y proteínas, como las citoquinas inflamatorias, inductoras de respuesta inflamatoria.
- Diabetes: El aumento de azúcar en sangre o hiperglucemia diabética, al ocasionar productos de glicación, es un perpetuador de la inflamación. A su turno, la inflamación crónica promueve asimismo la diabetes, generando así un círculo vicioso.

- Alimentación inflamatoria: Una alimentación con exceso de calorías, grasas saturadas y con una alta carga glucémica es uno de los factores más claramente asociados al incremento de la inflamación crónica, sobre todo si se asocia a la obesidad y a la diabetes.
- Tabaquismo: los productos de combustión del tabaco inducen la inflamación y la oxidación.
- Estrés (físico y psicológico): no solo el estrés psicológico, también el físico perpetúa la inflamación crónica. El aumento mantenido de la hormona cortisol, factor característico del estrés, se asocia a un patrón alterado del sueño y a sobrepeso, dos factores que potencian aún más la cascada inflamatoria.
- Alteración del sueño: incluso en personas sanas la alteración del sueño incrementa los niveles de moléculas proinflamatorias, debido a la alteración del ritmo circadiano de la resolución inflamatoria.

Aunque la idea general es que la inflamación es consecuencia de la obesidad, se sugiere también que la obesidad se puede producir como consecuencia de un proceso inflamatorio (Manzur, Alvear, & Alayón, 2010).

Los casos leves de edema pueden deberse a lo siguiente:

- Estar sentado o permanecer en una posición durante mucho tiempo.
- Comer mucha comida salada.
- Tener síndrome premenstrual.
- Estar embarazada.

El edema también puede ser un efecto secundario de determinados medicamentos.

Estos incluyen los siguientes:

- Medicamentos para la presión arterial alta.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides.
- Medicamentos esteroides.
- Estrógenos.
- Determinados medicamentos para la diabetes llamados tiazolidinedionas.
- Medicamentos para tratar el dolor nervioso.

A veces, el edema puede ser un signo de una afección más grave. Algunas de las enfermedades que pueden causar edema son las siguientes:

- Insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca congestiva impide que una o ambas cavidades inferiores del corazón bombeen bien la sangre. Como consecuencia, la sangre puede estancarse en las piernas, en los tobillos y en los pies, y causar edema.
- La insuficiencia cardíaca congestiva también puede causar hinchazón en el área estomacal. Esta afección también puede producir la acumulación de líquido en los pulmones. Esto se conoce como edema pulmonar y puede llevar a falta de aire.
- Daño hepático. Este daño hepático a causa de la cirrosis puede causar la acumulación de líquido en el área estomacal y en las piernas. La acumulación de líquido en el área estomacal se denomina ascitis.
- Daño renal. El daño en los diminutos vasos sanguíneos que hacen el filtrado en los riñones puede causar el síndrome nefrótico. En el síndrome nefrótico, los niveles reducidos de proteína en la sangre pueden llevar a un edema.
- Trombosis venosa profunda. La hinchazón repentina en la pierna, acompañada de dolor en el músculo de la pantorrilla, puede deberse a un coágulo de sangre en una de las venas de la pierna. La trombosis venosa profunda requiere atención médica inmediata (Mayo Clinic, 2023).

Entre unas de las principales causas de inflamación de tipo endógena tenemos los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) o también denominadas señales de peligro, células senescentes y elementos del sistema de la coagulación. Los estímulos exógenos son principalmente patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). Desde el punto de vista efector puede resultar en resolución si se restaura la arquitectura sin fibrosis, o de lo contrario no será resolutive (Padrón & González , 2019).

Otras causas de la inflamación aguda:

- Contaminación por microorganismos (virus, bacterias, hongos, parásitos), como pasa en el resfriado, la gripe, la pulmonía o la meningitis.

- La inflamación puede también ser causa de una infección simplemente por el hecho de que un tejido inflamado constituye un medio que gusta a los microorganismos y bacterias oportunistas que pululan por la piel y las mucosas.
- Esto nos obliga a tratar con mucho cuidado toda inflamación en los órganos frágiles (ojos, boca, oídos, vías urinarias, uñas) para que no se infecten, o a cortar de raíz todo inicio de inflamación.
- Una agresión física: traumatismo directo (caída, golpe, corte, picadura, fractura, elongación, desgarró, equimosis, hematoma) o indirecto (movimiento en falso, mala postura, movimientos repetitivos en el trabajo).
- Una agresión química: productos cáusticos (de mantenimiento), toxinas alimentarias, intoxicación accidental, veneno de abeja, de avispa, de insectos diversos, orugas urticantes, saliva de mosquito...
- Presencia de cuerpos extraños irritantes: exógenos (astillas, espinas, púas de erizos de mar...) o endógenos (cristales de ácido úrico, fragmentos de cartílago, calcificaciones, células cancerosas).
- Reacción: al polen, a los ácaros, a algunos alimentos en intolerantes o alérgicos.
- Agresión por anomalía en la respuesta inmunitaria (alergias, enfermedades autoinmunes) (Roulier, 2020).

La inflamación crónica generalizada, por su parte, proviene de la acumulación de efectos de baja intensidad, pero de larga duración, provenientes de causas diversas, cuyos efectos se van sumando:

- Problemas dentales crónicos.
- Presencia de un quiste, granuloma, caries, raíz rota, raigón, placa dental residual en el seno maxilar.
- Obesidad: los tejidos adiposos sueltan permanentemente mediadores proinflamatorios (adipoquinas).
- Exceso de aportes de glucosa (que provocan hiperglucemia con sus efectos inflamatorios) y de grasas proinflamatorias y déficit de omega-3.
- Desequilibrio de la flora intestinal (disbiosis).

- Intolerancia alimentaria a los lácteos y al gluten, que irritan la mucosa intestinal, aumentando así su porosidad y la migración de moléculas proinflamatorias a través de la fina pared intestinal.
- Desequilibrios mecánicos posturales, articulares y orgánicos (Roulier, 2020).

La inflamación crónica generalizada tiene numerosos efectos:

- Acelera el envejecimiento.
- Favorece la obesidad e impide perderla.
- Favorece las enfermedades cardiovasculares (arteritis, miocarditis, vascularitis).
- Favorece la aparición y agravamiento de enfermedades neurodegenerativas (demencia precoz, alzhéimer) y neuropsiquiátricas (depresión).
- Favorece el cáncer, la inflamación crónica forma parte de los principales factores que participan en el génesis y la recidiva de numerosos tipos de cáncer (Roulier, 2020).

2.3. Epidemiología de la inflamación.

No hay información epidemiológica en concreto de la inflamación debido que no es una enfermedad como tal, sino que es una manifestación clínica o respuesta que puede estar presentes en muchas patologías.

La inflamación, ignorada la mayor parte del tiempo, está en el origen del 80% de los dolores crónicos llamados “funcionales”, así como en el origen de la mayor parte de enfermedades crónicas como la artritis, la artrosis, el asma, las alergias, la diabetes, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer o el envejecimiento prematuro (Dirección general de epidemiología, 2021).

De acuerdo con la OMS, este grupo de enfermedades incluye la preeclampsia y la eclampsia, la hipertensión gestacional y la hipertensión crónica. La etiopatogenia de la eclampsia y de la preeclampsia se ha comprendido sólo de forma parcial y se sabe que existe una relación con la presencia de alteraciones en el proceso de placentación al inicio del embarazo, seguido de inflamación generalizada y lesión endotelial progresiva. En México, en el año 2021, la tasa nacional de incidencia fue

de 61 casos por cada 100 mil habitantes; el estado con la tasa de incidencia más alta fue San Luis Potosí con 119.5 casos por cada 100 mil habitantes, seguido de Sinaloa con 103.5 y Yucatán con 100.4 casos. Chihuahua, Chiapas, Aguascalientes, Baja California, Durango y Tamaulipas tuvieron una tasa de incidencia entre 80 y 90 casos. El estado con la menor tasa fue Michoacán con 35.1 casos (Dirección general de epidemiología, 2021) (Ver figura 1).

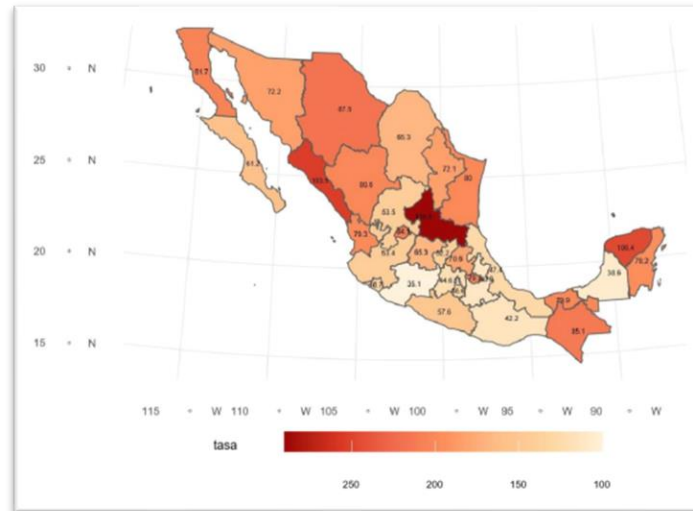


Figura 1. Tasa de incidencia de edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y puerperio; por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero - junio de 2021 (Dirección general de epidemiología, 2021).

La enfermedad isquémica del corazón incluye un conjunto de padecimientos que implican la disminución del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno al miocardio; esto puede deberse a la disminución del flujo sanguíneo de una o más arterias coronarias. El principal fenómeno fisiopatológico es la aterosclerosis coronaria que es un proceso inflamatorio progresivo que se asocia a factores de riesgo modificables y no modificables, incluyendo diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, factores genéticos, género y edad. En México, en el año 2021, la tasa nacional de incidencia de enfermedad isquémica del corazón fue de 21 casos por cada 100 mil habitantes; la entidad con mayor incidencia hasta junio de 2021 fue Chihuahua con 63.2 casos por cada 100 mil habitantes, seguida de Sinaloa con 56.2 casos y Baja California con 55.7 casos (Dirección general de epidemiología, 2021) (Ver figura 2).

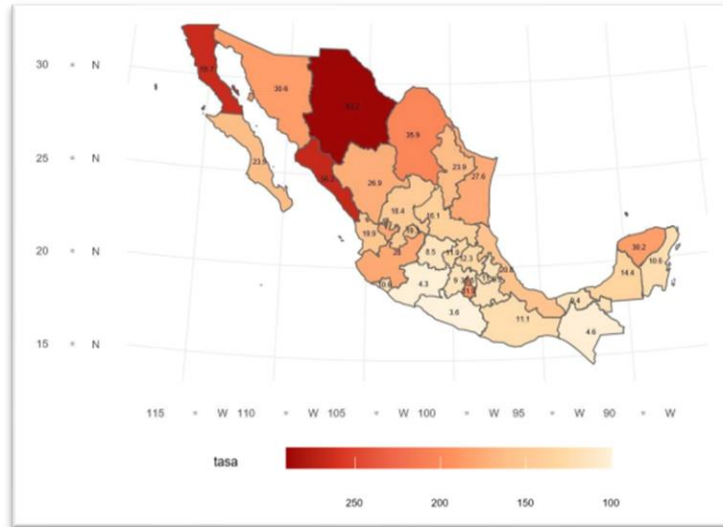


Figura 2. Tasa de incidencia de enfermedad isquémica del corazón, por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero – diciembre de 2021 (Dirección general de epidemiología, 2021).

También hay datos sobre el asma. Entre los factores predisponentes se han identificado al menos 50 genes que participan en la interacción con los estímulos del medio ambiente, la respuesta inmunológica, el control de la inflamación y la reparación titular de las vías aéreas. También se han descrito aspectos epigenéticos dependientes de la dieta, el microbiota y los contaminantes ambientales. Los factores desencadenantes incluyen alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes o cambios de temperatura. En México, en el año 2021, la tasa nacional de incidencia de asma fue de 31.2 casos por cada 100 mil habitantes; el estado con la incidencia más alta fue Tamaulipas con 101.5 casos por cada 100 mil habitantes, seguido de Sonora con 67, Tabasco con 61.1, Sinaloa con 60.5 y Yucatán con 53.2 casos (Dirección general de epidemiología, 2021) (Ver figura 3).

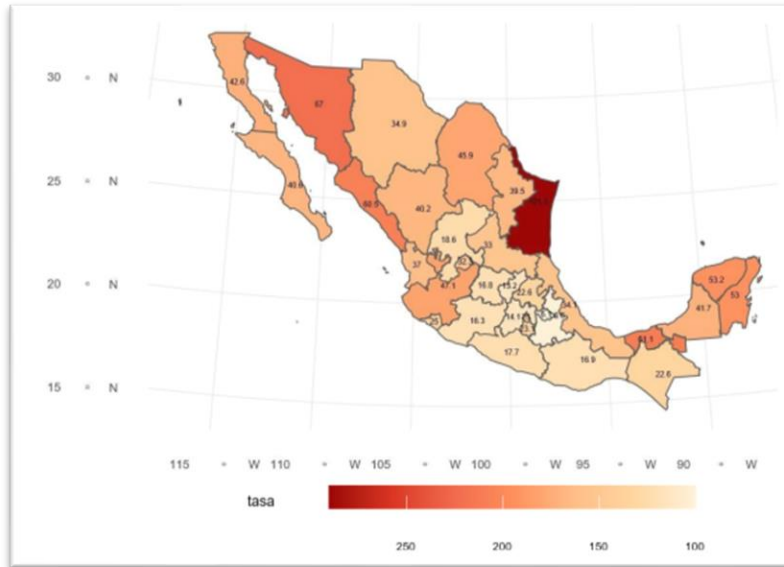


Figura 3. Tasa de incidencia de asma, por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero – diciembre de 2021 (Dirección general de epidemiología, 2021).

La insuficiencia hepática crónica o cirrosis hepática es un proceso difuso de fibrosis y cambios en la arquitectura del tejido hepático que se convierte en una estructura nodular anormal debido a procesos inflamatorios crónicos. Es más frecuente en hombres y sus principales complicaciones son la hipertensión portal hemorrágica, la encefalopatía y la ascitis refractaria, así como las infecciones y la malnutrición. Hasta junio de 2021, la tasa nacional de incidencia de cirrosis hepática alcohólica ha sido de 2 casos por cada 100 mil habitantes; el estado con la incidencia más alta fue Chihuahua con 5.9 casos por cada 100 mil habitantes, seguido de Hidalgo con 5.8 casos, Quintana Roo con 4.6 casos, Colima con 3.8; el estado con menor tasa de incidencia fue Tabasco con 0.5 casos por cada 100 mil habitantes mayores de 4 años (Dirección general de epidemiología, 2021) (Ver figura 4).

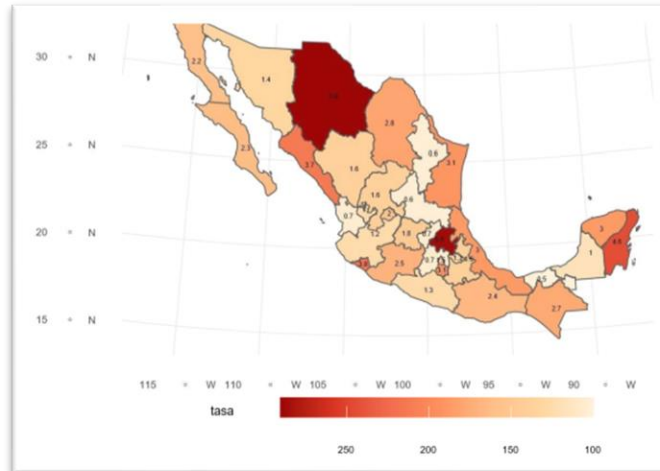


Figura 4. Tasa de incidencia de cirrosis hepática alcohólica por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México enero – diciembre de 2021 (Dirección general de epidemiología, 2021).

La gastritis se refiere a los cambios histológicos de la mucosa gástrica inflamada (irritación e inflamación), esta puede presentarse de forma aguda y crónica. La erosión alude a la pérdida de sustancia que solo afecta a la capa mucosa, mientras que la úlcera péptica es una lesión que afecta a la mucosa y que penetra la capa submucosa y muscular de la mucosa, suele aparecer en los primeros centímetros del duodeno, también es frecuente que se presente en la curvatura menor del estómago y con menor frecuencia se localizan en el canal pilórico. La úlcera suele ser única con un tamaño variable y suele acompañarse de gastritis en el tejido circundante. Las úlceras de localización duodenal suelen ser benignas y las gástricas pueden ser malignas. Entre los factores de riesgo para desarrollar estas entidades nosológicas se encuentran el uso frecuente de AINEs, la edad avanzada, y contar con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal. La tasa de incidencia de en México en el 2020, úlceras, gastritis y duodenitis fue de 691.4 casos por cada 100 mil habitantes. Los registros de esta enfermedad se mantuvieron prácticamente en la zona de éxito, con aumento en los primeros meses del año. Tamaulipas ocupa el primer lugar en la tasa de incidencia por esta enfermedad, registrando 1706.9 casos por 100 mil habitantes, seguido de Nayarit con 1550.2 casos, en donde las mujeres tuvieron

mayor número de casos por esta enfermedad, siendo el grupo de edad de 45 a 49 años el más afectado con 1556.9 casos (Secretaría de Salud, 2020) (Ver figura 5).

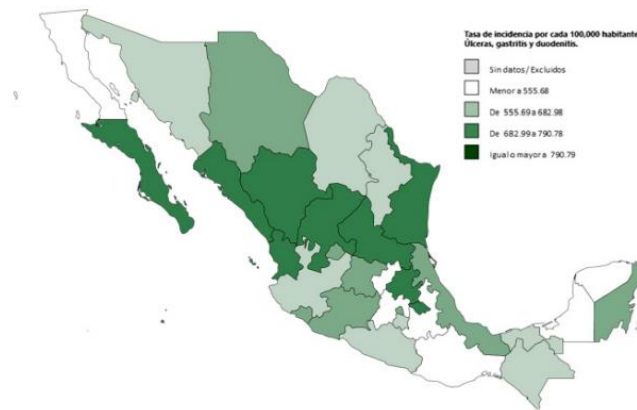


Figura 5. Tasa de incidencia de úlceras, gastritis y duodenitis, por cada 100 mil habitantes, por entidad federativa en México 2020 (Secretaría de Salud, 2020).

2.4. Fisiopatología de la inflamación.

La inflamación es un proceso hemodinámico, a nivel de la microcirculación, que evoluciona en forma progresiva y se caracteriza por tres eventos fundamentales: alteración del calibre vascular, alteración en el flujo sanguíneo y alteración en la permeabilidad capilar (García D. , 2016).

Alteración del calibre vascular.

Primeramente, se tiene en cuenta el cambio vascular, que es una vasoconstricción local, caracterizada por un estado de palidez del tejido dañado, que dura poco tiempo y se presenta como una respuesta nerviosa. Después hay dilatación arteriolar, producida por mediadores químicos como la histamina. La sangre pasa directamente a las vénulas a través del conducto arterio-venoso. Posteriormente se abren los esfínteres precapilares y la sangre pasa al lecho capilar, lo que permite una mayor irrigación, se produce hiperemia, congestión y aumento de la presión hidrostática, además de edema por la salida de agua y electrolitos (García D. , 2016) (Ver figura 6).

Alteración del flujo sanguíneo.

El primer cambio del flujo sanguíneo es el aumento de la velocidad del flujo, dado por la dilatación arteriolar. Este efecto es breve pues las vénulas no pueden drenar la

sangre con la misma rapidez que con la que llega, por lo cual se presenta la congestión. Los elementos figurados de la sangre se redistribuyen. El plasma ocupa el centro de los capilares, y lo que son las células y elementos figurados se agrupan en las paredes capilares. El flujo se hace más lento por haber mayor superficie de contacto. La fricción entre los glóbulos rojos y las plaquetas hace que se apilen y formen masas compactas que pueden terminar en coagulación intravascular y trombosis. La congestión sanguínea y el aumento de la presión hidrostática favorecen la salida de agua y electrolitos, produciéndose así el edema y exudado (García D. , 2016).

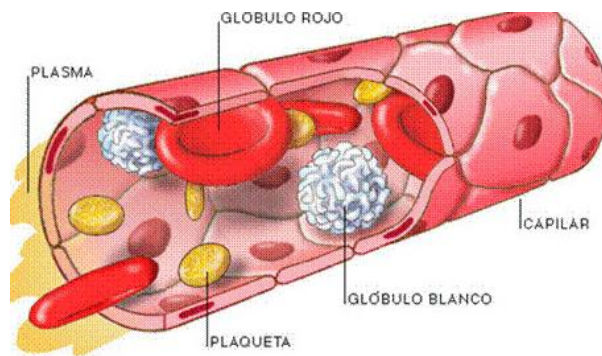


Figura 6. Alteración del calibre vascular (García, 2016).

Alteración de la permeabilidad.

Existe una alteración en la permeabilidad vascular que permite la salida de líquido y proteínas hacia la cavidad intersticial, y aunque no es muy claro cuál es su fisiopatología, se han descrito varios mecanismos por los cuales puede ser atravesado este endotelio vascular, el más común es el mecanismo inducido por la histamina, sustancia P, leucotrienos y muchos otros tipos de mediadores químicos. Otro mecanismo de permeabilidad vascular propuesto es el de reorganización del citoesqueleto, el cual es mediado por Interleucinas, factor de necrosis tumoral (FNT) y el Interferón Gamma (IFN- γ) y la hipoxia. Otros mecanismos involucrados son la lesión endotelial directa, con necrosis y desprendimiento de células endoteliales, la filtración prolongada retardada, que puede durar varios horas o días, producida por las lesiones térmicas o exposición a Rayos X. Todos estos mecanismos inducen la

formación de canales con incremento de la permeabilidad vascular en el proceso de la inflamación aguda (Castro, 2013).

Además, puede haber cambios estructurales en la microvasculatura con aumento de la permeabilidad que permite a las proteínas plasmáticas y células abandonar la circulación, seguido de la estasis sanguínea (Quintela, 2012).

Los cambios hemodinámicos producen los cuatro síntomas clásicos asociados a la inflamación local: rubor (eritema), tumor (edema), calor y dolor. La respuesta a la agresión induce cambios cardiovasculares (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) 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. Puede desencadenarse por una infección (virus, bacterias, protozoos y hongos) o por una causa no infecciosa (traumatismo, reacciones autoinmunes, cirrosis o pancreatitis) localmente por citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema reticuloendotelial (García, López , & Sánchez , 2000).

En una inflamación constante, se liberan pequeñas cantidades de citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan macrófagos y plaquetas y se generan factores de crecimiento y se inicia una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis. Si la homeostasis no se restablece, aparece reacción sistémica masiva en donde las citocinas activan numerosas cascadas humorales de

mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distantes (García, López , & Sánchez , 2000).

2.5. Inflamación aguda.

Existen dos tipos de respuesta inflamatoria: aguda y crónica.

La inflamación aguda está presente en las numerosas enfermedades infecciosas, autoinmunes y alérgicas, acompañada de síntomas dolorosos inquietantes, de una alteración del estado general y a menudo de fiebre (Roulier, 2020).

La inflamación aguda es una respuesta de defensa del organismo frente a las infecciones y agresiones. No siempre lleva a la eliminación de la noxa que la provocó y a la resolución mediante mecanismos de regulación. En ella participan elementos del sistema Inmune (SI) innato que orientan la respuesta adaptativa. Mecanismos de regulación a nivel molecular, celular y sistémicos se encargan de controlar el proceso (Padrón & González , 2019).

Las reacciones inmediatas o de fase aguda que siguen a la agresión y que pretenden la separación y la restauración de la homeostasis constituyen el fenómeno inflamatorio pero este efecto sólo aparece cuando los leucocitos se han unido al endotelio del área inflamada. Además, se ha demostrado que algunas células del tejido conectivo normal pueden reaccionar con el agente agresor, liberando cantidades significativas de citocinas; entre ellas las células endoteliales del tejido conectivo, los fibroblastos, los macrófagos y los mastocitos (García, López , & Sánchez , 2000).

Por lo tanto, la inflamación aguda es una reacción inmediata frente a la agresión y está mediada básicamente por productos de la activación de mastocitos, por la acción del complemento, por la activación de los fagocitos polimorfonucleares y mononucleares y por el efecto de citoquinas proinflamatorias. La inflamación aguda es una respuesta que se activa inmediatamente después que un agresor logra sobrepasar las barreras anatómicas, tanto físicas como químicas. Su inicio está relacionado fundamentalmente con cambios hemodinámicos locales. Poco después puede haber salida de leucocitos desde el lecho vascular hacia el tejido lesionado, lo cual aumenta la respuesta local. Posteriormente aparecen manifestaciones

sistémicas provocadas por la acción de citoquinas proinflamatorias liberadas por las células comprometidas en la respuesta, lo cual incluye fiebre, anorexia, cefalea, leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda y mayor producción de corticosteroides (Toro, 2004).

En el caso de la inflamación aguda comienza en minutos u horas y participan mecanismos de respuesta inmune innata que activan la adquirida. La inflamación puede ser resolutive eliminando el germen, o avanzar a una sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por la infección. La presencia de pus en la dermis, esputo amarillento y líquido cefalorraquídeo turbio, son signos característicos de una respuesta inflamatoria aguda por algún agente (Padrón & González , 2019).

Además, los granulocitos inician rápidamente la fagocitosis de bacterias y de detritos tisulares, y sus restos necrosados, junto a las bacterias y detritos, forman la sustancia denominada pus. Los pequeños vasos se dilatan con aumento de la permeabilidad, siendo estos cambios vasculares secundarios a la acción de los leucocitos, con depleción de granulocitos circulantes. Los cambios estructurales y la dilatación de los pequeños vasos permiten la salida de las proteínas plasmáticas induciendo, entre otros efectos, activación del complemento y de la coagulación, con producción secundaria de cininas y activación plaquetaria (García, López , & Sánchez , 2000).

Los propósitos de la inflamación aguda son: aislar, neutralizar y remover la causa del daño; limpiar, y finalmente reparar la zona (Quintela, 2012).

2.6. Inflamación crónica.

La inflamación crónica a diferencia de la aguda es que es de duración prolongada y está relacionada con la respuesta dada por los linfocitos y los macrófagos, por la proliferación de vasos sanguíneos y la disfunción del endotelio, así como por la fibrosis y la destrucción tisular. La inflamación crónica se presenta cuando la inflamación aguda no ha logrado mitigar el estímulo nocivo o cuando la misma respuesta inflamatoria se autoperpetúa (González, Elizondo, Gutiérrez, & León, 2011).

En el caso de la inflamación crónica puede durar meses o años y su origen puede ser infeccioso, autoinmune o alogénico (Toro, 2004).

La inflamación crónica en general es el punto en común de la inmensa mayoría de las enfermedades de la civilización, porque sus causas suelen tener que ver con la degradación del medioambiente y de nuestra propia higiene de vida (efecto de la contaminación, alimentación tóxica, ritmo de vida estresante, maltrato de las articulaciones y de los órganos (Roulier, 2020).

Además, las afecciones inflamatorias pueden ser infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes, o por exposición prolongada a tóxicos. Entre las inflamaciones de bajo grado encontramos la aterosclerosis, envejecimiento, cáncer, obesidad, enfermedades metabólicas y degenerativas (Padrón & González , 2019).

Por ejemplo, hay cierto tipo de agresores que no pueden ser controlados fácilmente, estos agentes agresores pueden ser material inerte como asbesto, sílice o una prótesis o pueden ser microorganismos que se replican muy lentamente en el interior de las células como el *Mycobacterium tuberculosis*, algunos hongos y ciertos parásitos, los cuales producen un tipo de respuesta granulomatosa. Igualmente, la inflamación se puede perpetuar por una falla en los mecanismos que regulan la respuesta inmune, como es el caso de las enfermedades autoinmunes como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, colitis ulcerativa, entre otras (Rugeles & Patiño, 2009) (Ver figura 7).

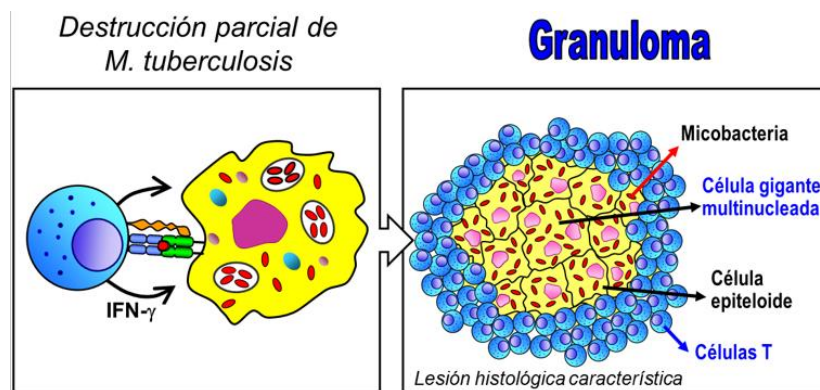


Figura 7. Granuloma formado por M. tuberculosis (San Millan, 2015).

La inflamación termina cuando se elimina el agente responsable del daño. La reacción se resuelve con rapidez, porque los mediadores se degradan y se dispersan, y porque la vida de los leucocitos en los tejidos es corta. Además, se activan

mecanismos antiinflamatorios que tratan de controlar la respuesta y evitar que ocasione lesiones excesivas al huésped. La inflamación puede resultar lesiva en algunas situaciones: los mecanismos diseñados para destruir a los invasores extraños y los tejidos necróticos tienen una capacidad intrínseca de lesionar los tejidos normales. Cuando la inflamación se dirige de forma inadecuada frente a los tejidos propios y no se controla de forma adecuada, se convierte en la causa de lesiones y enfermedades (Huayanay, 2015).

La composición de las células blancas varía tan pronto como macrófagos y linfocitos comienzan a reemplazar a los neutrófilos de corta vida. Lo que distingue a la inflamación crónica es la infiltración de células primarias de la inflamación como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas en el tejido afectado; las cuales producen citocinas inflamatorias, factores de crecimiento y enzimas; contribuyendo a la progresión del daño tisular y a la reparación secundaria, incluyendo fibrosis, formación granulomatosa y necrosis tisular. La inflamación crónica puede ser la única respuesta observada en ciertas infecciones virales y reacciones de hipersensibilidad, particularmente si la causa de la inflamación es persistente. En la inflamación crónica, las células inmunes primarias son macrófagos y linfocitos T, que producen citoquinas y enzimas, las cuales causan un daño más duradero en las células. En la inflamación crónica, la resolución de la infección aguda conduce a un daño tisular y a una destrucción continua que se manifiesta por la fibrosis de los tejidos. Es en la inflamación crónica en donde se suele presentar el quinto signo de la inflamación que es la pérdida de la función de algún órgano (*functio laesa*) (AlphaChem, 2018).

Los linfocitos B activados forman clones que producen anticuerpos secretados, los cuales atacan a las proteínas extrañas. Los linfocitos T tienen receptores relacionados con las moléculas anticuerpos, pero que permanecen unidos al linfocito. Cuando estos receptores se unen con su antígeno afín, los linfocitos T son estimulados para proliferar y producir citocinas que orquestan la respuesta inmune, así como la de los linfocitos B. Después de que se repele la invasión, pequeñas cantidades de linfocitos persisten como células de memoria, de modo que una segunda exposición al mismo antígeno provoca un ataque inmunitario rápido y magnificado. Los linfocitos B se diferencian primero en células capaces de producir

diversas clases de inmunoglobulinas y luego, en células plasmáticas. Existen dos tipos principales de linfocitos T: linfocitos T citotóxicos y linfocitos T cooperadores. Ejemplo de este tipo de células son las células TH2 secretan IL-4 e IL-5, e interactúan de manera especial con los linfocitos B en relación con la inmunidad humoral. Las células TH17 son inducidas en respuesta a infecciones bacterianas, producen IL-6 e IL-17, y ayudan a reclutar neutrófilos. Después de la exposición a un antígeno determinado, un pequeño número de linfocitos B y T activados persisten como linfocitos B y T de memoria. Estas células se convierten fácilmente en efectoras por un encuentro posterior con el mismo antígeno. La capacidad para producir una respuesta acelerada a una segunda exposición a un antígeno es una característica clave de la inmunidad adquirida. Esta persiste durante largos periodos de tiempo y, en algunos casos (p. ej., la inmunidad al sarampión) puede durar toda la vida (Barret, Barman, Brooks, & Scott, 2015) (Ver figura 8).

La inflamación crónica localizada es una auténtica plaga responsable de un montón de problemas orgánicos y de la «epidemia» de T.M.S. (problemas musculoesqueléticos, por sus siglas en inglés), relacionados o no con el trabajo, que se traducen por la instalación de numerosas afecciones permanentes o recidivantes, más o menos bien conocidas. Dichas inflamaciones crónicas tienen todo el sufijo «-itis» que las identifica: aponeurosis, artritis, bursitis, capsulitis, colitis, cistitis, dermatitis, epicondilitis, epitrocleitis, gastritis, miositis, otitis, periartritis, prostatitis, rinitis, sinusitis, tendinitis, tenosinovitis, etc., todas ellas inflamaciones escondidas bajo otros síntomas asociados más visibles: artrosis, fatiga, depresión, desequilibrios neurovegetativos (Roulier, 2020).

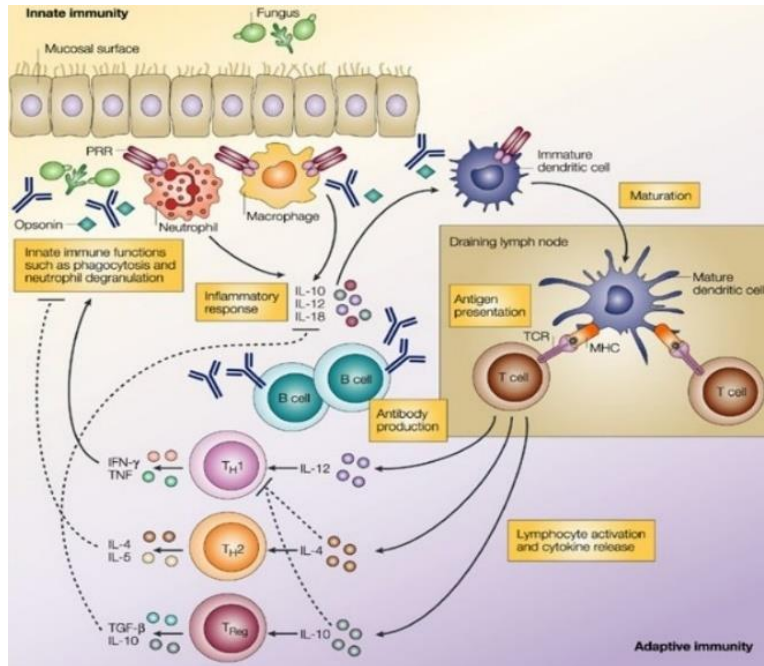


Figura 8. Linfocitos B y T en la inflamación crónica (Rivas, 2023).

2.7. Mediadores del proceso inflamatorio y funciones.

La inflamación es una reacción vascular caracterizada por el desplazamiento de líquido y leucocitos como respuesta al daño tisular provocado por agentes lesivos, tales como microorganismos, partículas extrañas y células metabólicamente alteradas que se localizan por fuera de los vasos sanguíneos, por lo que las células del sistema inmune y las proteínas plasmáticas deben ser rápidamente movilizadas hacia estas zonas en respuesta al proceso lesional. Esta acción es producida por los mediadores (proteínas plasmáticas o células) que regulan la respuesta vascular a la agresión (Toledo, 2014).

Los mediadores presentes en la inflamación son sustancias que inician y regulan la respuesta inflamatoria. Estas moléculas tienen dos orígenes de producción: células inflamatorias (macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y endoteliales) y producto de proteínas plasmáticas: producidos por las células hepáticas. Estas moléculas a su vez pertenecen a cuatro categorías: aminas vasoactivas, derivados de lípidos, citoquinas y derivados de la cascada del

complemento. Tienen vida media de minutos y horas, y un mediador puede estimular la liberación de otro (Valenzuela, 2023).

El hígado es un órgano diana de los mediadores inflamatorios, al sintetizar las proteínas reactivas de fase aguda. Intervienen cuatro categorías de mediadores: citocinas tipo IL-6, tipo IL-1 y TNF, glucocorticoides y factores de crecimiento que inducen en los hepatocitos la expresión de los genes de las proteínas de fase aguda. Los más importantes son el tipo IL-6 e IL-1, mientras que los glucocorticoides y los factores de crecimiento actúan de forma sinérgica o regulando la acción de la IL-6 e IL-1. De esta forma, las citocinas proinflamatorias estarían implicadas en el hipermetabolismo característico del estrés (García, López, & Sánchez, 2000).

Gran cantidad de estas sustancias químicas intervienen en la inflamación; estas se encargan de inducir, activar, amplificar, modular, inhibir o alterar cada uno de los pasos que sigue el proceso inflamatorio, actúan en forma escalonada, con una interrelación compleja, éstas provienen de la sangre circulante, de las células inflamatorias, del propio tejido dañado (Valencia & Serrano, 2021).

La inflamación debe verse como la verdadera orquestación de la dinámica de la respuesta inmune. Entre las moléculas que favorecen su desarrollo se encuentran sustancias vasoactivas, citocinas, quimiocinas, metabolitos lipídicos, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión celular (MACs), selectinas, integrinas y sus ligandos, así como los sistemas de las cininas, coagulación, complemento y el fibrinolítico. Existen variadas moléculas de las antes mencionadas que pueden desempeñar una función antiinflamatoria (Padrón & González, 2019).

Las células que intervienen en la inflamación pueden ser de la inmunidad innata como los neutrófilos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas a nivel del epitelio. Las células epiteliales son las primeras que detectan el daño por sus receptores (PRR). Los linfocitos T y B son los efectores de la inmunidad adquirida (Padrón & González, 2019).

Los macrófagos derivan de los monocitos, residentes en los tejidos. Son activados por endotoxinas, citoquinas (INF- γ) y mediadores de la inflamación aguda y fibronectina. Liberan proteasas, activador de plasminógeno, radicales libres, factores de crecimiento (Valenzuela, 2023).

Los macrófagos activados producen un amplio espectro de mediadores y las citocinas iniciales, IL-1 y TNF, claves en el inicio de la respuesta. Estas citocinas de alarma poseen acción local y general. Actúan sobre las células del estroma, sobre los fibroblastos y el endotelio induciendo la producción de una segunda ola de citocinas, como la IL-1, IL-6 y la IL-8 (García, López , & Sánchez , 2000).

Además, las HDL (metabolitos lipídicos) pueden modular la respuesta inmune, por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiapoptóticas, entre otras. A nivel celular, las HDL pueden modificar las balsas lipídicas, las cuales son determinantes en la activación de la respuesta inmune frente a patógenos o agentes extraños (Marín, Taborda, & Urcuqui, 2017).

Lo que distingue a la inflamación crónica es que es realizada por los linfocitos B y T tras la estimulación antigénica, especialmente por agentes infecciosos, los linfocitos B maduran y se diferencian de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas o anticuerpos, siendo la respuesta muy específica. Por otra parte, los linfocitos T responden a los antígenos que le son presentados por las células de la serie monocito/macrófago (y otras células presentadoras de antígenos) en conjunción con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (antígenos HLA). La especificidad de la respuesta se inicia en el receptor para el antígeno (TcR), y las moléculas sintetizadas, linfocinas o mediadores linfocitarios, por los linfocitos CD4-colaboradores, inducen la activación y diferenciación de otros linfocitos, especialmente las células citotóxicas (CD8), las células naturales killer (NK) y los linfocitos B. Las linfocinas son proteínas de bajo peso molecular y vida media muy corta. Su síntesis es rápida, y desempeña un papel regulador de la amplitud y duración de la respuesta inmunitaria (García, López , & Sánchez , 2000).

Clasificación por tipos de mediadores y características:

- Mediadores de origen celular: que a su vez tienen dos derivados:
 - a) Mediadores preformados en gránulos secretores: formados en el interior de gránulos al interior de los mastocitos para luego ser secretados en los tejidos lesionados. Se mencionan la histamina y serotonina que constituyen aminas vasoactivas, liberadas al inicio de la inflamación. Por ejemplo, la histamina, es un mediador de origen celular preformado al interior de los

mastocitos que están en el tejido conectivo contiguo a los vasos sanguíneos, además de los basófilos y plaquetas de la sangre. Este mediador se libera por degranulación en respuesta a: a. lesión física (frio o calor); b. reacciones alérgicas, c. liberación de fragmentos del complemento denominados anafilotoxinas (C3a y C5a) d. proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos, e. neuropéptidos y f. citocinas (IL-1, IL-8). Por tanto, se considera que las funciones de la histamina actúan dilatando las arteriolas, aumentando la permeabilidad de las vénulas y activando las células endoteliales. A su vez, la serotonina es un mediador vasoactivo preformado en el interior de las plaquetas y células enteroendocrinas. Su liberación de las plaquetas se estimula cuando entran en contacto con el colágeno, trombina, adenosín difosfato y complejo antígeno-anticuerpo, provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

- b) Mediadores de nueva síntesis: Son metabolitos derivados del ácido araquidónico tales como: prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas, y son sintetizados por dos tipos de enzimas: ciclooxigenasa (que forma las prostaglandinas y tromboxanos), lipooxigenasa que origina lipoxinas (para formar los ácidos monohidroeuicoa etranoico y dihidroeuicosatetranoico) y leucotrienos. También se encuentran las prostaglandinas, que provienen de los mastocitos, macrófagos y células endoteliales que participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación, de igual manera se toma en cuenta al factor de necrosis tumoral de origen plaquetario participa en la inflamación aguda mediante el estímulo de endotoxinas, productos microbianos, inmunocomplejos y lesiones físicas. La interleucina 1 (IL-1), implicada en la fiebre, proveniente de macrófagos y algunas células epiteliales es controlada mediante un complejo celular multiproteico respondiendo a estímulos generados en microbios y células muertas, que activa a las proteasas degradando el precursor inactivo sintetizado de nuevo de IL-1 para formar citocina con actividad biológica. En la inflamación crónica, la participación de la interleucina 12 (IL-12)

proveniente de macrófagos y células dendríticas, produce un aumento del IFN- γ . De igual forma los macrófagos muestran a los antígenos frente a los linfocitos T. Ahora bien, el óxido nítrico es un mediador de la inflamación que se produce en los macrófagos, células endoteliales y neuronas y se origina a partir de la L-arginina a través de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que desempeña un papel importante en los componentes vascular y celular de la respuesta inflamatoria y al ser vasodilatador, relaja el músculo liso vascular, además de disminuir la agregación plaquetaria. Por otro lado, el factor activador de las plaquetas es un mediador proveniente de los fosfolípidos, derivado de las células endoteliales, plaquetas, mastocitos, basófilos y neutrófilos y tiene acción vasoconstrictora, broncoconstrictora, y a bajas concentraciones induce vasodilatación en el proceso de la inflamación. Los lisosomas, se encuentran en forma de gránulos dentro de los neutrófilos y monocitos, y al ser liberados participan en la respuesta inflamatoria, De tal forma que sus dos tipos de gránulos lisosómicos actuarán según sean : 1) azurófilos o primarios, formados por mieloperoxidasas, factores bactericidas (lisozimas y defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasas, catepsina G, colagenasas inespecíficas y proteinasa y 2) gránulos específicos o secundarios compuestos por colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, lisozima, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina, que al combinarse ambos con vacuolas fagocíticas intervienen para liberar el contenido hacia el exterior de la célula. Las proteasas neutras capaces de degradar diversos componentes de la matriz extracelular, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago produciendo destrucción de tejidos en los procesos inflamatorios. Otro punto de consideración son los radicales libres del oxígeno liberado por los leucocitos a nivel extracelular debido a estímulos fagocíticos producidos por bacterias. Los radicales libres derivados de oxígeno estarán involucrados en la lesión de células endoteliales con aumento de la permeabilidad de los vasos, inactivación de la anti-proteasa dando lugar a la actividad proteasa no compensada con

destrucción de la matriz extracelular, lesión a hematíes y células parenquimatosas. Por otra parte, se mencionan a los neuropéptidos, que son moléculas similares a las proteínas, formadas en los leucocitos, pero principalmente en nervios sensitivos y son responsables del inicio y propagación de la respuesta inflamatoria. Los neuropéptidos más pequeños son la sustancia P y neurocinina A, producidos en el sistema nervioso central y periférico, la sustancia P es abundante en el pulmón y el tubo digestivo y regula la presión arterial, aumenta la permeabilidad vascular y estimula la secreción por células endocrinas, la neurocinina A produce otras moléculas proinflamatorias como la calcitonina que percibe la percepción del estímulo doloroso en el huésped (Toledo, 2014).

B) mediadores de origen plasmático

Los mediadores de origen plasmático se originan a nivel hepático apareciendo en la circulación como precursores inactivos que se deben activar, a través de una serie de escisiones proteolíticas para obtener propiedades biológicas. Asimismo, los fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por proteínas plasmáticas que corresponden a tres sistemas afines: el complemento, la cinina y los sistemas de coagulación.

a) Sistema del complemento: constituido por 20 proteínas que se encuentran en mayor concentración en el plasma. En efecto, este sistema funciona en la inmunidad innata y de adaptación para la defensa contra agentes microbianos, de modo que, cuando se activa este sistema se fabrican varios componentes de la degradación de proteínas de complemento, que aumentan la permeabilidad vascular, la quimiotaxis y la opsonización. Por tanto, las funciones del sistema de complemento se dividen en tres conjuntos: inflamación, fagocitosis y lisis celular.

b) Sistemas de coagulación: En la inflamación el sistema de la coagulación induce la activación de la trombina y la formación de fibrina, aumentando la producción de muchos factores de la coagulación y comprobando que la superficie endotelial se vuelva protrombogénica. Por lo cual este sistema favorece los fenómenos vasculares, produciendo plasmina y degradando la

fibrina para producir fibrinopéptidos inductores de la inflamación.8-10 c) Sistema de cininas: Las cininas son péptidos vasoactivos que derivan de las proteínas plasmáticas denominadas cininógenos mediante la acción de proteínas específicas llamadas calicreinas. El sistema de cinina cuando se activa libera bradisinina provocando un aumento de la permeabilidad vascular, contracción del musculo liso y dilatación de los vasos sanguíneos (Toledo, 2014).

2.8. Tratamientos no farmacológicos y fármacos usados contra la inflamación.

El tratamiento del dolor y la inflamación tiene como objetivo facilitar el movimiento y mejorar la coordinación de los músculos y las articulaciones, minimizando el edema por ejemplo con un tratamiento adecuado.

El tratamiento no farmacológico incluye el ejercicio terapéutico, el calor, la estimulación eléctrica, el frío, la tracción cervical, el masaje y la acupuntura.

Los responsables de la indicación deben incluir:

- Diagnóstico
- Tipo de tratamiento (p. ej., ultrasonido, compresas calientes)
- Sitio de aplicación (p. ej., hombro derecho, región lumbar)
- Frecuencia (p. ej., 1 vez al día, en días alternos)
- Duración (p. ej., 10 días, 1 semana)

El calor proporciona alivio transitorio en los trastornos inflamatorios y traumáticos, subagudos y crónicos (p. ej., esguinces, distensiones musculares, fibrositis). La elección entre el tratamiento con calor y frío suele ser empírico. Cuando el calor no funciona, se aplica el frío. Sin embargo, para una lesión o dolor agudo, el frío parece ser mejor que el calor. El frío puede ayudar a aliviar los espasmos musculares, el dolor miofascial o traumático, la lumbalgia y la inflamación aguda; también puede ayudar a inducir cierta anestesia local. El frío suele utilizarse durante las primeras horas o el día después de una lesión; en consecuencia, rara vez se utiliza en fisioterapia. El masaje puede movilizar los tejidos contraídos, aliviar el dolor y reducir la inflamación y la induración asociadas con el traumatismo (p. ej., fractura, lesión articular, esguince, distensión muscular, contusión, lesiones de nervios periféricos).

Debe tenerse cuidado para evitar la hipotermia y el daño tisular. El frío no debe aplicarse sobre áreas con mala perfusión (Portugal, 2021).

Los fármacos usados como antiinflamatorios no esteroideos como los esteroideos, como se ha estado mencionando son fármacos que reducen la inflamación y alivian el dolor. Estos tienen mecanismos de acción que son diferentes y ambos son medicamentos usados para tratar el dolor y la inflamación de diferentes enfermedades, su mecanismo de acción, presentaciones y efectos secundarios son diferentes entre los corticosteroides y los AINE's.

La nocividad de la inflamación, es una auténtica asesina silenciosa, que debe ser subrayada y sus causas puestas de manifiesto públicamente, porque en la mayoría de las ocasiones son perfectamente evitables y toda inflamación es curable antes de que llegue a la fase de destrucción irreversible de los tejidos donde se asienta (Roulier, 2020).

2.9. Fármacos esteroideos usados en la clínica.

Los patólogos se preguntaron, si por casualidad, las variaciones de excreción de las hormonas suprarrenales interferían con los mecanismos patogénicos de la inflamación. Se aislaron después entre 20 y 30 hormonas de las glándulas suprarrenales, algunas son activas en la inflamación como la cortisona; otras inactivas como la aldosterona y, finalmente, otras más bien contraproducentes, como la desoxicorticosterona, que no tiene acción anti sino proinflamatoria. Luego de estas observaciones se dirigió el pensamiento hacia la posibilidad de crear artificialmente compuestos mucho más activos que la cortisona. Entonces se hicieron así modificaciones al núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno y se obtuvieron compuestos semejantes a los suprarrenálicos que no se encuentran en el organismo y que tienen una actividad mucho mayor que la de los esteroides fisiológicos. Podemos dividir las hormonas suprarrenálicas en tres grupos:

- a. mineralocorticoides
- b. glucocorticoides
- c. andrógenos (Ingianna, 1963).

Los fármacos utilizados en el cuadro básico de medicamentos del IMSS usan en la clínica:

- Prednisona, con una dosis (adulto) de 5 a 60 mg/día, dosis máxima: 250 mg/día. Es un glucocorticoide de acción intermedia que induce la transcripción de RNA promoviendo la síntesis de enzimas responsables de sus efectos.
- Dexametasona, con una dosis (adulto) de 0.25 a 4 mg/día. Es un glucocorticoide que inhibe a la fosfolipasa A2, y por tanto inhibe la síntesis de proteínas, tromboxanos y leucotrienos (IMSS, 2019).
- La betametasona es una solución inyectable, con una dosis (adulto) de 0.5 a 8 mg/kg de peso corporal/día. Tiene propiedades antiinflamatorias, reduce la respuesta inmune. Hidrocortisona, en presentación de crema, dosis cutánea con aplicación cada 8 a 24 horas. Difunde a través de la membrana celular y forma complejos con receptores intracelulares específicos (IMSS, 2019).

2.10. Fármacos no esteroideos usados en la clínica.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como su nombre lo indica, son parte de una clase de fármacos que actúan sobre los procesos inflamatorios en el cuerpo. Por lo general, los medicamentos antiinflamatorios se usan como medicamentos sintomáticos, es decir, alivian los síntomas, pero no tratan directamente las enfermedades que causan el dolor y la inflamación. Los AINE deben prescribirse preferentemente para el tratamiento del dolor leve a moderado o cuando exista inflamación de origen osteoarticular (Pinheiro & Campos, 2022).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) no selectivos son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos que comparten actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, por lo que reducen los síntomas de inflamación, dolor y fiebre, respectivamente. Los AINE's constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia prescripción en nuestro país y en el mundo; tan sólo en México se cuenta con más de 300 registros de medicamentos que dentro de su formulación contienen al principio activo denominado paracetamol (Ríos & Estrada, Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana).

Estos medicamentos se pueden usar para el alivio de condiciones temporales como los dolores agudos corporales (de cabeza o espalda, por ejemplo), esguinces, torceduras o la menstruación, o como tratamiento de enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide o la osteoartritis. Además, en pequeñas dosis pueden actuar como inhibidor de la agregación plaquetaria, lo que puede disminuir el riesgo de sufrir de ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares, secundarios a la formación de trombos (Aguirre, 2017).

Entre las condiciones más adecuadas para la prescripción de un AINE podemos mencionar: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, dismenorrea (cólicos menstruales), migraña, entre otros (Pinheiro & Campos, 2022).

A continuación, se muestra una lista de los medicamentos no esteroidales clasificados según por su estructura química que son usados en la clínica.

a) Salicilatos:

ASA (ácido acetilsalicílico)

b) Derivados pirazolónicos:

Aminofenazona (dipirona o metamizol)

Fenilbutazona

Azaprofazona

c) Derivados del para-aminofenol:

Acetaminofen (paracetamol o tylenol)

d) Derivados del ácido acético:

Indometacina

Sulindaco

Glucametacina

e) Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos:

Etodolaco

Ketorolaco

f) Derivados del ácido fenilacético:

Diclofenaco (voltaren)

Aclofenaco

- Tolmetina
- Fenclofenaco
- g) Derivados del ácido n-acetilantranílico:
 - Ácido mefenámico
 - Niflumico
 - Meclofenamico
 - Clonixinato de lisina
- h) Derivados del ácido propiónico:
 - Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
 - Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina
- i) Derivados enólicos
 - Piroxican
 - Meloxican
 - Tenoxican
- j) Nimesulida, sulfonanilida
- k) Grupo naftilalcanonas:
 - Nabumetona (Pérez, Grau, & López, 2002).

Con la esperanza de disminuir las RAM gastrointestinales, aparecen un grupo de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 que, al no inhibir la síntesis de la PGE2 gastroprotectora, ofrecen un perfil más seguro en este aspecto. Pero, tras su introducción en el mercado, se observaron RAM cardiovasculares (infarto de miocardio) que obligaron a la retirada del rofecoxib en el año 2004 y a la evaluación del efecto trombogénico de los AINE (Moreno & Muedra, 2020).

2.11. Mecanismo de acción de fármacos esteroidales y no esteroidales.

Mecanismo de acción general de fármacos esteroidales.

Los glucocorticoides son los activos como antiinflamatorios. Los mineralocorticoides tienen una acción sobre el equilibrio hidrosalino a nivel renal. Actúan en la reabsorción de sodio y de cloro en el sentido de que entre más hormona exista a nivel de los túbulos, tanto más sodio y cloro se reabsorbe y tanto más potasio se elimina. Es muy difícil hacer una correlación entre la inflamación y la acción sobre el metabolismo de

los glúcidos, de las proteínas e indirectamente de los lípidos. podemos sin embargo considerar los mecanismos mediante los cuales se realiza la inhibición de la inflamación por parte de las hormonas cortico-suprarrenálicas (Ingianna, 1963).

a) Mecanismo vascular: todos estamos de acuerdo en atribuirle al sistema vascular terminal, una parte prominente en el mecanismo del proceso inflamatorio. Este contempla una permeabilidad aumentada de los vasos con consiguiente paso de sustancias plasmáticas y células de éstos a los tejidos. Las hormonas suprarrenales tienen la capacidad de disminuir la permeabilidad capilar.

b) Mecanismo celular: también se ha sugerido que junto a la acción sobre el sistema vascular se delinea una acción mucho más discutida sobre el sistema celular. La explicación más obvia de este hecho es que la cortisona impide el aumento de la permeabilidad capilar y en esta forma dificulta la diapédesis característica del proceso inflamatorio. Se trata por lo tanto de un impedimento mecánico a la emigración de los leucocitos a la zona inflamada (Ingianna, 1963).

Los corticoides actúan sobre receptores intracitoplasmáticos específicos que regulan la expresión de genes, lo cual modifica la síntesis de proteínas en los tejidos sobre los que ejercen sus acciones. Los receptores corticoides se clasifican en los tipos mineralocorticoides (MR) y tipo II o glucocorticoide (GR). La respuesta biológica a los corticosteroides depende directamente de la ocupación de receptores. La lentitud en aparecer sus efectos no se debe a causas farmacocinéticas sino al tiempo necesario para que la célula ponga en marcha sus mecanismos celulares orientados a la síntesis proteica. Igualmente, la lenta disipación de sus efectos obedece, además de a los procesos de eliminación, a la necesaria vuelta de los factores biológicos afectados a las condiciones basales. Otras acciones celulares de los corticoides en determinados tejidos y situaciones pueden estar relacionadas con receptores localizados en la membrana plasmática, de ahí que aparezcan con una mayor rapidez (Hevia, 2015).

Mecanismo de acción general de fármacos no esteroideos:

Los AINE son la primera opción terapéutica para tratar el dolor en la población, y la aspirina el fármaco más utilizado en el mundo. Desde la época de Hipócrates que

comenzó a utilizarse la corteza de sauce hasta nuestros días, los AINE han permitido una mejor calidad de vida al ser humano mitigando el dolor inflamatorio (Moreno & Muedra, 2020).

Los AINE's disponibles en el mercado actúan de manera similar mediante la inhibición de la enzima de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) y la ciclooxigenasa 2 (cox-2) y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la inhibición de la cox-2, en parte, conlleva a la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINE's (Ríos & Estrada, Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana).

Los AINE's ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la COX-2 en el sitio de la inflamación. Pero también estos fármacos son capaces de inhibir la COX-1 en los tejidos gastrointestinales y renal, lo que genera efectos indeseables, y puede limitar su utilidad terapéutica, expresando en otros términos la relación beneficio riesgo de los AINEs, que dependerá de su capacidad de bloquear en mayor o menor grado a estas formas de COX (Pérez , López , & León, 2002).

Los fármacos no esteroideos actúan sobre:

- Enzimas que generan ácido araquidónico (A.A.).
 - Cuando se produce la agresión de los tejidos por diferentes agentes, se activa la fosfolipasa A2 (FLA2); esta enzima hidroliza el enlace de éster de fosfolípidos de membrana con la liberación de A.A. (desprendido de la membrana celular. Los corticosteroides inhiben a la FLA2, lo que impide la liberación de A.A.) (Pérez , López , & León, 2002).

- Enzimas que participan en la síntesis de prostaglandinas, la primera enzima en la vía de síntesis es la sintetasa de endoperóxido de prostaglandina llamada comúnmente como ciclooxigenasa de ácido graso. Existen 2 isoformas de la enzima que son la COX-1 y la COX-2. La primera se expresa en forma constitutiva en casi todas las células, la COX-2 necesita ser inducida, se expresa en forma transitoria y casi exclusivamente en células inflamatorias estimuladas y promueve la formación

rápida y en gran escala de mediadores de la inflamación (Pérez , López , & León, 2002) (Ver figura 9).

- Inhibición de la enzima ciclooxigenasa
 - Evita la síntesis de Prostaglandinas y Tromboxanos

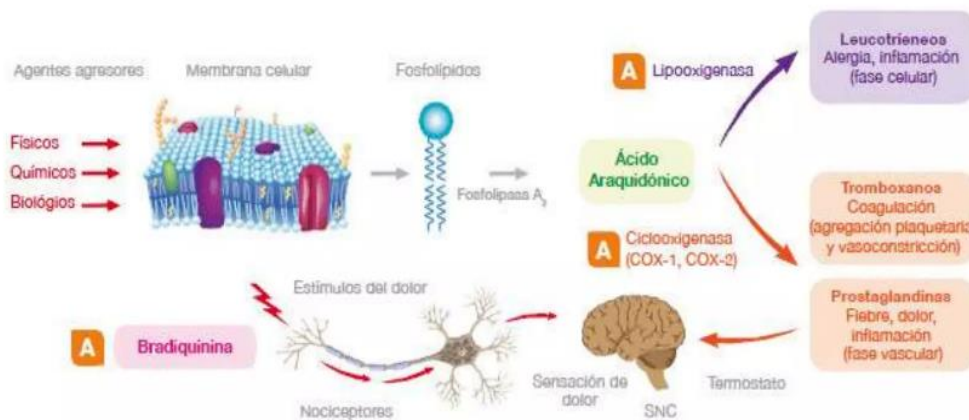


Figura 9. Mecanismos de acción de los fármacos no esteroideos (Meléndez, 2015).

2.12. Reacciones adversas de los fármacos esteroideos y no esteroideos.

Son fármacos costo-efectivos, aunque estos beneficios son limitados por los efectos adversos, especialmente cuando se usan dosis altas o por tiempos prolongados.

Órgano afectado/ vía metabólica Efectos adversos más frecuentes Metabolismo: hidratos de carbono diabetes mellitus Metabolismo: lípidos obesidad, dislipidemia Metabolismo: proteínas atrofia muscular Piel hirsutismo, acné, estrías Ojo cataratas, exoftalmos Cardiovascular hipertensión, aterosclerosis Gastrointestinal dispepsia, disfagia, gastritis, úlceras gástricas y duodenales, pancreatitis Neuropsiquiátrico insomnio, pseudotumor cerebro, alteraciones conductuales Genitourinario amenorrea, disminución de libido Renal hipopotasemia Hueso osteoporosis, necrosis avascular (Rodríguez & Espinosa, 2016).

Los corticoides inhalados (CI) aunque tienen menos efectos adversos que los orales, en los últimos años se han publicado trabajos que dan una alarma frente al uso de CI en dosis altas como las usadas en la enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, por sus efectos sistémicos y también en niños se ha demostrado recientemente que

podrían tener un efecto sobre el crecimiento. En EPOC es especialmente importante considerar el riesgo de neumonía en pacientes tratados con corticoides inhalados en dosis altas (Díaz & Undurraga, 2013).

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINEs tienen en común varias reacciones adversas a medicamentos indeseables, principalmente gastrointestinales, la hemorragia gástrica es la más conocida. Sin embargo, en años recientes se han detectado nuevos riesgos atribuidos a la administración prolongada o de dosis excesivas de AINEs, como lo han anunciado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA), que han emitido comunicados en sus páginas web alertando a su población de los riesgos cardiovasculares, hepáticos y gastrointestinales relacionados con la administración de algunos AINEs, estas reacciones adversas a medicamentos son de gran importancia debido a su gravedad que en algunos casos pueden llegar a ser fatales (Ríos & Estrada, Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana).

Cuando se usan durante mucho tiempo, los corticosteroides llevan al aumento de peso, pueden causar estrías y acné, debilitar los huesos, aumentar el riesgo de infecciones, entre muchos otros efectos nocivos. Entre los más comunes podemos mencionar la equimosis y la púrpura asociadas a los corticoides. Estos cambios son pequeños sangrados que se producen debajo de la piel, generalmente en las zonas expuestas al sol, como las manos y los antebrazos. Otro efecto adverso frecuente es una piel más delgada y frágil (Pinheiro, 2022). (Ver figura 10).



Figura 10. Ejemplo de reacción adversas a corticosteroides (Pinheiro, 2022).

Los AINE's son medicamentos seguros si se administran según lo prescrito por un médico. El problema es que esta es, quizás, la clase de fármacos más utilizados como automedicación por parte de la población. Hay numerosos efectos colaterales e interacciones con otros medicamentos que deben tomarse en cuenta antes de tomarlos (Pinheiro & Campos, 2022).

Algunos de los efectos adversos de los antiinflamatorios son:

- Empeoramiento de la hipertensión arterial.
- Inhibición de la acción de los diuréticos.
- Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.
- Empeoramiento de la función renal (Pinheiro & Campos, 2022).

Los AINEs pueden tener algunos efectos secundarios, por ejemplo: Problemas en el tubo digestivo que incluyen: úlceras, gastritis o sangrados estomacales, diarrea, náuseas, vómitos, pirosis (sensación de ardor o quemadura desde el estómago que puede subir por la garganta, que es consecuencia del reflujo del contenido estomacal), distensión abdominal o estreñimiento. Síntomas en el sistema nervioso central como vértigo, cefalea o confusión. Aumento de la presión arterial. Problemas dermatológicos como prurito (picazón) o urticaria (áreas de inflamación acompañadas de manchas). Edema. Disminuir la función renal. Problemas cardíacos, como inflamación cardíaca, vasodilatación, leucopenia, anemia, trombocitopenia o prolongación en el tiempo de protrombina (Pinheiro & Campos, 2022).

2.13. Importancia de la búsqueda de nuevos fármacos antiinflamatorios.

No siempre se sabe por qué continúa la inflamación, una inflamación constante puede ser causada por infecciones que no desaparecen, por reacciones inmunitarias anormales a los tejidos normales o por estados como la obesidad. Si la inflamación persiste puede causar daño al ADN y puede causar cáncer. Por ejemplo, la gente con enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, tiene un riesgo mayor de cáncer de colon. Muchos estudios han investigado si los medicamentos antiinflamatorios, como la aspirina o los fármacos antiinflamatorios no esteroides, reducen el riesgo de cáncer. Sin embargo, todavía no hay una respuesta clara (NIH, 2015).

Las personas que toman medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (distintos de la aspirina) como ibuprofeno, pueden tener un riesgo más alto de sufrir un ataque cardíaco o un derrame cerebral que las personas que no toman estos medicamentos. Estos eventos pueden ocurrir sin previo aviso, y pueden causar la muerte. Los AINE como el ibuprofeno pueden provocar úlceras, hemorragias o perforaciones en el esófago (conducto entre la boca y el estómago), el estómago o el intestino. Estos problemas pueden desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento, pueden ocurrir sin síntomas de advertencia y podrían causar la muerte (Medline plus, 2023).

Se ha evidenciado entonces el rol que juegan los productos naturales principalmente en el desarrollo de fármacos analgésicos, anticancerígenos, hipoglucemiantes, antibióticos, antimicóticos y antiparasitarios. Dentro del diseño de un nuevo fármaco, inicialmente se parte del hallazgo de un compuesto de origen natural o de síntesis orgánica con determinada actividad biológica, esto no presupone que reúna las mejores condiciones de uso terapéutico, por lo que se utiliza como cabeza de serie o prototipo y se somete a modificaciones estructurales donde se busca optimizar la actividad terapéutica a través de avanzados conocimientos biológicos para llegar a seleccionar la nueva molécula con acción óptima. Estas moléculas pueden incluso, ser visualizadas y modificadas tridimensionalmente con el fin de mejorar sus

propiedades frente a la interacción con algún receptor, con la única finalidad de mejorar su potencial biológico e incluso en otros casos mejorar las propiedades de solubilidad o de formulación. Estos procesos son conocidos como farmacomodulación, que, junto con las propiedades físicas, químicas y biológicas de las moléculas, permitirán predecir mediante el diseño molecular (relaciones estructura-actividad, SAR y QSAR) de forma cualitativa y cuantitativa las propiedades farmacológicas de una sustancia (Mesa, 2017).

Actualmente, las nuevas tendencias en la investigación de plantas medicinales no se centran únicamente en la exploración de nuevas moléculas, sino también, en el diseño y desarrollo de fito terapéuticos a partir de la estandarización de extractos, la cual se refiere normalmente al proceso de obtener extractos grado farmacéutico con potencial terapéutico (Mesa, 2017).

Con respecto a productos naturales antiinflamatorios en la medicina tradicional, se ha hecho una serie de investigaciones relacionadas en la búsqueda de compuestos con actividad antiinflamatoria en donde se puede mencionar moléculas como los triterpenos, estructuras con efecto terapéutico antiinflamatorio propuestos como una alternativa en la búsqueda de compuestos que tienen actividad biológica específica provenientes de especies vegetales (Gallardo, 2021).

Las plantas han sido desde la antigüedad un recurso al alcance del ser humano para su alimentación y la curación de sus enfermedades; estas últimas llamadas plantas medicinales eran veneradas por las virtudes que se les había reconocido, transmitiendo sus virtudes de generación en generación; nadie buscaba el saber porque o cómo actúan, pero era hecho incontestable y que parecía mágico. Aún en la actualidad, cientos de plantas son utilizadas en la medicina, pero la ciencia moderna ha estado analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas, para precisar, comparar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, sino para agrupar a las plantas de efectos similares, para conocer los principios activos responsables de cortar, aliviar o curar enfermedades, determinar sus estructuras química, procurar su síntesis, proponer modificaciones estructurales en busca de una mayor actividad y, finalmente, dar

conocer a la humanidad o comunidad científica los resultados de los estudios (Sandi, 2023).

2.14. Generalidades de la familia *Burseraceae*.

2.14.1. Descripción botánica de la familia *Burseraceae*.

La familia *Burseraceae*, principalmente está constituida por árboles o arbustos caducifolios, aromáticos, con corteza exfoliante y algunas secretan resina. Presentan hojas compuestas alternas, imparipinadas, bipinnadas, trifoliadas. Así como folíolos enteros, dentados; flores generalmente unisexuales o bisexuales, axilares o terminales, solitarias o agrupadas. Fruto en forma de drupa, dehiscente. Comprende 20 géneros, y 600 especies (Rodríguez & Almazán , 2015).

Engloba 18 géneros y cerca de 600 especies. En América se encuentran nueve géneros y 240 especies. De los cuales 3 géneros y cerca de 80 especies pertenecen a México siendo 70 u 80 especies endémica. En América se encuentran nueve géneros y 240 especies (Díaz Nuñez, 2015). De las cuales, 80 habitan exclusivamente las selvas mexicanas. Es la familia de plantas mexicanas con mayor porcentaje de especies endémicas (95%). Su mayor riqueza y abundancia se encuentra a lo largo de las selvas bajas caducifolias de la vertiente del Pacífico, particularmente en la cuenca del río Balsas donde se concentran cerca de 50 especies, varias de ellas endémicas a esa cuenca o parte de ella. Las selvas bajas caducifolias, junto con los bosques de montaña y los matorrales xerófilos concentran la mayor cantidad de endémicos. Las selvas húmedas de la vertiente del golfo muestran la mayor concentración de especies por localidad, mientras las selvas subhúmedas de la costa del Pacífico muestran la mayor concentración de endemismos (Montaño & Espinosa, 2007).

Las resinas naturales son exudados pegajosos de árboles o arbustos que se endurecen al entrar en contacto con el aire. Potencialmente, de su madera y frutos es posible obtener aceites esenciales. Las plantas de la *familia Burseraceae* son una fuente importante de estos aceites cuyo uso se ha documentado desde la antigüedad (Biodiversidad mexicana, 2021).

La familia *Burseraceae* es una fuente importante de resinas, medicinas, aceites esenciales y perfumes, cuyo uso se ha documentado desde la antigüedad; el incienso se obtiene de *Boswellia sacra*, y la mirra de *Commiphora myrra* (Espinosa, 2007).

El género *Bursera* perteneciente a esta familia es abundante en la selva estacional seca de México, y aunque muy diverso, su conocimiento es incompleto, pues se conoce poco sobre sus factores de establecimiento y repoblamiento natural (Rivera, 2017).

2.14.2. Usos etnomédicos de la familia *Burseraceae*.

Se considera que al inhalar el humo de la resina o tomarla en forma de té, ayuda a aliviar enfermedades respiratorias. Su humo también es utilizado para purificar casas y personas, para pedir salud y bienestar o simplemente porque a la gente le agrada el aroma. El aceite de copal es utilizado en la aromaterapia para tratar ciertas enfermedades, debido a que tienen efectos sobre el sistema cerebral relacionado con las emociones, entre otras respuestas (sistema límbico) (Biodiversidad mexicana, 2021). En cuanto a la medicina tradicional en México se les ha atribuido varias actividades biológicas, desde antiinflamatoria, antibacteriana, antioxidante, citotóxica entre otras (Bustamante, 2022).

2.15. Generalidades del género *Bursera*.

2.15.1. Descripción botánica del género *Bursera*.

Un género muy importante de la familia *Burseraceae* es el género *Bursera*. Es perteneciente al medio caducifolio, también conocido con nombres populares como: cuajotes, copal o mulatos. Las *burseras* se han utilizado en México desde tiempos prehistóricos. Eran utilizadas como ofrendas en las ceremonias religiosas. Unas comunidades le atribuían "poderes místicos" y eran usadas como medio de comunicación con los dioses, orando por diferentes razones por ejemplo una caza exitosa, y la producción agrícola. El género *Bursera* asume un papel interesante en los ecosistemas de selva baja caducifolia, ya que son los elementos cuantitativamente más importantes y dominantes. Este género podría utilizarse como un indicador de climas y quizás de algunos otros factores ambientales. Las especies de *Bursera* son elementos importantes en comunidades clímax, disminuyendo su

frecuencia en sitios alterados ya que suelen ser más abundantes en condiciones climáticas con amplios periodos de sequía, teniendo como peculiaridad el encontrarse preferentemente en suelos someros de cerros con laderas de gran pendiente (Montaño Arias & Espinosa, 2007).

2.15.2. Usos etnomédicos del género *Bursera*.

Los árboles del género *Bursera* producen resinas y exudados que son utilizados en ceremonias religiosas; en la medicina tradicional emplean cataplasmas para contrarrestar infecciones bacterianas y procesos inflamatorios (Abad, y otros, 1996). Hay reportes del uso de la *B. simaruba*. Esta especie se utiliza de diferentes formas para bajar la fiebre o calentura. Se aconseja ingerir por la mañana y por la noche el cocimiento de las hojas para tratar los padecimientos del riñón. Se prescribe en forma de compresas sobre heridas. La cocción de la corteza se toma como agua de uso contra disentería, dolor de estómago, tosferina o para acelerar la evolución del sarampión (Ecos del Bosque, *Bursera Simaruba*, 2023).

También está reportado que la resina de la especie *Bursera simaruba* (L.) Sarg., se utiliza como sustituto de la goma arábiga. En algunos lugares del interior del país la resina se usa para cicatrizar heridas, en la extracción de tórsalos (larvas de moscas) o para quemarla como incienso y repelente contra insectos (Flores, 2016).

Por otra parte, está la especie *Bursera microphylla* A. Gray, donde es común el uso del copal en la curación de las heridas, mediante el empleo de la corteza, goma y las hojas (Sonora); lavándolas con el cocimiento de las ramas y goma (Baja California Sur), o con la decocción de las hojas, corteza y frutitos, luego de haber lavado muy bien la herida, se deja secar al aire. Por otra parte, se recomienda ingerir el cocimiento de las ramas y goma, contra el dolor de estómago y la constipación. Un té preparado con la cáscara, tomado caliente todas las noches, se recomienda contra el asma. Este té, preparado junto con la corteza de copal (*Bursera microphylla*), canela y limón sirve para el dolor de pecho causado por enfriamiento; en este caso, el té se bebe caliente, tres veces al día y el paciente debe cuidarse de andar bien tapado, pues se considera que la calidad de esta planta es muy caliente. Además, se hace referencia del empleo de la corteza, goma y hoja en dolores de cabeza, enfermedades venéreas y del pulmón, infecciones de la garganta y picaduras de mantarraya. También se

sugiere aplicar la goma sobre granos, o el cocimiento de ramas y goma, para sanar las magulladuras (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

2.15.2. Estudios biológicos del género *Bursera*.

De acuerdo con la literatura a algunas especies del género *Bursera* se les atribuyen propiedades medicinales como antiinflamatorias, antioxidantes y analgésicas para tratar dolores de cabeza, problemas dermatológicos, heridas, dolencias relacionadas con las vías respiratorias y del riñón (Rzedowski & Guevara, Burseraceae, 1992). De igual forma se ha encontrado actividad antimicrobiana presente en partes aéreas de las especies *Bursera* (Sánchez, Aragón, Arroyo, Araujo, & Ortiz, 2020). Así como sus propiedades antiinflamatorias, antiartríticas, hepatoprotectoras y antineoplásicas (Manzano, 2009) (Ver tabla 1).

Tabla 1. Estudios biológicos previos del género *Bursera*.

Especie	Modelo probado	Concentración/dosis	Resultado	Referencia
<i>B. cuneata</i>	Edema inducido en oreja de ratón por TPA.	0.1 mg/oreja de ratón.	89.1 ± 2.2 % de inhibición del extracto diclorometánico	(Figuroa, Rodríguez, & Cardoso, 2019).
<i>B. simaruba</i>	Edema de la pata de rata inducido por la carragenina.	60 mg/Kg.	Aprox. Un 60% a la quinta hora	(Lopez, San feliciano, Diaz, Garcia, & Israel, 2006)
<i>B. galeottiana</i> .	Edema en oreja de ratón inducido por TPA	60 mg/Kg.	Aprox. 100% inhibición inflamación.	(Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).
<i>B. excelsa</i> .	Edema en oreja de ratón inducido por TPA.	60 mg/Kg.	Aprox. 100% inhibición inflamación.	(Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).

<i>B. ariensis</i> <i>Morelos.</i>	Citotoxicidad con sulforodamina B	-----	4,33 ± 0,02 en HFS-30. 6,34 ± 0,02 en HF6.	(Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).
<i>B.</i> <i>glabrifolia</i> <i>Morelos.</i>	Citotoxicidad con sulforodamina B.	-----	>20 en HFS-30 y HF6.	(Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).

2.15.3. Descripción química del género *Bursera*.

Los constituyentes químicos presentes en el género *Bursera* se agrupan según su origen biosintético común, y así podemos mencionar a los terpenos y esteroides, flavonoides, cromenos y benzofuranos, cumarinas, entre otros (Pita, Carballo, & Castillo, 2013). Domínguez *et al.*, (1973) mencionan que la química de la resina de *Bursera* es dominada por la presencia de mono y sesquiterpenos (Ver figura 11). Entre los trabajos fitoquímicos tenemos el aislamiento e identificación de los metabolitos secundarios de hojas y corteza de *Bursera graveolens*. Como resultado fueron aislados dos compuestos caracterizados como triterpenos pentacíclicos del grupo del oleanano: Ácido 3-(metilcetoxi)- 12-oleanen-28-oico, Olean-12-en-28-ilmetanoato de metilo; un compuesto tipo estero: β -sitosterol y un compuesto perteneciente a los flavonoides: la 2-(4-hidroxifenil)-7-(1-hidroglucopiranosil)-6,8-dihidroxi flavona (Correa, 2006).

En otro trabajo, se estudió la resina de *Bursera fagaroides*, la cual es soluble en solventes como diclorometano. Se encontraron metabolitos secundarios como saponinas, terpenos y compuestos fenólicos como flavonoides y lignanos. El porcentaje de compuestos fenólicos y saponinas representó menos de una cuarta parte de los constituyentes de la resina y su capacidad antioxidante fue baja (Nuñez, 2015). En este sentido, por ejemplo, los principales componentes químicos aislados de la *Bursera graveolens* (palo santo) son lignanos: llamado “*burseranin*” (tipo 4- α -ariltetralina) y un análogo de lignano picropolygamain; además, fueron aislados de

sus aceites, triterpenos: lupeol y epi-lupeol, responsables de las diferentes actividades farmacológicas (Manzano, 2009) (Ver figura 12).

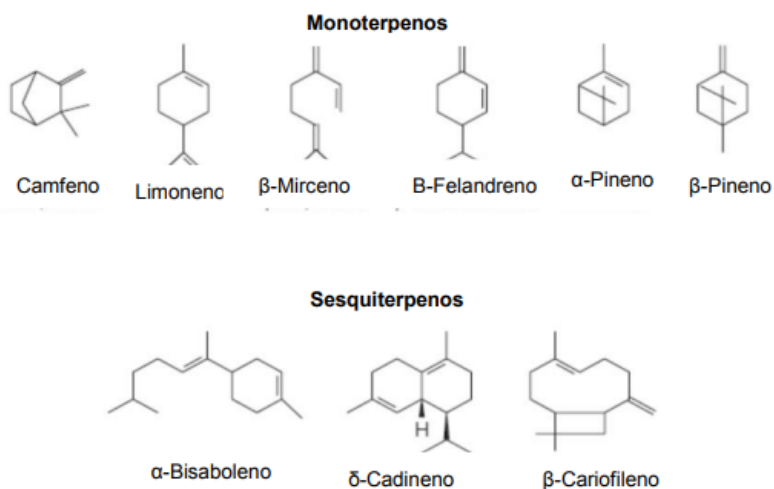


Figura 11. Ejemplos de monoterpenos y sesquiterpenos presentes en el género *Bursera* (Langenheim, 2003).

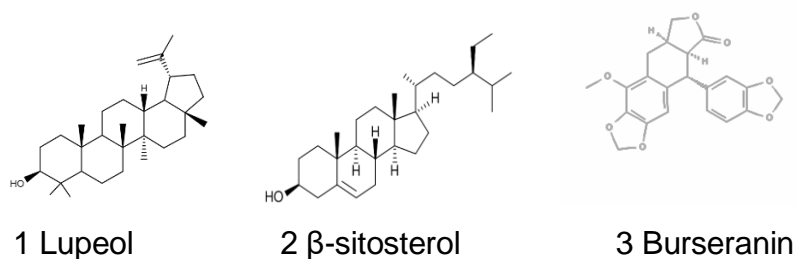


Figura 12. Ejemplos de triterpenos presentes en el género *Bursera*.

Morales et al., (2012) descubrieron tres tipos lignanos no reportados de la resina de *Bursera fagaroides* (colectada en San Pedro Totolapan, Oaxaca) 9-acetil-9'-pentadecanoil-dihidroclusina (1), monoacetato de 2,3-dimetoxi-secoisolintralina (4) y monoacetato de dihidroclusina (5). Al igual que dos ya reportados diacetato de 2,3-dimetoxi-secoisolintetralina (2) y diacetato de dihidroclusina (3) (Ver figura 13).

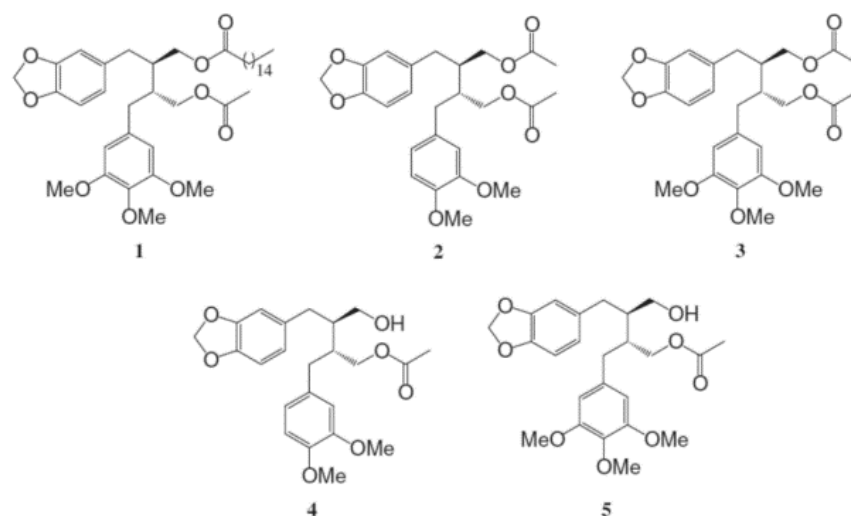


Figura 13. Ejemplos de lignanos presentes en el género *Bursera* (Morales, y otros, 2012).

2.16. Generalidades de la especie *Bursera bicolor* Engl.

2.16.1. Descripción botánica de *B. bicolor*.

Clasificación taxonómica.

Reino: Plantae.

Phylum o división: Tracheophyta.

Clase: Magnoliopsida.

Orden: Sapindales.

Familia: *Burseraceae*.

Género: *Bursera*.

Especie: *Bursera bicolor* (NaturalistEc, 2016).

Características de *Bursera bicolor*:

Su forma de vida comprende árboles, la altura del árbol es de 3-10 metros, el tronco es irregular, la piel externa es rígida color gris- café, se ramifica a baja altura. Estos mismos arboles de la especie *B. bicolor* generan su propia resina, con olor muy característico tipo incienso, sus hojas son muy particulares ya que sus hojas compuestas son lanceoladas e imparipinnadas de color verde al momento de su

recolecta, hojas compuestas, de 14-35 cm de largo, con pecíolos haz glabro y brillante, sus frutos son de color rojo intenso y algunos rojo-amarillo. Las hojas también tienen el mismo olor que la resina, pero en menor concentración. Ambiente caducifolio. Su período de floración es de abril a junio, y el período de fructificación es de julio a enero. Flores pequeñas, de color rosa intenso con un tamaño de 5-15 cm de largo (Red Tématica PFMN México, 2023).

B. bicolor y *B. copallifera*, tienen una amplia distribución amplia en el estado de Morelos, no se encuentran en sitios frescos, como las *B. bipinnata*, *B. fagaroides*, *B. glabrifolia* y *B. grandifolia* (Hernández Pérez, González Espinosa, Trejo, & Bonfil, 2011). A continuación, en la figura 14, se puede observar la distribución de la especie *B. bicolor* en México.



Figura 14. Distribución de la especie *B. bicolor* en todo México (CONABIO, 2023).

2.16.2. Usos etnomédicos de *B. bicolor*.

Se realizó una amplia investigación en libros de botánica, artículos científicos y bases de datos como Google académico, Scielo, Redalyc, Dialnet, desde agosto del 2022 hasta octubre de 2023, no hay información o hasta mi conocimiento, no se han reportado usos etnomédicos de la especie.

2.16.3. Estudios biológicos de *B. bicolor*.

La especie *B. bicolor*, hasta el momento cuenta con dos estudios con dos modelos diferentes uno a otro, que sirven para evaluar su potencial terapéutico; en el primero, publicado en 2015, se evalúa la actividad antiinflamatoria de los extractos orgánicos de la corteza de *B. bicolor* usando un modelo tóxico y también se evalúa la actividad

citotóxica contra cuatro líneas celulares humanas y fibroblastos; y en el segundo estudio se evaluó la citotoxicidad con el método de sulforodamina B (Ver tabla 2).

Tabla 2. Estudios biológicos de la especie *B. bicolor*.

Parte de la especie usada	Modelo usado	Concentración/dosis	Tratamiento	Cepas utilizadas	Resultados	Autor (es). Referencias
Corteza	Citotoxicidad con sulforodamina B	156.5 µg/mg	Diclorometano	(HCT-15) Y SKLU-1	%Inhibición 90%	(Sánchez, León, Llanos, García, & Guevara, 2021)
Corteza	Citotoxicidad con sulforodamina B	-----	Hexano, Cloroformo, AcOEt y Metanol	Líneas celulares de carcinoma. KB (nasofaríngeo) HF-6 (colon) MCF-7 (mama) PC-3 (próstata).	IC50, ug/mL KB (>20) HF-6 (7,29) MCF-7 (13,76) PC-3 (9,69) HFS-30 (>20)	(Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).
Corteza	Edema en oreja de ratón inducido por TPA	0,05-1 mg/oreja	Etanol	50% inhibición.		(Acevedo, Nuñez, González, Cardoso, & Villarreal, 2015).

2.16.4. Descripción química de *B. bicolor*.

Hasta nuestro conocimiento solo existe un reporte sobre la fitoquímica de la especie *B. bicolor*, (Bustamante, 2022); en este reporte se identifica a los componentes que están mayoritariamente presentes en la corteza de la especie, recolectada en el estado de Puebla. Los compuestos identificados fueron: un éster de ácido graso identificado como octadecanoato de metilo, un ácido carboxílico identificado como ácido n-hexadecanoico y tres triterpenos identificados como: 3-epilupeol, α -amirina, lupenona (Sánchez , León , Llanos, García , & Guevara, 2021)(Ver figura 15)

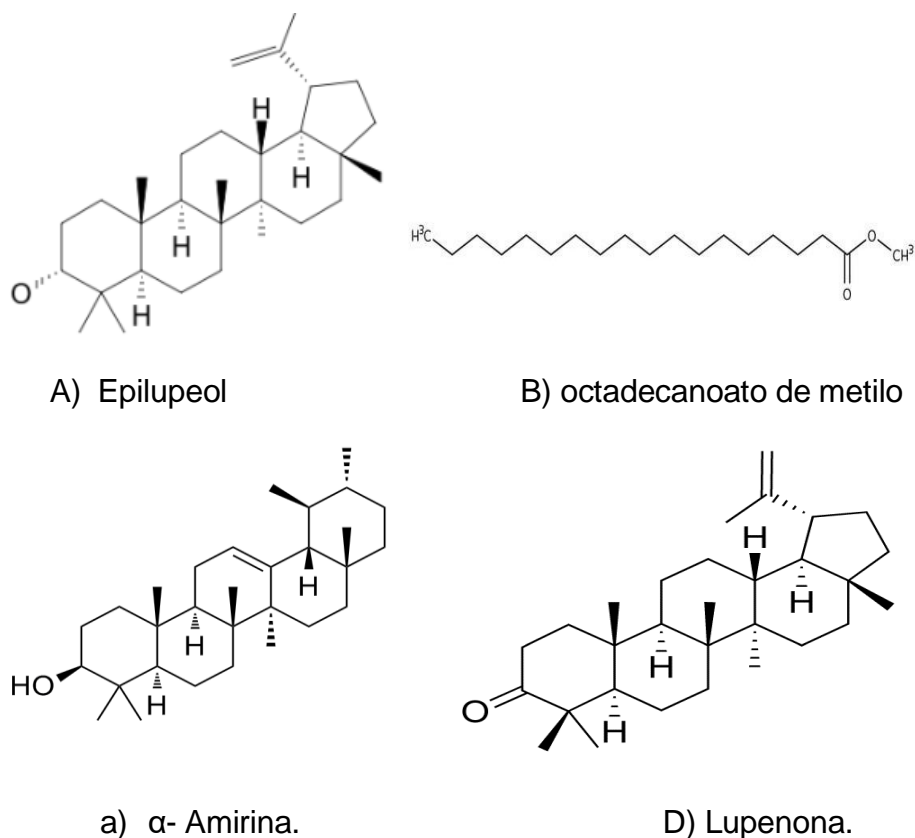


Figura 15. Estructuras químicas presentes en la especie de *B. bicolor*.

3. Justificación.

La inflamación como se vio anteriormente es parte del inicio de muchas enfermedades o patologías, para su control se hace el uso de muchos fármacos, pero estos no son del todo seguro debido a que pueden presentar reacciones adversas. Esto ha motivado a realizar múltiples investigaciones sobre el tema de inflamación, causas, tratamiento y resolución con alternativas de origen natural.

Por lo tanto, este trabajo tiene como fundamento investigar en una especie presente en el estado de Morelos, como lo es *Bursera bicolor*, donde se realizó una evaluación antiinflamatoria con otra metodología, dosis, y parte diferente de la especie que permitieron conocer su efecto biológico y sus valores, que fue seleccionada por ser una especie perteneciente al representativo genero de *Bursera* del estado de Morelos, tiene como ventaja que nos permite tener acceso a esta especie sin tener que ir a otros lugares lejanos, además que se ha reportado en la literatura que esta especie perteneciente al género *Bursera*, tienen un efecto antiinflamatorio. Por lo tanto, para esta investigación es de suma importancia evaluar su actividad antiinflamatoria específicamente su porcentaje inhibición de la inflamación para poder validar su uso tradicional.

4. Hipótesis

La resina *Bursera bicolor* presenta metabolitos secundarios con actividad antiinflamatoria.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general.

Evaluar la actividad antiinflamatoria de la resina de *Bursera bicolor* Engl.

5.2. Objetivos específicos.

Evaluar la actividad antiinflamatoria de la resina *B. bicolor* mediante el modelo *in vivo* de pata de ratón inducido por carragenina.

Identificar los compuestos presentes en la resina mediante una cromatografía de gases acoplado a masas (CG-MS).

6. Metodología.

6.1. Obtención de la resina de la especie vegetal *Bursera bicolor* Engl., y preparación de muestra de herbario.

En este trabajo se usó particularmente la resina de *B. bicolor*. El material vegetal (tallos hojas, frutos y resina) se recolectó el 12 de octubre del 2022 en el sur del estado de Morelos. Específicamente en la estación biológica “El limón”, con las coordenadas de Longitud: -98.937500 y Latitud: 18.531111, se recolectaron 240 g de resina con impurezas en el día de la recolecta.

Dado que la resina recolectada traía tierra, hojas y otras impurezas, se decidió disolver en hexano y filtrar para la eliminación de todas estas impurezas.

Las hojas de la especie *Bursera bicolor* se prepararon para su secado. Estas mismas fueron colocadas en hojas periódico, posterior al secado se hizo una molienda en una licuadora marca Oster 465-42.

Paralelamente, se secaron algunos frutos y troncos con hojas en una prensa botánica para su preparación y fue llevada una muestra de la especie *B. bicolor* al Herbario del Centro de Investigación en Biodiversidad y Conservación (CIByC) de la UAEM.

6.2. Evaluaciones de la actividad antiinflamatoria.

6.2.1. Pruebas de solubilidad.

Para seleccionar el mejor vehículo para la resina de la especie *B. bicolor* se debe:

- tener una buena solubilidad para la resina
- además, que este no sea tóxico para los animales en tratamiento.
- Que no sea irritante, no alergénico, fácil de aplicar, químicamente estable y compatible con el producto activo.

Inicialmente se había elegido dos disolventes, uno fue el etanol y el otro fue el aceite de aguacate, en donde en las dos soluciones se utilizó 5 mg de resina puestos en 100 microlitros de cada solvente, después de hacer estas comparaciones, se pudo notar una mayor solubilidad en el disolvente del aceite de aguacate. Entonces, para la evaluación antiinflamatoria se utilizó el aceite de aguacate como vehículo del tratamiento a evaluar, en este caso la resina, se dispuso primero de una pequeña

cantidad de 5 mg en 100 microlitros de aceite de aguacate en un vial de eppendorf, se agitó en vortex (Vortex Genie-2, Scientific Industries, INC, modelo: no. 4,781,787) donde se observó que tenía una buena solubilidad.

6.2.2. Evaluación en edema plantar de ratón inducido por carragenina.

Para la realización de la prueba de la actividad antiinflamatoria, se tuvo en cuenta la Norma Oficial Mexicana; NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Objetivo y campo de aplicación.

1.1. La presente Norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y tiene por objeto establecer y uniformar las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio que deben cumplir las personas físicas o morales relacionadas en todos los campos con este tipo de animales.

1.2. Esta Norma es aplicable a los bioterios y/o establecimientos que manejen los siguientes animales; roedores: rata, ratón, cobayo, hámster y jerbo; lagomorfos: conejo; carnívoros: perro y gato; primates: primates no humanos; porcinos.

1.4. La aplicación de las disposiciones contenidas en esta Norma compete a la Dirección General de Salud Animal, así como a las Delegaciones de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales.

Teniendo en cuenta lo anterior, se procedió a evaluar la actividad antiinflamatoria de la resina de la especie *Bursera bicolor* Engl., donde se emplearon ratones macho de la cepa ICR de un peso entre 20-30 g, 7 a 14 semanas de edad, para este modelo se utilizaron cuatro grupos de prueba con una n de 4 ratones por grupo, con un previo ayuno de 12 horas.

Primeramente, se administró por vía oral la indometacina con una dosis de 5 mg/Kg que es el (control positivo), así como la resina de la especie *Bursera bicolor* con una dosis de 100 mg/Kg de ratón (grupo de tratamiento) y el agua salina al 9% (grupo control negativo), Además, se dispuso de un grupo de vehículo que fue aceite de

aguacate. Después de la administración oral del control positivo o tratamientos, a los 30 minutos se administró 100 µL carragenina λ al 3% como agente inductor de inflamación suspendida en solución salina en la pata trasera derecha. Después de una hora se realizaron los registros del efecto en la primera, tercera y quinta horas tras la aplicación del irritante mediante la determinación del desplazamiento de volumen que producen las patas de los animales en el pletismómetro digital (Ugo Basile, Varese, Italia) (Morris, 2003).

Finalmente, para la determinación de los porcentajes de inhibición se procedió a utilizar la siguiente fórmula. Se reporta el promedio de los porcentajes de inhibición.

$$\% \text{ inhibición} = \frac{(Vt - Vnt)_{gpo.control} - (Vt - Vnt)_{tratamiento}}{(Vt - Vnt)_{gpo.control}} \times 100$$

Vt: Volumen de tratamiento (pata derecha)

Vnt: Volumen de no tratado (pata izquierda).

6.2.3. Estadística.

Todos los resultados experimentales se dan como medias ± error estándar de la media para 4 animales por grupo. Los análisis estadísticos se realizaron mediante ANOVA unidireccional, seguido de la prueba Post-hoc de Dunnet con límites de confianza del 95%.

6.3. Preparación de muestra para análisis en cromatografía de gases.

Para la identificación de los compuestos presentes en la resina de la especie *B. bicolor* se utilizó el método de cromatografía de gases acoplado a masas para lo cual se utilizó el cromatógrafo de Gases Agilent Technology modelo 6890 plus, acoplado a un espectrómetro de masas 5973N de Impacto Electrónico (IE) y el filtro de masas es un cuadrupolo, que se encuentra ubicado en el Laboratorio Nacional de Estructura de Macromoléculas (LANEM) del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) de la UAEM (Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), 2023).

7. Resultados y discusión de resultados.

7.1. Obtención del material vegetal

La especie estudiada fue recolectada a lo largo de gradientes ambientales muy amplios, entre 750 y 2 340 m de altitud; la temperatura media. Destacan por su diversidad en la sierra de Huautla en el sur *Bursera bicolor* que tiene también una distribución amplia en el estado, no se encuentra en sitios más frescos, como otras especies del subgrupo anterior (Hernández Pérez, González Espinosa, Trejo, & Bonfil, 2011).

La especie fue recolectada en las coordenadas:

Longitud: -98.937500

Latitud :18.531111

La localidad se encuentra a una mediana altura de 1220 metros sobre el nivel del mar, el lugar es conocido como “La estación biológica “El limón “. En la Sierra de Huautla, Morelos (Ver figura 16).



Figura 16. Ubicación de la especie *B. bicolor* Engl.

Se recolectaron 240 g de resina, la resina se disolvió con aproximadamente 500 mL de hexano. Una vez diluida toda la resina la solución se filtró para eliminar tierra y sustancias extrañas como viruta de madera o insectos. La eliminación del disolvente (hexano), se realizó dejando evaporar el disolvente en la campana de extracción. Al obtenerse un peso constante de la resina, se calculó el rendimiento obteniéndose una cantidad de 192 g equivalente al 80% de rendimiento de resina de *B. bicolor*.

En el caso de las hojas se recolectaron 495 g y de frutos se obtuvieron 60 g.

En el presente trabajo se decidió trabajar con la resina de *B. bicolor* porque hasta nuestro conocimiento no hay muchos estudios que confirmen su actividad potencial biológica particularmente la actividad antiinflamatoria.

7.2. Obtención del número de voucher de la especie *B. bicolor*.

La especie fue identificada por el M. en C. Gabriel Flores F., y una muestra de herbario se encuentra en el Herbario del CIBYC de la UAEM (HUMO). El número de voucher asignada a la muestra es 30937 (Ver figura 17).

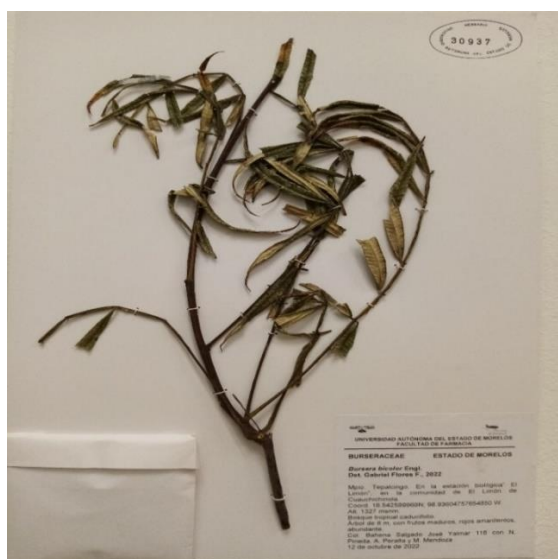


Figura 17. Ejemplar con su número de voucher.

7.3. Pruebas de solubilidad

Se selecciono el aceite de aguacate como grupo de vehículo ya que presento una buena solubilidad en comparación al etanol, además el aceite de aguacate no es tóxico para los ratones. Se disolvieron con facilidad 100 mg de resina en 100 μ L de aceite de aguacate.

7.2. Resultados de la evaluación antiinflamatoria.

7.2.1. Porcentajes de inhibición.

En la tabla 3 se puede observar los porcentajes de inhibición junto con los valores del error estándar de la media (SEM) a lo largo del estudio de fase aguda inflamatoria.

Tabla 3. Porcentajes de inhibición durante todo el experimento y SEM.

Grupo	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas
Indometacina (5mg/Kg)	0±0	48.19±0.1	63,89±1.34	88.41±2.16	42.86±1.1
Solución salina al 9%	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Aceite de aguacate 2000 µL	0±0	11.90±0.58	27.78±1.6	30.91±0,1	27.42±0.4
Resina <i>B. bicolor</i>	28.57±6.3	42.38±2.5	66.67±4.5	72.05±5,67	75.62±4.8

Donde en la cuarta hora la mayoría de los grupos tuvo un mayor efecto antiinflamatorio, la indometacina (88.41±2.16), y el grupo tratamiento (*B. bicolor*) tuvo su mejor efecto antiinflamatorio a la quinta hora del experimento como se puede observar en la Tabla 3, alrededor de 75%. Esto es un resultado favorable que permite concretar la idea que la especie *Bursera bicolor* tiene un efecto antiinflamatorio. Adicionalmente se usó otro grupo que fue el grupo vehículo (aceite de aguacate) para ver su comportamiento a nivel inflamación y se observó que si tiene un efecto ligeramente en cuanto a inhibición de inflamación. En la figura 18, se pueden observar los porcentajes de inhibición de los diferentes grupos usados en este trabajo, la indometacina tuvo un porcentaje de inhibición del casi 89%, mientras que el tratamiento (resina *B. bicolor*) tuvo hasta un 75% de inhibición.

Seguido eso realizo un ANOVA y no hubo diferencias significativas estadística entre los grupos, se tuvo un valor de ($p < 0,0014$.), y se realizó una prueba post-hoc de Dunnet y los resultados obtenidos son alentadores, ya que se no muestra una diferencia significativa entre los grupos de indometacina y los grupos de tratamiento, esto se comprueba que la resina de la especie de *Bursera bicolor* contiene metabolitos secundarios que son capaces de producir una respuesta para una

inhibición antiinflamatoria, a comparación de otros estudios que mostraron en parte un comportamiento similar.

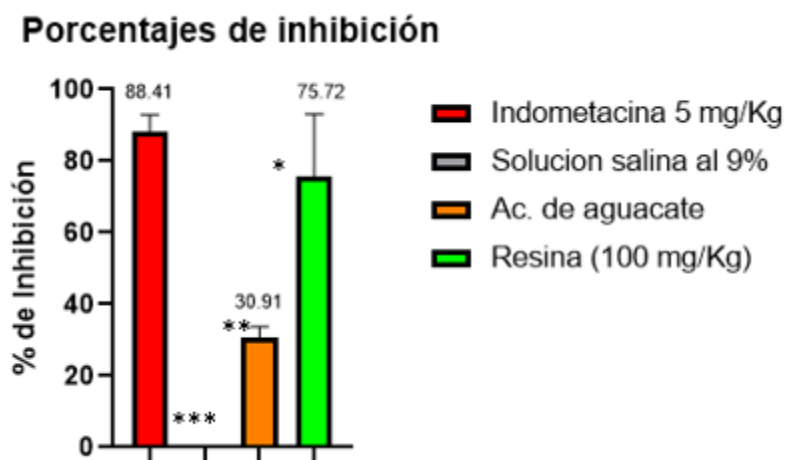


Figura 18. Actividad antiinflamatoria de los compuestos presentes en la resina de *B. bicolor*, a una dosis de 100 mg/Kg ratón, $X \pm DE$, $n=4$ *Diferencia estadísticamente significativa $p<0,0014$. *No hay diferencia significativa de grupo de indometacina vs resina *B. bicolor* ($p<0,0509$), ** Una ligera diferencia significativa de grupo de indometacina vs grupo de vehículo ($p<0,0936$), *** Hay diferencia significativa de grupo de indometacina vs grupo control.

Entonces, la resina de *B. bicolor* demostró actividad antiinflamatoria en el modelo *in vivo* de edema plantar inducido por carragenina en pata de ratón, con un valor de casi el 75% a una dosis de 100 mg/Kg. Mientras que el control positivo (indometacina) mostró una inhibición de casi el 89% a la dosis de 5 mg/Kg a la cuarta hora. Adicionalmente, se pudo observar un efecto antiinflamatorio por parte del aceite de aguacate utilizado como vehículo alcanzando un 30%. Este resultado confirma la actividad antiinflamatoria de la resina de *B. bicolor* y su uso tradicional, además nos permite sugerir que los compuestos responsables de esta actividad cumplen con los parámetros biofarmacéuticos adecuados dado que se observó un efecto sistémico. Adicionalmente, se puede observar el efecto antiinflamatorio aditivo del aceite de aguacate usado como vehículo por lo que se puede sugerir el uso del aceite de aguacate para potenciar el efecto o también usar otra alternativa como aceite mineral que no influya en el proceso inflamatorio. De acuerdo con el ANOVA se puede observar que no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento, y esto

se pudo confirmar utilizando la prueba post-hoc donde los grupos de tratamiento utilizados no mostraban diferencias significativas.

7.3. Resultados obtenidos en cromatografía de gases acoplado a masas.

A continuación, se muestra una tabla con los nombres, sinónimos, abundancia, tiempo de retención, actividad biológica y estructura de los diferentes metabolitos detectados en el espectro. Es de suma importancia conocer esta información porque a partir de aquí podemos seguir investigando para saber que metabolito específicamente está comprometido en la actividad antiinflamatoria (Ver tabla 4).

Tabla 4. Compuestos presentes identificados mediante la técnica de GC-MS.

Nombre completo.	Sinónimos.	Abundancia.	Tiempo de retención.	Actividad biológica apropiada.	Autor
(Biciclo [3.1.1]heptano, 6,6-dimetil-2-metileno-, (1S)-	$-\beta$) Pineno	4.199%	6.269	Fungicida	(Beato & Lara, 2019).
3-Oxatriciclo [4.1.1.02] octano, 2,7,7-trimetil	α - pineno epoxido	0.103%	8.226	No hay información de actividad biológica en la literatura acerca de esta molécula.	-----
2-Caren-4-ol	Trans-2-caren-4-ol	0.608%	8.377	Antibacteriana	(Vivanco, León, J, &

					Ramos, 2012).
Biciclo [3.1.1]hepta n-3-ol, 6,6- dimetil-2- metileno	Isopinocarv eol	0.687%	8.883	No hay información de actividad biológica en la literatura acerca de esta molécula.	-----
Biciclo [3.1.1]hept- 2-eno-2- metanol, 6,6-dimetil	(-)-Mirtenol	0.322%	9.796	Fungicida Antiinfluenza	(Bezerra, y otros, 2021) (Khomek o, y otros, 2013).
13,27- cicloursano	-----	0.578%	31.860	No hay información de actividad biológica en la literatura acerca de esta molécula.	-----
Ursa- 9(11),12- dien-3-ol	-----	0.497%	33.995	Anti proliferativa	(Musini, Prakash, & Giri, 2015).
B-Amirina	β - amirina	19.653%	35.940	Antiinflamatoria	(Zambran o, Carrasco, Contreras ,

					Hernández, & Jiménez, 2017).
α - Amirina	α - Amirina	39.409%	36.990	Antiinflamatoria	(Columba, y otros, 2018).
Urs-12-en-3-ol, acetato, (3 β)	Alfa amirina acetato	26.403%	38.863	Tripanocida	(Espejo, 2022).
Lup-20 (29)-en-3-ol, acetato (3 β)	20(29)-Acetato de lupenol	1.314%	41.135	Inmunomoduladora Antiinflamatoria Antioxidante.	(Menezes, y otros, 2011) (Zambrano, Carrasco, Contreras, Hernández, & Jiménez, 2017).

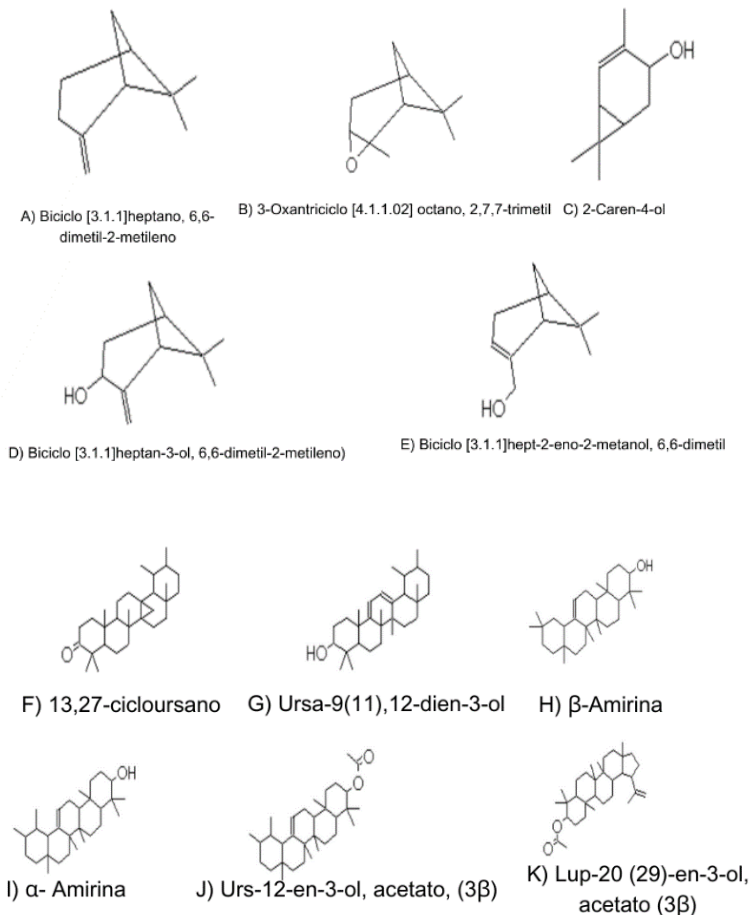


Figura 19. Compuestos de tipo terpeénico presentes en la resina de la especie *B. bicolor*.

Los ensayos químicos preliminares de la resina *B. bicolor* objeto de este estudio de una evaluación antiinflamatoria, mostraron la presencia de compuestos de tipo terpeénico, como lo son los monoterpenos y los triterpenos. Estos metabolitos de acuerdo con la literatura tienen un efecto biológico antiinflamatorio reportado. Algunos metabolitos presentes en esta especie tienen una actividad antiinflamatoria como el β -sitosterol, la α -amirina (Figueroa, Rodríguez, & Cardoso, 2019). La β -amirina (Zambrano, Carrasco, Aguilar, Hernández, & Jiménez, 2017), el acetato de lupeol también posee varias actividades biológicas destacando la actividad antiinflamatoria en modelo sistémico (inducción del edema con Carragenina) y tópico (Zambrano Ó. , 2021).

8. Conclusiones

En este trabajo se pudo demostrar la evidencia que la resina de la especie de *B. bicolor* por si sola puede mostrar hasta un 40% de inhibición antiinflamatoria, además con el vehículo utilizado presenta un buen porcentaje de inhibición ($75.72\% \pm 4.8$). Con la ayuda de un ANOVA pudimos observar que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0.05$), al igual que con el post hoc, donde contemplamos al grupo positivo para los demás grupos, el resultado de esto es bueno, ya que indicó que hay una relación en cuanto a los porcentajes de inhibición debido que no hay mucha diferencia significativa entre el grupo de indometacina y el grupo de tratamiento.

La resina *Bursera bicolor* Engl., presenta metabolitos secundarios específicamente los triterpenos como (la β -amirina, α - alfa. amirina y el acetato de lupeol) que hace que la resina tenga efecto antiinflamatorio sistémico, validando su uso en la medicina tradicional. Sin embargo, estudios fitoquímicos son necesarios para aislar los compuestos responsables de esta actividad.

9. Perspectivas.

Se tiene el interés de poder hacer un aislamiento de el o los metabolitos implicados en la inflamación.

Se podrá poner como objetivo en un futuro con la resina de la especie *B. bicolor* o metabolito específico realizar evaluaciones de otro tipo de metodología que tengan impacto en la investigación.

La especie *B. bicolor* presenta metabolitos interesantes capaces de realizar otras actividades que tengan una utilidad en cuanto a investigación.

10. Bibliografía

- Abad, M., Bermejo, P., Carretero, E., Martínez, C., Noguera, B., & Villar, A. (30 de Noviembre de 1996). *Antiinflammatory activity of some medicinal plant extracts from Venezuela*. Obtenido de <https://typeset.io/papers/antiinflammatory-activity-of-some-medicinal-plant-extracts-4ec8z4t3bf>
- Acevedo, M., Nuñez, P., González, L., Cardoso, A., & Villarreal, M. (21 de Febrero de 2015). *Actividades citotóxicas y antiinflamatorias de Bursera especies de Mexico*. Obtenido de Toxicología clínica.
- Aguirre, S. (21 de Marzo de 2017). *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): cuáles son, tipos y usos*. Obtenido de https://www.onsalus.com/antiinflamatorios-no-esteroideos-aines-cuales-son-tipos-y-usos-19295.html#anchor_2
- AlphaChem. (2018). *Inflamación: características, fases, e inflamación crónica*. Obtenido de <https://alphachem.mx/index.php/es/pe-cyclo-suprim-dac/item/489-inflamacion>
- Arce, A. (2021). *Bursera simaruba*. Obtenido de Ecos del bosque: <https://ecosdelbosque.com/plantas/bursera-simaruba>
- Barret, K., Barman, S., Brooks, H., & Scott, B. (2015). CAPÍTULO 3: Inmunidad, infección e inflamación. En *Ganong Fisiología médica* (26 ed.). Lange. Obtenido de [https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2954§ionid=248864416#:~:text=Como%20sistema%20abierto%2C%20el%20cuerpo,y%20adaptativo%20\(%20%20adquirido\).](https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2954§ionid=248864416#:~:text=Como%20sistema%20abierto%2C%20el%20cuerpo,y%20adaptativo%20(%20%20adquirido).)
- Beato, M., & Lara, V. (2019). *Obtencion de productos bioactivo por biotransformacion de (-) α y (-) β pineno mediante accion enzimatica del micelio de Pleurotis sapidus*. Obtenido de <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/14049/Tesina%20%20Beato%20-%20Usseglio.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Beltrán, L., Benavides, P., López, J., & Onatra, W. (2014). ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO: REVISIÓN PREGNANCY HYPERTENSIVE STATES: REVIEW. *Rev. U.D.C.A. Act. & Div. Cient.*, 17(2). Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v17n2/v17n2a02.pdf>
- Bezerra, B., Diniz, H., da Silva, W., de Oliveira, E., Barbosa, J., Díaz, R., . . . Sarmiento, F. (17 de Noviembre de 2021). Research, Society and Development. 10(15). Obtenido de <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22434>
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009). *Bursera microphylla A. Gray — Burseraceae*. Obtenido de <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=bursera-microphylla>
- Biodiversidad mexicana. (10 de Octubre de 2021). Obtenido de <https://www.biodiversidad.gob.mx/diversidad/ceremonial-y-ritual/copales>
- Bustamante, I. (Agosto de 2022). *Copales mexicanos del género Bursera: revisión bibliográfica y quimioinformática*. Obtenido de <http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/2890/BUVILV04.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Castro, G. (4 de Mayo de 2013). *Conceptos sobre inflamación y reparación de tejidos*.
- Center on the Developing Child at Harvard University. (2023). *¿Qué Es la Inflamación? ¿Y Por Qué Es Importante Para el Desarrollo Infantil?* Obtenido de <https://developingchild.harvard.edu/translation/que-es-la-inflamacion-y-por-que-es-importante-para-el-desarrollo-infantil/#:~:text=La%20inflamación%20es%20un%20proceso,%2C%20hinchazón%2C%20calor%20y%20dolor.>

- Centro de Investigaciones Químicas (CIQ). (2023). *Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas*. Obtenido de <https://www.uaem.mx/organizacion-institucional/unidades-academicas/centros-de-investigacion/ciq/cromatografia-de-gases-acoplada-a-espectrometria-de-masas>
- Columba, M., Villareal, M., Marquina, S., Romero, A., Rodríguez, V., Zamilpa, A., & Álvarez, A. (2018). Antiproliferative and Anti-inflammatory Acyl Glucosyl Flavones from the Leaves of *Bursera copallifera*. *Sociedad Química de México*, 62(4). Obtenido de <https://www.scielo.org.mx/pdf/jmcs/v62n4/1870-249X-jmcs-62-04-214.pdf>
- Comité de Educación Pública de American College of Foot and Ankle. (2005). *Inflamación aguda*. Obtenido de https://www.austinregionalclinic.com/templates/arcrd/assets/acute-inflammation_sp.pdf
- CONABIO. (Junio de 2023). *Copal: Bursera bicolor*. Obtenido de <https://enciclovida.mx/especies/154976-bursera-bicolor>
- Conasi. (03 de Marzo de 2020). Obtenido de https://www.conasi.eu/blog/consejos-de-salud/inflamacion-cronica/#¿Que_causa_la_inflamacion_cronica
- Correa, L. (2006). *Estudio fitoquímico de hojas y corteza de Bursera graveolens*. Obtenido de <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/56305/DELFINES.pdf>
- Cundin, M., & Olaeta, R. (2009). Arcaísmos y definiciones imprecisas en la terminología de la medicina en los diccionarios de uso de español. *Debate Terminológico*. Obtenido de <https://seer.ufrgs.br/index.php/riterm/article/view/23953/13883>
- D.ABC. (Diciembre de 2015). *Definición de Etiopatogenia*. Obtenido de <https://www.definicionabc.com/ciencia/etiopatogenia.php>
- de Buen, E. (1966). Leucocitosis. *Revista De La Facultad De Medicina*. Obtenido de <https://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/73561>
- de la Serna, J. (2018). *Capítulo 3. Etiopatogenia y tratamiento de los trastornos en psicología clínica*. Obtenido de Fundamentos de la Psicología clínica : https://www.researchgate.net/publication/347841372_Etiopatogenia_y_tratamiento_de_los_trastornos_en_Psicologia_Clinica
- Díaz Nuñez, J. L. (Julio de 2015). *Análisis Preliminar De La Resina De Bursera Fagaroides Engl. (Burseraceae)*. Obtenido de <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/0c31b414-e713-422e-a042-19f3d4aa9f70/content>
- Díaz, H. (31 de Agosto de 2020). *Antinflamatorios esteroideos y no esteroideos: ¿cuáles son sus diferencias?* Obtenido de <https://nacionfarma.com/antinflamatorios-no-esteroideos-y-los-esteroideos/>
- Díaz, P., & Undurraga, A. (2013). Uso y abuso de los corticoides en las enfermedades. *Rev Chil Enf Respira*, 67-69. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v29n2/art01.pdf>
- Dirección general de epidemiología. (2021). *PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES EN MÉXICO, CIERRE*. Obtenido de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi_ENT_Cierre2021.pdf
- Dolopedia. (09 de Septiembre de 2016). *Mecanismo de acción de los corticoides*. Obtenido de <https://dolopedia.com/categoria/mecanismo-de-accion-de-los-corticoides>
- Domínguez, A., Rzedowki, J., Kruse, H., Gutiérrez, M., & Gómez, M. (1973). phytochemical survey of 21 species of the genus *Bursera* (Burseraceae). *Revista Latinoamericana de Química*, 108-121.
- Duárez, M., Izquierdo, N., Herraiz, M., & Vidart, J. (2012). *Eclampsia y encefalopatía posterior reversible*. doi:10.1016/j.pog.2012.05.016

- Ecós del Bosque. (2023). *Bursera Simaruba*. Obtenido de <https://ecosdelbosque.com/plantas/bursera-simaruba>
- Espejo, J. (2022). *Evaluación de la actividad tripanocida de compuestos triterpénicos con afinidad in silico por las enzimas cisteína sintasa, esterol-14- α -demetilasa y tripanotión reductasa de Trypanosoma cruzi*. Obtenido de <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/61249/TRABAJO%20DE%20GRADO.pdf?sequence=1>
- Espinosa, D. (2007). *Prospección del hábitat de Bursera sect. Bullockia, con especial énfasis en las especies afines al lináloe, Bursera lináloe (Llave) Rzed., Calderón & Medina*. Obtenido de conabio.gob.mx: <http://www.conabio.gob.mx/institucion/proyectos/resultados/Inf%20BS001.pdf>
- Figueroa, M., Rodríguez, V., & Cardoso, A. (2019). *Actividad antiinflamatoria y antihistamínica de los triterpenos aislados de Bursera cuneata*. Obtenido de <http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/2531/FISMARG18T.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Gallardo, D. (Mayo de 2021). *Composición química preliminar y actividad antiinflamatoria in vitro del extracto de diclorometano de las hojas de Bursera*. Obtenido de <http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/3200/GANDTN05.pdf?sequence=1>
- García, D. (2004). Los metabolitos secundarios de las especies vegetales. *Revista de la Estación Experimental de Pastos y Forrajes "Indio Habuey", 1*. Obtenido de [https://payfo.ihatuey.cu/index.php?journal=pasto&page=article&op=view&path\[\]=795](https://payfo.ihatuey.cu/index.php?journal=pasto&page=article&op=view&path[]=795)
- García, I. (2021). Capítulo 1. Inflamación. En A. de Quintana, A. González, B. Herrero, I. García, J. Villa, J. San Cristóbal, . . . V. Portugal, *Fundamentos de Cirugía para el Grado de Medicina*. Obtenido de <http://www.oc.lm.chu.es/Departamento/OfertaDocente/Fundamentos/Contenidos/Bibliografia/Separata%20Fundamentos%20Cirugia.pdf>
- García, A., López, J., & Sánchez, M. (2000). Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Medicina Intensiva, 24*. Obtenido de <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569100796227>
- García, D. (13 de Febrero de 2016). *Proceso Inflamatorio y los Antiinflamatorios*. Obtenido de <https://www.ganaderia.com/destacado/Proceso-Inflamatorio-y-los-Antiinflamatorios>
- García, P. (2008). Inflamación. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat., 102(1)*, 91-159. Obtenido de <https://filadd.com/doc/2008-inflamacion-mecanismo-pdf-introduccion-al>
- González, A., Elizondo, S., Gutiérrez, G., & León, J. (2011). Implicaciones fisiopatológicas entre inflamación crónica y el desarrollo de diabetes y obesidad. *Cirugía y Cirujanos, 79(2)*, 209-216. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/662/66221099017.pdf>
- Guevara, P., Muñoz, V., Llanos, R., Zuñiga, B., Cárdenas, R., Contreras, J., & Ocampo, F. (2017). Flavonoides de trece especies del género *Bursera* con potencial antioxidante. *Polibotanica*. doi:<https://doi.org/10.18387/polibotanica.44.14>
- Healthwise.org. (1 de Marzo de 2023). *Medicamentos corticosteroideos*. Obtenido de <https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/medicamentos-corticosteroideos-stc123754>
- Hernández Pérez, E., González Espinosa, M., Trejo, I., & Bonfil, C. (Septiembre de 2011). Distribución del género *Bursera* en el estado de Morelos, México y su relación con el clima. *Revista mexicana de biodiversidad, 82(3)*. Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-34532011000300021

- Hevia, A. (Octubre de 2015). *Aspectos Farmacológicos y Clínicos de los Glucocorticoides*. Obtenido de <https://www.clinicaecomusculo.com.pe/wp-content/uploads/2019/04/Aspectos-Farmacológicos-y-Clínicos-de-los-Glucocorticoides.pdf>
- Huayanay, F. (2015). *Actividad antioxidante y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las flores de *Tanacetum parthenium* L. Sch. Bip "santa maría"*. Obtenido de https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/08/910763/actividad-antioxidante-y-antiinflamatoria-del-extracto-hidroalc_SiziHe0.pdf
- IMSS. (19 de Agosto de 2019). *Cuadro Básico de Medicamentos*. Obtenido de <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>
- Ingianna, J. (1963). Farmacología de los esferoides antiinflamatorios. *Acta Medica Cost.*, 6(1), 17-28. Obtenido de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/amc/v6n1/art2.pdf>
- Khomenko, T., Zarubaev, V., Orshanskaya, I., Kadyrova, R., Sannikova, V., Korchagina, D., . . . Salakhutdinov, N. (1 de Julio de 2013). Anti-influenza activity of monoterpene-containing substituted coumarins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(13), 2920-2925. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.04.091>
- Langenheim, J. (2003). Plant Resins: Chemistry, Evolution, Ecology, and Ethnobotany. *JOURNAL OF ETHNOBIOLOGY*. Obtenido de <https://ethnobiology.org/sites/default/files/pdfs/JoE/24-1/Plowden2004.pdf>
- López, M. (Junio de 2003). *Plantas medicinales antiinflamatorias utilizadas en el tratamiento del reumatismo*.
- Lopez, J., San feliciano, A., Diaz, E., Garcia, M., & Israel, A. (2006). Actividad antiinflamatoria de la metil-β-peltatina A aislada de la hoja de la sp. *Bursera simaruba* (L.) sarg. (Burseraceae). 69. Obtenido de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/98/79
- Manzano, P. (2009). *"Potencial fitofármaco de *Bursera graveolens* sp (palo santo), del bosque seco tropical, península de Santa Elena, provincia del Guayas"*. Obtenido de Instituto de Ciencias Químicas y Ambientales: <https://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/4729/1/7252.pdf>
- Manzur, F., Alvear, C., & Alayón, A. (Octubre de 2010). Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *CARDIOLOGÍA DEL ADULTO*. Obtenido de <https://pdf.sciencedirectassets.com/311229/1-s2.0-S0120563310X70243/1-s2.0-S0120563310702436/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEBIaCXVzLWVhc3QtMSJIMEYCIQD7pm8fHDGutNo0b84eDSfEU6mG6O3bPXn6EbOu1pyP0wIhAOTgZtod%2FjXR8bbXg6EqM0jjsSgkengwv2EKCM6vw4>
- Marín, D., Taborda, N., & Urcuqui, S. (Diciembre de 2017). *Inflamación y respuesta inmune innata: participación de las lipoproteínas de alta densidad*. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v30n4/0121-0793-iat-30-04-00423.pdf>
- Marinovic, M. (1 de Julio de 2008). Inflamación, daño y reparación en enfermedades reumáticas. *Revista Médica Revisada Por Pares*. doi:<http://doi.org/10.5867/medwave.2008.06.502>
- MedlinePlus. (19 de Abril de 2021). *Edema*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/edema.html>
- Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. (08 de Abril de 2023). *Tipos celulares: Linfocito*. Obtenido de <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/linfocito.php#:~:text=Los%20linfocitos%20son%20células,observan%20con%20el%20microscopio%20óptico.>
- Meléndez, M. (7 de Octubre de 2015). *Antiinflamatorios no Esteroideos AINES (NSAID)*. Obtenido de <https://es.slideshare.net/ManuelMelndez1/antiinflamatorios-no-esteroideos-aines-nsaid>
- Menezes, D., Aguilar, M., King, B., Vieira, S., Pains, L., de Fátima, G., & Lotina, B. (Diciembre de 2011). The Triterpenes 3β-Lup-20(29)-en-3-ol and 3β-Lup-20(29)-en-3-yl Acetate and the

- Carbohydrate 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-dulcitol as Photosynthesis Light Reactions Inhibitors. *16*(12). doi:<https://doi.org/10.3390/molecules16129939>
- Mesa, A. (Septiembre de 2017). Obtenido de Una visión histórica en el desarrollo de fármacos
- Montaño, G., & Espinosa, D. (Agosto de 2007). *Patrones de endemismo en el género Bursera (Burseraceae)*. Obtenido de http://www.conabio.gob.mx/2ep/images/0/02/Cap01_Espinosa_etal_REC_bursera.pdf
- Morales, J., Cruz, E., García, E., Madrigal, D., Gaviño, R., Cardenas, J., & Salmón, M. (2012). Three new diarylbutane lignans from the resin of *Bursera fagaroides*. *Nat Prod Res*, *27*(9), 824-9. doi:doi: 10.1080/14786419.2012.708658.
- Moreno, L., & Muedra, V. (2020). Tema 5: Farmacología básica del dolor (analgésicos). EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Obtenido de https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01417/Temario/Master_Aborda_je_Dolor/M1T5Texto.pdf
- Morris, C. J. (2003). *Carrageenan-Induced Paw Edema in Rat and Mouse*. Obtenido de Inflammation Protocols. Humana press.: <https://link.springer.com/protocol/10.1385/1-59259-374-7:115>
- Musini, A., Prakash, J., & Giri, A. (2015). Phytochemicals of *Salacia oblonga* responsible for free radical scavenging and antiproliferative activity against breast cancer cell lines (MDA-MB-231). *Physiol Mol Biol Plants*, *21*(4), 583-590. doi:10.1007/s12298-015-0317-z.
- NaturalistEc. (2016). *Copal Bursera bicolor*. Obtenido de <https://ecuador.inaturalist.org/taxa/283239-Bursera-bicolor>
- NIH. (2015). *Inflamación crónica*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inflamacion-cronica#:~:text=La%20inflamaci%C3%B3n%20cr%C3%B3nica%20puede%20ser,ADN%20y%20llevar%20al%20c%C3%A1ncer>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. (22 de Agosto de 2001). Obtenido de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf
- Nuñez, J. (Junio de 2015). *Análisis Preliminar De La Resina De Bursera Fagaroides Engl. (Burseraceae)*. Obtenido de <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/0c31b414-e713-422e-a042-19f3d4aa9f70/content>
- Padilla, S., Arias, J., Arteaga, K. B., Perez, K. C., Viveros, K., Álvarez, A., & Sánchez, M. L. (2014). *Identificación al microscopio de inflamación aguda y crónica*. Obtenido de <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n9/p13.html#:~:text=La%20inflamaci%C3%B3n%20es%20la%20respuesta,%20qu%C3%ADmica%20f%C3%ADsica%20o%20mec%C3%A1nica>
- Padrón , A., & González , M. (Febrero de 2019). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030
- Palacios, A., & Maza, S. (2019). Resina: El oro líquido. *Revista SaberMas*. Obtenido de <https://www.sabermas.umich.mx/secciones/articulos/1091-resina-el-oro-liquido.html>
- Palacos Ortega, E. A. (27 de Febrero de 2002). *Contribucion al estudio fitoquimico de Bursera Simaruba (L) Sarg.* Obtenido de <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/55826/BURSERA.pdf?sequence=1>

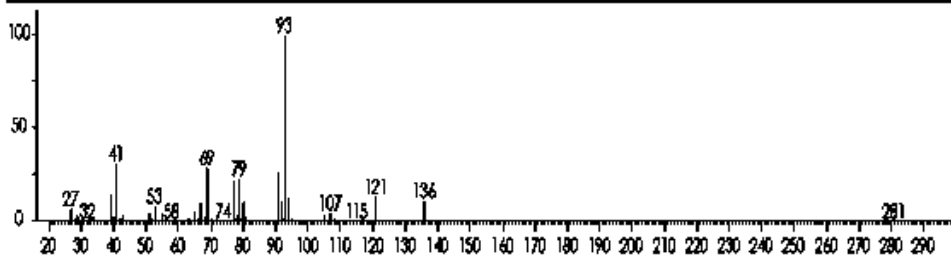
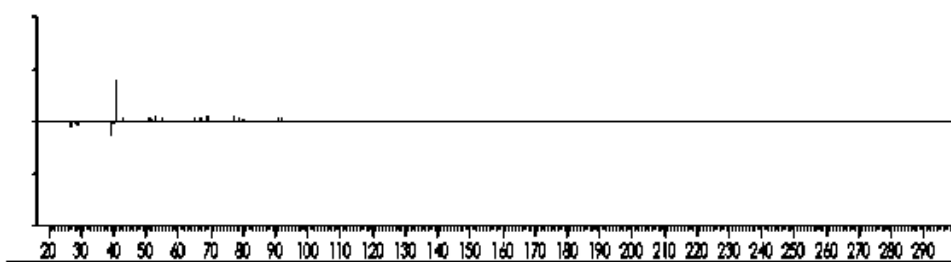
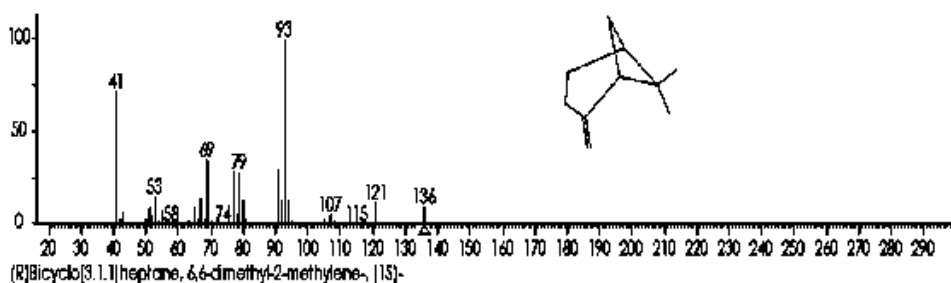
- Pérez , A., López , A., & León, I. (Agosto de 2002). Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Consideraciones para su uso estomatológico. *Revista Cubana de Estomatología*, 39(2). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200004
- Pinheiro, P. (4 de Mayo de 2022). Obtenido de <https://www.mdsaude.com/es/endocrinologia-es/glucocorticoides/>
- Pinheiro, P. (4 de Mayo de 2022). *Corticoides: qué es, para qué sirve y efectos secundarios*. Obtenido de <https://www.mdsaude.com/es/endocrinologia-es/glucocorticoides/>
- Pinheiro, P., & Campos, R. (25 de Mayo de 2022). Obtenido de <https://www.mdsaude.com/es/reumatologia-es/antiinflamatorios-no-esteroideos/>
- Pita, S., Carballo, L., & Castillo, R. (2013). *Metabolitos secundarios de la especie Bursera simaruba (L.) Benth*. Obtenido de <https://www.monografias.com/trabajos96/metabolitos-secundarios-especie-bursera-simaruba-l-benth/metabolitos-secundarios-especie-bursera-simaruba-l-benth>
- Portugal, S. (Agosto de 2021). *Medidas de rehabilitación para el tratamiento del dolor y la inflamación*. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/temas-especiales/rehabilitación/medidas-de-rehabilitación-para-el-tratamiento-del-dolor-y-la-inflamación>
- Quintela, M. (Abril de 2012). *Inflamación. Fiebre*. Obtenido de https://www.fsp.hc.edu.uy/images/stories/TERICO_INFLAMACION_Y_FIEBRE.pdf
- Ramírez, V. (2005). *ESTUDIO TEÓRICO DE MECANISMOS DE OXIDACIÓN DE INTERÉS EN QUÍMICA ATMOSFÉRICA: REACCIONES DE TERPENOS, ISOPRENO Y PRODUCTOS DERIVADOS*. Obtenido de <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/14935/ramirez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Red Temática PFMN México. (23 de Agosto de 2023). *Detalles de la especie Bursera bicolor Engl*. Obtenido de <https://red-pfnm.org/species/detail/bursera-bicolor-14>
- Recovery Clinic. (13 de Abril de 2020). *Inflamación y dolor muscular: tipos, diagnóstico y tratamientos*. Obtenido de <https://recoveryclinic.com/diagnositco-y-tratamientos-del-dolor-muscular/>
- remiNews. (22 de Abril de 2021). *¿Cuales son los mediadores químicos de la inflamación?* Obtenido de <https://rumiantes.com/mediadores-quimicos-de-la-inflamacion/>
- Ríos , R., & Estrada, L. (s.f.). Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana. *Medicina Interna de México* , 34(2), 173-187. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim182b.pdf>
- Ríos, R., & Estrada, L. (Marzo de 2018). Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana. *Med Int Méx.*, 34(2), 173-187. doi:<https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2073>
- Rivas, R. (2023). *REACCIÓN INFLAMATORIA CRÓNICA*. Obtenido de UNAM: <https://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas7Patpulpar/infcrorespuesta.html>
- Rivera, A. (2017). *Repoblamiento natural de tres especies de Bursera en la Sierra de Huautla, Morelos*. Obtenido de http://colposdigital.colpos.mx:8080/jspui/bitstream/handle/10521/3972/Rivera_Rios_A_MC_Botanica_2017.pdf;jsessionid=D6C5740CD64D830E1CDAD97AA701A3F8?sequence=1
- Rodríguez, B., Cruz, D., Canales, M., Rodríguez, M., Penieres, J., Carrillo, L., . . . Machín, P. (2021). *Propoleos*. Obtenido de <https://atlas-abejas.agricultura.gob.mx/cap4.html>

- Rodríguez, M., & Espinosa, F. (Noviembre de 2016). Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: generalidades. *Acta Pediátrica de México*, 349-354. Obtenido de <https://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n6/2395-8235-apm-37-06-00349.pdf>
- Rodríguez, R., & Almazán, C. (Diciembre de 2015). *Composición florística y estructura de la familia Burseraceae en un bosque tropical caducifolio en Atenango del Río, Guerrero*. Obtenido de https://www.ecorfan.org/bolivia/researchjournals/Ciencias_Naturales_y_Agropecuarias/vol2num5/Revista_de_Ciencias_Naturales_y_Agropecuarias_V2_N5_4.pdf
- Roulier, G. (2020). *La inflamación silenciosa* (1 ed.). Ediciones Obelisco. Obtenido de https://nirvanalibros.mx/wp-content/uploads/2020/10/La-inflamacion-silenciosa_WEB.pdf
- Rugeles, M., & Patiño, P. (2009). La respuesta inflamatoria. En *Inmunología* (pág. 119).
- Rzedowski, J., & Guevara, F. (Mayo de 1992). *Burseraceae*. Obtenido de <https://libros.incol.mx/index.php/FB/catalog/view/129/169/1427>
- Rzedowski, J., Medina, R., & Calderon, G. (2004). *LAS ESPECIES DE BURSEREA (BURSERACEAE) EN LA CUENCA SUPERIOR DEL RÍO PAPALOAPAN (MÉXICO)*. Obtenido de *Acta Botanica Mexicana*: <https://www.scielo.org.mx/pdf/abm/n66/2448-7589-abm-66-23.pdf>
- San Millan, R. (2015). *Inmunopatología*. Obtenido de https://www.ehu.eus/immunologia/iwiki/?3_3_Inmunopatologia_por_bacterias_intracelulares
- Sánchez, M., León, I., Llanos, R., García, A., & Guevara, P. (2021). *Cytotoxic activity and triterpenes content of nine Mexican species of Bursera*. doi:10.1080/14786419.2020.1739680
- Sánchez, Y. (25 de Octubre de 2010). Fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). *Revista Electronica de PortalesMedicos.com*. Obtenido de <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2547/1/Farmacos-analgésicos-antiinflamatorios-no-esteroideos-AINEs.html>
- Sánchez, A., Aragón, S., Arroyo, A., Araujo, J., & Ortiz, R. (Enero de 2020). EFECTO ESPASMOLÍTICO Y ANTIBACTERIANO DE LA ESPECIE *Bursera graveolens*(Kunth) Triana & Planch. *Polibotánica*(49), 135-147. Obtenido de <https://www.encl.ipn.mx/assets/files/encl/docs/polibotanica/revistas/pb49/efectoEspasmolíticoBursera.pdf>
- Sandi, W. (2023). *Análisis fitoquímico y metabolitos secundarios*. Obtenido de <https://es.scribd.com/doc/168982465/ANALISIS-FITOQUIMICO-Y-METABOLITOS-SECUNDARIOS>
- Secretaría de Salud. (2020). *Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México*. Obtenido de https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/panorama/panoepid_ENT2020.pdf
- Toledo, C. (2014). Inflamación: Mediadores químicos. *Revista de Actualización Clínica*, 43. Obtenido de http://revistasbolivianas.umsa.bo/pdf/raci/v43/v43_a05.pdf
- Toro, F. (2004). Respuesta inflamatoria. En M. Rugeles, & P. Patiño, *Inmunología*. Biogenesis. Obtenido de <https://revistas.udea.edu.co/index.php/biogenesis/article/view/326076/20783358>
- Valencia, P., & Serrano, C. (2021). *Capítulo 5: Inflamación y reparación tisular*. Obtenido de *AccesMedicina*: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1493§ionid=102867950>

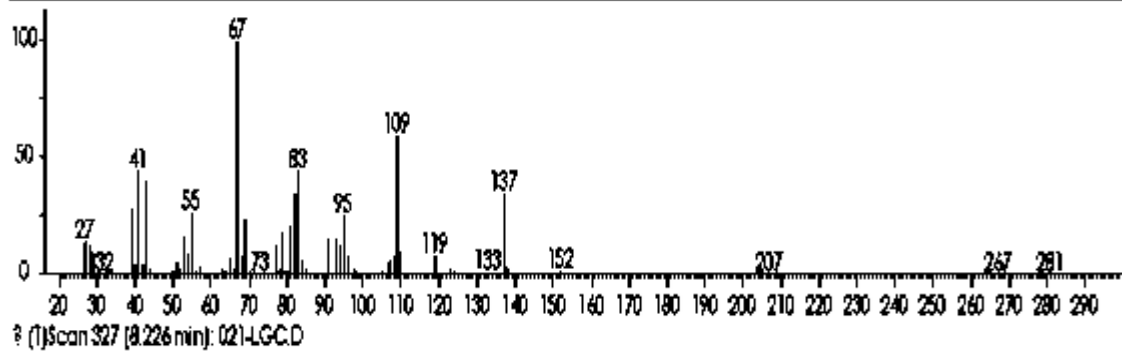
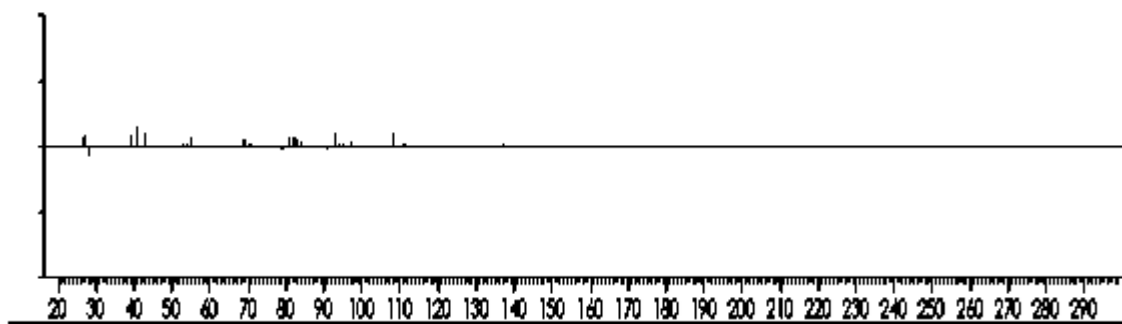
- Valenzuela, D. (2023). *Inflamación Crónica y mediadores de inflamación*. Obtenido de <https://www.udocz.com/apuntes/87663/inflamacion-cronica-y-mediadores-de-inflamacion>
- Vivanco, T., León, S., J, L., & Ramos, N. (31 de Diciembre de 2012). *Composición química del aceite esencial de *Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex A.W. Hill "perejil" y determinación de su actividad antibacteriana*. doi:10.15381/CI.V15I2.2661
- Zambrano, Ó. (23 de 02 de 2021). *Evaluación de la actividad antiartrítica de acetato de lupeol y derivado de Br-5-ASA en un modelo murino*. Obtenido de <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/28719>
- Zambrano, O., Carrasco, A., Aguilar, A., Hernández, L., & Jiménez, M. (Septiembre de 2017). Actividad antiinflamatoria, antioxidante y antimicrobiana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(3), 56-66. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956616007.pdf>
- Zambrano, O., Carrasco, A., Contreras, A., Hernández, L., & Jiménez, M. (Septiembre de 2017). Actividad antiinflamatoria, antioxidante y antimicrobiana del extracto orgánico de *Cnidocolus tehuacanensis* Breckon y su fraccionamiento químico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(3), 56-66. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956616007.pdf>

11. Anexos.

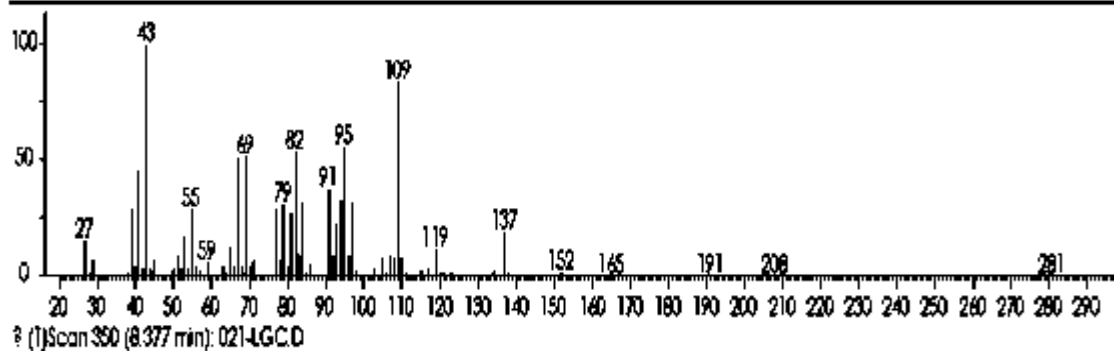
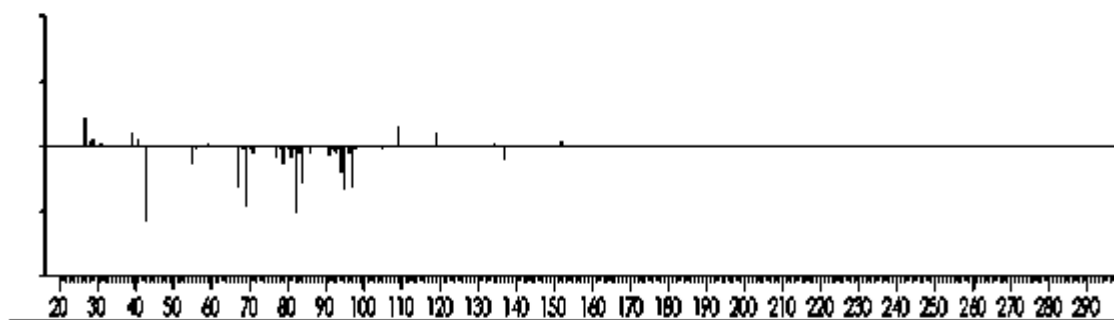
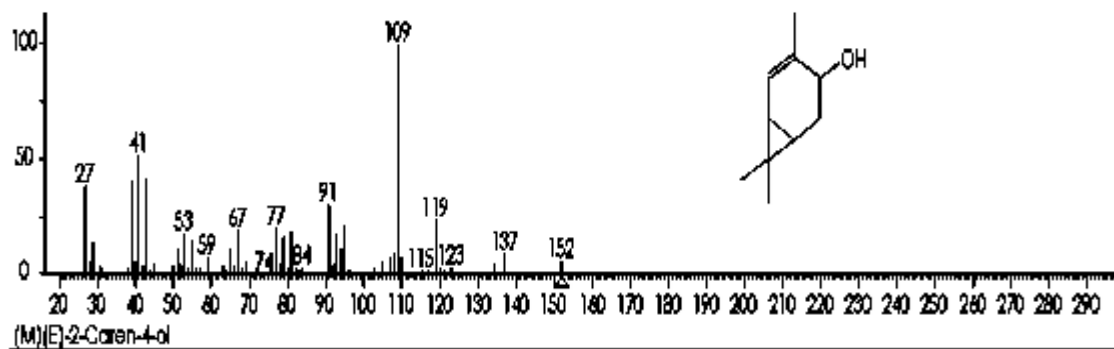
A)



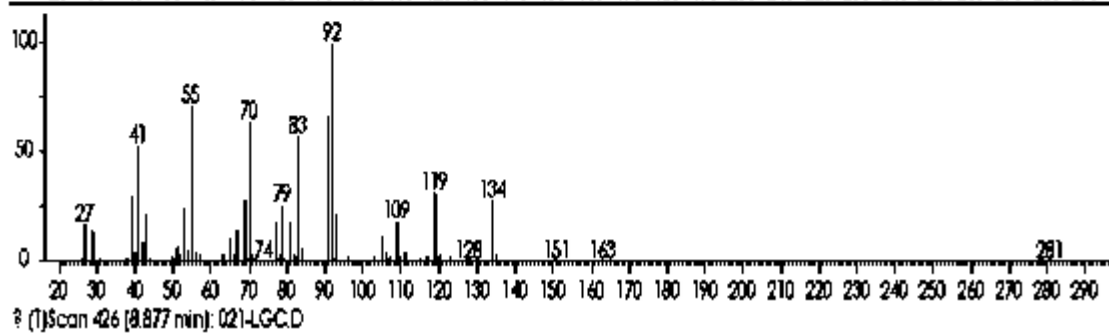
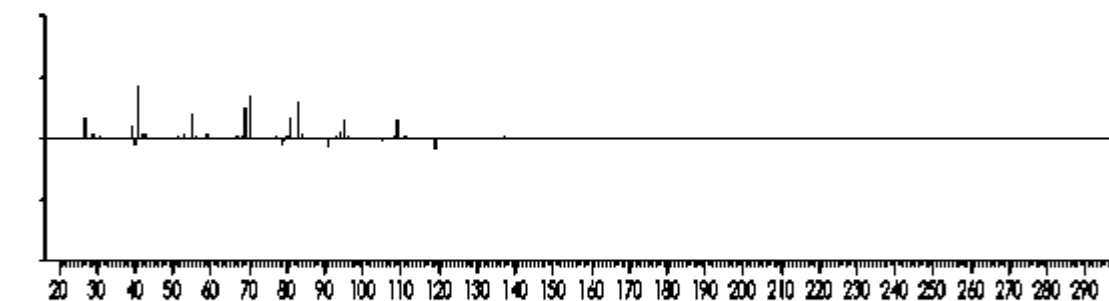
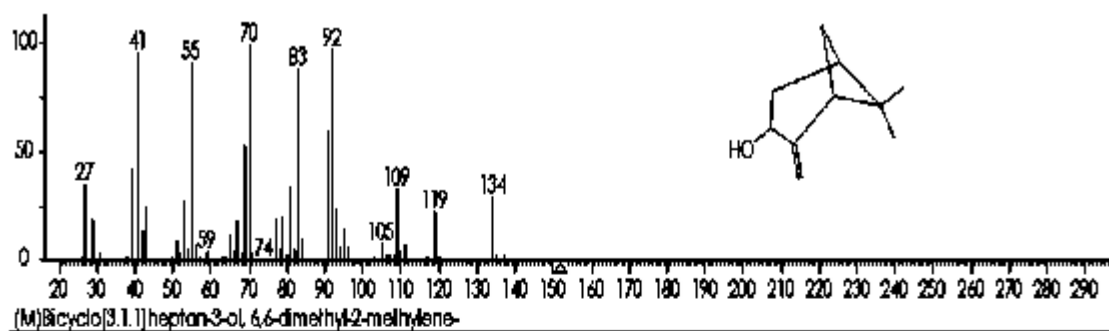
B)



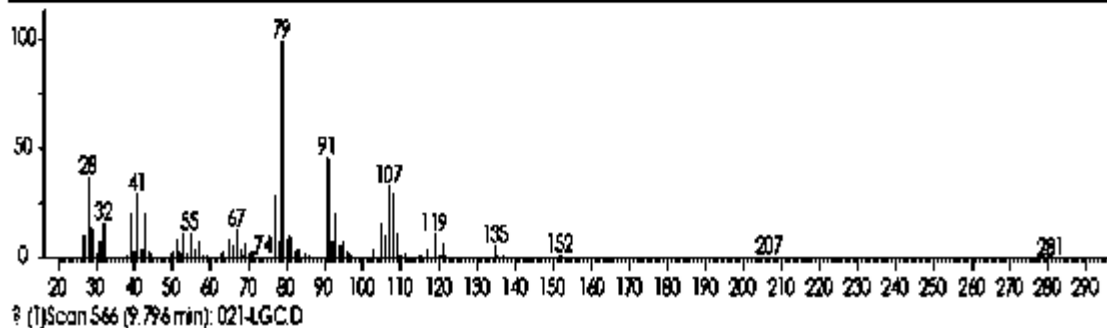
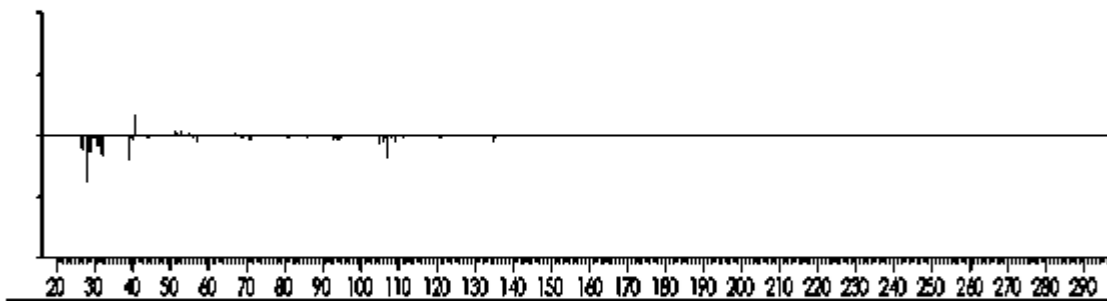
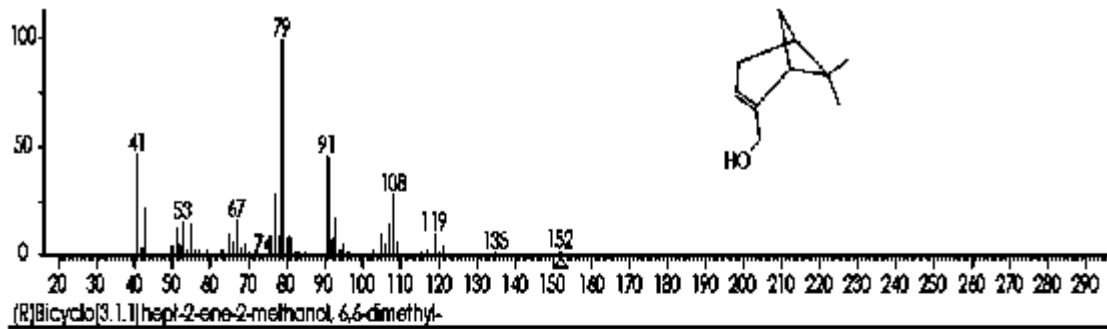
C)



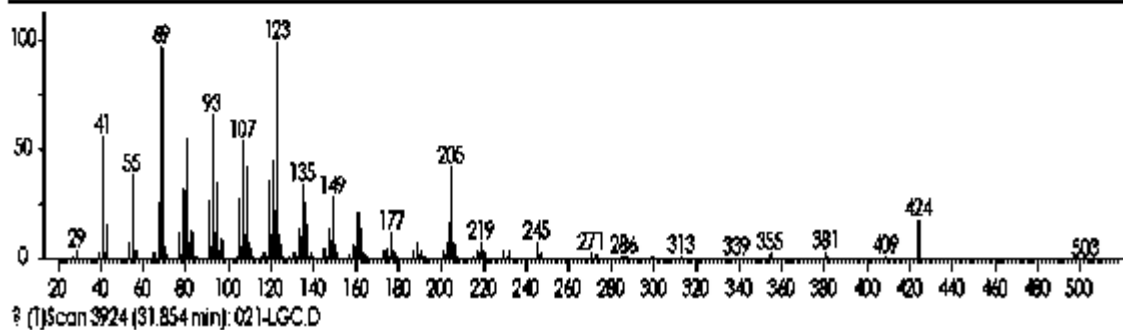
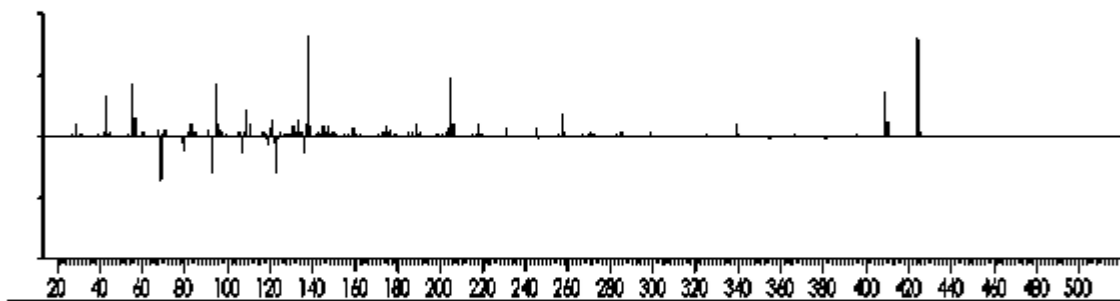
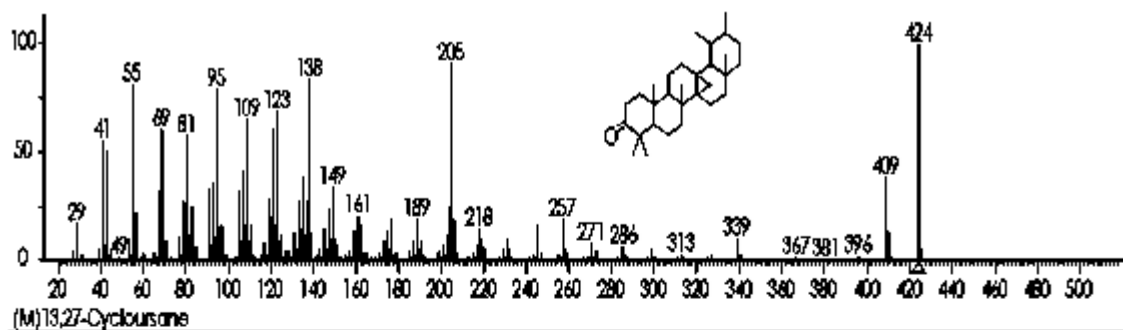
D)



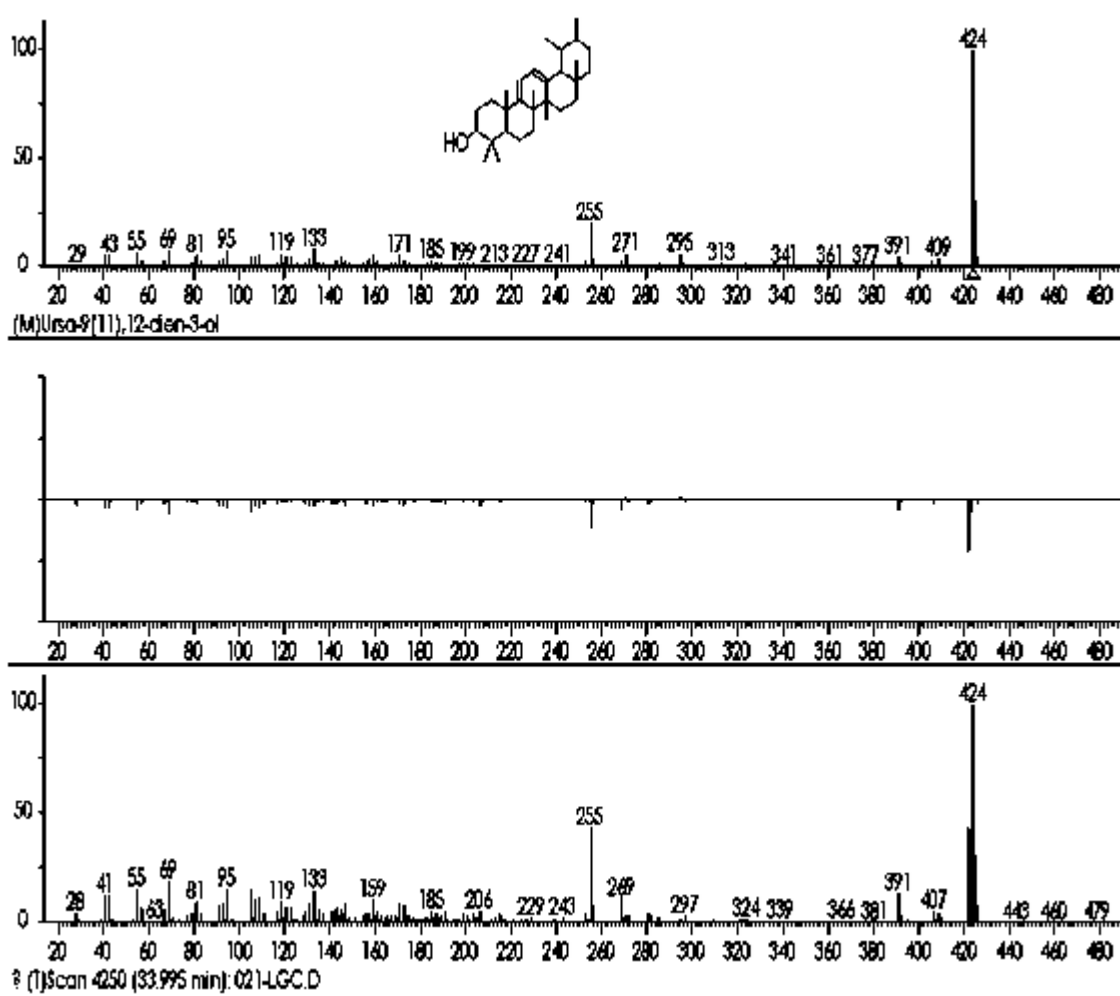
E)



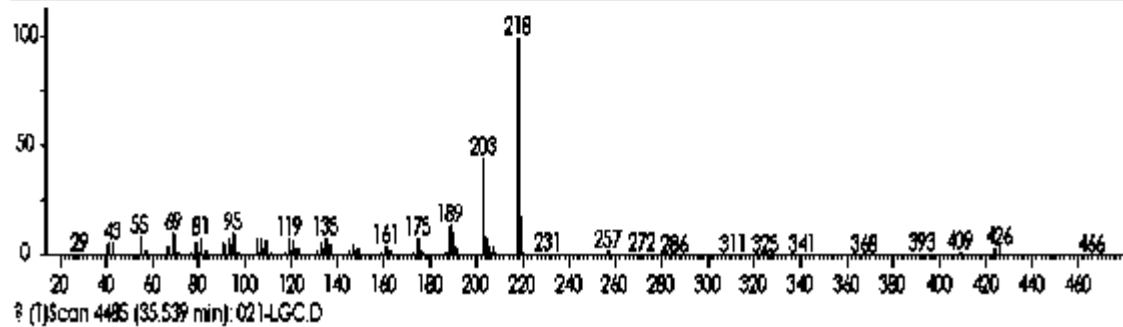
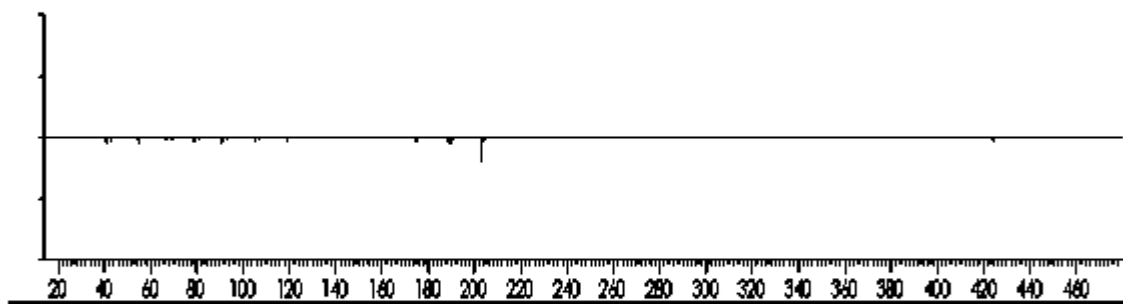
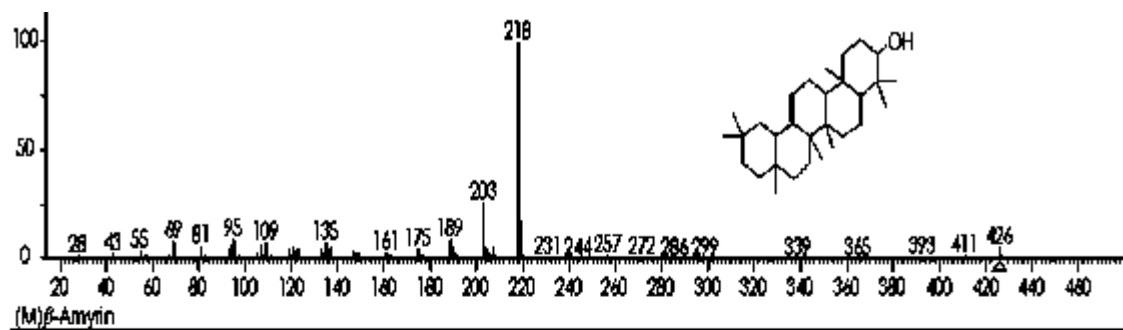
F)



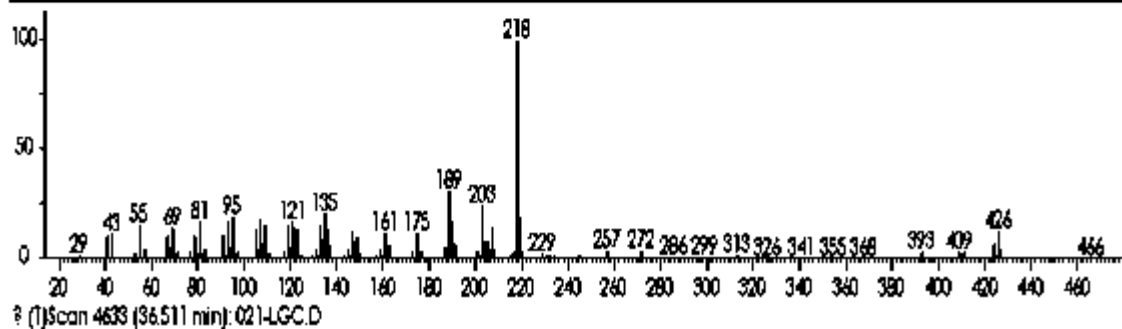
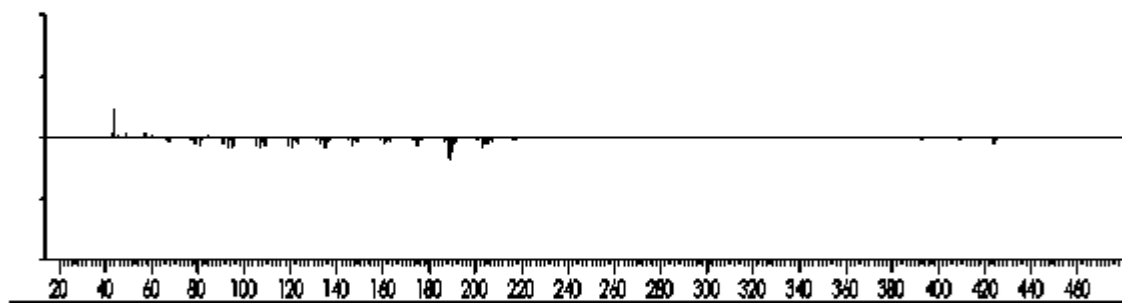
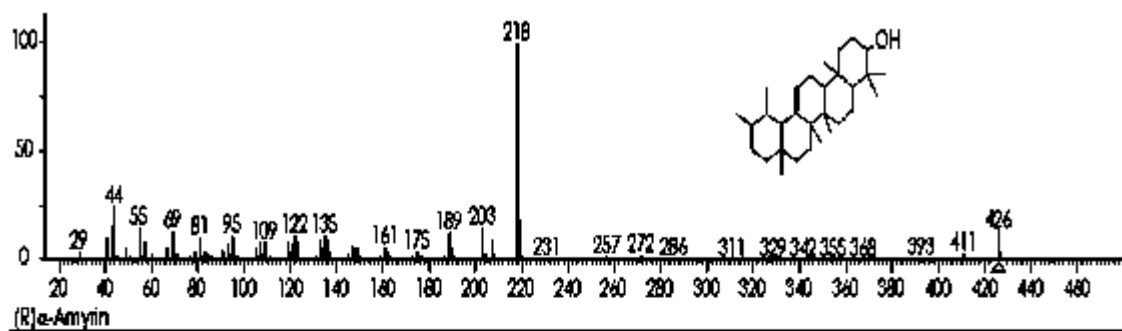
G)



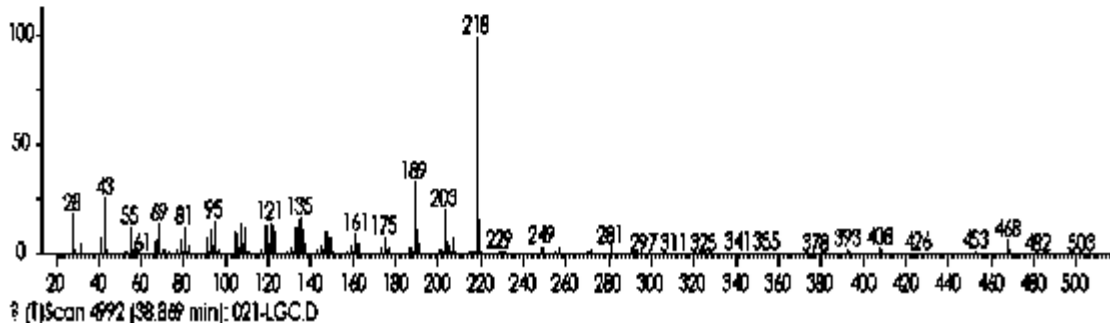
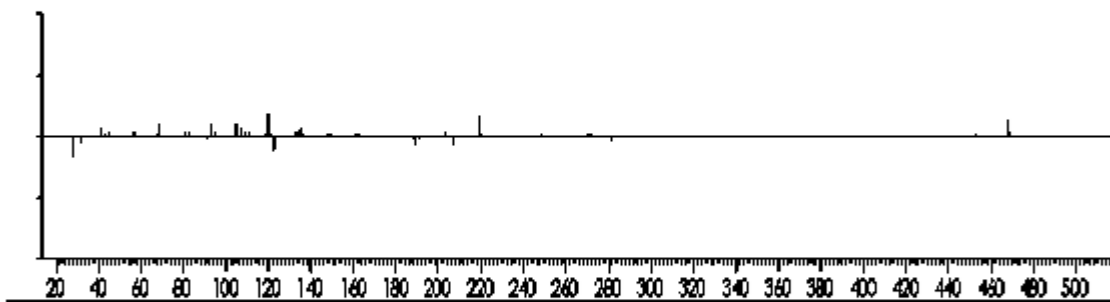
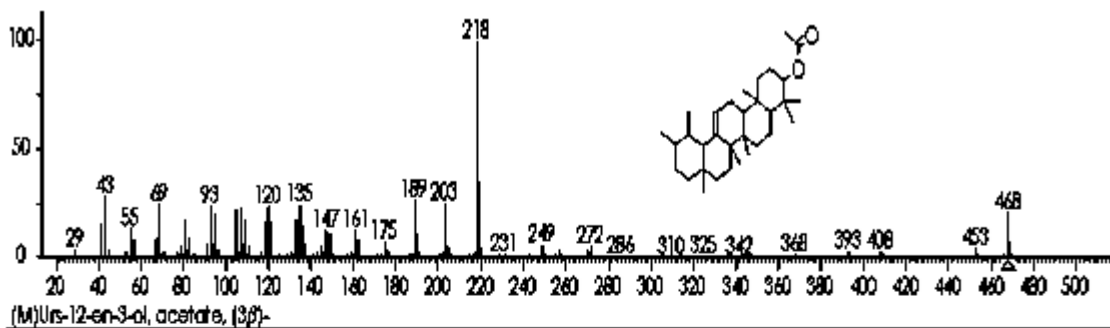
H)



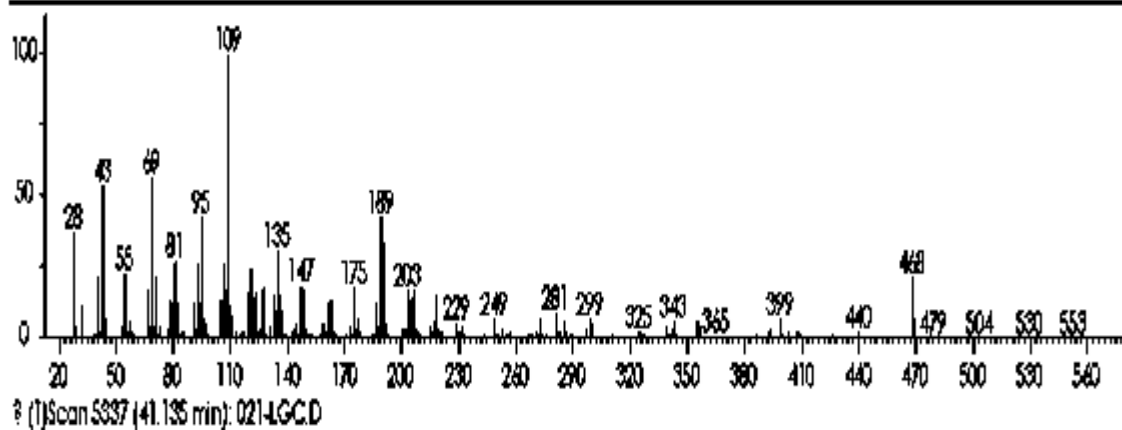
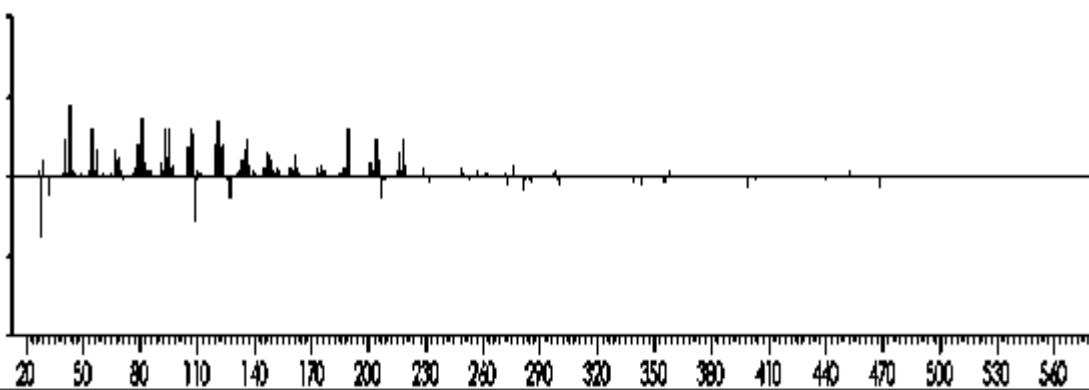
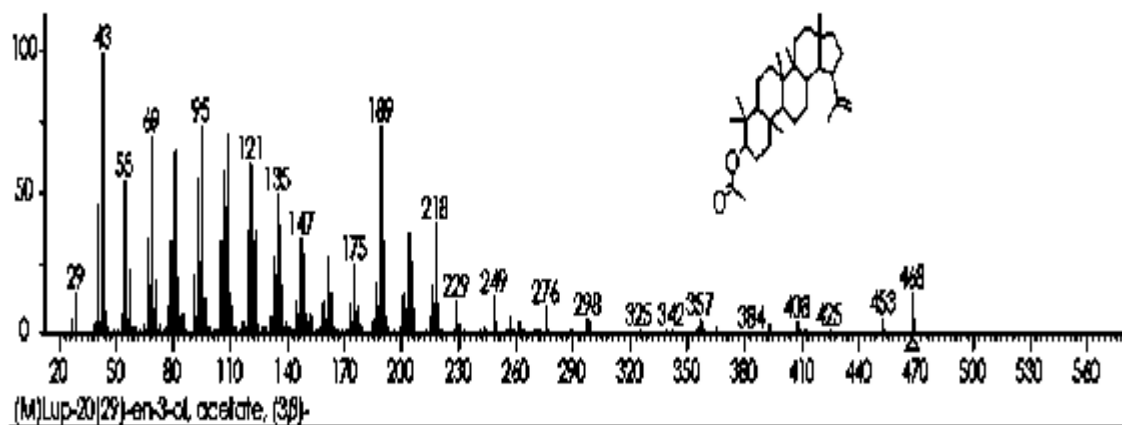
l)



J)



K)





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M

P R E S E N T E

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Evaluación de la actividad antiinflamatoria de la resina de *Bursera bicolor* (Willd. ex Schltld.) Engl.”** presentado por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia **C. José Yalmar Bahena Salgado (10024593)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Dra. María Crystal Columba Palomares

Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

Dra. Adriana Valladares Méndez

Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa

Dr. Jorge Armando Moreno Escobar

Firma electrónica



Sin más por el momento, quedo a sus apreciables órdenes y le envío un cordial saludo.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia

M.P.D. REYNA AMERICA SERRANO LÓPEZ
Secretaria de Docencia de la Facultad de Farmacia
(Firma electrónica)

C.i.p. – Archivo digital
FSLS/bedm
Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Edificio 61.
Tel. (777) 329 70, 00, Ext. 3698 / licenciatura_ff@uaem.mx



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

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

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2023-12-05 16:15:43 | Firmante

PwshQmk8ZIRluSdfhARSZ7GX1ugpFZSzl0HP7yqzSH/vWIXEtM7PwNFTYkQftu4t5jTVjfKTpYxed+C4voiv7MbsP9qKzIhoByuEvbGUOWgtyJHMmqaoNqxNr648zkIhSjmriskJicX
OO5hllKTSSglllDoETROpJ+YdjGxz573fkuZuc3p2UgPjtVY3+Sq3QzeyLZTxkaphGPOXkVOJRcvObWKGJCbT7cbtbUJwn9u62z3GegFuZlOmJwJKM92BsPuW7A4T5H2h/KQ0V
vauRtv6/fv4HpmU0wPHiubWZy16AHMaLtmueSF0tQuvq7U9OCf86+Lhd267d4NbM2dA==

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



R7ret69SH

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/rNO8YFD6MGkGTQszuYK64GY6rKk5yejp>



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

ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2023-12-11 16:36:30 | Firmante

dOSZT88L1HmPdG8mmicjbxMY8XJmItSzkJnMdDdatrAY378i5mDAQ3bV3VwYo1Tk8H07qpxCJO3sh71cRVQyZD4V0te9wnUEpiOW0VP5rVBUZw9QPvSltnwBwg6HBWGXrXRgg56g/NV+1+fMdtug6VcR/gBQjDdK2dGJvyq727/XewzUcOKZHzLP6NpDgLqb1TEb1ZFOBw50a9lIKqDrPwCfVEOXQZliH2UBEFxDhwbGMMws8JV7h+EeoS6CDmSrQkzURZfcB6an6hbu+nw11rexyqBRAPoHgEZwISSGV9bomseCO4Blp4gso4rWvrzUWBk3AM/BCKnpPHOK+qbQ==

JESSICA NAYELLI SANCHEZ CARRANZA | Fecha:2023-12-11 16:38:21 | Firmante

OR/HXVxuNylw6SYyo13egSfjqv/YGSM34omM6ZvXVRZmHScZiU8zt9ThBBp+irJ04/RRFNZ2GwM0gX32J1CZdUtJmGhTYqaRQau3piVBEFI3V2Xh5iS2KQBllnFZHdnQsyIjMTSQmDSkhmQgUu3JellLz5NABqSrJlUPlJ2FQ8YavoJiwJClrSB+0gh1dpahTZEK9kMLO31VOg134kOLR7LnBFR+F9aoFU8aChD4DC6GaOl5GjGK8PNWxKkOF0wMxTieFm9V2wAqox8303zwxmsdFDH0Qqg8XdH/ptxehmkLLDdLIAGCH280ME+6cHu84oGrrGZenFRfFofQdICNw==

MARIA CRYSTAL COLUMBA PALOMARES | Fecha:2023-12-11 17:01:17 | Firmante

V/3Lxyspf+zqHE/1+1ldMNAoM0Pdl45EG2iWxwOL5jKzqcYildxbmmEq8W/kmgz8WjaK88rxq6twwQUcGWAenOcdMoHrdLJVEAVIdOSkKRGn7fUgJUaAEVW9NaH8Q5iJIVhX664+IAJB8Y0PoH0+LGVOSW3SubBUh7BPTj1im2h16Jef/bt0Q3ER2IKhnl3YkwPtYEHthqyDNNWWwQe1P05FqljkVbph3JRUOamZ6WoJV9LUJy85dt++DT/scQn+NIXIprRzUU7cYcMQXTASAYnsZpwBv/7+FeFH/Bm66WowHSGoBUKns64si7zW5Xfx3/sFFGFx5L1+0w==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2023-12-12 00:25:41 | Firmante

ZJAcR2zpla1+BsdDD0rJL33gMsHPzEJ/HwdhEqEBpTCREzlj/UFQJfEd3SioWGGRsHtNpGUbBnrOrxMs7NDbk6w2qDJYSVoF/Wgu9wvzGaFTy2ls1kFtU5BABSaHh+FhJ1jVMzlgogqXKsdQtnyPUJUrSUbZx86DmoJsoS4N0c/DdBPcieMMHleh5y9rWwGDCnk2Sven80yb3D+XWRlh6yIFF9s6aJxAcVNI5uUP85E8R85TveNq2ORqQR+TU9hS832aktJ9tXRar7VslF3vEiAsgnyHZhdz4qy3OfuUA6rASZ6FlfbsHb2vyW5u3SK2Br+L2/PstgTYnEC5XvLXlg==

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2023-12-12 07:19:18 | Firmante

t431MebtW7L4zpB3TiiJ0APe7ftuRzjAtd8i9+DSfe1f1NBcO+S5CxPfbYyf1fVFPmsdnNxWfWHSrW8aoSUvROxEYYtdtBTamala6zkU+RbZaf2WhN9sG1Ez7biGyslCa7LLvbZdsLE33Kiig9WRJ9nnC0Z5njWXz9lSlnxvBljtq8GgkoXnwpCL9B8+hZ8AMPS8l2JiQTsxTV/blLWwvxv+7eVTEQEQsMZbtH2JBvKZ+UhmftKyr6TTh++kYUDpXehpj/1cbGPehsFxr0PpyJ2SC0z4UMfxNtMT+BCsdTOrqTj9pTKQAerdMZZMlqn9G9oiCjTP/yApk+jYHG8yyA==

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



T2Bem9XQy

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6fVbHtFjNKDDu48Ni6Z5KHRDXaIXaVgb>