



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN

COORDINACIÓN GENERAL DE POSGRADO

**“Evaluación de *Salvia elegans* Vahl sobre procesos fisiopatológicos
asociados a la enfermedad de Alzheimer”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN MEDICINA
MOLECULAR

QUE PRESENTA

Lic. en Farmacia Arlette Jaqueline Torres Figueroa

DIRECTOR DE TESIS: Dra Maribel Lucila Herrera Ruiz

CO-DIRECTOR DE TESIS: Dr. Alejandro Zamilpa Álvarez

Cuernavaca, Morelos, México a Mayo del 2026



El presente trabajo se realizó en los laboratorios de farmacología y fitoquímica del Centro de Investigación Biomédica del Sur del Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec Morelos, en el periodo Enero 2024-Diciembre 2025.

Miembros del comité tutorial:

- Directora: Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz
- Co-director: Dr. Alejandro Zamilpa Álvarez
- Tutor personal: Dr. Juan José Acevedo Fernandez
- Dr. J. Enrique Jimenez Ferrer
- Dra. Gabriela Rosas Salgado
- Dr. Gerardo Joel Barrita Cruz

Miembros de la comisión revisora de tesis y jurado de examen:

- **Presidente:** Dra. Gabriela Rosas Salgado
- **Secretario:** Dr. Mario Ernesto Cruz Muñoz
- **1er Vocal:** Dr. Juan José Acevedo Fernandez
- **2do Vocal:** Dr. Gerardo Joel Barrita Cruz
- **3er Vocal:** Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz

Agradezco al CONAHCYT por la beca otorgada para la realización de este trabajo, con el No. 1347092, la cual sin ella no hubiera sido posible.

Expreso mi agradecimiento al Centro de Investigación Biomédica del Sur del Instituto Mexicano del Seguro Social por el respaldo institucional otorgados durante el desarrollo de esta investigación con el Número de Registro Institucional: R-2025-1702-024.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, la Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz y el Dr. Alejandro Zamilpa Álvarez por su apoyo, orientación, y dedicación a lo largo de este proyecto. Gracias por su paciencia, confianza y compromiso, así como por motivarme a superar los retos encontrados durante este proceso. Ha sido un privilegio aprender de ustedes y contar con su acompañamiento en esta etapa importante de mi vida.

A los integrantes de mi sínodo, expreso mi más sincero agradecimiento por el tiempo, dedicación y valiosas aportaciones brindadas durante la revisión y evaluación de este trabajo. Sus observaciones, comentarios y recomendaciones contribuyeron significativamente a fortalecer la calidad y el rigor académico de esta investigación.

A mis padres, por ser el ejemplo y la guía que han acompañado cada etapa de mi vida.

A mi padre, Antonio Torres Álvarez por enseñarme a enfrentar la vida con valentía, tenacidad y un espíritu crítico que me ha impulsado siempre a cuestionar, aprender y crecer. Tu confianza en mí me permitió desarrollar la seguridad necesaria para perseguir mis sueños y construir mi propio camino.

A mi madre, Sandra Figueroa Barrera por mostrarme con su ejemplo el valor de la disciplina, la constancia y la determinación, virtudes que han sido fundamentales para alcanzar cada una de mis metas. Gracias por enseñarme que los logros son el resultado del esfuerzo diario, la dedicación y la perseverancia.

Este logro también es suyo.

A mi familia, por ser refugio y fortaleza, gracias por creer en mí, por impulsarme a seguir adelante y por celebrar conmigo cada logro alcanzado.

A mis amigos, gracias por su compañía, sus palabras de aliento y por compartir tanto los momentos de alegría como los desafíos de este proceso.

Índice

Índice de figuras.....	6
Índice de tablas.....	9
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	11
Enfermedades neurológicas	11
Enfermedad de Alzheimer (EA)	12
Descripción	12
Epidemiología.....	13
Incidencia Mundial	13
Sintomatología	14
Fisiopatología	14
Amiloidogénesis	15
Degeneración Neurofibrilar.....	16
Efectos tóxicos de péptido A β y proteína Tau.....	17
Alteración de neurotransmisión.....	18
Acetilcolina (ACh).....	18
Neuroinflamación.....	19
Tratamiento de la EA.....	23
Diagnóstico	25
Modelos experimentales de la EA	26
Medicina tradicional.....	27
Género Salvia.....	27
<i>Salvia elegans</i> Vahl.....	28
Nombres comunes	28
Clasificación taxonómica.....	28
Descripción botánica.....	28
Ecología	29
Usos medicinales.....	29
Química y farmacología reportadas	30
JUSTIFICACIÓN	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
HIPÓTESIS	38

OBJETIVOS:	38
GENERAL	38
PARTICULARES.....	38
MATERIAL Y MÉTODOS	39
Química	39
Farmacología	40
Animales de experimentación.	40
Permeabilidad vascular, ensayo de azul de Evans.	40
Alzheimer experimental (AE) inducido con LPS.....	42
Laberinto acuático de Morris (LAM)	43
Cuantificación de citocinas por ELISA.....	43
Análisis estadístico.....	44
RESULTADOS	45
Fitoquímica	45
Farmacología	59
DISCUSIÓN	74
CONCLUSIONES:	83
PERSPECTIVAS	83
ANEXOS	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

Índice de figuras.

Figura 1. Placas seniles (Merino et al., 2015)	16
Figura 2. Ovillos Neurofibrilares (Merino et al., 2015).....	17
Figura 3. Salvia Elegans colectada del cultivo controlado en el CIBIS- Xochitepec, Mor. Foto tomada por Arlette Torres Figueroa	29
Figura 4. Metabolitos secundarios identificados en Salvia elegans	32
Figura 5. Diagrama de ensayo de permeabilidad vascular.	41
Figura 6. Cromatografía en capa fina fase reversa, sistema 5:5 Agua:Acetonitrilo. A=Fase acuosa, B=Butanol, C=Butanol, D=Butanol, E=F. acetato, R=Extracto hidroalcohólico.....	45
Figura 7. Cromatografía en capa fina de las reuniones 1-9 de la columna de F. butanol. Sistema 7:3 Agua:acetonitrilo.....	45
Figura 8. Cromatografía en capa fina de las reuniones 1-4 con una R= referencia EHA. Sistema de elución 95:5 diclorometano:metanol	46
Figura 9. Cromatografías de las reuniones de 1-13.	46
Figura 10. Cromatografía en capa fina de las reuniones 1-8 , de la columna F. ACoEt. Sistema de elución: 5:5 hexano:acetato de etilo. R= ACoEt, Ru=Rutina, Ha= Extracto hidroalcohólico.	47
Figura 11. Cromatografía en capa fina de las reuniones 8-17. Sistema de elución fase reversa 6:4 Agua:Acetonitrilo. observado en onda corta y onda larga así como con revelador de flavonoides visto al UV.....	47
Figura 12. Cromatografías de las reuniones 8-17, revelado con sulfato sérico y revelador de flavonoides.....	47
Figura 13. Cromatografía en capa fina de las reuniones 18-26 de la columna F. acetato de etilo , así como R= fracción de ACoEt, Ru= rutina, HA= extracto hidroalcohólico. Se muestran también con revelador de flavonoides observado a luz UV en onda corta y larga.....	48
Figura 14. Cromatografías en capa fina de columna fracción acetato de etilo, fase reversa en un sistema 6:4 agua:acetonitrilo. Reuniones 5,6, 13, 16, 21. A= Fracción acetato de etilo, EHA= extracto hidroalcohólico.	48
Figura 15. Cromatograma de extracto hidroalcohólico. Analizado a λ 330 nm	49
Figura 16. Espectros uv del extracto hidroalcohólico	49
Figura 17. Cromatograma de la FAcOEtanalizado a λ 330nm	50
Figura 18. Espectro uv de la reunión FAcOEt.....	50
Figura 19. Cromatograma de la reunión 5 de la columna FAcOEt. λ 330nm	51
Figura 20. Espectros uv de la reunión 5 de la columna FAcOEt 28.8 metoxiluteolina, 25.5,metoxiapigenina, 25.9 dimetoxiluteolina, 26 dimetoxiapigenina.	51
Figura 21. Cromatograma de la reunion 5 de la comulna FAcOEt. λ 280nm	52
Figura 22. Espectros uv de la columna FAcOEt.....	53
Figura 23. Cromatograma de la reunión 6 de la columnaFAcOEt. λ 330	54
Figura 24. Espectros uv de la reunion 6 de la columna de FAcOEt.....	54
Figura 25. Cromatograma de la reunión 6 de columna FAcOEt, observado a λ 345 nm.....	55
Figura 26. Espectros de la fracción 6 de la columna FAcOEt, observado a λ 345nm	55
Figura 27. Cromatograma de la reunión 13 de la columna F. acetato de etilo.....	56
Figura 28. Espectros uv de la reunión 13 de la columna F. acetato de etilo	56
Figura 29. Cromatograma de la reunión 16 de columna F. acetato de etilo.....	56
Figura 30. Espectros uv de la reunión 16 de la columna F. acetato de etilo.....	57
Figura 31. Cromatograma de la reunión 21 de la columna F.acetato de etilo.	57

Figura 32. Espectros uv de la reunión 21 de la columna F. acetato de etilo. 10.7 rutina, 10.8 glucósido de quercetina, 12.3 rosmarínico.	58
Figura 33. Efecto de EHA (extracto hidroalcohólico), FAcOEt (fracción de acetato de etilo); reuniones cromatográficas derivadas de FAcOEt: R5, R6, R13 y R21 de <i>Salvia elegans</i> , sobre la permeabilidad vascular cerebral, de ratones con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%. ANOVA post prueba Bonferroni ($n=5$, $\bar{x} \pm DE$), $*p<0.05$ cuando se compara con VEH y $^{\#}p<0.05$ cuando se compara con BASAL.	60
Figura 34. Efecto de SeHA (extracto hidroalcohólico), FAcOEt (fracción de acetato de etilo); reuniones cromatográficas derivadas de FAcOEt: R5, R6, R13 y R21 de <i>Salvia elegans</i> , sobre la permeabilidad vascular en bazo de ratones con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%. ANOVA post prueba Bonferroni ($n=5$, $\bar{x} \pm DE$), $*p<0.05$ cuando se compara con VEH y $^{\#}p<0.05$ cuando se compara con BASAL.	61
Figura 35 . Efecto de FAcOEt (fracción de acetato de etilo), R5, y AR de <i>Salvia elegans</i> , sobre la latencia de llegada a la zona de la plataforma de ratones con AE inducidos con LPS, en el laberinto acuático de Morris. LEM. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo (Don) 2mg/kg, Meloxicam (Melox) 5mg/kg. $N=5$	62
Figura 36. Efecto de FAcOEt (fracción de acetato de etilo), R5, y AR de <i>Salvia elegans</i> , sobre la memoria y aprendizaje de ratones inducidos a neuroinflamación con LPS, en VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg. Se cuantifica el tiempo de permanencia en la zona lejana.....	63
Figura 37. Cuantificación de IL-1 β en cerebro de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$. ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).	64
Figura 38. Cuantificación de IL-1 β En bazo de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).	65
Figura 39 Cuantificación de IL-6 En cerebro de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).	66
Figura 40. Cuantificación de IL-6 En bazo de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).	66
Figura 41. Concentración de IL-12 en cerebro de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).	68
Figura 42. Concentración de IL-12 en bazo de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).	68
Figura 43. Concentración de IL-17 en cerebro de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).	69
Figura 44. Concentración de IL-17 en bazo de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).	70

Figura 45. Concentración de TNF- α en cerebro de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student * $p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).	71
Figura 46. Concentración de TNF- α en bazo de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student * $p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).	72
Figura 47. Cuantificación de IL-10 En cerebro de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: Fracción AcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student * $p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).	73
Figura 48. Cuantificación de IL-10 En bazo de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student * $p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).	73
Figura 49. Esquema que ilustra la vía de señalización de IL-10. Al unirse a la citocina, las subunidades del receptor se unen a moléculas que provocan la transducción de señales en el citoplasma de la célula que exhibe el receptor funcional, lo que conduce a una señal que influye principalmente en la actividad de los genes implicados en la regulación de la respuesta inmunitaria. El STAT3 fosforilado forma homodímeros que se translocan al núcleo impulsando la expresión de genes sensibles a STAT3, que, entre otros, incluyen el supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS3) A través de la síntesis de novo de SOCS-3, IL-10 tiene la capacidad de inhibir la expresión de varios genes proinflamatorios. La IL-10 ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de citocinas proinflamatorias, así como al prevenir la presentación de antígenos, bloqueando la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II y moléculas coestimulantes como CD80/CD86. Además, SOCS-3 inhibe la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la translocación de NF- κ B al núcleo y la inducción asociada de la expresión de genes proinflamatorios. Finalmente, SOCS-3 media la inhibición de Jak1, lo que resulta en la inhibición por retroalimentación de la vía Jak1/Tyk2/STAT3. (Porro et al., 2020). ..	85

Índice de tablas

Tabla 1. Antecedentes farmacológicos de los compuestos aislados de <i>S. elegans</i>	33
Tabla 2. Tratamientos de permeabilidad de azul de Evans.....	41
Tabla 3. Estandarización de los tratamientos propuestos con respecto a AR.....	58

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA), cuyo síntoma grave es la pérdida de memoria y otras habilidades cognitivas que interfieren con la vida cotidiana (Narváez, 2004). Está asociada a la presencia de agregados de proteína insoluble β -amiloide y ovillos neurofibrilares de proteínas Tau, acompañados de neuroinflamación, estrés oxidante y alteración en la neurotransmisión colinérgica. Existen tratamientos que ayudan a aliviar la inflamación y la memoria, sin embargo, aún continua la búsqueda de terapias alternas, algunas de las cuales se basan en estudiar metabolitos secundarios de las plantas. México tiene una cultura en el uso ancestral de plantas, uno de los géneros de mayor distribución es el de *Salvia*, cuyas especies poseen una composición compleja de metabolitos con interés farmacológico. En el presente trabajo se propone la obtención de un extracto, fracciones y al menos 1 compuesto de *S. elegans* para su evaluación como protector de la barrera hematoencefálica (BHE). Los mejores tratamientos fueron evaluados en ratones con Alzheimer experimental inducido con LPS, las variables analizadas fueron la neuroinflamación medida como concentración de citocinas pro- y anti-inflamatorias en cerebro, inflamación del bazo cuantificando las mismas moléculas, la memoria de los animales en el laberinto acuático de Morris (LAM).

Con el objetivo de evaluar productos derivados de *Salvia elegans*, sobre la integridad de la BHE y posteriormente sobre la neuroinflamación, y la memoria, en ratones con AE inducido con LPS, se obtuvo un extracto hidroalcohólico (SeHA) y una fracción de acetato de etilo (FAcOEt) usando técnicas cromatográficas, se hizo la separación para obtener reuniones (sub-fracciones químicamente menos complejas) y un compuesto, para evaluarlos en ratones macho CF-1 (bajo la Norma Oficial Mexicana -NOM-062-ZOO-1999). La primera parte se midió el efecto de los tratamientos sobre el daño de la BHE inducido con LPS con la finalidad de seleccionar los mejores, para después probarlos en el modelo de AE-inducido por neuroinflamación con lipopolisacárido (LPS, 12.5 μ g/Kg/diario/7 días-7 días de tratamiento/día 9 prueba de aprendizaje y memoria/día 14 sacrificio). Se analizó el efecto sobre la cognición, cuantificación de citocinas por la técnica de ELISA.

INTRODUCCIÓN

Enfermedades neurológicas

El sistema nervioso central (SNC) está conformado por el encéfalo y la médula espinal, mientras que el sistema nervioso periférico (SNP) está compuesto por nervios y ganglios, que transmiten información del cerebro y médula espinal a todo el organismo. Su principal función se centra en control y regulación del funcionamiento de los órganos y sistemas para coordinar respuestas motoras y sensitivas.

Las enfermedades neurológicas alteran las facultades conscientes e inconscientes como el movimiento, memoria, pensamiento, lenguaje, vista, etc. Estas alteraciones pueden afectar a personas jóvenes, sin embargo, es mayor la incidencia en personas de edad avanzada (Informe Fundación Española de Enfermedades neurológicas, 2006).

En 2021, más de 3000 mil de personas a nivel mundial vivían con algún trastorno neurológico, de los cuales se mencionan los siguientes como los principales contribuyentes a la pérdida de salud: accidente cerebrovascular, encefalopatía neonatal, migraña, neuropatía diabética, meningitis, epilepsia y demencia, entre otros (OMS, comunicado de prensa 14 marzo 2024). Dentro de las demencias, se calcula que el trastorno más común en la población mundial es la enfermedad de Alzheimer (EA) (WHO, 2023).

De los tratamientos descritos para los síntomas de demencia en la EA, sólo hay dos clases de medicamentos aprobados. Se encuentran los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (análogos híbridos y sintéticos de origen natural) y los antagonistas del N-metil d-aspartato (NMDA). Varios procesos fisiológicos en la EA destruyen las células productoras de acetilcolina (ACh), que reducen la transmisión colinérgica a través del cerebro. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), que se clasifican en reversibles, irreversibles y pseudorreversibles, actúan bloqueando. Las enzimas colinesterasa (AChE y butirilcolinesterasa (BChE)) descomponen la ACh, lo que conduce a un aumento de los niveles de ACh en la hendidura sináptica. Por otro lado, la sobre-activación de NMDAR conduce a niveles crecientes de Ca^{2+} , lo que promueve la muerte celular y la disfunción sináptica. El antagonista de NMDAR previene la sobre-activación del receptor de glutamato NMDAR y, por tanto, la entrada de Ca^{2+} , y restablece su actividad normal.

La búsqueda de mejores terapias para la EA, es continua y son múltiples herramientas que se utilizan para esto, las plantas medicinales son una fuente importante de metabolitos secundarios, que poseen diversas propiedades farmacológicas que pueden ayudar a disminuir la sintomatología asociada a esta enfermedad neurológica. Del grupo de especies medicinales, ampliamente utilizadas en procesos neurológicos y particularmente sobre la memoria, se encuentran las plantas del género *Salvia*. *S. elegans*, fue utilizada en este proyecto de investigación, en el que los extractos, fracciones y compuestos obtenidos se analizaron farmacológicamente usando un modelo de neuroinflamación inducida con Lipopolisacárido (LPS), que imita la formación de agregados neurofibrilares, pérdida de la memoria e inflamación.

ANTECEDENTES

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Descripción

La EA es la forma más común de pérdida de memoria y otras habilidades cognitivas que interfieren con la vida cotidiana, es un tipo de demencia que causa problemas con el pensamiento y el comportamiento. Los primeros síntomas pueden atribuirse a la vejez o al olvido común. El proceso fisiopatológico y los síntomas asociados empeoran gradualmente, por lo que se compromete la capacidad de tomar decisiones y pueden surgir modificaciones en la personalidad y conductas problemáticas (Narváez 2004; Romano 2007).

La organización mundial de la salud enlista una serie de factores que aumentan el riesgo de sufrir demencia (WHO, 2023):

- La edad
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Obesidad

- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Inactividad física
- Aislamiento social
- La depresión

Epidemiología

Incidencia Mundial

La Organización mundial de la salud (OMS) reporta que existen más de 55 millones de personas que tienen demencia de los cuales más del 60 % de afectados viven en países de ingresos medianos y bajos. Cada año la cifra aumenta en casi 10 millones de casos nuevos. La EA es la forma más común de demencia y representa entre el 60 y 70% de los casos (WHO, 2023). La secretaría de salud estima que en 2021 había aproximadamente 1 millón 300 mil personas que presentaban la EA (Secretaría de Salud, 2021). El factor de riesgo más destacado es la edad debido a que el número de personas con enfermedad se duplica después de los 65 años. Se estima que aproximadamente un tercio de la población de más de 85 años podría tener la EA (NIA, 2017). Sin embargo, también existe la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y esta ocurre en un rango de edad de entre los 30 y 65 años, esta categoría representa el 10 % (NIA 2017). La evolución de la enfermedad varía ampliamente, los pacientes viven en promedio de 4 a 8 años después del diagnóstico. (Alzheimer's Disease And Dementia, 2023).

En 2019 la demencia tuvo un costo para las economías del mundo de \$1.3 billones US. En estas cifras no se toman en cuenta la atención proporcionada por cuidadores informales como lo son familiares y amigos cercanos, que se estima dedican aproximadamente 5 horas diarias de labores de atención y supervisión del paciente (WHO, 2023).

Sintomatología

Existen diferentes etapas con sintomatología características (Merino et al., 2015):

Enfermedad preclínica, sin síntomas y en caso de obtener imágenes del cerebro ya se observa la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares.

Demencia leve por enfermedad de Alzheimer

En esta etapa usualmente es diagnosticada la enfermedad y comienzan a manifestarse síntomas clínicos como:

- Pérdida de la memoria en acontecimientos recientes.
- Problemas para realizar tareas complejas
- Cambios en la personalidad
- Dificultad para organizar y expresar pensamientos
- Extravío de sus pertenencias

Demencia grave por enfermedad de Alzheimer

En esta etapa la enfermedad perjudica cada vez más el movimiento y las capacidades físicas. Las personas suelen

- Perder capacidad para comunicarse
- Requerir ayuda para su cuidado personal
- Notar el deterioro de sus capacidades físicas

Fisiopatología

Existen dos procesos fisiológicos característicos en la enfermedad de Alzheimer, la amiloidogénesis y la degeneración neurofibrilar (Delacourte, 2002).

Amiloidogénesis

La formación de beta amiloide de manera normal ocurre en la sinapsis neuronal en las dendritas. En la membrana de las dendritas existe una proteína transmembranal llamada péptido precursor amiloide (APP) (Martínez Díaz, 2021). La información existente sobre la función de APP sugiere que regula la transmisión sináptica y actúa sobre la liberación de las vesículas de neurotransmisores, así como regulación del crecimiento (Hillen, 2019). El mecanismo empieza cuando la gama, beta y alfa secretasas dividen al APP, dando lugar al péptido beta (β)-amiloide. Mientras que la microglía, macrófagos, astrocitos se encargan del aclaramiento de esta molécula por medio de fagocitosis. Esta vía se le llama no amiloidogénica ya que los productos son degradados (Martínez Díaz, 2021).

La vía amiloidogénica ocurre cuando las secretasas, cortan en un lugar erróneo a la APP, posiblemente por mutación en la codificación de estas enzimas y como consecuencia el β -amiloide es fraccionado en sitios no correspondientes, lo que genera una molécula con menor o mayor número de aminoácidos, principalmente el llamado β -amiloide₁₋₄₂, el péptido resultante no es soluble, por lo que se encuentra acumulado y se oligomerizan formando placas amiloides, también llamadas placas seniles (Krawczuk et al., 2025). La alta concentración de estos agregados, forman oligómeros neurotóxicos, iniciando el daño en estructuras cerebrales como el hipocampo y la corteza, causando así, la pérdida de la memoria, y activación de cinasas. La inflamación es promovida por la presencia de agregados $A\beta_n$, la microglía puede unirse a oligómeros de $A\beta$ solubles, protofibrillas y fibrillas de $A\beta$ insolubles a través de receptores de la superficie celular incluido el receptor eliminador de clase A1 (SCARA1), marcadores de grupo de diferenciación (CD) de la superficie celular (CD36, CD14, CD47), integrina $\alpha 6\beta 1$. Las especies de $A\beta$ inducen neuroinflamación y neurodegeneración al estimular la microglía para que libere citocinas proinflamatorias e interfiera con la síntesis de citocinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante beta1 (TGF- $\beta 1$). TGF- $\beta 1$ es un factor neurotrófico que muestra acciones antiinflamatorias y neuroprotectoras que estimulan la eliminación de $A\beta$ por parte de la microglía. El déficit de TGF- $\beta 1$ ejerce un papel proinflamatorio clave en la EA (Hampel et al., 2021).

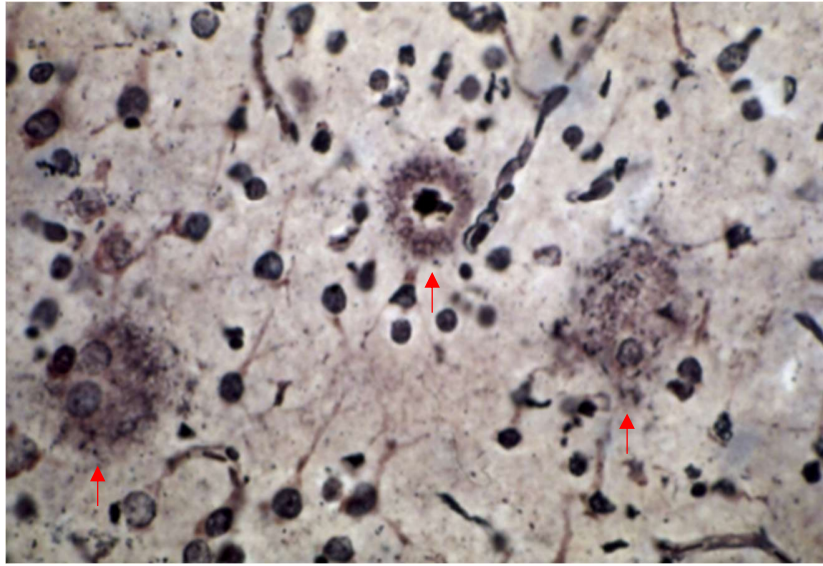


***Figura 1.** Placas seniles (Merino et al., 2015)*

Degeneración Neurofibrilar

La acumulación de placas amiloides generan una activación de cinasas.

Las proteínas Tau son proteínas estabilizadoras de los microtúbulos del citoplasma de las dendritas, estas macromoléculas se hiper-fosforilan debido a la presencia de cinasas, por lo cual oligomeriza y se forman ovillos neurofibrilares que se acumulan intracelularmente, ésto destruye los microtúbulos y se generan neuronas disfuncionales, por el desensamble de los microtúbulos y con ello el deterioro del flujo axoplásmico, lo que produce degeneración retrograda y pérdida de sinapsis (Hong et al., 2025).

En los cortes histológicos se pueden ubicar los ovillos neurofibrilares en el citoplasma neuronal como se muestra en la **Figura 2.** Ovillos Neurofibrilares (Merino et al., 2015).

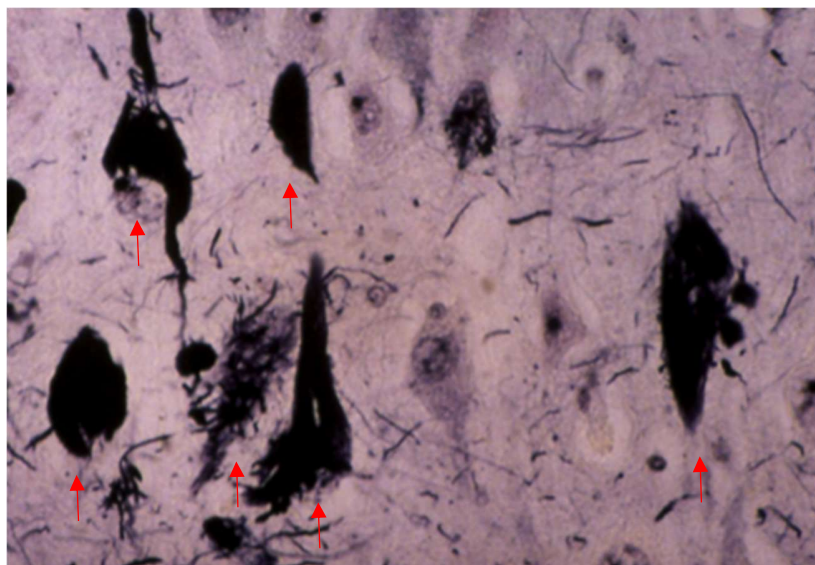


Figura 2. Ovillos Neurofibrilares (Merino et al., 2015)

Efectos tóxicos de péptido A β y proteína Tau

La principal característica de la EA es la pérdida neuronal significativa, que está relacionada con dos tipos de alteraciones: La acumulación de placas de A β y de ovillos neurofibrilares de proteína Tau. Este proceso patológico inicia en la zona del hipocampo. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza, otras regiones cerebrales se ven afectadas. El deterioro cognitivo está correlacionado con la pérdida de sinapsis.

En la EA existe una reducción de la proteína sinaptofisina en las vesículas presinápticas, los oligómeros A β son sinaptotóxicos ya que inhiben la potenciación a largo plazo en el hipocampo, así como la depresión a largo plazo. Esto produce un desequilibrio en la plasticidad sináptica y debilitamiento de la sinapsis que posteriormente llevará a una pérdida de memoria (Corría Milán et al., 2021). Las neurotrofinas son sustancias que promueven la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas y glía que median el aprendizaje, memoria y el comportamiento. El péptido A β se une a los receptores de neurotrofina y de la tirosina cinasa, por lo que inhibe factor de crecimiento nervioso, que afecta al receptor nicotínico para el neurotransmisor acetilcolina (ACh) y su liberación en el terminal presináptica. La hiperfosforilación y agregación de proteína Tau en ovillos neurofibrilares activa la vía de las caspasas que inicia el proceso apoptótico causando la muerte de las neuronas portadoras de ovillos (Castillo et al., 2020).

Alteración de neurotransmisión

Acetilcolina (ACh).

Existe también un daño en los sistemas de neurotransmisores. El primer sistema en ser afectado es el colinérgico. Esto por una degeneración del sistema de neuronas colinérgicas. La ACh se encuentra presente en la mayoría de las sinapsis simpáticas y parasimpáticas, así como en las motoras. Desempeña un papel fundamental en el proceso de aprendizaje y memoria. La señalización colinérgica depende de la síntesis y liberación de este neurotransmisor. La mayoría de las regiones del cerebro invadidas por neuronas colinérgicas desempeñan un papel en el aprendizaje, memoria, respuesta del estrés, funciones cognitivas. La degeneración de estas neuronas se considera un factor principal en el desarrollo de la demencia (Bekdash, 2021).

La ACh se sintetiza en los núcleos basales de Meynert, a través de la acción de a través de la acción de la Colina acetiltransferasa, la cual cataliza la transferencia de un grupo acetilo desde el acetil-CoA hacia la colina, formando acetilcolina. Posteriormente, la acetilcolina es almacenada en vesículas sinápticas y liberada al espacio sináptico en respuesta a la despolarización neuronal. Finalmente, es degradada por la Acetilcolinesterasa en colina y acetato, permitiendo la recaptación de colina para su reutilización. (Klein, 2025)

Una vez sintetizada, la ACh es conducida por el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT) y almacenada en vesículas sinápticas. Tras la despolarización de la neurona presináptica, ACh se libera en la hendidura sináptica donde se une a los receptores postsinápticos, que pueden ser del tipo muscarínico o nicotínico. El exceso de ACh en la hendidura sináptica es degradada por acetilcolinesterasa (AChE). Posteriormente, las neuronas presinápticas reciclan y recuperan la colina (Bekdash, 2021).

Las sinapsis colinérgicas se ven afectadas por la neurotoxicidad generada por los oligómeros de beta amiloide ($A\beta$) y la pérdida sináptica resultante es la principal razón del deterioro cognitivo (Castillo et al., 2020). La actividad de la enzima AchT se encuentra disminuida en los núcleos de Meynert por lo que existe una reducción de la formación de ACh, esta disminución está relacionada con la progresión de la demencia (Corría Milán, 2021).

Neuroinflamación

La Neuroinflamación es un proceso patológico que altera la morfología de las células del sistema nervioso, hasta la invasión y destrucción de tejidos por leucocitos. Lo que produce una respuesta del sistema inmunológico mediado por la microglía que involucra la presencia de factores como citocinas, especies reactivas de oxígeno (EROs) y de nitrógeno (ERNs), que generan un aumento del estrés oxidante que, de no controlarse, promueve el daño neuronal (Martinez Tapia et al., 2018).

La neuroinflamación es una respuesta natural del SNC ante cualquier agresión, sea infecciosa, traumática, isquémica o tóxica. Está mediada por la activación de las células microgliales y por la activación de los astrocitos (Ríos Cuadrado, 2023).

Las células microgliales representan del 5-15% del total de la población celular cerebral, se distribuyen en el hipocampo y en la sustancia *nigra*. Este tipo celular es considerado el macrófago del cerebro ya que es capaz de realizar fagocitosis y presentación de antígenos, lo que representa el sistema inmune del SNC (Darwish et al., 2023).

La microglía tiene dos estados de activación principales:

Fenotipo M1: suele ser inducido por interferón- γ (IFN- γ) o inducción de lipopolisacáridos (LPS) y se asocia con producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) interleucinas IL-6, IL-1 β o IL-12, factores neurotóxicos como el óxido nítrico (NO) y ROS. Por lo tanto, está asociado a la destrucción de patógenos y también a la inhibición del crecimiento neuronal, neuroinflamación y muerte neuronal (Leng y Edison, 2021).

Fenotipo M2: se puede inducir a través de células apoptóticas, por IL-4, IL-3, IL-10 y del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ). Este fenotipo expresa citocinas antiinflamatorias promotoras de la reparación neuronal como IL4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Es fundamental para suprimir la inflamación producida por el fenotipo M1 (Ríos Cuadrado, 2023).

Estas células se encuentran basalmente en estado desactivado por largos periodos de tiempo, pero pueden repentinamente modificar su comportamiento ya que son altamente sensibles a los cambios del entorno. Por lo que, al recibir un estímulo fisiológico o patológico, son capaces de migrar a la zona de la lesión, las señales a las que son sensibles son estructuras

bacterianas, virales y fúngicas, proteínas endógenas anormales, factores del complemento, anticuerpos, citocinas y quimiocinas entre otros, son detectados por los receptores de las células microgliales que conduce a su activación (Morales et al., 2010). Lo que induce la expresión de marcadores de superficie como MCH II, secreción de sustancias citotóxicas (los EROs, ERNs, óxido nítrico, etc.) y la liberación de citocinas y factores de crecimiento. Mediante estas moléculas, la célula activada genera una red de comunicación con otras células microgliales inactivadas y con células neuronales (sería la microglía, por eso ya lo BORRÉ). La sobreactivación microglial, la constante liberación de factores citotóxicos y citocinas proinflamatorias originan un proceso neuroinflamatorio que está estrechamente relacionado con la degeneración neuronal, mecanismos proporcionan información clave en el desarrollo de desórdenes neurodegenerativos como la EA (Pérez Martínez, 2020).

La estimulación de la microglía se lleva a cabo por la detección de señales de daño que inducen el aumento en la actividad del factor de transcripción NF- κ B que a su vez estimula la producción de sustancias citotóxicas y citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6, entre otras que desencadenan degeneración neuronal por diferentes vías, pero todas concluyen en la alteración de proteína Tau (Al-Ghraiyyah et al., 2022).

Las citocinas implicadas en la EA son (Knopman et al., 2024):

TNF α : Citocina proinflamatoria secretada por macrófagos y linfocitos activados. La forma soluble de TNF- α se deriva cuando la enzima convertidora de TNF- α escinde TNF- α transmembrana expresados en macrófagos o células T. Facilita varias actividades inflamatorias a través del receptor de TNF tipo 1 (TNFR1) y el receptor de TNF tipo 2 (TNFR2). La unión de TNF- α a TNFR1 y TNFR2, desencadena la vía de señalización NF- κ B/MAPK, induciendo inflamación, degeneración tisular, proliferación celular y supervivencia. TNFR1 induce apoptosis a través de la vía de señalización de la caspasa-8 y activa MLKL para inducir necroptosis. En la enfermedad de Alzheimer desempeña varios papeles neurodegenerativos:

- La activación de la vía de señalización NF- α /TNFR1 promueve la necroptosis neuronal, que contribuye en gran medida al desarrollo de la EA.

- TNF- α induce la exocitosis rápida de los receptores AMPA, aumenta la transmisión glutamatérgica y suprime la potenciación a largo plazo, inhibiendo el aprendizaje y la memoria.
- TNF- α modula la funcionalidad de la microglía transformándose en una forma patogénica caracterizada por el aclaramiento de A β desregulado.
- Periféricamente, la sobreexpresión de TNF- α activa la activación microglial, que está vinculada a leucocitos, infiltración de macrófagos perivasculares y degeneración sináptica.

IL-1 β : Es una citocina proinflamatoria secretada por células mieloides. En el cerebro IL-1 β contribuye a la neuroinflamación al activar las células de la microglía para producir sustancias neurotóxicas, promoviendo la muerte neuronal, además de que exacerba la neurodegeneración al reclutar y activar otras células inmunes como monocitos y leucocitos. El péptido A β estimula la secreción de IL-1 β de la microglía durante el inicio y la progresión de la EA, la microglía se activa y se agrupa alrededor de las placas A β para promover su fagocitosis. La IL-1 β secretada induce a otras citocinas y quimiocinas como IL-6 e IL-17, que llevan a un ciclo de daño neuronal, muerte celular y neurodegeneración.

IL-6: Está asociada con condiciones patológicas caracterizadas por inflamación crónica y autoinmunidad. El aumento de este mediador celular está relacionado con el rendimiento cognitivo deteriorado y cambios patológicos de la EA. Se ha observado sobreexpresión del gen IL-6 en pacientes diagnosticados con EA tardía, lo que sugiere que afecta la progresión de este trastorno neurológico (Knopman et al., 2024).

IL-10: Es una citocina inmunosupresora, un modulador antiinflamatorio de la activación glial. En ensayos clínicos se demuestra que una expresión débil de IL-10, expone a los sujetos a una mayor susceptibilidad a desarrollar EA. Además, en ratones transgénicos con EA, la sobreexpresión en hipocampo aumenta la neurogénesis y mejora la cognición. Lo que demuestra el papel neuroprotector de la IL-10 (Porro et al., 2020).

IL-12: Secretada principalmente por células dendríticas, monocitos y macrófagos. En la EA, se encuentran concentraciones elevadas desde etapas tempranas y se relaciona con el deterioro cognitivo. Cuando la microglía es activada incrementa la liberación de IL-12 que a

su vez induce a un fenotipo microglial patógeno que reduce su capacidad para depurar A β (Chen et al., 2024a).

IL-17: Es una citocina proinflamatoria producida por las células Th 17, CD4+, CD8+ y células inmunes innatas. IL-17 altera la barrera hematoencefálica, favorece la neuroinflamación y participa en la degeneración neuronal. Además, modula el metabolismo de A β al aumentar la expresión de APP. A su vez la generación y acumulación de A β , estimula la producción de IL-17 mediante activación de la vía NF- κ B. (Chen et al., 2024a).

Estrés Oxidante

El estrés oxidante es un estado caracterizado por un desbalance entre la generación de EROs y la acción antioxidante. El SNC consume gran cantidad de oxígeno para llevar a cabo sus procesos fisiológicos lo que provoca una elevada generación de radicales libres. En un estado de estrés oxidativo, se presenta un exceso de pro-oxidantes que no puede ser contrarrestado por sistemas antioxidantes (D'Ascenzo y Colussi, 2025).

Los EROs son moléculas que poseen un electrón impar, lo que las vuelve inestables y reactivas porque tratan de completar sus electrones tomándolos de moléculas estables. Cuando las moléculas estables pierden uno de sus electrones, se vuelven radicales libres. Producen peroxidación de lípidos y proteínas en la membrana celular, las moléculas resultantes alteran la permeabilidad selectiva de la membrana lo que provoca una pérdida del equilibrio osmótico. Se genera desequilibrio en los canales iónicos, aumento en la liberación de calcio y en la producción de óxido nítrico, el cual en presencia de estrés oxidante se transforma en peroxinitritos que originan aumento en la formación de ERNs. Ante el aumento de calcio la célula lo captura en el retículo endoplásmico y en la mitocondria, pero cuando este sistema no es suficiente para contrarrestar dicho proceso, la mitocondria forma un poro de transmisión que la destruye, produciendo déficit de ATP que incrementa aún más el estrés oxidante y lleva a la muerte celular. El incremento del calcio intracelular y el estrés oxidante lleva a la producción de citocinas inflamatorias, causando gliosis e incremento en el estado de estrés oxidativo.

Actividad antioxidante endógena comprometida en la EA

La capacidad antioxidante endógena es un sistema de múltiples componentes destinado a neutralizar EROs y ERNs para prevenir daños a los compartimientos celulares, este mecanismo intracelular se ve afectado durante la EA.

La formación de radicales hidroxilos mediante la reacción de Fenton requiere peróxido de hidrógeno, que se produce por la eliminación del anión radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$), este último es generado en condiciones fisiológicas por la enzima NADPH oxidasa activada. Los niveles fisiológicamente equilibrados de anión radical superóxido se mantienen mediante la reacción de dismutación que es catalizada por las enzimas superóxido dismutasa (SOD) que funcionan en conjunto con enzimas eliminadoras de peróxido de hidrógeno, como la catalasa y glutatión peroxidasa, donde el glutatión (GSH) se oxida a disulfuro de glutatión (GSSG). El anión radical superóxido puede reducir los iones férricos a especies ferrosas, produciendo dioxígeno molecular en el proceso (Simunkova, 2019).

Tratamiento de la EA.

Los objetivos de la terapéutica son retrasar el progreso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente (Klein, 2025). No existe ninguna sustancia que pueda curar o estabilizar de forma permanente la EA, sin embargo, existen 2 grupos de fármacos que están autorizados para su tratamiento (Guía de práctica clínica EA, 2017):

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE)
- Moduladores de la transmisión glutamatérgica

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Dado que en la EA la concentración de ACh está disminuida por la acción de la AChE, debido a que la enzima acetilcolinesterasa (AChE) hidroliza al neurotransmisor. Por lo tanto, en el tratamiento de pacientes con EA se opta por utilizar fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (López Locanto, 2015). Algunos de los fármacos que pertenecen a esta clasificación son donepezilo, galantamina y rivastigmina. Estos fármacos son inhibidores de la AChE, aumentando la disponibilidad de acetilcolina en el cerebro (Portela Romero, 2005).

Donepezilo, aprobado para EA leve a severa.

Es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, mejorando la transmisión colinérgica, lo que alivia los síntomas de EA. Otros objetivos del donepezilo incluyen la inhibición de vías de señalización inflamatoria lo que lo hace un neuroprotector (Drugbank, 2023).

Galantamina, aprobado para EA leve a severa.

Inhibe acetilcolinesterasa de forma selectiva, competitiva y reversible. También modula alostéricamente a los receptores nicotínicos, aumentando la actividad de acetilcolina sobre estos receptores (López Locanto, 2015).

Rivastagmina, aprobada para EA leve a moderada.

Es un inhibidor de la AChE y de Butirilcolinesterasa (BChE) con acción selectiva en hipocampo y corteza. Inhibe Colinesterasa cuatro veces más en SNC que en los tejidos periféricos (López Locanto, 2015).

Moduladores de la transmisión glutamatérgica.

En la patología de la EA, el glutamato abre los canales NMDA y permite la entrada de un exceso de calcio a las neuronas lo que induce a excitotoxicidad (Archibaldo Donoso et al., 2019).

Memantina, modula los canales impidiendo una excitación excesiva, es un antagonista no-competitivo de los receptores NMDA. Modula los efectos de los niveles de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal (Folch et al., 2018).

Fármacos que pueden cambiar el progreso de la enfermedad

Existe un tercer grupo de fármacos que ha sido aprobado por la FDA sin embargo aún no se encuentran en el mercado, son anticuerpos monoclonales que han demostrado reducir las placas A β y prevenir su depósito (Alzheimer's Association, 2023).

Lecanemab, anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1, dirigido contra formas agregadas, solubles e insolubles de A β . En ensayos clínicos redujo significativamente las placas A β en comparación con el placebo (Drugbank, 2023).

Aducanumab, es un anticuerpo monoclonal que se dirige a las placas extracelulares de A β en el cerebro. En ensayos clínicos, los pacientes mostraron signos de progresión más lenta (Drugbank, 2023).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Se ha demostrado que el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir considerablemente la probabilidad de padecer demencias. En experimentos *in vivo* e *in vitro*, algunos AINEs como el diclofenaco, la indometacina y el ibuprofeno reducen la producción de placas A β (Torre Gómez, 2017).

Tratamiento no-farmacológico.

Se recomienda la actividad física ya que podría proteger contra deterioro cognitivo mediante la reducción de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad (Rolland et al., 2008). Se recomienda una dieta balanceada, baja en carbohidratos y rica en antioxidantes (Archibaldo Donoso et al., 2019).

Diagnóstico

Para detectar la EA, el diagnóstico se basa en la información aportada por el paciente y sus acompañantes. Se empieza con una exploración física completa, durante la cual el médico revisa la historia clínica, antecedentes farmacológicos y síntomas. Se puede optar por la entrevista a familiares y amigos para preguntar por el comportamiento de la persona (Guía de práctica clínica EA, 2017). Exámenes de laboratorio clínico para descartar otras afecciones que provoquen síntomas similares a EA, como trastornos de tiroides o insuficiencia de vitamina B12. Se opta por realizar una prueba para valorar las habilidades de razonamiento y memoria de la persona. La prueba más utilizada de acuerdo con la guía de práctica clínica es el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings. Las pruebas de neuroimagen son una buena herramienta para detectar los cambios que se producen en el

cerebro. También ayudan a descartar otras causas, distinguir diferentes tipos de enfermedades cerebrales degenerativas o ver el grado de degeneración en el cerebro, se utiliza la Resonancia magnética y tomografías computarizadas (Guía de práctica clínica EA, 2017).

Modelos experimentales de la EA

Modelos transgénicos: Los ratones con sobreexpresión de APP y APP/PS exhiben características clave de patología amiloide que han permitido su aplicación en la investigación de la EA. Aunque los detalles específicos de la patología amiloide, como la edad de inicio de la placa, el tamaño y la distribución regional, y el contenido de especies de A β varían según la línea, los ratones con sobreexpresión de APP recapitulan aspectos de la acumulación cerebral de A β , incluyendo la producción y deposición de A β y la neuroinflamación asociada (Sasaguri et al., 2017)

Modelos no transgénicos: No manipulan la información genética de los organismos.

En la mayoría de los casos para reproducir síntomas se realizan lesiones específicas en regiones cerebrales particulares como el hipocampo y corteza prefrontal. Se puede inducir a la ausencia de neurotransmisores como la acetilcolina afectando neuronas colinérgicas de forma similar a como ocurre en la EA (Hernández-Rodríguez et al., 2025).

Modelo Experimental de Alzheimer inducido con Lipopolisacárido (LPS)

LPS es un componente presente en la membrana externa de bacterias gram negativas, es altamente resistente a la degradación por enzimas en mamíferos, por lo que proporciona un estímulo inflamatorio persistente que provoca la producción y liberación de citocinas proinflamatorias, las que se encargan de activar al sistema neuroinmune.

LPS se une a CD14 en las membranas de la microglía, que forman un complejo LPS-CD14 que interactúa con el receptor tipo TLR4 quien a su vez activa a la microglía iniciando la cascada de transducción de señales que conducen a la transcripción y liberación de citocinas proinflamatorias como: IL-1, IL-2, IL17A, IL-18, p40, factor de necrosis tumoral- α (TNF α);

quimiocinas como CCL2, CCL5 y CXCL8; proteínas del sistema del complemento como los receptores C3, C3a y C5a y citocinas antiinflamatorias como IL-10 y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (Luo et al., 2025).

Pruebas conductuales

Las pruebas conductuales evalúan habilidades espaciales del organismo que están relacionadas con el desarrollo de la memoria y el aprendizaje.

Laberinto acuático de Morris (LAM).

El aprendizaje y memoria espacial se relacionan con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que le permite al organismo, moverse en el espacio. Esta memoria puede ser evaluada mediante modelos animales en los que la solución de la tarea depende de la información espacial disponible.

Existe evidencia sobre el hipocampo en la memoria declarativa en humanos y la espacial en roedores. El hipocampo es la estructura cerebral a través de la cual se forma un mapa cognitivo que permite al animal navegar en el espacio. Los animales realizarían una representación de las relaciones espaciales mediante las estimaciones de la distancia y las relaciones entre estímulos (Fogwe et al., 2023).

Medicina tradicional

La medicina tradicional ha sido ampliamente utilizada desde las antiguas civilizaciones hasta la actualidad, siendo de manera significativa el uso de plantas para tratar sus malestares. En México, las civilizaciones prehispánicas utilizaban las plantas medicinales para curar malestares físicos o mágico religiosos (Ortíz et al., 2017). El conocimiento etnomédico permite poner atención en productos naturales con la finalidad de estudiarlos y evaluar su potencial terapéutico.

Género Salvia

El género *Salvia* incluye a aproximadamente 900 especies distribuidas alrededor del Mundo y pertenece al orden *Lamiales*, a la familia *Lamiaceae* y a la subfamilia *Lamioideae* (Anagnostou et al., 2025). Las *Lamiaceae* tienen amplia distribución y se encuentran en casi todos los ecosistemas terrestres, aunque son más abundantes en bosques de clima templado,

en zonas montañosas. En el mundo existen seis regiones de alta diversidad: Mediterráneo y Asia Central, África y Madagascar, China, Australia, Sudamérica y Norteamérica (incluido México) (Martínez Gordillo et al., 2017).

Todas las *Salvias* estudiadas presentan una composición química compleja con abundantes metabolitos de naturaleza terpénica: monoterpenos y sesquiterpenos constitutivos de sus aceites esenciales, diterpenos (carnosol, rosmanol, epirosmanol, ácido carnósico) y triterpenos derivados del ursano y oleanano. Además, poseen abundantes compuestos fenólicos: flavonoides con sustituyentes sobre el C-6 y ácidos fenólicos, principalmente ácido rosmarínico (Cuevas Morales et al., 2022).

Salvia elegans Vahl

Nombres comunes

Hierba del burro, mirto de flor roja, mirto inglés, mirto mocho, salvia, toronjil de monte

Clasificación taxonómica

La clasificación taxonómica de la salvia elegans es la siguiente: (*Salvia elegans* Vahl, s/f)

- Reino: Plantae
- Filo: Tracheophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Orden: Lamiales
- Género: Salvia
- Especie: *Salvia elegans* Vahl

Sinonimia científica: *Salvia elegans* ha sido descrita con diferentes nombres científicos, entre ellos *Salvia camertonii* Regel, *Salvia incarnata* Cav., *Salvia microculis* Pior, *Salvia microcalyx* Scheele, *Salvia rutilans* Carriere, sin embargo, *Salvia rutilans* Carrière es el sinonimo más reportado en la literatura científica (Nicolescu et al., 2026).

Descripción botánica

Planta herbácea o arbusto pequeño de 80 cm a 2m de altura; el tallo densamente vellosa y con pelos húmedos en las partes más jóvenes. Sus hojas de color verde pálido tienen forma ovada poco puntiagudas, vellosas por ambas caras y con pelos húmedos. Las flores son rojas en forma de tubo que abre en 2 labios, uno más grande que el otro (Gutiérrez Román, 2021).



Figura 3. *Salvia Elegans* colectada del cultivo controlado en el CIBIS- Xochitepec, Mor.
Foto tomada por Arlette Torres Figueroa

Ecología

Es una especie dentro del género salvia que cuenta con la mayor distribución en tipos de vegetación del tipo bosque de pino, bosque de pino-oyamel, bosque de pino-encino. presenta un gran rango altitudinal que va desde los 2150 a los 3200 msnm (Bedolla García, 2008).

Usos medicinales

Esta planta constituye una de las especies más utilizadas en México para el tratamiento de los “nervios” y el insomnio. Se prepara una infusión a partir de las hojas y flores de, *S. elegans*, se administra por vía oral. Las hojas y flores son comestibles. *S. elegans* se utiliza ampliamente en la medicina tradicional mexicana, algunos ejemplos son:

- Dolor de estómago: en infusión de las hojas

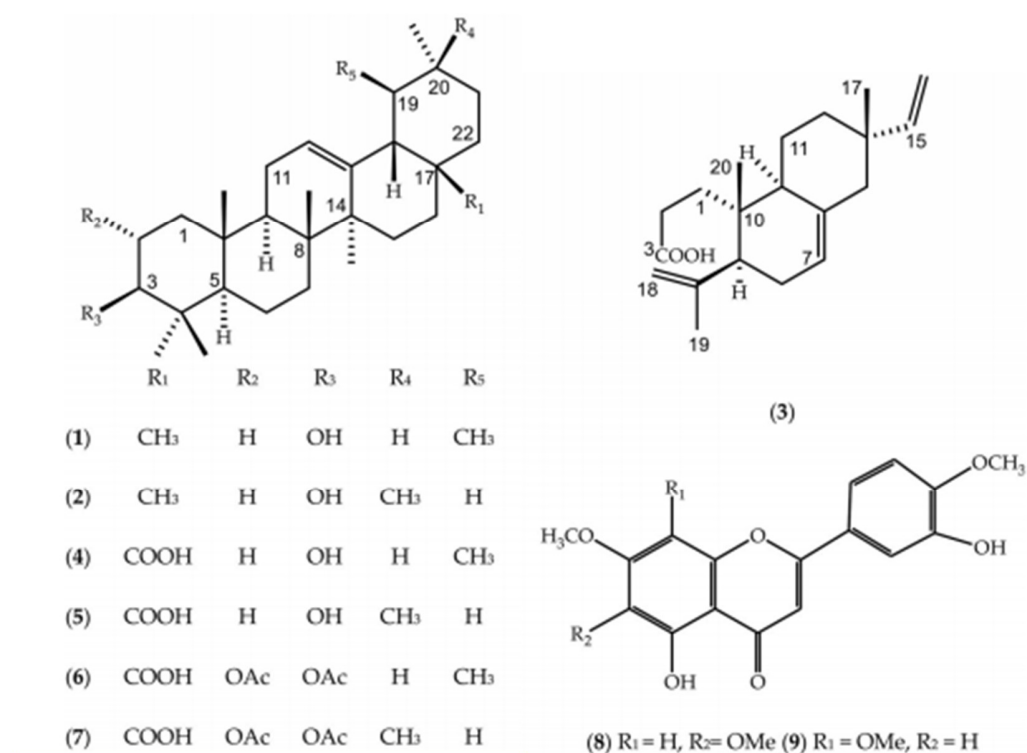
- Insomnio: se coloca una rama fresca en la almohada o se toma en infusión elaborada de toda la planta.
- Golpes y edemas: Se hacen cataplasmas de la raíz y tallo machacados, para colocarse en la zona afectada.
- Aire: El mal de aire refiere a una enfermedad causada por entidades de energía negativa que causan dolor intenso en el cuerpo, mareos y desmayos, llanto sin motivo, para lo cual, se hace infusiones para tomarse o para bañarse.
- Espanto: Se prepara en infusión.
- Dolores después del parto y para bañar a los niños recién nacidos.
- Esta planta constituye una de las especies más utilizadas en México para el tratamiento de ansiedad y el insomnio. Se prepara una infusión a partir de las hojas y flores de , se administra por vía oral. También ha sido utilizada para en decocción para tratar hipertensión arterial

Química y farmacología reportadas

Se han identificado 28 componentes volátiles de *S. elegans*, entre los que predominan están los monoterpenos y sesquiterpenos (Herrera Ruiz et al., 2006). Estos metabolitos secundarios, representados estructuralmente en la figura...x incluyen principalmente terpenos y flavonoides, los cuales están asociados a diversas actividades farmacológicas. En este sentido, la composición química de *S. elegans* se relaciona con su actividad biológica, una de las cuales es la capacidad antioxidante, concretamente en la eliminación de radicales libres de DPPH, NO y O₂, así como tiene la capacidad de reducir Fe³⁺ en modelos in vitro, estas propiedades se atribuyen a compuestos fenólicos y flavonoides, los cuales actúan como donadores de electrones, dando estabilidad química a los radicales libres (Pereira et al., 2018).

Por otro lado, los efectos sobre el sistema nervioso central han sido evaluados en modelos animales, como en un estudio realizado por Herrera-Ruiz et al., se investigó el efecto ansiolítico de extractos de *S. elegans* mediante pruebas conductuales como el laberinto elevado en cruz. Los resultados mostraron un efecto ansiolítico significativo en el extracto hidroalcohólico, esto al haber un incremento del tiempo de permanencia y disminuir el número de cruces, lo que sugiere una disminución del comportamiento ansioso en los animales. Este efecto podría deberse a la modulación de neurotransmisores, así como la reducción de la neuroinflamación y estrés oxidante.

También se han reportado efectos cardiovasculares. En estudios in vivo, extractos de *S. elegans* han mostrado actividad antihipertensiva atribuida a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y a la modulación del sistema Renina-angiotensina, actuando como un agonista a la angiotensina II. II (Jiménez Ferrer et al., 2010; Gutiérrez Román, et al., 2022). Este efecto resulta relevante ya que la disfunción vascular y la hipertensión, son factores de riesgo asociados a la enfermedad de Alzheimer.



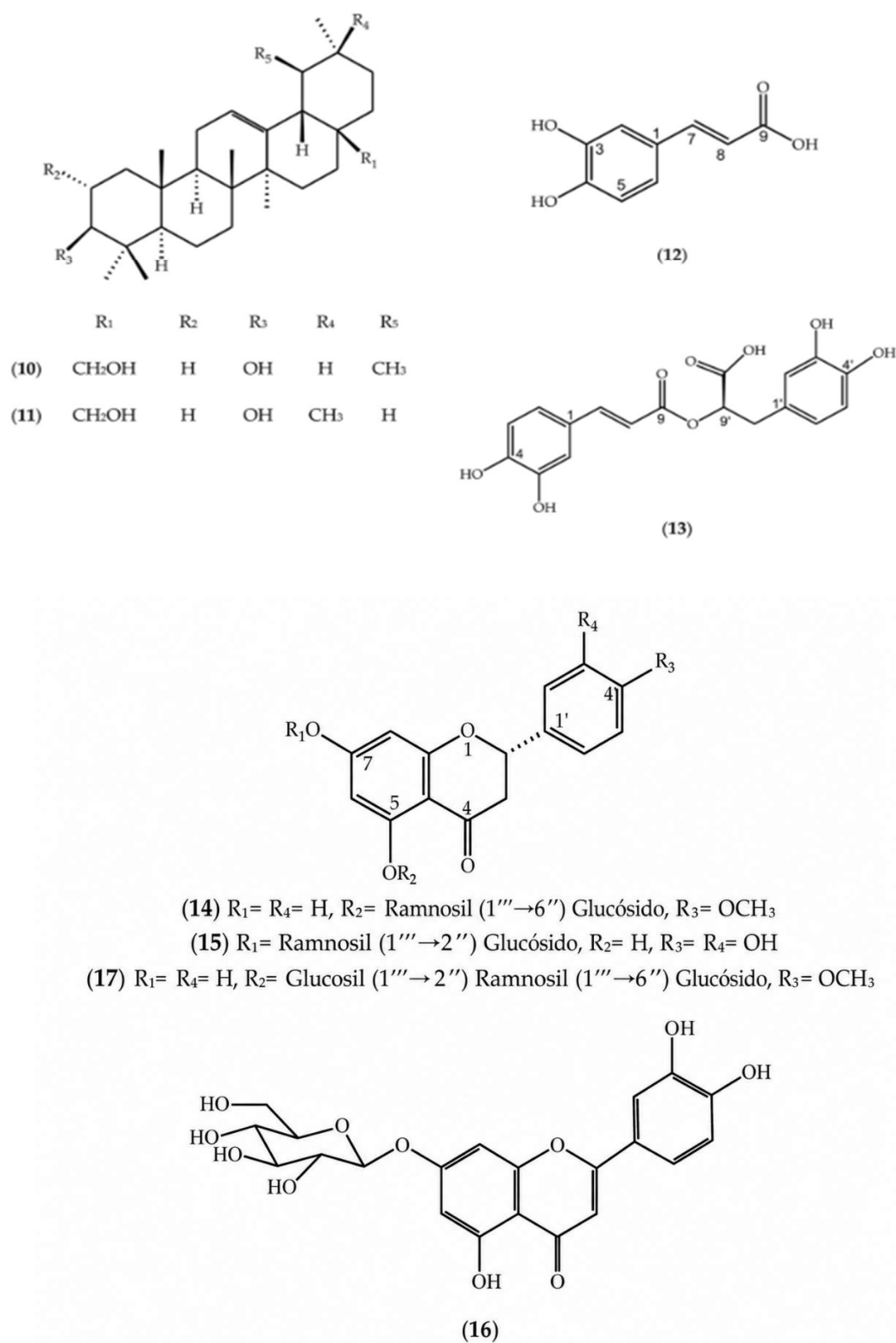


Figura 4. Metabolitos secundarios identificados en *Salvia elegans*

Existen compuestos identificados en *Salvia elegans*, aislados de otras especies vegetales que presentan efectos antiinflamatorios, antioxidantes y reductores del estrés oxidante que pudieran coadyubar en el tratamiento de la enfermedad de alzheimer.

Tabla 1. Antecedentes farmacológicos de los compuestos aislados de *S. elegans*

Compuesto	Actividad reportada	Referencias
1. α -Amirina	Inhibición de actividad COX-2 y la activación de NF-kB. inducción de traslocación de GLUT4 mediada por AMPK y PPAR	Romero Estrada A et al., 2022.
2. B-Amirina	No reportado	González Cortázar M. et al., 2013.
3. Ácido 3,4-secoisopimar-4(18), 7,15 -trieno-3-oico	Inhibe contractilidad de la vejiga de rata, aumentando la producción de NO	Capasso R et al., 2004.
4. Ácido ursólico	Antioxidante: aumenta actividad CAT, SOD, GSH. Regulación negativa de NF-kB	Gudoityte E. et al., 2021.
5. Ácido oleanólico	Reducción de ROS intracelulares invivo e invitro. Activa GSH y SOD	Gudoityte E. et al., 2021.
6. Ácido corosólico	Reducción de expresión de COX2	Gudoityte E. et al., 2021.
7. Ácido maslínico	Capacidad antioxidante en modelos in vitro.	Mokhtari K. 2014.
8. Eupatorina	Citotoxicidad en células leucémicas humanas.	Estévez Sarmiento, S. 2016.
9. 3',5-dihidroxi-4', 7,8, metoxiflavona	Trimetoxiflavonas: Efecto protector contra estrés oxidante. Inhibición de los efectos inflamatorios de la enterotoxina <i>Bacteroides fragilis</i> .	- Heo, H. J. et al., 2001. - Kim, J. M. et al., 2009
10. Uvaol	Inhibe producción de NO. Reduce la producción de TNF-TNF- α , IL-6, IL-1 β y MCP-1 en el colon de ratones con colitis.	Du, S. Y. et al., 2020.
11. Eritrodiol	Actividad antioxidante	Fuente Ordoñez J. 2017.
12. Ácido cafeico	Inhibición de lipooxigenasa. Disminución de la migración de linfocitos.	Morones Alba, J. et al., 2016.
13. Ácido rosmarínico	Propiedades antiinflamatorias y antioxidantes inhibiendo la activación del complemento y actividad de COX-2. Inhibe lipooxigenasas.	Baldasquín Cáceres, B. 2013
14. Isosakuranetin-5-O-rutinósido	Actividad antidepresiva en ratones.	González-Cortazar, M. et al., 2013.
15. Neeriocitrina	Diferenciación y proliferación osteogénica.	Li, L., Zeng, Z., Cai, G. 2011.

16. Glucósido de luteolina	No reportado	González-Cortazar, M. et al., 2013.
17. Isosakuranetina-5-O-glucosil-ramnosil-glucósido	Actividad antidepresiva	González-Cortazar, M. et al., 2013.

JUSTIFICACIÓN

La EA tiene una alta incidencia a nivel mundial, se estima que se duplica la cifra cada 20 años. Por lo tanto, la búsqueda de alternativas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos para tratar la enfermedad sigue en auge. Uno de los datos sobresalientes de este padecimiento neurológico es la demencia que subyace y que lo posicionan como el número uno en frecuencia, en todo el mundo. Los rasgos fisiopatológicos principales son la presencia de placas β -A y de ovillos NFT, que como un ciclo vicioso generan daño celular con estrés oxidante y neuroinflamación, provocando la neurodegeneración. Dichos eventos producen déficit cognitivo, principalmente pérdida de memoria y de las habilidades del lenguaje, alteraciones de conducta y personalidad. Esto lleva a un excesivo desgaste, tanto para el paciente como para los familiares, se prevé también que para el año 2050 pase de 35.6 millones de personas con demencia, a aproximadamente 115.4 millones y que el 70% de los pacientes se concentren en países en vías de desarrollo, entre ellos México.

Actualmente, no existe algún tratamiento completamente eficaz contra la EA, los medicamentos disponibles, contrarrestan algunos de los síntomas, pero están acompañados de diversos efectos colaterales. Por lo tanto, la búsqueda de alternativas terapéuticas novedosas es necesario para el desarrollo de nuevos fármacos para tratar la enfermedad. Por lo que en este proyecto se generan datos que aportan al conocimiento de un tratamiento, basado en el estudio de plantas medicinales, con compuestos activos como prototipos o potenciales fármacos que coadyuven al tratamiento de los pacientes y con ello mejorar su calidad de vida, así como la de sus cuidadores.

Las plantas medicinales en el mundo representan un reservorio natural de posibles y potentes nuevos tratamientos, para enfermedades crónico-degenerativas, como lo es la EA. Especies del género *Salvia*, ampliamente distribuido en nuestro país, han sido estudiadas sobre parámetros de daño asociados a la inflamación, el estrés oxidante y trastornos psiquiátricos y neurológicos, lo que las hace susceptibles de ser seleccionadas en esta búsqueda.

Por lo que en el presente trabajo se propuso el estudio químico y farmacológico de *S. elegans*, mediante una estrategia experimental que incluye el análisis por diversas técnicas cromatográficas y la aplicación de un modelo farmacológico de Alzheimer experimental

(AE) inducido por neuroinflamación por la administración de lipopolisacárido (LPS), en el cual se midió el efecto de un extracto, fracciones y compuestos provenientes de la planta, a través de cuantificar la memoria de los ratones con y sin tratamiento, la concentración de citocinas (inflamación) y estrés oxidante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cerebro de pacientes con esta enfermedad, así como los modelos farmacológicos presentan características fisiopatológicas asociadas a la pérdida de memoria y aprendizaje, como son la neuroinflamación, que se observará como incremento de citocinas tipo TNF- α , IL-1 β , e IL-6, IL-12 e IL-17 con un decremento de aquellas moléculas que modulan la respuesta inmune como la IL-10. Otro factor determinante en la progresión del daño es el estrés oxidante, que puede ser evaluado por la cuantificación de óxido nítrico (ON), en el cerebro de ratones con EA experimental-inducido con LPS.

Por lo que las preguntas de investigación que surgieron son, si los diferentes tratamientos obtenidos de *S. elegans* (extractos, fracciones y compuestos):

- 1) ¿Podrán proteger a la BHE del daño provocado por la neuroinflamación inducida por LPS?
- 2) ¿Serán capaces de actuar como nootrópicos por mejorar la memoria de ratones con AE?
- 3) ¿Actuarán como moduladores de la respuesta inmune, por provocar el decremento cerebral y esplénico de las citocinas pro-inflamatorias e incrementa las anti-inflamatorias?

HIPÓTESIS

Con base en los antecedentes farmacológicos del género *Salvia* y de la especie *Salvia elegans*, esta será capaz de disminuir la neuroinflamación, actuar como mejorador de la memoria, en un modelo de AE-inducido con LPS en ratones.

OBJETIVOS:

GENERAL

Evaluar el efecto de un extracto, fracciones y al menos un compuesto, obtenidos de *Salvia elegans*, sobre la integridad de la BHE, la neuroinflamación, el estrés oxidante, como inhibidores de la acetilcolinesterasa y nootrópicos en ratones con AE inducido con LPS.

PARTICULARES

- Evaluar la capacidad neuroprotectora de extractos, fracciones y compuesto de *Salvia elegans* en un ensayo de integridad de BHE, por el método de permeabilidad vascular con azul de Evans.
- Evaluar el efecto del extracto, fracciones y compuestos de *Salvia elegans* sobre la memoria de los ratones con AE-inducida con Lipopolisacárido, usando la prueba de laberinto acuático de Morris (LAM).
- Medir el efecto inmunomodulador de extracto, fracciones y compuestos de *S. elegans*, a través de la cuantificación de citocinas pro- (IL-16, IL-1 β , IL-12, IL-17 y TNF- α) y anti- inflamatoria (IL-10) en cerebro y bazo de ratones con AE-inducida con LPS, usando la técnica de ELISA.
- Llevar a cabo la cuantificación de los compuestos aislados en el extracto y fracciones de *S. elegans*, usando la técnica de cromatografía líquida de alta resolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Química

Se colectó material vegetal de *S. elegans* de un cultivo en las instalaciones del CIBIS-IMSS, Xochitepec Morelos. Se procedió a secarlo bajo condiciones de sombra y a temperatura ambiente durante 9 días. Se pulverizó usando un molino industrial con un tamiz de entre 4 y 6 mm.

Se utilizó un método por maceración en un sistema hidroalcohólico (60% etanol, 40% agua), en un contenedor de 20L. Se dejó en reposo por 36 h hasta su filtración. Posteriormente, se concentró en un rota-evaporador hasta reducir su volumen, al 60%, para obtener una fase acuosa. Se realizó por duplicado.

Como paso siguiente, se usó una extracción líquido-líquido con la fase acuosa y acetato de etilo para obtener una bipartición molecular. La fase acetato de etilo se llevó a sequedad con ayuda de un rota-evaporador, por triplicado. La fase acuosa nuevamente se sometió a extracción líquido-líquido con *n*-butanol, que se concentró hasta reducir su volumen.

Se elaboraron cromatografías en capa fina (CCF) para verificar similitud entre las fracciones butanólica (SeBuOH), acuosa (SeFA), acetato de etilo (FACoEt) con el extracto hidroalcohólico (EHA). Se procedió a unir las fracciones derivadas del butanol y posteriormente se llevaron a adsorción en sílice fase normal. Se realizó una cromatografía en columna de la fracción butanólica en fase normal, de donde se obtuvieron 9 reuniones. Se eligió a la reunión 6 para realizarse una segunda cromatografía en columna, en fase reversa de la que se obtuvieron 13 fracciones.

Por otro lado, con la fracción FACoEt, se realizó una cromatografía en columna en fase normal con 20 g de muestra. Se utilizó fase normal para la fase estacionaria y se eluyó en fase móvil en orden creciente de polaridad. Se obtuvieron 26 fracciones, de las cuáles el EHA, FACoEt, y las reuniones 5, 6, 13, 16 y 21, fueron analizadas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), en un equipo con módulo de separación: *Waters alliance* 2695 y con detector de arreglo de fotodiodos: *Waters* 2996. Se utilizó una columna fase reversa, RP-18 de 250 × 4.6 mm con tamaño de partícula de 5 µm. La fase móvil fue con agua:acetonitrilo en orden decreciente de polaridad. Las muestras se analizaron a 500 µg/mL.

Farmacología

Animales de experimentación.

Se utilizaron ratones macho de la cepa CF1, con un rango de peso entre 28 a y 30g, agrupados al azar con una n de 8 y mantenidos en condiciones controladas de 12h de luz y 12 horas de oscuridad, temperatura 24°C, con agua y alimento *ad libitum*.

Su manipulación se llevó a cabo bajo las especificaciones técnicas y éticas de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales en laboratorio).

Ensayos farmacológicos

Permeabilidad vascular, ensayo de azul de Evans.

Se establecen los grupos de estudio los cuales fueron extracto hidroalcohólico (EHA), fracción acetato de etilo (FACOEt), reunión 5,6,13, 21. Cuadro 3.

El tratamiento propuesto se administra durante 4 días, el día final se aplica aunado Lipopolisacárido (LPS) 5mg/kg intraperitoneal. Cuatro horas posteriores se inyecta el colorante azul de Evans vía intravenosa, preparado previamente al 0.5% en PBS.

Transcurrida media hora se sacrifica al animal de experimentación mediante una sobredosis de pentobarbital a 100mg/kg, vía intraperitoneal -i.p.-.

Se extraen bazo y cerebro, se colocan por unidad en tubos de microcentrífuga marca *Eppendorff*, Alemania con 500µL de formamida, se dejan incubando en un baño de agua a 55°C, durante 24h. Trascurrido este tiempo se centrifugan a 14,000 rpm durante 10 minutos. Posteriormente se colocan 200µL en una placa de pozos y se lee la absorbancia en un espectrofotómetro en una longitud de onda de 610nm.

Se cuantificó utilizando la fórmula de *Lambeer beer*: $A = \epsilon cl$

Tabla 2. Tratamientos de permeabilidad de azul de Evans

Grupo	Tratamiento	Dosis
Control Basal (Ba)	Tween 20 al 2%	
Vehículo (VEH)	Tween 20 al 2%+ LPS	5mg/kg
Experimental	Todos los grupos experimentales recibieron también LPS: Extracto hidroalcohólico (EHA) Fracción acetato de etilo (FACoEt) Reunión 5 (R5) Reunión 6 (R6) Reunión 13 (R13) Reunión 21 (R21)	100mg/kg 100mg/kg 50mg/kg 50mg/kg 50mg/kg 50mg/kg

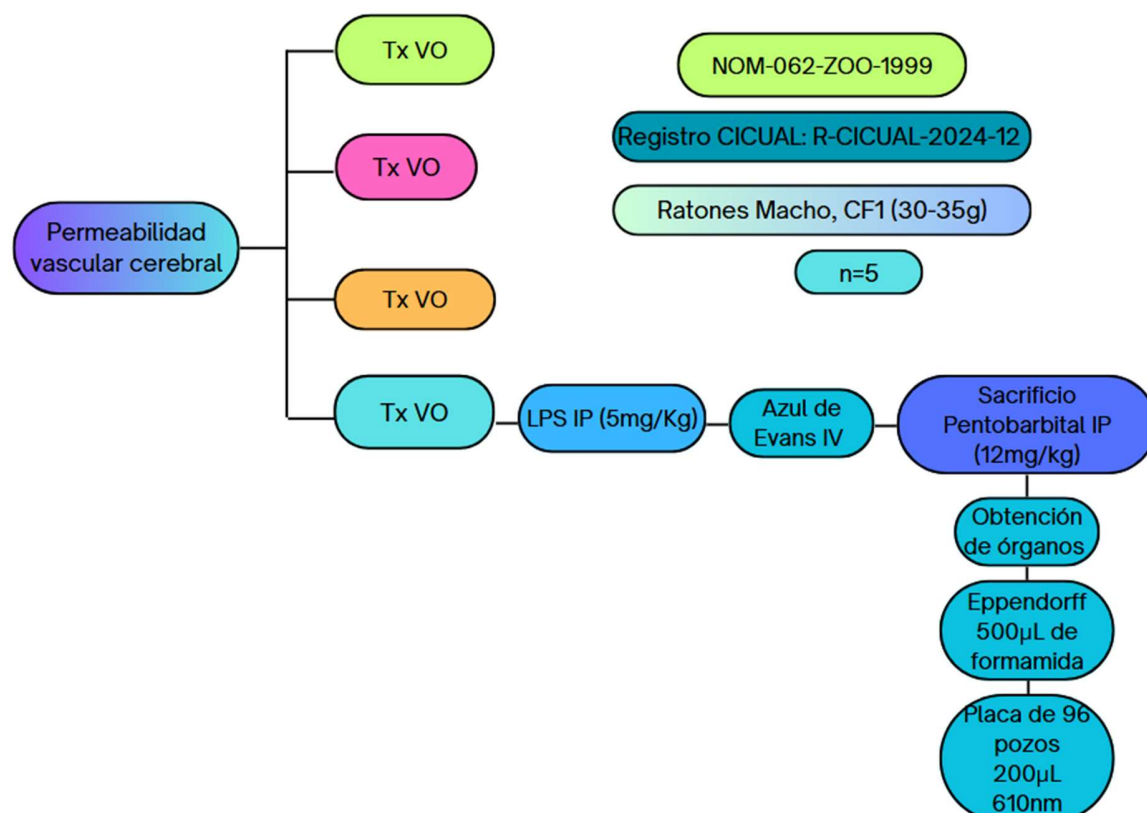


Figura 5. Diagrama de ensayo de permeabilidad vascular.

Alzheimer experimental (AE) inducido con LPS.

Se establecieron los grupos de estudio con una n=5:

1. Grupo basal: Ratones sin daño. Vehículo Tween 20 al 1%. Vía oral -v.o.-.
2. Grupo vehículo (control -): ratones con daño inducido con LPS intraperitoneal (i.p.) y con Vehículo: Tween 20 al 1%, v.o.
3. Grupo control (control 1): Ratones con daño. Tratamiento Galantamina 2mg/kg, v.o.
4. Grupo control (control 2): Ratones con LPS i.p. Tratamiento Meloxicam 5mg/kg, v.o..
5. Grupo experimental: Ratones con LPS i.p. Tratamiento Extracto EHA a 100 mg/kg v.o..
6. Grupo experimental: Ratones con LPS i.p. Tratamiento Fracción FAcOEt a 50 mg/kg, v.o.
7. Grupo experimental: Ratones con LPS i.p. Tratamiento con la reunión (R.) más activa derivada de FAcOEt (R-5) a 25 mg/kg, v.o.
8. Grupo experimental: ratones con LPS i.p. Tratamiento Compuesto ácido rosmarínico (AR) (el cual como se verá en los resultados resulto estar puro en la R-13) a 1 mg/kg, v.o.

Posterior a la formación de grupos, se procede a la administración sistémica intraperitoneal de lipopolisacárido (LPS) 12.5µg/Kg, durante 7 días, exceptuando el grupo basal. Durante los siguientes 7 días se administra a cada animal el tratamiento correspondiente.

El último día del experimento, los ratones son administrados por octava y última ocasión con LPS i.p., 4 horas antes del sacrificio. Durante los últimos 5 días de experimentación, los animales son entrenados en el laberinto acuático de Morris (LAM) para la evaluación de la memoria.

En el último día, se hace el sacrificio de los animales con sobredosis de pentobarbital sódico (100 mg/kg, i.p.), para posterior colecta de muestras biológicas: cerebro y bazo. Homogenización del tejido.

El tejido se homogenizará en solución TRIS-HCl 10mM, pH 7.4, 200 mM de manitol, 50 mM de sacarosa y 1 mM de EDTA 0.01 phenylmethysulfonyl fluoride (PMSF) (Okado-Matsumoto, 2001). Se centrifugó a 14,000 rmp a una temperatura de 5°C, durante 11 minutos.

Laberinto acuático de Morris (LAM)

Consiste en un estanque circular que se divide en cuatro cuadrantes. En uno de los cuales se oculta una plataforma bajo el agua que el animal no puede ver y que funciona como sitio de escape, ya que el animal se puede parar en ella y quedar sobre el nivel del agua. En este ensayo se mide el tiempo en que el animal tarda en encontrar la plataforma. Un día después, se remueve la plataforma y se mide el tiempo en que el animal se mantiene en cada uno de los cuadrantes. En esta segunda fase, si la información fue almacenada, se espera que los individuos pasen la mayor parte del tiempo en el cuadrante donde se encontraba la plataforma (Salas-Castillo, 2013)

Los ratones se entrenan para localizar la plataforma oculta dentro de la piscina, durante 4 sesiones, durante 4 días consecutivos. En el día número 5, la plataforma se retira de la piscina y cada animal es evaluado en la sesión de prueba, por 60 segundos. Se registrarán los siguientes parámetros:

- El tiempo de nado promedio (s) hasta llegar a la plataforma.
- El tiempo de nado promedio (s) de permanencia en el cuadrante contrario a la plataforma.

Cuantificación de citocinas por ELISA

Se utilizarán kits para la detección de IL-12, IL-17, IL-6 IL-1 β y TNF- α , IL-10, TNF α , según las instrucciones descritas por los proveedores (PONER EL FABRICANTE Y EL PAÍS).

Se realizan ensayos de ELISA con la técnica de sándwich, en una placa de 96 pozos de fondo plano. Las microplacas se cubren 18 horas a 4 °C con los anticuerpos de captura para citocinas. Las placas se lavarán 3 veces con PBS-Tween 20 (0.05 %) y se bloquen por 30 minutos a temperatura ambiente con PBS-BSA 2 %, se lavan 3 veces más.

Posteriormente, las placas se incuban por otras 18 horas con los anticuerpos estándares o con los sueros diluidos 1:2 en PBS-Tween 20 (0.05 %) -BSA 0.5 % a 4 °C. A continuación, se lavan 3 veces y se incuban con los anticuerpos de detección correspondientes, por 18 horas a 4°C. Los anticuerpos unidos se detectarán con el conjugado de estreptoavidina fosfatasa diluido 1:3000 (Zymed Laboratories, San Francisco CA) y la para-nitrofenilfosfato como sustrato (Sigma, St Louis, Mo). La lectura de densidad óptica se realiza después de unos 30 a 60 minutos de incubación en un lector de ELISA a 405 nm.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevará a cabo con el paquete estadístico SPSS, y se realizará un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, con una *post-prueba* de Bonferroni (comparaciones múltiples), haciendo énfasis en la diferencia entre el grupo VEH (daño) con todos los demás, con un nivel de significancia de $*p \leq 0.05$. Las gráficas representarán promedio de $n=5 \pm DE$.

RESULTADOS

Fitoquímica

Extracto Hidroalcohólico:

A continuación, se muestran placas de cromatografía en capa fina del extracto hidroalcohólico, fracción acetato de etilo, fracciones butanólicas y fracción acuosa.

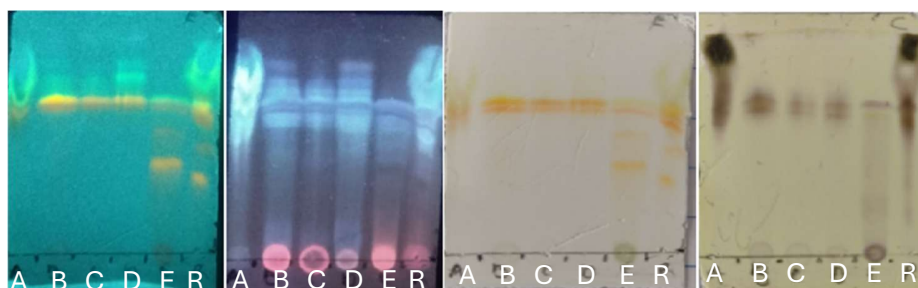


Figura 6. Cromatografía en capa fina fase reversa, sistema 5:5 Agua:Acetonitrilo. A=Fase acuosa, B=Butanol, C=Butanol, D=Butanol, E=F. acetato, R=Extracto hidroalcohólico.

De la primera columna de fracción butanólica se obtuvieron 9 reuniones.

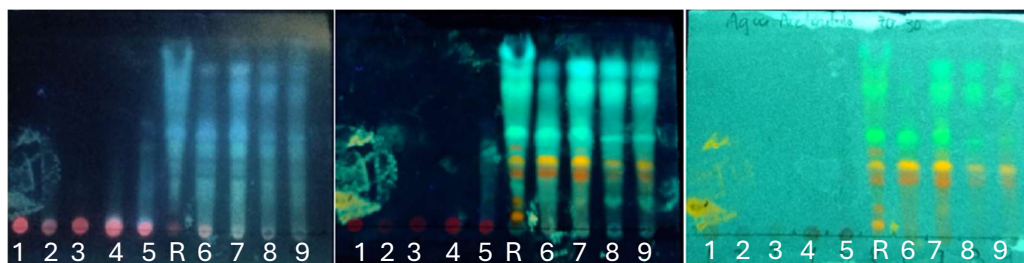


Figura 7. Cromatografía en capa fina de las reuniones 1-9 de la columna de F. butanol. Sistema 7:3 Agua:acetonitrilo.

Se decidió hacer cromatografía en capa fina de las fracciones 1-4 debido a que no tuvo una buena separación en un sistema de fase reversa.

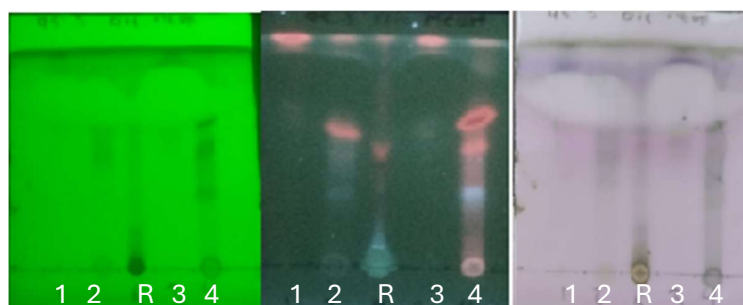


Figura 8. *Cromatografía en capa fina de las reuniones 1-4 con una R= referencia EHA. Sistema de elución 95:5 diclorometano:metanol*

Se eligió la reunión (R) seis por tener tres bandas de absorción. Por lo que se realizó una columna fase reversa, utilizando sistemas de Agua:acetonitrilo, disminuyendo la polaridad. De la cromatografía en columna de fracción 6, resultaron 13 fracciones de las cuales se muestran las imágenes a continuación.

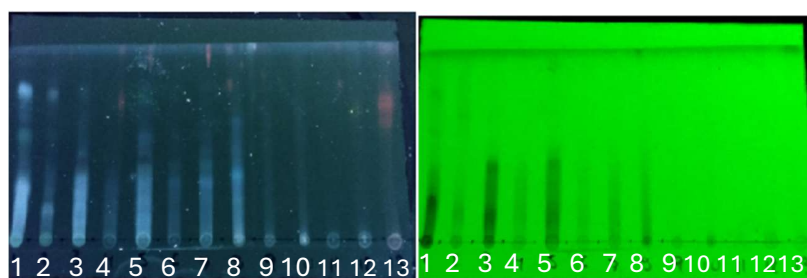


Figura 9. *Cromatografías de las reuniones de 1-13.*

Por otra parte, el fraccionamiento de la Fracción acetato de etilo (ACoEt) se realizó en una columna fase normal utilizando sistemas de elución dicloro: metanol en orden creciente de polaridad. Se obtuvieron 26 reuniones de las cuales se muestran a continuación.

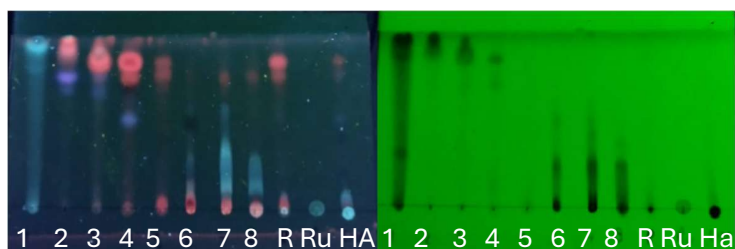


Figura 10. Cromatografía en capa fina de las reuniones 1-8 , de la columna F. ACoEt. Sistema de elución: 5:5 hexano:acetato de etilo. R= ACoEt, Ru=Rutina, Ha= Extracto hidroalcohólico.

Las siguientes reuniones de la 8- 17, son más polares por lo que se plaquearon en fase reversa, en sistema 6:4 agua: acetonitrilo.

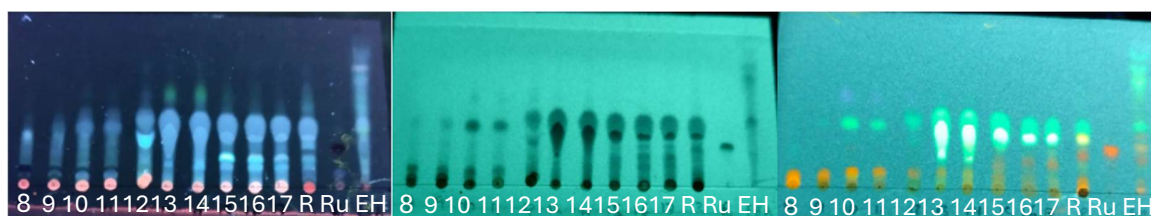


Figura 11. Cromatografía en capa fina de las reuniones 8-17. Sistema de elución fase reversa 6:4 Agua:Acetonitrilo. observado en onda corta y onda larga así como con revelador de flavonoides visto al UV.

Se muestran a continuación los revelados con sulfato Sérico y con revelador de Flavonoides.

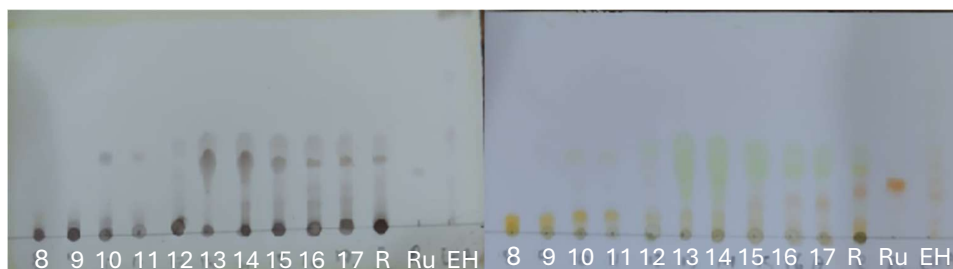


Figura 12. Cromatografías de las reuniones 8-17, revelado con sulfato sérico y revelador de flavonoides.

Las fracciones siguientes fueron plaqueadas y observadas en luz UV en onda corta, larga y posteriormente observada a luz UV con revelador de flavonoides.

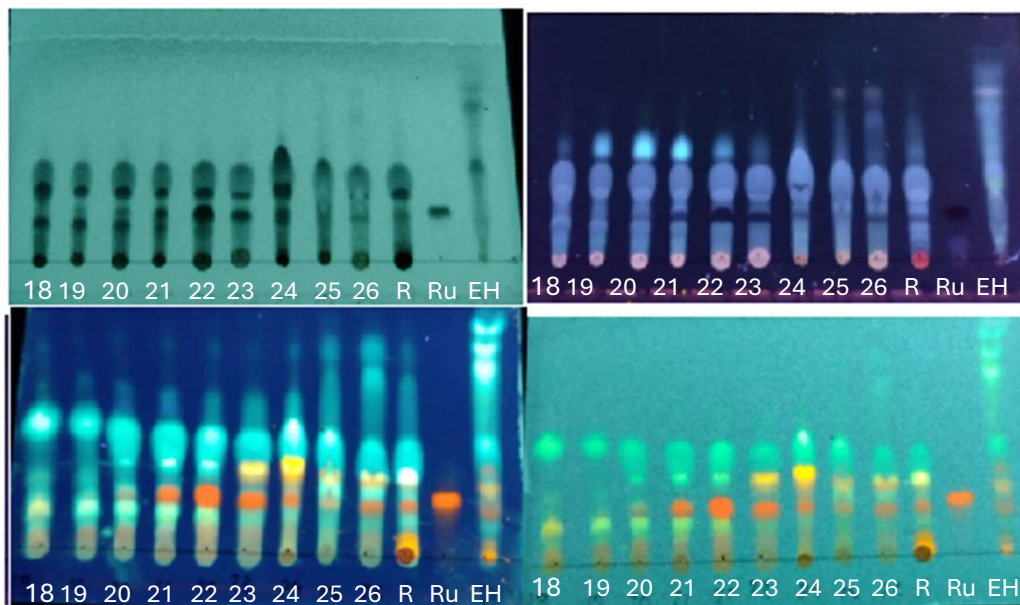


Figura 13. Cromatografía en capa fina de las reuniones 18-26 de la columna F. acetato de etilo, así como R= fracción de ACoEt, Ru= rutina, HA= extracto hidroalcohólico. Se muestran también con revelador de flavonoides observado a luz UV en onda corta y larga.

Se reunieron por similitud las reuniones 6 a 9, 13 a 15, 16 a 17 y 21 a 22.

Se eligieron para analizar en HPLC el extracto hidroalcohólico, la fracción acetato de etilo, así como las reuniones 5,6,13,16,21, cuyas placas cromatográficas y cromatogramas se muestran a continuación.

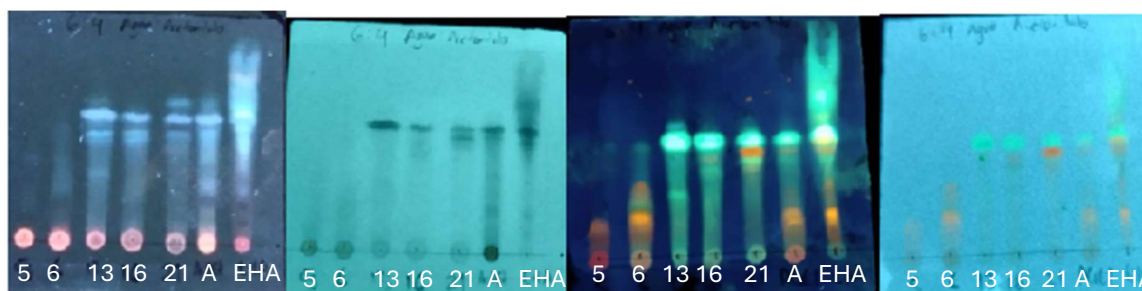


Figura 14. Cromatografías en capa fina de columna fracción acetato de etilo, fase reversa en un sistema 6:4 agua:acetonitrilo. Reuniones 5,6, 13, 16, 21. A= Fracción acetato de etilo, EHA= extracto hidroalcohólico.

Extracto hidroalcohólico de *S. elegans*

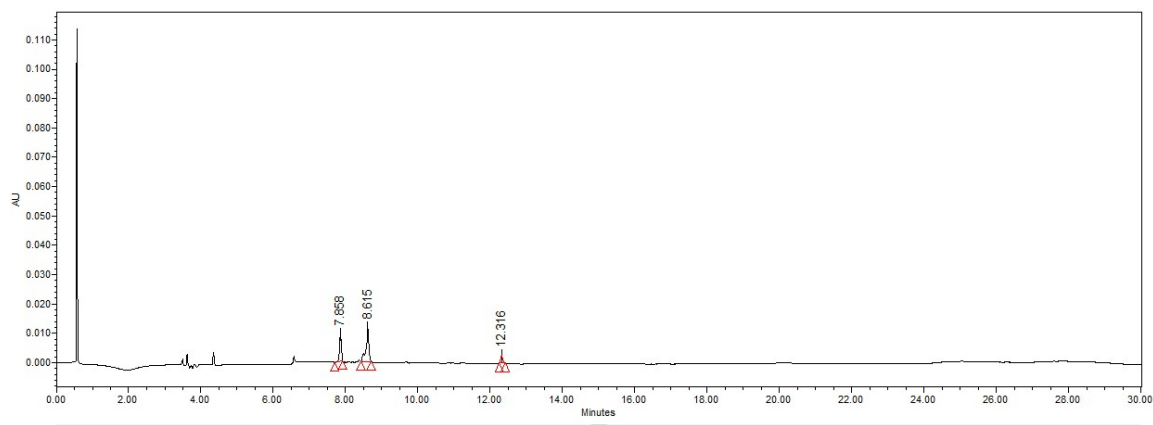


Figura 15. Cromatograma de extracto hidroalcohólico. Analizado a $\lambda 330$ nm

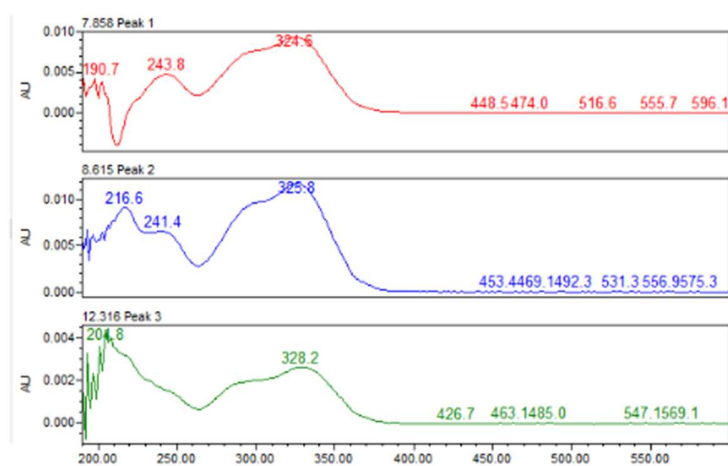


Figura 16. Espectros uv del extracto hidroalcohólico

Fracción Acetato de etilo

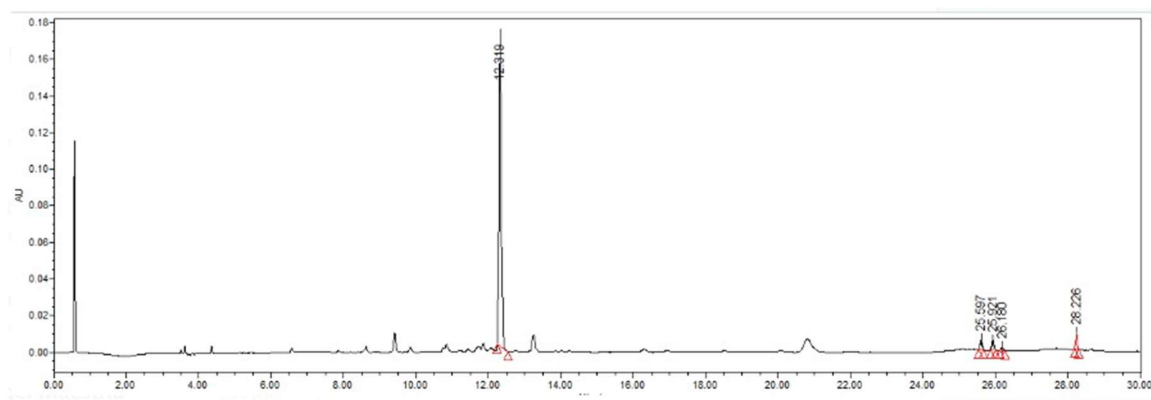


Figura 17. Cromatograma de la FAcOEt analizado a λ 330nm

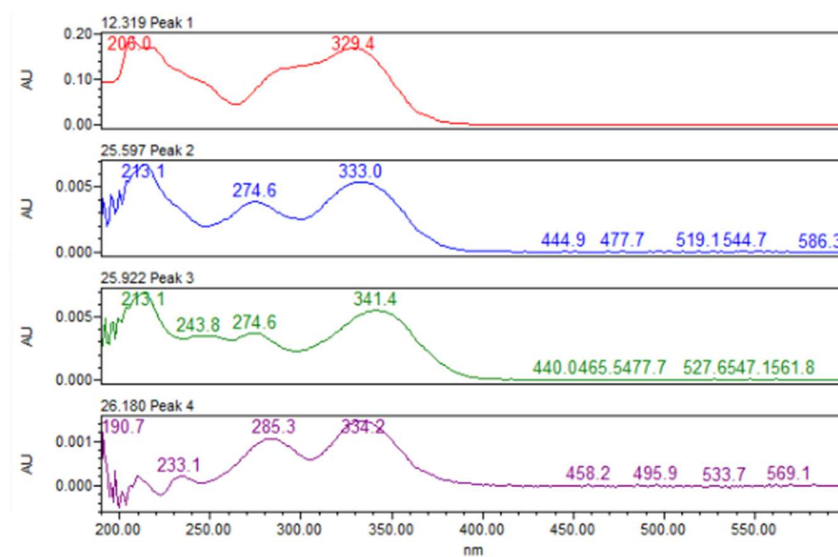


Figura 18. Espectro uv de la reunión FAcOEt

Reunión 5 de la columna F. acetato de etilo. λ 330nm

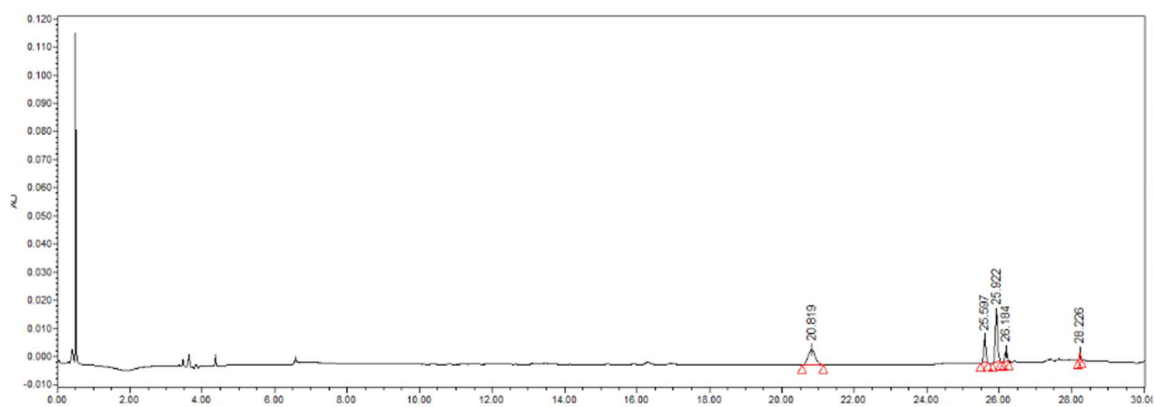


Figura 19. Cromatograma de la reunión 5 de la columna FAcOEt. $\lambda 330\text{nm}$

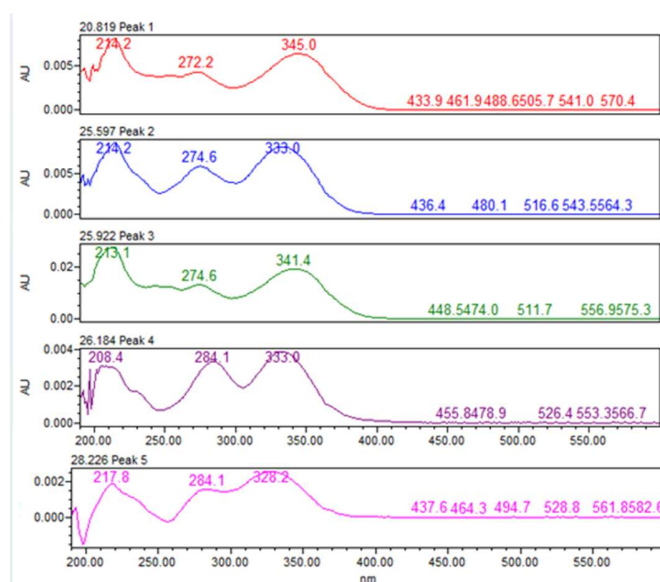


Figura 20. Espectros uv de la reunión 5 de la columna FAcOEt 28.8 metoxiluteolina, 25.5,metoxiapigenina, 25.9 dimetoxiluteolina, 26 dimetoxiapigenina.

Reunión 5 de la columna F. acetato de etilo. λ 280nm

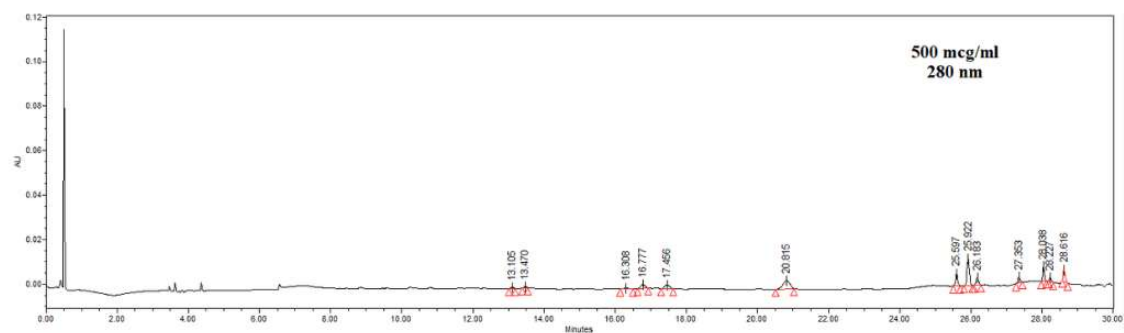


Figura 21. Cromatograma de la reunion 5 de la comulna FAcOEt. λ 280nm

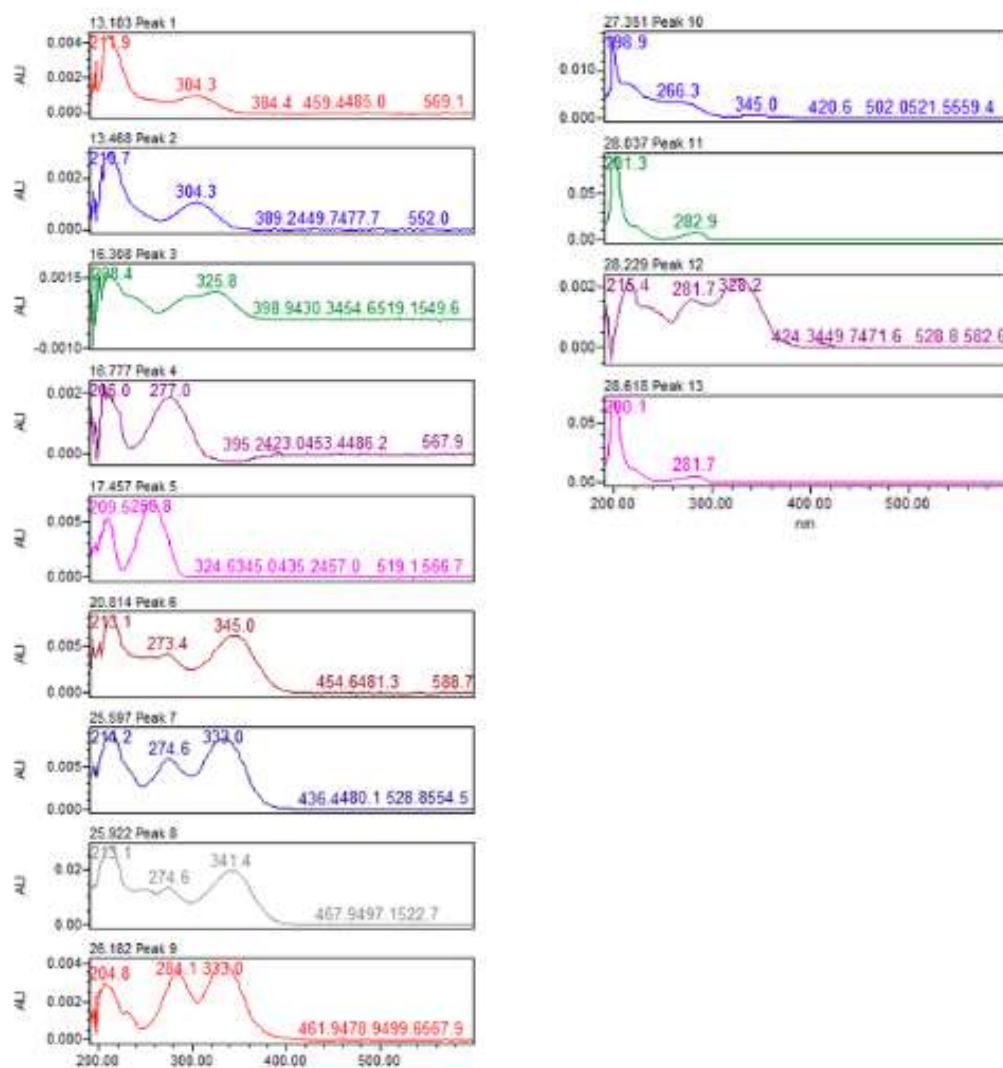


Figura 22. Espectros uv de la columna FAcOEt

Reunión 6 de la columna F. acetato de etilo. λ 330nm

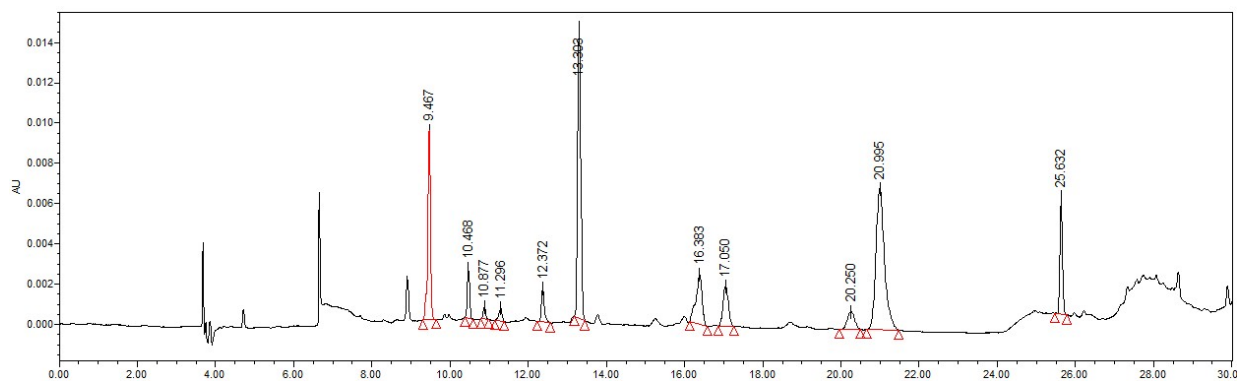


Figura 23. Cromatograma de la reunión 6 de la columna FAcOEt. λ 330

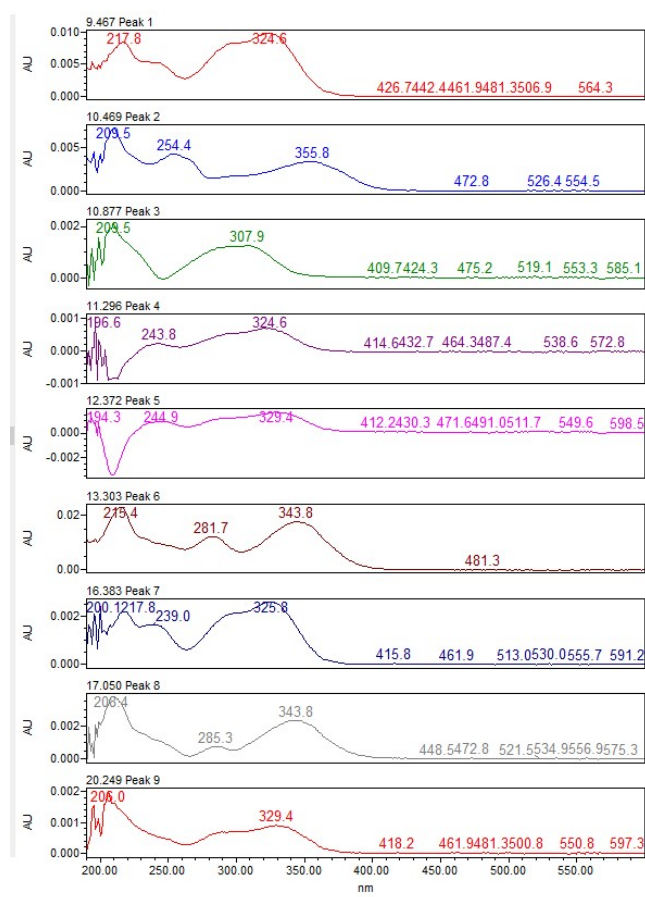


Figura 24. Espectros uv de la reunion 6 de la columna de FAcOEt

Reunión 6 de la columna F. acetato de etilo. λ 345nm

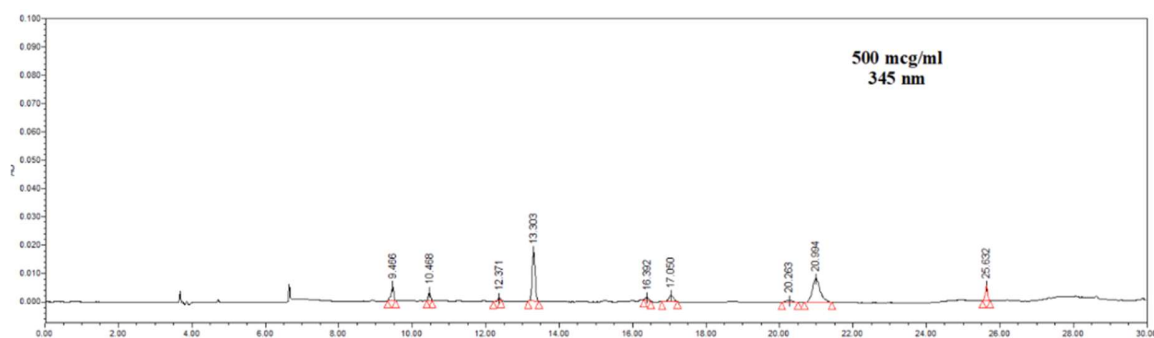


Figura 25. Cromatograma de la reunión 6 de columna FAcOEt, observado a λ 345 nm.

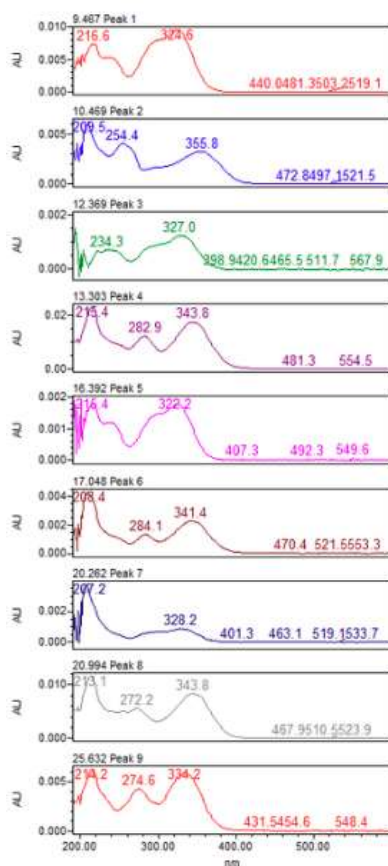


Figura 26. Espectros de la fracción 6 de la columna FAcOEt, observado a λ 345nm

Reunión 13 de la columna F. acetato de etilo.

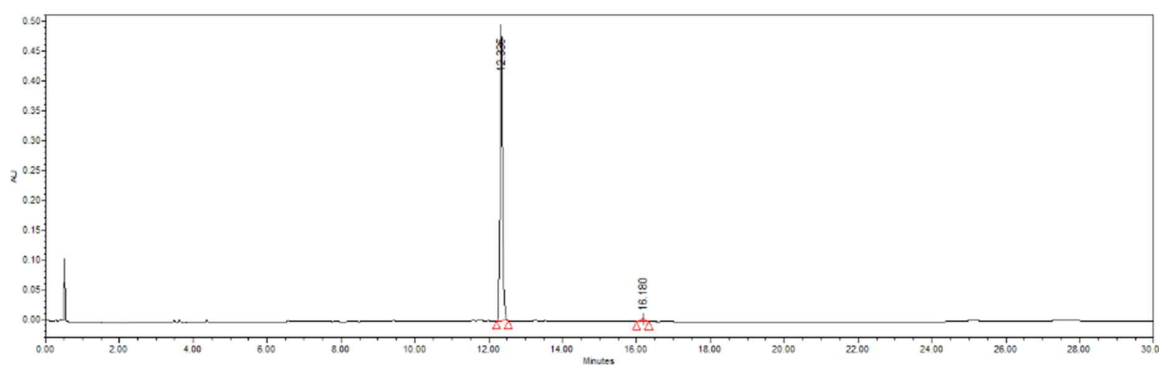


Figura 27. Cromatograma de la reunión 13 de la columna F. acetato de etilo.

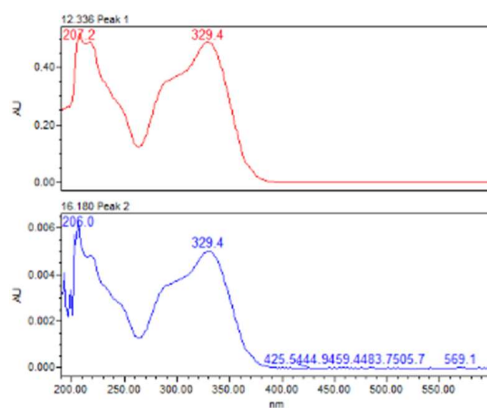


Figura 28. Espectros uv de la reunión 13 de la columna F. acetato de etilo

Reunión 16 de la columna F. acetato de etilo.

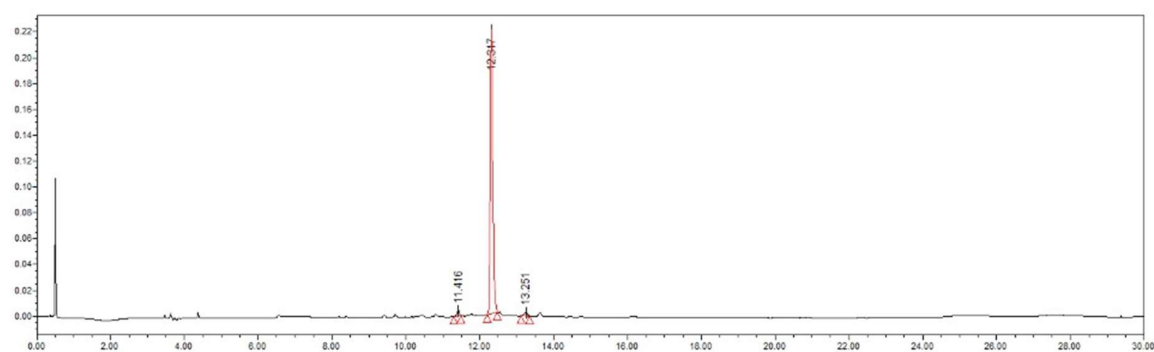


Figura 29. Cromatograma de la reunión 16 de columna F. acetato de etilo.

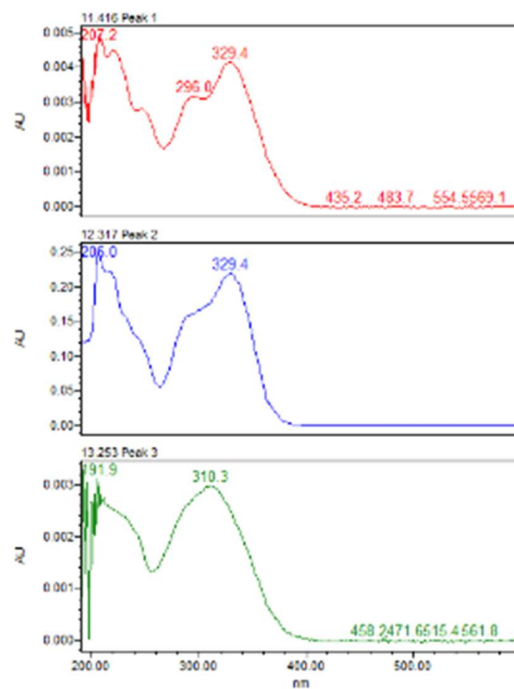


Figura 30. Espectros uv de la reunión 16 de la columna F. acetato de etilo.

Reunión 21 de la columna F. acetato de etilo.

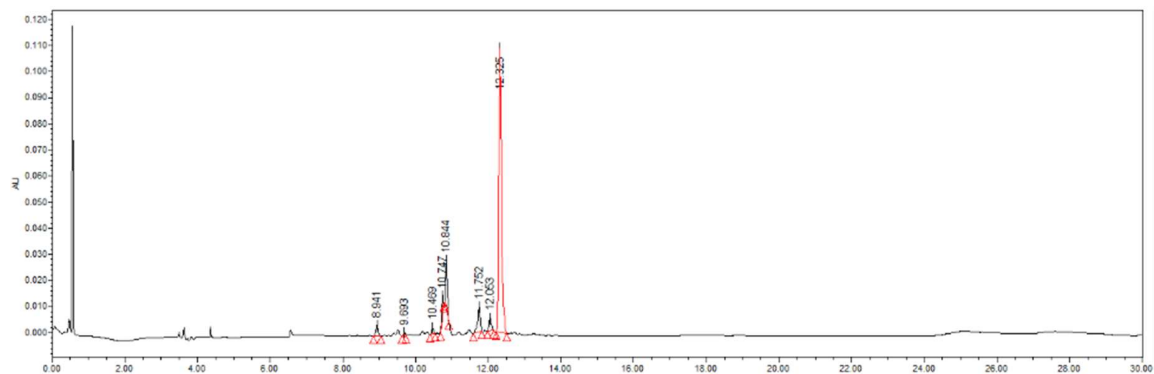


Figura 31. Cromatograma de la reunión 21 de la columna F. acetato de etilo.

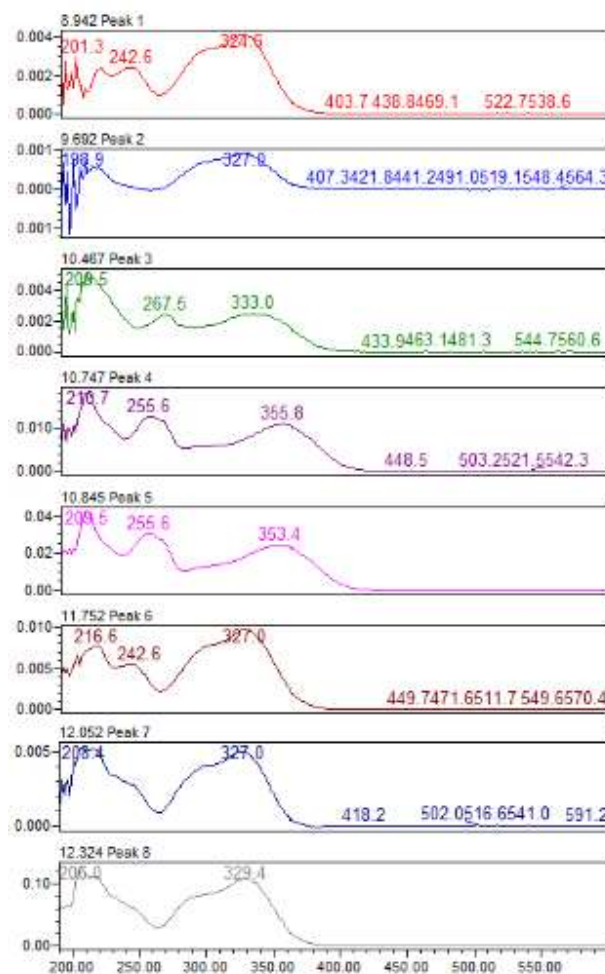


Figura 32. Espectros uv de la reunión 21 de la columna F. acetato de etilo. 10.7 rutina, 10.8 glucósido de quercetina, 12.3 rosmarínico.

Se estandarizó cada uno de los tratamientos propuestos con respecto a AR. Por lo que se genera la siguiente tabla.

Tabla 3. Estandarización de los tratamientos propuestos con respecto a AR

Muestra	ug RA /mg Exto
AcOEt	90.19
R5	4.98
R13	48.09
R21	354.00

Farmacología

Evaluación de la permeabilidad vascular.

En la **Figura 33**, se presenta el efecto de los tratamientos de *S. elegans* en cerebro de ratones que recibieron LPS. Se puede observar que el grupo que no recibió este detritus bacteriano (BASAL) tiene niveles de colorante significativamente menores a los de grupo de daño (VEH con LPS, $*p < 0.05$). Todos los tratamientos derivados de *S. elegans*, provocaron una disminución significativa en la concentración de azul de Evans, cuando fueron comparados con el VEH ($*p < 0.05$).

El análisis de la extravasación en el bazo indicó una diferencia estadística entre el grupo BASAL y el VEH, observándose en el primero concentraciones menores que en el segundo ($*p < 0.05$). En este órgano, sólo R-5 y R-13 fueron capaces de disminuir la extravasación del colorante azul de Evans, en comparación con el VEH ($*p < 0.05$), los demás tratamientos fueron estadísticamente iguales a este grupo ($*p > 0.05$).

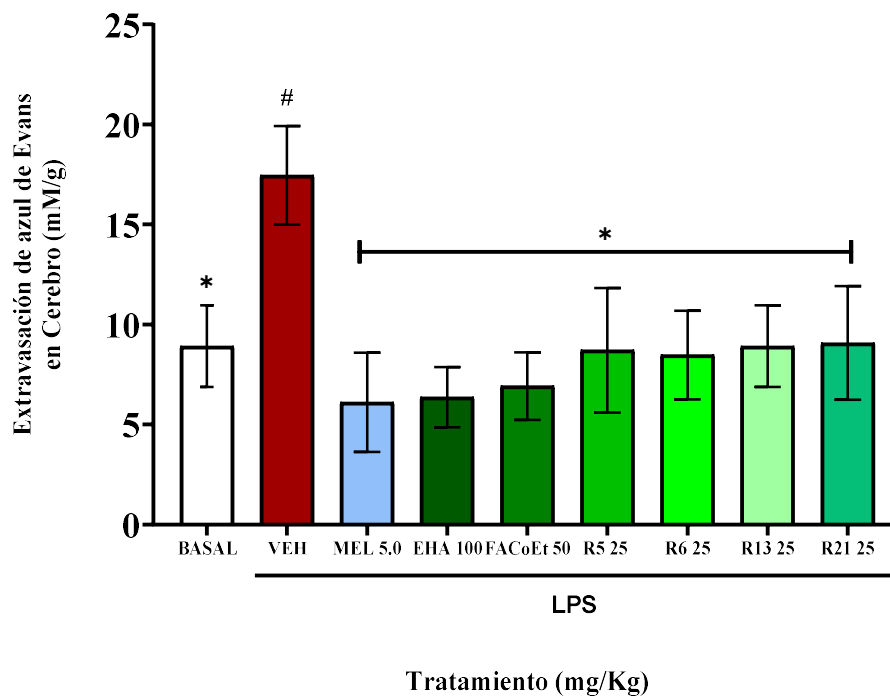


Figura 33. Efecto de EHA (extracto hidroalcohólico), FAcOEt (fracción de acetato de etilo); reuniones cromatográficas derivadas de FAcOEt: R5, R6, R13 y R21 de *Salvia elegans*, sobre la permeabilidad vascular cerebral, de ratones con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%. ANOVA post prueba Bonferroni ($n=5$, $\bar{x} \pm DE$), * $p<0.05$ cuando se compara con VEH y # $p<0.05$ cuando se compara con BASAL.

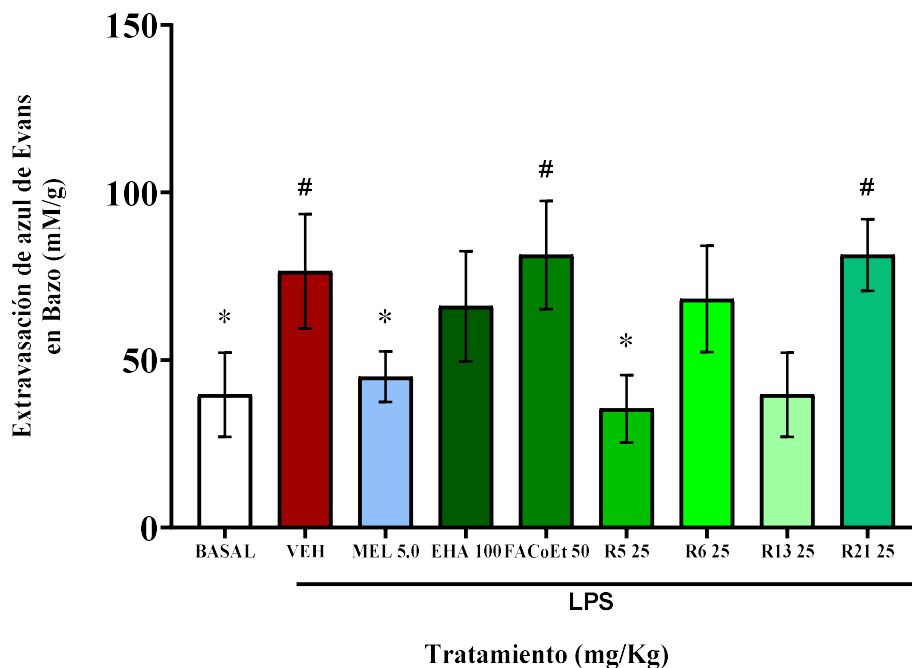


Figura 34. Efecto de SeHA (extracto hidroalcohólico), FAcOEt (fracción de acetato de etilo); reuniones cromatográficas derivadas de FAcOEt: R5, R6, R13 y R21 de *Salvia elegans*, sobre la permeabilidad vascular en bazo de ratones con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%. ANOVA post prueba Bonferroni ($n=5$, $\bar{x} \pm DE$), * $p<0.05$ cuando se compara con VEH y # $p<0.05$ cuando se compara con BASAL.

Evaluación de Salvia elegans en Laberinto Acuático de Morris

En la **Figura 35** y **36** se presenta el efecto de los tratamientos de *S. elegans* en un modelo de Alzheimer experimental en ratones que fueron inducidos con neuroinflamación con LPS. En la gráfica 3, se puede observar que el grupo Basal presenta una latencia de llegada a la zona donde se encontraba la plataforma, en el LAM, significativamente menor que el grupo de daño o Vehículo (# $p < 0.05$). En la misma gráfica se puede observar que los animales de los grupos tratados con Don, Melox, SeAcOEt, R5 y AR, presentaron latencias de llegada que resultaron significativamente menores que el grupo Veh (* $p < 0.05$) e iguales al grupo basal ($p > 0.05$) En este mismo ensayo, se cuantificó el tiempo de llegada a la Zona Lejana a donde se encontraba la plataforma, que fue el cuadrante contrario (**Figura 36**).

Los animales del grupo Basal, Don y SeAcOEt, mostraron un tiempo en la Zona Alejada, significativamente menor que el grupo Veh ($*p < 0.05$), mientras que Melox, R5 y AR, no fueron diferentes a dicho grupo, pero tampoco al Basal ($p > 0.05$).

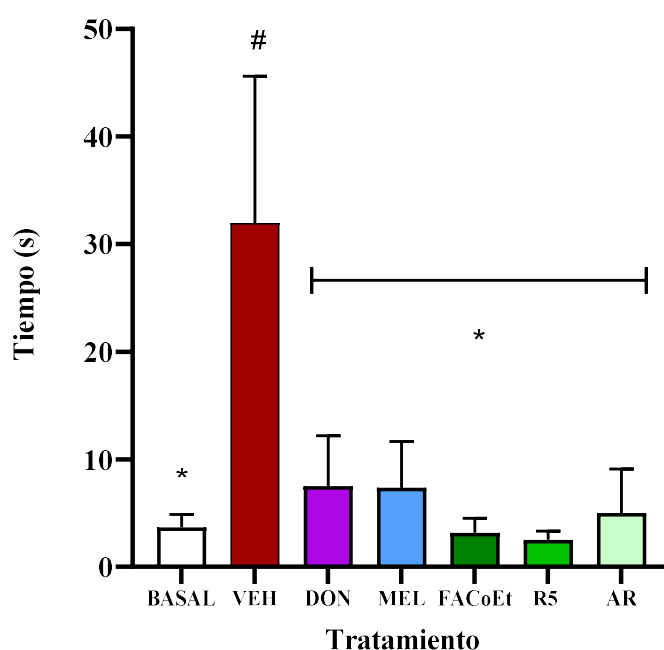


Figura 35 . Efecto de FAcOEt (fracción de acetato de etilo), R5, y AR de *Salvia elegans*, sobre la latencia de llegada a la zona de la plataforma de ratones con AE inducidos con LPS, en el laberinto acuático de Morris. LEM. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo (Don) 2mg/kg, Meloxicam (Melox) 5mg/kg. N=5

También se presenta el tiempo de permanencia en la zona lejana. (Cuadrante contrario al de la plataforma.

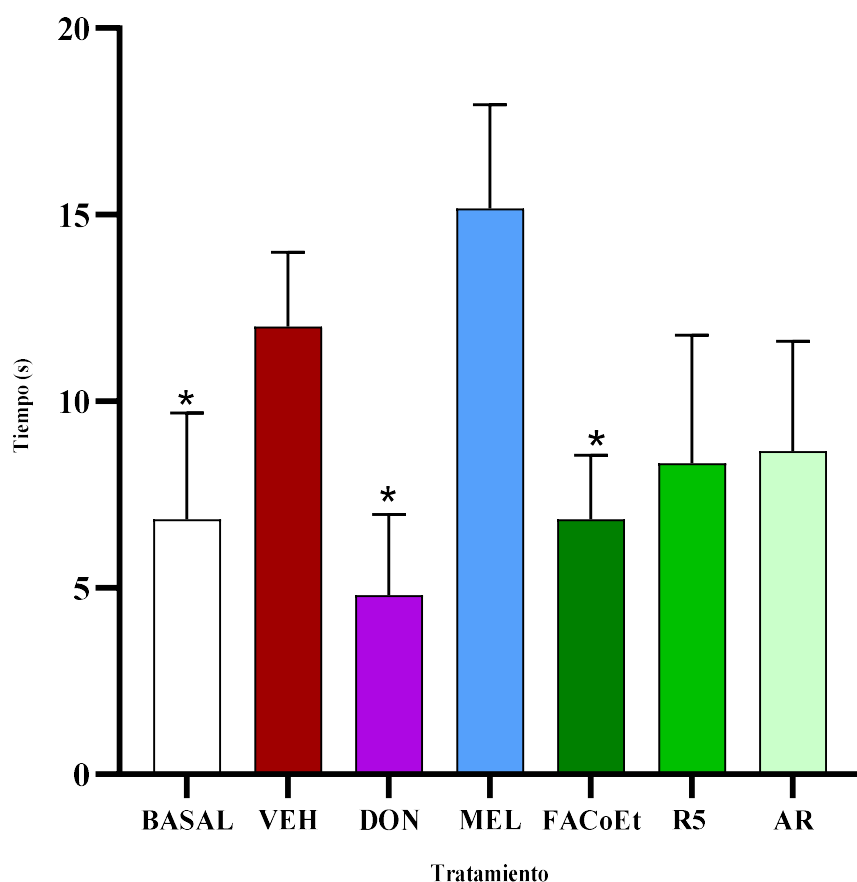


Figura 36. Efecto de FACoEt (fracción de acetato de etilo), R5, y AR de *Salvia elegans*, sobre la memoria y aprendizaje de ratones inducidos a neuroinflamación con LPS, en VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg. Se cuantifica el tiempo de permanencia en la zona lejana.

Efecto de Salvia elegans sobre la concentración de IL-1 β en cerebro y bazo

Los animales del grupo Basal y aquellos de los grupos que recibieron Mel, SeAcOEt y AR presentaron concentraciones cerebrales de la citocina **IL-1 β** menores que el grupo Veh, los datos muestran diferencia estadística cuando son comparados con el grupo de daño (**Figura 37**, * $p < 0.05$). Aunque los ratones que recibieron Don a 2 mg/kg muestran una tendencia a disminuir este marcador pro-inflamatorio, los valores no fueron significativos en comparación con Veh, al igual que con la reunión R5 (**Figura 37**, $p > 0.05$).

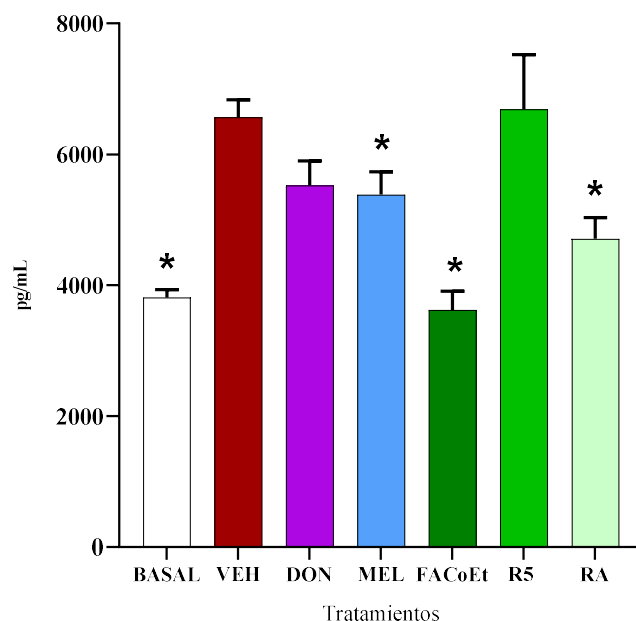


Figura 37. Cuantificación de IL-1 β en cerebro de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student * $p < 0.05$. ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).

En la **Figura 38** puede observarse la concentración de IL-1 β en el bazo de ratones con Alzheimer experimental. El grupo Basal y los ratones con alguno de los tratamientos con Don, Melox, SeAcOEt, tuvieron valores significativamente menores que el grupo Veh (* $p < 0.05$). El AR a 5 mg/kg, no induce cambios significativos, aunque se observa una tendencia a provocar una disminución de IL-1 β .

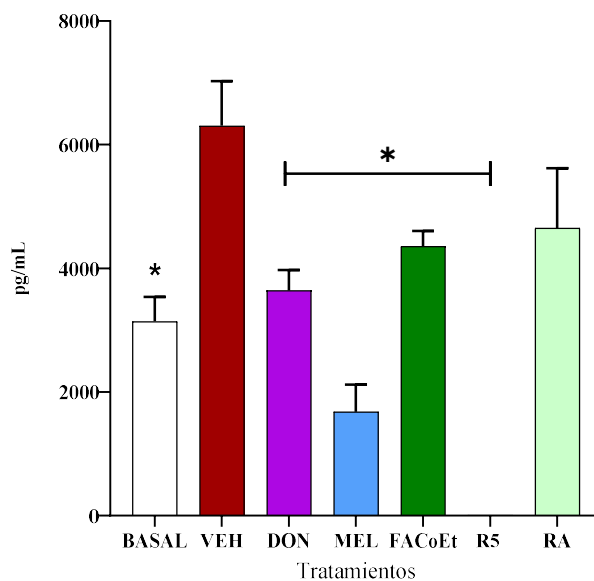


Figura 38. Cuantificación de IL-1 β En bazo de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).

Efecto de Salvia elegans sobre la concentración de IL-6 en cerebro y bazo

La citocina IL-6 se incrementó en el cerebro de ratones que pertenecían al grupo con AE (Veh) en comparación con aquellos del grupo Basal (**Figura 39**, $*p < 0.05$). Al comparar los datos de la concentración de este marcador en el cerebro de animales que recibieron los tratamientos con Don y Melox, pero también con SeAcOEt, R5 y RA, se pudo observar una disminución estadísticamente diferente con el Veh (**Figura 39**, $*p < 0.05$). Esta misma molécula, pero en el bazo mostró un comportamiento similar, en el que los grupos Basal, Don, Melox, SeAcOEt y RA tuvieron una concentración de IL-6 menor que el Veh (**Figura 40**, $*p < 0.05$) y sólo la R5 no fue diferente al grupo de comparación (Veh, $p > 0.05$).

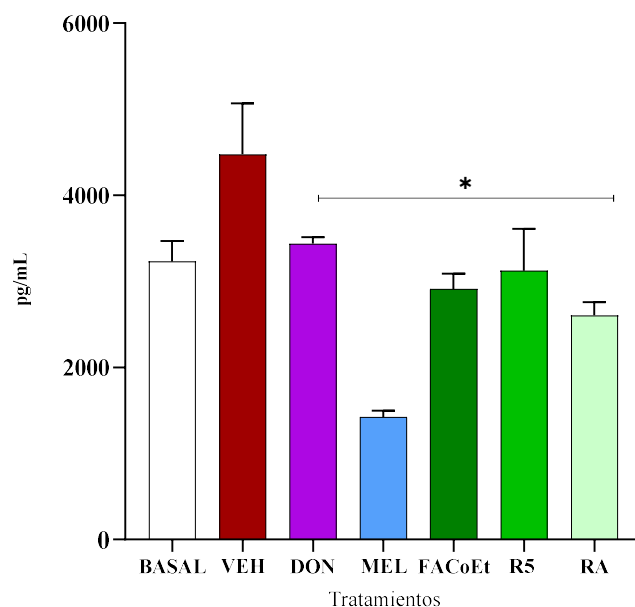


Figura 39 Cuantificación de IL-6 En cerebro de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).

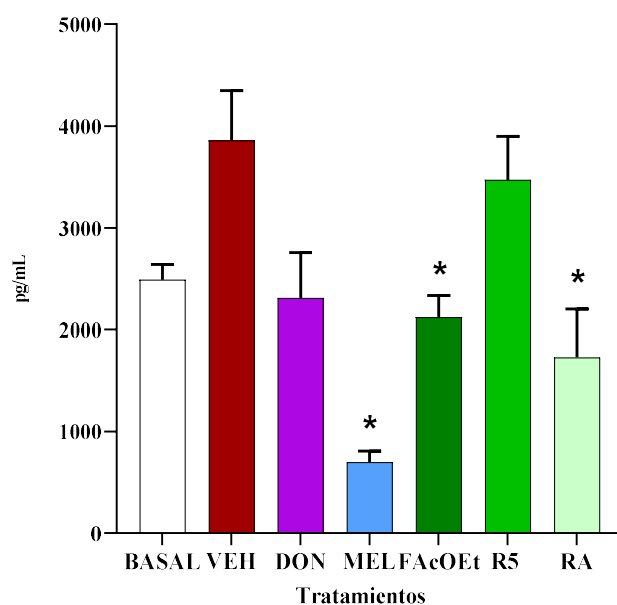


Figura 40. Cuantificación de IL-6 En bazo de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n = 3$).

Efecto de Salvia elegans sobre la concentración de IL-12 en cerebro y bazo

En la **Figura 41**, se presentan los datos promedios de la concentración de IL-12 en cerebro de ratones con AE. Se puede observar que los niveles de esta molécula en el grupo Basal es de 3090.79 pg/mL, el cual es un valor significativamente menor que el Veh ($*p < 0.05$). Los animales que recibieron Don, Mel, FAcOEt, R5 y RA mostraron una disminución significativa en comparación con el grupo de daño (Veh, $*p < 0.05$).

Los niveles de IL-12 en el bazo de animales con AE, son mostrados en la **Figura 42**. Se muestra que la concentración de esta interleucina es estadísticamente diferente entre los grupos Basal y Veh, en este último es mayor ($*p < 0.05$). Los grupos que recibieron el control Don y los tratamientos experimentales mostraron una disminución significativa de esta variable, al compararse con el Veh ($*p < 0.05$), sólo los ratones del grupo de Mel son iguales al Veh ($p > 0.05$).

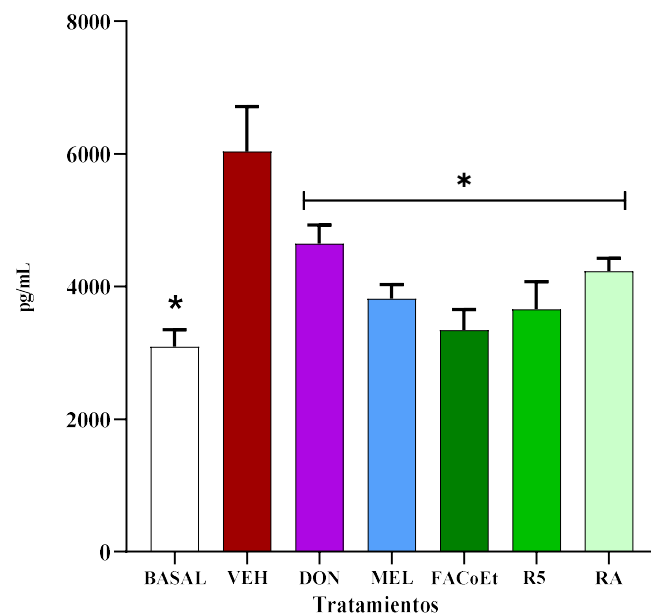


Figura 41. Concentración de IL-12 en cerebro de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).

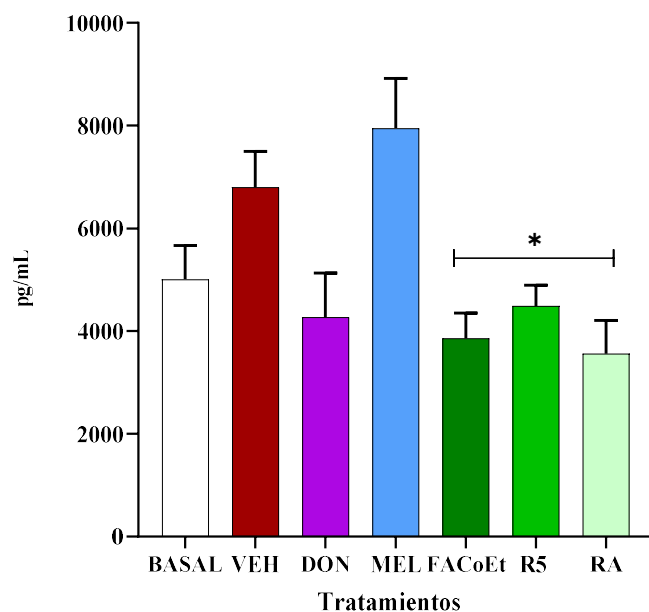


Figura 42. Concentración de IL-12 en bazo de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p<0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).

Efecto de S. elegans sobre la concentración de IL-17 en cerebro y bazo

Otra de las citocinas pro-inflamatorias evaluadas, la IL-17 fue medida en el cerebro de ratones (**Figura 43**) y se puede apreciar que en el grupo Veh la concentración es significativamente mayor que en grupo Basal ($*p < 0.05$). Para este parámetro, sólo los tratamientos con Mel y con RA fueron capaces de disminuir estadísticamente los valores respecto al Veh ($*p < 0.05$), mientras que la fracción SeAcOEt muestra una tendencia pero que no es diferente a grupo de daño; tampoco el grupo R5 muestra cambios.

En el bazo (**Figura 44**), la concentración de IL-17 en el grupo Basal es significativamente menor que el Veh ($*p < 0.05$). Todos los grupos con tratamiento, con excepción de Mel, también presentan una disminución en los niveles de esta interleucina, cuando son comparados con el Veh ($*p < 0.05$).

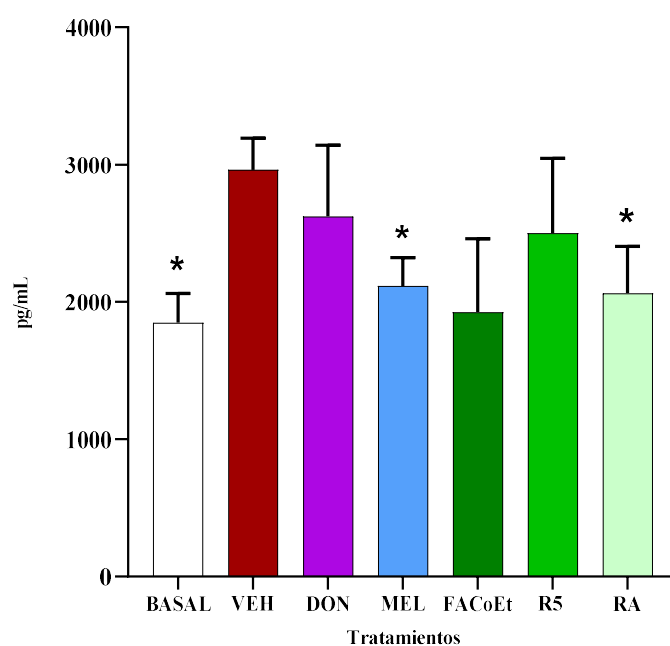


Figura 43. Concentración de IL-17 en cerebro de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).

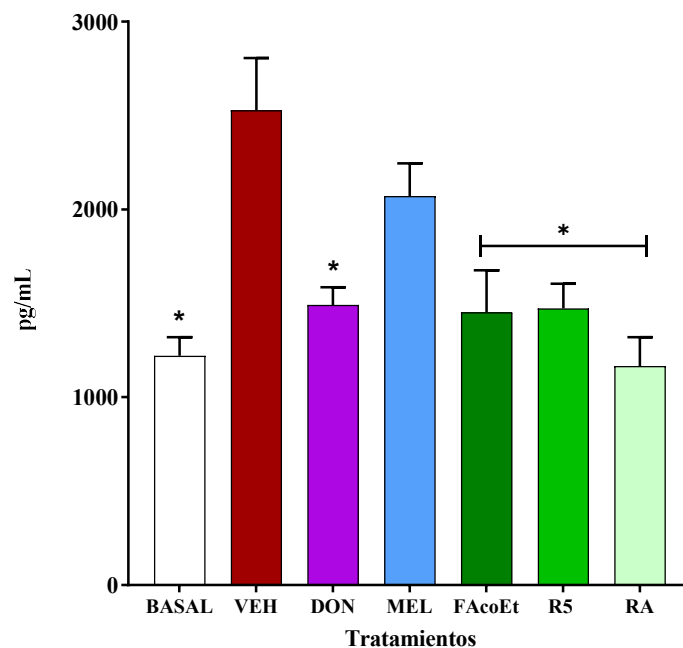


Figura 44. Concentración de IL-17 en bazo de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).

Efecto de S. elegans sobre la concentración de TNF- α en cerebro y bazo

En la **Figura 45**, se observa que la concentración cerebral de TNF- α , es significativamente menor en el grupo Basal en comparación con el Veh ($*p < 0.05$). Mel, FAcOEt y RA son capaces de disminuir los niveles de esta citocina pro-inflamatoria con respecto a los valores del grupo Veh ($*p < 0.05$).

En el bazo de ratones con AE, se puede observar que también la concentración de TNF- α , son estadísticamente mayores que los del grupo Basal (**Figura 46**, $*p < 0.05$), mientras que los ratones que reciben Mel, SeAcOEt, R5 y AR mantienen unos niveles menores al del Veh (Gráfica 14, $*p < 0.05$)

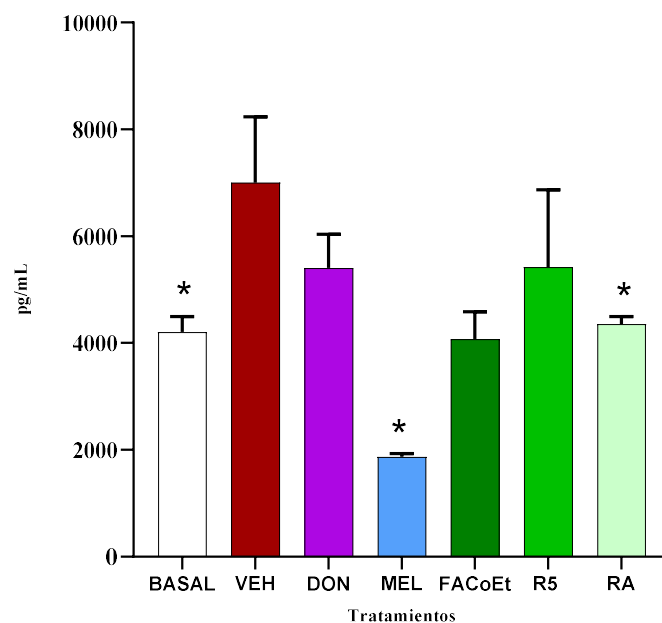


Figura 45. Concentración de TNF- α cerebro de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).

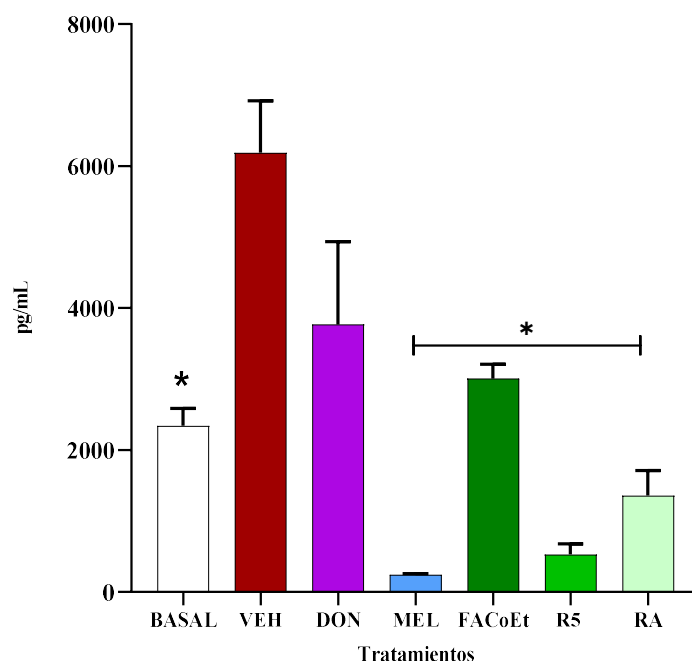


Figura 46. Concentración de TNF- α en bazo de ratones con AE inducido con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE$; $n=3$).

Efecto de S. elegans sobre la concentración IL-10 en cerebro y bazo

La molécula IL-10 en cerebro de ratones con AE fue significativamente menor que los niveles mostrados para el Veh (**Figura 47**, $*p < 0.05$). Se observa también en la gráfica 15, que el tratamiento de los ratones con Don, Mel, FAcOEt, R5 y RA contrarrestan el efecto del LPS y provocan un incremento significativo de esta citocina anti-inflamatoria ($*p < 0.05$).

En el bazo se presenta una situación similar, en la que los niveles de IL-10 en los grupos Basal, Don, Mel, FAcOEt, R5 y RA son mayores que en el Veh y los datos son estadísticamente diferentes a este último grupo (**Figura 48**, $*p < 0.05$).

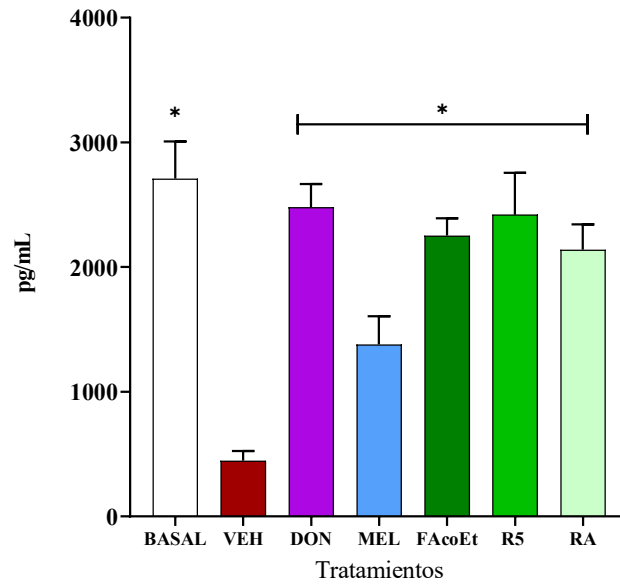


Figura 47. Cuantificación de IL-10 En cerebro de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: Fracción AcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).

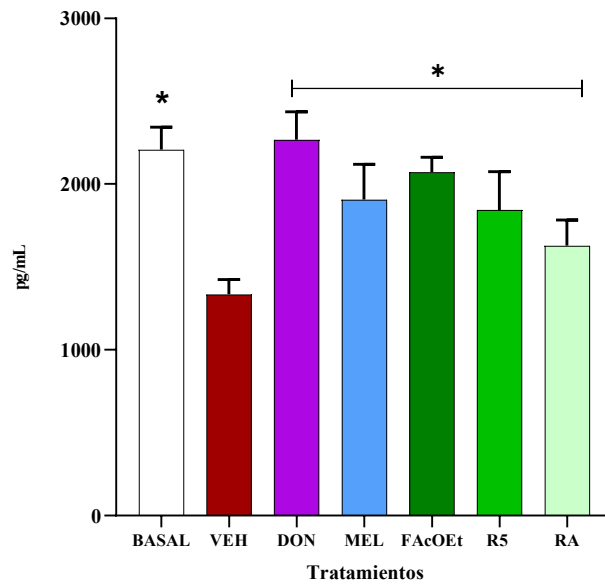


Figura 48. Cuantificación de IL-10 En bazo de ratones inducidos con LPS. VEH= vehículo, Tween20 al 1%, Donepezilo 2mg/kg, Meloxicam 5mg/kg, tratamientos propuestos: FAcOEt (25mg/kg), R5(25mg/kg) y AR (5mg/kg). T-student $*p < 0.05$ ($\bar{x} \pm DE; n=3$).

DISCUSIÓN

Salvia elegans Vahl, es una especie medicinal que ha sido descrita en la Medicina tradicional mexicana como útil para el tratamiento de padecimientos que afectan, entre otros, al SNC y que tienen un fondo inflamatorio. Farmacológicamente, se ha descrito que el extracto hidroalcohólico es ansiolítico y antidepresivo, cuando se administra a ratones expuestos a pruebas conductuales (Herrera-Ruiz et al., 2006). Recientemente, en el año 2024 se publicó que el extracto SeHA y tratamientos derivados de la sub-fracción SeAcOEt son capaces de ejercer un efecto neuroinmunomodulador por modificar la concentración cerebral y en otros órganos como bazo y riñones, de las citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-10 in y antidepresivo sobre ratones con Síndrome metabólico inducido con dieta hipercalórica. (Martínez-Hernández et al., 2024).

Por otro lado, en el 2000 se evaluó el extracto etanólico de varias especies de plantas, entre ellas *S. elegans*, con la finalidad de determinar su capacidad de desplazar [^{3} H]-(N)-nicotina y [^{3} H]-(N)-escopolamina de los receptores nicotínicos y muscarínicos, respectivamente, en homogeneizados de membranas de células de la corteza cerebral humana. Los extractos se clasificaron como los más activos a concentraciones de CI_{50} de ≤ 1 mg/ml. De los resultados destaca que *S. elegans* presentó el mayor valor desplazamiento de [^{3} H]-(N)-escopolamina (Wake et al., 2000). La escopolamina, también conocida como hioscina, es un alcaloide tropánico y un antagonista muscarínico no selectivo. Actúa, como inhibidor en los receptores colinérgicos muscarínicos del sistema nervioso parasimpático. Los receptores colinérgicos muscarínicos reconocen el neurotransmisor acetilcolina (ACh). Escopolamina produce efectos amnésicos, es útil como herramienta farmacológica como un modelo para inducir empeoramiento de la memoria, que como se sabe es el síntoma crucial en la EA (Miravalles et al., 2025).

Esta referencia, junto con las evidencias de los efectos que *S. elegans* tiene sobre SNC, llevaron a proponer que la planta pudiera tener efecto sobre una de los principales trastornos neurológicos que afectan al ser humano y que causan un impacto potencial en la calidad de vida de las personas que la padecen y en sus cuidadores, la Enfermedad de Alzheimer. Por lo que en este trabajo se utilizó el modelo experimental de inducción de la EA, a través de

provocar neuroinflamación con LPS en ratones, con el objetivo de determinar el efecto nootrópico e inmuoregulator de la planta.

Se llevó a cabo una separación química del extracto SeHA, éste y sus productos fueron probados en un ensayo de permeabilidad vascular inducido con una dosis elevada de LPS. El daño en la barrera hematoencefálica fue medido a través de la difusión o extravasación de proteínas, las cuales fueron cuantificadas por su capacidad de unión al colorante azul de Evans y que atraviesa la vasculatura. Es un colorante biológico y agente de diagnóstico que ha sido usado desde 1914 debido a su alta solubilidad en agua y su lenta excreción, así como a su fuerte unión a la albúmina sérica, es utilizado ampliamente en biomedicina, incluido su uso para estimar el volumen sanguíneo y la permeabilidad vascular, detectar ganglios linfáticos y localizar lesiones tumorales (Yao et al., 2018).

El incremento en la concentración cerebral del colorante, la medida de daño en la BHE, fue contrarrestado por la administración oral del MEL, un antiinflamatorio no-esteroidal. Una actividad que ya había sido mostrada en otros modelos de daño, por ejemplo en ratas Sprague-Dawley sometidas a una lesión cerebral traumática, lo que les provocó un aumento significativo del contenido hídrico cerebral e incremento en la extravasación de proteínas en la BHE, ambos eventos fueron bloqueados por la administración intraperitoneal 2 mg/kg de MEL (Hakan et al., 2010).

En este mismo ensayo la administración de los productos derivados de *S. elegans*, y que tienen diferente contenido metabólico, indica que el EHA (100 mg/kg), la fracción AcOEt (50 mg/kg) y las reuniones (25 mg/kg) R5, R6, R13 y R21 fueron capaces de proteger la BHE ya que todos ellos disminuyeron la permeabilidad vascular.

Estos tratamientos fueron químicamente caracterizados y se determinó la riqueza metabólica de EHA, que conforme se va sometiendo al proceso de separación en columna, se van obteniendo productos diferenciados por su contenido de compuestos. Así, FAcOEt es un tratamiento que presenta un perfil de terpenos, flavonoides y compuestos tipo ácidos fenólicos. Se observó por HPLC, que EHA contiene 6-hidroxi-luteolina (flavonoide), FAcOEt con un alto contenido de ácido rosmarínico (AR), en R5 predomina la 6 hidroxiluteolina-O-metoxilada así como metoxiluteolina, metoxiapigenina y dimetoxiapigenina, en R6 los compuestos 6-hidroxiluteolina y 6-hidroxiluteolina-O-

metoxilada, R13 es el AR aislado y en R21 se tiene una mezcla de AR con glucósido de quercetina y rutina.

Por ejemplo, para los derivados de luteolina no existen datos en la literatura, sobre su acción protectora de la vasculatura y a pesar de que tampoco este precursor a sido evaluado en un modelo de daño cerebral que dañe la BHE, existen algunas evidencias que muestran que protege de la extravasación a otros niveles. Por ejemplo, se mostró que la luteolina es capaz de proteger de la inflamación y de la exudación azul de Evans en la pata de ratones de forma dosis-dependiente (Hao et al., 2022). En el caso del AR, rutina y quercetina, no se encontraron datos de sus acciones como protectores de la BHE, usando ensayos de extravasación celular.

Los compuestos principales de los diferentes tratamientos utilizados son principalmente flavonoides, terpenos y compuestos fenólicos. De éstos, RA (R-13, R-17) fue capaz de proteger significativamente a los ratones de la extravasación, lo que es indicativo de un efecto neuroprotector al disminuir el daño provocado sobre la permeabilidad de la BHE. Este hallazgo es relevante, debido a que dicho compuesto puede resultar un fármaco útil durante eventos de neuroinflamación asociado a una gran variedad de enfermedades neurológicas, como la EA. También R-5, constituido principalmente por derivados hidroxilo o metilados de luteolina (LUT, flavonoide), también resultaron ser neuroprotectores de la BHE. En un estudio reciente, usando el modelo de ratón fototrombótico, se midió como este flavonoide tiene impacto sobre la permeabilidad de la BHE reduciendo la fuga de azul de Evans, reduce el contenido de agua, los autores sugieren que la LUT actúa como neuroprotector al mejorar la condición de la BHE después de un accidente cerebrovascular isquémico (Li et al., 2026).

De acuerdo con el análisis cromatográfico realizado y los espectros UV, R5 mostró la presencia de compuestos con tiempos de retención tardíos y perfiles de absorción UV característicos de flavonas, sugiriendo la presencia de derivados metoxilados de luteolina y apigenina. La presencia de este tipo de metabolitos es congruente con la menor polaridad observada para esta fracción, lo que coincide con lo reportado para flavonas metoxiladas aisladas de *S. elegans*. como **Eupatorina** y **3',5-Dihidroxi-4',7,8-trimetoxiflavona**, reportadas en esta especie (Gutiérrez-Román et al., 2021).

Luteolina y sus derivados han mostrado una importante actividad neuroprotectora en diversos modelos experimentales. Estudios recientes han demostrado que este flavonoide tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios a nivel del sistema nervioso central, ya que modula la activación de microglía y astrocitos, esto lo realiza disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias, mediante la regulación de vías de señalización como NF- κ B, MAPK (Jayawickreme et al., 2024).

También se ha descrito que la Apigenina ejerce efectos neuroprotectores en diferentes niveles, por ejemplo, en células SH-SY5Y expuestas a condiciones que simulan enfermedad de Alzheimer, este flavonoide disminuyó la actividad de caspasas 3/7, reduciendo procesos apoptóticos y favoreciendo la supervivencia celular (Dourado et al., 2020). También se ha reportado que la administración crónica de apigenina mejora procesos de aprendizaje y memoria en distintos modelos animales. En modelos murinos transgénicos de enfermedad de Alzheimer (APP/PS1), el tratamiento crónico con este flavonoide mejoró el desempeño en pruebas de memoria espacial, como el laberinto acuático de Morris, además de reducir la acumulación de depósitos fibrilares de β -amiloide (Zhao et al., 2013).

La presencia de metabolitos derivados de luteolina y apigenina en R5 podrían contribuir en los efectos observados sobre la integridad de la barrera hematoencefálica y la modulación de procesos inflamatorios. Es importante señalar que la metoxilación de flavonoides incrementa su lipofilidad, lo que podría favorecer su acceso al SNC logrando así su actividad biológica.

Los primeros resultados de este estudio permitieron seleccionar los tratamientos a utilizar en el modelo experimental de la EA, utilizando también LPS. Ha sido descrito ampliamente que la administración de componente clave de la membrana externa de las bacterias gramnegativas actúa sobre los receptor tipo TLR4 (Receptor tipo Toll 4, tipo principal de receptores de reconocimiento a patrones), induce demencia tipo Alzheimer, debido a que provoca la presencia en corteza e hipocampo de conglomerados tipo beta-amiloide, característica patológica de dicho trastorno neurológico; promueve la neuroinflamación y el estrés oxidante (Medrano-Jiménez et al., 2019).

Los datos obtenidos en el presente trabajo indican que el LPS provocó deterioro cognitivo. Para ello se midió la memoria, utilizando el dispositivo de laberinto acuático de

Morris (LAM), este es una prueba de aprendizaje espacial para roedores que se basa en señales distales para navegar desde los puntos de inicio alrededor del perímetro de una piscina abierta hasta localizar una plataforma de escape sumergida. El aprendizaje espacial se evalúa mediante ensayos repetidos y la memoria de referencia se determina por la preferencia del área de la plataforma cuando esta está ausente. El LAM es un ensayo robusto y fiable, con una fuerte correlación con la plasticidad sináptica del hipocampo y medición de memoria (Othman et al., 2022)

Así que, el grupo de ratones con LPS y sin tratamiento, mostraron un incremento de latencia hacia la zona donde se encontraba la plataforma (y que fue eliminada el día del ensayo final). Lo cual es consistente con alteraciones en la integridad funcional del hipocampo. Mientras que los animales sanos, presentaron una disminución de esta variable, de una forma similar a éstos, los individuos que recibieron Don, MEL, o bien la fracción SeAcOEt, la reunión 5 y el AR fueron capaces de contrarrestar los efectos del LPS, indicando un efecto nootrópico (mejorador de la memoria), de estos tratamientos. Por otro lado, el incremento en tiempo de exploración de los animales del grupo VEH, en la zona alejada a dónde estaba la plataforma, refleja una alteración en la memoria espacial y en la estrategia de búsqueda. El fármaco Don logró revertir significativamente este efecto, mientras que el Mel, no mostró una mejoría comparable, evidenciando que la reducción de la inflamación no necesariamente se traduce en una recuperación completa de la función cognitiva. Los grupos R5 y RA, a pesar de haber encontrado la zona segura, también se mantuvieron en la zona lejana, esto puede ser debido a que cuando existe una amiloidogénesis, los ratones presentan una hiperactividad que puede intervenir en el comportamiento (Karunakaran, 2020).

De manera general se ha identificado experimentalmente que especies del género *Salvia* poseen efecto positivo sobre el deterioro cognitivo asociado al uso medicinal que se hace de algunas plantas, por ejemplo, en Europa *S. officinalis* L. una de las más representativas de este grupo y de la cual se tiene una amplia variedad de reportes sobre su actividad farmacológica, tanto en pruebas pre-clínicas y también en ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo. Se reporta un estudio aleatorizado comparando un grupo placebo durante un período de cuatro meses, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de un extracto hidroalcohólico (45 %) de *S. officinalis* cultivada, a una dosis fija (60 gotas/día), en pacientes

con EA leve a moderada, con edades comprendidas entre los 65 y los 80 años (Ertas et al., 2023).

En algunos trabajos del grupo de investigación se demostró que el EHA y FACoEt de *S. elegans*, poseen efecto mejorador de la memoria en ratones con daño endotelial inducido por la administración crónica de Angiotensina II (Martínez-Hernández G, 2015). Se ha demostrado que los compuestos contenidos en esta planta y que fueron identificados en este trabajo utilizando cromatografía líquida de alta resolución, como rutina, quercetina, luteolina y ácido rosmarínico, son capaces de disminuir el daño en la memoria en diferentes modelos.

Como el de infección por *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*- que daña el cerebro y provoca pérdida de memoria en ratas Wistar y esto es controlado por la administración de diferentes dosis de rutina (Justen et al., 2026). En otro diseño experimental, se encontró que la quercetina y la rutina, disminuyen el deterioro cognitivo en peces cebra, mediado por la administración de escopolamina (200 μ M disuelta en el agua del tanque durante 1 h) lo que provoca dificultad en la formación de la memoria, mientras que los pretratamientos con quercetina y rutina (50 mg/kg, inyección única, i.p.), protegen del deterioro (Richetti et al., 2011). También, la administración de LUT por 3 semanas a ratones transgénicos con la EA, mejora el deterioro cognitivo y provoca inhibición de la sobre-activación de la microglía, astrocitos y con ello disminuye neuroinflamación (Kou et al., 2022)

En un ensayo isquemia por oclusión permanente de la arteria cerebral media (pMCAO) en ratones provoca déficit de memoria de trabajo, espacial y de reconocimiento, en este ensayo la administración i.p. de AR a 0.1, 1.0 y 20 mg/kg/día, antes de la isquemia y durante 5 días, provocan una mejora significativa con la dosis alta de AR (20 mg/kg), además de reducir el tamaño del infarto y los déficits neurológicos causados por la isquemia aguda (Fonteles et al., 2016a). Se ha demostrado que el AR posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, acción neuroprotectora en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Aragão Fonteles y colaboradores evaluaron la actividad neuroprotectora en un modelo de isquemia, reportando un efecto neuroprotector de este compuesto sobre déficit de memoria cuando se administra a 1 y 20 mg/kg. Los autores señalan que podría ser debido a la sinaptogénesis y neurogénesis (Fonteles et al., 2016) Otros autores como Yi Yu, evaluaron el efecto ansiolítico del RA en

un modelo de ansiedad inducida con LPS, lo que genera neuroinflamación, este compuesto es capaz de inhibir este proceso y el estrés oxidante asociado (Yu et al., 2022).

Estos datos, sustentan los hallazgos farmacológicos que sobre *S. elegans* se tienen en el presente trabajo, primero que disminuye la permeabilidad de la BHE lo que se traduce como un efecto neuroprotector y además es capaz de mejorar la memoria de los animales con daño cognitivo inducido por neuroinflamación por LPS. El sistema neuroinmune, desempeña un papel fundamental en la patogénesis y progresión de la EA, las células involucradas y activadas ante el estímulo dañino liberan moléculas que modulan la respuesta, entre ellas las inflamatorias como las citocinas o incluso las antiinflamatorias que intentan contrarrestar el peligro, éstas participan en la señalización y comunicación que contribuyen a la inflamación en la EA (Chen et al., 2024)

Los resultados obtenidos evidencian que la administración de LPS induce una activación del sistema inmune que involucra múltiples citocinas proinflamatorias, reguladoras y asociadas a la inmunidad adaptativa, lo cual se traduce en alteraciones en las funciones del SNC.

Los cerebros del grupo vehículo presentan un aumento significativo de las citocinas IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 y TNF α , lo que confirma un estado de neuroinflamación en el modelo realizado. Se ha demostrado que la secreción desregulada de estas, citocinas promueve la neuroinflamación y exacerba el daño neuronal de la EA (Chen et al., 2024a). TNF α es considerada un factor clave en la respuesta inflamatoria que induce a la producción de otras citocinas como IL-1 β e IL-6 mediante la activación de vías de señalización intracelular como NF- κ B, a su vez IL-6 contribuye a mantener el estado inflamatorio mediante la activación de las vías JAK/STAT3, haciendo de esta manera, un ambiente neurotóxico (Chen et al., 2024)

IL-17 que está asociada a las células Th17, desempeña un papel relevante en la disrupción de la barrera hematoencefálica, ejerce efectos directos sobre endotelio cerebral, por inducir la expresión de moléculas de adhesión, para favorecer el reclutamiento y migración de leucocitos de la periferia, por lo que este mecanismo promueve la infiltración de células del sistema inmune al SNC, exacerbando la inflamación. De esta manera, se compromete la integridad estructural de la BHE y también se genera inflamación local (Yu et al., 2024).

En el caso de la citocina inmunosupresora IL-10, importante modulador antiinflamatorio de la activación glial, previniendo la degeneración neuronal, por lo que los resultados obtenidos corroboran lo ya reportado. Por otro lado, en cuanto a los tratamientos SeAcOEt, provoca una diferencia significativa con respecto al grupo vehículo en cuanto a la latencia, zona lejana, pero además en la concentración de citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-12 en cerebro y bazo, y por su parte, aumentó de manera significativa IL-10 en cerebro y bazo.

En la enfermedad de Alzheimer, cuando existe la presencia de agregados A β , se activa la microglía y astrocitos, células que secretan citocinas como IL-1 β , IL-6 e IL-12. La IL-10, también llamada factor inhibidor de la síntesis de citocinas humanas, es una citocina antiinflamatoria con múltiples efectos inmunorreguladores, uno de los cuales es la capacidad de inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias, como la secreción de TNF α , IL-1 β e IL-6 de células de linaje mieloide activadas por el receptor tipo Toll (TLR). Al unirse la citocina a las subunidades del receptor, provocan una transducción de señales en el citoplasma de la célula que desencadena una señal a nivel nuclear de los genes implicados en la regulación de la respuesta inmunitaria, y la vía caracterizada es Jak1/Tyk2/STAT3 (Porro et al., 2020).

Esto da indicio de que SeAcOEt disminuye la expresión de las citocinas pro-inflamatorias, a través de inducción de la expresión de IL-10 y la inmunomodulación que esta ejerce sobre IL-1 β , IL-6, IL-12 y TNF α . Además, con base en este posible modo de acción, se puede explicar el comportamiento de los animales en el LAM, ya que modifica su capacidad de orientarse y de llegar a la plataforma y/o permanecer en la zona donde esta estaba. Por ejemplo, estudios previos se demuestra que la sobreexpresión de IL-6 y su molécula señalizadora STAT3, causó deterioro de la memoria en ratones y la inhibición de cualquiera de ellas revierte el deterioro y restaura la memoria del animal (Chen et al., 2024). Es importante destacar que el efecto de los derivados de *Salvia elegans* sugiere una acción directa sobre el sistema nervioso central o bien, la capacidad de modular selectivamente el ambiente neuroinflamatorio. Esto podría recalcar la capacidad de *S. elegans* a nivel farmacológico, ya que indica la posibilidad de intervenir en la neuroinflamación sin generar una inmunosupresión sistémica, por lo que sigue siendo una opción para la búsqueda de tratamientos enfocados en la protección de la BHE, la disminución de inflamación y la mejora de la memoria.

Hacen falta experimentos que permitan determinar o validar la hipótesis arriba planteada sobre los efectos neuroprotectores de la fracción FAcOEt, sin embargo, es importante señalar que su actividad se debe a la riqueza de su constitución química y que por ejemplo, algunos de sus compuestos como la quercetina, modulan y contrarrestan el deterioro causado por el LPS. Así entonces esta molécula bacteriana que activa a la microglía, cuando es administrada a 0.25 mg/kg/día, durante 1 semana provoca la neuroinflamación, consecuencia de la producción de citocinas/quimiocinas y otros mediadores inflamatorios, que activan la degeneración neuronal, bajo esta condición la administración de quercetina (30 mg/kg/día, i.p.) durante 2 semanas (1 semana antes del LPS y 1 semana con LPS) redujo significativamente la gliosis activada y varios marcadores inflamatorios y previno la neuroinflamación en la corteza y el hipocampo de ratones adultos. El tratamiento con quercetina revirtió significativamente la pérdida sináptica inducida por LPS en la corteza y el hipocampo del cerebro de ratón adulto y mejoró la memoria de los ratones tratados con LPS (Khan et al., 2018).

Es necesario profundizar sobre el efecto de *S. elegans* sobre la EA y con ello elucidar el posible modo de acción.

CONCLUSIONES:

1. Los productos obtenidos por separación química de la especie *S. elegans* (FAcOEt, R5, R6 y AR) ejercen efecto neuroprotector al mantener la integridad de la barrera hematoencefálica.
2. FAcOEt y el AR aislado de la fracción actúan como nootrópicos contra el deterioro cognitivo inducido por LPS
3. FAcOEt, R5 y AR son tratamientos inmuno y neuroinmunomoduladores, al regular de manera diferenciada la concentración de citocinas pro- y anti-inflamatorias en cerebro y bazo de ratones con EA experimental
4. *S. elegans*, posee una riqueza metabólica y su fracción SeAcOEt posee principalmente AR, quercetina, rutina y derivados de luteolina.

PERSPECTIVAS

1. Realizar estudios de *docking* molecular, que permitan detectar blancos terapéuticos para los compuestos aislados e identificados de *S. elegans* y que están asociados a la patología de la EA, como la proteína beta-amiloide, tau, LRP3, enzimas β - y γ -secretasas.
2. Llevar a cabo un análisis de toxicología que permita descartar efectos dañinos a corto y largo plazo por la administración de *S. elegans*.

ANEXOS

Anexo 1. Componentes mayoritarios probables en las fracciones evaluadas en los modelos farmacológicos

Fracciones seleccionadas	Abreviatura	Componentes mayoritarios	Tiempo de retención (HPLC)
Extracto hidroalcohólico	EHA		8.615
			7.858

Fracción acetato de etilo	F. ACoEt	Ácido Rosmarínico	12.336
Reunión 5	R5	Metoxiluteolina	20.8
		Metoxiapigenina	25.5
		6-hidroxiluteolina o metoxilado	25.922
		Dimetoxiapigenina	26.1
Reunión 6-9	R6	6-hidroxiluteolina	13.303
		6-hidroxiluteolina o metoxilado	20.995
Reunión 13-15	R13	Ac. rosmarínico	12.336
Reunión 16-17	R17	Ac. rosmarínico	12.317
Reunión 21-22	R21	Ac rosmarínico	12.325
		Glucósido de quercetina	10.844
		Rutina	10.747

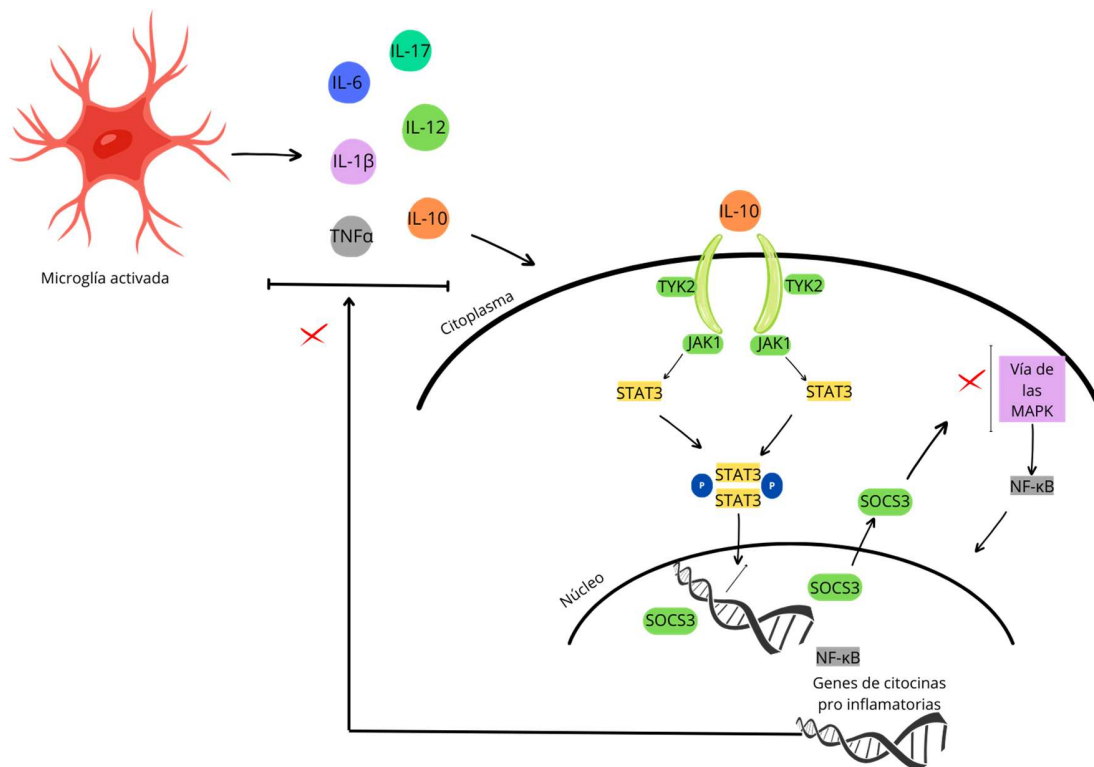


Figura 49. Esquema que ilustra la vía de señalización de IL-10. Al unirse a la citocina, las subunidades del receptor se unen a moléculas que provocan la transducción de señales en el citoplasma de la célula que exhibe el receptor funcional, lo que conduce a una señal que influye principalmente en la actividad de los genes implicados en la regulación de la respuesta inmunitaria. El STAT3 fosforilado forma homodímeros que se translocan al núcleo impulsando la expresión de genes sensibles a STAT3, que, entre otros, incluyen el supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS3). A través de la síntesis de novo de SOCS-3, IL-10 tiene la capacidad de inhibir la expresión de varios genes proinflamatorios. La IL-10 ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias, así como al prevenir la presentación de antígenos, bloqueando la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II y moléculas coestimulantes como CD80/CD86. Además, SOCS-3 inhibe la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la translocación de NF-κB al núcleo y la inducción asociada de la expresión de genes proinflamatorios. Finalmente, SOCS-3 media la inhibición de Jak1, lo que resulta en la inhibición por retroalimentación de la vía Jak1/Tyk2/STAT3. (Porro et al., 2020).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accame, M. E. C., Hernández-Agero, T. O., & Del Fresno, A. M. V. (2002). Salvia: Fitoquímica, farmacología y terapéutica. *Farmacia Profesional*, 16(7), 60–64.
- Albert-Cabrera, M. J., Martínez-Pérez, R., Gutiérrez-Ravelo, A., Hakim-Rodríguez, D., & Pérez-Davison, G. (2014). Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(3), 508–518.
- Al-Ghraiybah, N. F., Wang, J., Alkhalifa, A. E., Roberts, A. B., Raj, R., Yang, E., & Kaddoumi, A. (2022). Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10572. <https://doi.org/10.3390/ijms231810572>
- Archibaldo-Donoso, S., & Delgado, C. (2009). Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Chile*, 137(2), 289–295.
- Argueta, A., Cano, L., & Rodarte, M. (1994). *Atlas de la medicina tradicional mexicana* (Vols. 1–3). Instituto Nacional Indigenista.
- Bahena-Pérez, R. (2021). *Evaluación del efecto antineuroinflamatorio de Tagetes lucida en un modelo de daño inducido con lipopolisacárido* [Tesis de maestría, Universidad Autónoma del Estado de Morelos].
- Baldasquín-Cáceres, B. (2013). *Efecto de los compuestos fenólicos apigenina, catequinas del cacao, ácido rosmarínico y eriocitrina sobre la carcinogénesis oral inducida por DMBA en hámsters* [Proyecto de investigación].
- Barquín, P., & Zamora. (1991). *Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana*. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=salvia-elegans>
- Bedolla-García, B. Y. (2008). *Diversidad genética en Salvia elegans Vahl (Lamiaceae), poblaciones con potencial para restauración* [Tesis].
- Bekdash, R. A. (2021). The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1273. <https://doi.org/10.3390/ijms22031273>

- Berlin, B., et al. (1989). *Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana*. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=alucema>
- Búfalo, J., Cantrell, C. L., Jacob, M. R., Schrader, K. K., Tekwani, B. L., Kustova, T. S., & Boaro, C. S. (2016). Antimicrobial and antileishmanial activities of diterpenoids isolated from the roots of *Salvia deserta*. *Planta Medica*, 82(1–2), 131–137.
- Capasso, R., Izzo, A. A., Romussi, G., Capasso, F., De Tommasi, N., Bisio, A., & Mascolo, N. (2004). A secoisopimarane diterpenoid from *Salvia cinnabarina* inhibits rat urinary bladder contractility in vitro. *Planta Medica*, 70(2), 185–188.
- Castillo, A. Á., Alfaro, J. M. R., & Boza, A. S. (2020). Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica. *Revista Médica Sinergia*, 5(4), 1–16.
- Colín-Segundo, A. (2013). *Aislamiento y evaluación como inhibidores de la replicación de células tumorales de los componentes diterpénicos de Salvia candicans* [Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México].
- Corría-Milán, I. I., Maceo-Álvarez, L. M., & Ágil-Vázquez, E. J. (2021). Neurotransmisión en la enfermedad de Alzheimer: Efectos en la comunicación sináptica.
- Cuevas-Morales, C., Zavala-Ocampo, L. M., Miguel-Chávez, S., González-Trujano, M. E., Basurto-Peña, F. A., Muñoz-Ocoto, V., & Aguirre-Hernández, E. (2022). Pharmacological evaluation of the antinociceptive activity and phytochemical analysis of active extracts of *Salvia purpurea*. *Botanical Sciences*, 100(2), 383–396. <https://doi.org/10.17129/botsci.2903>
- Delacourte, A. (2002). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *EMC-Tratado de Medicina*, 6(4), 1–11.
- Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de práctica clínica. (2017). Secretaría de Salud, México.
- DrugBank. (2024). *DrugBank online*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB14580>

- Du, S. Y., Huang, H. F., Li, X. Q., Zhai, L. X., Zhu, Q. C., Zheng, K., et al. (2020). Anti-inflammatory properties of uvaol on DSS-induced colitis and LPS-stimulated macrophages. *Chinese Medicine*, 15, 43. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00325-4>
- Estévez-Sarmiento, S. (2016). *Citotoxicidad de la eupatorina en células leucémicas humanas* [Tesis doctoral].
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marín, M., et al. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: Estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología*, 33(1), 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.001>
- Fuente-Ordóñez, J. J. (2017). *Caracterización del efecto antioxidante del eritrodiol en HT29 e IEC18* [Tesis].
- Fuente-Rocha, D. (2017). Taupatía en la enfermedad de Alzheimer. *Medicina Interna de México*, 33(4), 543–556.
- García, S., Vázquez, R. M. C., Dávalos, E. M., Castillo, J. L., Silva, B. M., & Ortiz, A. D. J. V. (2009). Enfermedad de Alzheimer: Una panorámica desde su primera descripción hacia una perspectiva molecular. *Medicina Interna de México*, 25(4), 300–312.
- González-Cortázar, M., Salinas-Sánchez, D. O., Herrera-Ruiz, M., Román-Ramos, D. C., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, E., et al. (2022). Eupatorin and salvianidin-A, with antimicrobial and anti-inflammatory effects from *Salvia lavanduloides* leaves. *Plants*, 11(13), 1739. <https://doi.org/10.3390/plants11131739>
- González-Cortázar, M., Maldonado-Abarca, A. M., Jiménez-Ferrer, E., Marquina, S., Ventura-Zapata, E., Zamilpa, A., et al. (2013). Isosakuranetin-5-O-rutinoside: A new flavanone with antidepressant activity isolated from *Salvia elegans*. *Molecules*, 18(11), 13260–13270. <https://doi.org/10.3390/molecules181113260>
- Gra-Menéndez, S., Padrón-Pérez, N., & Llibre-Rodríguez, J. J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253–261.
- Gudoityte, E., Arandarcikaite, O., Mazeikiene, I., Bendokas, V., & Liobikas, J. (2021). Ursolic and oleanolic acids: Plant metabolites with neuroprotective potential.

International Journal of Molecular Sciences, 22(9), 4599.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094599>

- Gutiérrez-Román, A. S., Gonzalez-Cortazar, M., Trejo-Tapia, G., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., Sánchez-Mendoza, E., De la Cruz-Sánchez, N. G., & Jiménez-Ferrer, E. (2021). Angiotensin-converting enzyme inhibitors from *Salvia elegans*. *Natural Product Research*, 35(23), 5344–5349.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1758093>
- Hakan, T., Toklu, H. Z., Biber, N., Ozevren, H., Solakoglu, S., Demirturk, P., & Aker, F. V. (2010). Effect of COX-2 inhibitor meloxicam against traumatic brain injury-induced biochemical, histopathological changes and blood-brain barrier permeability. *Neurological Research*, 32(6), 629–635.
<https://doi.org/10.1179/016164109X12464612122731>
- Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., et al. (2021). The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 26(10), 5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>
- Heo, H. J., Cho, H. Y., Hong, B., Kim, H. K., Kim, E. K., Kim, B. G., & Shin, D. H. (2001). Protective effect of 4',5-dihydroxy-3',6,7-trimethoxyflavone from *Artemisia asiatica* against A β -induced oxidative stress in PC12 cells. *Amyloid*, 8(3), 194–201.
<https://doi.org/10.3109/13506120109149992>
- Herrera-Ruiz, M., García-Beltrán, Y., Mora, S., Díaz-Véliz, G., Viana, G. S. B., Tortoriello, J., & Ramírez, G. (2006). Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(1), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.02.003>
- Hillen, H. (2019). The beta amyloid dysfunction (BAD) hypothesis for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1154.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01154>
- Hung, M. D., & Fraguela, M. G. (2014). El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿Causa o consecuencia? *Neurología*, 29(8), 451–452.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.006>

- Informe Fundación Española de Enfermedades Neurológicas. (2006). *Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España*. Fundación Española de Enfermedades Neurológicas.
- Jaiswal, S., Anjum, M. M., Arya, D. K., Thakur, S., Pandey, P., Deepak, P., et al. (2024). Surface entrenched β -sitosterol niosomes for enhanced cardioprotective activity against isoproterenol induced cardiotoxicity in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 657, 123872. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123872>
- Jiménez-Ferrer, E., Badillo, F. H., González-Cortázar, M., Tortoriello, J., & Herrera-Ruiz, M. (2010). Antihypertensive activity of *Salvia elegans* (Lamiaceae): ACE inhibition and angiotensin II antagonism. *Journal of Ethnopharmacology*, 130(2), 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.007>
- Jiménez-Sierra, C. L., Sosa-Ramírez, J., Cortés-Calva, P., Solís-Cámara, A. B., Íñiguez-Dávalos, L. I., & Ortega-Rubio, A. (2014). México país megadiverso y la relevancia de las áreas naturales protegidas. *Investigación y Ciencia*, 60, 16–22.
- Kim, J. M., Lee, D. H., Kim, J. S., Lee, J. Y., Park, H. G., Kim, Y. J., et al. (2009). 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxyflavone inhibits the inflammatory effects induced by *Bacteroides fragilis* enterotoxin via dissociating the complex of heat shock protein 90 and I κ B α and I κ B kinase- γ in intestinal epithelial cell culture. *Clinical and Experimental Immunology*, 155(3), 541–551. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03835.x>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, 17(3), 157–172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- Li, L., Zeng, Z., & Cai, G. (2011). Comparison of neoeriocitrin and naringin on proliferation and osteogenic differentiation in MC3T3-E1 cells. *Phytomedicine*, 18(11), 985–989. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.02.017>

- Llibre-Rodríguez, J. J., Gutiérrez-Herrera, R., & Guerra-Hernández, M. A. (2022). Enfermedad de Alzheimer: Actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 21(3).
- López-Locanto, Ó. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*, 37(2), 61–67.
- Martínez-Díaz, J. A. (2021). *Efecto del citalopram, nimesulida y resveratrol sobre la hiperfosforilación de la proteína tau y la expresión de la proteína precursora de β -amiloide bajo acción de LPS en células C6* [Tesis de maestría].
- Martínez-Gordillo, M., Bedolla-García, B. Y., Cornejo-Tenorio, G., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M. del R., González-Gallegos, J. G., Lara-Cabrera, S., & Zamudio, S. (2017). Lamiaceae de México. *Botanical Sciences*, 95(4), 780–806. <https://doi.org/10.17129/botsci.1879>
- Martínez-Hernández, G. B., Jiménez-Ferrer, E., González-Cortázar, M., Zamilpa, A., Monterrosas-Brisson, N., & Herrera-Ruiz, M. (2024). *Salvia elegans* counteracting metabolic syndrome and depression in mice on a high-fat diet. *Molecules*, 29(17), 4070. <https://doi.org/10.3390/molecules29174070>
- Martínez-Tapia, J., Estrada-Rojo, R., Hernández-Chávez, A. F., Barajas-Martínez, A., Islas-Escoto, A., Navarro, S., & Chavarría, A. (2018). Neuroinflamación: El ying-yang de la neuroinmunología. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 61(5), 20–32.
- Medrano-Jiménez, E., Jiménez-Ferrer-Carrillo, I., Pedraza-Escalona, M., Ramírez-Serrano, C. E., Álvarez-Arellano, L., Cortés-Mendoza, J., et al. (2019). *Malva parviflora* extract ameliorates the deleterious effects of a high-fat diet on the cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer's disease by restoring microglial function via a PPAR- γ -dependent mechanism. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1515-3>
- Merino, E. N., Sendin, M. C., & Osorio, J. V. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(72), 4306–4315.

- Mokhtari, K. (2014). *Caracterización de los efectos antioxidantes y proliferativos del ácido maslínico en diferentes líneas tumorales* [Tesis doctoral, Universidad de Granada].
- Morales, I., Farías, G., & Maccioni, R. B. (2010). La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 48(1), 49–57. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272010000200006>
- Morones-Alba, J. D., Macías-Hernández, S. I., & Villanueva-López, G. C. (2016). Efecto antiinflamatorio del ácido cafeico sobre la pulpitis en un modelo experimental en cobayos. *Revista ADM*, 73(5), 224–230.
- Narváez, J. P., & Rebolledo, F. A. (2004). Alzheimer's disease: Clinical, diagnosis and neuropathology studies. *Plasticidad y Restauración Neurológica*, 3(1–2), 95–105.
- National Institute on Aging. (2023). *¿Qué causa la enfermedad de Alzheimer?* <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/causa-enfermedad-alzheimer>
- Ortiz, G. O. C., Cordero, W. D. J. A., & Morales, R. R. (2017). Médicos tradicionales mayas y el uso de plantas medicinales: Un conocimiento cultural que continúa vigente en el municipio de Tzucacab, Yucatán, México. *Teoría y Praxis*, 21, 67–89.
- Ortiz-Mendoza, N., Zavala-Ocampo, L. M., Martínez-Gordillo, M. J., González-Trujano, M. E., Basurto-Peña, F. A., Bazany-Rodríguez, I. J., Rivera-Chávez, J. A., Dorazco-González, A., & Aguirre-Hernández, E. (2020). Antinociceptive and anxiolytic effects of a neoclerodane diterpene from aerial parts of *Salvia semiatrata*. [Completar revista, volumen y páginas].
- Othman, M. Z., Hassan, Z., & Che Has, A. T. (2022). Morris water maze: A versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. *Experimental Animals*, 71(3), 264–280. <https://doi.org/10.1538/expanim.21-0120>
- Palacios-Villatoro, M. C. (2004). *Inhibición del crecimiento de Gardnerella vaginalis por seis plantas de uso medicinal de la flora suroccidental guatemalteca* [Tesis, Universidad de San Carlos de Guatemala].
- Pereira, O. R., Catarino, M. D., Afonso, A. F., Silva, A. M., & Cardoso, S. M. (2018). Decoctions of *Salvia elegans*, *Salvia greggii*, and *Salvia officinalis*: Antioxidant

activities and inhibition of carbohydrate and lipid metabolic enzymes. *Molecules*, 23(12), 3169. <https://doi.org/10.3390/molecules23123169>

- Pérez-Martínez, D. A., & Puente-Muñoz, A. I. (2020). Bacterias, endotoxinas y neuroinflamación crónica: ¿Una etiopatogenia para la enfermedad de Alzheimer? *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 29(1), 137–144.
- Portela-Romero, M., Pombo-Romero, J., Bugarín-González, R., Tasende-Souto, M., & Represa-Veiga, S. (2005). Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. *Revista Española de Salud Pública*, 79(6), 665–672.
- Richetti, S. K., Blank, M., Capiotti, K. M., Piato, A. L., Bogo, M. R., Vianna, M. R., & Bonan, C. D. (2011). Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.09.027>
- Ríos-Cuadrado, C. (2023). *El rol de la neuroinflamación mediada por activación microglial en la enfermedad de Alzheimer* [Trabajo final de máster, Universitat Oberta de Catalunya]. Repositori Institucional O2. <https://openaccess.uoc.edu/handle/10609/147997>
- Rolland, Y., Van Kan, G. A., & Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: From prevention to therapeutic perspectives. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(6), 390–405. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2008.02.007>
- Romano, M. F., Nissen, M. D., Del Huerto-Paredes, N. M., & Parquet, C. A. (2007). Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, 175, 9–12.
- Romero-Estrada, A., Boto, A., González-Christen, J., Romero-Estudillo, I., Garduño-Ramírez, M. L., Razo-Hernández, R. S., & Álvarez, L. (2022). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking study of 3-amino and 3-hydroxy-seco A derivatives of α -amyrin and 3-epilupeol as inhibitors of COX-2 activity and NF- κ B activation. *Journal of Natural Products*, 85(4), 787–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c01067>

- Salas-Castillo, S., & Fornaguera-Trías, J. (2013). Enfermedad de Alzheimer: Modelos animales como una alternativa para entender la patología y buscar estrategias terapéuticas más exitosas. *Actualidades en Psicología*, 26(113), 44–58.
- Sasaguri, H., Nilsson, P., Hashimoto, S., Nagata, K., Saito, T., De Strooper, B., Hardy, J., Vassar, R., Winblad, B., & Saido, T. C. (2017). APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *The EMBO Journal*, 36(17), 2473–2487. <https://doi.org/10.15252/emboj.201797397>
- Secretaría de Salud. (2021). *Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores>
- Simunkova, M., Alwasel, S. H., Alhazza, I. M., Jomova, K., Kollar, V., Rusko, M., & Valko, M. (2019). Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Archives of Toxicology*, 93, 2491–2513. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02538-y>
- Ulrich, D. (2015). Amyloid- β impairs synaptic inhibition via GABAA receptor endocytosis. *Journal of Neuroscience*, 35(24), 9205–9210. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0950-15.2015>
- Vicens, P., Redolat, R., & Del Carmen-Carrasco, M. (2003). Aprendizaje espacial y laberinto de agua: Metodología y aplicaciones. *Psicothema*, 15(4), 539–544.
- World Health Organization. (2023). *Demencia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Yao, L., Xue, X., Yu, P., Ni, Y., & Chen, F. (2018). Evans blue dye: A revisit of its applications in biomedicine. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018, 7628037. <https://doi.org/10.1155/2018/7628037>
- Yu, Y., Weiss, M., & Wei, S.-G. (2024). Interleukin 17A contributes to blood-brain barrier disruption of hypothalamic paraventricular nucleus in rats with myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*, 13(3), e032533. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032533>
- Zhao, L., Wang, J.-L., Liu, R., Li, X.-X., Li, J.-F., & Zhang, L. (2013). Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of **Apigenin** in an

Alzheimer's disease mouse model. *Molecules*, 18(8), 9949–9965.
<https://doi.org/10.3390/molecules18089949>



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **"Evaluación de *Salvia elegans Vahl* sobre procesos fisiopatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer"**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Arlette Jaqueline Torres Figueroa. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Gabriela Rosas Salgado





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha:2026-05-27 14:17:07 | FIRMANTE

ZI96KFCzNDU4a/ECLaQg/iLX/tp+XvQH04Raw+HKnX2gThpL6n30fL69TRfgpN1xt3JNFM6obijE2/iXYE3AQsaabBbVanHuhB5sGY/M84EyiYI/7bNhbwx3DCs+3CDhRkg9HCDCj1WorLwROimUL8Ezh4g754Dhz5bZWleeskM4AgY3rexsKFAE4MRfthlrTbr8DC6RW9k6el32CDkdWVLcO5Pvt+w95eRXSyemSKX261OpHCLlryKOkxQIEfc4qZoi8GINAnB//llm48A2MqZNP4H2EpYKWAtYPAT+m5kPQbOji8qV/tXiUTf5rzH6N8JTzSr+wLmmJiCenCKA==

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



ZprBHLntJ

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/hCRuDASiBjV98A6iJhRCBGEHQ9cRlj1J>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **"Evaluación de *Salvia elegans Vahl* sobre procesos fisiopatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer"**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Arlette Jaqueline Torres Figueroa. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Mario Ernesto Cruz Muñoz





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

MARIO ERNESTO CRUZ MUÑOZ | Fecha:2026-05-27 14:03:12 | FIRMANTE

qBwhBbrxsphrEk4vbdTf4lrKlb/ulmULTTqsBnc/BghA06j7cJWlqd1jnttfutJ9YcMQIZCj0hpTX36HjUEgJLzo4t+sLUBgliSKVf3Bi5lGrIx5I3X7AQn8k00LMUbTYome9/JkhYra4fl4O
LRFawZpfs3QaYePbl1Hc5P42IaUQBOoE8yuo6jBLiCn3lZwiYNnwbOyyLhXW5CxQSYn59xdz2pdJ9chsRMqE3cyXrXpjP5e/LeTFykkOrtbjVwWPZuhyG+J1MfGalkIYSprreVwyov
9jX+ekrXyR+2fsgqAE+6yQ3iVyoZjjKH1VvW2/e0fadwwJ5VHglb8xQ==

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



A7xWqlr9a

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/x8BOMTjt0XWY9kN8tKUIX41wroRZezLm>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **"Evaluación de *Salvia elegans Vahl* sobre procesos fisiopatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer"**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Arlette Jaqueline Torres Figueroa. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Juan José Acevedo Fernández





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JUAN JOSE ACEVEDO FERNANDEZ | Fecha:2026-05-27 12:47:08 | FIRMANTE

tg2V//lw6mcDE6hL/1kGfdoPb6UoJMdGBrO7roCSLRInSar+jVKcuF5v7PIY6Pn1u5W8+2Z3VRAWb/13tnB3stkQ2241ujOeWE55ptrVtCmbAU/VMc7P8Gwo11iZjCe8dy1NHpEeilWJOiakRJHZvlaDmMoK3ALqZPE4EYsUFMI6YGRsEyLLqSo/C47VbaxTJed5mGtp2eloIorqIM0lyWexbnIORoP9j7u7j1bJSZVKL+0Hb0nkdT1YxmV6OEKLoJtjKeBCatKGVgL7qzm4eqQrgZINc077cZMz/U76krLwrYJ52RZSQ/DMz3L2NxADPSwrVtpQZNYG6i95YUQSnw==

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



7IRxm9JVf

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Mb7apbh5nrynbdqhdIR1fxGhSTxULhEB>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **"Evaluación de *Salvia elegans Vahl* sobre procesos fisiopatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer"**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Arlette Jaqueline Torres Figueroa. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Gerardo Joel Barrita Cruz





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GERARDO JOEL BARRITA CRUZ | Fecha:2026-05-27 22:40:02 | FIRMANTE

w9xT/4tJ4hkGZA13R/fu0oPOAGboJe7kmnTmUdtPJUsSz5PFpRul7MFo8UT1SiNeFpJ22vMtZRvZYySCuVQuRlaLPZ0JZuYWCvRQFGWYFIYrPjPJA567BKulqZERQ2IVmZ0W
V98vsE1DMQP6t0VNuyO7+Ny68tzM/ya+HvtuFLDjXGe2LRb21851JmS+e72r50WUCpjOcbRLbgjyHJF261ZMKMeOfxIDmVCXrAA51a8+2EbHPw5x/pUI87XSqjO5vC4tldELa3fW
h8EhU4syMRKxqLseZztdgkFYJxaQOfukDonwrkg2Os3LehsVK2Y2pjm+eZtEE5v2oW5Ss6W98A==

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



VltJDAQ5N

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/fWCP0YZP6ZVazl4jT1Lq7fcncIQX3iE6>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **"Evaluación de *Salvia elegans Vahl* sobre procesos fisiopatológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer"**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Arlette Jaqueline Torres Figueroa. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Maribel Lucila Herrera Ruiz





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

MARIBEL LUCILA HERRERA RUIZ | Fecha:2026-05-27 10:59:39 | FIRMANTE

Pc6h8CMTepfBP64iVcB0tiQvGSGYU7J0X8a1vh2KRqP/ultkeMQF+IDpxiVW2UF6LFMrUGmDt/ckVcHNdd2PU9B62lvOjR5hN4TfI4mgb3yaL84THgRxinITI+wKHUjN1+uN/0jZl/t6ndC01yTr8Jqob49iAro2HCNa2aWP5+ixy1RO5Tos3Q8+LRcnpKSQsvf7fy8hmJKzI7qn1lkOx0veb84qvhOsCvNSREf3qlq7UF24GjlXZWqkhCgnBvflFQ/WXXaGdKWxhgjZv4k6OyFavHqDxZSkio7sd0aw02CRiBVxrnnFrbokjT0Lk+TXngMTL3oCJHRSRpGw7HT5lg==

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



KER5hWQ7J

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/g72ILf8cem4E6EhNZMrKKd3G2cFk7i7k>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029