



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS**

Área Terminal de Bioquímica y Biología Molecular

Modelos in vivo e in vitro empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs)

**T E S I S
QUE PRESENTA:**

Leslie Laura Bonilla Avelar

**Para obtener el grado de
LICENCIADO EN CIENCIAS**

**DIRECTOR DE LA TESIS:
Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez**

**SINODALES:
Dra. Carmen Nina Pastor Colón
Dra. María Angélica Santana Calderón
Dra. María Eugenia Núñez Valdez
Dra. Valeri Domínguez Villegas**



El presente trabajo de tesis se desarrolló en el laboratorio 325 del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

ÍNDICE	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Planteamiento del Problema.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	10
3. ANTECEDENTES.....	11
3.1. Inflamación.....	11
3.1.1. Fases de la inflamación.....	11
3.1.2. División de la inflamación aguda y crónica.....	13
3.1.2.1. Inflamación aguda	13
3.1.2.2. Inflamación crónica.....	14
3.1.2.3 inflamación de bajo grado.....	15
3.2. Desarrollo de la inflamación con producción de prostaglandinas.....	17
3.2.1. Cascada del ácido araquidónico.....	17
3.3. Interleucinas.....	19
3.4. Tratamientos de la inflamación.....	21
3.4.1. Antiinflamatorios esteroideos.....	22
3.4.2. Antiinflamatorios no esteroideos.....	23
3.5. Antiinflamatorios de origen natural.....	26
3.5.1. Flavonoides.....	28
3.5.2. Tratamiento antiinflamatorio mediante aplicación tópica.....	30
3.6 Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT).....	31
3.6.1 Tipos de STT.....	32
3.6.1.1 Sistema transdérmico matricial.....	32
3.6.1.2. Sistema transdérmico reservorio.....	33
3.7. Modelos farmacológicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	36
3.7.1. Modelos <i>in vitro</i> para la determinación de compuestos antiinflamatorios.....	36

3.7.1.1. Método que implica la actividad de la enzima fosfolipasa A ₂	36
3.7.1.2. Ensayo de la enzima prostaglandina sintasa.....	37
3.7.1.3. El método de electroforesis por desplazamiento de movilidad.....	39
3.7.1.4. Ensayo inhibidor de la hialuronidasa.....	40
3.7.1.5. Estabilización de la prueba de membrana de glóbulos rojos humanos (CBRH).....	40
3.7.1.6. Células RAW 264.7 estimuladas con Lipopolisacarido (LPS)	41
3.7.1.7. Modelos <i>in vivo</i> para la determinación de compuestos antiinflamatorios.....	42
3.7.1.8. Inflamación con TPA.....	43
3.7.1.9. Inflamación con carragenina.....	44
3.7.1.10. Edema de pata inducido por histamina / 5-HT.....	44
3.7.1.11. Edema de oído inducido por oxazolona en ratones.....	45
3.7.1.12. El modelo de edema inducido por formalina.....	45
3.7.1.13. Granuloma inducido por gránulos de algodón...	46
3.7.1.14. Artritis inducida por colágeno (CIA).....	46
3.7.1.15. Artritis inducida por adyuvante completo de Freund (CFA).....	47
3.7.1.16. Modelo de pleuresía.....	47
4. JUSTIFICACIÓN.....	48
5. HIPÓTESIS.....	48
6. OBJETIVOS.....	49
6.1 Objetivo General.....	49
6.2 Objetivos particulares.....	49
7.METODOLOGÍA.....	50

7.1. Plataformas de búsqueda.....	50
7.2. Estrategia de búsqueda.....	52
8. RESULTADOS.....	53
8.1. Búsqueda en las diferentes plataformas.....	53
8.2. Selección de las plataformas.....	57
8.3. Descripción de la información más relevante encontrada sobre modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> para la determinación de la actividad anti-inflamatoria de flavonoides.....	58
8.4. Tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs).....	61
9. DISCUSIÓN.....	65
10. CONCLUSIONES.....	68
11. BIBLIOGRAFÍA.....	69

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Mecanismos de señalización en la biosíntesis de las Prostaglandinas.	18
Figura 2. Cortisol (tomada de tomada de Serleb10, Dreamstime.com).....	22
Figura 3. Estructura química de la Cortisona (tomada de Anton Lebedev 123rf.com), Metilprednisolona (tomada de M. Orduña Valls) y Dexametasona (tomada de Peter, Hermes, Dreamstime.com.....	23
Figura 4. Estructura de los compuestos antiinflamatorios no esteroideos	25
Figura 5. Estructura química de diferentes clases de flavonoides: a) flavonoide; b) flavonol; c) flavona; (tomada de Arteaga Almeida C. A. 2017).....	30
Figura 6. Sistema transdérmico reservorio (Allevato, 2007).....	32
Figura 7. Estructura básica de un sistema reservorio (Allevato, 2007).....	33
Figura 8. Estructuras de sistemas de liberación controlada (Suñé, 2016).....	34
Figura 9. Sugerencias de nuevas búsquedas sobre el tema Models <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> anti-inflammatory assays.....	53

Figura 10. Captura de pantalla del buscador DOAJ.....	55
Figura 11. Sugerencias de nuevas búsquedas sobre el tema Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System Scopus.....	56
Figura 12. Estructura química de luteolina.....	60
Figura 13. Estructura química de quercetina.....	66

LISTA DE TABLAS

Página

Tabla 1. Características principales de la inflamación aguda, crónica y de bajo grado (tomada de Douglas Laboratories, (2018).....	16
Tabla 2. Clasificación de las citoquinas según su acción proinflamatoria o antiinflamatoria. (tomada de Douglas Laboratories, 2018).....	21
Tabla 3. Clasificación de los AINEs según su estructura química.....	25
Tabla 4. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios de origen natural (tomada de Gómez Estrada Harold, 2011).....	27
Tabla 4. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios de origen natural (tomada de Gómez Estrada Harold, 2011). (Continuación).....	28
Tabla 5. Modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> empleados para la evaluación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides.....	58
Tabla 5 Modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> empleados para la evaluación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides (continuación).....	59
Tabla 6. Flavonoides estudiados <i>in vivo</i> y/o <i>in vitro</i> sobre su potencial antiinflamatorio.....	60
Tabla 7. Productos comerciales disponibles en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de la empresa © LTS Lohmann Therapie-Systeme AG.....	62
Tabla 8. Flavonoides en diferentes sistemas nanoestructurados.....	64

1. INTRODUCCIÓN

Para introducir una sustancia de origen natural o sintético en la práctica clínica habitual, con fines terapéuticos, se deben cumplir una serie de requisitos internacionalmente establecidos, los cuales avalan que dicha sustancia posee ese efecto farmacológico y que tiene una seguridad adecuada para su uso en humanos. Existen diferentes métodos para desarrollar medicamentos nuevos. Al comienzo, los productos naturales fueron la única fuente de fármacos; los alcaloides de la cincona (quinina y quinidina), efedrina, digoxina y reserpina se descubrieron mediante estudios químicos sistemáticos de remedios populares. Los antimicrobianos son otro ejemplo de la importancia de las fuentes naturales, pues por medio del muestreo sistemático de miles de suelos, se investigaron microorganismos productores de sustancias con actividad antimicrobiana y antifúngica. (Morón, F. J. y Levy, M. 2002)

Para realizar la investigación de nuevos compuestos, primeramente, se realizan los estudios preclínicos que consisten en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Los estudios *in vitro* son los más básicos; estos involucran experimentos en células o en partes de la célula, son experimentos más simples y baratos. *In vitro* viene del latín "en vidrio", lo cual significa que son hechos en cajas Petri o tubos de ensayo. Posteriormente, de los resultados de estudios *in vitro*, los científicos usualmente verifican los resultados en experimentos *in vivo* en organismos modelos, como los ratones. *In vivo* es latín para "en vida" lo cual significa que son hechos dentro del cuerpo de un organismo. Cuando muchos experimentos, publicados en jornales distintos y escritos por grupos diferentes, enseñan que una sustancia o tratamiento puede beneficiar a humanos, la sustancia/tratamiento pasa de la fase pre-clínica y puede ser usada. Los ensayos clínicos son experimentos que prueban el uso de medicamentos o prácticas en humanos. Estos usualmente toman alrededor de 10 años para completar y son muy costosos. (Emory University, 2021)

Los flavonoides son productos naturales obtenidos a partir de plantas, que cuentan con numerosas acciones biológicas y farmacológicas demostradas tanto *in vitro* e *in vivo*. Pueden regular la transcripción de NF-κB que es uno de los más importantes reguladores de la expresión genética proinflamatoria. La síntesis de citocinas como TNFα, IL1B, IL6 e IL8 es mediada directamente por NF-κB, así como la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Orlando Escárcega Ricardo, 2010), óxido nítrico sintasa inducible y muchas citocinas y quimiocinas, por lo cual los flavonoides se han considerado potenciales agentes antiinflamatorios.

Sistemas terapéuticos transdérmicos

Los sistemas terapéuticos transdérmicos antiinflamatorios para el tratamiento de artrosis, por otra parte, ya han sido probados por más de cinco mil pacientes. Son una opción efectiva para el tratamiento de esa enfermedad. Liberan el medicamento con el mismo efecto que los comprimidos, pero sin las molestias gástricas de estos. En este contexto, aproximadamente tres meses atrás, el laboratorio Beta presentó los parches antiinflamatorios y analgésicos de diclofenaco (OXA SAT®), que, a partir de la liberación progresiva de esta droga a través de la piel, logran actividad sistémica, es decir, a distancia del sitio de aplicación. Entre las principales ventajas de este producto, cuyo nombre completo es OXA Sistemas de Administración Transdermal (OXA SAT®), se encuentra la posibilidad de reducir la dosis diaria del principio activo, evitando, además, las molestias gástricas de las formas orales que producen los Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs). El parche debe ser colocado en una zona de poco vello y removido cada 24 ó 48 horas. El diclofenaco es, dentro de su categoría, uno de los antiinflamatorios más efectivos, destacó el doctor Antonio Catalán Pellet, médico reumatólogo, jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Rivadavia, al ser consultado acerca de los resultados de las primeras experiencias con esta medicación destinada no sólo al tratamiento de la artrosis, sino también de otros procesos reumáticos crónicos. (Infobae 2019)

En el presente proyecto de tesis se describirán los modelos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* más frecuentemente empleados en la búsqueda de nuevos flavonoides antiinflamatorios y la tendencia a su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

1.1. Planteamiento del Problema

El estudio de la actividad antiinflamatoria implica el desarrollo de diferentes modelos biológicos tanto *in vitro* como *in vivo*, que imiten o provoquen la producción o liberación de los mediadores bioquímicos de la inflamación y el seguimiento de la respuesta de estos bioquímicos a los compuestos de prueba. En este caso se considera a los flavonoides como candidatos antiinflamatorios. En el presente trabajo de tesis se busca recopilar los modelos de estudio *in vitro* e *in vivo* para evaluar la actividad antiinflamatoria de extractos de plantas y flavonoides. Esta revisión permitirá identificar cuales modelos enzimáticos *in vitro* son más frecuentemente empleados, y también qué modelos *in vivo* se usan para apoyar las investigaciones al respecto. Esto permitirá elegir el método de ensayo adecuado en términos de sensibilidad, fiabilidad, duración de la prueba y las tendencias hacia su aplicación en sistemas terapéuticos transdérmicos.

2. MARCO TEÓRICO

La inflamación es una respuesta del sistema inmunitario para proteger el organismo de infección y lesiones. Su finalidad es localizar y eliminar el tejido dañado para que el cuerpo pueda empezar a recuperarse. Esto lo consiguen los pacientes con diferentes tratamientos antiinflamatorios que se encuentran en el mercado como son pomadas, geles, tabletas o parches transdérmicos.

Los antiinflamatorios se dividen en dos tipos: los esteroides y los no esteroideos (AINES); estos últimos son los más utilizados para el tratamiento de la inflamación aguda o crónica. Entre ellos se encuentran el ibuprofeno, indometacina y diclofenaco sódico por mencionar algunos.

Por otra parte, la tendencia de la tecnología farmacéutica está encaminada a la aplicación de dispositivos transdérmicos (parches) que aparecieron en los años 70s tanto para la aplicación de anticonceptivos como analgésicos. Se busca encontrar si esta tendencia se encuentra dirigida a la liberación controlada de flavonoides en dispositivos transdérmicos aplicados en modelos antiinflamatorios *in vivo*.

3. ANTECEDENTES

3.1. Inflamación

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector y tiene como objetivo librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular, pero puede ser perjudicial, porque es la responsable de muchos síntomas y complicaciones de enfermedades, por ejemplo las reacciones de hipersensibilidad secundarias a picaduras de insectos, fármacos o sustancias tóxicas. También es responsable de algunas enfermedades crónicas como la artritis reumatoidea, la aterosclerosis y otras. (Colaboradores de EcuRed 2019). Se trata de una respuesta innata que se inicia rápidamente después de detectar la agresión y es fundamental para nuestra supervivencia, ya que no solo constituye una defensa frente a las agresiones, sino que también es clave para la reparación de los tejidos afectados (Carne Caelles junio 2017). Clásicamente la inflamación se ha considerado integrada por los cuatro signos de Celso: Calor, Rubor, Tumor y Dolor. Como veremos posteriormente, el calor y rubor se deben a las alteraciones vasculares que determinan una acumulación sanguínea en el foco. El tumor se produce por el edema y acúmulo de células inmunes, mientras que el dolor es producido por la actuación de determinados mediadores sobre las terminaciones nerviosas del dolor. (Bordés González, R. 2010)

3.1.1 Fases de la inflamación

De forma esquemática podemos dividir la inflamación en cinco etapas:

1. Liberación de mediadores. Son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos.

Aunque todos los tejidos al lesionarse van a liberar mediadores de la inflamación, la fuente principal de los mismos es el mastocito. Esta es una célula inmune inespecífica que también procede de la médula ósea, aunque los mecanismos de su diferenciación no son bien conocidos. El mastocito contiene en el citoplasma gránulos con mediadores de la inflamación preformados. Cuando se activa, libera estos factores, junto con otros de carácter lipídico que son sintetizados de novo. El mastocito se detecta en casi todos los tejidos, siendo localizado principalmente alrededor de los pequeños vasos, sobre los que actuarán los mediadores una vez liberados.

2. Efecto de los mediadores. Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.
3. Llegada de moléculas y células inmunes como los basófilos, neutrófilo Monocito y Macrófago al foco inflamatorio. Proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco.
4. Regulación del proceso inflamatorio. Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores tendentes a finalizar o equilibrar el proceso.
 1. inhibición de la liberación de mediadores.
 2. inhibición del mecanismo de regulación.
 3. Inhibición de la coagulación y la activación de los factores del complemento.
5. Reparación. Fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria. (Bordés González, R. 2010)

Cuando un tejido es dañado, sus células (mastocitos y basófilos) liberan histamina que produce la dilatación de los vasos sanguíneos y, por consiguiente, el aporte de grandes cantidades de sangre hacia el área afectada. Además, los tejidos

inflamados liberan líquido intracelular conocido como exudado inflamatorio, que puede acumularse infiltrando los tejidos y dificultando o imposibilitando el funcionamiento del órgano o de la región afectada. Esta inflamación puede ser aguda cuando presenta un periodo de hinchazón, dolor e incapacidad crecientes, que luego disminuyen en poco tiempo o crónica cuando se prolongan durante meses o años, presentando periodos de mayor o menor intensidad, de acuerdo con factores como la humedad, la dieta o el estado del propio sistema inmunitario. (Domínguez-Villegas, V. 2014)

3.1.2. División de la inflamación aguda y crónica

La clasificación de la inflamación se realiza tomando en cuenta el tiempo de duración, carácter del exudado, etiología, características morfológicas y localización. (Villalba Herrera Ericka Wendie 2014).

Los mediadores químicos muestran un papel crucial en el proceso inflamatorio que conduce a la respuesta inflamatoria. Los mastocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas se unen a los receptores específicos y hacen que los vasos sanguíneos permitan el paso de sustancias (permeabilidad vascular), contracción de la musculatura lisa, quimiotaxis de neutrófilos y diversas actividades enzimáticas. Mientras que los mediadores químicos como los leucotrienos, la histamina (aminas vasoactivas), las prostaglandinas, el factor de necrosis tumoral, las citocinas y las serotoninas son las que comúnmente causan la inflamación. (Shelar PA, Mishra A. 2020)

3.1.2.1. Inflamación aguda

La inflamación aguda es una respuesta rápida ante un agente agresor, que sirve para liberar mediadores de defensa del huésped - leucocitos y proteínas plasmáticas - en el sitio de la lesión. La inflamación aguda tiene tres componentes

mayores: alteraciones en el calibre vascular que dan lugar a un aumento en el flujo sanguíneo, cambios estructurales en la microvasculatura que permiten que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación y migración de los leucocitos desde la microcirculación, su acumulación en el foco de la lesión, y su activación para eliminar el agente ofensor. (I. Nogales Felipe 2008)

El proceso es regulado por sustancias que actúan directamente sobre las diferentes poblaciones celulares ubicadas en el entorno del área infectada o lesionada; estas sustancias son secretadas principalmente por mastocitos, basófilos, plaquetas, células fagocíticas y endoteliales. (Vega RGB 2008)

3.1.2.2. Inflamación crónica

La inflamación crónica puede considerarse una inflamación de duración prolongada (semanas, meses, o años) en la que la inflamación activa, la lesión hística y la resolución ocurren simultáneamente. La inflamación crónica muestra las características siguientes:

- Infiltración por células mononucleadas (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas).
- Destrucción hística de un tejido, provocada por las células inflamatorias.
- Reparación, que implica la proliferación de nuevos vasos (angiogenia) y fibrosis.

La inflamación crónica puede resultar de una inflamación aguda. Esta transición sucede cuando la respuesta aguda no puede resolverse, ya sea por la persistencia del agente nocivo o por una interferencia en el proceso normal de curación. (L. Trinidad Bueno, 2007).

3.1.2.3. Inflamación de bajo grado

Inflamación de bajo grado

La inflamación sistémica se caracteriza por la elevación en los niveles circulantes de citocinas inflamatorias; así como aumento en la infiltración de macrófagos en tejidos periféricos. Este escenario inflamatorio no induce lesión o pérdida de la funcionalidad en el tejido infiltrado, rasgo distintivo de un estado de inflamación sistémica de grado bajo. La inflamación sistémica de grado bajo posee una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el paciente con obesidad, por lo que este estado de alteración inmune también ha recibido el nombre de metainflamación. (José Israel León-Pedroza (2015))

Este cuadro de inflamación sistémica posee diferencias importantes con respecto a una respuesta inflamatoria clásica (tabla 1). En otras palabras, durante un cuadro de inflamación sistémica de grado bajo el tejido exhibe niveles altos de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas y, al mismo tiempo, no muestra alteraciones estructurales o pérdida en sus funciones primarias. Por otro lado, debido a su estrecha relación con el desarrollo de disfunciones cardiometabólicas en el paciente con obesidad, la inflamación sistémica de grado bajo ha recibido recientemente el nombre de metainflamación o inflamación metabólica. (José Israel León-Pedroza (2015))

Tabla 1. Características principales de la inflamación aguda, crónica y de bajo grado (tomada de Douglas Laboratories, (2018))

Tipo de inflamación	Inflamación aguda	Inflamación crónica	Inflamación de bajo grado
Causa	Patógenos, tejidos dañados	Fallas en resolución de inflamación aguda debido a patógenos no degradables, persistencia de cuerpos extraños o autoinmunidad	Alteraciones metabólicas, algunas infecciones crónicas
Principales células involucradas	Neutrófilos, monocitos, macrófagos; posteriormente linfocitos T	Monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, neutrófilos, fibroblastos	Monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, neutrófilos, adipocitos (si tejido adiposo está involucrado)
Principales mediadores	Aminas vasoactivas, eicosanoides, quimioquinas y citoquinas	Eicosanoides, quimioquinas, citoquinas, factores de crecimiento, ROS, enzimas hidrolíticas	Quimioquinas, citoquinas, adipoquinas (si tejido adiposo está involucrado), eicosanoides, ROS, enzimas hidrolíticas
Comienzo	Inmediato	Retardado	Retardado
Duración	Pocos días	Sin límite	Sin límite
Resultado	Resolución, formación de cicatriz, inflamación crónica	Destrucción persistente de tejidos, fibrosis, necrosis	Daño vascular, resistencia insulina, acumulación intracelular de lípidos

3.2. Desarrollo de la inflamación con producción de prostaglandinas

Entre los productos del ácido araquidónico, es importante considerar las prostaglandinas. Frente al daño que sufre el tejido, el nociceptor produce una respuesta de liberación de prostaglandinas, que a su vez liberan sustancia P, la que actuaría a nivel vascular, causando dilatación, aumento de la permeabilidad y producción de bradiquininas en esta zona. Además, esta sustancia causa degranulación de los mastocitos y liberación de histamina. Todo esto constituye el proceso inflamatorio. (Juan Carlos Terán, 2004).

3.2.1. Cascada del ácido araquidónico

Entre estos mediadores se encuentran mediadores derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF) y otros (óxido nítrico).

Como resultado de la activación de mastocitos, neutrófilos y macrófagos se produce la síntesis de mediadores derivados del ácido araquidónico (también llamados eicosanoides).

La cascada enzimática se inicia con la activación de la Fosfolipasa A2 fundamentalmente. Esta enzima actúa sobre los fosfolípidos de membranas (o cuerpos lipídicos) para producir ácido araquidónico. El ácido araquidónico es el precursor de mediadores lipídicos: la vía de la ciclooxigenasa, la vía de la lipooxigenasa y el factor activante de plaquetas. (Figura 1)

- La vía de la ciclooxigenasa lleva a la formación de endoperóxidos inestables como prostaglandinas H₂ y G₂ que son rápidamente convertidos en prostaciclina y prostaglandinas de las series D, E, F y a tromboxanos A₂ y B₂. La producción de un tipo de mediador depende del tipo de célula, por

ejemplo, la célula endotelial produce prostaciclina (PGI₂), las plaquetas tromboxano A₂ (TXA₂), los mastocitos PGD₂, el basófilo en cambio produce pequeñas cantidades de los productos de la ciclooxigenasa. La aspirina y agentes antiinflamatorios no esteroideos inhiben a la ciclooxigenasa.

- La vía de la lipoxigenasa. Por acción de la enzima 5' lipoxigenasa sobre el ácido araquidónico se forman los leucotrienos. El mastocito sintetiza LTC₄, LTD₄ y LTE₄. En general los LT se unen a receptores del músculo liso y producen severa broncoconstricción; en la piel producen eritema y edema de larga duración. Los LTC₄, D₄ y E₄ conforman lo que antiguamente se llamaba “sustancia de reacción lenta de anafilaxia” (SRS-A).
- Factor activador de plaquetas PAF. Este mediador es broncoconstrictor, aumenta la permeabilidad vascular y relaja la musculatura lisa vascular. (Dra. G de la Fuente, 2004)

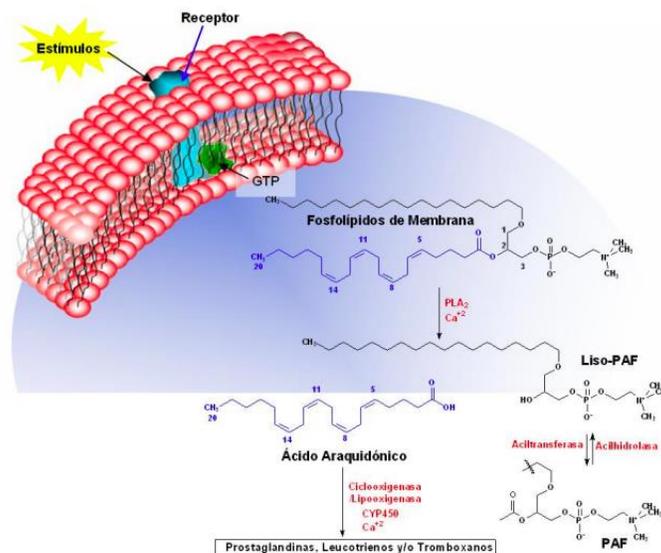


Figura 1. Mecanismos de señalización en la biosíntesis de las Prostaglandinas.

<https://www.redalyc.org/pdf/856/85618379003.pdf>

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico influyen en procesos biológicos, tales como la inflamación y la hemostasia. Se consideran hormonas de corto alcance que actúan localmente en el lugar donde se generan y después se degradan espontáneamente con rapidez o son destruidas por enzimas. Los eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico) son sintetizados a partir de este ácido por la acción de dos clases de enzimas: las ciclooxigenasas generan prostaglandinas y tromboxanos; las lipoxigenasas dan lugar a leucotrienos y lipoxinas. Las prostaglandinas inflamatorias y los leucotrienos son los siguientes:

- Prostaglandina I₂ y prostaglandina E₂, que causan vasodilatación.
 - La prostaglandina E₂ es hiperalgésica debido a que hace que la piel sea hipersensible a los estímulos dolorosos.
 - Tromboxano A₂, que causa vasoconstricción.
 - Leucotrienos C₄, D₄ y E₄, que incrementan la permeabilidad vascular y producen vasoconstricción.
 - Leucotrieno B₄, que es un potente agente quimiotáctico.
- Lipoxinas, que son reguladores endógenos negativos de la acción de los leucotrienos. (I. Nogales Felipe 2008)

3.3. Interleucinas

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular, producidas durante la respuesta inmune. Las citocinas pueden ser proinflamatorias o antiinflamatorias. Entre las principales citocinas proinflamatorias se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina uno (IL-1) e interleucina seis (IL-6). La mayoría de las citocinas son producidas por la activación de linfocitos y macrófagos.

TNF- α : La producción de esta citocina es estimulada por los PAMP (Pathogen-associated molecular pattern) y DAMP (damage-associated molecular

pattern), los TLR (Receptor Toll-like) pueden inducir la expresión del gen TNF, en parte por la activación del factor de transcripción NF- κ B.

IL-1: Existen dos formas de IL-1 llamadas IL-1 α e IL-1 β . La principal forma secretada es la IL-1 β . La transcripción de este gen es inducida por el TLR, que activa a la NF- κ B y AP-1. El TNF- α también puede estimular a los fagocitos a producir IL-1.

Estas citocinas inducen la expresión de moléculas de adherencia en el tejido endotelial. Participan en la síntesis de otras citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), eicosanoides y NO. Estas citocinas proinflamatorias son quimiotrayentes para los neutrófilos y los ayudan a adherirse a las células endoteliales para la migración, también estimulan la fagocitosis de los glóbulos blancos y la producción de prostaglandinas lipídicas inflamatorias como la (PGE2). (Arteaga Almeida C. A. 2017)

Se pueden clasificar en dos tipos dependiendo de su acción: proinflamatorias (tipo Th1) o antiinflamatorias (Th2) (tabla 2). Las citocinas proinflamatorias son importantes en la etapa inicial del proceso inflamatorio mientras que las antiinflamatorias son esenciales para la regulación y el término de la inflamación. El equilibrio entre ambos tipos de citocinas es el que lleva a una respuesta inflamatoria adecuada. (Douglas Laboratories, 2018)

Tabla 2. Clasificación de las citocinas según su acción proinflamatoria o antiinflamatoria. (tomada de Douglas Laboratories, 2018)

Citoquinas proinflamatorias (tipo Th1)	Citoquinas antiinflamatorias (tipo Th2)
Acción estimulante sobre el sistema inmunitario	Acción supresora sobre el sistema inmunitario
IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α , IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-10, TNF- β
<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la inflamación, comienzo de cascada inflamatoria • Importante en la reacción inmediata frente a estímulos potencialmente dañinos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la inflamación, disminución de la inflamación después de una reacción de defensa • Importante para completar la reacción inflamatoria

3.4. Tratamientos de la inflamación

Actualmente se usan tratamientos farmacológicos como corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos denominados (AINEs), que son usados en tratamientos agudos y crónicos, teniendo una buena eficacia. Sin embargo, los antiinflamatorios no esteroideos pueden ocasionar efectos cardiovasculares (hipertensión arterial, arteriosclerosis, trombosis, coagulación intravascular y cardiopatía) y gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, úlceras y obstrucciones gastrointestinales).

3.4.1. Antiinflamatorios esteroideos

Los antiinflamatorios esteroideos son los corticoides, hormonas producidas por la corteza adrenal o corticosteroides naturales pero también están las drogas sintéticas, equivalentes a las hormonas producidas por la corteza adrenal como son: prednisolona, dexametasona, betametasona estos son semisintéticos compuestos análogos estructurales de los corticosteroides naturales y en particular de los glucocorticoides. (Jorge Domínguez O. (2003)

A partir del esteroide natural cortisol (Fig. 2) se han obtenido numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades (Fig. 3).

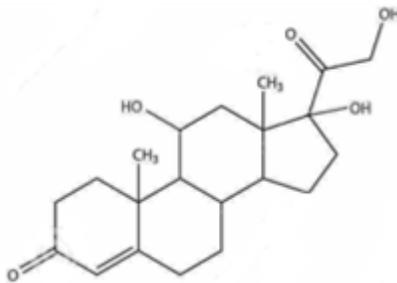
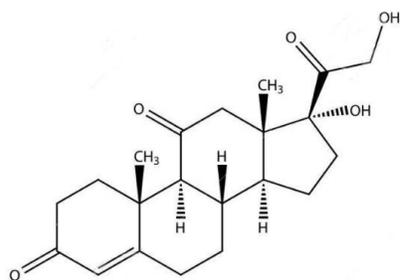
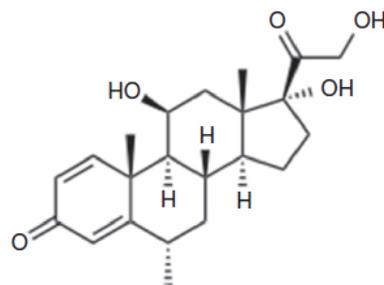


Figura 2. Cortisol (tomada de tomada de Serleb10, Dreamstime.com)

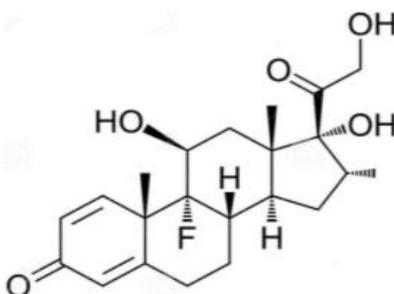
Los glucocorticoides, también denominados genéricamente corticoides, se encuentran en la actualidad dentro de los medicamentos de mayor uso para muchas enfermedades debido a su capacidad para ejercer efectos sobre casi todos los sistemas y a la diversidad de sus acciones. Se caracterizan fundamentalmente por poseer efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores.. (Antonio Hevia Alonso, 2015).



Cortisona



Metilprednisolona



Dexametasona

Figura 3. Estructura química de la Cortisona (tomada de Anton Lebedev 123rf.com), Metilprednisolona (tomada de M. Orduña Valls) y Dexametasona (tomada de Peter, Hermes, Dreamstime.com).

Estos derivados se administran por diversas vías; algunos por vía tópica, con acción local que mantiene su actividad antiinflamatoria y reduce su capacidad de difusión sistémica, lo que atenúa su perfil de toxicidad. (Jorge Domínguez O. (2003)

3.4.2. Antiinflamatorios no esteroideos

La respuesta inmunitaria se puede controlar mediante el uso de medicamentos u otras sustancias terapéuticas. La modulación de la respuesta inmune puede ser específica o inespecífica. El grupo de los antiinflamatorios se pueden clasificar en: fármacos esteroideos (SAID's) del inglés *Steroidal Anti-*

Inflammatory Drugs, antiinflamatorios no esteroideos AINE o (NSAID's) del inglés *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*, además algunos compuestos naturales presentan propiedades antiinflamatorias. (ARTEAGA ALMEIDA C. A. 2017)

Los AINES exhiben diferentes grados de efectos como: analgesia, acción antiinflamatoria y antipirética, actúan sobre la cascada del ácido araquidónico impidiendo la actividad de cicloxigenasa (COX), tanto en las enzimas COX 1 como COX-2. Algunos AINES también impiden la formación de lipoxigenasa. Al actuar sobre COX-1 y COX-2 impiden la formación de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Se prefiere la acción de AINES con acción selectiva para impedir la formación de COX-2, que produce las prostaglandinas inflamatorias lo que resulta en acción terapéutica. De la misma manera, es deseable que los AINES no impidan la formación de prostaglandinas protectoras al actuar sobre COX-1. Cuando lo hacen, se impide la formación de moco gástrico perdiendo su acción protectora contra el jugo gástrico (úlceras, vómito), hay daño renal y trastornos en la coagulación.

Según su estructura química, los AINE se clasifican en diversos grupos (tabla 3). Los AINEs coinciden en su mayoría en su estructura química; todos son sustancias que derivan de diferentes ácidos. Algunos, precisamente, tienen en ello un reto en cuanto a su seguridad, ya que su estructura o al menos el ácido del cual derivan, han sido relacionados con efectos secundarios y en particular gastrointestinales y renales. (Perea Martínez A, López Navarrete G, de la Osa Busto M, 2016). Este grupo ácido es importante para interactuar con una arginina en la entrada del sitio activo de las COX.

Tabla 3. Clasificación de los AINEs según su estructura química.

Grupo terapéutico	Fármaco
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina
Pirazolonas	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina
Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Oxicams y análogos	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Fenamatos	Acido mefenámico, meclofenamato
Inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

Los AINES tienen un efecto principalmente sintomático, reduciendo la inflamación por inhibición de las prostaglandinas. Algunos AINES inhiben el metabolismo del cartílago, disminuyendo la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos. A este tipo de AINES se les denomina “condrodestructores” entre los cuáles se encuentran; salicilatos, aspirina, ibuprofeno e indometacina (Figura 4) (Jorge Domínguez O. (2003.

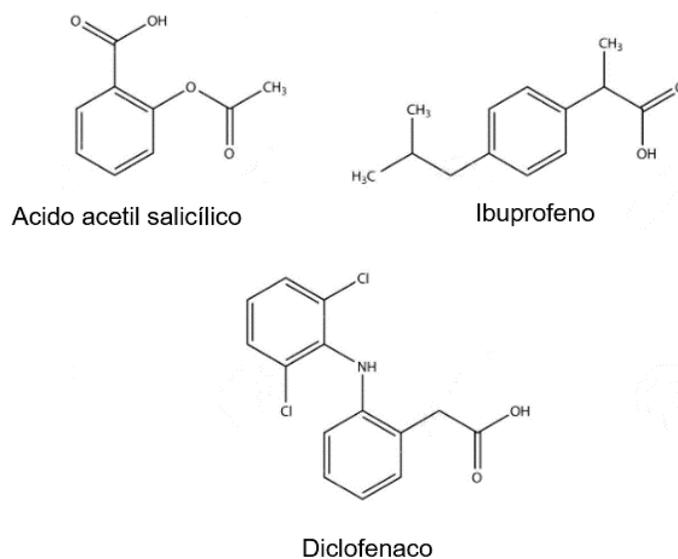


Figura 4. Estructura de los compuestos antiinflamatorios no esteroideos (tomada de [Anton Lebedev 123rf.com](http://AntonLebedev.com))

3.5. Antiinflamatorios de origen natural

Los productos naturales ofrecen una gran diversidad química única con la complejidad estructural y la potencia biológica. Ocupan una región complementaria en el campo de la química farmacéutica comparada con los compuestos de origen sintético. Además de que los productos naturales pueden ser utilizados como medicamentos o plantillas para la producción de medicamentos, también tienen una gran utilidad en el estudio de los blancos moleculares y fisiopatologías de diferentes enfermedades. Esto se ve reflejado en un mejor entendimiento de estos procesos. Un ejemplo fue la elucidación del mecanismo de acción antiinflamatorio del ácido acetilsalicílico, que llevó al descubrimiento de las isoenzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2. Esto a su vez permitió el desarrollo de nuevos medicamentos antiinflamatorios selectivos para COX-2, vistos anteriormente.

La incorporación y utilización de las plantas medicinales en el tratamiento de diversas reacciones inflamatorias, en particular el reumatismo, son prácticas comunes en la medicina tradicional. Hoy día es evidente que el interés por las sustancias antiinflamatorias de origen vegetal va en aumento, porque ofrecen en algunos casos ventajas en relación con los antiinflamatorios clásicos, como es la baja incidencia de efectos secundarios. (Gómez Estrada Harold, 2011).

Los estudios que evalúan la actividad antiinflamatoria de plantas y productos naturales se han fundamentado en modelos farmacológicos *in vivo* e *in vitro*. Se ha reportado que los terpenos, compuestos glicosilados, ginsenósidos, flavonoides (luteolina, quercetina, luteolina 7-glucósido, genistina, gerraniina, corilagina), lignanos (salvinina, calocedrina, pinorecsinol, lariciresinol glicósido), aislados de diferentes especies de plantas presentan una actividad antiinflamatoria significativa. Se ha comprobado que los flavonoides y triterpenos contribuyen con el efecto antiinflamatorio debido a inhibición de la prostaglandina sintetasa, reduciendo el nivel de prostaglandinas en el proceso inflamatorio. Los saponósidos (saponinas)

son heterósidos cuya quercetina puede ser esteroideal (hespirostano o furostano) o triterpénica (oleonano, ursano, damarano y otros); y se ha demostrado que las especies vegetales con saponinas y triterpenoides son antiinflamatorios. (Ramírez Rodríguez, M. I., Dranguet Aguilar, D., & Morales León, J. A. 2020).

En la siguiente (tabla. 4) se reportan las plantas medicinales con actividad antiinflamatoria y los metabolitos secundarios relacionados con esta actividad.

Tabla 4. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios de origen natural (tomada de Gómez Estrada Harold, 2011).

Especies vegetales Familia	Metabolitos secundarios	Actividad biológica	Referencias
<i>Aesculus hippocastanum</i> Hippocastanaceae	Aescina (mezcla de saponinas triterpénicas).	Actividad antiinflamatoria (Inhibir la actividad de PLA ₂ , antagonista del receptor 5-HT ₂).	Bhattaram <i>et al.</i> , 2002; Sirtori <i>et al.</i> , 2001.
<i>Allium sativum</i> L. Liliaceae	Extracto acuoso de los bulbos Compuestos fenólicos.	Actividad antioxidante Inhibición de moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias.	Bozin <i>et al.</i> , 2008; Rassoul <i>et al.</i> , 2006.
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. Liliaceae	Cristal (gel) Taninos y otras sustancias antioxidantes.	Inhibición de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β).	Habeeb <i>et al.</i> , 2007; León <i>et al.</i> , 1999; Vázquez <i>et al.</i> , 1996.
<i>Althaea officinalis</i> L. Malvaceae	Polisacáridos, polifenoles, sales minerales formadas por oligoelementos.	Actividad antioxidante.	Kardošová and Machová, 2006.
<i>Annona squamosa</i> L. Annonaceae	Flavonoides, compuestos fenólicos, terpenos, alcaloides, quinonas, cumarinas, antocianidina.	Actividad antiinflamatoria Modelo de analgesia por ácido acético Modelo de granuloma por algodón.	Victoria <i>et al.</i> , 2006.
<i>Aristolotelia chilensis</i> Mol. (Stuntz) Elaeocarpaceae	Los resultados muestran aquellas subfracciones ricas en compuestos fenólicos fueron bioactivas.	Actividad antiinflamatoria	Céspedes <i>et al.</i> , 2010.
<i>Berberis aquifolium</i> Parsh Berberidaceae	Inhibidor de la expresión de la enzima MMP-9 inducida por TPA y de IL-6	Actividad antiinflamatoria y actividad antioxidativa	Kim <i>et al.</i> , 2008.
<i>Brassica nigra</i> (L.) W.D.J. Koch. Brassicaceae	Sinigrina (sinigrósido o alilglucosinolato), mucilagos, derivados del fenilpropano, ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico y abundantes lípidos como los ácidos oleico, linoleico, linolénico y erúxico.	Acción altamente rubefaciente y revulsiva Actividad antiinflamatoria.	Guarrera, 2005.
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze. Theaceae	Extractos acuosos (<i>Black tea</i>) Compuestos fenólicos.	Actividad Antiinflamatoria vo frete al edema plantar inducido por carragenina Actividad antioxidante.	Nag Chaudhuri <i>et al.</i> , 2005; Rusak <i>et al.</i> , 2008.
<i>Capsicum annum</i> L. Solanaceae	Compuestos fenólicos, ácido ascórbico y carotenoides.	Antioxidante y antiinflamatoria.	Deepa <i>et al.</i> , 2007
<i>Cnidioscolus chayamansa</i> McVaugh. Euphorbiaceae	Compuestos fenólicos Glicosidos cianogenénicos	Actividad antioxidante y antiinflamatoria	Kuti and Konoru, 2004; 2006.
<i>Croton celtidifolius</i> Baill. <i>C. monnodorum</i> <i>C. cuneatus</i> Klotzsch. Euphorbiaceae	Flavonoides y proantocianidinas Extracto alcohólico Extracto acuoso.	Actividad antiinflamatorio y antioxidante.	Nardi <i>et al.</i> , 2007; Ortega <i>et al.</i> , 1996; Suárez <i>et al.</i> , 2006.

Tabla 4. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios de origen natural (tomada de Gómez Estrada Harold, 2011). (Continuación)

<i>Psidium guajava</i> L. Myrtaceae	Decocción de las hojas (Extracto acuoso) Extracto etanólico Compuestos fenólicos.	Antioxidantes, hepatoprotección, antialérgica, citotóxica, antidiabética y Antiinflamatoria.	Gutiérrez <i>et al.</i> , 2008. Patthamakanokporm <i>et al.</i> , 2008.
<i>Salix</i> sp (<i>S. alba</i> L., <i>S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill. <i>S. pentandra</i> L. y <i>S. fragilis</i> L.) Salicaceae	Extractos de <i>Salix</i> sp. Salicina o salicósido (glucósido de saligenina), salicortina, tremulacina y salirepósido.	Inhibidora de PGE ₂ y COX-2, TNF- α , IL-1 β , e IL-6, en monocitos LPS estimulados Actividad analgésica.	Fiebich and Chrusasik, 2004; Yunes <i>et al.</i> , 2005.
<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb. Bignoniaceae	Extracto acuoso, corteza interna de tallo.	Actividad antiinflamatoria.	Byeon <i>et al.</i> , 2008; Böhrer <i>et al.</i> , 2008.
<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook.f. Celastraceae	Diterpenoides (Triptolido)	Actividad antiinflamatoria Inhibición de citoquinas proinflamatorias (IL2, TNF- α) inhibición de la expresión de iNOS, COX-2.	Brinker <i>et al.</i> , 2007; Tao and Lipsky, 2000.
<i>Turnera ulmifolia</i> L. Turneraceae	Infusión liofilizada	Actividad antiinflamatoria (colitis) Actividad antioxidante	Galvez <i>et al.</i> , 2006.
<i>Ugni molinae</i> Turcz Myrtaceae	Extractos en hexano y diclorometano (Ácido 2 α -hidroxi pentacíclico triterpeno)	Actividad antiinflamatoria tópica (TPA)	Aguirre <i>et al.</i> , 2006.
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Rubiaceae	Extracto hidroetanólico de la corteza. Decocción de la corteza (Extracto acuoso).	Respuesta inflamatoria (factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina-6 (IL-6) y óxido nítrico (ON) evaluación in vitro e in vivo. Actividad inhibitoria de la expresión de TNF- α , NF- κ B.	Cheng <i>et al.</i> , 2007; Cisneros and Jayo, 2006; Fazio <i>et al.</i> , 2008; Hardin, 2007; Sandoval <i>et al.</i> , 1998; Setty and Sigal, 2005.
<i>Figuiera sylvatica</i> Klatt. Asteraceae	Lactonas sesquiterpénicas (Millerenólido).	Linfoproliferación, producción de NO y la capacidad fagocítica de los macrófagos/macrófagos humanos.	Dupuy <i>et al.</i> , 2008.
<i>Yucca schottigera</i> Roez l ex Ortgies Liliaceae	Saponinas esteroidales, compuestos fenólicos.	Actividad antiinflamatoria (Inhibición de la expresión de iNOS y NF- κ B)	Cheeke <i>et al.</i> , 2006
<i>Zea mays</i> L. Poaceae	El extracto acuoso (infusión).	Actividad diurética in vivo.	El-Ghorab <i>et al.</i> , 2007; Grases <i>et al.</i> 1993; Germosén-Robineau, 2005.

3.5.1. Flavonoides

Las plantas producen miles de compuestos fenólicos y polifenólicos como metabolitos secundarios. Entre las sustancias naturales con propiedades antiinflamatorias se encuentran los flavonoides, que son una subclase de polifenoles y son abundantes en la dieta humana. Son pigmentos naturales presentes en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas. (Arteaga Almeida C. A., 2017).

En la actualidad se han identificado alrededor de 5000 flavonoides diferentes. Presentan una estructura común C6-C3-C6 (Figura 5), que contiene dos anillos aromáticos unidos por una cadena de tres carbonos, normalmente organizada como un anillo heterocíclico oxigenado. (ARTEAGA ALMEIDA C. A. 2017).

Diversos estudios muestran sus efectos antiinflamatorios y el papel protector frente a enfermedades cardiovasculares, cáncer y otras patologías. (ARTEAGA ALMEIDA C. A. 2017).

Los flavonoides están asociados con un amplio espectro de efectos que promueven la salud y son un componente indispensable en una variedad de aplicaciones nutracéuticas, farmacéuticas, medicinales y cosméticas. Esto se debe a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas y anticancerígenas unidas a su capacidad para modular las funciones enzimáticas celulares clave. También se sabe que son potentes inhibidores de varias enzimas, como la xantina oxidasa (XO), ciclooxigenasa (COX), lipoxigenasa y fosfoinositido 3-quinasa. (Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. 2016).

La actividad de los flavonoides en la respuesta inflamatoria incluye 1: la inhibición de mediadores inflamatorios como las especies reactivas del oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (NO), 2: la regulación de la actividad de las enzimas inflamatorias, tales como las ciclooxigenasas (COXs) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), 3: la reducción de los niveles de producción y expresión de citocinas y 4: la modulación de factores de transcripción, tales como el factor nuclear kappa (NF- κ B) y la activación de la proteína (AP-1). Cuando la respuesta inflamatoria no está correctamente regulada, se produce un aumento de mediadores inflamatorios, que pueden facilitar la aparición de enfermedades crónicas, como, la artritis reumatoide, las enfermedades coronarias y el cáncer, entre otros. Existen pruebas que sugieren que las citocinas inflamatorias pueden utilizarse como dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. El desarrollo de fármacos antiinflamatorios eficaces y seguros debe ser una prioridad. Sin embargo, las terapias antiinflamatorias tradicionales esteroideas o no esteroideas no son suficientes o se asocian con demasiados efectos secundarios. En los últimos años, los flavonoides han atraído el interés de la

industria farmacéutica, debido a sus propiedades farmacológicas, probablemente por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios. (ARTEAGA ALMEIDA C. A. 2017)

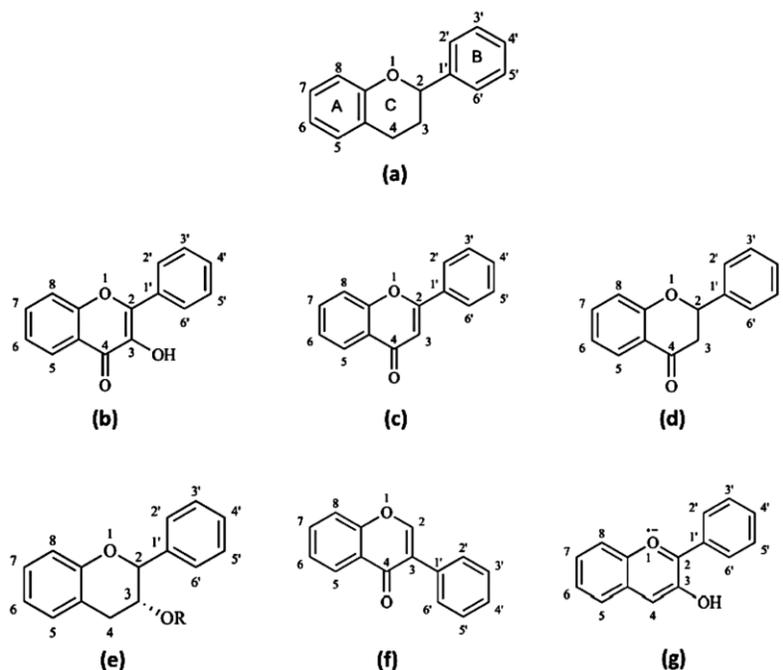


Figura 5. Estructura química de diferentes clases de flavonoides: a) flavonoide; b) flavanol; c) flavona; (tomada de Arteaga Almeida C. A. 2017)

3.5.2. Tratamiento antiinflamatorio mediante aplicación tópica

La mayor parte de la información sobre los flavonoides y la salud de la piel se relaciona con los efectos fotoprotectores de los polifenoles, catequinas y genisteína del té verde. Tanto la suplementación oral como la administración tópica de la subclase de flavanol en particular han demostrado efectos fotoprotectores en humanos. La experimentación con flavonoides aplicados tópicamente prueba típicamente compuestos purificados o extractos de plantas concentrados disueltos en solvente orgánico; aunque se muestran prometedores como agentes fotoprotectores, la administración es un problema que puede influir en la forma en que las formulaciones disponibles comercialmente penetran y funcionan en la piel humana. Los flavonoides ejercen una amplia gama de influencia debido a su

afinidad específica e inespecífica por una diversidad de proteínas. Aún se están investigando los mecanismos precisos por los cuales los flavonoides protegen la piel de los efectos dañinos de la UVR, pero hay evidencia de que los flavonoides bloquean físicamente la penetración de los rayos UV, influyen en la reparación del ADN, reducen el daño oxidativo, atenúan la respuesta inflamatoria, preservan la función inmunológica e inducen citoprotectores caminos.

3.6 Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT)

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos son dispositivos de liberación sostenida por lo cual suministran el agente activo (fármaco) a un tiempo controlado necesario para obtener concentraciones dentro del organismo en una cantidad necesaria (Allevato, 2007).

La administración tópica de fármacos con respuestas adversas, como intoxicación producida por la absorción se ha puesto en evidencia. De esta forma se ha generado una forma farmacéutica conocida como “Transdermal Therapeutic Systems” (TTS). Estos dispositivos han sido una innovación en los avances farmacéuticos ya que permite el control del fármaco, aplicándose sobre una superficie determinada en la piel, de las cuales las ventajas de estos nuevos dispositivos son:

- Liberación controlada del principio activo
- Niveles plasmáticos constantes y sostenidos
- Reducción del efecto del primer paso
- Posología correcta
- Posibilidad de eliminación del sistema de administración de una forma instantánea
- Reducción de frecuencia y magnitud
- Recomendable para sustancias de vida media y muy corta

- Menores disminuciones en variaciones inter e intrapacientes
- Comodidad

Así mismo existen inconvenientes de estos dispositivos de los cuales:

- Un número muy pequeño de fármacos son capaces de atravesar la piel a través de la absorción
- Reacciones alérgicas en la zona de aplicación (Suñé, S.F 2016).

3.6.1 Tipos de STT

Algunas formas de liberación controlada por administración tópica vía transdérmica como los STT se reportan de tres tipos; sistemas transdérmicos matriciales, sistema transdérmico reservorio y sistemas transdérmicos mixtos, como se puede observar en la figura 6 la conformación de un sistema transdérmico reservorio (Suñé, 2016).

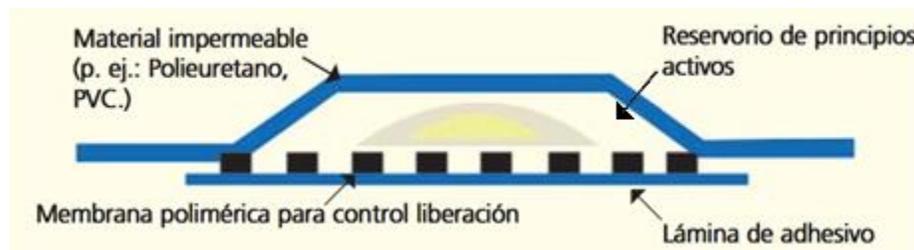


Figura 6. Sistema transdérmico reservorio (Allevato, 2007).

3.6.1.1 Sistema transdérmico matricial

Los sistemas terapéuticos transdérmicos matriciales están constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. De acuerdo con la composición del sistema la matriz polimérica, debe distinguirse entre dos sistemas como son los

sistemas homogéneos y los heterogéneos. El sistema homogéneo es no poroso además de ser constituido por una fase continua que difunde el soluto y el cual debe ser soluble, en esencia, estos sistemas tienden a ser de carácter hidrófobo e hidrogel. Por otra parte, los sistemas heterogéneos son de una matriz porosa, donde el proceso de liberación es dependiente del coeficiente de difusión de la solución (Allevato, 2007).

3.6.1.2. Sistema transdérmico reservorio

Los sistemas reservorios están constituidos por un reservorio de principio activo que a su vez está rodeado de una membrana polimérica encargada del proceso de difusión del fármaco. El sistema se encuentra diseñado por dos capas de difusión, la primera que se encuentra en el interior del reservorio, otra más que se encuentra en el exterior y a su vez son separadas por una membrana, como se observa en el modelo esquemático en la figura 7 (Allevato, 2007).

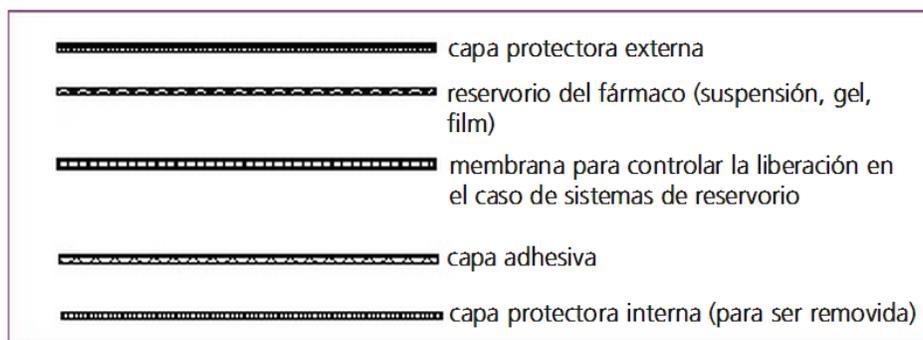


Figura 7. Estructura básica de un sistema reservorio (Allevato, 2007).

Los sistemas de liberación controlada son constituidos y diseñados respectivamente por los mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación, como se muestran en la figura 8 (Rabasco, 2001).

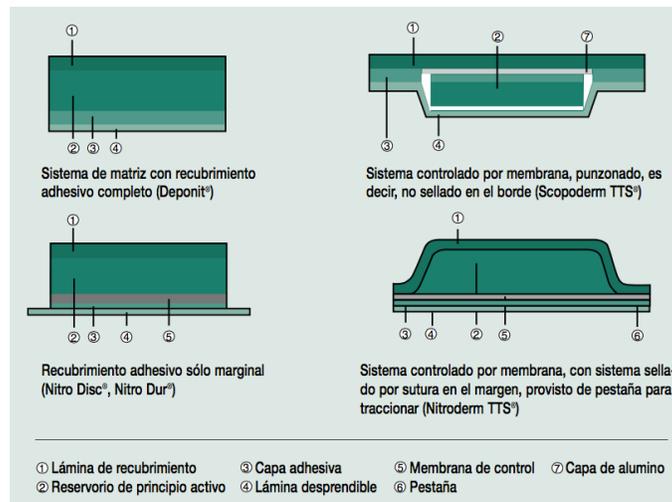


Figura 8. Estructuras de sistemas de liberación controlada (Suñé, 2016).

Los sistemas terapéuticos transdérmicos, a partir de todos sus componentes, pueden realizar la liberación controlada del principio activo, mencionando que el adhesivo empleado para cada tipo permite la liberación controlada en un periodo de tiempo amplio por lo que permite mayor tiempo de liberación y mejor disponibilidad de los principios activos.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) o parches transdérmicos son formas farmacéuticas cuya aplicación tópica permite la dosificación de los fármacos que vehiculan con una cesión continua, a una velocidad programada y durante un periodo de tiempo definido, de forma que se obtenga una acción sistémica o específica sobre un órgano o sistema determinado (Ramón Bonet, Antonieta Garrote. (2015). Existen varios tipos de sistemas transdérmicos, aunque los parches transdérmicos se pueden clasificar en dos grupos principales:

- **Sistemas reservorio.** El fármaco se mantiene dentro de un reservorio con una membrana de permeabilidad selectiva. La membrana controlará la liberación del fármaco y la difusión a través de la piel. El estrato córneo no es el factor limitante

de la penetración, la membrana creará un sistema de liberación controlado con una liberación de orden cero.

- **Sistemas matriciales.** Estos sistemas monolíticos están constituidos por un disco polimérico de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El polímero puede estar constituido por un entramado hidrofílico o hidrofóbico. La liberación es controlada mediante el entramado polimérico, de acuerdo con los excipientes involucrados en la formulación. (Morales, M^a E. Lara, C Gallardo, V. y Ruiz, M^aA. 2015).

- **Parches transdérmicos mixtos:** también denominados sistemas microreservorio, están provistos de múltiples reservorios incluidos en un polímero que permite su difusión. (Ramón Bonet, Antonieta Garrote. (2015)

De esta manera, la administración de fármacos a través de la piel con la finalidad de obtener un efecto sistémico ha conducido al desarrollo de unas formas farmacéuticas conocidas con la denominación de sistemas transdérmicos o TTS (“Transdermal Therapeutic Systems”). Estos modernos sistemas permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel. (Suñé Negre, JMa., 2016)

La administración de los principios activos vehiculados en los parches transdérmicos conlleva una primera difusión del fármaco desde el estrato córneo hasta la hipodermis y a partir de este punto ya está en disposición de incorporarse al torrente sanguíneo y ejercer una acción sistémica. Esta primera fase conlleva salvar las distintas estructuras que dispone la piel y que actúan como barrera para la penetración de cualquier tipo de sustancia ajena al organismo. Sin embargo, los

activos farmacéuticos pueden atravesar la piel por diferentes vías: intercelular (la más frecuente), transcelular, transfolicular y glandular (sudorípara y sebácea). Su grado de penetración estará en función del espesor del estrato córneo, siendo inversamente proporcional al mismo (Ley de Fick), así pues, las zonas cutáneas más finas responderán mejor a la terapia transdérmica. Otro componente fisiológico que condiciona la absorción es la presencia de folículos que actúan como shunts (derivaciones) de baja resistencia, favoreciendo el intercambio químico. (Bonet, R., Garrote, A. 2015)

3.7. Modelos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*

Los estudios realizados utilizando modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, son componentes críticos del esfuerzo para identificar el efecto de nuevos principios activos. Los modelos experimentales permiten la cuantificación exacta de los niveles de exposición, para eliminar muchas variables externas que pueden alterar la respuesta del principio activo y se utilizan para estudiar la patogenia de las dolencias y evaluar posibles fármacos antiinflamatorios para uso clínico. (Lajo Flores Robert Jimmy, 2018)

3.7.1. Modelos *in vitro* para la determinación de compuestos antiinflamatorios

Los experimentos *in vitro* son realizados en dispositivos de laboratorio, estos estudios son utilizados en pruebas farmacéuticas, permiten realizar análisis detallados y medir los efectos biológicos con mayor precisión en la creación de nuevos medicamentos.

3.7.1.1. Método que implica la actividad de la enzima fosfolipasa A₂

La fosfolipasa A₂, designada como PLA₂, es una enzima que escinde ácidos grasos (lipolítica) que cataliza la hidrólisis del enlace éster sn-2 en una serie de diferentes fosfolípidos. Es esencial para la liberación de ácido araquidónico (AA),

que es un precursor esencial en la síntesis de prostaglandinas. El ensayo de actividad antiinflamatoria que involucra esta enzima se basa en el hecho de que los fármacos que inhiben la actividad enzimática son capaces de detener la producción de mediadores inflamatorios. El ensayo se lleva a cabo como se informó anteriormente. La enzima se prepara a partir de bacterias y la preparación de la enzima se incuba a 37°C con alícuotas de 0,5 ml de eritrocitos resuspendidos en solución salina normal, cloruro de calcio 2 mM y los fármacos de prueba durante 1h. Posteriormente, la mezcla de reacción se centrifuga a 3000 x g durante 10 min, y la absorbancia del sobrenadante se determina espectrofotométricamente frente al blanco a 418nm. La enzima crea una fuga en la membrana de los eritrocitos, lo que hace que la hemoglobina salga al medio. Por tanto, la actividad enzimática se correlaciona con la cantidad de hemoglobina en el medio. La hemoglobina tiene λ_{\max} de 418nm. Un inhibidor conocido de la enzima, como la prednisolona es la más adecuada para el control positivo. (Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019).

3.7.1.2. Ensayo de la enzima prostaglandina sintasa

La prostaglandina sintasa, también conocida como ciclooxigenasa (COX), es la principal enzima implicada en la conversión de AA en prostaglandina H₂, que es el intermediario en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Según informes anteriores, la prostaglandina sintasa se aísla de la vesícula seminal de buey. El ensayo se basa en la formación de prostaglandina (PGB) (λ_{\max} 278 nm) a partir de prostaglandina, PGE₂, en el tratamiento con álcali concentrado. El procedimiento implica la incubación del sustrato (0,5 mL AA) con la mezcla de reacción (que contiene la enzima) a 37°C durante 2 min. La mezcla de reacción está compuesta por 1,5ml de solución de cofactor (hidroquinona 33 mM, glutatión 21mM, hemoglobina 40 nm, 0,3 ml de tampón y 8mg de la preparación enzimática). Después de 2 min. Se añaden 1,5 ml de ácido cítrico 0,2 M para apagar la reacción. La mezcla se extrae con 10ml de acetato de etilo y se centrifuga a 2500 xg durante

10 min. El sobrenadante se concentra bajo una corriente de nitrógeno gaseoso y el extracto seco se disuelve en 2 ml de metanol. Después, la solución metanólica se mezcla con 0,5 ml de hidróxido de potasio 3 M. La solución y la mezcla se dejan reposar durante 15 minutos para producir PGB. La absorbancia de las pruebas frente al blanco se lee a 278 nm en un espectrofotómetro. La actividad enzimática se determina utilizando la siguiente relación:

$$\frac{\text{Unit g}^{-1} \text{ enzyme}}{\text{preparation}} = \frac{\text{Abs}_{278} \text{ min}^{-1} \times 10 \times 2.5 \times 1000}{25.6 \times 9 \times \text{mg}_{\text{enzyme}} \text{ test}^{-1}}$$

Ecuación 1 (Tomada de Eze, F.2019).

De acuerdo con un método alternativo descrito anteriormente para el ensayo de COX-1, se preincuban 0.2 unidades de COX-1 a 37 °C con una mezcla compuesta de solución de muestra (10mL), de 0.1 M Tris (USB) - / HCl (190µl), L-adrenalina-D-tartrato de hidrógeno (18mM) y hematina (10 µM). Después de 5 min de preincubación, se añade AA 5 µM y la mezcla se incuba nuevamente durante 20 min. A continuación, se añade ácido fórmico al 10 % (10 µl) para detener la incubación. La concentración de PGE2 se determina mediante un inmunoensayo enzimático de PGE2. Para el ensayo de COX-2, la solución de muestra (10µL) se preincuba con 0.2 unidades de COX-2 y una mezcla compuesta de 190µL de 0.1 M Tris (USB)-HCl, 18 µM de L-adrenalina-D-tartrato de hidrógeno, ácido etilendiaminotetraacético Na₂ 10 µM (EDTA) y hematina 10 µM durante 5 min. A esto le sigue la adición de AA 5 µM y una incubación adicional a 37 °C durante 20 min. La incubación se termina mediante la adición de 10 ml de ácido fórmico al 10%. La concentración de PGE2 se determina usando un inmunoensayo enzimático de PGE2. La prostaglandina es citoprotectora. Por tanto, es probable que los inhibidores de prostaglandinas provoquen la erosión de la mucosa gástrica en los animales. Este modelo es versátil y las condiciones de incubación como el tiempo de reacción y la temperatura se pueden variar. Sin embargo, implica una técnica cara y de alto nivel. Además, el procedimiento de incubación y los pasos analíticos

son muy tediosos y requieren mucho tiempo. (Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019).

3.7.1.3. El método de electroforesis por desplazamiento de movilidad

El ensayo de desplazamiento de la movilidad electroforética es probablemente la más sofisticada, complicada y cara de todas las técnicas de estudio de la actividad antiinflamatoria. Evalúa la capacidad de los fármacos de prueba para inhibir NF- κ B. Se basa en la separación electroforética de una mezcla proteína-ADN o proteína-ARN.

Según el método de Aguilar, se mezclan diferentes concentraciones de los fármacos de prueba con células T Jurkat y se incuban durante 1 h. Posteriormente, las células se estimulan con 200 U/ml de factor de necrosis tumoral (TNF) α , una citocina implicada en la inflamación sistémica, seguido de la constitución de extractos celulares totales. La preparación de extractos está compuesta por un tampón detergente con alto contenido de sal (Totex: Hepes 20 mM, pH 7,9, cloruro de sodio 350mM, glicerol al 20 % (v / v), Nonidet P-40 al 1 % (p / v), 1 mM cloruro de magnesio, EDTA 0,5 mM, ácido egtazico 0,1 mM, ditioneitol 0,5mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo al 0,1% y aprotinina al 1%). Las células se extraen usando una centrífuga, se lavan en solución salina tamponada con fosfato y se reconstituyen en 4 volúmenes de células de tampón Totex. El fluido que contiene las células lisadas se incuba durante 30 min a 4 ° C seguido de centrifugación. Se mide el contenido de proteína del sobrenadante y se agregan cantidades equivalentes de proteína (10-20 μ g) a una mezcla de reacción compuesta como se informa. La inhibición de la activación de NF- κ , como función de la actividad antiinflamatoria, es indicada por la desaparición de este cambio. (Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019).

3.7.1.4. Ensayo inhibidor de la hialuronidasa

Las hialuronidasas son una familia de enzimas que catalizan la degradación del ácido hialurónico (HA). HA es un componente de la matriz extracelular de los tejidos conectivos y promueve la propagación de mediadores inflamatorios a través de estos tejidos. Contribuye a la patogenia de trastornos inflamatorios como reacciones alérgicas, migración de células cancerosas, inflamación y aumento de la permeabilidad vascular. Hialuronidasa lata ser ensayado espectrofotométricamente basado en la precipitación de HA con cloruro de cetilpiridinio. Esto forma la base para el cribado de alto rendimiento de los inhibidores de hialuronidasa. En una técnica reportada previamente, se incuban 800 U/ml de solución de la enzima y 0.40 mg / mL HA a 37 °C durante 1 h en presencia de las muestras de prueba y los controles. Después de la reacción enzimática, el sustrato no digerido (HA) se precipita con cloruro de cetilpiridinio y se determina espectrofotométricamente a 415 nm en función de la actividad enzimática. La actividad enzimática se mide controlando el porcentaje de sustrato HA no digerido en el precipitado leyendo la absorbancia a 415 nm después de la reacción enzimática.

El porcentaje de actividad enzimática se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ actividad enzimática} = \frac{A_0 - A_e}{A_0} \times 100\%$$

Donde A_0 = absorbancia de HA puro,

A_e = absorbancia de HA después de la acción enzimática.

(Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019).

3.7.1.5. Estabilización de la prueba de membrana de glóbulos rojos humanos (CBRH)

La inhibición de la hemólisis de la membrana HRBC inducida por el calor o la hipotonicidad se ha relacionado con la actividad antiinflamatoria. El procedimiento de ensayo, según informes anteriores, implica recolectar sangre entera fresca de

voluntarios sanos en tubos heparinizados, centrifugar a 3000 rpm durante 10 min y disolver los gránulos de sangre roja en un volumen de solución salina normal equivalente al sobrenadante. Se anota el volumen de la solución de glóbulos rojos obtenidos y se reconstituye como una suspensión al 40 % v / v en una solución tampón isotónica de pH 7,4 hecha de fosfato de sodio 10 mM. tampón que contiene 0,2 g de NaH₂PO₄, 1.15 g de Na₂HPO₄, y 9 g de NaCl en 1 dm³ de agua destilada.

El sobrenadante resuspendido se utiliza para el ensayo. Se preparan soluciones de las muestras de prueba en la solución tampón de fosfato isotónica y se añade la suspensión de glóbulos rojos (0.1ml) a cada par de tubos de ensayo que contienen las muestras de prueba y los controles y se mezclan suavemente. Uno de cada par se incuba durante aproximadamente 20 min a una temperatura de 54°C. El otro par se mantiene a -10 °C en un congelador durante 20 min. Posteriormente, los tubos se centrifugan a 1300x g durante 3 min y el contenido de hemoglobina del sobrenadante determinado espectrofotométricamente a 540nm. El % de inhibición de la hemólisis por las muestras de prueba, en función de la actividad antiinflamatoria, se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición de la hemólisis } \frac{A_2 - A_1}{A_3 - A_1} \times 100\%$$

Donde A₁ = absorbancia del fármaco problema (sin calentar),

A₂ = absorbancia del fármaco problema (calentado),

A₃ = absorbancia del control (calentado).

(Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019).

3.7.1.6. células RAW 264.7 estimuladas con Lipopolisacárido (LPS)

Las células RAW 264.7 son una línea celular de tipo macrófago derivada de ratones BALB / c. Por lo general, es el modelo de macrófagos de ratón de elección

para estudiar las reacciones celulares a los microbios y sus productos. El procedimiento de ensayo, según un informe anterior, implica el cultivo de macrófagos RAW 264.7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco mezclado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %, 100 unidades / ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 4,5 mg/ml. mL de l-glutamina y 4,5 mg / mL de solución de glucosa, e incubar las células a 37 °C en un ambiente húmedo compuesto de 5 % CO₂ y 95 % de aire. El porcentaje de viabilidad celular se determinó a colorimétricamente usando el MTT modelo de ensayo. Las células RAW264.7 se siembran a una concentración de 1×10^4 células / pocillo en placas de 96 pocillos. 2 h más tarde, las muestras de prueba y los controles se agregan a las células y luego se incuban a 37 ° C con (LPS, 1 µg / mL) durante 18 h. Se añaden aproximadamente 20 µl de solución de MTT (5 mg / ml) a cada pocillo y las placas se incuban adicionalmente durante 4 ha 37°C. Los cristales de formazán formados en cada pocillo se disuelven en 200 µl de dimetilsulfóxido y se determinan colorimétricamente a 570 nm.

La producción de óxido de nitrógeno (NO) se determina preincubando los macrófagos RAW 264.7 (5×10^5 células / ml), colocando los macrófagos en placas de 48 pocillos durante 2 h, seguido de la adición de las muestras de prueba y los controles a las células y el tratamiento posterior con LPS. (1 µg / mL) a 37 °C durante 18 h. La cantidad de producción de NO, en función de la actividad antiinflamatoria, se cuantifica analizando la cantidad de nitrito en los sobrenadantes de cultivo utilizando el reactivo de Griess. La reacción de NO con oxígeno produce nitrito. (Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019).

3.7.1.7. Modelos *in vivo* para la determinación de compuestos antiinflamatorios

Los modelos experimentales permiten evaluar la actividad antiinflamatoria en modelos *in vivo* (Gómez Estrada Harold, 2011). Se utilizan modelos específicos para

buscar compuestos químicos en la naturaleza y también para estudiar el mecanismo por el cual estos muestran acción. Entre los modelos *in vivo* se encuentra la inflamación por TPA (12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato), inflamación con carragenina, edema de pata inducido por histamina / 5-HT, edema de oído inducido por oxazolona en ratones, edema inducido por formalina, granuloma inducido por gránulos de algodón, artritis inducida por colágeno (CIA), artritis inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) y el modelo de pleuresía, que son utilizados para evaluar la actividad y los mecanismos de inflamación mediante estos modelos animales y bioquímicos de inflamación.

3.7.1.8. Inflamación con TPA

La sobreexposición a la sustancia irritante 12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato (TPA) induce estrés oxidativo, inflamación cutánea e hiperplasia epidérmica porque aumenta la proliferación de queratinocitos y la producción del factor de necrosis tumoral alfa-citocina proinflamatorio (TNF- α) y la formación de leucotrienos (LTB₄), lo que resulta en un aumento de la permeabilidad vascular y la entrada de neutrófilos (Calou *et al*, 2008).

La aplicación de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) en ratones induce una reacción inflamatoria caracterizada por el aumento del grosor del área auricular de los ratones, la infiltración de células inflamatorias (leucocitos polimorfonucleares) y la hiperplasia epidérmica. (Stanley *et al*, 1991) Este modelo ha sido empleado para evaluar la eficacia antiinflamatoria de compuestos de origen natural y/o sintéticos los cuales podrán ser considerados potenciales agentes antiinflamatorios. Este compuesto tóxico (TPA) induce la liberación de interleucina (IL) -1 α de los queratinocitos y también de novo expresión genética de citoquinas. (Patil, *et al* 2019)

3.7.1.9. Inflamación con Carragenina

En el año 2007, Pastorello et al., demostraron que un compuesto de naturaleza triterpénica, el ácido 3-epi-ursólico (AeU), el cual es un epímero del carbono 3 (C-3) del ácido ursólico, aislado e identificado de las hojas de *Cestrum buxifolium* Kunth, inhibe de manera significativa el edema inducido por carragenina en pata de rata, a la una y tres horas posteriores a la inyección de carragenina, la administración del compuesto; presenta un porcentaje de inhibición de un 49.8 % a la primera hora y 54.4 % a la tercera hora, esta acción antiinflamatoria se compara con fenilbutazona en los mismos periodos, resultando con una magnitud similar cuyo efecto antiinflamatorio pudiera estar mediado principalmente por la inhibición de la enzima (PLA₂). (Pastorello et al., 2007).

3.7.1.10. Edema de pata inducido por histamina / 5-HT:

La histamina causa inflamación aguda y se usa para probar varios medicamentos antiinflamatorios. La histamina y la 5 HT actúan aumentando la permeabilidad vascular y actúan mediante la activación de prostaglandinas que producen inflamación. La administración de histamina estimula los receptores H₁, lo que provoca la contracción de las células endoteliales que rompen la barrera endotelial y, por lo tanto, dan como resultado un aumento del flujo sanguíneo en los espacios extracelulares, lo que da como resultado el desarrollo de edema. La histamina también secreta prostaglandinas y neuropéptidos, causa inflamación e hiperalgesia. De manera similar, la 5-HT también aumenta la permeabilidad vascular mediante la introducción de espacios endoteliales. (Shelar PA, Mishra A. 2020).

3.7.1.11. Edema de oído inducido por oxazolona en ratones

Es un modelo de hipersensibilidad de contacto retardada que permite la evaluación cuantitativa de la actividad antiinflamatoria tópica y sistémica de un compuesto después de la administración tópica. El desafío repetido con oxazolona aumentó el nivel de citocinas Th2 y disminuyó el de una citocina Th1 en la piel lesionada. Las citocinas Th2, especialmente IL-4, juegan un papel importante en el desarrollo de dermatitis en el presente modelo de ratón. (Rakesh K. Sindhu, Nirpesh Sood, Vishal Puri and Sandeep Arora 2017)

3.7.1.12. El modelo de edema inducido por formalina

Este método que involucra formalina como agente inflamatorio es apropiado para probar fármacos contra la inflamación crónica. La acción nociceptiva de la formalina se produce en dos fases. La fase inicial implica un componente neurogénico, mientras que la fase posterior implica una reacción mediada por tejidos. La fase inicial se atribuye a la descarga de histamina, 5-HT y quinina, mientras que la prostaglandina está implicada en la segunda fase. En este modelo, el edema se induce mediante una inyección subplantar de formalina al 2 % recién preparada (aproximadamente 20 µl) en la pata de la rata. La administración del fármaco se repite diariamente durante aproximadamente 6 días consecutivos y el volumen de la pata se determina cada vez 1 h después del tratamiento. El porcentaje de inhibiciones del edema se calcula como se describió anteriormente. La ventaja de este modelo es que ofrece un método para probar la actividad del fármaco en la inflamación de larga duración. Sin embargo, lleva mucho tiempo. (Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. 2019)

3.7.1.13. Granuloma inducido por gránulos de algodón

Este modelo se usa comúnmente para la evaluación de la inflamación crónica, ya que muestra eventos patológicos característicos similares a los que ocurren en la inflamación crónica. Este modelo se usa comúnmente para evaluar compuestos más nuevos. Muestra proliferación de fibroblastos, infiltración de monocitos, angiogénesis y exudación. La proliferación de macrófagos, neutrófilos y macrófagos junto con la multiplicación de vasos sanguíneos pequeños producen tejido granulomatoso que es una masa rojiza altamente vascularizada y este tejido granulomatoso es característico de la inflamación crónica. En este método, la bolita de algodón absorbe el líquido que afecta el peso húmedo del granuloma. El peso húmedo de la bolita de algodón está relacionado con el trasudado húmedo, mientras que el peso seco está relacionado con la formación de tejido granulomatoso. Para este modelo, los corticosteroides resultan efectivos ya que muestran su acción en la etapa proliferativa e inhiben la inflamación. (Shelar PA, Mishra A. 2020).

3.7.1.14. Artritis inducida por colágeno (CIA)

La artritis se induce mediante inyecciones intradérmicas de CII junto con un adyuvante. Con mayor frecuencia, se utiliza CII heteróloga de origen de pollo, bovino o rata para inducir la enfermedad. La CIA depende del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y se caracteriza por una inflamación articular erosiva mediada por células T y B. Sin embargo, la patogenia y el curso de la enfermedad varían notablemente, dependiendo de los antecedentes genéticos de los ratones y del origen de la CII utilizada para la inducción de la enfermedad. (Rakesh K. Sindhu, Nirpesh Sood, Vishal Puri and Sandeep Arora 2017)

3.7.1.15. Artritis inducida por adyuvante completo de Freund (CFA)

Este modelo muestra inflamación crónica donde en animales de experimentación causa hiperplasia sinovial, que incluye varios cambios sistémicos. La inflamación es el resultado de una enorme infiltración de leucocitos, aumento de los niveles de quimiocinas y citocinas junto con IL-1 β y TNF- α , destrucción de cartílago y hueso, la liberación de ROS también causa hinchazón y deformación. La inyección de CFA en la pata de la rata provoca inflamación de ligamentos y articulaciones. En la fase inicial de la inflamación del CFA se produce un edema que aumenta gradualmente y en dos semanas se mantiene constante. El efecto antiinflamatorio se estudió midiendo el edema de la pata inyectado y no inyectado junto con la estimación de antioxidantes, evaluaciones bioquímicas y hematológicas con estudio radiológico e histopatológico, puntuación visual de artritis, determinación del contenido de nitritos que ayuda a conocer los posibles mecanismos antiinflamatorio, así como los efectos analgésicos de los compuestos probados. (Shelar PA, Mishra A. 2020).

3.7.1.16. Modelo de pleuresía

En los animales de experimentación, la pleuresía es inducida por diferentes agentes inflamatorios como dextrano, compuesto 48/80, enzimas, carragenina y antígenos. Estos agentes provocan inflamación exudativa. La pleuresía inducida por carragenina provoca una inflamación aguda y se evalúan parámetros como la migración de leucocitos, el reventón de líquidos y diferentes parámetros bioquímicos. La evaluación cuantitativa de los exudados pleurales, la inhibición de la migración de leucocitos y el contenido de proteína total representa la respuesta antiinflamatoria aguda del fármaco de prueba. (Shelar PA, Mishra A. 2020).

4. JUSTIFICACIÓN

En la investigación de nuevos compuestos con actividad biológica, el uso de animales de experimentación ha permitido conocer más sobre la vida en general y sobre los seres humanos en particular, reconociendo que la utilización de seres vivos como sujetos de prueba es imprescindible en el escalamiento de nuevas sustancias con posible aplicación terapéutica en humanos. Con ello se responde a diferentes preguntas de investigación a partir de esta práctica como puede ser el metabolismo, el mecanismo de acción, los blancos terapéuticos, la toxicidad y los posibles efectos adversos. Los estudios *in vitro* por su parte favorecen el sentido fino de la investigación reconociendo especificidad sobre algún blanco terapéutico, o bien, posibles mutaciones a nivel celular, por ello son también imprescindibles en la investigación de nuevas moléculas con potencial terapéutico. La investigación de flavonoides ha ido en aumento por la alta versatilidad de su aplicación farmacológica y con el presente proyecto de tesis se espera contar con un compendio amplio de los modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs). Este último apartado se considera de importancia ya que en la actualidad la generación de las nuevas tendencias de aplicación de los fármacos busca favorecer a los pacientes en cuanto a la dosificación y la repetición de las tomas terapéuticas; por ello la búsqueda también de modelos *in vivo* para la aplicación de sistemas terapéuticos transdérmicos.

5. HIPOTESIS:

Con la búsqueda en diferentes plataformas de información disponibles en internet, será posible contar con información relevante de los modelos *in vivo* e *in vitro* empleados en la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en sistemas terapéuticos transdérmicos (STTs).

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL:

Buscar en diferentes plataformas de información los modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs).

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Realizar una búsqueda en internet para localizar las diferentes plataformas con perfil científico que permitan encontrar suficiente información científica sobre modelos *in vivo* e *in vitro* para la determinación de actividad antiinflamatoria y modelos *in vivo* para la aplicación de fármacos desde sistemas terapéuticos transdérmicos (STTs).

3. Identificar la plataforma de información que más favorece la búsqueda y entrega mejores reportes relacionados al tema de investigación.

3. Seleccionar la o las plataformas que permitan encontrar artículos científicos que presenten los modelos *in vivo* e *in vitro* que se han aplicado a la investigación de la actividad antiinflamatoria en donde se hayan investigado flavonoides y modelos *in vivo* para la aplicación de los mismos desde sistemas terapéuticos transdérmicos (STTs).

4. Describir la información más relevante encontrada sobre modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs).

7. METODOLOGÍA

7.1. Plataformas de búsqueda

Se emplearon los buscadores **Google**, **Google Académico** (Google Scholar), **Scopus**, **SciELO** Scientific Electronic Library Online (Biblioteca Científica Electrónica en Línea), **Redalyc**, DOAJ. La selección de estas plataformas se realizó considerando la cobertura con la que se cuenta en Latinoamérica reconociendo que se conocen más plataformas de búsqueda tales como **Dialnet**, **WorldWideScience.org**, **Scholarpedia**, Academia.edu, entre otras. <https://www.julianmarquina.es/16-buscadores-academicos-que-haran-que-te-olvides-de-google/>

Se empleó como buscador inicial **Google**, que es un motor de búsqueda en la web propiedad de Alphabet Inc. Es el motor de búsqueda más utilizado en la Web y recibe cientos de millones de consultas cada día a través de sus diferentes servicios. El objetivo principal del buscador de Google es buscar texto en las páginas web, en lugar de otro tipo de datos. Fue desarrollado originalmente por Larry Page y Sergey Brin en 1997.

Posteriormente, se realizó la búsqueda en las plataformas científicas encontradas a través del buscador Google como son: **Google Académico**, **Scopus**, **SciELO**, **Redalyc**, DOAJ.

Google Académico es un buscador especializado que permite localizar documentos de carácter académico como artículos, tesis, libros, patentes, materiales de congresos y resúmenes de fuentes diversas como editoriales universitarias, asociaciones profesionales, repositorios de preprints, universidades y otras organizaciones académicas. Los resultados aparecen ordenados

considerando el texto completo, el número de citas recibidas, el autor, la publicación fuente, etc.

<https://www.ehu.eus/documents/1738121/1751702/GuiaGoogleCompleta-es.pdf>

Scopus es la mayor base de datos de resúmenes y citas de literatura revisada por pares: revistas científicas, libros y actas de congresos. Scopus, que ofrece una descripción general completa de la producción de investigación mundial en los campos de la ciencia, la tecnología, la medicina, las ciencias sociales y las artes y las humanidades, presenta herramientas inteligentes para rastrear, analizar y visualizar la investigación.

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/15534/supporthub/scopus/#tips

SciELO es un sitio que implementa una biblioteca electrónica, que proporcione acceso completo a una colección de revistas, una colección de números de revistas individuales, así como al texto completo de los artículos. El acceso tanto a las revistas como a los artículos se puede realizar usando índices y formularios de búsqueda. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?lng=es>

Redalyc es un sistema de indización que integra a su índice las revistas de alta calidad científica y editorial de la región, después de 16 años de dar visibilidad y apoyar en la consolidación de las revistas, ahora integra de manera exclusiva a las que comparten el modelo de publicación sin fines de lucro para conservar la naturaleza académica y abierta de la comunicación científica, de cualquier región. <https://www.redalyc.org/redalyc/acerca-de/mision.html>

DOAJ (*Directory of Open Access Journals*) se lanzó en 2003 con 300 revistas de acceso abierto. En la actualidad, esta base de datos independiente contiene más de 15 000 revistas de acceso abierto revisadas por pares que cubren todas las áreas de ciencia, tecnología, medicina, ciencias sociales, artes y humanidades. Las

revistas de acceso abierto de todos los países y en todos los idiomas pueden solicitar su inclusión. <https://doaj.org/about/>

7.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de información comprende un proceso dinámico, en la medida que se desarrollen las habilidades necesarias para garantizar el éxito en este proceso se logrará la capacidad de “pasar de la información al conocimiento”, la habilidad para formular preguntas y la construcción de las estrategias de búsqueda para obtener la mejor evidencia, así como evaluarla críticamente, es una destreza esencial para el apoyo en la toma de decisiones, la construcción de marcos de referencia, actualización en el proceso de enseñanza-aprendizaje, por lo que es de suma importancia que la comunidad conozca y utilice los servicios de las bibliotecas para apoyar el aprendizaje del estudiante en la investigación. (Moncada-Hernández, S. G. 2014).

Tomando en cuenta los criterios básicos de la investigación propuesta por Moncada-Hernández, S. G. 2014, primeramente, se realizó la selección de palabras clave para la búsqueda en las diferentes plataformas considerando que fueran las que representaran más la respuesta que se estaba esperando de la búsqueda por ello se emplearon de inicio las siguientes frases:

- 1) Models in vivo and in vitro anti-inflammatory assays**
- 2) Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System**

A partir de ahí, se realizaron diferentes variantes para considerar la selección de la o las plataformas para la obtención de la información como es el hecho de agregar las palabras claves como: **Flavonoids** y **review**.

Una vez realizada esta búsqueda y selección de las plataformas se identificarán los artículos más representativos y éstos se describirán.

8. RESULTADOS

8.1. Búsqueda en las diferentes plataformas

Primeramente, se trabajó en la búsqueda de la frase seleccionada **1) Models in vivo and in vitro anti-inflammatory assays** con la cual se obtuvieron los siguientes resultados.

En el buscador Google apareció en el contador el estimado de cerca de 66,700,000 resultados; arrojando otras sugerencias de búsqueda como se muestra en la figura 9.

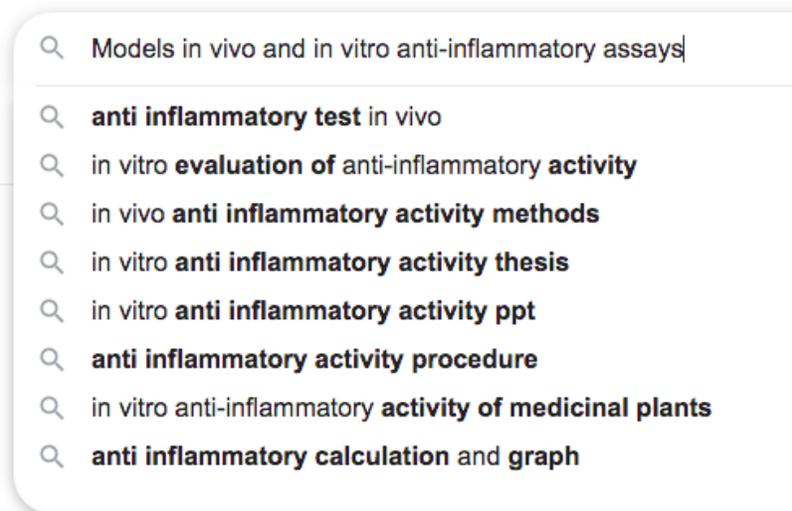


Figura 9. Sugerencias de nuevas búsquedas sobre el tema **Models in vivo and in vitro anti-inflammatory assays**

Posteriormente, se consideró **Google Académico** empleando la frase 1) sin modificación, la búsqueda arrojó un total de aproximadamente 283,000 resultados.

Para que la búsqueda se direccionara a **Scopus** se introdujo al buscador **Google Académico** la siguiente frase: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays scopus** y se obtuvo un estimado de aproximadamente 17,500 resultados.

Posteriormente, se introdujo en el buscador **Google Académico** la frase: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays scopus flavonoids**, dando un total de aproximadamente 5,200 resultados.

La búsqueda se refinó agregando la palabra: **review** para contar con estimado depurado de la investigación inicial y la frase introducida fue: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays scopus flavonoids review**, y como resultado se obtuvo un aproximado de 4,840 resultados.

Continuando en la selección de plataformas, en el buscador **Google Académico** se introdujo la frase: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays SciELO**, dando un dato de aproximadamente 2,980 resultados. Y para refinar la búsqueda se agregó la palabra: **Flavonoids** quedando la frase: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays scielo flavonoids**, dando un total de aproximadamente 1,350 resultados. Para localizar artículos de review, se agregó esta palabra a la frase anterior quedando: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays SciELO flavonoids review**, con la cual el buscador proporciono un estimado de aproximadamente 1,140 resultados. Cabe destacar que no existió diferencia en los resultados obtenidos si se escribía **anti-inflammatory** o **antiinflammatory**.

En el buscador **Redalyc** al ingresar la frase completa: **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays** y no dió ningún resultado; y al introducir solo las palabras **anti-inflammatory assays** arrojó 1 resultado. Cuando se escribió solo **anti-inflammatory** se obtuvieron 1229 artículos como resultado de la búsqueda; y

cuando se cambió la palabra **anti-inflammatory** por **antiinflamatory** se obtuvieron 209 artículos; sin embargo, al realizar una revisión sobre dichos artículos la variación sobre el contenido de estos era demasiado abierta e imprecisa por lo cual se descartó para considerarla como una fuente de información consistente.

En la plataforma **DOAJ**, se escribió la frase completa de búsqueda: **Models in vivo and in vitro anti-inflammatory assays** y como resultado se obtuvieron diferentes artículos que contenían al menos una de las palabras de la frase sin proporcionar inicialmente como el resto de las plataformas un estimado de los artículos encontrados, se debe avanzar entre las páginas para recorrer el total de artículos que arroja la búsqueda. No fue posible encontrar un artículo que contuviera el total de las palabras comprendidas en la frase que se ingresó como se muestra en la figura 10.

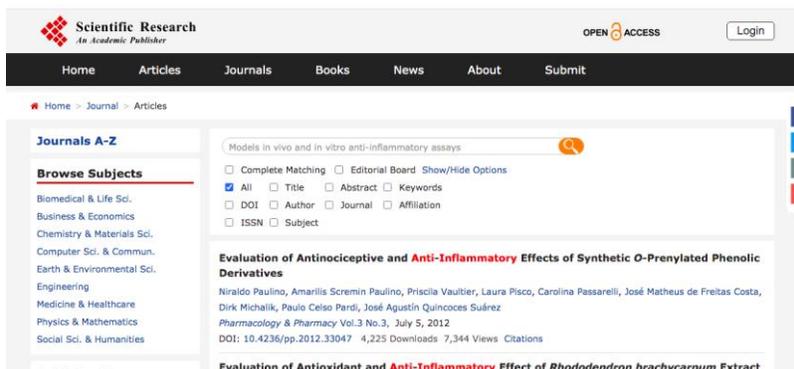


Figura 10. Captura de pantalla del buscador DOAJ.

Por lo antes mencionado no se consideró una plataforma consistente para la búsqueda que se deseaba realizar.

Ahora bien, para la segunda frase de la búsqueda: **2) Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System** en el buscador **Google**, se obtuvieron cerca de 19,300,000 resultados. Al realizar la búsqueda en el buscador Google Académico la respuesta obtenida fue de aproximadamente 41,800 resultados. Al agregar la

palabra: **Flavonoids** la plataforma generó una respuesta de aproximadamente 14,800 resultados; y agregando la palabra: **review**, la búsqueda proporcionó 9,760 resultados.

Para considerar las aportaciones que relacionen scopus se agregó la palabra: **Scopus** a la frase de búsqueda: **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System scopus**, en el buscador **Google** se obtuvieron cerca de 493,000 resultados, generando el buscador propuestas alternativas de búsqueda como se muestra en la figura 11.



Figura 11. Sugerencias de nuevas búsquedas sobre el tema **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System scopus**

En el buscador **Google Académico** el total de resultados sobre esta frase fue de aproximadamente 2,840 resultados. Estando en el buscador Google Académico, se agregó a la frase la palabra: **Flavonoids** y la búsqueda proporcionó aproximadamente 371 resultados. Finalmente se agregó la palabra: **Review** dando como resultado aproximadamente 362 resultados

Continuando ahora con la búsqueda agregando **SciELO** a la frase 2) de inicio: **2) Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System SciELO** como respuesta el buscador dio un total de aproximadamente 359 resultados. Agregando la palabra: **Flavonoids**, para ingresar la frase: **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System SciELO flavonoids** como resultado de obtuvieron un total de aproximadamente 48 resultados, y finalmente agregando la palabra review y quedando entonces la frase que ingreso: **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System SciELO flavonoids review**, se obtuvieron aproximadamente 42 resultados.

En el buscador **Redalyc** se ingresó la frase: **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System** y nuevamente no proporcionó resultados con una frase completa; por lo cual ahora se ingresó: **Transdermal Therapeutic System** proporcionado 1 resultado, por lo cual nuevamente no resulta una plataforma sensible para los fines de búsqueda del presente trabajo.

En la plataforma **DOAJ**, se escribió la frase completa de búsqueda: **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System** dio como respuesta 8 artículos; al agregar a la frase la palabra: **Flavonoids**, no presentó ningún artículo; por tanto, la información de esta plataforma es restringida y no permitió una exploración sustantiva.

8.2. Selección de las plataformas

Después de la aplicación de la estrategia de búsqueda, la plataforma seleccionada fue **Google Académico** con las frases: 1) **Models *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays scopus flavonoids review** y 2) **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System scopus flavonoids review**; de esta forma se obtuvo una cantidad considerable de información y especializada sobre los temas que se encuentran contemplados en este trabajo.

8.3. Descripción de la información más relevante encontrada sobre modelos *in vivo* e *in vitro* para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides.

Fue posible encontrar información relevante para la investigación de flavonoides en modelos *in vitro* e *in vivo* antiinflamatorios; en algunos casos con alta especificidad sobre un modelo en particular como en un flavonoide en particular.

Con la información obtenida fue posible general la tabla 5, en el cual se precisan los modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la determinación antiinflamatoria de flavonoides.

Modelos <i>in vivo</i>	Modelos <i>in vitro</i>
Pruritogen-comportamiento de rascado inducido y permeabilidad vascular en ratones ICR	Línea de células de mástil humana (HMC-1)
Lesión pulmonar aguda en ratones ICR	Mastocitos peritoneales de ratas Mastocitos fetales de hígado de ratón (MC/9 celdas)
Lesión renal en ratones BALB/cN	Línea celular de macrófagos murinos (RAW264.7)
Lesión renal en ratones kunming	Macrófagos peritoneales de ratón 3T3-L1 adipocitos y RAW264.7 (sistema de co-cultivo)
Adyuvante completo de Freund (FCA)-artritis inducida en ratas Sprague Dawley	Macrófagos derivados de la médula ósea de ratones de tipo salvaje (C57BL/6)
Dietilnitrosamina-iniciado alcohol-promovió la inflamación hepática y las lesiones precancerosas en ratones C57BL6	Macrófagos derivados de la médula ósea de las ratas Sprague-Dawley
Uveítis Inducida Por Endotoxinas en ratas Lewis	Línea celular de sarcoma sinovial humano (SW982)
<i>Mastitis inducida por Staphylococcus aureus</i> en ratones BALB/c	Vena umbilical humana primaria células endoteliales

Pancreatitis aguda grave (PAS) en ratones ICR	Vena umbilical humana endotelial línea celular (EAhy-926)
Edema auricular en ratón inducido por el TPA.	Línea celular epitelial del pigmento retiniano humano (ARPE-19)
Edema plantar inducido por carragenina	Células epiteliales del pigmento retiniano humano primario
Modelo de analgesia por ácido acético	Línea celular de microglía murina (BV-2)
Modelo de granuloma por algodón.	Microglía primaria de rata
Modelo de colitis	Cardiomiocitos primarios de rata neonatal
	Células musculares lisas miométriales primarias humanas
	Células epiteliales de amnión primario humano
	Membranas fetales humanas
	Línea celular monocítica humana (THP-1)
	Línea celular de glioblastoma humano (U-87)
	Ratón epitelial mamario primario células
	Actividad antiinflamatoria (Inhibir la actividad de PLA ₂ , antagonista del receptor 5-HT ₂).
	Inhibición de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β).
	(Modulador de la producción de NO, PGE ₂ y la expresión de iNOS)
	Inhibición de PGE ₂ y COX-2, TNF- α , IL-1 β e IL-6, en monocitos LPS estimulados
	Linfoproliferación, producción de NO y la capacidad fagocítica de los macrófagos/macrófagos humanos

Tabla 5. Modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la evaluación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides.

Por considerar un flavonoide altamente estudiado por sus propiedades antiinflamatoria mencionaré a la luteolina que es un flavonoide que se encuentra

comúnmente en plantas medicinales y tiene una fuerte actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* (figura 12). La investigación realizada que aporta esta publicación sugiere fuertemente que el principal mecanismo farmacológico de la luteolina es su actividad antiinflamatoria, que se deriva de su regulación de factores de transcripción como STAT3, NF-κB y AP-1, reconociendo que queda mucho trabajo por hacer para garantizar la seguridad, la calidad y la eficacia de la luteolina antes de que pueda usarse para tratar enfermedades relacionadas con la inflamación en humanos. (Nur Aziza, Mi-Yeon Kimb, Jae Youl Choa 2018).

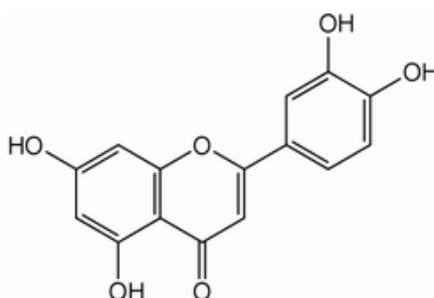


Figura 12. Estructura química de luteolina

Existen otros flavonoides estudiados desde su aspecto antiinflamatorio en diferentes modelos que se presentan en la tabla 6. Maleki, S.J.; Crespo, J. F.; Cabanillas, B. (2019) Food Chemistry Volume 299, 30 November 2019, 125124.

Tabla 6. Flavonoides estudiados *in vivo* y/o *in vitro* sobre su potencial antiinflamatorio.

Flavonoide	Fuente Natural
Quercetina	Manzanas, cerezas, bayas, cebollas, tomates, brócoli, té, vino
Kaempferol	
Galandina	
Myricetina	
Apigenina	Frutas, verduras, cereales
Luteolina	

Chysina	
Genisteina	Legumbres como la soja
Daidzeina	
Glyciteina	
Naringenina	
Hesperetina	Cítricos
Eriodictyol	
Catechina	
Epicatechina	Manzanas, uvas rojas, té
Gallocatechina	
Cyanidina	Frutas

La información es basta, pero en momentos reiterativa ya que los modelos de evaluación se repiten y en algunas ocasiones se implementaron pequeñas variantes al modelo *in vivo* original, ya sea en la dosis, la vía de administración, el inductor de la inflamación, y en el caso de los modelos *in vitro* la variante también suele ser la concentración empleada, o la fuente de donde se obtienen las células empleadas bien pueden ser animales o humanas.

8.4. Tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs)

En cuanto a la búsqueda de la tendencia para la aplicación de modelos *in vivo* de flavonoides en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs), se encontraron diferentes propuestas sobre el desarrollo de STTs en general.

En la tabla 7, se presentan los productos comerciales que se encuentran a la venta que se administras desde un STT, la empresa © LTS Lohmann Therapie-Systeme AG cuenta con una variedad de fármacos disponibles en dos presentaciones de STTs como son: el reservorio o parche de membrana, que tiene una capa separada de la solución del fármaco y una membrana especial responsable de liberar la sustancia en el cuerpo a través de la piel, y el parche de

matriz, donde la sustancia está incrustada, una masa adhesiva (matriz); este tipo de parche consta de una sola capa, que actúa como película adhesiva, capa de sustancia activa y revestimiento de liberación al mismo tiempo.

Tabla 7. Productos comerciales disponibles en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de la empresa © LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

Enfermedad / área de uso	Sustancia	Nombre comercial
Enfermedad de Parkinson	Rotigotina	Neupro®
Enfermedad de Alzheimer	Rivastigmina	Exelon®
Angina de pecho / insuficiencia cardíaca	Nitroglicerina	Deponit®
Dolor severo	Fentanilo	Matrifen®
Dejar de fumar	Nicotina	Nicotinell®
Anticoncepción	Norelgestromin Ethinilestradiol	Evra®
Terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia	Estradiol	Estraderm® System® Estrapatch®
Dolor moderado a severo	Buprenorfina	Transtec® Butrans®

<https://ltslohmann.de/en/patients/transdermal-therapeutic-system/>

Por otra parte, en lo general en la respuesta a la búsqueda realizada se entrecruzaba el tema de Administración transdérmica de fármacos (Transdermal drug delivery); este hecho genera dificultad en la selección de los temas más específicos al incorporar las palabras: Flavonoids y Review; ya que en sus resultados de respuesta la plataforma Google Académico no diferenciaba entre el tema Transdermal Therapeutic System y Transdermal Drug Delivery.

Bajo esa óptica la selección de artículos fue más minuciosa y para cuando se obtuvo información para flavonoides la precisión de la selección quedaría en manos del usuario.

Fue posible encontrar información relevante a partir de la búsqueda con la frase: **Anti-inflammatory Transdermal Therapeutic System scupos flavonoids review**, pero el enfoque mayoritariamente se desfasó hacia sistemas de liberación transdérmica y fue así que en el artículo de Nagula, RL y Wairkar, S. de 2019, en el cual se presentan diferentes registros de patentes de sistemas de liberación transdérmica de flavonoides y una serie de flavonoides en diferentes sistemas nanoestructurados, mismos que se muestran en la tabla 8. (Nagula, RL y Wairkar, S. 2019)

Por otra parte, en 2014, Domínguez-Villegas y colaboradores, realizaron trabajos sobre el aislamiento de flavanonas de la planta *Eysenhardtia platycarpa* con un potencial de su actividad farmacológica las cuales fueron: 5,7-dihidroxi-6-metil-8-prenil-flavanona (1); 5,7-dihidrox-6-metil-8-prenil-4'-metoxi-flavanona (2); 5,7-dihidroxi-6-prenilflavanona (3); y 5-hidroxi-7-metoxi-6-prenilflavanona (4), dichas flavanonas mostraron actividad antiinflamatoria en el modelo in vivo de TPPA en oreja de ratón y posteriormente se desarrollaron formulaciones nanoestructuradas como fueron nanoemulsión y nanopartículas poliméricas de PLGA. Domínguez-Villegas, V., Clares-Naveros, B., García-López, M., Calpena Campmany, A., Bustos -Zagal, P., & Garduño-Ramírez, M. (2014).

Tabla 8. Flavonoides en diferentes sistemas nanoestructurados.

Flavonoide	Nanoformulación
Quercetina	Nanocápsulas lipídicas Nanopartículas Microemulsión Portador de lípidos nanoestructurados y nanopartículas lipídicas sólidas Potenciador de la penetración que contiene vesícula (PEVs) Liposomas
Kaempferol	Emulsión submicrónica
Hesperetina	Microemulsión Película tópica para la administración de ojos Microemulsiones
Naringenina	Emulsión submicrónica gel Liposoma elástico Crema de protección solar a base de nanopartículas
Apigenina	Fitosoma de fosfolípidos Etosomas
Luteolina	Nisomas Nanoemulsión
Antocianina	Gel de nisoma Microemulsión
Catequinas	Crema Nanotransferosomas

Como puede observarse se logró encontrar información relevante sobre los sistemas de liberación transdérmica de flavonoide que conducirán al desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos como los ya comercializados para fármacos comerciales.

9. DISCUSIÓN

Para el establecimiento de la o las plataformas a considerar para el presente trabajo se consideraron aquellas que tuvieran suficiente información científica enfocada a artículos científicos en el área de química, farmacología, biología, medicina y disciplinas afines, con la finalidad de tener en cuenta que se lograra la mejor información al respecto.

Los criterios de selección de la frase de búsqueda se basaron en la estrategia propuesta por Moncada-Hernández, S. G., 2014; con la cual se precisaron las palabras clave para un refinamiento adecuado de la información que se encuentra difundida en los buscadores de internet.

Fue evidente que las plataformas Redalyc, SciELO y DOAJ no superan al buscador Google Académico. El considerar incluir la palabra scopus a la búsqueda la orientó aún más al ámbito científico de revistas de alto impacto.

Google Académico es un buscador de interés profesional y de una amplia cobertura; sin embargo, el realizar búsquedas al azar puede demorar la respuesta esperada y obtener la misma poco focalizadas; por esta razón y con una estrategia de búsqueda eficiente se logra un refinamiento de la información que resulta de la búsqueda. En el caso particular del tema que se aborda, el colocar la palabra review, facilito en mucho el encontrar recopilaciones acumuladas con los años que permitieron obtener información considerable en artículos científicos selectos y representativos.

En las ciencias biomédicas, se emplean los modelos *in vivo e in vitro* para comprender los diferentes tratamientos empleados para atenuar y en ocasiones curar patologías que afectan al ser humano, en lo referente a la inflamación se ha comprobado que existen diferentes procesos experimentales generales y otros de

alta especificidad para entender cómo es que nuevas moléculas orgánicas pueden funcionar como posibles fármacos en un futuro.

En el proceso inflamatorio se encuentran implicados diferentes mecanismos de respuesta; la reacción inflamatoria y la reparación pueden ser perjudiciales y causar lesión tisular. Participan integralmente los sistemas: Nervioso: neurotransmisores. (Serotonina es uno de los más implicados); Inmune: citocinas y Endocrino: hormonas. Es por ello, que al momento de llevar a los modelos *in vivo* e *in vitro* se convierte en un modelo complejo ya que una gran cantidad de mediadores se encuentran involucrados. (Bordés González, R. 2010)

Así observamos que para la investigación de los flavonoides los ensayos *in vivo* e *in vitro* son vastos y buscan dar respuesta a un probable mecanismo de acción por el cual estos productos naturales logran inhibir el proceso inflamatorio.

Si se enfoca la atención en los estudios de quercetina, es posible observar que debido a su complejidad química estructural (figura 13), esta molécula logra ser ligando de diferentes blancos terapéuticos y esto lleva a considerarlo una sustancia multifuncional si pudiera emplearse dicho término, debido a que se han demostrado propiedades tan variadas como antiinflamatorio, anticancerígeno, antiviral, antihipertensivo entre otras propiedades farmacológicas.

<https://www.ajol.info//index.php/tjpr/article/view/109003>

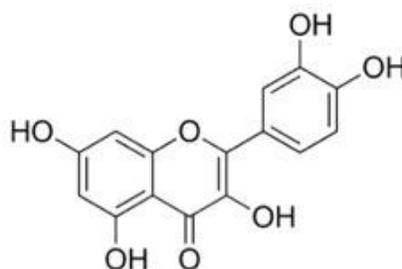


Figura 13. Estructura química de quercetina.

En la investigación de compuestos antiinflamatorios de origen natural, se ha visto que los flavonoides son sustancias altamente efectivas en los estudios *in vivo* e *in vitro* que se analizaron en el presente trabajo y por esta razón siguen siendo moléculas importantes para continuar su estudio.

La vía de administración transdérmica se presenta como una alternativa altamente efectiva si se desea dejar las vías de administración convencionales y las dosis repetidas de las diferentes presentaciones farmacéuticas en las cuales actualmente se comercializan los antiinflamatorios no esteroideos. Cuenta con ventajas y desventajas, pero ya se abre camino en la comercialización para algunos tratamientos ya comercializados para su venta en pacientes con diferentes enfermedades. <https://itslohmann.de/en/patients/transdermal-therapeutic-system/>

Para los flavonoides se ha demostrado que se siguen tendencias en este sentido al encontrar múltiples desarrollos de sistemas nanoestructurados para primeramente entender el control de la liberación de los fármacos y posteriormente desarrollar dispositivos como los que ya se ofrecen en el mercado como son los parches transdérmicos de reservorio o de matriz. <https://itslohmann.de/en/patients/transdermal-therapeutic-system/>

En los sistemas de liberación controlada nuevamente quercetina ha sido el flavonoide más estudiado para ser formulado en sistemas nanoestructurados es así que se han preparado: Lipid nanocapsules, Nanoparticles, Microemulsion, Nanostructured lipid carrier and solid Lipid nanoparticles, Penetration enhancer containing vesicle (PEVs) y Liposomes. (Nagula, RL y Wairkar, S. 2019).

10. CONCLUSIONES

Se realizó una búsqueda en internet para localizar las diferentes plataformas con perfil científico que permitan encontrar suficiente información científica sobre modelos *in vivo* e *in vitro* para la determinación de actividad antiinflamatoria y modelos *in vivo* para la aplicación de fármacos desde sistemas terapéuticos transdérmicos (STTs).

Se identificaron en estas plataformas de información las que favorecen la búsqueda y se considera que Google Académico con la frase de búsqueda estratégica fue la que entrega mejores reportes relacionados al tema de investigación; así fue posible seleccionar los artículos científicos de la actividad antiinflamatoria en donde se investigaron flavonoides y modelos *in vivo* para la aplicación de flavonoides desde sistemas terapéuticos transdérmicos (STTs).

Fue posible describir la información más relevante encontrada sobre modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs) en particular de quercetina que demostró ser el flavonoide más experimentado en este campo de la investigación.

Con la estrategia de investigación sobre modelos *in vivo* e *in vitro* empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs), fue posible generar una base de información importante para la investigación de flavonoides con potencial antiinflamatorio, el desarrollo de sistemas nanoestructurados y con su posible aplicación desde un dispositivo transdérmico.

Algo que no se hizo fue obtener información de revisiones recientes, que llevan a trabajos previos relevantes en el tema, esto queda como perspectiva para trabajos futuros.

11. BIBLIOGRAFÍA

Allevato, M. Angel (2007) Sistemas transdérmicos terapéuticos; Actualizaciones terapéuticas dermatológicas; 30:154.

Antonio Hevia Alonso, (2015), Aspectos Farmacológicos y Clínicos de los Glucocorticoides, CEU, SAMFYRE <https://www.clinicaecomusculo.com.pe/wp-content/uploads/2019/04/Aspectos-Farmacol%C3%B3gicos-y-Cl%C3%ADnicos-de-los-Glucocorticoides.pdf> (Fecha de consulta junio 2021)

Arteaga Almeida C. A. (2017) Evaluación de la actividad anti-inflamatoria mediante modelos experimentales basados en el embrión de pez cebra. Aplicación a compuestos presentes en la Alimentación, Universidad de Barcelona https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/457632/CAAA_TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y (fecha de consulta: mayo 2021).

Benedicto Chuaqui J, Sergio González B. (1999) manual de patología general, 2 edición, Ediciones Universidad Católica De Chile, pp. 123 <http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/ManualPatologiaIndice.html> (fecha de consulta: mayo 2021).

Bonet, R., Garrote, A. (2015) Parches Medicamentosos, Elsevier, Vol. 29. Núm. 5. 2015. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-parches-medicamentosos-X0213932415390826> (fecha de consulta: octubre 2019)

Bordés González, R., Martínez Beltrán, M., García Olivares, E., Guisado Barrilao, R. (2010) EL PROCESO INFLAMATORIO, UCLM. <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/266/1994-5.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Caelles Carme (junio 2017) La inflamación, primera línea de defensa o caballo de Troya, sebbm. http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.06.1 (fecha de consulta: noviembre 2019)

Calou, IB; Sousa, DI; Cunha, GM; Brito, GA; Silveira, ER; Rao, VS; Santos, FA Los diterpenoides aplicados tópicamente de *Egletes viscosa* (Asteraceae) atenúan la inflamación dérmica en el oído del ratón inducida por tetradecanoilforbol 13-acetato y oxazolona. *Biol. Pharm Toro*. 2008.

Colaboradores de EcuRed (2019), "Inflamación," EcuRed, <https://www.ecured.cu/index.php?title=Inflamaci%C3%B3n&oldid=3346154> (fecha de consulta: noviembre 2019).

De la Fuente. G, (2004), Inflamación, Fisiopatología de la Inflamación <https://es.calameo.com/books/001665128cfdc237d4cda> (fecha de consulta: mayo 2021).

Domínguez-Villegas, V. et al (2014) Estudio biofarmacéutico de flavanonas isoprenílicas antiinflamatorias libres y vehiculizadas en sistemas nanoestructurados para aplicación tópica. Universidad de Barcelona. https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/134889/VDV_TESIS.pdf.txt;sequence=5 (fecha consulta: octubre 2019)

Domínguez-Villegas, V.; Clares-Naveros, B.*; García-López, M. L.; Calpena-Campmany, A. C.; Bustos-Zagal, P.; Garduño-Ramírez, M. L. Development and Characterization of Two Nano-Structured Systems for Topical Application of Flavanones Isolated from *Eysenhardtia Platycarpa*. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2014, 116, 183–192.

Domínguez-Villegas, V.; García, M. L.; Calpena, A.; Clares-Naveros, B.; Garduño-Ramirez, M. L. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Cytotoxicity Activities of Methanolic Extract and Prenylated Flavanones Isolated from Leaves of *Eysehadtia platycarpa*. *Nat. Prod. Commun.* 2013, 8 (2), 177–180.

Douglas Laboratories, (2018), Articulaciones en movimiento, Douglas Laboratories, vida saludable, <https://www.douglaslabs.es/blog/inflamacion-aguda-inflamacion-cronica-e-inflamacion-de-bajo-grado/> tabla 1 (fecha de consulta: junio 2021).

Douglas Laboratories, (2018), Articulaciones en movimiento, Douglas Laboratories, vida saludable, <https://www.douglaslabs.es/blog/el-cartilago-articular-y-el-proceso-inflamatorio/> tabla 2 (fecha de consulta: junio 2021).

Emory University <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/oncologia-integrante/metodos-y-terminos-de-investigacion> Fecha de consulta abril 2021.

Eze, F., Uzor, P., Ikechukwu, P., Obi, B.C., & Osadebe, P.O. (2019). In vitro and In vivo Models for Anti-inflammation: An Evaluative Review. Vol. 2 (No. 2) (2019) https://www.researchgate.net/publication/337540535_In_vitro_and_In_vivo_Models_for_Anti-inflammation_An_Evaluative_Review (fecha de consulta: mayo 2021).

Gómez Estrada Harold Alberto; González Ruiz Karina Noreica; Domingo Medina José (2011) Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, vol. 10, núm. 3, mayo, 2011, pp. 182-217 Universidad de Santiago de Chile Santiago, Chile <https://www.redalyc.org/pdf/856/85618379003.pdf> (Fecha de consulta junio 2021)

Harold Alberto GÓMEZ ESTRADA,¹ Karina Noreica GONZÁLEZ RUIZ² y José Domingo MEDINA² Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales © 2011

Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 10 (3):
182 – 217 <https://www.scielo.br/j/brjp/a/yDghx6rMsTxW9KQtSsZVxSM/?lang=en#>

<https://doaj.org/about/>

<https://ltslohmann.de/en/technology/transdermal-therapeutic-systems/>

<https://ltslohmann.de/en/patients/transdermal-therapeutic-system/>

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?lng=es>

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/15534/supporthub/scopus/#tips

<https://www.ajol.info//index.php/tjpr/article/view/109003>

<https://www.scielo.br/j/brjp/a/yDghx6rMsTxW9KQtSsZVxSM/?lang=en#>

<https://www.redalyc.org/redalyc/acerca-de/mision.html>

<https://www.ehu.eus/documents/1738121/1751702/GuiaGoogleCompleta-es.pdf>

<https://www.julianmarquina.es/16-buscadores-academicos-que-haran-que-te-olvides-de-google/>

I. Nogales Felipe (2008) tema 5: inflamación aguda,
http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_05.pdf (fecha de consulta mayo 2021)

Infobae (2019) Parches antiinflamatorios, lo último contra la artrosis
<https://www.infobae.com/2007/05/05/313122-parches-antiinflamatorios-lo-ultimo-contra-la-artrosis/> (Fecha de consulta: mayo 2019)

José Israel León-Pedroza, Luis Alonso González-Tapia, Esteban del Olmo-Gil, Diana Castellanos-Rodríguez, Galileo Escobedo y Antonio González-Chávez, (2015), Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica, <https://www.redalyc.org/pdf/662/66242708017.pdf> (Fecha de consulta: enero 2022).

Jorge Domínguez O (2003). INFLAMACIÓN PARTE 2 DE 2. Merial México S.A. de C.V <http://www.geocities.ws/patologiafesc/inflamacion2.pdf> (fecha de consulta: mayo 2021).

Juan Carlos Terán, (2004), Dolor, inflamación, enfoque terapéutico funcional, Medwave 2004, <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/663>. (fecha de consulta: Junio 2021).

J. Rosas Gómez de Salazar, G. Santos Soler, R. Martín Doménech, R. Cortés Verdú, A. Álvarez Cienfuegos (en línea 2008), Capítulo 26: Antiinflamatorios no esteroideos 2008 pp. 470. <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-26-Antiinflamatorios-no-esteroideos.pdf>. (Fecha de consulta junio 2021).

Lajo Flores Robert Jimmy, (2018), EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LOS EXTRACTOS Y GEL DEL RIZOMA DE *Curcuma Longa* Linn (PALILLO) EN RATAS SOMETIDAS A INFLAMACIÓN SUBPLANTAR CON CARRAGENINA, Universidad Católica de Santa María, <https://Pesquisa.Bvsalud.Org/Portal/Resource/Pt/Biblio-915220> (Fecha de consulta Junio 2021)

L. Trinidad Bueno (2007), TEMA 6: Evolución de la inflamación, http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_06.pdf (fecha de consulta mayo 2021).

Le, J. (2017) Absorción De Los Fármacos, Manual MSD, <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/absorci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos> (fecha de consulta: noviembre 2019)

Maleki, S.J.; Crespo, J. F.; Cabanillas, B. (2019) Food Chemistry Volume 299, 30 November 2019, 125124.

Moncada-Hernández, S. G. (2014) Cómo realizar una búsqueda de información eficiente. Foco en estudiantes, profesores e investigadores en el área educativa Inv. Ed. Med.; 3(10):106-115.

Morales, M^a E. Lara, C Gallardo, V. y Ruiz, M^aA. (2015), Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, SCRIBD, <https://es.scribd.com/document/262397931/Articulo-Sistemas-Terapeuticos-Transdermicos-Stt-Www-farmaindustrial-com> (fecha de consulta: noviembre 2019)

Morón, F. J. y Levy, M. 2002 Farmacología General, Editorial Ciencias Médicas, pp. 9.

Nagula, RL y Wairkar, S. Recent advances in topical delivery of flavonoids: A review Journal of Controlled Release Volume 296, 28 February 2019, Pages 190-201

Nur Aziza, Mi-Yeon Kimb,*, Jae Youl Cho Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies Journal of Ethnopharmacology 2018 Oct 28;225:342-358.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874117334578?via%3Dihub>

Orduña Valls, M. Nebreda Clavo, C.L. López Pais, P. Torres Rodríguez, D. M. Quintans Rodríguez, M. J. Álvarez Escudero, J. (2016) Características de los corticoides particulados y no particulados. Condicionantes para su uso en el tratamiento del dolor crónico, *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, Volume 63, Issue 6, 2016, Pages 333-346, ISSN 0034-9356, (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935616000402>) (Fecha de consulta junio 2021)

Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41> (Fecha de consulta junio 2021)

Pastorello, M., Ciangherotti, C. E., Colman, T., Amesty, A., Buitrago, D., & Israel, A. (2007). Actividad antiinflamatoria del ácido 3-epi-ursólico y docking a la fosfolipasa A. *Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela*, 70(1), 47.

Patil, K.R.; Mahajan, U.B.; Unger, B.S.; Goyal, S. N., Belemkar, S.; Sanjay J. Surana, S.J.; Ojha, S. and Patil, C. R. (2019) Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals *Int J Mol Sci.* 20(18): 4367.

Perea Martínez A, López Navarrete G, de la Osa Busto M, (2016), Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2016;33(2):73-82. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis162e.pdf> (Fecha consulta junio 2021)

Rabasco, A. M^a. (2001) Nuevas formas de administración de medicamentos. (1^a). Tecnología farmacéutica Volumen II: formas farmacéuticas (383-395). España: Editorial Síntesis.

Ramírez Rodríguez, M. I., Dranguet Aguilar, D., & Morales León, J. A. (2020). Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales (Revisión). *Redel. Revista Granmense De Desarrollo Local*, 4, 320-332. Recuperado a partir de <https://revistas.udg.co.cu/index.php/redel/article/view/1450> (Fecha de consulta junio 2021)

Rakesh K. Sindhu, Nirpesh Sood, Vishal Puri and Sandeep Arora (2017), Various Animal Models For Preclinical Testing Of Anti-Inflammatory Agents, Review Article, *IJPSR*, 2017; Vol. 8. E-ISSN: 0975-8232; <https://1library.net/document/q06klmvq-various-animal-models-preclinical-testing-anti-inflammatory-agents.html> (fecha de consulta: mayo 2021).

Orlando Escárcega Ricardo, (2010), El factor de transcripción nuclear kappa en las enfermedades humanas, *Review Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2010; 48 (1): 55-60, <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im101j.pdf>

Shelar PA, Mishra A. (2020), ANIMAL MODELS OF INFLAMMATION FOR ASSESSMENT OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, *SGVU JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH & EDUCATION* , VOLUMEN 5, EDICIÓN - 2, (2020) <https://www.gyanvihar.org/journals/index.php/2020/12/23/animal-models-of-inflammation-for-assessment-of-anti-inflammatory-drugs/> (fecha de consulta: mayo 2021).

Stanley P, L, Steiner S, Havens M, Tramposch K, "M: Mouse Skin Inflammation Induced by Multiple Topical Applications of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate. *Skin Pharmacol Physiol*" 1991;4:262-271.

Suñé Negre, J. Ma. (2016) NUEVAS APORTACIONES GALÉNICAS A LAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN, Ferrer grupo,

https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion1/3.2.pdf (fecha de consulta: noviembre 2019)

Vega RGB (2008) Inflamación, Rev Fac Med UNAM, Vol. 51, No. 5, 2008, pp. 220-222. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2008/un085k.pdf> (fecha de consulta mayo 2021)

Villalba Herrera Ericka Wendie (2014) INFLAMACION I. Rev. Act. Clin. Med [online], vol.43, 2014, ISSN 2304-3768. http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000400004&lng=es&nrm=iso (fecha de consulta mayo 2021)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Control Escolar de Licenciatura



VOTOS DE APROBATORIOS

Secretaria Ejecutiva del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
P r e s e n t e .

Por medio de la presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó la C. **BONILLA AVELAR LESLIE LAURA** con número de matrícula **2016600006** cuyo título es:

“Modelos in vivo e in vitro empleados para la determinación de la actividad antiinflamatoria de flavonoides y la tendencia para su aplicación en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STTs)”

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN CIENCIAS ÁREA TERMINAL DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

Cuernavaca, Mor a 17 de mayo del 2022

Atentamente
Por una universidad culta

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

DRA. CARMEN NINA PASTOR COLON
DRA. MARIA ANGELICA SANTANA CALDERÓN
DRA. MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMÍREZ
DRA. MARIA EUGENIA NUÑEZ VALDEZ
DRA. VALERI DOMINGUEZ VILLEGAS

(Presidente).
(Secretario).
(Vocal).
(Suplente).
(Suplente).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

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

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

Sello electrónico

CARMEN NINA PASTOR COLON | Fecha:2022-05-24 09:37:58 | Firmante

p9kLTWPvc936vL7Ad3R3NA6KFQo+zTWOeT6QVWY4yIvFKp4XWdgZmS/e4nv66weQQAGGkN6DimcGx8n18AHCZsaqen7q4qz9WfPKCRksqgEBPcozDNuVlHP44Arrlc8JV4tNzZ1sEtSCnBN4DktrzcopDFiksJufmRDCHP3UXSdqGp25httpJyHW/7m2TaXVLzZx4JEHJj9uh1rxY83Onqkrc9w0DeOSOwwKpIOHXfZdsQXRiG6Z/Lg36aGUcSFVYeArDMWwsnWrW2jZw5gNPwo7QZUICKZIEQGqgMT1MRah4J5uPHe80F+RNQ78iTZOSPJBsy49Ryo8IXzrePW8Q==

MARIA ANGELICA SANTANA CALDERON | Fecha:2022-05-24 11:22:22 | Firmante

BCOS8XISbPzBcwlfxca9j1gBtlvce75gEloVBbdvtqiEtmpgtCoDV38Puq+ulot5XRTDO26pB9FKcj1BVfYfstk0Kv23qcXVqkFtDSD0pQZKIIMHFewrVlzZcHEe/q00PG7gr/BvH56mjpcNwWyRSvsz5fNqFfUwrJGDfSzk7HHRB7DPKBCmCF906EttN3WtidqEbXJK47nMMH8Xo9cQq9FOl2yDsiO04O+XZZZJxYQ8aGKi8Qe2uWm/RbvRBMJzUPIn8Fz8ksqGH9vcZAFRI+B5hgYpao/o2RzUKHUeg+F8nZHyMN/pjIQFGq3aDI3Zm8qui5C5jbQaq8BDdA==

MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ | Fecha:2022-05-24 12:15:37 | Firmante

QTsJwio2sfhaCpe3FRbPrC0c+byph9r2wC5M36cyEtUcHSxGcbBZyDAApNRa84I2cKlpajycXWNbJ9RVSWG9OS2dRObmfFnSHjYuYEmcR2t9KjasQewGudL798ZQGB2qmhs2Wfdt429JREsG3HePjgKHKw8HOXAon1gMseUTSA7p16+jYYfETEezTcNzCGTrYjxYk7pFnV4jPcdKzO19UMkSXQ2V9i+rxjHI6YDU+3lfi0NGYlZ4iw4v2aOTSJqVEweQmV6yKutMd5wKlhhVdtnNf3mX7VBrF8ISIFvrK9xJyva+WmKvWUUAAY1ONxs6UIEIPm3PSkAsXJTsA==

VALERI DOMINGUEZ VILLEGAS | Fecha:2022-05-24 12:25:58 | Firmante

UbtT5k49mH568AQwpZkzw9KbCSZmkGSnVqgy36P/OuNKUWS4xnGxLApVPZ04X6xPy0+hiMqXwCS5c1fOjeuNWj0VRWn6UowqVaaYeci/y5nJ9c6iJQdk/yBEyQtQzPXWI+CvOJy2V1iOtvhL/77RWUf3TVcG3XUXJcJNLhgMEhRpMPLUPQhmqhwYS7wiZ7xdbS6jEZxhwr0Z3MUy2+MjlvLHnTDUVICVvWVeS13T1EgOUqfsiqU0YBBkK1h4FCjmDTRqZKs90p3vJ1WdtNA57+/7bBXWZgEwniOblJskNwrRqJX5Q5/fNBCa1r38jyX89ZQpk2rdXRdkUjvZUxzmYg==

MARIA EUGENIA NUÑEZ VALDEZ | Fecha:2022-05-24 20:11:39 | Firmante

UFT/c9+TRfoU00r3OpyL8+eQS9eD7PTsWqY+2nEaJhJECsF6/dho4eFgaYm+3QNNMUyWXRln4N4ZJLZUH7ApX72z4nj5kHSyz4iU6itVE6aU18TsWiNZbZ8DtX92/qg6QUANA7jfZA/rpLaolUIduzfQdjbFMvI48JH/rnVebzerREqkGmY6nZn44wQZ3+EuM2n2cjbyHANsMqX954zLgTLu6Eb4glLxCMekSG8mdpxEFZ4qZFoh7pHhOou8XU7A1WMyWTWEXxackjcbvYo0h/18czZ3MGT3xL3C2nwDifYRwTWX+zTJZhuYU/dl2QkTnbTaFeXpfef46RTOqrg==

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



vZ6cxg47F

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Yh5jhuFEHIGkcVqX3ItGvqbCEu4NACA>

