

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE FARMACOLOGÍA

**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE CORTEZA DE TALLO DE *Uncaria tomentosa* EN RATAS
SOMETIDAS A INFLAMACIÓN SUBPLANTAR CON CARRAGENINA.**

**Memoria de Título presentada como parte
de los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO.**

ALBERTO ENRIQUE MATZNER STANGE

VALDIVIA – CHILE

2002

PROFESOR PATROCINANTE : Dr. Frédérick Ahumada M.

PROFESOR COPATROCINANTE : Dr. Marcos Moreira E.

PROFESORES CALIFICADORES : Dr. Rafael Tamayo C.

Dr. Patricio Esquivel S.

FECHA DE APROBACIÓN : 4 de Julio del 2002.-

*Con Amor y Gracitud
a mis Padres.*

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	5
SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODO	13
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	38
AGRADECIMIENTOS	43

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE CORTEZA DE TALLO DE *Uncaria tomentosa*, EN RATAS SOMETIDAS A INFLAMACIÓN SUBPLANTAR CON CARRAGENINA.

1. RESUMEN.

En el presente trabajo se valoró el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa*, administrado por vía oral en ratas sometidas a inflamación subplantar con carragenina.

Se utilizaron 30 machos de la cepa Sprague Dawley, con pesos entre los 220 y 270 gramos. Las ratas fueron distribuidas al azar en tres series según el tratamiento que recibieron. Serie 1: testigo o placebo, dosificada con solución salina NaCl 0.9%. Serie 2: control con indometacina, dosificada con 5 mg/kg. Serie 3: tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* dosificada con 32 mg/kg. Todas las series recibieron una sola administración en volumen de 0.5 ml/100g de peso vivo, vía sonda bucoesofágica. En las series experimentales, se indujo inflamación de la pata derecha de las ratas mediante la inyección de 0.1 ml de una solución de carragenina- λ al 1% en una solución salina isotónica (NaCl 0.9%), administrada en la región subplantar, media hora después de la administración oral en las diferentes series. La inflamación producida fue medida con un pletismógrafo. Se realizaron 9 mediciones, la primera previo a la inyección subplantar de carragenina, continuando la medición a las 1,2,3,4,5,6,7 y 8 horas después de la aplicación de carragenina.

El análisis de los datos mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre las series 1 y 3 en el porcentaje de edema promedio por hora, desde la primera a la octava hora desde realizada la administración de carragenina. Por su parte, el análisis entre el grupo testigo y el tratado con indometacina mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) sólo en la hora 2, 3, 4 y 8. La eficiencia antiinflamatoria promedio en 8 horas obtenida por el extracto de *Uncaria tomentosa* fue superior a la obtenida por Indometacina.

Se concluye que el extracto etanólico de corteza de *Uncaria tomentosa*, tiene un efecto antiinflamatorio significativo ($p \leq 0.05$), comparado a la serie testigo, en un período de 8 horas luego de someter ratas a inflamación subplantar con carragenina.

Palabras claves: *Uncaria tomentosa*, inflamación, pletismógrafo, carragenina, ratas.

VALUATION OF THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF ETHANOLIC DARK EXTRACT OF *Uncaria tomentosa*, ON RATS WITH CARRAGEENAN INDUCED INFLAMMATION.

2. SUMMARY.

The antiinflammatory effect of *Uncaria tomentosa* ethanolic dark extract, administered on rats with carrageenan induced inflammation, was analysed.

30 Sprague Dawley male rats, 220 to 270 grams body weight were used and divided into three series according to the treatment as follow: Serie 1: NaCl 0.9 % saline solution. Serie 2: Indomethacin (5 mg/kg). Serie 3: Extract of *Uncaria tomentosa* (32 mg/kg). Every series received a single volume of 0.5 ml/100g body weight. The solutions were administered once using a bucoesophagic probe. Inflammation was induced by subplantar injection of 0.1 ml λ -carrageenan 1% (NaCl 0.9 %), in the right hind paw. All treatments were applied 30 minutes before edema induction. Paw volumes were measured using a water plethysmometer immediately before the injection of carrageenan and then at hourly intervals for 8 h thereafter.

Data analysis showed significant differences ($p \leq 0.05$) between series 1 and 3, all values of mean % edema were significantly different ($p \leq 0.05$) between both every hour and the mean % edema at eight hours. Nevertheless, the analysis between series 1 and 2, showed significant differences ($p \leq 0.05$) only 2, 3, 4 and 8 hours. The mean antiinflammatory effect at eight hours showed for the extract of *Uncaria tomentosa* was better than indomethacin.

It can be concluded that *Uncaria tomentosa* ethanolic dark extract decreases significantly ($p \leq 0.05$) the carrageenan induced inflammation of the rat paw up to 8 h.

Key words: *Uncaria tomentosa*, inflammation, plethysmometer, carrageenan, rats.

3. INTRODUCCIÓN.

La inflamación es una respuesta tisular inespecífica frente a las agresiones que amenazan su integridad. Se manifiesta como una reacción de la microcirculación, caracterizada principalmente por el desplazamiento de líquido y leucocitos desde el compartimiento sanguíneo al extravascular, involucrando una serie de cambios en un tejido que ha sido lesionado (Rivera, 1997; Laso y Pastor, 1998).

Las clásicas manifestaciones locales de la inflamación son: tumor (aumento de tamaño de la región u órgano inflamado), rubor (enrojecimiento), calor (debido a mayor irrigación), dolor (irritación fibras sensitivas por el aumento de tensión dentro del foco inflamatorio y por mediadores de la inflamación) y alteración funcional (Laso y Pastor, 1998).

El proceso inflamatorio se inicia con una vasodilatación arteriolar, con la consiguiente hiperemia tisular e incremento de la permeabilidad celular. Seguidamente tiene lugar la marginación y adherencia de los leucocitos a las paredes de los vasos capilares, proceso mediado por selectinas e integrinas. Finalmente, los leucocitos abandonan el capilar por diapédesis. Este proceso permite la constitución del exudado inflamatorio, fluido rico en proteínas plasmáticas y fagocitos (leucocitos polimorfonucleares y monocitos-macrófagos) encargados de destruir los agentes vivos o restos celulares, una vez fagocitados (Laso y Pastor, 1998).

El desarrollo del fenómeno inflamatorio obedece a estímulos mediadores que actúan en forma sinérgica o antagónica. Existen dos tipos de mediadores: plasmáticos y celulares. Los primeros, constituidos por productos generados en cuatro sistemas de activación en cascada: 1) el complemento, donde actúan su componente C3b (con acción opsonizante), C3a y C5a (son anafilatoxinas, con efecto similar a histamina), C5b - C9 (contribuyen a la lisis celular); 2) la coagulación, cuya finalidad es delimitar el foco antiinflamatorio con una malla de fibrina; 3) la fibrinólisis, que genera plasmina, cuya función es degradar la fibrina generada en exceso; y 4) el sistema de las cininas, que da origen a bradicinina, con acción vasodilatadora y de aumentar la permeabilidad vascular (en estos tres últimos sistemas actúa el factor XII de la coagulación). Los segundos, mediadores celulares, constituidos por: la histamina (almacenada en gránulos intracelulares de mastocitos, basófilos y plaquetas), proteasas (elastasa, colagenasa), lisozimas, mieloperoxidasa, prostaglandinas (generadas por la vía de la ciclooxigenasa a partir del ácido araquidónico, con acción vasodilatadora, de aumentar la permeabilidad vascular y de estímulo a las fibras del dolor), tromboxano (generada por la vía de la ciclooxigenasa a partir del ácido araquidónico con acción vasoconstrictora), leucotrienos (generados por la vía de la lipooxigenasa a partir del ácido araquidónico, con acción quimiotáctica para leucocitos y de aumentar la permeabilidad vascular) e interleuquinas (acción quimiotáctica y de incrementar la actividad de la ciclooxigenasa) (Laso y Pastor, 1998).

La inflamación se clasifica en aguda y crónica: la aguda, es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo, se caracteriza por un aumento del flujo sanguíneo, alteración de permeabilidad de la microvasculatura y migración de leucocitos hasta el foco de lesión; la inflamación crónica, considera una duración prolongada (semanas o meses) en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación (Rivera, 1997).

El proceso inflamatorio es esencialmente beneficioso, generalmente elimina la agresión patógena y retira los componentes hísticos lesionados. Sin embargo, puede ser nocivo para el huésped al producirse una destrucción excesiva de los tejidos y órganos. En algunos casos puede ocasionar la muerte cuando se presenta en órganos tales como el pulmón y el cerebro (Cheville, 1980; Rivera, 1997). La finalidad de la reacción inflamatoria es detener la agresión, pero gran parte de los síntomas y signos detectados durante la agresión son más bien el resultado de la propia "lucha inflamatoria" que la acción directa del agente agresor (Laso y Pastor, 1998). Debido a estos antecedentes, muchas veces es necesario recurrir a una terapia antiinflamatoria.

Los fármacos antiinflamatorios existentes tienen, en general, un buen efecto en atenuar los procesos inflamatorios. Sin embargo, tanto los esteroidales como los no esteroidales, producen una serie de efectos secundarios indeseables. En el grupo de los no esteroidales, se describen reacciones adversas como: irritación de la mucosa gástrica, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, hemorragias digestivas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, prolongan el tiempo de sangría e hipersensibilidad. En cuanto a los antiinflamatorios esteroidales se describen: producción de un síndrome de hipercortisolismo, descompensan cuadros diabéticos o bien despiertan sus formas latentes, osteoporosis, agravan la hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, inmunodepresión, predisponen a cataratas, úlceras pépticas gastrointestinales, alteraciones del crecimiento y desarrollo (Mardones, 1979; Jackson y Morrow, 2001; Schimmer y Parker, 2001). Por lo tanto, la evaluación de nuevos fármacos con buena acción antiinflamatoria y sin efectos colaterales es un objetivo importante en la investigación clínica; recurriéndose para esto a la utilización de modelos experimentales animales (García y col., 2000).

Los antiinflamatorios no esteroidales, ejercen su acción a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas como consecuencia de inhibir a la ciclooxigenasa, encargada de catalizar la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos, responsables del proceso inflamatorio (Craig y Stitzel, 1994). Existen dos formas de ciclooxigenasa: COX-1, que predomina en condiciones fisiológicas, y se le atribuye una función protectora de numerosos tejidos, incluyendo mucosa gástrica, riñón y plaquetas; por otro lado, COX-2, es inducida preponderantemente por el proceso inflamatorio. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 tiene importancia en la terapéutica antiinflamatoria, mientras que la inhibición de COX-1, está en estrecha relación con la producción de efectos colaterales gástricos, renales y alterar la función plaquetaria. Existen estudios experimentales en macrófagos de rata, que también le atribuyen participación en la síntesis de prostaglandinas. Para resolver estas dudas, se hace necesario, la aplicación de modelos experimentales (Pairet y col., 1996).

Se han realizado múltiples estudios en ratas con el objetivo de medir la eficacia de distintas drogas antiinflamatorias, para ello se han diseñado variados modelos experimentales, dentro de los cuales el más utilizado es el modelo de Edema Inducido por Carragenina (EIC) descrito originalmente por Winter y col. (1962), quienes demostraron que la capacidad flogística del polisacárido carragenina fue superior a otras sustancias como kaolín, formalina, dextrán y ovoalbúmina.

El edema inducido por carragenina está relacionado a una respuesta de vasodilatación, exudación plasmática, migración de neutrófilos y monocitos, y producción o activación de proteasas. En el mecanismo del edema producido por carragenina se han determinado dos fases: una etapa inicial o fase temprana, que transcurre dentro de las primeras dos horas, que se caracteriza por la presencia de serotonina, histaminas, kininas y una presión negativa del líquido intersticial; y una segunda fase o tardía, desde la tercera a la sexta hora, donde parecen estar involucradas principalmente kininas y prostaglandinas. El edema producido con este método es máximo entre las 3 y 5 horas después de la inyección, pero persiste por más de 12 horas, y por esta razón la administración de drogas antiinflamatorias en muchos estudios farmacológicos es mayor a un día (García y col., 2000).

En los últimos años las plantas medicinales han tomado un notable auge, lo que representa un resurgimiento de la medicina tradicional. Actualmente existen productos herbarios a los que se les atribuyen diversas propiedades terapéuticas. En relación a esto, Nonato y col.(2001) realizaron un estudio de los efectos farmacológicos del extracto acuoso liofilizado de la corteza de *Uncaria tomentosa*, recolectada en la provincia de Maynas, departamento de Loreto, Perú. La eficacia analgésica y antiinflamatoria fue ensayada en ratones y ratas albinas con los modelos de contorsiones abdominales, plancha caliente, bolsa de granuloma y edema subplantar con coadyuvante de Freund a través de la administración de dosis crecientes de extracto. Los resultados indicaron eficacia analgésica y antiinflamatoria en 56 y 31.5% respectivamente.

Uncaria Tomentosa, conocida vulgarmente como “Uña de Gato” es un gran arbusto trepador perteneciente a la familia de las rubiáceas, habita en la selva del Perú, trepa a los árboles desde los bordes aledaños a su nacimiento, formando enredaderas frecuentes en el espesor de la selva. Llega a medir hasta 20 metros de altura, las ramas jóvenes tienen forma cuadrangular, los tallos poseen espinas macizas y leñosas que llegan a tener 2 cm. de largo por 0.4 a 0.6 cm. de ancho proximal, dirigidas hacia abajo no retorcidas. Las hojas tienen un corto pecíolo, hasta 15 cm. de largo, el limbo es de consistencia membranosa, de forma oblonga de aproximadamente 9 a 17 cm. de longitud por 4.3 a 9 cm. de ancho, agudo, a veces redondeado en el ápice, de color verde amarillento, opaco en el haz y verde pálido en el envés, en esta zona se observa la presencia de pequeñísimos y finos vellos que se disponen densamente en toda su extensión; muchas veces estos vellos finos se cruzan y entremezclan entre sí; otras veces aparecen sólo en las venas y vénulas del envés. Es la presencia de esta característica de donde proviene el término tomentosa. Las venas laterales son en número de 8 a 10, de forma arqueada, angulares, a menudo decoloradas (Obregón, 1997).

Se han dado muchos nombres comunes a *Uncaria Tomentosa* y muchas veces son utilizados indistintamente para nombrar a otra especie de la misma familia: *Uncaria guianensis*. Algunos de los nombres comunes que se han dado a estas dos especies peruanas son los siguientes: Uña de Gato, Garabato, Unganangi, Ancajsillo, Paraguayo, Uña de Gavilán, Rangaya y Tua Juncara. Lo que claramente las diferencia es que *Uncaria guianensis* tiene espinas muy recurvadas, distintas a las de *Uncaria Tomentosa*, que las tiene más rectas (Cabieses, 1997; Obregón, 1997).

Entre las patologías tratadas con esta planta por la medicina tradicional peruana se hallan: procesos inflamatorios (artritis, reumatismo, gastritis, inflamaciones dérmicas, etc.), asma, úlcera gástrica, Diabetes, tumores, procesos virales, irregularidades del ciclo menstrual y Gonorrea (Obregón, 1997). Su eficacia en los variados tipos de enfermedades se debe a sus múltiples propiedades: acción antiinflamatoria, inmunoestimulante, antimutagénica, antioxidante, antiproliferativa y anticonceptiva.

Su amplia utilización en la medicina popular, ha llevado a una devastación del producto en áreas más pobladas de la selva del Perú. Esto conduce a un riesgo de extinción, que hace necesario desarrollar un manejo sostenible del producto (Cabieses, 1997).

La Uña de Gato contiene alcaloides oxindólicos pentacíclicos y tetracíclicos, glucósidos de ácido quinóvico y triterpenos polihidroxiados (Cabieses, 1997). Laus y col. (1997) establecieron la presencia de 17 alcaloides diferentes en la raíz, tallos y hojas de *Uncaria Tomentosa*: Pteropodina, Isopteropodina, Especiofilina, Uncarina, Mitrafilina, Isomitrafilina, Rincofilina, Isorincofilina,, Corinoxeina, Isocorinoxeina, Akuammigina, Tetrahidroalstonina, Isoajmalicina, Hirsutina, Dihidrocorinanteina, Hirsuteina y Corinanteina. Estos estudios demostraron que las variaciones estacionales hacen variar las concentraciones de los alcaloides de tipo pentacíclicos y tetracíclicos, lo que podría significar un diferente efecto farmacológico. A su vez, estudios realizados por Muhammad y col. (2001), determinaron la existencia de tres tipos diferentes de uncarina. Por lo tanto, probablemente aún quedan muchos componentes alcaloideos por descubrir de esta planta peruana.

Por otro lado, Aquino y col. (1991) han probado el efecto antiinflamatorio de diferentes glucósidos del ácido quinóvico, triterpenos polihidroxiados y alcaloides. Estos autores, luego de 3 horas de administrar 0.1 ml de carragenina al 1% en forma subplantar en ratas, observaron un efecto antiinflamatorio de un 69.2 % de un extracto cloroformometanólico de *Uncaria tomentosa*, mientras que un extracto acuoso redujo el edema en un 41.2 %. Luego, del extracto más eficiente se aislaron 5 fracciones, de las cuales ninguna fue tan eficiente (la mejor obtuvo un efecto antiinflamatorio de 46.8%). Aislaron después 9 compuestos, ninguno de los cuales fue tan eficiente como el extracto; varios de ellos fueron inactivos. Con estos antecedentes propusieron la hipótesis siguiente para explicar la intensidad de la actividad antiinflamatoria de la planta nativa peruana *Uncaria Tomentosa*: "posiblemente la presencia de estructuras químicas combinadas en los extractos y fracciones de esta especie estaría ocasionando el significativo efecto antiinflamatorio. Es posible que determinadas estructuras químicas posean intrínsecamente una acción antiinflamatoria". Teniendo en consideración los estudios químicos y farmacológicos realizados en el Perú y en países europeos se han reportado evidencias de su efecto inmunoestimulante, pudiéndose considerar que posee propiedades antiinflamatorias (Obregón, 1997).

Los trabajos de Sandoval y col. (1998), concluyen que las acciones antiinflamatorias de corteza de *Uncaria tomentosa* se registraron en dosis que son consistentes con la práctica de la medicina tradicional. Además, las ratas evaluadas en el modelo de enteritis inducida con indometacina fueron tratados con un "té" hecho de un preparado de uña de gato de una forma idéntica al uso etnomédico de la uña de gato en el Perú y en las regiones vecinas. Esta administración oral del "té" de *Uncaria tomentosa* tiene un efecto protector sobre la enteritis inducida por indometacina en ratas; normalizando la arquitectura de las mucosas y atenuando la infiltración granulocítica. Este té tiene un sabor agradable y es ampliamente consumido en Sudamérica, y se está tornando más accesible en Norteamérica. Es importante destacar que los efectos beneficiosos observados en el presente estudio fueron en dosis que no comprometían la función o viabilidad celular. Por lo tanto, no habría indicación de toxicidad.

Villegas y col. (2001) evaluaron la toxicidad aguda por vía oral e intraperitoneal del extracto liofilizado de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*. Los extractos acuosos liofilizados de ambas rubiaceas, administrados por vía oral no presentaron mortalidad hasta una dosis de 18.75 g/Kg de ratón durante siete días de observación (DL50 > 18.75 g/Kg de ratón). Por otro lado, los extractos estudiados, presentaron mortalidad por vía i.p. a las 24, 48 y 72 horas de observación; para *Uncaria tomentosa*, fue de 0.4262 g/Kg de ratón y para *Uncaria guianensis* fue de 0.474 g/Kg de ratón.

Las hojas de *Uncaria tomentosa* han recibido poca atención de los fitoterapeutas, pero contienen altas concentraciones de alcaloides y deberían ser incorporadas tanto a los estudios farmacológicos como a la práctica comercial. El contenido alcaloideo de las hojas maduras de esta planta es frecuentemente superior a las concentraciones en la raíz, lo que abre una gran brecha para la coordinación entre industriales y ecologistas ya que presenta una razón más, y muy contundente para dejar de usar la raíz, matando la planta. Por otro lado, las notorias variaciones estacionales en el contenido de los numerosos alcaloides, cada uno en forma independiente, explica la variabilidad y discrepancia de los resultados clínicos reportados por diversas fuentes y complica exponencialmente los intentos de estandarización absoluta del producto industrial (Cabieses, 1997).

Los antecedentes descritos, indican una notoria eficacia antiinflamatoria de algunos extractos de *Uncaria tomentosa*. Sin embargo, el método extractivo de éstos, y particularmente el solvente utilizado en la extracción puede ser determinante en su acción terapéutica. Por esta razón surge la necesidad de valorar y estudiar la efectividad antiinflamatoria de nuevos extractos obtenidos mediante metodologías modernas que permitan una mayor separación de sus constituyentes, que tienen una estrecha relación con su efecto biológico. Debido a esto, en el presente trabajo se valoró un extracto etanólico de esta planta.

Se planteó como hipótesis de trabajo que el extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa*, tiene un efecto antiinflamatorio en ratas sometidas a inflamación subplantar con carragenina.

Los objetivos planteados para el presente trabajo fueron los de valorar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa*.



Foto N° 1: Follaje de *Uncaria Tomentosa*.



Foto N° 2: Tallo, con espinas de *Uncaria Tomentosa*.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. MATERIAL:

4.1.1. Material biológico:

Se utilizaron como animales de experimentación 30 ratas blancas, machos, cepa Sprague Dawley, con un peso de 220 a 270 gramos (promedio y error estándar de 242.8 ± 2.48 gr.), procedentes del bioterio de animales de experimentación del Instituto de Farmacología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

4.1.2. Material para evaluar la inflamación:

- Pletismógrafo.

4.1.3. Material farmacológico:

- λ -carragenina*.
- Extracto de corteza de *Uncaria tomentosa* **.
- Pentobarbital Sódico al 0.8% (5-etil-5-(Metilbutil)-2,4,6-trioxohexahidropirimidina)***.
- Solución salina isotónica (NaCl 0.9%).
- Indometacina****.

4.1.4. Otros materiales:

- Balanza Soehnle.
- Caja de sujeción para ratas.
- Jeringas de tuberculina.
- Sondas bucoesofágicas.

4.2. MÉTODOS:

* Laboratorio Sigma.

** Uncadol ®, Laboratorio Knop.

*** Nembutal ®, Laboratorio Sigma.

**** Laboratorio Astorga.

4.2.1. Inducción de inflamación en la pata de las ratas:

En las series experimentales, se indujo inflamación en la región subplantar de la pata derecha de las ratas mediante la inyección de 0.1 ml de una solución de carragenina- λ al 1% en una solución salina isotónica (NaCl 0.9%), administrada con jeringa de tuberculina. Esto fue realizado 30 minutos después de la administración de los fármacos antiinflamatorios en las series utilizadas. Este método de inducción de inflamación ha sido utilizado por Whiteley y Dalrymple (1998), Fossati (1999), Planas y col. (2000), García y col.(2000).

4.2.2. Valoración del efecto antiinflamatorio:

Se realizó mediante el uso de un pletismógrafo, el cuál es un instrumento que objetivamente permite captar las variaciones de volumen de la pata de la rata al sumergirla en un contenedor de agua o mercurio, y por lo tanto, logra evaluar la magnitud del edema producido (García y col., 2000).

Se realizaron 9 mediciones. La primera, previo a la inyección subplantar de carragenina, continuando la medición a las 1,2,3,4,5,6,7 y 8 horas después de la aplicación de carragenina.

Se utilizó un pletismógrafo con un contenedor de agua que registró las variaciones de volumen en ml. Para comparar mejor los resultados obtenidos se calculó el porcentaje de edema para cada rata, en las diferentes series en estudio y en los distintos tiempos luego de la inyección de carragenina (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8) con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ edema} = (V1 - V0) \times 100 / V0.$$

Donde V0 = volumen de la pata previo a la inyección subplantar de carragenina (hora 0); y V1 = volumen de la pata luego de la inyección subplantar de carragenina (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8) (Planas y col., 2000).

El efecto antiinflamatorio (anti-edema) de las series tratadas fue expresado en porcentaje de efecto antiinflamatorio en los diferentes tiempos de medición a partir de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ efecto antiinflamatorio} = (\% \text{ edema promedio serie testigo} - \% \text{ edema serie tratada}) \times 100 / \% \text{ edema promedio serie testigo} \text{ (Planas y col., 2000).}$$

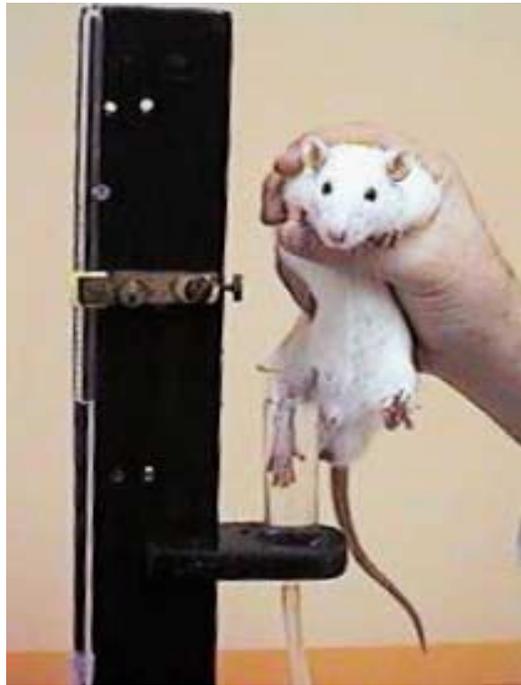


Foto N° 3: Pletismógrafo, instrumento utilizado para medir la inflamación.

4.2.3. Condiciones experimentales:

Los animales fueron distribuidos al azar en 3 series, de 10 ratas cada una. Se dispuso de jaulas individuales durante el experimento.

Las ratas se mantuvieron en ayuno de 18 horas previo al experimento, pero con disponibilidad de agua permanente, inclusive durante el experimento.

Cada vez que se inició el trabajo con cada una de las ratas se controló su peso. El peso se expresó en gramos.

Se controló la inflamación de la pata por medio de un pletismógrafo realizando mediciones en ambas patas (pata izquierda como control) desde previo a la inyección subplantar de carragenina, continuando la medición a las 1,2,3,4,5,6,7 y 8 horas después de la inducción de inflamación con carragenina.

Al final del experimento se procedió a la eutanasia de las ratas mediante sobredosis de anestésico en dosis de 80 mg/Kg (Pentobarbital Sódico al 0.8%), vía intraperitoneal.

4.2.4. Series experimentales:

SERIE N°1: Serie testigo, solución salina isotónica (NaCl 0.9%), vía oral, mediante sonda bucoesofágica, en volumen de 0.5 ml/100 g de peso vivo.

SERIE N°2: Serie control, Indometacina, vía oral, mediante sonda bucoesofágica, en dosis de 5 mg/kg (*), en volumen de 0.5 ml/100 g de peso vivo.

SERIE N°3: Extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa*, vía oral, mediante sonda bucoesofágica, en dosis de 32 mg/kg., en volumen de 0.5 ml/100 g de peso vivo.

Cuadro n°1: Series experimentales y tiempos de experimentación.

SERIES	30 minutos previo carragenina	Hora 0 Inyección carragenina	Horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8.
N°1 (testigo)	Sol. Salina – pletismógrafo	Carragenina	Pletismógrafo
N°2 (indometacina)	Indometacina – pletismógrafo	Carragenina	Pletismógrafo
N°3 (con extracto)	Extracto – pletismógrafo	Carragenina	Pletismógrafo

* Dosis recomendada por Whiteley y Dalrymple (1998) para controles con indometacina.

4.2.5. Procedimiento estadístico:

Los resultados obtenidos se expresaron en porcentajes promedios y sus errores típicos, efectuándose además pruebas inferenciales interserie, paramétricas y no paramétricas. Se trabajó con un nivel de significación de 0,05; se consideró como significativo un $p \leq 0,05$.

A continuación se detalla la metodología estadística aplicada en el análisis de los resultados de este estudio:

- Prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, la que se usó con el fin de comprobar la normalidad de los datos (Zar, 1999).

- Prueba de homocedasticidad de Bartlett, usada para comprobar que las varianzas entre las series sean homogéneas (Zar, 1999).

- Análisis de varianza paramétrico (Andeva) de una vía, cuyo objetivo es comparar los promedios de tres o más grupos de datos (Spiegel, 1991).

- Prueba de comparaciones múltiples de Tukey, usada en los casos en que el Andeva paramétrico resultó significativo (Zar, 1999).

- Análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis, el que se usó en los casos en que no se cumplen los requisitos de normalidad y homocedasticidad (Rosner, 2000).

- Prueba de comparaciones múltiples no paramétricas de Dunn, la que se aplicó en los casos en que la prueba de Kruskal-Wallis resultó significativa (Rosner, 2000).

- Prueba t de Student de datos no pareados, la que se usó en este estudio para evaluar si los dos grupos tratados difieren entre sí de manera significativa (Spiegel, 1991).

- Corrección de Welch, aplicada en aquellos casos en que la Prueba t de Student de datos no pareados no cumplía con los requisitos de homocedasticidad de las varianzas.

El análisis de los resultados se realizó usando el programa computacional estadístico Graph Pad Prism (versión 2.0).

5. RESULTADOS.

A continuación se presentan los resultados obtenidos y el análisis estadístico de las mediciones realizadas en la evaluación de la inflamación de las tres series experimentales; placebo o testigo (solución salina NaCl 0.9%), control tratado con indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*.

A partir de las mediciones obtenidas, se obtuvo dos parámetros para comparar las series en estudio:

- El porcentaje de edema producido, con el cual se compararon las tres series en estudio.
- El porcentaje de efecto antiinflamatorio, que permitió comparar las dos series tratadas; indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*.

5.1. PORCENTAJE DE EDEMA PRODUCIDO

Se calculó el porcentaje de edema producido tras la inyección subplantar de carragenina para cada rata, en las diferentes series en estudio y en los distintos tiempos de medición luego de la inyección de carragenina (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8). Sobre los valores obtenidos se realizaron los análisis estadísticos.

5.1.1. Análisis interserie durante el período de seguimiento del edema inducido por carragenina:

5.1.1.1. Hora 1:

En esta medición se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (solución salina NaCl 0.9%) (S1) y la serie con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie testigo (S1) y la serie tratada con indometacina (S2), como tampoco entre las series tratadas con indometacina (S2) y con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 31.5 ± 5.17 para la serie testigo (S1); 17.0 ± 3.65 para la serie con indometacina (S2) y 13.7 ± 1.41 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 1, Anexo N° 1)

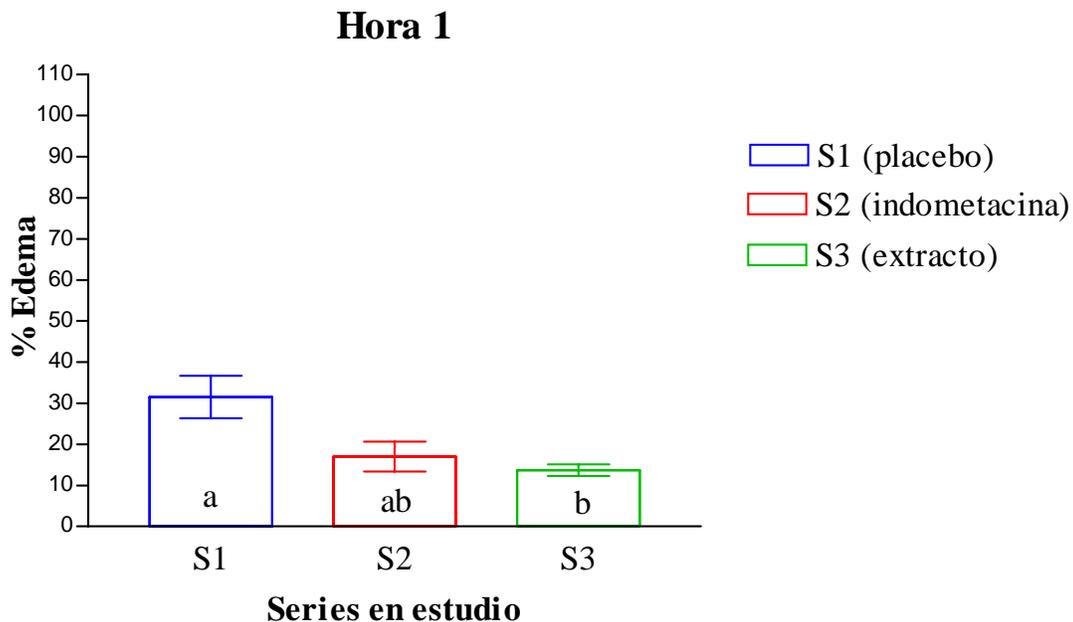


Gráfico N° 1: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de una hora de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 1), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.2. Hora 2:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (S1) y las dos series tratadas (S2 con indometacina y S3 con extracto de *Uncaria tomentosa*); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie tratada con indometacina (S2) y la serie tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 62.7 ± 7.77 para la serie testigo (S1); 36.4 ± 7.48 para la serie con indometacina (S2) y 36.4 ± 5.25 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 2, Anexo N° 2).

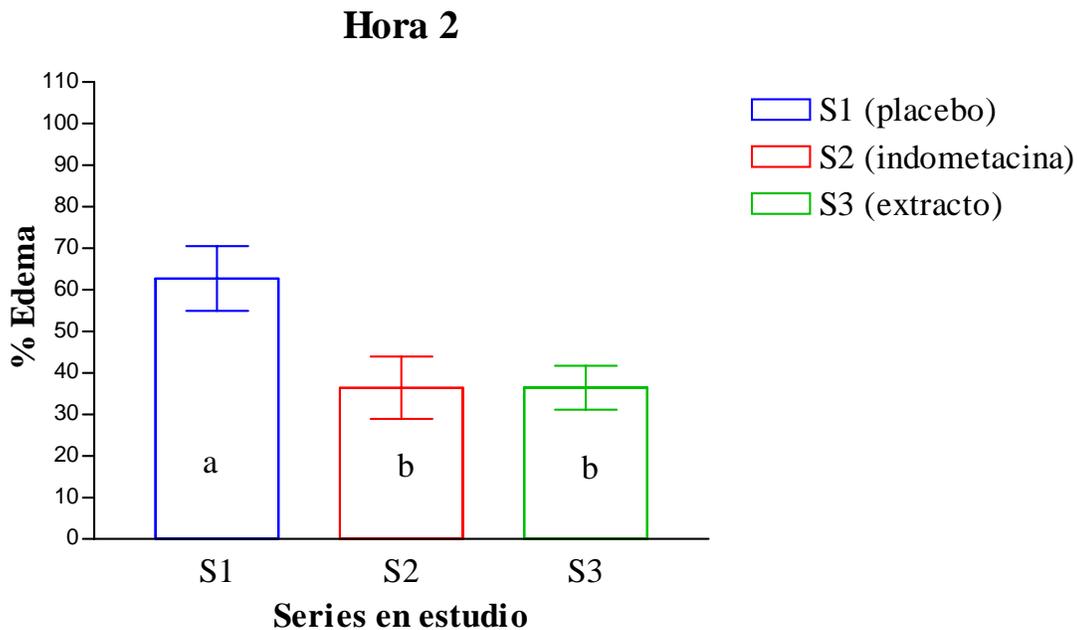


Gráfico N° 2: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de dos horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 2), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.3. Hora 3:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (S1) y las dos series tratadas (S2 con indometacina y S3 con extracto de *Uncaria tomentosa*); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie tratada con indometacina (S2) y la serie tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 82.4 ± 5.73 para la serie testigo (S1); 51.0 ± 8.38 para la serie con indometacina (S2) y 52.1 ± 7.38 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 3, Anexo N° 3).

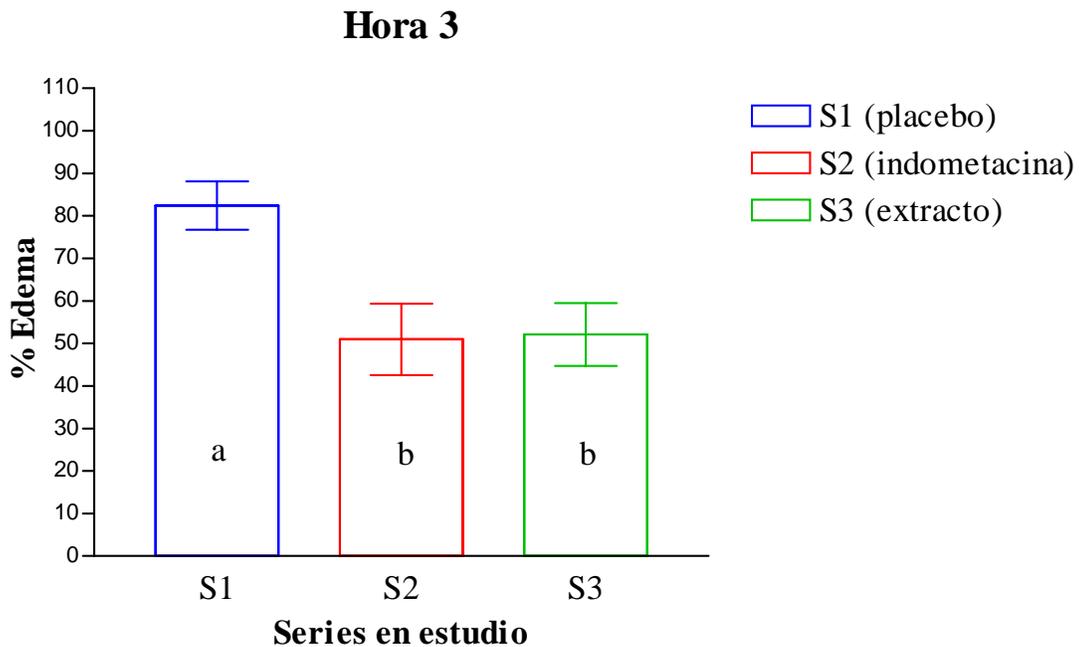


Gráfico N° 3: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de tres horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 3), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.4. Hora 4:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (S1) y las dos series tratadas (S2 con indometacina y S3 con extracto de *Uncaria tomentosa*); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie tratada con indometacina (S2) y la serie tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 96.0 ± 4.85 para la serie testigo (S1); 65.7 ± 8.78 para la serie con indometacina (S2) y 61.4 ± 7.66 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 4, Anexo N° 4).

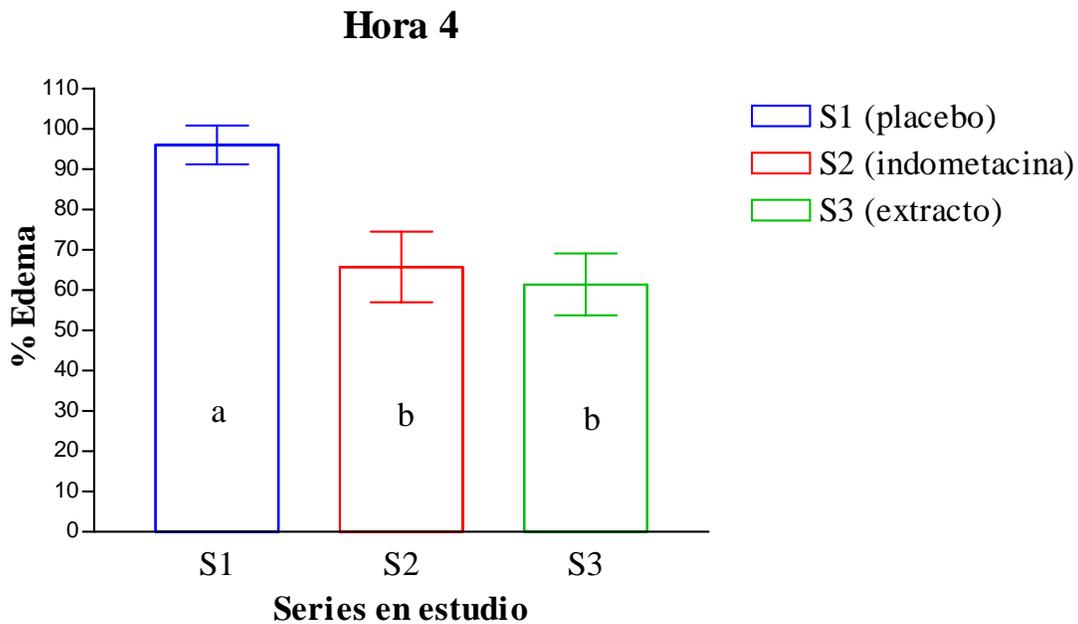


Gráfico N° 4: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de cuatro horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 4), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.5. Hora 5:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (solución salina NaCl 0.9%) (S1) y la serie con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie testigo (S1) y la serie tratada con indometacina (S2), como tampoco entre las series tratadas con indometacina (S2) y con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 104.2 ± 4.29 para la serie testigo (S1); 80.9 ± 8.14 para la serie con indometacina (S2) y 66.7 ± 7.06 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 5, Anexo N° 5).

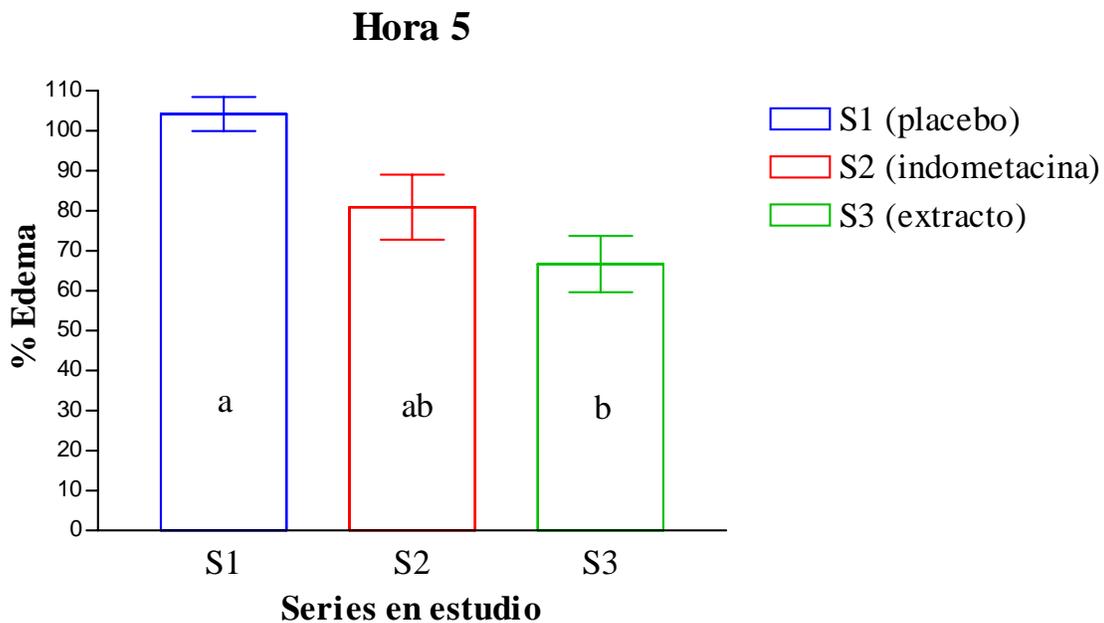


Gráfico N° 5: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de cinco horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 5), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.6. Hora 6:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (solución salina NaCl 0.9%) (S1) y la serie con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie testigo (S1) y la serie tratada con indometacina (S2), como tampoco entre las series tratadas con indometacina (S2) y con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 99.2 ± 4.54 para la serie testigo (S1); 77.1 ± 9.95 para la serie con indometacina (S2) y 61.8 ± 7.04 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 6, Anexo N° 6).

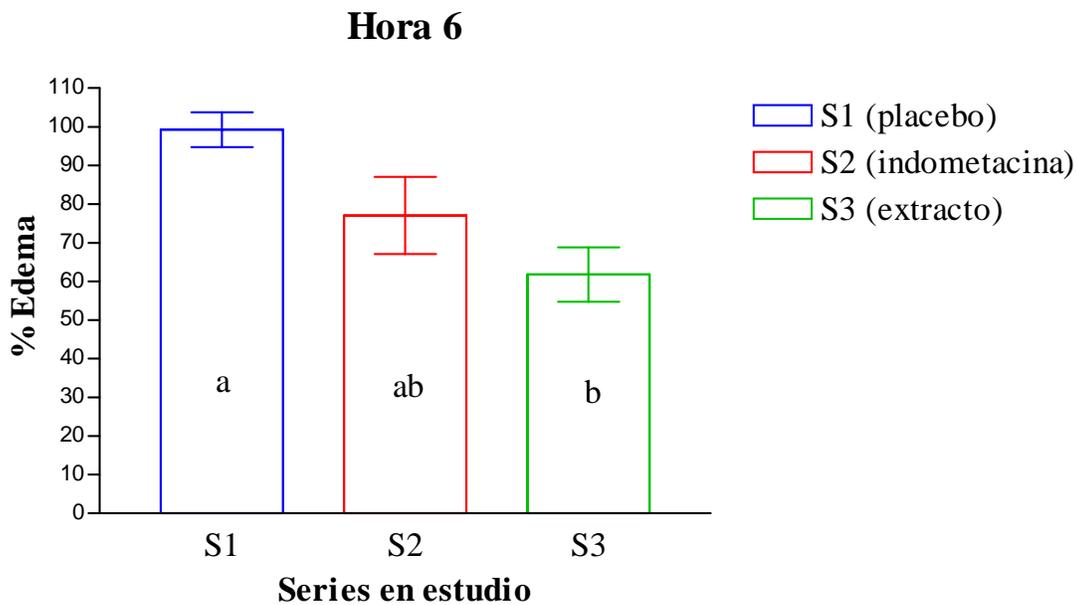


Gráfico N° 6: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de seis horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 6), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.7. Hora 7:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (solución salina NaCl 0.9%) (S1) y la serie con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie testigo (S1) y la serie tratada con indometacina (S2), como tampoco entre las series tratadas con indometacina (S2) y con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 99.3 ± 5.38 para la serie testigo (S1); 75.8 ± 10.40 para la serie con indometacina (S2) y 63.5 ± 6.49 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 7, Anexo N° 7).

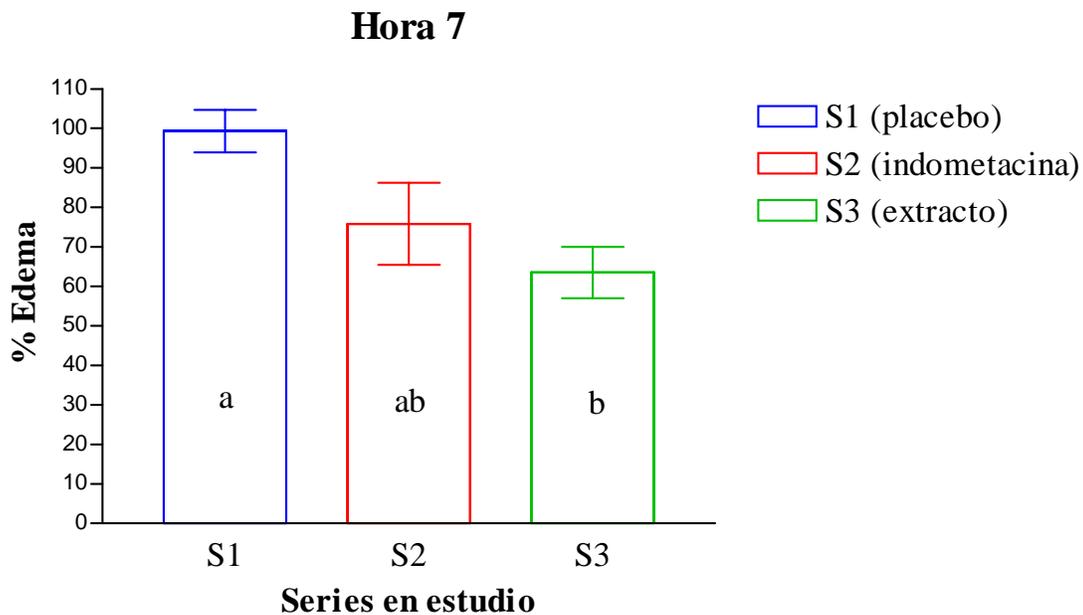


Gráfico N° 7: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de siete horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 7), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.8. Hora 8:

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (S1) y las dos series tratadas (S2 con indometacina y S3 con extracto de *Uncaria tomentosa*); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie tratada con indometacina (S2) y la serie tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 96.2 ± 3.84 para la serie testigo (S1); 75.3 ± 7.05 para la serie con indometacina (S2) y 58.7 ± 4.88 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 8, Anexo N° 8).

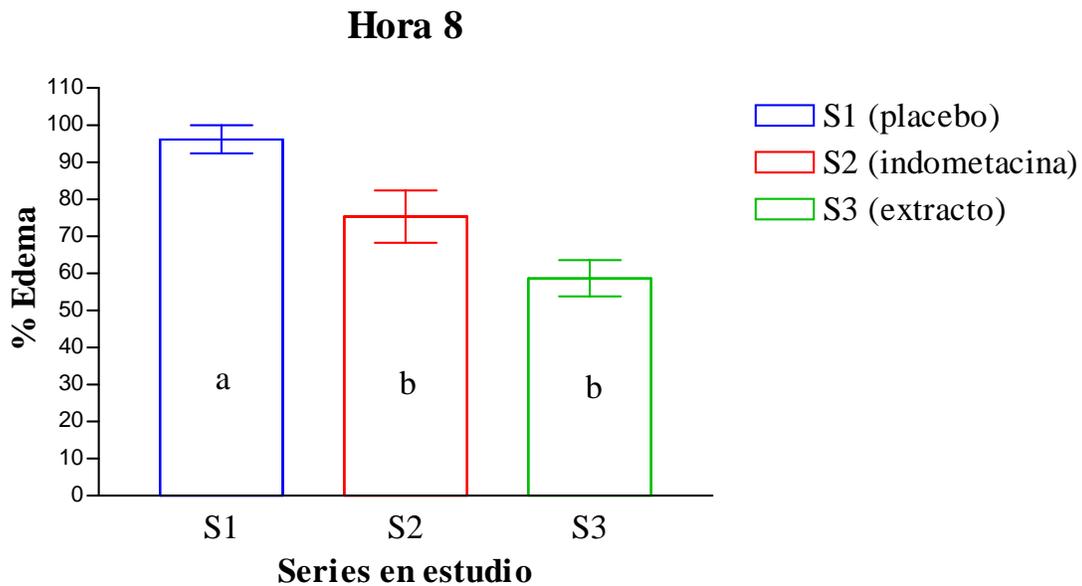


Gráfico N° 8: Porcentaje de edema promedio inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio al cabo de ocho horas de realizada la inyección subplantar de carragenina (hora 8), expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.1.1.9. Análisis global del período de seguimiento del Porcentaje de Edema:

Las dos series tratadas (con indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*; S2 y S3, respectivamente), durante el período de seguimiento de la inflamación inducida con carragenina (8 horas), mostraron menores porcentajes de edema respecto a la serie testigo o placebo (S1). De esta forma, las diferencias observadas fueron significativas ($p \leq 0.05$) durante todas las horas de seguimiento para el caso de la serie tratada con extracto, y significativas en las 2, 3, 4 y 8 horas, para el caso de la serie tratada con indometacina.

Durante las primeras 3 horas de administrada la carragenina, las series placebo y tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* manifestaron un notorio incremento de los promedios de porcentajes de edema, luego siguió aumentando levemente hasta la quinta hora, donde llega a su máximo, a continuación tiende a disminuir ligeramente hasta la octava hora de medición. Por su parte, la serie tratada con indometacina, manifestó un incremento sostenido de los promedios de porcentajes de edema, durante las primeras 5 horas de administrada la carragenina, donde alcanza su máximo, y luego tiende a disminuir ligeramente hasta la octava hora de medición. (Ver Gráfico N° 9, Anexos N° 1 al N° 8).

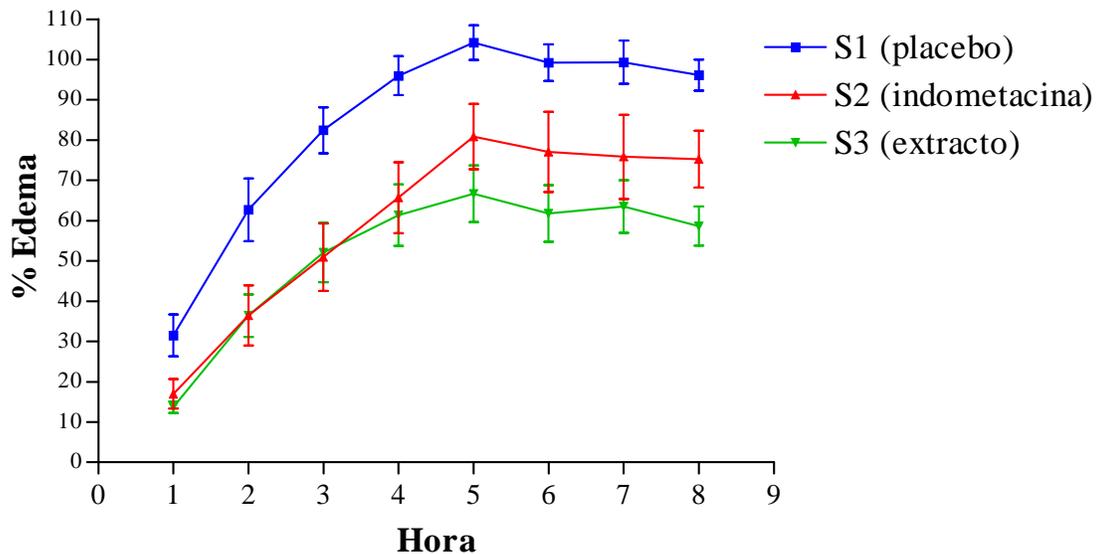


Gráfico N°9: Variación del porcentaje de edema promedio por hora, inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio considerando las 8 horas de seguimiento luego de realizada la inyección subplantar de carragenina, expresada en % de edema.

5.1.2. Análisis interserie considerando todos los porcentajes de edema durante las 8 horas:

Al analizar todos los valores obtenidos en las 8 horas de seguimiento en las diferentes series experimentales, se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie testigo o placebo (solución salina NaCl 0.9%) (S1) y la serie con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la serie testigo (S1) y la serie tratada con indometacina (S2), como tampoco entre las series tratadas con indometacina (S2) y con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de edema promedio para las diferentes series fueron: 84.0 ± 3.19 para la serie testigo (S1); 59.9 ± 3.69 para la serie con indometacina (S2) y 51.8 ± 2.83 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 10, Anexo N° 9).

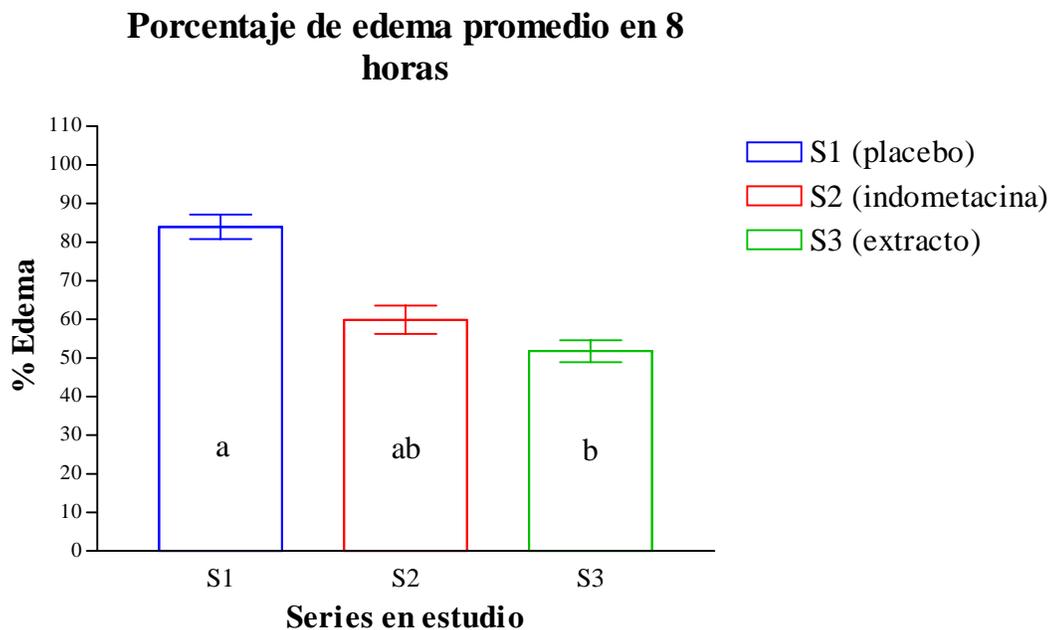


Gráfico N° 10: Porcentaje de edema promedio en 8 horas, inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas en estudio, midiendo una vez por hora luego de realizada la inyección subplantar de carragenina, expresada en % de edema. Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

5.2. EFECTO ANTIINFLAMATORIO (ANTI-EDEMA) DE LAS SERIES TRATADAS.

Se calculó el porcentaje de efecto antiinflamatorio en las series 2 y 3, indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*, respectivamente. Calculados en base a los porcentajes de edema producido tras la inyección subplantar de carragenina para cada rata, en las diferentes series en estudio y en los distintos tiempos de medición luego de la inyección de carragenina (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8). Sobre los valores obtenidos se realizaron los análisis estadísticos.

5.2.1. Análisis interserie del efecto antiinflamatorio durante el período de seguimiento del edema inducido por carragenina en las series tratadas con Indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*:

En el análisis de los valores obtenidos en los diferentes tiempos de medición (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre la serie con indometacina (S2) y la tratada con extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El efecto antiinflamatorio promedio (EAP) para las series tratadas en los diferentes tiempos de medición se observa en gráfico N° 11 (Ver Anexo N°10):

Comparación efecto antiinflamatorio de los promedios por hora en las series tratadas

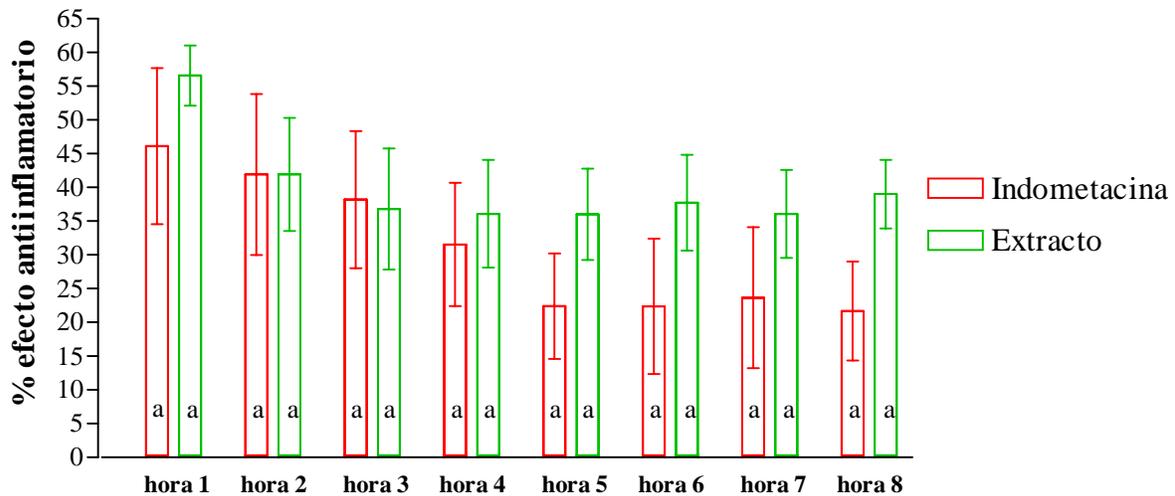


Gráfico N°11: Comparación del porcentaje del efecto antiinflamatorio promedio por hora, inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas tratadas en el estudio, considerando las 8 horas de seguimiento luego de realizada la inyección subplantar de carragenina (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8), expresada en % de efecto antiinflamatorio (anti-edema). Las letras minúsculas iguales indican diferencias intergrupo estadísticamente no significativas ($p>0.05$).

5.2.2. Análisis interserie considerando todos los porcentajes de efecto antiinflamatorio en las series tratadas durante las 8 horas:

Al analizar todos los valores obtenidos en las 8 horas de seguimiento en las series tratadas con indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*, se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre la serie tratada con indometacina (S2) y extracto de *Uncaria tomentosa* (S3). El porcentaje de efecto antiinflamatorio promedio para estas series fueron: 31.0 ± 3.51 para la serie con indometacina (S2) y 40.0 ± 2.49 para la serie tratada con extracto (S3). (Ver Gráfico N° 12, Anexo N° 11).

Comparación efecto antiinflamatorio en 8 horas en las series tratadas

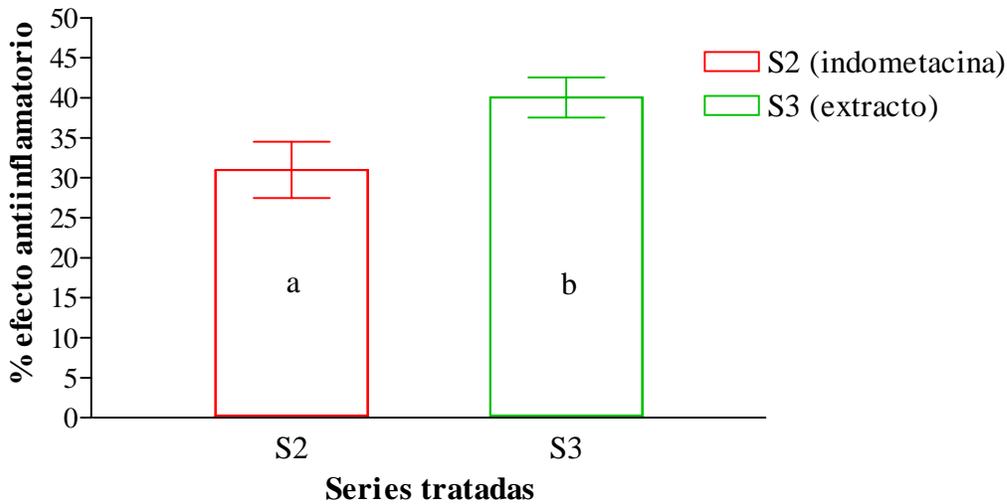


Gráfico N° 12: Comparación del porcentaje del efecto antiinflamatorio promedio durante las 8 horas de seguimiento, inducido con carragenina, con su error estándar, para las series de ratas tratadas en el estudio (indometacina y extracto), midiendo una vez por hora luego de realizada la inyección subplantar de carragenina, expresada en % de efecto antiinflamatorio (anti-edema). Las letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

6. DISCUSIÓN.

6.1. PORCENTAJE DE EDEMA INDUCIDO CON CARRAGENINA.

6.1.1. Serie testigo.

Estudios en ratas, realizados por diferentes autores, utilizando el modelo de edema inducido por carragenina, han obtenido un máximo de porcentaje de edema entre las 3 y 9 hrs. en las series testigos o placebos. Aquino y col. (1991) obtuvieron un máximo de edema a las 3 horas de administrada la carragenina; Fossati (1999), a las 3 horas; Planas y col. (2000), a las 3 horas; García y col. (2000), a las 9 horas.

En este estudio el máximo de edema se observó a las 5 horas de administrada la inyección de carragenina, con un porcentaje de edema producido de $104.2 \pm 4.29\%$ para la serie testigo. Planas y col. (2000), utilizando el modelo de edema inducido por carragenina, en ratas Sprague Dawley de 150 – 160 g, observó un máximo de edema a las 3 horas con $107.4 \pm 3.1\%$ para la serie testigo. Esto permite decir que el porcentaje de edema y la hora de producido el máximo de edema de la serie testigo del presente estudio, son congruentes con los valores obtenidos por los trabajos de otros autores. Las pequeñas diferencias constatadas pueden explicarse por las diversas cepas de ratas utilizadas y a las dosis de carragenina diferentes.

6.1.2. Porcentaje de edema en series tratadas.

En el presente estudio, el análisis entre el grupo de ratas testigo (placebo) y el grupo tratado con extracto etanólico de *Uncaria tomentosa* vía sonda bucoesofágica media hora previo a la inyección subplantar con carragenina, manifestó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) en el porcentaje de edema promedio por hora, desde la primera a la octava hora de realizada la administración de carragenina. El análisis entre el grupo testigo y el tratado con indometacina mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) sólo en la hora 2, 3, 4 y 8. El porcentaje promedio de edema en las ocho horas de seguimiento de la inflamación inducida, también manifestó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) sólo entre el grupo testigo ($84.0 \pm 3.19\%$) y el grupo tratado con extracto ($51.8 \pm 2.84\%$). Mientras que no se registraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre el grupo testigo y el tratado con indometacina ($59.9 \pm 3.69\%$).

En la hora 5 del experimento, se registraron los mayores porcentajes de edema promedio en todas las series en estudio. (S1: $104.2 \pm 4.29\%$, S2: $80.9 \pm 8.14\%$, S3: $66.7 \pm 7.06\%$). Aquino y col. (1991) utilizando una dosis de carragenina de 0.1 ml al 1% en ratas de 120 – 140 g., obtuvieron los mayores porcentajes de edema en todas las series en la tercera hora desde la administración subplantar de carragenina. Estas diferencias podrían deberse al uso de una menor dosis de carragenina en el presente trabajo (0.1 ml al 1% en ratas de 220 a 270 g.).

6.2. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO (EA) DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE CORTEZA DE TALLO DE *Uncaria tomentosa* EN RATAS SOMETIDAS A INFLAMACIÓN SUBPLANTAR CON CARRAGENINA.

El análisis interseries del EA, mediante la Prueba *t* de Student de datos no pareados realizado a las series tratadas con indometacina (S2) y extracto *Uncaria tomentosa* (S3), no indica diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en los diferentes tiempos de medición (horas 1,2,3,4,5,6,7 y 8), pero sí presentó diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) en el análisis del promedio en las 8 horas de seguimiento entre ambas series (S2: 31.0 ± 3.51 % y S3: 40.0 ± 2.49 %).

Los primeros ensayos experimentales con *Uncaria tomentosa* fueron realizados por Keplinger (1982) con un extracto acuoso liofilizado de raíz en dosis de 2, 3, 10 y 100 mg/Kg obteniendo un EA de 16, 33, 38 y 42 %, respectivamente (no se precisa hora de medición, o si es un promedio). Kreutzkamp (1984) trabajó con los alcaloides oxindólicos de esta planta en dosis no precisada, obteniendo un EA de 39 % a las 2.5 horas de administrada la carragenina. Aquino y col. (1991), luego de 3 horas (pico de edema producido) de administrados 0.1 ml de carragenina al 1% en forma subplantar en ratas machos cepa Wistar de 120 – 140 g., observaron un EA de un 69.2 % de un extracto cloroformometanólico de *Uncaria tomentosa* utilizando una dosis de 50 mg/Kg (vía oral), mientras que un extracto acuoso en dosis de 84 mg/Kg (vía oral) redujo el edema en un 41.2 %. En el presente trabajo a la tercera hora se obtuvo una EA de 36.8 ± 8.96 % con el extracto etanólico de *Uncaria tomentosa*; mientras que en el instante que se produjo el pico de edema en todas las series experimentales, ocurrido en la quinta hora, el EA obtenido fue de 36.0 ± 6.77 %. Al relacionar los resultados de EA obtenido en el presente trabajo con los de Aquino y col. (1991); utilizando como parámetros de comparación la misma hora de medición, o la hora de producido el máximo de edema, se puede afirmar que el EA obtenido en este estudio por el extracto etanólico, es similar e inferior al obtenido por los extractos acuoso y cloroformometanólico, respectivamente.

Los resultados del presente trabajo, difieren bastante del obtenido por Peralta y Zambrano (1992), que utilizando un extracto cloroformometanólico de *Uncaria tomentosa* (0.16 mg/Kg) e indometacina (1.07 mg/Kg) se obtuvo un EA de 87.2 y 77 %, respectivamente; pero en este caso considerando los promedios de EA cada ½ hora hasta la quinta hora. Si en el presente trabajo se considera sólo los promedios de EA cada una hora, hasta la quinta hora; se obtiene un EA de 36 y 41.4 %, en las series tratadas con indometacina y extracto de *Uncaria tomentosa*, respectivamente.

Un estudio en fármacos antiinflamatorios realizado por Fossati (1999), en ratas machos Sprague Dawley, de 220 – 250 g, utilizando una inyección subplantar de 0.1 ml. de carragenina al 1 %, obtuvo con indometacina (5 mg/Kg, i.v.) un EA de 37 % en la tercera hora de administrada la carragenina. Resultado muy similar al obtenido en el presente trabajo en la misma hora de medición (EA de 38.2 %).

En un estudio realizado con otra planta en que se evaluó el EA con el modelo de inducción de inflamación con carragenina, utilizado en este trabajo, Mordujovich y col. (1996) probaron el efecto antiinflamatorio de un extracto clorofórmico de *Tanacetum vulgare* induciendo inflamación con 0.05 ml de una solución de carragenina al 1% en ratas hembras Wistar de 150 - 200 g. Obtuvieron un EA de un 41.4; 64.7 y 73.5 % (3 horas después de inyección de carragenina) en dosis de extracto de *Tanacetum vulgare* de 12; 24 y 36 mg/Kg (i.p.), respectivamente. El grupo control tratado con indometacina obtuvo un EA de 34.8; 67.1 y 78.5 % (3 horas después de la inyección de carragenina) en dosis de 5; 10 y 20 mg/Kg (i.p.), respectivamente. En el presente trabajo en la tercera hora de administrada la carragenina se observó un EA muy similar en el grupo tratado con indometacina (38.2 %), pero un poco más bajo en el grupo tratado con extracto de *Uncaria tomentosa* (36.8 %). Estas diferencias pueden deberse a varios factores: eficacia antiinflamatoria superior de *Tanacetum vulgare*, vía de administración, dosis de carragenina, forma de obtención y dosis efectiva de los extractos diferente.

De acuerdo con el efecto antiinflamatorio demostrado por el extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa* en el presente trabajo, se acepta la hipótesis planteada: "el extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa*, tiene un efecto antiinflamatorio en ratas sometidas a inflamación subplantar con carragenina".

Hasta este momento, no se han realizado investigaciones farmacológicas y clínicas con hojas de *Uncaria tomentosa*, que representan una alternativa menos depredatoria, considerando la devastación que se ha producido en algunas áreas selváticas del Perú (Cabieses, F., 1997). Por otro lado, estudios químicos en hojas de esta planta han reportado un contenido alcaloideo importante, pero sujeto a variaciones estacionales. Por lo tanto, se considera necesario en el futuro explorar profundamente este campo de estudio en esta planta peruana.

Al no existir datos acerca de muchos aspectos de interés médico, relacionados al uso de plantas medicinales nativas y adaptadas, de uso común dentro de la medicina popular (Obregón, 1997), se hace imprescindible mayores investigaciones químicas, farmacológicas y clínicas, que conduzcan a la verificación de sus posibles indicaciones clínicas, su toxicidad, la dosis a recomendarse en humanos, así como sus contraindicaciones, efectos secundarios y otros aspectos médicos en relación a su utilización como medicamento.

La mayor necesidad presente es el seguimiento riguroso de pacientes bajo tratamiento con extractos de esta planta. Hasta este momento, no se ha informado de acciones colaterales, pero tampoco se ha evaluado finamente y a muy largo plazo las variables hepáticas y renales de rigor ni su acción en la concepción y la salud fetal (Cabieses, F., 1997). Por lo tanto, se considera necesario que se siga investigando en fitomedicina, para lograr medicamentos más eficientes, como también minimizar los efectos adversos. En este sentido sería muy importante seguir realizando nuevos análisis químicos y tratar de averiguar el posible mecanismo de acción antiinflamatoria de *Uncaria tomentosa*.

CONCLUSIONES.

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo experimental, luego de administrar extracto etanólico de corteza de tallo de *Uncaria tomentosa*, en dosis de 32 mg/Kg, vía sonda bucoesofágica, en un volumen de 0.5 ml/100 gr. de peso vivo, en ratas sometidas a inflamación subplantar con carragenina se concluye que:

- La administración de extracto etanólico de corteza de *Uncaria tomentosa*, tiene un efecto antiinflamatorio significativo, comparado a la serie testigo, en un período de 8 horas luego de someter ratas a inflamación subplantar con carragenina.
- El efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de corteza de *Uncaria tomentosa*, fue significativamente superior al promedio obtenido por indometacina (5mg/Kg), administrado vía sonda bucoesofágica, en un período de 8 horas midiendo cada una hora, luego de someter ratas a inflamación subplantar con carragenina.
- La indometacina (5mg/Kg), manifestó un efecto antiinflamatorio significativo, comparado a la serie testigo, en las mediciones realizadas en las horas 2, 3, 4 y 8 luego de someter ratas a inflamación subplantar con carragenina.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- AQUINO, R., V. DE FEO, F. DE SIMONE, C. PIZZA, G. CIRINO. 1991. Plant metabolites. New compounds and antiinflammatory activity of *Uncaria tomentosa*, *Journal of Natural Products*. 54 (2): 453-459.
- CABIESES, F. 1997. La Uña de Gato y su Entorno (De la Selva a la Farmacia). 2ª ed., Facultad de Ciencias de la Comunicación, Universidad de San Martín de Porres. Lima.
- CHEVILLE, N. 1980. Patología Celular. 1ª ed., Editorial Acribia. Zaragoza.
- CRAIG, C. y R. STITZEL. 1994. Modern Pharmacology. 4ª ed., Editorial Litle, Brown and Company. Boston.
- FOSSATI, A. 1999. Antiinflammatory effects of Seaprose-S on various inflammation models, *Drugs Exptl. Clin. Res.* 25 (6): 263-270.
- GARCÍA, A., R. MORALES, M. PORTA, E. RUBIO, J. OCHOA. 2000. Superoxide dismutase and Naproxen ® in the very late phase of carrageenan induced edema in rats, *La Revista de Investigación Clínica*. 52 (2): 156-159.
- JACKSON, L. y J. MORROW. 2001. Chapter 27: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. En HARDMAN, J., L. LIMBIRD, A. GOODMAN. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 10ª ed., Editorial McGraw Hill. New York .
- KEPLINGER, K. 1982. Cytostatic Contraceptive and anti-inflammatory agent from *Uncaria tomentosa* roots. Patent PCT Int. Appl. WO-82 01,130:27pp. (Original no consultado). Citado por CABIESES, F. 1997. La Uña de Gato y su Entorno (De la Selva a la Farmacia). 2ª ed., Facultad de Ciencias de la Comunicación, Universidad de San Martín de Porres. Lima.
- KREUTZKAMP, B. 1984. Componentes de bajo peso molecular con efecto inmunoestimulador de la *Uncaria tomentosa*, *Okoubaka aubrevillei* y otras drogas. Tesis, Instituto de Biología Farmacéutica de la Universidad de Munich, Alemania. (Original no consultado). Citado por CABIESES, F. 1997. La Uña de Gato y su Entorno (De la Selva a la Farmacia). 2ª ed., Facultad de Ciencias de la Comunicación, Universidad de San Martín de Porres. Lima.

- LASO, F., I. PASTOR. 1998. Cap. 1: Formas inespecíficas de la respuesta orgánica. En ESTELLER, A. y M. CORDERO. Fundamentos de Fisiopatología. 1ª ed., Editorial McGraw-Hill Interamericana. Madrid.
- LAUS, G., D. BRÖSSNER, K. KEPLINGER. 1997. Alkaloids of Peruvian *Uncaria tomentosa*, *Phytochemistry*. 45 (4): 855-860.
- MARDONES, J. 1979. Farmacología. 2ª ed., Editorial Intermédica. Buenos Aires.
- MORDUJOVICH, P., E. BALSAS, H. BUSCHIAZZO, E. MANDRILE, M. ROSELLA, G. SCHINELLA, D. FIORAVANTI. 1996. Anti-inflammatory activity of *Tanacetum vulgare*, *Fitoterapia*. 67 (4): 319-322.
- MUHAMMAD, I., D. DUNBAR, R. KHAN, M. GANZERA, I. KHAN. 2001. Investigation of Uña De Gato I. 7-Deoxyloganic acid and ¹⁵N NMR spectroscopic studies on pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria Tomentosa*, *Phytochemistry*. 57 : 781-785.
- NONATO, L., E. NINA, T. CERRUTTI, F. RÍOS, M. MESTANZA, M. GÓMEZ, R. INCHÁUSTEGUI. 2001. *Uncaria tomentosa* (Willd) DC.: Algunos Efectos Farmacológicos “in vivo”. En: *Uncaria 2001: I Reunión Internacional del Género Uncaria*, Iquitos, Perú, pp. 72.
- OBREGÓN, L. 1997. Uña de Gato. 3ª ed., Instituto de Fitoterapia Americano. Lima.
- PAIRET, M., C. LERNER, J. RYN, H. GSCHNER. 1996. Effect of selective Cox-2 inhibitors, such as meloxicam, versus classical NSAIDs on adjuvant arthritis in the rat. <http://www.cpm.es/rheumaclub/panlar/poster1.htm>
- PERALTA, M. y H. ZAMBRANO. 1992. Efecto antiinflamatorio de extracto glicosídico de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Uña de Gato. Tesis de Químico-Farmacéutico, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. (Original no consultado) Citado por OBREGÓN, L. 1997. Uña de Gato. 3ª ed., Instituto de Fitoterapia Americano. Lima.
- PLANAS, E., S. SÁNCHEZ, L. RODRÍGUEZ, O. POL, M. PUIG. 2000. Antinociceptive/Anti-Edema Effects of Liposomal Morphine during Acute Inflammation of the Rat Paw, *Pharmacology*. 60: 121-127.
- ROSNER, B. 2000. Fundamentals of Biostatistics. 5ª ed., Editorial Duxbury. New York.
- RIVERA, M. 1997. Cap. 2 : Inflamación aguda y crónica. En CONTRERAS, F. y M. BLANCO. Fisiopatología. 1ª ed., Editorial McGraw-Hill Interamericana. Caracas.

- SANDOVAL, M., J. THOMPSON, X. ZHANG, X. LIU, E. MANNICK, H. SADOWSKA, R. CHARBONNET, D. CLARK, M. MILLER. 1998. Acciones antiinflamatorias de la uña de gato *Uncaria Tomentosa* (Willd.) DC rol del NF-kB. <http://www.manaxx.com/estudios.htm>
- SCHIMMER, B. y K. PARKER. 2001. Chapter 60: Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones. En HARDMAN, J., L. LIMBIRD, A. GOODMAN. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 10ª ed., Editorial McGraw Hill. New York .
- SPIEGEL, M. 1991. Estadística. 2ª ed., Editorial McGraw-Hill Interamericana. Madrid.
- VILLEGAS, L., I. FERNÁNDEZ, R. CASTRO. 2001. Evaluación de la toxicidad aguda por vía oral e intraperitoneal del extracto liofilizado de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*. En: *Uncaria 2001: I Reunión Internacional del Género Uncaria*, Iquitos, Perú, pp. 65.
- WHITELEY, P. y S. DALRYMPLE. 1998. Models of Inflammation: Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat. En ENNA, A., M. WILLIAMS, J. FERKANY, R. PORSOLT, T. KENAKIN, J. SULLIVAN. Current Protocols in Pharmacology. 1ª ed., Editorial Board. New York.
- WINTER, C., E. RISLEY, C. NUSS. 1962. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rats as an assay for antiinflammatory drugs, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 111: 544 – 547. (Original no consultado). Citado por GARCÍA, A., R. MORALES, M. PORTA, E. RUBIO, J. OCHOA. 2000. Superoxide dismutase and Naproxen ® in the very late phase of carrageenan induced edema in rats, *La Revista de Investigación Clínica*. 52 (2): 156-159.
- ZAR, H. 1999. Bioestatistical analysis. 4ª ed., Editorial Plentice-Hall International Inc. New Jersey.

8. ANEXOS.

ANEXO N° 1:

Tabla N° 1: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 1 del experimento.

GRUPO	%EP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	31.5	5.17
2) Indometacina	17.0	3.65
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	13.7	1.41

ANEXO N° 2:

Tabla N° 2: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 2 del experimento.

GRUPO	%EP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	62.7	7.77
2) Indometacina	36.4	7.48
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	36.4	5.25

ANEXO N° 3:

Tabla N° 3: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 3 del experimento.

	%EP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	82.4	5.73
2) Indometacina	51.0	8.38
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	52.1	7.38

ANEXO N° 4:

Tabla N° 4: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 4 del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	96.0	4.85
2) Indometacina	65.7	8.78
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	61.4	7.66

ANEXO N° 5:

Tabla N° 5: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 5 del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	104.2	4.29
2) Indometacina	80.9	8.14
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	66.7	7.06

ANEXO N° 6:

Tabla N° 6: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 6 del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	99.2	4.54
2) Indometacina	77.1	9.95
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	61.8	7.04

ANEXO N° 7:

Tabla N° 7: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 7 del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	99.3	5.38
2) Indometacina	75.8	10.40
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	63.5	6.49

ANEXO N° 8:

Tabla N° 8: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, a la hora 8 del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	96.2	3.84
2) Indometacina	75.3	7.05
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	58.7	4.88

ANEXO N° 9:

Tabla N° 9: Porcentaje de edema promedio (%EP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, expresados como el porcentaje promedio durante las 8 horas del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	84.0	3.19
2) Indometacina	59.9	3.69
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	51.8	2.83

ANEXO N° 10:

Tabla N°10: Porcentaje de efecto antiinflamatorio promedio (%EAP) y su error estándar (EE) para los grupos S2 (indometacina) y S3 (extracto de *Uncaria tomentosa*), expresados como el porcentaje promedio, con su error estándar (EE) y su significancia estadística (SE), durante cada una de las horas del experimento.

HORA	% EAP S2 ± EE	SE	% EAP S3 ± EE
1	46.1 ± 11.58	*	56.6 ± 4.46
2	41.9 ± 11.93	*	41.9 ± 8.38
3	38.2 ± 10.16	*	36.8 ± 8.96
4	31.6 ± 9.15	*	36.1 ± 7.98
5	22.4 ± 7.81	*	36.0 ± 6.77
6	22.4 ± 10.02	*	37.7 ± 7.09
7	23.7 ± 10.47	*	36.1 ± 6.53
8	21.7 ± 7.33	*	39.0 ± 5.08

ANEXO N° 11:

Tabla N° 11: Porcentaje de efecto antiinflamatorio promedio (%EAP) y su error estándar (EE) para los grupos en estudio, expresados como el porcentaje promedio en las 8 horas del experimento.

GRUPO	% EAP	EE
2) Indometacina	31.0	3.51
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	40.0	2.49

* Indica diferencias intergrupo estadísticamente no significativas ($p > 0.05$).

ANEXO N° 12:

Tabla N° 12: Peso corporal promedio (PCP) y su error estándar (EE), expresado en gramos, para las series en estudio, pesos registrados previo el inicio del experimento.

GRUPO	PCP	EE
1) Testigo: solución NaCl 0.9%	247.1	4.91
2) Indometacina	239.8	4.50
3) Extracto <i>Uncaria tomentosa</i>	241.5	3.42
Promedio total (30 ratas)	242.8	2.48

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que contribuyeron a la realización de esta tesis, en especial a:

Dr. Frédérick Ahumada, profesor patrocinante, por su guía, excelente predisposición, orientación y apoyo.

Dr. Dr. Marcos Moreira, profesor copatrocinante, por su orientación y constante preocupación en el desarrollo de esta tesis.

Sra. Nuri Sánchez, por su ayuda en la preparación de las soluciones utilizadas.

Srta. Juanita Vargas, por su buena disposición y colaboración.

Sr. Luis Améstica, por su ayuda en materias computacionales.

Sr. Darío Salazar, por su ayuda en el manejo de las ratas.

Compañeros tesisistas del Instituto de Farmacología, por su apoyo y grata compañía.