



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE CIENCIAS

**“Potencial de especies mexicanas conocidas en  
México como “árnica” como fuente de  
compuestos antiinflamatorios: Tribu Heliantheae,  
un recurso natural alternativo al empleo de *Arnica  
montana*”**

## T E S I N A

Que para obtener el título de:

**Licenciada en Biotecnología.**

Presenta:

**María del Carmen Arista Alvarez.**

Asesora Académica

**Dra. María Elena Estrada Zúñiga.**

Asesor Adjunto.

**Dr. Gabriel Alfonso Gutiérrez Rebolledo.**



El Cerrillo, Piedras Blancas, 17 de octubre de 2023

## Contenido

<b>RESUMEN.</b> .....	<b>5</b>
<b>IMPORTANCIA DE LA TEMÁTICA.</b> .....	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b> .....	<b>14</b>
<b>MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EMPLEADAS.</b> .....	<b>15</b>
<b>DESARROLLO TEMÁTICO.</b> .....	<b>16</b>
<i>Inflamación.</i> .....	<b>16</b>
Mediadores inflamatorios. ....	19
<b>Terapia antiinflamatoria alopática y principales EAG.</b> .....	<b>29</b>
Agentes o medicamentos no esteroideos (AINEs).....	31
Agentes esteroideos.....	39
Terapia biológica.....	42
<b>Plantas medicinales antiinflamatorias.</b> .....	<b>44</b>
Metabolitos secundarios antiinflamatorios.....	46
<b>Familia <i>Asteraceae</i>.</b> .....	<b>53</b>
Descripción botánica y usos etnomedicinales de <i>Arnica montana</i> . ....	58
Usos etnomedicinales y etnofarmacológicos de <i>A. montana</i> . ....	60
Fitoquímica y su actividad antiinflamatoria de <i>A. montana</i> . ....	62
Importancia económica de la especie.....	73
<b>Biotecnología.</b> .....	<b>75</b>
Avances biotecnológicos. ....	80
<b>CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.</b> .....	<b>84</b>
<b>REFERENCIAS DE CONSULTA.</b> .....	<b>92</b>
<b>ANEXOS.</b> .....	<b>116</b>
Índice de figuras.....	116
Índice de tablas.....	118

## Resumen.

La familia taxonómica Asteraceae es una de las más numerosas ya que agrupa a una gran cantidad de especies vasculares y con reproducción sexual, de la cual, varias de sus tribus taxonómicas son usadas en la Medicina Tradicional (MT) desde la antigüedad, y algunas de ellas han demostrado tener a través de métodos científicos, varias actividades farmacológicas atribuidas a su amplia diversidad de componentes fitoquímicos, principalmente metabolitos secundarios (MS); entre dichas actividades se destacan, antiinflamatoria y antioxidante, las cuáles son ejercidas principalmente por MS del tipo flavonoide, ácido fenólico, y lactonas sesquiterpénicas (LSs) (Rodríguez-Chávez y otros, 2017) (Kriplani y otros, 2017) (Bernstein y otros, 2018).

Los MS con actividad biológica que se han descrito por diferentes autores en la familia Asteraceae, han sido identificados y estudiados principalmente en la Tribu Heliantheae (Rolnik y Olan, 2021) (Gallon y Gobbo-Neto., 2021) siendo una de sus especies más estudiadas, y que cuenta con un gran número de investigaciones fitoquímicas y farmacológicas, *Arnica montana*, comúnmente conocida como “árnica”, sin embargo, es endémica de Europa, pero hoy en día la podemos identificar también en el continente americano (Waizel-Bucay y Cruz-Juárez, 2014). Dentro de sus usos etnomedicinales está la preparación de sus flores, tanto en ungüentos como infusiones, demostrando ser un remedio efectivo para moretones, esguinces, hematomas, reumatismo, dolores musculares, y otras enfermedades que presentan en su manifestación y desarrollo un proceso inflamatorio (Rodríguez-Chávez y otros, 2017).

Es una especie con gran importancia económica debido a sus diversos usos tanto industriales, entre los cuales destaca el farmacéutico, como en su posible aplicación médica, derivado de sus actividades biológicas comprobadas y sustentadas como: antiinflamatoria, antibacteriana, antioxidante y citotóxica (Petrova y otros, 2012) (Smith y otros, 2021). Por mencionar solo algunas; estas actividades biológicas de *A. montana* están relacionadas con su perfil químico y naturaleza de sus MS, siendo la actividad antiinflamatoria la más estudiada para esta especie, debido a que es su principal uso etnomedicinal. Derivado de los estudios del efecto antiinflamatorio se han identificado y asociado a esta actividad MS como las LSs, flavonoides y ácidos fenólicos, moléculas con efectos antiinflamatorios (Greinwald y otros, 2022).

La inflamación es un proceso benéfico para el organismo, el cual se desarrolla como respuesta de protección contra un agente infeccioso o lesión, siendo autorregulable, en donde, una vez que se ha eliminado al agente estimulante de la cascada inflamatoria, concluye con la restauración de la homeostasis del sitio afectado (Roe, 2020).

Durante este proceso se reclutan células inmunitarias (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B, hacia el sitio afectado, las cuales regulan la producción de varios mediadores químicos (MQ) proinflamatorias como citocinas entre ellas interleucinas (IL), entre las que destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ), quimiocinas como interleucina-8 (IL-8), así como enzimas inducibles durante el proceso inflamatorio como la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa (iNOS), además de la expresión de moléculas receptoras para citocinas a nivel membranal en las células endoteliales del sitio afectado (Arulselvan y otros, 2016).

En el desarrollo de la inflamación, otro mecanismo importante es aquel mediado por la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), el cual se encuentra en el citoplasma de las células de manera inactiva, y que al “activarse/liberarse” por efecto de los radicales libres intracelulares (Mittal y otros, 2014) se transloca al núcleo para incrementar la expresión génica de varias moléculas proinflamatorias como las IL, COX-2 e iNOS, que son clave en la regulación del proceso inflamatorio. En los tejidos donde se produce la respuesta inflamatoria, los macrófagos al ser “activados” por la fagocitosis e IL, que al sintetizar y liberar especies reactivas de oxígeno (EROs) y especies reactivas de nitrógeno (ERNs) intracelulares, las cuales tienen la capacidad de destruir microorganismos invasores o tejido necrótico; no obstante, estas moléculas reactivas también pueden ocasionar daño al tejido sano adyacente a la lesión por acumulación, cuando el estímulo no se erradica y se pasa a la fase crónica no benéfica del proceso inmune (Arulselvan y otros, 2016).

Son varias las etapas del proceso inflamatorio que pueden ser el blanco de acción de los MS contenidos en las plantas medicinales, tales como las LSs, las cuales pueden interactuar con proteínas del factor NF-kB, dando como resultado una inhibición de su liberación y posterior translocación, provocando una disminución del reclutamiento de moléculas y expresión génica de MQ proinflamatorias (Roe, 2020). En la Farmacopea Europea se tiene citado, que la tintura de *A. montana* suprime la activación del NF-kB (European Medicines Agency., 2014) mientras que, en algunos estudios se ha comprobado que los flavonoides extraídos de *A. montana* tienen un efecto protector en las células contra el estrés oxidativo inducido por el peróxido de hidrógeno debido a su actividad antioxidante (Mittal y otros, 2014) siendo este tipo de compuestos responsables de la inhibición de las EROs y ERNs, suprimiendo por lo tanto la liberación del factor NF-kB mediada por fosforilaciones oxidativas; por lo tanto, la reducción de los radicales libres o el aumento en la concentración de antioxidantes, puede ser un importante mecanismo

de acción secundario a considerar asociado al efecto antiinflamatorio principal, durante la evaluación de nuevos agentes terapéuticos (Mittal y otros, 2014).

*A. montana* es una de las especies más explotadas en la MT y a nivel industrial, por lo cual la planta fue incluida en la Lista Roja de las Especies Amenazadas de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN por sus siglas en inglés) debido a su pérdida de hábitats como resultado de su sobreexplotación en la recolección indiscriminada (Petrova y otros, 2012) (Petrova y otros, 2013).

En México hay un aproximado de 58 especies, distribuidas en 40 géneros distintos, conocidas por el nombre común "árnica", las cuales cuentan con registro de distribución en los estados del centro y occidente del país, así como en el oeste de la sierra madre occidental, este de la sierra madre oriental y el sur del eje Neovolcánico (Vibrans, 2009) (Rodríguez-Chávez y otros, 2017). Aproximadamente 48 del total antes mencionado de dichas especies conocidas como "árnica", son parte de la familia taxonómica Asteraceae, siendo 11 de estas especies pertenecientes a la tribu científica Heliantheae (Rodríguez-Chávez y otros, 2017).

Esto es relevante, ya que dichas especies podrían ser una fuente alternativa para la biosíntesis de MS, similares en cuanto a estructura química como en actividad biológica, a los encontrados en *A. montana*, los cuales podrían representar una alternativa al uso de dicha especie en estado amenazado por la sobreexplotación. Debido a esto, es que en el presente estudio se realizó un estudio documental sobre los avances biotecnológicos sobre *A. montana* y de aquellas especies conocidas como "árnica", pertenecientes a la tribu taxonómica Heliantheae, ya que a la fecha no existen reportes que integren información sobre el potencial etnobotánico, etnofarmacológico y fitoquímico de dichas especies identificadas como "árnica", las cuales podrían representar una alternativa al uso de *A. montana* como fuente de MS con efecto antiinflamatorio.

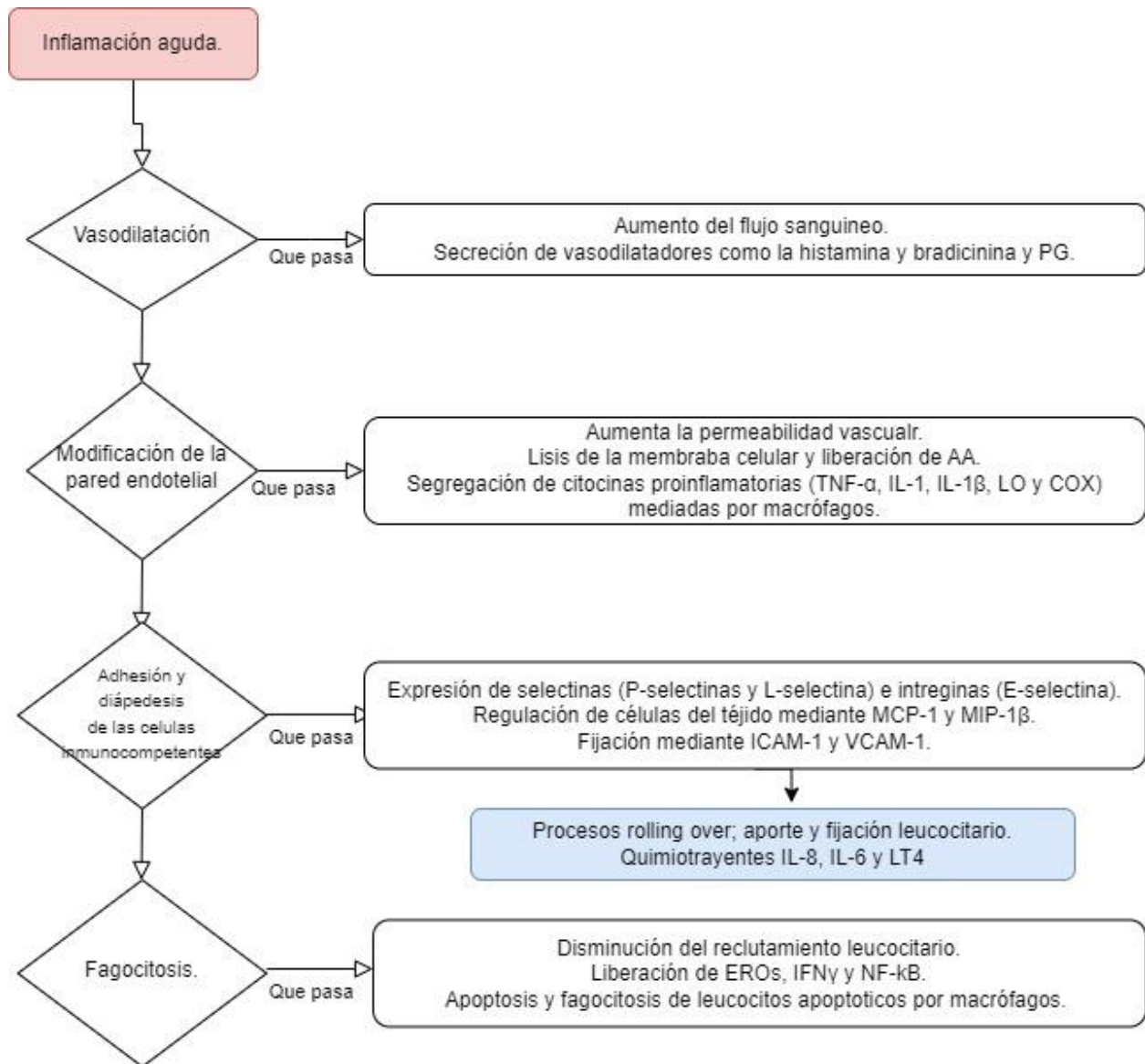
### Importancia de la temática.

La inflamación es fundamental para la supervivencia de los organismos, ya que sin ella no podría haber protección contra los estímulos adversos y patógenos externos nocivos, además de estimular la reparación de los tejidos dañados, reestableciendo así la homeostasia. El proceso inflamatorio consiste en la acumulación y activación de moléculas proinflamatorias derivadas de células inmunitarias que reaccionan ante estímulos provocados por una lesión tisular (Abbas y otros, 2015) (Arulsevan y otros, 2016).

Este proceso inmune tiene dos objetivos primordiales, el primero es el de identificar, aislar, y eliminar al agente causal del proceso inflamatorio, mientras que el segundo incluye la restauración de la homeostasis como parte de su mecanismo final de resolución, enfocándose en que los tejidos dañados deben de conservar su vitalidad. A nivel de tejidos vasculares, la inflamación se caracteriza por:

- Enrojecimiento o rubor, debido a un aumento en el volumen de sangre que pasa por el área lesionada por unidad de tiempo por efecto de agentes vasodilatadores.
- Calor o aumento local de la temperatura, causado por la movilidad de la sangre en los vasos dilatados, además de incremento en la síntesis de MQ y reguladores térmicos.
- Dolor inflamatorio, provocado por la estimulación de las terminaciones nerviosas, principalmente baroreceptores, los cuáles son accionadas por la aparición del edema y la distensión de tejidos.
- Edema o hinchazón, por el aumento de permeabilidad y dilatación de los vasos sanguíneos, así como la extra-vascularización del plasma hacia el sitio dañado facilitando la llegada de las células inmunes (Mittal y otros, 2014).

Si el proceso inflamatorio no logra ser aliviado, se corre el riesgo de perder la funcionalidad del tejido comprometido y pasar a una etapa crónica la cual es una reacción no benéfica de la reacción inmune (Hannoodee y Nasuruddin, 2022), en este contexto, el proceso de inflamación se divide en dos fases bien definidas con sus mecanismos característicos, la inflamación aguda (Figura 1) y la inflamación crónica, correspondiendo esta clasificación al tiempo de duración y la capacidad de ser autorregulable (Roe, 2020).



**Figura 1. Vía de señalización del proceso inflamatorio agudo.** Se muestra la relación de moléculas y enzimas proinflamatorias las dos vías de la inflamación aguda, la vía enzimática (no oxidativa) y la vía enzimática (oxidativa). Moléculas referenciadas: PG (prostaglandinas), AA (ácido araquidónico), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), IL-1 (interleuquina-1), IL-1 $\beta$  (interleucina 1 beta), LO (lipoxinas), COX (ciclooxigenasas), MCP-1 (quimioatrayente de monocitos 1), MIP-1 $\beta$  (proteína inflamatoria macrofágica 1 beta), IL-8 (interleucina-8), IL-6 (interleucina-6), LT4 (leucotrieno-4), ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1; siglas en inglés), VCAM-1 (molécula de cito adhesión vascular-1; siglas en inglés), EROs (especies reactivas de oxígeno), IFN $\gamma$  (interferón-gamma) y NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). Adaptado de (Roe, 2020).

En México los 10 padecimientos con mayor incidencia a nivel nacional durante el 2021 (último año actualizado de las principales causas de enfermedad nacional en la página de la Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México) se mencionan en la tabla 1, estas enfermedades están relacionadas con procesos inflamatorios

**Tabla 1. 10 principales causas de enfermedades en la población mexicana.**

#	Padecimiento	Enfermedades ligadas	Total, de casos	Referencia inflamatoria
1	Infecciones respiratorias agudas	Rinofaringitis aguda (resfriado común), infecciones agudas de las vías respiratorias superiores, de sitios múltiples o no especificados, bronquitis y bronquiolitis agudas	10 477 481	(Martínez M y otros, 2014)
2	Infección de vías urinarias	Cistitis, uretritis (síndrome uretral) y otros trastornos del sistema urinario.	2 886 014	(Becerra y otros, 2021)
3	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	Otras infecciones intestinales bacterianas, infecciones intestinales debidas a virus y otros organismos especificados y diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	2 825 735	(Rodríguez de Santiago y otros, 2017)
4	COVID-19	Afecciones por COVID-19	2 526 649	(Páramo, 2022)
5	Úlceras, gastritis y duodenitis	Úlcera gástrica, gastritis y duodenitis	871 175	(Angós, 2016)
6	Gingivitis y enfermedad periodontal	Gingivitis y enfermedades periodontales	580 530	(Madrigal L. y otros, 2014)
7	Hipertensión arterial	Hipertensión esencial (primaria) e hipertensión secundaria.	495 993	(Prat y otros, 2021)
8	Obesidad	Obesidad.	489 731	(Carrascosa y otros, 2014)
9	Vulvovaginitis	Otras afecciones inflamatorias de la vagina y de la vulva.	474 854	(Powell y Nyirjesy, 2014)
10	Conjuntivitis	Conjuntivitis	455 316	(Velez Z. y otros, 2021)

Tabla adaptada de (Gobierno de México, 2023)

Estos padecimientos se presentaron en grupos de edades desde <1 año hasta >65 años, los cuales están ligados a enfermedades que tienen en común el proceso inflamatorio como consecuencia del desarrollo de la enfermedad como lo marcan los autores mencionados en la tabla 1, con esto se refleja que el proceso inflamatorio es una variante directa para tratar en el tratamiento médico que busca la regulación de la homeostasis ante los padecimientos mencionados en la Tabla 1 (Tabas y Glass, 2013).

En vista de que el proceso de inflamación es conformado por una serie de reacciones moleculares y celulares secuenciales, que involucran varias vías de señalización, mecanismos de acción, mediados por moléculas pro- y antiinflamatorias, los cuáles interactúan con otros

procesos fisiológicos, por lo que la inhibición de un componente crítico de este proceso puede desencadenar un efecto antiinflamatorio que implique una respuesta sobre otras vías inflamatorias, y detener la cascada de reacciones secuenciales (Tabas y Glass, 2013).

Los tratamientos para la inflamación se basan en una terapia antiinflamatoria alopática de medicamentos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (AINEs) (Bindu y otros, 2020), actualmente, la mayor parte del conocimiento sobre las vías de señalización en el proceso inflamatorio se obtiene estudiando a los miembros de las familias de receptores para IL proinflamatorias y aquellos receptores de tipo Toll (TLR; toll-like receptors por sus siglas en inglés) , como los que interaccionan con la IL-1 y TNF- $\alpha$ , las cuales se liberan rápidamente tras una lesión o infección tisular estimulando la respuesta inmune, incluso en fases agudas del proceso (Yang y otros, 2021); por lo tanto, el TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, como las IL, son moléculas de interés a inhibir en el estudio de tratamientos de afecciones un componente inflamatorio en su fisiopatología.

No obstante, el uso prolongado de los medicamentos esteroides y AINEs ha presentado una serie de efectos adversos en el organismo al que se le administra, dado que la eficacia de la acción de los fármacos afecta directamente la relación riesgo/beneficio en dicho organismo, por lo cual se desea encontrar un mecanismo de acción que mantenga el equilibrio entre eficacia y toxicidad (García-Colmenero y otros, 2018). Por lo tanto, surge la necesidad e importancia de buscar nuevos principios activos, los cuales pueden obtenerse o sintetizarse a partir de MS extraídos de ciertas plantas con propiedades medicinales (Tasneem. y otros, 2019) como una alternativa prometedora en el descubrimiento de nuevos medicamentos para tratar enfermedades antiinflamatorias, con mayor eficacia y menor toxicidad que la terapia alopática actual.

Las terapias a base de extractos de PM (plantas medicinales), son esperanzadoras, ya que no se han notificado efectos secundarios graves (EAG) derivados de su uso (Pant., 2014) (Jacobó-Herrera y otros, 2016), sin embargo, aunque no se han presentado EAG derivados del mecanismo de acción de los MS sobre la inhibición de moléculas proinflamatorias, si se han presentado eventos adversos derivados al usar una especie equivocada de PM, dosificación incorrecta de MS, interacción del mecanismo de acción del MS con otro medicamento suministrado a la par, uso de PM contaminadas con metales y sustancias tóxicas (como residuos de agroquímicos) y microorganismos patógenos (Recio y otros, 2012).

Desafortunadamente, la calidad de los productos herbales no se encuentra totalmente regulada, así como su eficacia, toxicidad y mecanismos de acción no se conocen completamente ni están sustentados por metodología científica (Recio y otros, 2012), por lo cual este problema más bien representa una ventana de oportunidad para la investigación de los extractos, y sus MS provenientes de las PM, y así conocer más principios activos, y poder prevenir un daño a la salud con su uso.

En las plantas, los MS no son necesarios para el desarrollo de procesos fisiológicos (división celular, crecimiento, respiración y reproducción) (Li y otros, 2020) más bien desempeñan un papel en la adaptación de la planta con su entorno: otorgan adaptabilidad al servir como protección de las plantas contra animales, herbívoros, microorganismos y protección ultravioleta, siendo compuestos activos que podrían servir como nuevos fármacos (Pant y otros, 2021).

Algunos MS derivados de plantas, como flavonoides y terpenos (Lin y otros, 2019), han demostrado tener actividad antiinflamatoria mediante la modulación en la expresión génica, y la síntesis de moléculas proinflamatorias, derivadas de la vía oxidativa y la vía enzimática del proceso inflamatorio, como lo son las EROs y ERNs (Bartikova y otros, 2014) moléculas proinflamatorias como el NF-kB, TNF- $\alpha$ , IL y moléculas proinflamatorias biosintetizadas del ácido araquidónico (AA) (Zhao y otros, 2017) (Chen y otros, 2022).

En el mercado farmacéutico los medicamentos de origen vegetal han ganado importancia, se estima que el 80% de la población mundial depende de las PM como parte de la MT y como opción viable en la atención de salud primaria (Sen y Samanta, 2014) (Gorlenko y otros, 2020).

Sin embargo, en muchos casos no hay estudios que avalen la efectividad del uso de una PM para aliviar o desaparecer los síntomas de una enfermedad. Probablemente la efectividad del uso de una planta medicinal en la etiología de alguna enfermedad se refiere a la combinación de MS presentes en la planta.

Cabe mencionar que no todos los MS producidos por las plantas tienen un efecto benéfico en el organismo de un paciente, algunos MS pueden producir cierto grado de toxicidad, provocando un daño notorio sobre los sistemas biológicos (Pérez-González y Jiménez-Arellanes, 2021.). De aquí la importancia de clasificar y estudiar los compuestos bioactivos de las plantas que son utilizadas en la medicina tradicional, a través de metodología científica sustentable y comprobable.

A pesar de todo lo anterior descrito, en la actualidad el uso de productos terapéuticos elaborados a base de PM sigue en aumento, por lo cual, éstos pueden aprovecharse como posibles fuentes de MS bioactivos para tratar enfermedades, principalmente aquellas que manifiestan una inflamación crónica (Bernstein y otros, 2018). Aproximadamente el 25% de todas las prescripciones médicas se basan en medicamentos que tienen como principios activos, sustancias derivadas de MS aislados de PM, o análogos sintéticos, esto sustenta la importancia del aislamiento e identificación de estos MS, para poder ser utilizados como prototipos de futuros medicamentos ya en preparaciones farmacéuticas estandarizadas (Li y otros, 2020) (Pérez-González y Jiménez-Arellanes, 2021.).

Las PM no son seleccionadas al azar en la MT, sino que su uso está relacionado con el empirismo, es decir, son elegidas y aplicadas de manera consciente por su efectividad percibida cultural e históricamente (Akram y otros, 2014), razón por la cual los remedios a base de PM siguen vigentes hasta nuestros días, incrementándose el interés científico en ellos, para comprobar su efectividad y establecer su seguridad.

En este contexto, México es considerado como uno de los países denominados megadiversos por su gran diversidad de especies de animales y plantas que alberga en su territorio, cuenta con 5 000 especies endémicas de plantas (CONABIO., 2020). Se ha estimado que México cuenta con un número aproximado a 22 000 plantas vasculares en su flora nativa (Villaseñor, 2018). En cuanto a las plantas con alguna propiedad medicinal se consideran que hay cerca de 4 000 especies (aproximadamente 17% de la flora total) (Lllorente-Bousquets y Ocegueda, 2018).

En la MT sobresale el uso de algunas especies medicinales pertenecientes a las familias taxonómicas de plantas como: Apiaceae, Scrophulariaceae, Aristolochiaceae y Valerianaceae (Garcia-Oliveira y otros, 2021) utilizadas en varios remedios con aplicaciones medicinales, ejerciendo un efecto benéfico debido a sus MS bioactivos, sin embargo se puede identificar un interés científico sobresaliente por la familia Asteraceae, la cual está conformada por 1 400 géneros, los cuales cuentan con alrededor de 25 000 especies (Rolnik y Olas, 2021), siendo de gran interés éstas debido a sus diferentes usos etnobotánicos, farmacológicos e industriales, como resultado de su complejidad y diversidad fitoquímica, proporcionándole un gran valor en el sector económico, conteniendo MS como las LSs, de tipo germacranólido, flavonoides y derivados de ácidos carboxílicos (Matos y otros, 2021.). Entre sus géneros, uno de los más figurativos es el género *Arnica*, siendo la especie más estudiada *A. montana* (Tribu Heliantheae) (Šutovská y otros, 2014)

### Planteamiento del problema.

En México se han reportado diversas especies que se han utilizado como "árnica" desde una perspectiva empírica, es decir solo basándose en la apariencia (morfología) de la especie y las propiedades curativas que han pasado de voz en voz por generaciones, esto da pauta a proponer que dentro de la biodiversidad que tiene México en plantas medicinales se pueden encontrar especies taxonómicamente semejantes o fitoquímicamente similares dado sus usos etnomedicinales a *A. montana* que puedan representar una fuente de MS de interés económico y farmacológico que permitan una preservación de la especie *A. montana*, actualmente con población amenazada debido a su sobreexplotación.

Al realizar un análisis bibliográfico comparativo sobre el potencial etnobotánico, etnofarmacológico y fitoquímico de especies conocidas como "árnica" en México, parecidas a *A. montana* en componentes fisicoquímicos (MS) que le propician actividades biológicas, mecanismos de acción, y posible toxicidad producidos por especies conocidas como "árnica" distribuidas en México, así como de *A. montana* se conocerá el estado de los avances bio tecnológicos en *A. montana* y las especies conocidas como "árnica" como una alternativa sustentable al manejo de dichos recursos naturales.

De lo mencionado anteriormente surge la necesidad de conocer cuáles son las moléculas que pueden iniciar un efecto inhibitorio sobre cada uno de los puntos críticos secuenciales del proceso inflamatorio, para dilucidar cómo se pueden ejercer sus mecanismos de acción terapéutica a distintos niveles de la cascada de reacciones en cadena, y así evitar o disminuir el impacto negativo en el área ya dañada para restablecer la reparación del tejido conservando su dinamismo y homeostasia, desde un abordaje terapéutico multiobjetivo.

### **Métodos y técnicas de investigación empleadas.**

Para el encuadre metodológico se realizó una investigación bibliográfica analizando libros, artículos científicos y bases de datos científicas (TROPICOS, DR. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database, The plant list y PubMed.gov).

La búsqueda fue acotada a campos de estudio de la quimiotaxonomía que incluyeron la identificación y clasificación de los MS que se encuentran presentes en *Arnica montana* L., posteriormente el análisis de MS, estos fueron clasificados en cuanto a su funcionalidad biológica teniendo un enfoque en aquellos que tengan una actividad biológica antiinflamatoria.

Durante el proceso de investigación se construyeron tablas informativas en donde se visualizó y analizó la información recolectada que incluye nombres químicos de MS (lactonas sesquiterpénicas, flavonoides, por mencionar algunos ejemplos) presentes en las plantas que se están analizaron con base en la comparación quimiosistemática.

Las palabras clave de la búsqueda para acotar la información fueron: *Arnica montana* L., árnica, etnomedicinal, metabolitos secundarios, lactonas sesquiterpénicas, flavonoides, inflamación, especies reactiva de oxígeno y nitrógeno, así como factor nuclear de transcripción  $\kappa\beta$ , entre otras.

Se realizó una discusión de la información integrada.

## Desarrollo temático.

### Inflamación.

El proceso inflamatorio es un mecanismo de acción biológica en donde diversos componentes del cuerpo humano reaccionan en cadena en la cual intervienen moléculas (Tabla 2) y células (Tabla 3), como respuesta a daños tisulares y celulares, invasiones de agentes patógenos externos al cuerpo humano con la finalidad de restablecer la homeostasis fisiológica (Tasneem. y otros, 2019).

Este proceso está clasificado en agudo y crónico dependiendo al tiempo que este fenómeno perdure en el sistema (Roe, 2020), ciertas enfermedades crónicas conllevan el desarrollo de un proceso inflamatorio crónico dentro de su etiología como lo son la artritis, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y vasculares (Recio y otros, 2012).


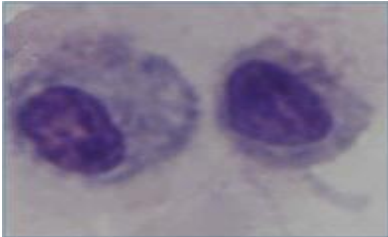
**Tabla 2. Mediadores inflamatorios de la inflamación aguda.**

Clase de mediador	Proinflamatorio	Antiinflamatorio
<b>Aminas vasoactivas</b>	Histamina y Bradicnina.	Adrenalina y Noradrenalina
<b>Lipídicos</b>	Prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina (PGI2), Leucotrieno B4 (LT-B4) y Leucotrieno C4 (LT-C4).	Prostaglandina J2 (PGJ2), prostaglandina A1 y A2 y LO.
<b>Complemento</b>	Convertasas C3a y C5a (anafilotoxinas)	Componente C1q (receptor).
<b>Nucleótidos cíclicos</b>	Ciclo guanosina 3,5 monofosfato (cAMP).	Ciclo adenosina 3,5 monofosfato (cAMP).
<b>Moléculas de adhesión endoteliales.</b>	E-selectina, P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1	Integrinas subunidad $\alpha$ y la subunidad $\beta$ , receptor de trombospodina (TSP), receptor de fosfatidilserina (PS),
<b>Citocinas</b>	Factor de necrosis tumoral: (TNF) Interleucinas: IL-1 $\beta$ e IL-6. Quimiocinas: IL-8	Factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1) e interleucina-10 (IL-10).

Adaptada de (Serhan y Levy, 2018).

La inflamación aguda está connotada por una adherencia de células inmunes circulantes al endotelio vascular y la migración leucocitaria de tipo granulocítica (fagocitos; como neutrófilos y macrófagos) (Tabla 2), y no granulocítica (linfocito T (LT) y linfocito B (LB)) (Abbas y otros, 2015).

**Tabla 3. Características de las células PMNs (polimorfonucleares).**

Tipo celular	Características	Imagen
<p>Neutrófilos polimorfonucleares (PMNs). Derivados de los leucócitos</p>	<p>Primeras células que acuden al sitio de inflamación aguda derivado de una respuesta quimiotáctica de IL-8 (quimiocina IL-8)</p> <p>Fagocitan patógenos, liberan EROs (especies reactivas de oxígeno) y ERNs (especies reactivas de nitrógeno).</p> <p>Interaccionan con el patógeno mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs; siglas en inglés), receptores que reconocen patrones (PPR; siglas en inglés).</p> <p>Reclutan, activan y programan otras células del sistema inmunitario</p>	<p>Neutrófilos humanos con tinción Giemsa vistos al microscopio.</p> 
<p>Macrófagos.</p>	<p>Se originan a partir de los monocitos.</p> <p>Células especializadas en la detección, fagocitosis y destrucción de patógenos.</p> <p>Pueden detectar productos bacterianos y de otros microorganismos mediante su sistema de receptores que reconocen patrones como los tipos Toll.</p> <p>Presentan antígenos a las células e inician el proceso de inflamación con la liberación de citocinas como las IL-1 (interleucina 1), IL-6 (interleucina 6) y TNF-<math>\alpha</math> (factor de necrosis tumoral alfa)</p> <p>Liberan EROs, como el óxido nítrico (NO<sup>*</sup>), que permite la destrucción de patógenos fagocitados</p>	<p>Macrófagos pulmonares con tinción Wright-Giemsa vistos al microscopio.</p> 

Adaptada de (Abbas y otros, 2015).

Las principales células inmunes de esta fase aguda de la respuesta inmunológica son los neutrófilos y los monocitos/macrófagos, en donde los primeros llegan antes que ninguna otra célula inmune al sitio de acción para realizar el proceso de fagocitosis, sin embargo, en muchas ocasiones esta será *inefectiva*, y tendrá como objetivo solo estimular a los neutrófilos para que éstos secreten IL proinflamatorias quimioatrayentes para llamar a los monocitos como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  (Tabas y Glass, 2013).

Estas IL atraerán a los monocitos circulantes inactivo en sangre a trasponerse hacia el tejido en la zona afectada en un proceso conocido como *diapédesis*, en donde modificarán su membrana celular esférica por un aspecto ameboide con pseudópodos formados con proyecciones de su membrana celular, volviéndose un macrófago activado ya que se estimularán a sus sistemas enzimáticos como el de la xantin- y NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato)- oxidasa (NOX), para generar EROs, y enzimas hidrolíticas como proteolíticas (Abbas y otros, 2015).

Esta célula “activada” realizará la fagocitosis efectiva, para eliminar y digerir a los microorganismos intrusivos, con esto se pretende eliminar el estímulo que desencadena el proceso inflamatorio, y este mismo macrófago activado iniciará la resolución de la inflamación secretando IL antiinflamatorias como la IL-10 y el TGF- $\beta$ 1 (estimula mitosis), que tendrán como objetivo restaurar la estructura y funcionalidad del tejido dañado, y contrarrestar los efectos de las IL proinflamatorias (Germolec y otros, 2018).

Por otro lado, una de las características más importantes durante esta fase aguda de la inflamación es la alteración de la permeabilidad vascular, ya que, en condiciones normales, el endotelio vascular no permite la salida de proteínas plasmáticas, y el intercambio de moléculas se produce por pinocitosis, por lo anterior, cualquier daño al endotelio altera el transporte celular al iniciarse un proceso inflamatorio (León-Regal y otros, 2015).

Otro factor crucial es la adhesión y movilidad celular, los cuales se encuentran delimitados por la síntesis de MQ inflamatorios, como las quimiocinas, que estimulen en las células endoteliales la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos en sus membranas, funcionando como receptores y anclajes, siendo que la IL-8 induce la expresión nuclear de estas moléculas de adhesión, a la vez estas IL activará a los MQ inflamatorios que favorezcan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 en las células endoteliales, las cuales aumentarán la intensidad de la interacción leucocito-endotelio (Abdulkhaleq y otros, 2018).

A nivel de señalización molecular, el daño tisular es detectado por receptores que reconocen patrones (PRR) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), o señales internas activadas durante el daño tisular o celular, conocidos como patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs), mediante los receptores que se encuentran en la superficie de las células del sistema inmune innato como linfocitos no maduros, siendo receptores de tipo Toll (TLR) (Hannoodee y Nasuruddin, 2022).

Por último, la fase aguda de la inflamación tiene como principal objetivo ser benéfica y autorregulable, por lo que, si el proceso inflamatorio no logra ser aliviado, y se prolonga por más de siete días, es muy probable pasar a una fase crónica, y perder la funcionalidad del tejido comprometido, ya que el impacto de esta respuesta inmune es prolongado durando hasta meses o años (Freire y Van Dyke, 2013).

Este tipo de inflamación crónica puede resultar de la fallida eliminación del patógeno o agente causal, ya sea por elevada virulencia, exposición constante a algún compuesto irritante a bajas concentraciones (por ejemplo: sustancias o productos químicos industriales), mismos que no

pueden ser eliminados por descomposición enzimática o fagocitosis, siendo también característica de trastornos autoinmunes, en donde las células inflamatorias reconocen un componente normal del cuerpo como un antígeno extraño, atacando el tejido sano, por ejemplo la enfermedad de la artritis reumatoide (Abdulkhaleq y otros, 2018).

#### *Mediadores inflamatorios.*

El conocer los mecanismos de activación y supresión tanto de moléculas participes en la inflamación como de sus moléculas secretadas participes en el proceso inflamatorio (Gilroy, 2021), el establecimiento de terapias enfocadas a la inhibición de estos señalizadores, siendo que el conocimiento de estos mecanismos nos permitirá visualizar en qué momento la secreción de estos MQ comienza ser perjudiciales en el proceso inflamatorio escalando a una fase crónica (Headland y Norling, 2015). Algunos de estos importantes señalizadores y MQ/moleculares durante el proceso inflamatorio agudo son:

#### *Aminas vasoactivas.*

Son moléculas proinflamatorias; principalmente histamina y bradicinina, que producen dilatación en las paredes endoteliales de arterias y venas, con un aumento del flujo sanguíneo hacia la zona lesionada, lo cual causa enrojecimiento y aumento de temperatura, con la finalidad de hacer llegar con mayor rapidez a las células inmunocompetentes hacia el sitio de la lesión (León-Regal y otros, 2015).

La histamina se encuentra almacenada en basófilos y plaquetas, es secretada ante la presencia de moléculas proinflamatorias como las proteínas del complemento C3a y C5a, así como la IL-1, y la quimiocina IL-8. Las señalizaciones de la histamina activan las síntesis del óxido nítrico (NO•), ácido araquidónico (AA) así como sus metabolitos de la vía enzimática de la inflamación (PG), y por último a la IL-6. La histamina aumenta la quimiotaxis de neutrófilos al sitio de inflamación y una mayor capacidad funcional de las células presentadoras de antígeno (Varela y otros, 2018). A este mediador comúnmente se le ha asociado con reacciones alérgicas y procesos como la eosinofilia.

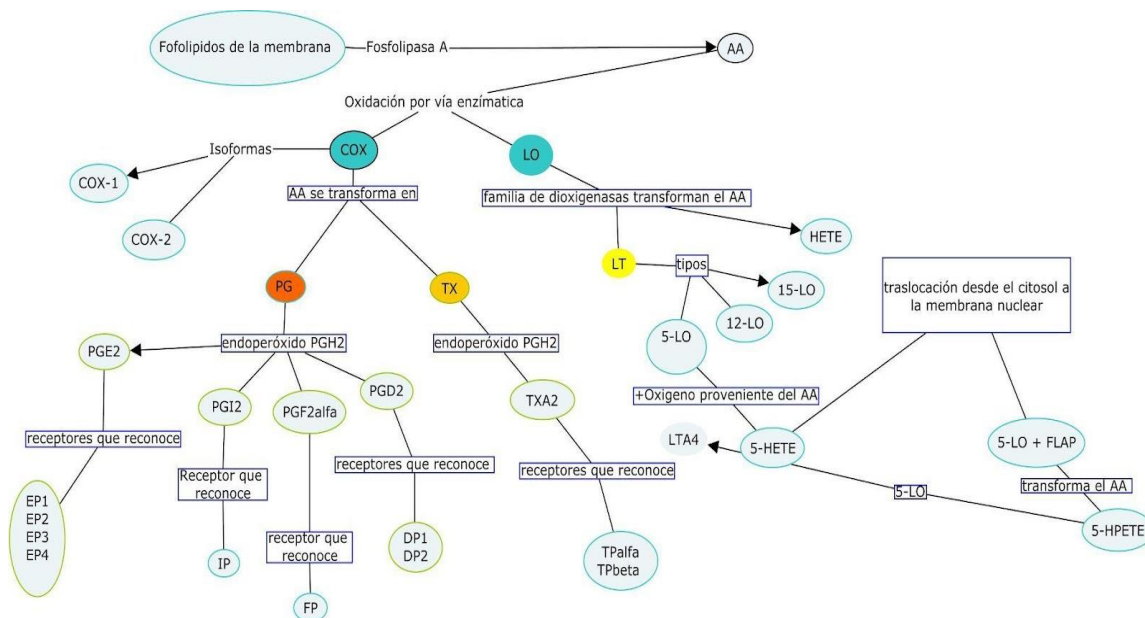
Por otro lado, la bradicinina se libera por la activación de las cininas (moléculas activadas por una lesión en la pared celular), contribuyendo a la redistribución de las moléculas de adhesión hacia la superficie celular, siendo un potente vasodilatador dependiente del endotelio, que provoca la contracción del músculo liso no vascular, aumenta la permeabilidad vascular y también está relacionado con el mecanismo del dolor. En ciertos aspectos actúa de manera similar a la

histamina y, al igual que ésta, se secreta en las vénulas y no en las arteriolas. (Branco y otros, 2018).

### Componentes lipídicos.

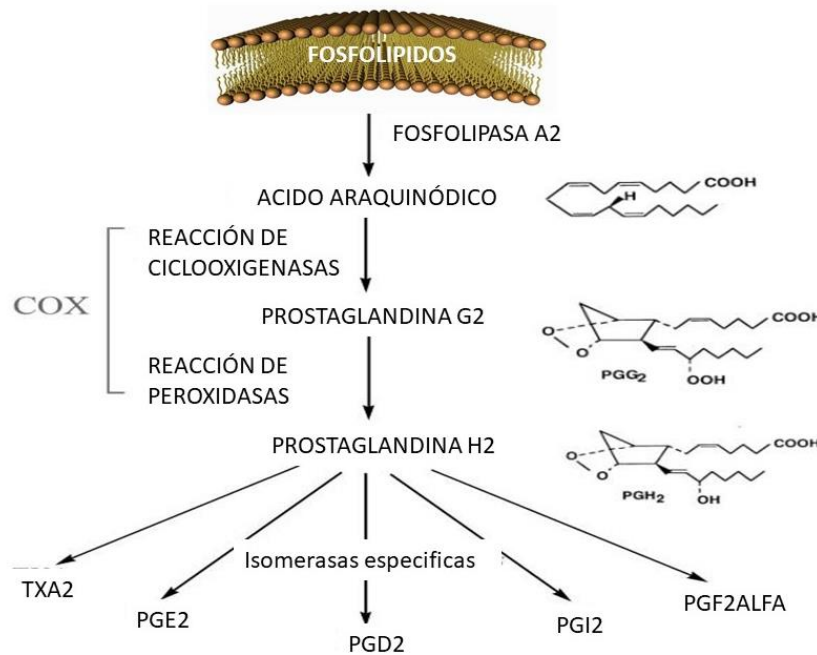
Los MQ inflamatorios lipídicos son derivados de la ruta catabólica enzimática del AA, como lo son las PG, leucotrienos (LT) y el factor de activación de plaquetas. La biosíntesis de estos MQ inflamatorios inicia cuando existe cualquier tipo de afección o estímulo que daña a las células endoteliales, lisándolas, y liberando así a los lípidos que conforman parte de su membrana citoplasmática, y estos fosfolípidos mediante la acción enzimática de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PA<sub>2</sub>), se convierten en AA, precursor de varios mediadores lipídicos que actúan como señalizadores intra- y extracelulares durante la respuesta inmune (Murakami y otros, 2017).

Hay dos principales vías de metabolismo de AA en las células de mamíferos, la vía de las COX, las cuales se encuentra en mayor cantidad en el retículo endoplasmático de las células formadoras de prostanooides (Santilli y otros, 2016) y la vía de las lipooxigenasas (LOX), siendo que de estas dos vías se biosintetizan la mayor parte de los eicosanoides, como las PG tromboxanos (TX), y LT (Figura 2).



**Figura 2. Síntesis de mediadores inflamatorios lipídicos.** Estos mediadores se sintetizan a través del AA por una ruta enzimática. AA (ácido araquidónico), COX (coenzima), COX-1 (ciclooxigenasa 1), COX-2 (ciclooxigenasa 2), PG (prostaglandinas), TX (tromboxanos), PGE2 (prostaglandina E2), EP1 (receptor 1 de PG), EP2 (receptor 2 de PG), EP3 (receptor 3 de PG), EP4 (receptor 4 de PG), PGI2 (receptor I2 de PG), IP (receptor IP de PG), PGD2 (prostaglandina D2), DP1 (receptor de PGD2), DP2 (receptor de PGD2), TXA2 (tromboxano A2), TP alfa (receptor alfa de TXA2), TP beta (receptor beta de TXA2), LT (leucotrieno), HETE (ácido hidroxieicosatetraénico), LO (lipoxígeno), 5-LO (lipoxígeno 5), 12-LO (lipoxígeno 12), 15-LO (lipoxígeno 15), LTA4 (leucotrieno A4). Adaptada de (Zhargi y Arfaei, 2011).

Por medio de la vía de la hemoproteína COX el AA se convierte en PG y TX (Murakami y otros, 2017), siendo su mecanismo a través de la ciclación de la estructura química del AA, y agrega un grupo 15-hidroperoxi para formar la prostaglandina G2 (PGG<sub>2</sub>), y posteriormente el grupo agregado se reducirá a un grupo hidroxilo (-OH), siendo esta la estructura de la prostaglandina H2 (PGH<sub>2</sub>), que mediante la acción de una enzima peroxidasa, recibirá el par de electrones necesarios para su oxidación y funcionamiento de síntesis de otras PG (Figura 3) (Zhargi y Arfaei, 2011).



**Figura 3. Transformación de AA en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> por interacción de la COX.** Los lípidos bioactivos activan receptores específicos de la membrana celular de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. Algunos de los tejidos en los que los prostanoideos individuales ejercen efectos prominentes están indicados. IP denota receptor de prostaciclina, receptor de tromboxano TP, receptor de prostaglandina D2 DP, receptor de prostaglandina E2 EP y receptor de prostaglandina F2a FP. Adaptada de (Zhargi y Arfaei, 2011).

La vía de la COX es de particular relevancia clínica, ya que cuenta con tres isoformas; COX-1, COX-2 y COX-3, cada isoforma tiene una función fisiológica y reguladora en el proceso de inflamación aguda (Tabla 4) (Warner y Mitchell, 2002) (Zhargi y Arfaei, 2011) (Cui y Jia, 2021), siendo la COX-2, o inducida, la asociada a los procesos inflamatorios, y una sobreexpresión de esta isoforma en diversos estudios se le ha relacionado con la proliferación de células cancerosas del sistema digestivo (Thiel y otros, 2011).

La vía de la COX es de particular relevancia clínica porque es el objetivo principal de sustancias químicas que muestren el mismo mecanismo de acción de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Cui y Jia, 2021). Es por esto por lo que el principal objetivo de los medicamentos antiinflamatorios, como la aspirina, así como fármacos antiinflamatorios de nueva

generación, inhibidores específicos y selectivos de la COX-2 (llamados COXIBs), es disminuir la actividad de la isoforma COX-2, pero sin afectar las pero sin afectar las funciones benéficas gastro protectoras y termorreguladoras de las isoformas COX-1 y COX-3, respectivamente (García Rodríguez y otros, 2013).

**Tabla 4. Características de las isoformas de COX.**

Isoforma de COX.	Características
<b>COX-1</b>	Mantiene las funciones homeostáticas Promueve la producción de PG Predomina en los monocitos, macrófagos, plaquetas, mucosa gástrica y riñón Localización intracelular: membranas del retículo endoplasmático Codificada en el cromosoma humano 9q32-33.3 Número de aminoácidos 600-602 Centro catalítico ubicado en dos residuos de isoleucina en la posición 434 y 523
<b>COX-2</b>	No se expresa en condiciones normales, se expresa sólo bajo los procesos de inflamación, proliferación y diferenciación celular Codificada en el cromosoma humano 1q25.2-25.3 Número de aminoácidos 603-605 Contiene sitios de unión para factores de transcripción como: IL-1 $\beta$ , FNT Centro catalítico ubicado en dos residuos. s de valina en la posición 434 y 523 (en este lugar se encuentra el sitio de unión para inhibidores selectivos de COX-2)
<b>COX-3</b>	Representa al 5% del total de COX-1, siendo su actividad 80% menor a la COX-1 Mantiene funciones e integridad estructural en SNC (sistema nervioso central) y circulatorio Predomina principalmente en la zona del hipotálamo, y en menor medida en la corteza cerebral Regula los centros de temperatura corporal, pero sin la síntesis de PG. Posee la misma estructura que COX-1, solo son diferentes por 30-35 aminoácidos Puede ser inhibida por efecto de agentes analgésicos y antipiréticos, como el acetaminofén

*Adaptado de* (Warner y Mitchell, 2002), (Zhargi y Arfaei, 2011) y (Cui y Jia, 2021).

Por otro lado, uno de los metabolitos de esta vía del AA y la COX-2, la prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>), juega un papel indispensable en la inflamación aguda, ya que estimula la vasodilatación local (Kawara y otros, 2015), además es tan importante su rol, que la inhibición de su síntesis representa el mecanismo de acción establecido de la mayoría de los fármacos antiinflamatorios inhibidores de la COX-2 (Clària y otros, 2008). Otra función de las PG es el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal y el flujo sanguíneo renal, síntesis mediada por la COX-1 (Figura 4).



**Figura 4. Tejidos específicos con receptores para PG y TX.** Las PG y los TX son activados mediante la COX y LOX en el AA, los receptores de los prostanoideos (PG y TX) se encuentran en el retículo endoplasmático de las células categorizadas como formadoras de prostanoideos. Adaptada de (Kawara y otros, 2015).

En la ruta de LOX, la lipooxigenasa-5 (5-LO) es la enzima de mayor importancia farmacológica y fisiológica, ya que es la responsable de la síntesis de los LT, a través de la incorporación de oxígeno a la estructura del AA, la 5-LO convierte AA a 5-HPETE y LT. El 5-HPETE es posteriormente convertido por la misma 5-LO a 5-HETE y a LTA4 (Clària y otros, 2008). Para una actividad completa de la 5-LO se requieren cofactores como el calcio, adenosín trifosfato (ATP) y la proteína activadora 5-LO (FLAP) (Joshi y Praticó, 2015).

Cuando los productos derivados de la molécula 5-LO son sintetizados y liberados al medio extracelular, se unen a receptores de la proteína G para activar sus efectos biológicos como MQ de la inflamación en la adhesión celular, estimulando la producción del anión superóxido ( $O\bullet^{-2}$ ), liberación de enzimas hidrolíticas por los neutrófilos, además de ser potentes quimioatrayentes para los eosinófilos e induciendo la síntesis y liberación de otros MQ de inflamación, como la quimiocina IL-8 y el PAF, todos señalizadores característicos de la inflamación aguda (Joshi y Praticó, 2015) (Arulsevan y otros, 2016).

Se ha demostrado que los inhibidores de la 5-LO inducen apoptosis en células del hígado, los efectos anti-fibrinógeno de estos compuestos se producen de forma paralela a un descenso significativo del número de macrófagos; a pesar de estos efectos secundarios adversos (EAG), la inhibición de la 5-LO representa una estrategia válida para la prevención de la inflamación y la fibrosis hepática. De hecho, la inhibición de la vía de la 5-LO y la modulación de la función de las células de Kupffer constituye el mecanismo de acción ejercido por flavonoides naturales, como la silimarina, reclutando células inflamatorias y activando la secreción de moléculas

antinflamatorias, lo antes mencionado ha sido evaluada en pacientes con hepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica (Titos y otros, 2003)(Clària y otros, 2008).

#### Componentes peptídicos.

Las citocinas son moléculas polipeptídicas que coordinan la comunicación entre las células inflamatorias, regulando el proceso inmune y la respuesta para la reparación del daño tisular, así como la autorregulación y la resolución de la inflamación. Las dos principales fuentes sintetizadoras de citocinas son los fagocitos (células de la inmunidad innata) y los LT y LB (células de la inmunidad adaptativa), por lo cual su función se puede describir como inmunomoduladores (Abbas y otros, 2015). Estas moléculas también influyen en la actividad, diferenciación, proliferación y subsistencia de las células inmunitarias (Barros-Oliveira y otros, 2011). La clasificación de las citocinas no puede ser dada por su origen biológico, sin embargo, se han agrupado estos MQ de la inflamación aguda en 3 principales grupos (Tabla 5).

**Tabla 5. Clasificación de las citocinas mediadoras de la inflamación aguda.**

<b>Citocina</b>	<b>Acción</b>	<b>Tipo de respuesta</b>
Quimiocinas (citocinas quimiotácticas)	Migración celular directa, adhesión y activación de células inmunológicas (neutrófilos y macrófagos)	Proinflamatoria y Antiinflamatoria
Factor de necrosis tumoral	Regulador de respuestas inmunes e inflamatorias.	Proinflamatoria
Interleucinas	Variedad de acciones dependientes sobre la interleucina y el tipo de célula	Proinflamatoria: IL-1, IL-2, IL-6 e IL-7 Antiinflamatorias: IL-4, IL-10 e IL-13.

Adaptada de (Barros-Oliveira y otros, 2011).

Las citocinas pueden interactuar y reclutar células inmunitarias con diferentes mecanismos de acción como

**Redundante:** múltiples citocinas tienen el mismo efecto.

**Pleiotrópico:** diferentes efectos sobre diferentes tipos de células diana.

**Sinérgico:** efecto cooperativo de múltiples citocinas.

**Antagonista:** inhibición de los efectos de una citosina por otra.

**Inducción:** también llamado en cascada mediante una retroalimentación de diversos pasos para la amplificación de una citosina en particular (Abdulkhaleq y otros, 2018).

De la IL-1, producida mayormente por macrófagos/monocitos, se conocen dos tipos IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , siendo la segunda la que produce una inflamación sistémica por medio de la activación de la COX-2, incrementándose la síntesis de PGE<sub>2</sub> en el hipotálamo anterior causando fiebre. También produce la sustancia-P (SP), NO $\bullet$ , generado por la enzima iNOS, así como moléculas de adherencia endotelial (Bell y otros, 2019).

Otra interleucina importante es la IL-4 cuyo efecto biológico depende de la célula diana primaria durante una reacción inmune, factores como el tiempo de interacción, y su concentración, durante varias fases de las respuestas inmunes, y estos factores determinan en última instancia, si esta IL tiene efectos pro o antiinflamatorios, siendo producida por los mastocitos estimulados (Gilroy, 2021). Cabe destacar que cuando actúa como inhibidora de la inflamación, actúa sobre los macrófagos activados, minimizando los efectos de otras IL proinflamatorias como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 (quimiocina), e inhibiendo la producción de EROs. Además, aumenta la susceptibilidad de los macrófagos a los efectos de los glucocorticoides (tipo de medicamentos antiinflamatorios) (León-Regal y otros, 2015).

Por otro lado, la IL-6 es uno de los MQ más importantes en la inducción y el control de la síntesis y la liberación de proteínas de la fase aguda. Es producida por fagocitos, fibroblastos, células endoteliales, entre otras, siendo sus principales células diana las células epiteliales, fagocitos y hepatocitos, activándose durante estímulos dolorosos, como traumatismo por golpe, infecciones, recuperación por intervención quirúrgica y quemaduras. Algunos autores la consideran como una IL pleiotrópica con acciones efectoras del tipo Th1 (estimulación de células) y Th2 (síntesis de citocinas), dependiendo su acción del tiempo y concentración local, estas pueden inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-1, siendo que, en este sentido, la IL-6 tendrá por lo tanto efecto antiinflamatorio (Saavedra, 2011).

Otro efecto de las células inflamatorias se da en las células del endotelio vascular, donde los estímulos externos ocurridos durante la inflamación promueven la activación (mediante el aumento de selectina-E), y síntesis de agentes proinflamatorios del tipo receptores membranales en el endotelio, como ICAM-1 y VCAM-1 provocando la liberación de otros MQ proinflamatorios por parte de dichas células, como agentes vasodilatadores (Freire y Van Dyke, 2013); sin embargo, en algunas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, esta IL-6 juega un papel regulatorio como citocina con funciones Th1 en las primeras etapas del proceso autoinmune, siendo que si esta función no es regulada en concomitancia con un antiinflamatorio, el proceso puede pasar de una fase aguda a crónica, entrando en la necesidad de ser controlada

por terapia biológica con fármacos elaborados con anticuerpos monoclonales (mAb), anti-TNF- $\alpha$  (Buss y otros, 2012).

En este contexto de quimioatrayentes, la IL- 8 (familia de las quimiocinas) induce la migración de neutrófilos, perteneciente a las células polimorfonucleares (PMNs), hacia el tejido dañado, favoreciendo e impulsando el inicio de un proceso inflamatorio; esta interleucina también interviene en el reclutamiento leucocitario mediante el estímulo en la síntesis y expresión de dos receptores de membrana en células endoteliales, conocidos como receptores de quimiocinas 1 (CXCR1) y 2 (CXCR2). Por último, la secreción de esta quimiocina está regulada por dos interleucinas proinflamatorias IL-1 y TNF- $\alpha$  (Russo y otros, 2014); sin embargo, una prolongada producción de IL-8 inhibirá la adhesión de leucocitos y de células PMNs al endotelio, evitando así una resolución de la inflamación (Headland y Norling, 2015).

Las citocinas liberadas en el proceso de inflamación inducen a las células endoteliales a expresar en sus membranas celulares proteínas como las selectinas e integrinas, que estimulan la quimiotaxis y la diapédesis de los leucocitos circulantes en ICAM y VCAM (Pahwa y otros, 2021). Otros mediadores peptídicos son las interleucinas que son moléculas que regulan la migración leucocitaria en el proceso inflamatorio, y se clasifican de acuerdo con la posición relativa de sus residuos cisteína N-terminal. Finalmente, cuando los dos residuos de cisteína están separados por un aminoácido se designan como quimioquinas-CXC (CXC-quimiocina) y cuando ambas cisteínas están unidas se las denomina quimioquinas-CC (CC-quimiocina) (Miller y Mayo, 2017).

Entre las citocinas clasificadas como factores nucleares de transcripción (TNF), tenemos al TNF- $\alpha$ , secretada por macrófagos activados, la cual estimula la expresión a nivel de membrana celular de proteínas de adhesión, así como la síntesis y liberación de PGE<sub>2</sub> y eicosanoides; también influyen en la regulación de la apoptosis celular (Barros-Oliveira y otros, 2011). El TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6 son potentes inductores de la COX-2 y, como consecuencia, de la síntesis de PGE<sub>2</sub>, tanto en la región de la lesión como en la médula espinal, aumentando la sensibilidad de las neuronas a los estímulos dolorosos químicos, térmicos y mecánicos (Abdulkhaleq y otros, 2018), razón por la cual las PGE<sub>2</sub> son moduladores de la sensación de dolor en el proceso inflamatorio.

Durante la fase aguda de la inflamación el tipo de leucocitos granulares que migran a la lesión tisular a través de la sangre (como resultado de la vasodilatación) de manera inmediata son los neutrófilos, cuyos gránulos contienen una variedad de enzimas como la NOX e iNOS, en donde la primera producirá al radical O $\cdot$ -<sup>2</sup> (Geissmann y otros, 2010) mientras que la segunda se encarga de la síntesis de NO $\cdot$ , los cuales al interactuar entre sí generan radicales peroxinitritos

(ONOO•), los cuales ayudarán a destruir y digerir al microorganismo patógeno o material extraño durante la fagocitosis inicial, dando una posible resolución al proceso inflamatorio agudo, siendo que estas EROs también pueden ser sintetizadas por los macrófagos activados, además de otras especies reactivas aunque no sean radicales libres como el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el cual posee elevado poder citotóxico (Dupré-Crochet y otros, 2013) (Figura 5).

Sin embargo, la liberación y síntesis excesiva o desregulada de EROs, puede dañar los tejidos del huésped en la zona local de la inflamación, siendo que cuando las especies reactivas superan a las defensas antioxidantes endógenas se genera un estrés oxidativo, el cual es un desbalance fisiológico óxido-reducción característico de la fase crónica de la inflamación, aunque no hay que olvidar que aún en la fase aguda existe la síntesis y presencia de estos radicales libres, pero de manera autorregulable (Yang y otros, 2013) (Germolec y otros, 2018).

<b>Especies reactivas del oxígeno (ROS)</b>			
<b>Radicales</b>			
Superóxido:	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Radical alcoxilo:	RO <sup>•</sup>
Hidroxiilo:	•OH	Radical peroxilo:	ROO <sup>•</sup>
<b>No radicales</b>			
Peróxido de hidrógeno:	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ozono:	O <sub>3</sub>
oxígeno singlete:	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Peróxido orgánico:	ROOH
Acido hipocloroso:	HOCl	Ácido hipobromoso:	HOBr
<b>Especies reactivas del nitrógeno (RNS)</b>			
<b>Radicales</b>			
Óxido nítrico:	NO <sup>•</sup>	Dióxido de nitrógeno:	NO <sub>2</sub> <sup>•</sup>
<b>No radicales</b>			
Peroxinitrito	ONOO <sup>-</sup>	Catión nitrosilo:	NO <sup>+</sup>
Trióxido de dinitrógeno	N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Anión nitroxilo:	NO <sup>-</sup>
Tetraóxido de dinitrógeno	N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Ácido peroxinitroso:	ONOOH
Ácido nitroso	HNO <sub>2</sub>	Peroxinitritos alquílicos:	ROONO

**Figura 5. Principales especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno.** La mayoría de ROS son generadas a nivel mitocondrial, los radicales O<sup>•-2</sup> son producidos en la cadena de transporte electrónico, en condiciones basales el O<sup>•-2</sup> y el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> constituyen los EROs más abundantes dentro de las células, en condiciones inflamatorias la producción de EROs y ERN pueden comprometer la sobrevivencia celular. Adaptada de (Carvajal, 2019)

Estas EROs y ERNs, en los fagocitos a diferencia de las células endoteliales, no son de origen mitocondrial, por lo cual la activación está regulada por enzimas NOX presente en el citoplasma de los fagocitos en forma de gránulos, sin embargo, el complejo de proteínas NOX-1 promoverá la síntesis de EROs en células no fagocíticas (Dupré-Crochet y otros, 2013) (Yang y otros, 2013).

Por otro lado, la isoforma NOX-2 se activa cuando las PAMPs son reconocidas por los PPRs (Blaser y otros, 2016).

La exposición de un fagocito a IL proinflamatorias como IL-1, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , induce la activación del complejo NOX-2, lo que desencadenará el aumento significativo de los niveles en la biosíntesis de EROs e ERNs dentro del citosol de los macrófagos, lo que dará el aumento del NO $\bullet$ , en la formación del fagosoma; este NO $\bullet$ , aunque no contribuye directamente a la eliminación de los agentes patógenos, se ha observado que elevadas concentraciones de éste en el tejido endotelial induce la expresión de los genes que codifican para citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  (Turpaev y otros, 2010), siendo ésta una de las quimiocinas que activarán junto con los altos niveles de EROs intracelulares al NF-kB.

Las proteínas del complejo NF-kB son una familia de factores de transcripción que son de importancia central en la inflamación como una respuesta inflamatoria. También desempeña funciones como desarrollo, crecimiento, supervivencia, proliferación y apoptosis de células del sistema inmune (Morgan y Liu, 2011). Este se liberará mediante la activación de varios receptores de citocinas que estimulan la liberación del complejo proteínico I $\kappa$ B (I $\kappa$ B), lo cual permitirá la translocación del nuclear del NF-kB desde el citoplasma hacia el núcleo, y esta liberación será regulada tanto por las proteínas I $\kappa$ B, como mediante la fosforilación ejercida sobre éstas por las I $\kappa$ B cinasas (IKK) (Shen y Pervaiz, 2006) (Sun, 2017).

El NF-kB también es activado por la estimulación de receptores proinflamatorios como la familia de TNF- $\alpha$ , TLR, receptores de membrana para citocinas como las IL. El NF-kB se encuentra en el citosol, siendo un receptor intracelular del tipo soluble unido a proteínas I $\kappa$ B que lo mantiene inactivo, por lo que su activación se encuentra regulada por la fosforilación y degradación de estas proteínas I $\kappa$ B, siendo reacciones mediadas por el complejo enzimático IKK (Bagaev y otros, 2019) (Sehnert y otros, 2020) lo que provoca que el NF-kB se libere y transloca al núcleo de las células (Figura 6), activando los genes que codifican para la mayoría de los MQ proinflamatorios, como a las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y enzimas inducibles como iNOS y COX-2 (Sun, 2017). La regulación de este factor de transcripción nuclear es fundamental en el proceso inflamatorio, y su síntesis al ser estimulada por las altas concentraciones intracelulares de EROs, puede ser disminuida por efecto de compuestos antioxidantes endógenos y exógenos, lo cual lo hace un blanco factible en la evaluación de nuevos agentes antiinflamatorios (Sehnert y otros, 2020).

mecanismo de acción que mantenga el equilibrio entre eficacia y toxicidad (García-Colmenero y otros, 2018). Por lo tanto, surge la necesidad e importancia de buscar nuevos principios activos, los cuales pueden obtenerse o sintetizarse a partir de MS extraídos de ciertas plantas con propiedades medicinales (Tasneem. y otros, 2019).

Las ciencias biológicas y químicas dan soluciones a nivel molecular, debido a la aplicación del principio alópata “efecto contrario”, dado que los fármacos (sustancias y compuestos con principios activos) que se evalúan en estudios clínicos y preclínicos en estas ciencias, buscan una respuesta “anti” (opuesto, contrario o preventivo), ejemplo de ello son los fármacos conocidos como: antiinflamatorios (Meza, 2021).

Las enfermedades que tienen al proceso inflamatorio como consecuencia del desarrollo de la enfermedad son una de las causas de muerte más importantes en todo el mundo, ya que 3 de cada 5 personas mueren debido a enfermedades que dentro del desarrollo de su fisiopatología y mantenimiento presentan procesos inflamatorios crónicos, aunque sus etiologías sean distintas, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, AR, alergias y enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EPOC) (Pahwa y otros, 2021). La respuesta inflamatoria en sí misma puede amplificar la producción de enfermedades específicas por activación de los patrones DAMPs, siendo que esta reacción provoca un ciclo que tiene como consecuencia la retroalimentación a una enfermedad como daño colateral, un ejemplo de este efecto, es la producción de fosfolípidos oxidados que funcionan como DAMPs en la aterosclerosis (Miller y Mayo, 2017).

En vista de que el proceso de inflamación es conformado por una serie de reacciones moleculares y celulares secuenciales, que involucran varias vías de señalización, mecanismos de acción, mediados por moléculas pro- y antiinflamatorias, los cuáles interactúan con otros procesos fisiológicos, por lo que la inhibición de un componente crítico de este proceso puede desencadenar un efecto antiinflamatorio que implique una respuesta sobre otras vías inmunitarias, y detener la cascada de reacciones secuenciales (Tabas y Glass, 2013).

Actualmente, la mayor parte del conocimiento sobre las vías de señalización en el proceso inflamatorio se obtiene estudiando a los miembros de las familias de receptores para IL proinflamatorias y aquellos TLR de tipo Toll, como los que interactúan con la IL-1 y TNF- $\alpha$ , las cuales se liberan rápidamente tras una lesión o infección tisular estimulando la respuesta inmune, incluso en fases agudas del proceso (Yang y otros, 2021); por lo tanto, tanto el TNF- $\alpha$ , NF-kB,

como las IL, son moléculas de interés a inhibir en el estudio de tratamientos de afecciones un componente inflamatorio en su fisiopatología.

Por otro lado, también algunas enzimas, con efectos proinflamatorios, son expresadas y activadas en tejido inflamado, como la iNOS y la COX-2, por lo que se han convertido en un punto de estudio, o blanco de diversos fármacos y tratamientos, ya que aumentan la síntesis e incremento del NO•, y PEG2, moléculas involucradas en enfermedades de inflamación aguda con la aparición de cuadros edematosos (Curtis y otros, 2019) (Yang y otros, 2021).

Entre los principales tipos de medicamentos con efecto antiinflamatorio, administrados dentro del cuadro básico de salud por parte de los servicios de salud de diversos países, para el tratamiento de enfermedades tenemos a los siguientes grupos.

*Agentes o medicamentos no esteroideos antiinflamatorios (AINEs).*

Estos medicamentos tienen como objetivo inhibir la actividad de enzimas proinflamatorias como los son las COX, aunque alguno o la mayoría de manera inespecífica inhibiendo a sus dos principales isoformas (COX-1 y COX-2); este tipo de fármacos antiinflamatorios alivian algunas dolencias y signos de la inflamación aguda como la hinchazón, enrojecimiento, dolor y fiebre (Tai y McAlindon., 2018).

Los AINEs tienen una estructura química heterogénea diversa por lo cual poseen un amplio espectro de actividad antifebril, analgésica y antiinflamatoria (Tabla 6), siendo los más utilizados el ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno; además existen en la actualidad nuevos tipos de medicamentos derivados de estos AINEs de primera línea, los cuáles son inhibidores selectivos de la isoforma de la COX inducida (COX-2), a los cuáles se les denomina COXIBs (Van Durme y otros, 2014).

**Tabla 6. Actividades farmacológicas de los AINEs.**

<b>Actividad</b>	<b>Características</b>	<b>AINEs utilizado</b>
<b>Antifebril o antipirética</b>	Reduce la temperatura corporal, que se presenta por la liberación de pirógenos, IL, TNF-α, que inducen la liberación de PG al hipotálamo. Bloquean los pirógenos.	Aspirina, ibuprofeno, naproxeno y paracetamol
<b>Analgésica</b>	La liberación de PG afecta la transducción de las terminaciones nerviosas libres; lo que provoca que estímulos que normalmente no duelen pueden hacerlo. Bloquean los mecanismos de sensibilización del dolor inducido por la bradicinina, TNF-α e IL. Participan en la inhibición de COX-1 y 2.	Paracetamol
<b>Antiinflamatoria</b>	Evitan la vasodilatación por la inhibición de las isoformas de COX, alterando la síntesis de TxA2 y PG.	Ibuprofeno, piroxicam

Adaptada de (Bielsa-Fernández y otros, 2020).

Estos fármacos son suministrados como primer esquema terapéutico para tratar el dolor y la inflamación, su acción es rápida pero tiene un efecto máximo de corta duración, el cual hace referencia a que el aumento de su administración no está relacionado con una mejora terapéutica (Bindu y otros, 2020); por el contrario, si está relacionado con apariciones de EAG, principalmente gastrointestinales, renales y cardiovasculares, como lo han anunciado diversas agencias de control en la administración y regulación en la comercialización y distribución de medicamentos como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) (Van Durme y otros, 2014) (Bindu y otros, 2020).

En la actualidad, el uso de AINEs supera los 30 millones de pacientes a nivel mundial, y va en incremento año tras año (Bielsa-Fernández y otros, 2020), tan sólo en México se tiene registrados más de 300 medicamentos que dentro de su formulación llevan un compuesto AINEs, estos medicamentos son de libre venta, volviéndose de fácil acceso para la población mexicana (Velasco-Zamora y otros, 2016).

#### Clasificación de las AINEs.

Todos los medicamentos AINEs actúan sobre los metabolitos clave de la ruta del AA, bloqueando la funcionalidad de las dos isoformas de la enzima COX de manera inespecífica, e inhibiendo la síntesis de eicosanoides como la PGE2 con propiedades vasoconstrictoras, y del tromboxano A2 (TXA2), que genera la inducción de la acción plaquetaria y permeabilidad vascular, favoreciendo en este último paso la aparición de un eritema y edema local (Zavodovsky y Sivordova, 2018).

El prototipo original de los AINEs, el AAS sintetizado en Alemania en 1859 por Felix Hoffman (Vane y Botting, 1998), siendo su mecanismo de acción farmacológica la inhibición de la COX, la cual se encuentra unida a la membrana fosfolípida de las células, lo que sugiere que es una proteína de membrana; tres de sus hélices forman un canal de entrada, el cual estaría insertado en la membrana de la célula, lo que permite que el AA, al ser sintetizado a partir de los fosfolípidos libres por la enzima PA2, se una al sitio activo de COX, siendo que COX-1 tiene en su sitio activo terminaciones de Tyr 385 (tirosina 385) y Ser 530 (serina 530), a las cuales se une de manera irreversible la estructura química del AAS inhibe a la COX-1 mediante la acetilación de Ser 530, bloqueando el sitio de acción e impidiendo así el acoplamiento del AA lo que impedirá la síntesis de PG (Hybiak y otros, 2020). En el caso de COX-2, la aspirina acetila el residuo Ser 516, y con esta acetilación se inhibe la síntesis de 15(R)-HETE (15(R) hidroxieicosatetraenoico) (Giménez-Bastida y otros, 2019).

Esto da como resultado una inhibición irreversible de ambas isoformas de la COX, mediada por la unión covalente del AAS al centro activo de la enzima, de forma que la acción catalítica de la molécula no se recupera, sino que precisa de la síntesis de nuevos elementos enzimáticos *de novo* (Razzaghi-Azl y otros, 2018.). Aunque el AAS es uno de los AINEs (Tabla 7) más utilizados y estudiado desde hace unos años, existen otro tipo de medicamentos de esta familia de igual interés farmacológico y terapéutico.

Los medicamentos denominados como AINEs pueden clasificarse por la especificidad de inhibición sobre las isoformas de COX, ya que la acción terapéutica antiinflamatoria de los AINEs se produce mediante la inhibición de COX-2, mientras que la inhibición de la COX-1 da paso a los EAG en los pacientes (Zhargi y Arfaei, 2011) (Tai y McAlindon, 2018).

**Tabla 7. Clasificación de AINEs derivado de su grupo funcional.**

Tipo de compuesto	ÁCIDOS CARBOXILICOS		
Ácidos	Tipo de ácido	Derivados	Ejemplos de fármacos sintetizados
	Salicílico	Salicilatos	Aspirina y diflunisal
	Antránilico	Fenamatos	Ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido tolfenámico.
	Acético	Indolacético	Indometacina y sulindac.
		Fenilacético	Diclofenaco, ketorolaco y etodolaco
Propanoico	Propiónico	Ketoprofeno, Ibuprofeno y naproxeno	
No ácidos	Derivados		Ejemplos de fármacos sintetizados
	Oxicams		Piroxicam
	Carboxamidas		Meloxicam
	Sulfoanilidas		Nimesulida
	Paraminofenoles		Paracetamol
Coxibs		Celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib	

Adaptada de (Zhargi y Arfaei, 2011) (Tai y McAlindon, 2018).

### *Salicilatos*

Son medicamentos antiinflamatorios, aunque también poseen potentes efectos antifebril y analgésico, teniendo la capacidad de acetilar proteínas debido a su alto contenido de ácido salicílico (Figura 7), su mecanismo de acción se basa en su unión irreversible a las dos isoformas de COX, por lo tanto, inhibe la síntesis de PG, pero sobre la vía de los LOX no tiene ningún efecto. (Malakar y otros, 2017). Esta inhibición poco selectiva sobre la COX-1 por ingesta de dosis altas de estos fármacos, puede provocar daños en el sistema nervioso central y en el sistema digestivo, en este último caso al inhibir la COX-1, encargada de mantener la integridad de la mucosa gástrica a través de la síntesis de PG citoprotectores contra la erosión ácida de los

jugos gástricos, se genera por lo tanto la aparición de úlceras gástricas severas (Korotkova y Jakobsson, 2014).

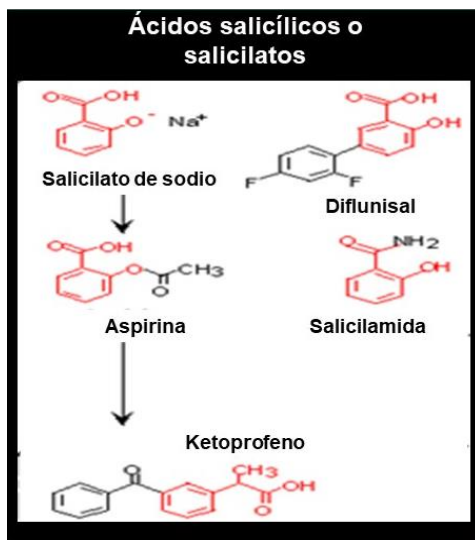


Figura 7. Estructuras químicas de los salicilatos. Adaptada de (PATHWAY, s.f.)

#### *Fenamatos.*

Son componentes derivados del ácido antranílico (ácido N-arilantránilico), siendo el mayor representante el ácido mefenámico (Figura 8), para el cual su efecto terapéutico se tiene a dosis elevadas, cercanas al margen de toxicidad, inhibiendo la vía de LOX y COX, limitando la síntesis de LTB<sub>4</sub> en neutrófilos PMNs, y de PGE<sub>2</sub> por macrófagos “activados”; con el bloqueo de estas dos vías se evitan pasos importantes en la respuesta inflamatoria, como el cambio en la permeabilidad vascular y el reclutamiento de leucocitos en la zona lesionada, siendo esta manera una forma de controlar el proceso inflamatorio en sus etapas agudas de manifestación (Mansikkamäki y otros, 2019).

Entre sus principales EAG encontramos desde los más comunes para los AINEs como hemorragias y úlceras gastrointestinales, pero también alteraciones de la presión arterial, hipertensión arterial pulmonar y ocular, gasto cardíaco alterado, arritmias e irregularidades de las válvulas cardíacas, entre otros, debido a su interacción con COX-1 (Jung y otros, 2020).

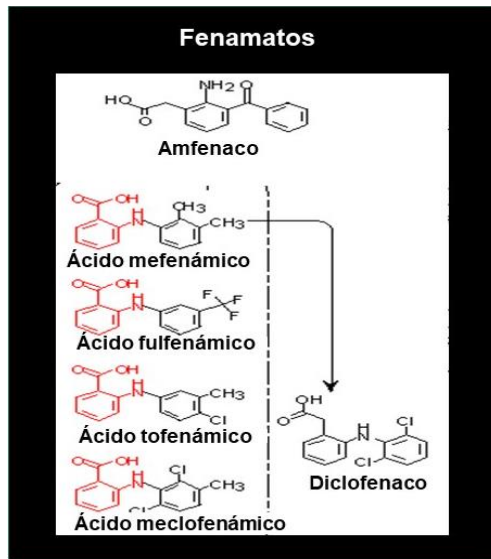


Figura 8. Estructuras químicas de los fenamatos. Adaptada de (PATHWAY, s.f.).

*Indolacéticos y fenilacéticos.*

Éstos inhiben la vía de la COX, sin ser específicos entre las isoformas de esta enzima, siendo derivados del ácido acético su principal representante es la indometacina para los primeros indolacéticos, y el diclofenaco para los fenilacéticos (Figura 9). Como la mayoría de los AINEs esta subclasificación presenta como EAG problemas gastrointestinales principalmente aquellos derivados de la inhibición de la COX-1, provocando úlceras, gastritis y sangrado (Ji y otros, 2019).

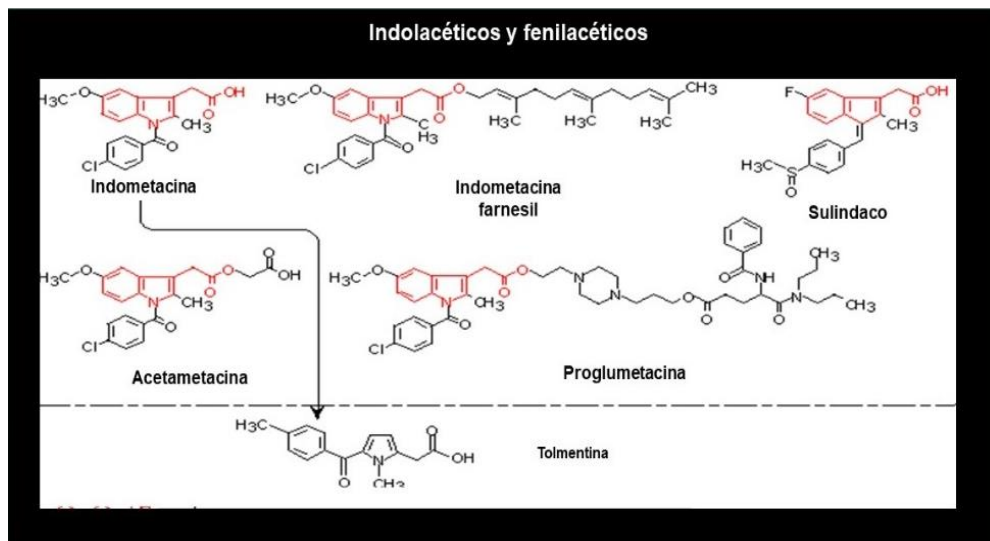


Figura 9. Estructuras químicas de los indolacéticos y fenilacéticos. Adaptada de (PATHWAY, s.f.)

### Propiónicos.

Derivados del ácido propiónico (Figura 10), inhiben la síntesis de PG y TX, ya que bloquean la vía de síntesis de eicosanoides proinflamatorios por acción de la COX, siendo las diferencias principales entre los miembros de este grupo con el resto de los descritos, en su farmacocinética, además de que presentan EAG gastrointestinales menores a los mostrados por los salicilatos (Al-Lahham y Rezaee, 2019),

Son considerados antiinflamatorios de eficacia moderada (Al-Lahham y Rezaee, 2019), siendo usados mayormente en el tratamiento de inflamación aguda (Wang y otros, 2018).

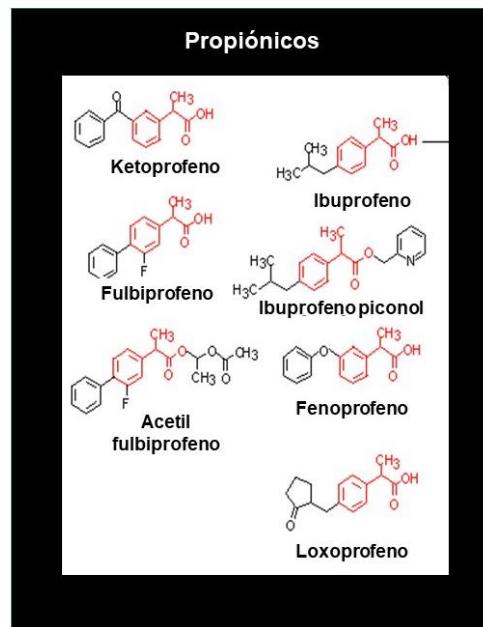


Figura 10. Estructuras químicas de los AINEs propiónicos. Adaptada de (PATHWAY, s.f.)

### Inhibidores selectivos de la COX-2.

A diferencia del resto de los AINEs, los COXIBs carecen de un grupo carboxílico lo que les da la afinidad de acoplarse a COX-2, mediante una orientación diferente dentro de la enzima, sin formación de un puente salino en el canal hidrofóbico de la enzima. El sitio activo de la COX 1 y 2 es generado por un largo canal hidrofóbico en donde se unen irreversiblemente los medicamentos AINEs inespecíficos, siendo que este sitio activo se extiende desde el dominio de unión membranal, hasta el dominio catalítico, mientras que el sitio de unión del AA se encuentra en la parte superior de este canal, y en la mitad del mismo es el lugar donde se liga irreversiblemente por acetilación los salicilatos como el AAS (Figura 11), (Tortorella y otros, 2016) (Ferre y otros, 2019).

### *Agentes esteroideos.*

Los glucocorticoides (GC) son, en la actualidad, los fármacos de gran disponibilidad y con notoria actividad antiinflamatoria, siendo la mayoría de origen sintético, con estructuras químicas basadas en los corticoides naturales, como la aldosterona, las cuales son sometidas a cambios químico-estructurales dirigidos a optimizar su potencia antiinflamatoria local, a menudo a través de incrementos en su liposolubilidad, lo que favorece su penetración en los tejidos, y, por otro lado, a reducir la biodisponibilidad sistémica y, por lo tanto, a minimizar los EAG, manteniéndolos en dosis terapéuticas de uso (Xie y otros, 2019).

Son fármacos potentes y efectivos en la prevención y supresión de la inflamación causada por estímulos mecánicos, químicos, infecciosos e inmunológicos. Algunos análogos sintéticos del cortisol humano, desarrollados por la industria farmacéutica, son dexametasona, betametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona (Desgeorges y otros, 2019).

El principal mecanismo de acción de los GC se basa en la inhibición de genes que codifican y expresan la traducción de MQ proinflamatorios, uniéndose a un receptor intracitoplasmático específico para glucocorticoides (RiG), que en estado inactivo se encuentra en el citoplasma de manera soluble, a través de la interacción del extremo C-terminal con la proteína de shock térmico 90 (Hsp90), conserva la configuración del ligando para la correcta recepción de su sustrato activador (Vandewalle y otros, 2018.) Debido a esto son sustancias que se unen al RiG, miembro de la familia de proteínas receptoras de hormonas esteroideas como el cortisol, localizado en la membrana nuclear y citoplasma de las células (Bianchi y otros, 2018.).

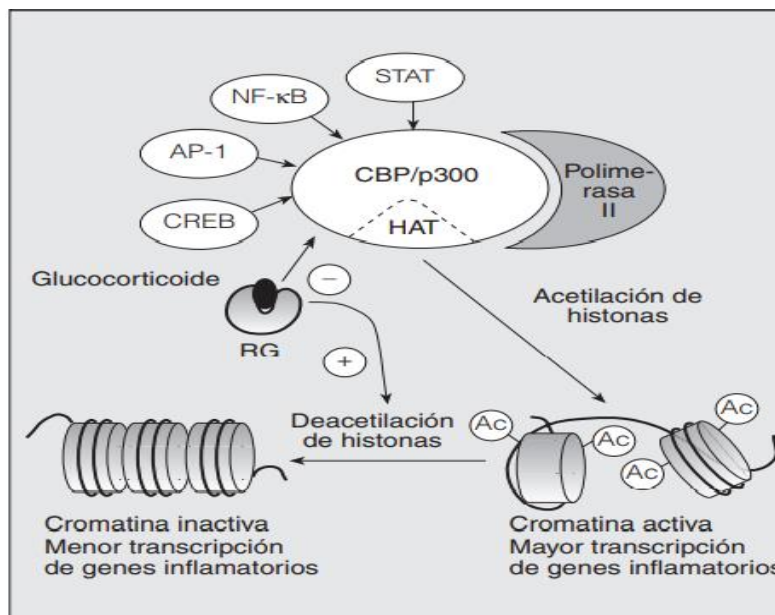
Cuando el RiG se une a su ligando, esto provoca su liberación de la Hsp90, provocando que se modifique su C-terminal, y su posterior translocación al núcleo celular, donde este complejo glucocorticoide-receptor intracelular para glucocorticoides (GC-RiG) se unirá de manera irreversible al ácido desoxirribonucleico (ADN), en una secuencia palindrómica de 15 pares de bases que se denominan “elementos de respuesta a los GC” (ERG) [GGTACAnnnTGTTCT], estando situados en la región 5' promotora de los genes diana (Ishikawa y otros, 2021). Esta cadena antes mencionada de bases nitrogenadas es ampliamente estudiada desde hace 10 años de manera *in vitro*, en donde se está probado tanto su sobre expresión por agentes inductores génicos, lo cual permite un mayor efecto farmacológico de los GC, pero a menores dosis (Muzikar y otros, 2009).

El número de genes regulados por la secuencia de interacción con GCs, se estima que son entre 10 y 100, existiendo evidencias de que el complejo GC-RiG es capaz de actuar también

regulando genes indirectamente a través de la síntesis de proteínas con efectos antiinflamatorios, por ejemplo, inhibiendo directamente a factores como el NF- $\kappa$ B (Ramammoorthy y Cidlowski, 2016.) (Vitellius y otros, 2018.).

En este contexto, el efecto inhibitorio de los GC puede deberse, por lo tanto, a que su receptor RiG puede competir con los sitios de unión de otros TNF, como los de la proteína de fijación CREB (CBP), las cuales tienen actividad intrínseca de histona acetiltransferasa (HAT), la cual origina la acetilación de los residuos de histonas (Muzikar y otros, 2009) asiendo que la cromatina se despliegue, lo cual permite a los FNT unirse a la cromatina, y que se produzca la transcripción de genes que codifiquen para MQ proinflamatorios (Vitellius y otros, 2018.)

Tras su activación por los GC, el RiG también se une a la CBP, inhibiendo la actividad HAT, y provocando el reclutamiento de histona de-acetilasa (HDAC), que aumentan el repliegue del ADN en torno a las histonas, de modo que resulta inaccesible a los TNF (Figura 13), provocando una inhibición en la transcripción del NF- $\kappa$ B, siendo sus locus de unión, la secuencia específica del ADN bloqueada por el complejo GC-RiG (Morgan y Liu, 2011).



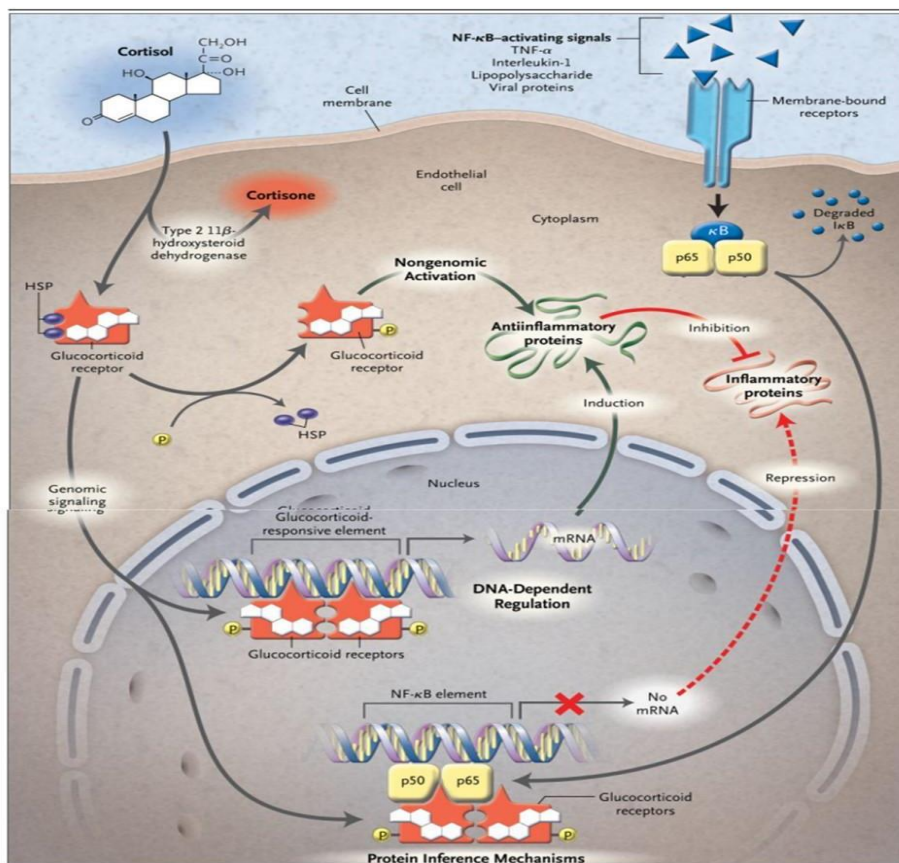
**Figura 13. Efecto de los GC sobre la cromatina.** Los factores de transcripción STAT (por sus siglas en inglés de: *signal transducer and activator of transcription*), la AP-1 (factor proteína activadora), el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B), se unen a moléculas coactivadores (CBP (proteína de fijación CREB) y p300, las cuales tienen actividad en la histona acetiltransferasa (HAT), lo cual dará lugar a la acetilación de residuos de histonas, lo que producirá que la cromatina se despliegue, esto facilita a los factores de transcripción unirse a la cromatina para producir la transcripción de genes inflamatorios. Los GC inhiben la transcripción de los factores de transcripción. Adaptada de (Cosío y otros, 2005)

En la célula en reposo, el ADN está firmemente enrollado alrededor de los residuos de histona del núcleo, siendo que la cromatina está compuesta de nucleosomas, que están formados por

un octámero de 4 histonas y, durante la activación celular, este compacto e inaccesible ADN se hace accesible a los TNF, iniciando la transcripción genética (Muzikar y otros, 2009).

EL RiG cuando se une a la proteína de fijación CBP, inhibe la actividad de la enzima HAT, lo que tiene como consecuencia la trans-represión, por lo que los GC ejercerán su acción antiinflamatoria por dos mecanismos de acción: inhibiendo la acetilación de las histonas mediada por los TNF, disminuyendo la actividad intrínseca de HAT, y a través del reclutamiento de enzimas HDAC a los sitios de transcripción (Ishikawa y otros, 2021).

Este receptor intracelular también inhibe la síntesis de proteínas reduciendo la vida media del ARN mensajero (ARNm), mediante una mayor transcripción de ribonucleasas específicas que tienen como diana las regiones ricas en adenina-uracilo de algunos genes, como los que regulan la COX-2 (Bell y otros, 2019); ); por otro lado, los GC incrementan las síntesis de proteínas antiinflamatorias como el IL-10 o los antagonistas de los receptores IL-1, incrementando la inhibición del NF-κB (Figura 14). Por lo que, siendo que el IκBα inhibe el NF-κB en los linfocitos, también se inhibe la síntesis y ensamblaje de enzimas proinflamatorias como la iNOS, y la COX-2 (Cui y Jia, 2021).



**Figura 14. Mecanismos de acción de los GC en receptores del proceso inflamatorio.** Inhibición del NF-κB y otros mediadores proinflamatorios a través de la interacción del receptor cortisol- RG. El RG inhibe el proceso inflamatorio

mediante un mecanismo de señalización de GC a través de receptores asociados a la membrana celular. Los tres mecanismos de los GC son la activación no genómica, la regulación dependiente del ADN y los mecanismos de interferencia sobre mediadores proinflamatorios. Las flechas negras denotan activación, la línea roja inhibición, la flecha roja discontinua represión, y la roja falta de producto (sin ARNm). Adaptada de (Cosío y otros, 2005).

En resumen, el éxito de los GC como agentes antiinflamatorios, se debe a su capacidad de inhibir genes que codifican para mediadores proinflamatorios, mediante la activación del receptor RiG, y la inhibición de la actividad de TNF como el NF- $\kappa$ B, a través del mecanismo denominado trans-represión. Sin embargo, al tener un efecto pleiotrópico la terapia antiinflamatoria con GC ha mostrado EAG especialmente a dosis altas y en tiempos prolongados de administración, siendo algunos: diabetes mellitus, obesidad, osteoporosis, inmunosupresión, provocando fallas y alteraciones fisiológicas sobre sistemas como el gastrointestinal (pancreatitis), cardiovascular (hipertensión), y principalmente puede provocar falla renal (Kawaguchi y otros, 2021).

### *Terapia biológica.*

En los últimos 10 años, se le ha sumado a la terapia antiinflamatoria de primera y segunda línea (AINEs y GC, respectivamente), el uso de mAb, anti-interleucinas (anti-IL) proinflamatorias, en países de Latinoamérica (Yamamoto-Furusho y otros, 2009.) (Bernstein y otros, 2018). La mayoría de los fármacos desarrollados mediante mAb, se han dirigido a modular el efecto de los mediadores proinflamatorios (TNF e IL), y TNF de macrófagos granulados, siendo esta inhibición con mAb mediante anticuerpos (Ac) denominados: anti-TNF, anti-IL-1 y anti-IL-6 (Kotsovilis y Andreakos, 2014).

Debido a que los mAb se obtienen mediante procesos biotecnológicos, la rentabilidad del uso de esta nueva terapia es un tema de estudio aún para las empresas farmacéuticas, para considerarlo como una opción viable para su uso como terapia ante enfermedades inflamatorias, así como aún se encuentran en investigación estudios clínicos que confirmen la eficacia y seguridad del uso de esta terapia con mAb a largo plazo en enfermedades inflamatorias crónicas, por lo que sigue siendo una terapia aunque efectiva, poco accesible y perfil de seguridad no completo aún (Johansen y otros, 2018.).

En retrospectiva, todos los enfoques actuales para el tratamiento de la inflamación, tienen como objetivo principal la inhibición de la producción de moléculas proinflamatorias y de los mecanismos que dan inicio, así como manutención, de la respuesta inflamatoria; sin embargo, una nueva manera de tratar el proceso inflamatorio podría ser el estudio de los mecanismos por los cuales se da la resolución de la inflamación, en donde se induzca la síntesis y efecto de mediadores antiinflamatorios endógenos como incrementar la síntesis de la IL-10 (Yamamoto-Furusho y otros, 2009.) (Sfikakis, 2010.).

Es bien sabido que el tejido local inflamado genera estímulos proinflamatorios para iniciar y establecer la inflamación aguda, pero también existe una producción sistémica y local de moléculas endógenas que contrarrestan estos eventos proinflamatorios, recordando que en etapas agudas es un proceso benéfico y por lo tanto autorregulable (Julier y otros, 2017.).

Algunos de estos componentes endógenos son: adrenalina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, y el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, estos componentes pueden contrarrestar efectos vasodilatadores, inhibir la diapédesis de los leucocitos hacia el tejido dañado, suprimir la síntesis de radicales libres e inhibir la vía del AA, favoreciendo la resolución de la inflamación en etapas agudas del proceso inmune (Chandrasekharan y Sharma-Walia, 2015.) (Leigh y otros, 2020.).

Los GC también inducen la expresión de proteínas reguladoras que tienen acciones antiinflamatorias, de las cuales el péptido la anexina 1 (anteriormente conocida como lipocortina 1), ha sido bien descrito *in vitro* e *in vivo*, donde ha demostrado que inhibe la producción de prostaglandinas, así como como migración de neutrófilos y monocitos (Sugimoto y otros, 2016.).

Sin embargo, las moléculas con efectos inmunosupresores durante la cascada de reacciones inmunitarias en fase aguda son la IL-10 y el TGF- $\beta$ , ya que éstos son importantes citocinas inmunorreguladoras, las cuáles suprimen tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. La IL-10 fue identificada hace 20 años, y es a la fecha de los mediadores supresores sobre el sistema inmune más estudiada, ya que previene del desarrollo y potenciación de patologías de índole autoinmune contrarrestando los efectos de la IL-1 y el TNF- $\alpha$  (Lobo-Silva y otros, 2017.), además de ser producida por múltiples tipos celulares como LT, *natural killer* (NK), LB, y monocitos/macrófagos.

Por otro lado, solo las células NK y los monocitos/macrófagos generan TGF- $\beta$ , la cual juega un rol muy importante en la inmunomodulación, la inflamación aguda y su autorregulación, así como en la reparación celular/tisular, ya que además de estimular la mitosis, puede también inhibir la proliferación y maduración de los LT, e impedir procesos de citotoxicidad por apoptosis (Jiang y otros, 2018).

Es por esto que la inhibición o estimulación que puedan ejercer medicamentos o metabolitos aislados de plantas medicinales, sobre la síntesis y efectos provocados por estos los mediadores antiinflamatorios, pueden ser puntos de interés farmacológico para futuras terapias antiinflamatorias, por ejemplo, el bloqueo del TGF- $\beta$  por las células T reguladoras, puede favorecer la respuesta antitumoral inmunológica contra ciertos tipos de cáncer, como el

melanoma maligno desregulando la mitosis celular, así como suprimir la metástasis de tumores pancreáticos (Zhao y otros, 2017), esto debido a que, tanto la IL-10, como el TGF- $\beta$  poseen efectos pleiotrópicos, y pueden suprimir, pero también inducir la respuesta inmunológica humoral, dependiendo de las condiciones y de la aplicación terapéutica que se les de acuerdo al padecimiento inflamatorio a tratar, por lo que su aplicación en enfermedades autoinmunes es limitada, y no recomendada aún, sin embargo, se ha observado en estudios pre-clínicos en roedores que una combinación de ambas es requerida para suprimir la activación de los LB, y por lo tanto disminuir la síntesis de Ac, y moléculas del proceso inmune de naturaleza proinflamatoria (Komai y otros, 2018.).

Existen en la actualidad diversos estudios tanto *in vitro* (Jin y otros, 2014.), como *in vivo* (Gutiérrez-Rebolledo y otros, 2019.) en donde se ha demostrado como, con la exposición en el primer caso de antígenos obtenidos de parásitos sobre células inmunocompetentes, y en el segundo caso a la administración de extractos de plantas medicinales en roedores con artritis experimental, se favorece e incrementa la síntesis y concentración tisular de la IL-10, ejerciendo efectos antiinflamatorios notorios.

En cuestión de los medicamentos sintéticos actuales, debido al gran número de EAG, la poca accesibilidad económica para costear el tratamiento, así como los esquemas piramidales de politerapia (1 o más fármacos al mismo tiempo) con medicamentos iniciando con AINEs, seguido por esteroides, y fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) (Cardiel y otros, 2014) ), y muy raras veces completando con mAb, hacen imperativa la búsqueda y extracción de compuestos provenientes de plantas medicinales.

#### Plantas medicinales antiinflamatorias.

La OMS define a la medicina tradicional (MT) como: la suma total de los conocimientos, capacidades y prácticas basadas en la teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, bien sean explicables o no, utilizadas para mantener la salud y prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar enfermedades físicas y mentales. Para muchos millones de personas en todo el mundo los remedios a base de hierbas usados en la MT representan la principal fuente de atención sanitaria, y en algunas ocasiones la única modalidad de servicio de salud (Organización Mundial de la Salud., 2013).

La MT se ha utilizado para manejar y asistir a personas que padecen algún proceso inflamatorio ya sea como síntoma de alguna enfermedad o detonado por alguna lesión o golpe (Jacobo-Herrera y otros, 2016). Los fármacos antiinflamatorios de origen natural son compuestos

extraídos de plantas medicinales (Tabla 8), estos compuestos con actividades biológicas son conocidos como metabolitos secundarios (MS) (Rahimi y otros, 2009.) (Recio y otros, 2012) (Jacobo-Herrera y otros, 2016).

**Tabla 8. Plantas medicinales con actividad antiinflamatoria confirmada *in vivo* y *en vitro*.**

Planta medicinal	Familia
<i>Abrus precatorius</i>	Fabaceae
<i>Bauhinia racemosa</i>	
<i>Bauhinia variegata</i>	
<i>Foeniculum vulgare</i>	Apiaceae
<i>Agave americana</i>	Asparagaceae
<i>Arnica montana L.</i>	Asteraceae
<i>Ageratum conyzoides L.</i>	
<i>Arctium lappa L</i>	
<i>Eupatorium perfoliatum.</i>	
<i>Taraxacum officinale</i>	
<i>Heteroteca inuloides Cass.</i>	
<i>Vernonia cinérea</i>	
<i>Ajuga bracteosa Benth.</i>	Lamiaceae
<i>Allium sativum</i>	Liliaceae
<i>Thespesia populnea.</i>	Malvaceae
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae
<i>Aloe vera.</i>	Xanthorrhoeaceae
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae

*Adaptado de* (Rahimi y otros, 2009.), (Rodríguez-Chávez y otros, 2017), (Kriplani y otros, 2017).

Estos MS son producidos por ciertos grupos taxonómicos restringidos, poseen estructuras químicas inusuales, a menudo se forman como mezcla de miembros estrechamente relacionados, asociables a partir de su quimiotaxonomía (Lin y otros, 2019), por lo cual pueden ser utilizados como marcadores filogenéticos para relacionar o emparentar especies entre sí. La diversidad química de los MS, resulta como parte del fenómeno de la evolución estimulado por la necesidad de adquirir una defensa mejorada contra el ataque de agentes externos como los microorganismos, insectos o depredación por animales (Pérez-González & Jiménez-Arellanes, 2021.).

Los MS tienen múltiples funciones a lo largo del ciclo de la vida de las plantas, su principal función es la de mediar la interacción de la planta con su entorno (por ejemplo: planta - insecto, planta – microorganismo, incluso planta - planta) (Isah, 2019.) y se caracterizan por tener una gran diversidad química, cada planta tiene su conjunto característico de MS, los cuales, pero no siempre, se encuentran en cantidades bajas en ciertos tejidos especializados, su producción puede estar generalizada o restringida a determinadas familias, géneros o especies de plantas (Rungsung y otros, 2015). Varios MS provenientes de plantas son utilizados para la fabricación de medicamentos (Pohl y otros, 2018.), cualidad que les otorga un valor enorme desde el punto de vista económico, médico e industrial.

De todos los medicamentos utilizados en la medicina occidental, aproximadamente el 25% se deriva de PM, ya sea el MS puro, o una parte constituyente del MS (Niazian, 2019.) (Beeby y otros, 2020), esto conlleva a un potencial para el desarrollo de nuevos fármacos derivados de una fuente natural.

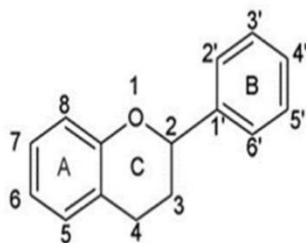
Aunque el uso de PM se tiene registrado desde tiempos antiguos, actualmente se ha aprovechado solo una fracción de estas, ya que, debido a que las plantas tienen una gran cantidad de MS, la evaluación de la funcionalidad de estos para tratar ciertas afecciones se vuelve un tanto compleja, de esto resulta que hoy en día muchas plantas aún no han sido completamente evaluadas para ciertas actividades como lo es para la actividad inflamatoria, además de establecer su perfil de seguridad (Bernstein y otros, 2018). En los últimos años el interés en el estudio de estos compuestos ha crecido por sus actividades biológicas como la antiinflamatoria ya demostrada en estudios *in vitro* e *in vivo*, y, sin embargo, en estos escasos en los estudios no se han reportado efectos tóxicos, ya que el alcance de estos estudios no es el estudio de los EAG (Isah, 2019.) (Wen y otros, 2021).

Dado que se utilizan PM y sus MS, en todo el mundo en la MT para tratar afecciones inflamatorias, y el potencial terapéutico de las plantas utilizadas tradicionalmente y sus constituyentes es actualmente un objetivo de investigación en la búsqueda de nuevos fármacos antiinflamatorios (Bernstein y otros, 2018).

#### *Metabolitos secundarios antiinflamatorios.*

##### Flavonoides.

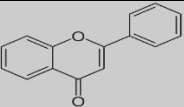
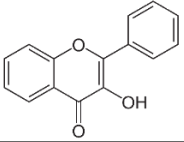
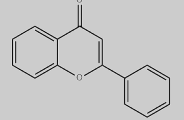
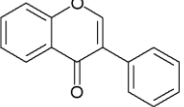
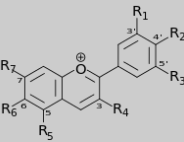
Los flavonoides forman parte de la familia de los polifenoles, se derivan de la estructura química benzo- $\gamma$ -pirona, tienen una estructura básica de difenilpropano (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), que consiste en dos anillos de benceno (anillos A y B) unidos por un anillo heterocíclico de pirano (anillo C) (Figura 15) (Ribeiro y otros, 2015.) (Panche y otros, 2016).



**Figura 15: Esqueleto básico de los flavonoides.** Adaptado de (Panche y otros, 2016).

Los flavonoides se pueden clasificar por su oxidación y la sustitución del anillo C (Tabla 9).

**Tabla 9. Clasificación, estructura y ejemplos de flavonoides extraídos de plantas.**

<b>Clasificación</b>	<b>Estructura</b>	<b>Ejemplo</b>
<b>Flavonas</b>		Cristina, apigenina, rutina y luteolina
<b>Flavonoles</b>		Quercetina, kaempferol, miricetina, fisetina.
<b>Flavononas</b>		Naringenina, naringina, hesperetina y eriodictiol.
<b>Isoflavonas</b>		Genistina y daizeina
<b>Antiocianinas</b>		Apigenidina, cianidina, malvidina, delphinidina

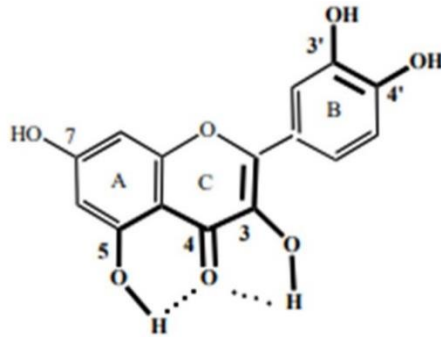
Adaptado de (Ribeiro y otros, 2015.) (Panche y otros, 2016).

El efecto antiinflamatorio de estos MS, probablemente se basa en su capacidad de actuar como antioxidantes eliminando moléculas de naturaleza EROs y ERNs con la donación de átomos de H, inhibición de enzimas oxidasas (ejemplo: NOX) responsables de la producción de  $O^{\bullet -2}$ , mitigación del estrés oxidativo provocado por  $\cdot NO$  (Ribeiro y otros, 2015.), entre otros mecanismos benéficos y compensatorios. Para casi todas las actividades *in vitro* reportadas, los flavonoides que han mostrado tener efecto significativo antiinflamatorio ha sido en concentraciones de 1–50  $\mu M$  (González y otros, 2011).

En 2008 Gómez y otros realizaron una recopilación de cuáles son las características químico-estructurales (Figura 16) que poseen los flavonoides, y que les permite actuar como antioxidantes estabilizando las estructuras de los EROs y ERNs, siendo las características más importantes las siguientes:

1. El grupo catecol en el anillo B: confiere una alta estabilidad al radical formado.
2. Conjugación del anillo B con el grupo 4-oxo, a través del doble enlace 2,3: proporciona la deslocalización de electrones del anillo B.

- Combinación de grupos 3 y 5-OH con el grupo 4-oxo: permite la deslocalización de electrones del grupo 4-oxo a ambos sustituyentes.



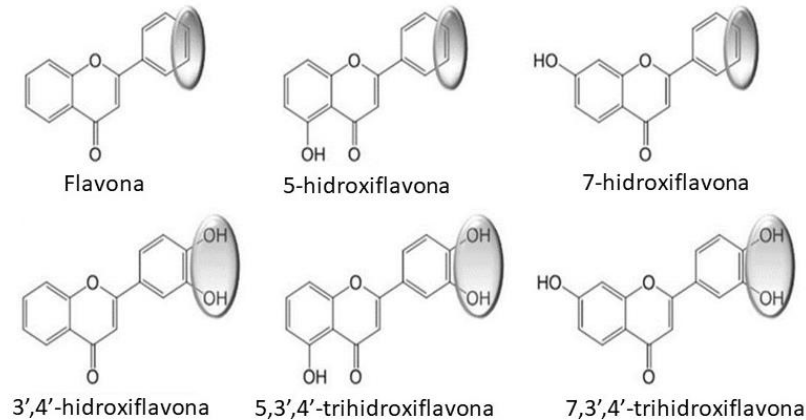
**Figura 16. Características estructurales esenciales para la eliminación de especies reactivas.** Tomada de (Gomes y otros, 2008.)

La configuración del anillo B 3,4 -OH, determina una excelente captación de EROs y ERNs, ya que dona H y un electrón a estos radicales libres como el radical hidroxilo ( $\bullet\text{OH}$ ),  $\text{ROO}\bullet$ , y  $\text{ONOO}\bullet$ , estabilizando y produciendo a su vez radicales de flavonoide estables por su resonancia estructural por presentar dienos conjugados (Ribeiro y otros, 2015.).

Algunos flavonoides pueden inhibir directamente el efecto oxidativo de las EROs secretadas por macrófagos “activados”; disminuyendo su concentración intracelular e impidiendo así la señalización para la fosforilación de la molécula I $\kappa$ B, lo cual no permitirá la liberación y posterior translocación del NF- $\kappa$ B al núcleo celular (Comalada y otros, 2006) (Recio y otros, 2012), reduciéndose la síntesis de IL proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-1 $\beta$ . (González y otros, 2011). Para estos casos las isoflavonas y las flavononas han demostrado tener este efecto inhibitorio sobre la secreción y activación mostrada por macrófagos (Comalada y otros, 2006). Por otro lado, en el caso de las ERNs, los flavonoides han demostrado poder inhibir la expresión de iNOS en macrófagos “activados”, lo que reduce la producción de  $\text{NO}\bullet$  y  $\text{ONOO}\bullet$  (Lago y otros, 2014.).

En algunos otros casos, los flavonoides, como los flavonoles, también inhiben el metabolismo del AA, inhibiendo a la PA<sub>2</sub>, con esta inhibición se reduce o se suprime la activación de la COX-2 (Li y otros, 2020), y por lo tanto se reduce también la síntesis de PG, TX, y 5-LO, moléculas proinflamatorias, formadoras de edema (Silva y otros, 2021).

La estructura orto-dihidroxifenil en el anillo B de los flavonoides, suprime la expresión de COX-2, así como el número de -OH libres y no impedidos en el anillo B, parece estar relacionado con inhibición de las enzimas que participan en la transcripción génica de COX-2; también se tiene reportado, que el enlace C2=C3 del anillo B, el grupo catecol en el anillo B (Figura 17), interactúan con la parte hidrofóbica de COX-2, por la cual se establecen puentes de hidrógeno, enlaces esenciales para la interacción reversible enzima-flavonoide (Ribeiro y otros, 2015.).

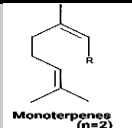
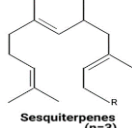
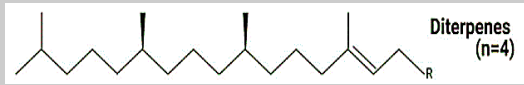
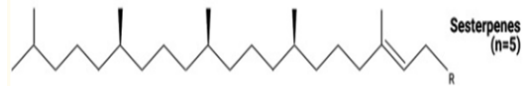
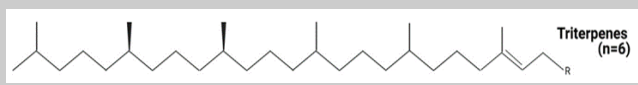
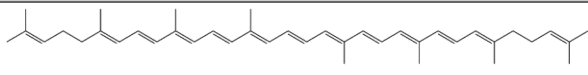
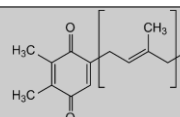


**Figura 17. Flavonoides con grupo catecol en el anillo B inhibidores de PGE<sub>2</sub> y COX-2.** Imagen modificada de (Ribeiro y otros, 2015.).

Por lo tanto, los flavonoides son una opción terapéutica antiinflamatoria con efecto en las dos vías de la inflamación aguda: la vía enzimática inhibiendo la fosforilación del AA, y la vía oxidativa asociada a la síntesis de EROs (Figura 18) (Kumar & Pandey, 2013).

En plantas como *Arnica montana* L. y *Heteroteca inuloides* también conocida como “árnica mexicana”, sus flavonoides han demostrado tener capacidad antioxidante *in vitro* (Craciunescu y otros, 2012).

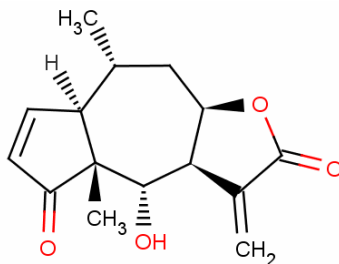
Tabla 10. Clasificación y estructura de los terpenos.

Terpenoide / N° de unidades de isoprenos.	Estructura química.
Monoterpeno Dos unidades (C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )	 Monoterpenos (n=2)
Sesquiterpenos Tres unidades. (C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> )	 Sesquiterpenos (n=3)
Diterpenos Cuatro unidades (C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> )	 Diterpenos (n=4)
Sesterpenos Cinco unidades (C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> )	 Sesterpenos (n=5)
Triterpenos Seis unidades (C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> )	 Triterpenos (n=6)
Tetraterpenos Ocho unidades (C <sub>40</sub> H <sub>60</sub> )	
Politerpenos Más de 8 unidades	

Adaptado de (Ribeiro y otros, 2015.)

Algunos estudios han proporcionado información, sobre el efecto antiinflamatorio ejercido por numerosos compuestos terpénicos (Ocaña-Fuentes y otros, 2010.), los cuales intervienen en la disminución de la síntesis de IL como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y el NF-kB, así como el aumento en la producción de IL-10 y TGF- $\beta$  (Wang y otros, 2021).

Un tipo de terpenos de los cuales se han realizado varios estudios para comprender su efecto antiinflamatorio, son las LSs helenalina (HEL) (Figura 19), y la 11- $\alpha$ ,13 -dihidrohelenalina, las cuales son producidas por *A. montana* (Lass y otros, 2008.) (Wang y otros, 2021).



**Figura 19. Helenalina.** Adaptado de (Sülsen y Martino, 2018)

Las LSs comprenden más de 8 000 compuestos, presentes mayormente en la familia Asteraceae, y se encuentran en mayor concentración en las hojas y cabezas florales, descritas en algunos estudios en los tricomas de la planta (Padilla-Gonzalez y otros, 2016). Hay muchos tipos estructurales de estos MS, con base en su esqueleto central, sin embargo, los más representativos son los germacranólidos, eudesmanólidos y guaianolides; los subtipos menores incluyen helenanólidos y pseudoguaianolides (Sülsen y Martino, 2018).

La actividad citotóxica inespecífica y antimicrobiana de las LSs es primariamente atribuida al grupo  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona presente en su estructura química, ya que, a través de la reacción de Michael, pueden generar una reacción de alquilación irreversible en estructuras proteínicas nucleófilas, en aquellas tengan además grupos sulfhidrilos (-SH) en algunas enzimas, así como afectar estructuralmente a FNT y proteínas de membrana, provocando así el cese de las funciones normales tanto de células del huésped como de microorganismos patógenos (Padilla-Gonzalez y otros, 2016) (Sülsen y Martino, 2018).

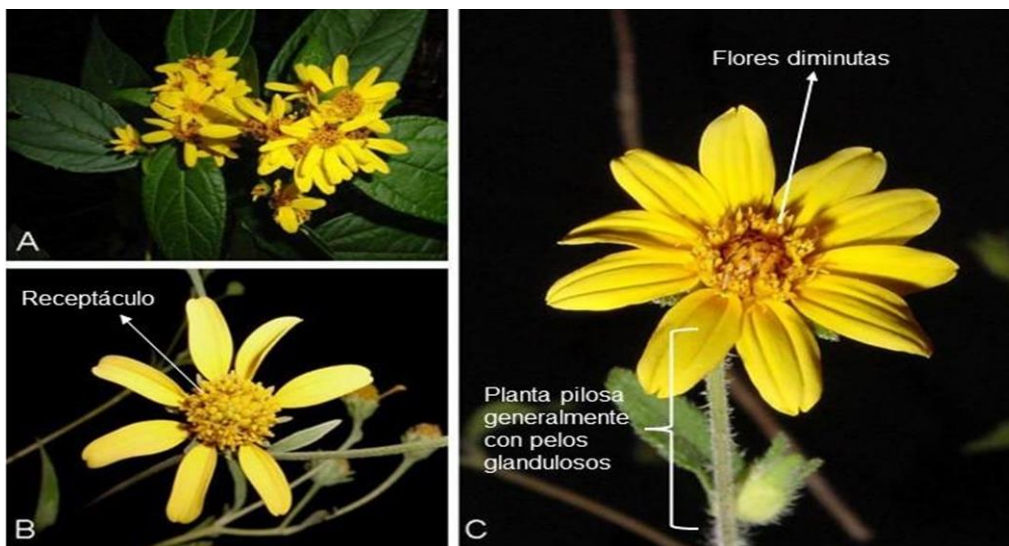
En *A. montana*, y otras especies de Asteráceas, se ha identificado a la LS HEL con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Lin y otros, 2014.), ya que se ha demostrado con técnicas *in vitro* en cultivos celulares de fibroblastos y macrófagos, que tanto la HEL, como su derivado la 11  $\alpha$ , 13-dihidrohelenalina, lograron reducir las moléculas inflamatorias TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , mediante la inactivación del NF- $\kappa$ B (Lin y otros, 2014.) (Leoni y otros, 2021), la cual se comprobó que ocurre a concentraciones muy bajas (2- 5  $\mu$ g/ml), actuando en dos puntos importantes en el proceso de traslocación al núcleo celular, uno de ellos es inactivando la subunidad I $\kappa$  $\beta$ , y el segundo es en el sitio de acción de la subunidad p65, lo cual impide la unión del NF- $\kappa$ B en el ADN (en el aminoácido cisteína, sitio 38, con la adición de grupos -SH) (García-Piñeres y otros, 2004.) (Gaona-Fernández, 2011), por lo tanto la inhibición de la transcripción de este factor lleva a una represión en la producción de moléculas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y enzimas como la COX-2 y la iNOS (Zhang y otros, 2014.), siendo estos resultados lo que impulse la propuesta de estas LSs como alternativa a los corticoides (Leoni y otros, 2021).

Aunque existe una gran diversidad de MS con actividades biológicas comprobadas por técnicas *in vitro*, actualmente varios de estos no se utilizan aún de manera comercial para el tratamiento de enfermedades, esto por falta de estudios preclínicos *in vivo* y con evaluaciones en fase clínica, que avalen su eficacia, así como la biodisponibilidad del MS dentro de un organismo vivo a ciertas dosis más elevadas, ya que en la mayoría de los casos este MS se encuentra en pequeñas cantidades o solo en algún órgano de la planta medicinal (Isah, 2019.) (Wen y otros, 2021).

#### Familia *Asteraceae*.

Es una de las más grandes de plantas con flores, abarca alrededor de 1 600 géneros y más de 25 000 especies. Una de sus características es la variación en la que puede ser encontrada en su hábitat, ya que abarca desde hierbas anuales y perennes hasta arbustos, enredaderas o árboles (Darqui y otros, 2021.) (Rolnik y Olas, 2021).

Su morfología de la inflorescencia las hace inconfundibles, se presentan en cabezuelas, estas aparentan ser solo una flor de manera superficial, ya que si se miran a detalle estas cabezuelas resultan estar compuestas de decenas de flores pequeñas insertadas en el receptáculo (Rolnik y Olas, 2021). (Figura 20) (Tapia Muñoz, 2010.).



**Figura 20. Especies de Asteráceas** **A** *Lasiantha fruticosa* L. K. M. Becker var. *fruticosa*, **B** *Viguiera dentata* Cav. Spreng. var. *dentata*. **C** *Wedelia acapulcensis* Kunth var. *ramosissima* Greenm. Strother. Adaptada de (Tapia Muñoz, 2010.)

Asteraceae es una familia que se encuentra distribuida con mayor densidad en el continente americano, y con una distribución menor en el continente europeo, remarcando que su mayor concentración poblacional se sitúa en las regiones montañosas de estos continentes, y en algunas partes de Oceanía y África (Rolnik y Olas, 2021).

En 2018, Villaseñor documentó que la familia Asteraceae (también conocida como Compositae), en nuestro país cuenta con 3 113 especies, 417 géneros y 26 tribus taxonómicas, de las cuales 3 050 son especies nativas, y 1 988 son endémicas. Los estados con mayor número de especies son Oaxaca (1,040), Jalisco (956), Durango (909), Guerrero (855) y Michoacán (837). En México sobresalen por su número de especies las tribus Heliantheae (77), Eupatorieae (46) y Astereae (52).

La familia de Asteraceae contiene varias especies que están catalogadas como PM (Tabla 8), y que se han reportado con efectos antiinflamatorio, antiséptico y antioxidante (Rahimi y otros, 2009.) (Rodríguez-Chávez y otros, 2017) (Kriplani y otros, 2017) (Bernstein y otros, 2018). En general la familia Asteraceae ha demostrado tener varias actividades farmacológicas por la diversidad de componentes fitoquímicos que tienen sus especies vegetales, entre los que se incluyen aceites esenciales, lignanos, saponinas, compuestos polifenólicos, ácidos fenólicos, terpenos, esteroides y polisacáridos. Entre los compuestos fenólicos se ha encontrado los derivados del ácido chicórico, derivados del kaempferol, luteolina, quercetina y apigenina, así como ácidos fenólicos, tales como el ácido clorogénico (Petropoulos y otros, 2019.).

Las plantas de la familia Asteraceae son una fuente potencial del ácido clorogénico, el cual es un derivado del ácido hidroxicinámico, siendo que el primero ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Jaiswal y otros, 2011.). Otro grupo de MS estudiado en esta familia es el de aquellos de naturaleza terpenica, en especial las LSs (Rolnik y Olas, 2021).

En 2011 Jaiswal y colaboradores, analizaron 12 especies *Achillea millefolium*, *Arnica montana*, *A. dracunculoides*, *C. intybus*, *Cnicus benedictus*, *C. scolymus*, *Echinops humilis*, *Inula helenium*, *Lactuca sativa*, *P. hybridus*, *S. virgaurea*, y *T. parthenium*, de la familia Asteraceae, en donde encontraron la presencia de hidroxicinamatos. En cuanto a los flavonoides en la familia Asteraceae, estos han demostrado tener una actividad antioxidante por su capacidad de captación de EROs, y quelante sobre los iones metálicos del espacio extra e intracelular, evitando la formación de radicales libres (Michel y otros, 2020.).

MS con actividad biológica han sido descritos por diferentes autores en la familia Asteraceae, principalmente aquellos que se encuentran en las tribus Astereae, Cynereae, Anthemideae y Heliantheae. Cada tribu tiene su propio conjunto original de MS y, por lo tanto, como comparten la misma estructura química, pueden ser tomados como base para un análisis y clasificación quimio taxonómica (Konovalov, 2014.).

La familia Asteraceae es la familia de plantas con flores más variadas, y de la cual muchas de sus tribus taxonómicas son usadas en la MT desde la antigüedad (Darqui y otros, 2021.), aunque se requieren más estudios sobre las especies de esta familia, para tener una visión más amplia de sus potenciales aplicaciones farmacológicas y terapéuticas, ya que varios estudios han demostrado que sus extractos tienen un efecto positivo en la salud humana gracias a sus propiedades antiinflamatoria y antioxidante (Matos y otros, 2021.) derivadas de la actividad de sus MS, sumando a esto el reciente interés, y necesidad, en la búsqueda de nuevas fuentes naturales de estos compuestos bioactivos que puedan servir como fitomedicamentos en el tratamiento de varias enfermedades (Petrova y otros, 2012).

Esta familia taxonómica en México, presenta una gran diversidad de especies (Villaseñor, 2018) lo cual sugiere que este territorio puede tener una amplia gama de estas PM con los beneficios farmacológicos antes mencionados para las *Asteraceae*, siendo “*árnica*” uno de sus géneros científicos más representativos, el cual comprende entre 28 a 32 especies identificadas, de las cuales algunas difieren en sus características botánicas, pero en algunos casos comparten aplicaciones similares en diferentes sectores industriales (Waizel-Bucay y Cruz-Juárez, 2014) (Leoni y otros, 2021). La especie más conocida y estudiada de este género es *A. montana*, la cual es catalogada como una PM por sus aplicaciones dentro de la MT en el tratamiento de enfermedades relacionados con proceso inflamatorios, como el reumatismo, edemas en la piel, dolores musculares, cólicos y otras enfermedades crónico-degenerativas (Rodríguez-Chávez y otros, 2017).

Debido a su efectividad empírica y su amplio acervo etnomedicinal, en las últimas décadas la colecta desmedida para su uso como remedio herbolario en Europa, ha puesto a esta especie, *A. montana*, en un estado de conservación amenazado, siendo ésta anexada en la lista roja de PM de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN por sus siglas en inglés), encontrándose catalogada con el estatus “*LC-least concern*” (preocupación menor) (IUCN, 2010).

En este contexto del marco de conservación, en México la NOM-059-SEMARNAT-2010, solo integra un taxón denominado *Arnicastrum guerrerense* bajo la categoría de riesgo denominada sujeta a protección especial (Pr), la cual es una de las tres categorías de riesgo que maneja esta norma nacional, pero no así a ninguna de las especies pertenecientes al género científico “*árnica*” y que son reconocidas como “*árnicas*” dentro del territorio nacional.

En 2017 Rodríguez-Chávez y otros, registraron que 58 especies de plantas de 40 géneros científicos diferentes pertenecientes a 8 familias botánicas (Tabla 11), las cuáles son usadas bajo el nombre común de “árnica”, contando éstas con registro de distribución en los estados del centro y occidente del país, así como en el oeste de la sierra madre occidental, este de la sierra madre oriental y el sur del eje Neovolcánico (Vibrans, 2009) aproximadamente de las 58 especies registradas en territorio nacional como árnica, 48 de éstas a la familia Asteraceae, y de las cuales solo 10 pertenece a la tribu botánica Heliantheae (Tabla 11), entre las que encontramos a: *A. montana*, *Jefea pringlei*, *Montanoa* sp., *Salmea scadens*, *Tithonia diversifolia*, *Tithonia koelzii*, *Tithonia rotundifolia*, *Verbesina cinerascens*, *Verbesina fastigiata* y *Verbesina crocata* (Rodríguez-Chávez y otros, 2017).

La mayoría de estas plantas a pesar de ser usadas por las actividades biológicas que se le atribuyen a árnica, no se encuentran protegidas en México, lo que pueda llevarlas un peligro de conservación de su especie como se observa en la NOM-059-SEMARNAT-2010, tampoco existen reportes que integren información sobre el potencial etnobotánico, etnofarmacológico y fitoquímico de dichas especies, las cuales podrían representar una alternativa al uso de *A. montana*.

**Tabla 11. Especies mexicanas conocidas como árnica usadas en la medicina tradicional.**

Familia	Tribu	Especie	Usos tradicionales
<b>Acanthaceae</b>	Justicieae	<i>Carlwrightia cordifolia</i> A. Gray	Inflamación, antiséptico.
<b>Asteraceae</b>	Anthemideae	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	Contusiones, esguinces, heridas
	Astereae	<i>Aphanostephus ramosissimus</i> DC.	Hernias, inflamación muscular, hinchazón, dolor de estómago, regulación del flujo vaginal.
		<i>Aster gymnocephalus</i> (DC.) A. Gray	Dolores, heridas y úlceras gastrointestinales.
		<i>Aster moranensis</i> Kunth	Dolor de estómago.
		<i>Aster subulatus</i> (Michx.) hort. ex Michx	Golpes.
		<i>Aster tanacetifolius</i> Kunth (syn. <i>Machaeranthera anacetifolia</i> (Kunth) Nees)	Cólicos, hipertensión arterial, gastritis, colitis, laceraciones, heridas, hematomas y dolor de espalda.
		<i>Astranthium orthopodum</i> (B.L.Rob. & Fernald) Larsen	Hemorragias posparto, sangrado del parto, cólicos, tos, úlceras y problemas de la piel.
		<i>Dieteria canescens</i> (Pursh) Nutt (syn <i>Machaeranthera spinulosa</i> Greene.)	Espinillas en la piel.
		<i>Ericameria nauseosa</i> var. <i>ammophila</i> L.C. Anderson. (syn <i>Machaeranthera scabrella</i> (Greene) Shinners).	Problemas de la piel.
		<i>Erigeron delphinifolius</i> Willd	Úlceras estomacales.
		<i>Erigeron divergens</i> Torr. & A.Gray	Úlceras y golpes internos.
	<i>Grindelia inuloides</i> Willd.	Golpes, hematomas, inflamación de estómago, cicatrices causadas por	

		úlceras, gastritis, diabetes y gripe.
	<i>Grindelia oxylepis</i> Greene	Presión arterial alta, moretones, heridas, dolor de garganta, problemas renales, abortos, problemas menstruales y diabetes.
	<i>Grindelia squarrosa</i> Dunal	Úlceras y cáncer.
	<i>Gutierrezia conoidea</i> (Hemsl) M.A.Lane (syn. <i>Xanthocephalum conoideum</i> Hemsl)	Diarrea.
	<i>Isocoma veneta</i> (Kunth) Greene (syn <i>Haplopappus venetus</i> (Kunth) S.F.Blake)	Golpes y granos.
	<i>Heterotheca inuloides</i> Cass.	Contusiones, reumatismo, inflamación, úlceras gástricas, enfermedades de las vías biliares y enfermedades del pulmón.
	<i>Heterotheca latifolia</i> Buckley	Sarpullido y quemaduras por exposición al sol y cólicos menstruales.
	<i>Heterotheca subaxilaris</i> (Lam.) Britton & Rusby	Desinfección de heridas, úlceras y dolor de estómago.
	<i>Machaeranthera pinnatifida</i> (Hook.) Shinnars	Acné, astringente, cicatrizante, asma, gastritis y colitis.
	<i>Psilactis brevilingulata</i> Sch. Bip. ex Hemsl. (syn <i>Machaeranthera brevilingulata</i> Turner & Horne)	Úlceras gástricas, piquetes de insectos, lavar heridas, dolores musculares, infecciones en la piel y verrugas.
	<i>Xanthisma spinulosum</i> (Pursh) D.R.Morgan & R.L.Hartm. (syn <i>Haplopappus spinulosus</i> Pursh DC.)	Cáncer.
Bahieae	<i>Bahia absinthifolia</i> Benth	Diarrea, golpes y granos en la piel.
Cichorieae	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	Alferecía (enfermedad neurológica), hepatitis, cirrosis, inflamación de ovarios, promueve la menstruación, controla la pérdida de cabello, infección renal, hematomas, espinillas en la piel, esguinces y antiparasitario.
Coreopsideae	<i>Coreopsis mutica</i> DC.	Infecciones, golpes y dolores menstruales.
Heliantheae	<i>Arnica montana</i>	Golpes, inflamación y artritis (uso externo).
	<i>Jefea pringlei</i> (Greenm.) Strother (syn <i>Zexmenia pringlei</i> Greenm.)	Espasmos y dolencias estomacales.
	<i>Montanoa</i> sp	Induce contracciones para el parto.
	<i>Salmea scandens</i> (L.) DC.	Distensión abdominal, cicatrización, golpes y contusiones.
	<i>Tithonia diversifolia</i> (Helms.) A. Gray	Paludismo, enfermedades infecciosas, calambres, estremecimientos, golpes, hematomas, reumatismo, tos e infección en la piel
	<i>Tithonia koelzii</i> McVaugh	Sin datos.
	<i>Tithonia rotundifolia</i> (Mill.) S.F.Blake	Fiebre y una enfermedad popular llamada "aire".
	<i>Verbesina cinerascens</i> B.L.Rob. & Greenm	Sin datos
	<i>Verbesina fastigiata</i> B.L. Rob. & Greenm. (syn. <i>Verbesina greenmanii</i> Urb.)	Gastritis, trastornos postparto y reumatismo.
	<i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less	Labor de parto.

	Helenieae	<i>Gaillardia pinnatifida</i> Torr.	Sin datos.
		<i>Helenium mexicanum</i> Kunth	Antiséptico, prevención de ácaros.
	Lactuceae	<i>Hieracium abscissum</i> Less.	Golpes.
	Millerieae	<i>Jaegeria macrocephala</i> Less.	Inflamación y cáncer.
	Mutisieae	<i>Trixis angustifolia</i> DC.	Infecciones pulmonares y golpes.
		<i>Trixis californica</i> Kellogg	Golpes internos y externos, gastritis, dolores estomacales, úlceras, cáncer de próstata, dolor reumático, promueve la circulación de la sangre.
		<i>Trixis silvatica</i> B.L. Rob. & Greenm	Dolor de músculos y enfermedades del estómago.
	Neurolaeneae	<i>Neurolaena lobata</i> (L.) R.Br. ex Cass	Diabetes y cáncer.
	Senecioneae	<i>Emilia sonchifolia</i> (L.) DC. ex DC.	Parásitos intestinales.
		<i>Pseudogynoxys chenopodioides</i> (Kunth) Cabrera	Problemas musculoesqueléticos.
		<i>Senecio confusus</i> Britten	Dolor de muelas.
		<i>Senecio stoechadiformis</i> DC.	Enfermedades urinarias y cólicos.
	Tageteae	<i>Adenophyllum aurantium</i> (L.) Strother	Desórdenes gastrointestinales.
<i>Adenophyllum porophyllum</i> (Cav.) Hemsl		Hemorroides, úlceras, tumores, dolores estomacales e inflamación en el riñón.	
<b>Fabaceae</b>	Desmodieae	<i>Desmodium</i> sp.	Desinflamatorio, hematuria y úlceras gástricas.
<b>Loasaceae</b>		<i>Mentzelia conzatti</i> Greenm.	Desórdenes de la piel y sarna.
<b>Malpigiaceae</b>	Galphimieae	<i>Galphimieae</i>	Sedativo, golpes, cicatrices, heridas, granos, dolores causados por la reumatitis, dolores postparto, úlcera gástrica, inflamación en el riñón.
<b>Onagraceae</b>	Onagreae	<i>Oenothera rosea</i> L'Hér. ex Aiton	Cicatrizante, inflamación, moretones, hinchazón y problemas estomacales
<b>Rhamnaceae</b>	Incertae sedis	<i>Colubrina macrocarpa</i> (Cav.) G.Don	Úlceras, golpes y cáncer.
		<i>Colubrina greggii</i> S. Watson	Las raíces se utilizan para el tratamiento de úlceras y golpes.
	Rhamneae	<i>Karwinskia umbellata</i> (Cav.) Schltldl.	Inflamación causada por golpes.
<b>Ranunculaceae</b>	Ranunculeae	<i>Ranunculus petiolaris</i> Humb., Bonpl. & Kunth ex DC	Dolores e inflamación en el vientre.

Adaptada de (Rodríguez-Chávez y otros, 2017).

### *Descripción botánica y usos etnomedicinales de Arnica montana.*

*Arnica montana* L. es una PM perenne, especie más estudiada científicamente perteneciente a la familia Asteraceae, siendo endémica del continente europeo, y crece principalmente en las partes montañosas (Leoni y otros, 2021); sin embargo, se ha encontrado la distribución de algunos de sus taxones en el continente americano, en países como Estados Unidos, México (Waizel-Bucay y Cruz-Juárez, 2014) y Brasil (Calderira y otros, 2019.).

La planta llega a tener una altura entre 30 a 60 cm, su tallo y hojas son de color verde oscuro con vellosidades con forma ovada o elíptica, sus inflorescencias son de un amarillo brillante, presentándose la floración de éstas entre los meses de junio - agosto, mientras que su germinación de semillas se da entre los meses de diciembre – enero, las cuales tienen una coloración blanca con una punta de apariencia plumosa; sin embargo, el porcentaje de germinación de las semillas se encuentra por debajo del 80% teniendo un periodo de germinación que va desde un mes hasta 24 meses (Kriplani y otros, 2017).

La planta puede desarrollarse en hábitats muy diversos como pastizales, herbazales y terrenos montañosos, requiriendo para su crecimiento y desarrollo, un suelo que cuente con niveles bajos de nitrógeno, ya que en lugares que han tenido una sobre fertilización con enriquecimientos de N la población de la planta ha ido en decremento o incluso a desaparecido (Sugier y otros, 2019).(Sugier y otros, 2020) (Stanik y otros, 2020).

Esta planta es la materia prima de diversos productos farmacéuticos y cosméticos por sus amplias propiedades dermatológicas y medicinales (Petrova y otros, 2012) (Iannitti y otros, 2016) (Kriplani y otros, 2017) (Sugier y otros, 2020) (Nieto Ramírez y otros, 2018.) motivos por los cuales en Europa Oriental, se ha despertado el interés en su investigación para tener mayor conocimiento en las características de su hábitat, su reproducción y su composición fitoquímica (Sugier y otros, 2019). El tener mayor conocimiento de esta especie llevará a crear alternativas de cultivo sostenible, ya que, al ser una planta con un incremento en el interés y valor económico de su material vegetal, ésta se encuentra vulnerable por su comercio, sobre recolección y pérdida de su hábitat natural (Petrova y otros, 2012).

Ya que varios taxones conocidos como “árnica” se han reportado en varios países (Rodríguez-Chávez y otros, 2015) se puede realizar una revisión para conocer las especies que poseen las mismas propiedades farmacológicas de interés que *A. montana*. En México a los taxones que se les identifica como “árnica”, también se les ha nombrado comúnmente como: “árnica del país”, “árnica de peluche”, “árnica de untar”, “falsa árnica”, aunque en México la especie nativa más usada como “árnica” es *Heterotheca inuloides*, conocida también como “árnica mexicana” (Rodríguez-Chávez y otros, 2017).

Las propiedades medicinales descritas anteriormente para estas PM similares al árnica son dadas por los diferentes MS que se encuentren presentes en la fitoquímica de *A. montana*, metabolitos que comparte con otros taxones provenientes de la familia *Asteraceae*. (Petrova y otros, 2012).

### Usos etnomedicinales y etnofarmacológicos de *A. montana*.

Las diferentes actividades biológicas de *A. montana* se deben a su amplia gama fitoquímica de MS, de los cuáles se han identificado alrededor de 150 compuestos bioactivos en esta especie (Petrova y otros, 2012) sin embargo, algunos MS han despertado un cierto interés farmacéutico y terapéutico, por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Nieto-Trujillo y otros, 2021).

Los MS presentes en *A. montana* reportados con efectos farmacológicos han sido: LSs helenalina y 11 $\alpha$ ,13 dihidrohelenalina (Leoni y otros, 2021) flavonoides como apigenina, hispídulina, kaempferol y quercetina, y ácidos fenólicos como lo son el clorogénico, cafeico, gálico y ferúlico (Petrova y otros, 2013) (Nieto-Trujillo y otros, 2021) los cuales tienen mecanismos de acción en los que interactúan con moléculas que desencadenan procesos que dañan la salud, interviniendo de una manera asertiva para la disminución o desaparición del proceso y recuperar la homeostasis perdida. El uso de los MS presentes en *A. montana*, han sido solo demostrado de manera empírica a través de remedios herbolarios de la MT, como se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12. Preparaciones de *Arnica montana* relacionadas con la etnomedicina.**

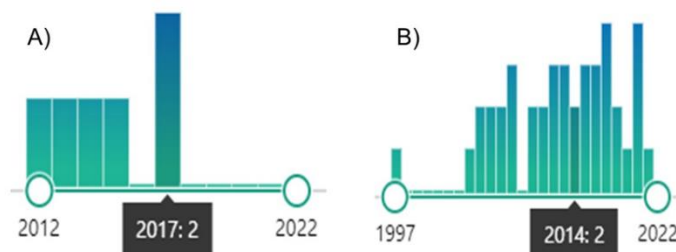
Modo de uso	Uso etnomedicinal.	Referencias.
Ungüentos de tintura, flores y raíces, aplicadas directamente o en compresas.	Moretones, heridas, dolores reumáticos y posquirúrgicos, inflamación y esguinces.	(Del Puerto Horta y otros, 2013) (Kriplani y otros, 2017) (Garcia-Oliveira y otros, 2021)
Infusión* de flores frescas aplicada directamente o bebida	Analgésico, contusiones, dolor de estómago, infecciones, resfriado común, hematomas, dolor de cabeza, dolores reumáticos y golpes.	(Obón y otros, 2012) (Cornara y otros, 2014)
Ingesta oral de flores frescas.	Dolores de artritis e insuficiencia venosa.	(Obón y otros, 2012) (Kriplani y otros, 2017)
Cataplasmas** fresco de tintura de flores, aplicadas directamente.	Dolores postquirúrgicos y musculoesqueléticos	(Del Puerto Horta y otros, 2013)
Infusión de las hojas y partes aéreas frescas, bebida o en compresas.	Analgésico, contusiones, dolor de estómago, infecciones, resfriado común, hematomas, dolor de cabeza, dolores reumáticos y golpes.	(Obón y otros, 2012)

\* Infusión: Disolución obtenida de hojas o flores de una hierba, la preparación se realiza vertiendo la parte herbal en agua y dejando el líquido a punto de ebullición. (ECURED., s.f.)

\*\*Cataplasma es una aplicación tópica de consistencia pastosa, blanda y humedad realizada con preparaciones de moliendas de PM con agua, leche, vino o decocciones astringentes. (ECURED, s.f.).

La preparación de la tintura de *A. montana* ha sido tan usada como remedio en la MT europea en el tratamiento de lesiones y golpes (European Medicines Agency., 2014) (Leoni y otros, 2021) que la Farmacopea Europea (Ph. Eur., por sus siglas en inglés), desde el año 1809 estandarizó un procedimiento para su obtención, el cual se basa en la maceración de las flores secas en etanol, el líquido resultante se coloca en paños o de forma directa sobre la zona afectada, esta preparación para ser efectiva como remedio natural deber de tener una concentración mínima de 0.04% de LSs, principalmente la dihidrohelenalina (Del Puerto Horta y otros, 2013) (European Medicines Agency., 2014) (Bottoni y otros, 2020).

Cuando se realiza la búsqueda de la etnofarmacología de esta especie, se puede visualizar que no se cuentan con estudios científicos recientes que avalen las propiedades medicinales de la planta, la gran mayoría de estudios que son menores a 10 años de antigüedad son verificaciones de artículos con una antigüedad mayor a 10 años (Figura 21).



**Figura 21. Gráficas de líneas del tiempo de estudios científicos relacionados con *Arnica montana*.** A) Búsqueda en PubMed de etnofarmacología de *A. montana*. B) Búsqueda en PubMed de *A. montana* en la medicina tradicional.

De los usos etnomedicinales mencionados en la Tabla 12, algunos han sido probados por la etnofarmacología como se puede observar en la Tabla 13, y las revisiones realizadas van desde estudios clínicos, hasta mediciones experimentales de analitos implícitos en diversos procesos fisiopatológicos como el inflamatorio y el oxidante, y el efecto que los remedios de *A. montana* tienen sobre ellos.

**Tabla 13. Revisiones etnofarmacológica de *A. montana*.**

Dosis en la que se observa el efecto biológico.	Efecto biológico	Referencia
Gel de tintura de <i>A. montana</i> 1:20 frente a gel de ibuprofeno al 5%	Ambas preparaciones presentaron el mismo efecto en mejora de dolor y movilidad de la mano.	(Ross, 2008)
Extracto metanólico* de fluorescencia de <i>A. montana</i> dosis 75 mg kg <sup>-1</sup> (por peso corporal) frente a dexametasona dosis 1 mg kg <sup>-1</sup> (peso corporal)	Inflamatorio y antioxidante.  Reducción de moléculas proinflamatorias como: iNOS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12.  El extracto metanólico de <i>A. montana</i> mostro una supresión significativa con una P<0.0001 frente a la dexametasona P<0.001.	(Sharma y otros, 2016)
<i>A. montana</i> 200 CH** frente a corticoesteroides	Ambos tratamientos redujeron el dolor de garganta posoperatorio relacionado con cirugías de vías aéreas superiores.	(Tsintzas & Vithoukias, 2017)
250 mg/g de tintura de <i>A. montana</i> frente dexametasona 1 mg/g	Reducción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e iINF- $\gamma$ , actividad similar de los dos tratamientos P<0.01.  Reducción de ROS <i>A. montana</i> P<0.01 frentes a dexametasona P<0.05.	(Prade y otros, 2020)
Aceites esenciales de rizomas y raíz de <i>A. montana</i> 50 $\mu$ L/ml.	Acción anticancerígena contra astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme	(Sugier y otros, 2020)
Tabletas de <i>A. montana</i> (marca comercial Hyland's Inc. frente a paracetamol 500 mg	Reducción de secuelas postquirúrgicas del 3er molar (hemorragia, edema, hematomas y dolor).  Ambos tratamientos presentaron actividades similares.	(Mawardi y otros, 2020)

8µg/disco de extracto metanólico de <i>A. montana</i>	Inhibición de crecimiento de las bacterias <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> .	(Nieto-Trujillo y otros, 2021)
Tintura de <i>A. montana</i> conteniendo 1.12 µg de LSs /ml frente a podofilotoxina.	Citotoxicidad para parásitos del género <i>Leishmania</i>	(Llurba Montesino y otros, 2015) (Robledo y otros, 2018.)

\*Un extracto metanólico es una preparación para la recuperación de un residuo sólido o semisólido mediante el uso de un disolvente en este caso metanol. \*\*200CH hace referencia a que el concentrado madre fue diluido 200 veces en agua o alcohol.

*Arnica montana* ha demostrado con estudios *in vitro*, modelos de animales y clínicos ser una fuente terapéutica para tratar varias enfermedades que implican un proceso inflamatorio, lo que sugiere que puede ser una alternativa para evitar el uso de medicamentos AINEs y esteroides (Iannitti y otros, 2016) (Smith y otros, 2021).

#### *Fitoquímica y su actividad antiinflamatoria de A. montana.*

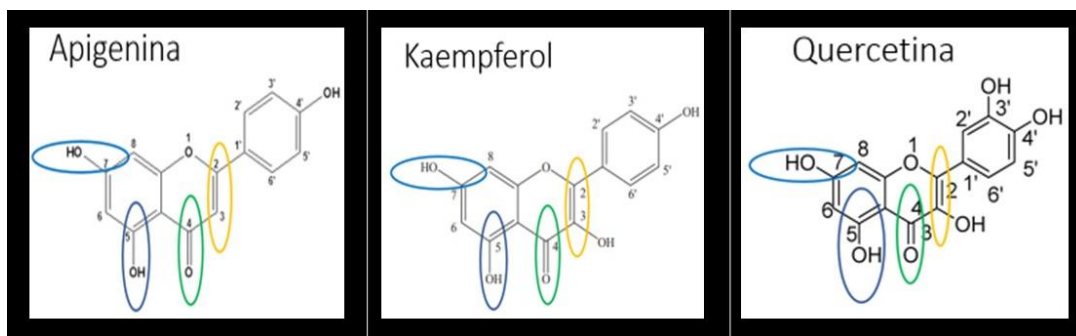
Los MS de *A. montana* poseen propiedades biológicas de interés farmacológico e industrial, siendo que éstos se encuentran en diversos tejidos y partes de la planta, como en sus inflorescencias, semillas, rizomas y raíces (Petrova y otros, 2013) Entre sus principales MS se encuentran: flavonoides como luteolina, kaempferol, quercetina, y apigenina (0.6-1.7% del peso seco de las flores); ácidos fenólicos como el ácido clorogénico y cafeico (1.0-2.2% en las flores, y 0.1-0.5% en las hojas), lactonas sesquiterpénicas como la 11α,13 dihidrohelenalina y HEL (0.3-1% en las flores, y 0.1-0.5% en las hojas), y aceites esenciales extraídos principalmente de sus raíces (2,5-dimetoxi-p-cimeno [46.47-60.31%], 2,6-diisopropilanol [14.48-23.10%], éter metílico de timol [5.31-17.19%], p-metoxiheptanofenona [5.07-9.65%], y α-isocomeno [0.68-2.87%]); la concentración de estas moléculas varía entre las partes morfológicas de la planta, del estado de desarrollo en el que se encuentre (Sugier y otros, 2020) (Nieto-Trujillo y otros, 2021) así como la altitud a la cual se encuentre la planta, ya que árnicas de elevadas latitudes tendrán mayor presencia de los ésteres de HEL (0.59-1.10% en las flores), mientras que especies localizadas a nivel de mar tendrán mayor contenido del derivado dihidrohelenalina (Kriplani y otros, 2017).

Algunos de los MS que componen a *A. montana* han demostrado tener efectos antiinflamatorios y antioxidantes, actividades farmacológicas derivadas de su capacidad de bloquear o reducir moléculas que propician el desarrollo de procesos inflamatorios y oxidativos. En los siguientes esquemas se describen algunos de los MS con las actividades biológicas antes descritas, así como el mecanismo de acción.

Flavonoides.

Apigenina | (4',5,7-trihidroxi-flavona)

Actividades: Antiinflamatoria, antioxidantes y citotóxica



**Figura 25. Estructuras químicas de flavonoides con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Apigenina** (tomada y modificada de (Zhang y otros, 2014.), **kaempferol** (tomada y modificada de (Devi y otros, 2015.) Devi et al. (2015)) y **quercetina** (tomada y modificada de (Carullo y otros, 2017). En azul se encuentran los OH- pertenecientes al grupo catecol, en amarillo se encuentra señalado la deslocalización de electrones del anillo B y en verde el enlace 4-oxo.

La actividad antiinflamatoria de los flavonoides se basa principalmente en la regulación sobre la inactivación del NF- $\kappa$ B, mediante el bloqueo de la hiperfosforilación del residuo del aminoácido Ser536 de las proteínas IKK, junto con la inactivación del complejo enzimático de fosforilasas IKK, inhabilitando también la expresión de los receptores para LPS de los macrófagos, leucocitos y monocitos, lo cual impide la estimulación de los monocitos, macrófagos y leucocitos. Sin embargo, la apigenina no actúa directamente sobre las IKK, si no con las moléculas que regulan la activación de este complejo (Nicholas y otros, 2007) (Zhang y otros, 2014.) (Salehi y otros, 2019).

Ácidos fenólicos.

Ácido clorogénico (CGA) | C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>.

Actividades: Antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas y antivirales.

Mecanismo de acción: Por sus grupos hidroxilo y carboxilo, reacciona y estabiliza rápidamente con EROs como O<sup>•</sup>-2, •OH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, por lo que cuando su concentración es alta, el efecto antioxidante es estable, sin embargo, cuando la concentración es baja, el efecto antioxidante se deteriora, inclusive llegando a ser un promotor de la oxidación (Bagdas y otros, 2015.) (Miao y Xiang, 2020.).





Al disminuir las EROs se inhibe la liberación del NF- $\kappa$ B, y por lo tanto la secreción de moléculas proinflamatorias como: ICAM-1, VCAM-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  (Figura 26), siendo que la inhibición de éstas restringirá también la síntesis de enzimas proinflamatorias como COX-2 e iNOS, llevando al tejido a una resolución de la inflamación autorregulable (Mansour y otros, 2021.) (Miao y Xiang, 2020.). Induce la expresión y maduración de LT Th1 y (Mansour y otros, 2021.) Th2, los

Como se puede ver en la descripción de los MS antes mencionados, las PM son una fuente rica de compuestos con diversas propiedades farmacológicas como la antiinflamatoria y la antioxidante, este reconocimiento es sostenido por la FDA, ya que aproximadamente el 25% de sus productos antiinflamatorios aprobados son derivados de origen natural (Newman y Cragg, 2020.).

### *Importancia económica de la especie*

Como se ha descrito en los puntos anteriores Arnica se ha usado en la medicina tradicional como se describe en la Tabla 11, algunos de los cuales ya han sido probados en estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, además de estudios de fase clínica doble ciego comprobados controladamente (Tabla 13), razón por la cual en el mercado ya existen productos y medicamentos de venta libre, que ofrecen ser tratamiento contra inflamación, golpes, hematomas entre otros, que contienen *A. montana* o alguna especie como principio activo (Tabla 14).

**Tabla 14. Productos comerciales con principio activo de *A. montana*.**

<b>Producto comercial</b>	<b>Composición</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Comercializadora</b>	<b>Referencia</b>	<b>**Precio</b>
<b>ARNICAMED Gel de árnica</b>	500 mg de extracto líquido etanólico de flores frescas de <i>Arnica montana</i> L., que equivalen a 120- 200 mg de flores frescas y a 25 mg de flores secas	Dolor y rigidez muscular e hinchazón como consecuencia de un golpe	Bioforce España A.Vogel, S.A	★ <a href="#">ARNICAMED Gel de árnica - FICHA TÉCNICA</a>  <a href="http://vademecum.es">vademecum.es</a>	13.82€ (302 M.N.)
<b>ARNIGEL</b>	Extracto hidroalcohólico de planta fresca de <i>Arnica montana</i>	Efecto refrescante y calmante después de un golpe.	Laboratorios Boiron.	★ <a href="#">ARNIGEL Gel - FICHA TÉCNICA</a>  <a href="http://vademecum.es">vademecum.es</a>	4.95€ (108.17 M.N.)
<b>STODAL INFANTIL Jarabe</b>	<i>Arnica montana</i> 3CH	Supresor de tos y efecto expectorante.	Laboratorios Boiron.	★ <a href="#">STODAL INFANTIL Jarabe - FICHA TÉCNICA</a>  <a href="http://vademecum.es">vademecum.es</a>	11.30€ (246.93 M.N.)
<b>Traumeel S</b>	Pomada con 100 g con <i>Arnica montana</i> D3 1,5 g. Excipiente(s): Agua purificada, etanol, parafina líquida, parafina sólida, alcohol cetosteárico emulsificante. Contiene 13,8% de etanol V/V.  Gotas orales: Arnica montana D2 5 g. Excipiente(s): Etanol 35% V/V.  Solución inyectable; 1 ampolleta contiene <i>Arnica</i> D2. Excipiente(s): Agua para inyectables, cloruro de sodio.	Antiinflamatorio y antirreumático	Heel España	★ <a href="#">TRAUMEEL S Comp. - FICHA TÉCNICA</a>  <a href="http://vademecum.es">vademecum.es</a>	Pomada: 14.67 € (320.57 M.N.)  Gotas orales: 315.00 M.N.  Solución inyectable: 379.28 M.N
<b>Arnica 30X tabletas</b>	<i>Arnica montana</i> .	Dolores musculares y articulares, hematomas, hinchazón, rigidez y dolor de espalda.	Hyland's NATURALSSS™	<a href="#">Arnica Tablets 30X – Hyland's NaturalSSs</a> <a href="http://hylands.com">hylands.com</a>	181.00 M.N

<b>Arnica Montana Nartex® ARN</b>	Pomada <i>Arnica montana</i> 7.5 ml en 100g.	Inflamación, moretones, esguinces y luxaciones.	Nartex Labs.		100.00 M.N
<b>NOW Foods Arnica Warming Relief Massage Oil, 8 ounce</b>	Aceite de flores de <i>Arnica montana</i>	Antioxidante y relajante.	now® solutions		1,160.00 M.N
<b>Arnica Nártex®</b>	<i>Arnica</i> 6C	Auxiliar en algunos casos de traumatismos leves, golpes y dolores musculares.	Nartex Labs.		98.00 M.N.

\*\*Los precios pueden variar, dependiendo de la fuente de la que se tome la información (páginas de venta de farmacias, y páginas de venta on-line (mercado libre y Amazon), etc., sin embargo, se realizó un promedio de los precios obtenidos en las búsquedas.

Como se puede observar en la Tabla 14 hay varios productos que son de uso comercial y de libre venta, ya que pueden ser adquiridos en páginas on-line de farmacias o tiendas virtuales. Aquellos que son vendidos como auxiliares para algún tratamiento médico pueden ser adquiridos sin prescripción médica (Artículo 226 de la Ley General de Salud Capítulo V y VI), sin embargo, el artículo 310, 311 y 312 de la Ley General de Salud marcan que estos medicamentos deben de incorporar la leyenda precautoria "Consulte a su médico". (SECRETARIA DE SALUD., 2022).

Sin embargo, para la obtención de estos productos se utilizan ejemplares de PM silvestres, de los cuales se extraen los MS bioactivos, en la mayoría de estos casos se requiere de una gran cantidad del material vegetal fresco o deshidratado, para obtener la cantidad adecuada de estos MS hasta poder evaluar o alcanzar la dosis efectiva farmacológica (Jacobo-Herrera y otros, 2016) (Garcia-Oliveira y otros, 2021).

La concentración del MS en la biomasa vegetal dependerá de diversos factores como lo son ambientales, etapa de crecimiento en la que se encuentra la planta, parte anatómica donde se encuentra el MS y zona geográfica donde se cultivó la planta (Petrova y otros, 2012), razón por la cual es necesario tener técnicas de estandarización que permitan tener una producción de biomasa que contenga la cantidad de MS necesarios para desencadenar la actividad biológica que los caracteriza (Ramakrishna y Ravishankar, 2011.).

El tener técnicas que nos permitan un aprovechamiento sustentable de la especie vegetal nos apoyara a la conservación de *Arnica montana* L., como de todas las especies que son usadas en la MT como "árnica", así como un impacto positivo en la generación de productos para diferentes industrias y aplicaciones (cosméticos, fármacos, productos alimenticios, etc.) donde se hace uso de los MS como molécula activa (Ramakrishna y Ravishankar, 2011.).

## Biotecnología.

La gran demanda de plantas medicinales en las industrias farmacéuticas, cosméticas y de alimentos ha llevado a una sobre explotación masiva, en consecuencia, varias de estas especies medicinales han pasado a ser catalogadas como en peligro y riesgo de extinción dentro de sus hábitats naturales (Khojasteh y otros, 2020).

Un reto vigente es encontrar metodologías que permitan un aprovechamiento sustentable de las fuentes naturales vegetales productoras de MS (Vidal-Limón y otros, 2018.). Dentro de las disciplinas que desarrollan técnicas para los aprovechamientos sostenibles de los recursos naturales tenemos a la Biotecnología (Petrova y otros, 2012) (Petrova y otros,2013) (Khojasteh y otros, 2020).

La biotecnología cuenta con una rama dedicada al desarrollo de alternativas para la producción de MS provenientes de fuentes vegetales, esta rama es la biotecnología vegetal (Vidal-Limón y otros, 2018.). La biotecnología vegetal utilizara técnicas para el mejoramiento de especies vegetales, aumento en la productividad de MS y resistencia a condiciones adversas para el desarrollo de plantas (CIATEJ, 2023).

El cultivo de tejidos vegetales es por lo tanto una técnica biotecnológica que abarca el desarrollo y mantenimiento de plantas o componentes anatómicos de estos en condiciones controladas (ambientales, nutrimentales y asépticas) (Suárez-Padrón, 2020).

Algunas de estas alternativas desarrolladas por la biotecnología vegetal son:

- 1. Micropropagación de especies vegetales:** también denominada propagación *in vitro*, permite la producción masiva de la especie vegetal de interés, esta alternativa es realizada en condiciones de laboratorio controladas (condiciones de agua, luz, humedad y temperatura).

Esta práctica permite producir grandes cantidades de plántulas provenientes de alguna parte anatómica de la planta, por ejemplo: explantes de meristemos (Suárez-Padrón, 2020), el desarrollo se lleva a cabo en contenedores pequeños de vidrio o plástico, en los cuales se les suministran elementos nutritivos y hormonales (Figura 32) (CIATEJ, 2023).



**Figura 32. Micropropagación de especies vegetales.** A) Micropropagación vegetal realizada en campana de flujo laminar (CIATEJ, 2023) B) Propagación *in vitro* de *Cymbidium aloifolium* a través de semillas. (Pant B. , 2014.). C) Especies micropropagadas *in vitro* (CIATEJ, 2023).

Hoy en día es una técnica que se usa para la creación de clones (copias genéticamente idénticas a la planta madre) para la producción a gran escala de plantas superiores. Muchas plantas medicinales se han propagado con éxito *in vitro* mediante esta técnica (Pant B. , 2014.), como *Arnica montana* L. según lo reportado por (Petrova y otros, 2012).

En esta metodología, las plántulas obtenidas se consideran clones ya que se desarrollan mediante los procesos de organogénesis y embriogénesis (Pant B. , 2014.).

Organogénesis: mecanismo de desarrollo de un brote vegetativo a partir de una yema o de un primordio unipolar, existiendo siempre una conexión entre los nuevos brotes y el tejido de origen (Sang y otros, 2018).

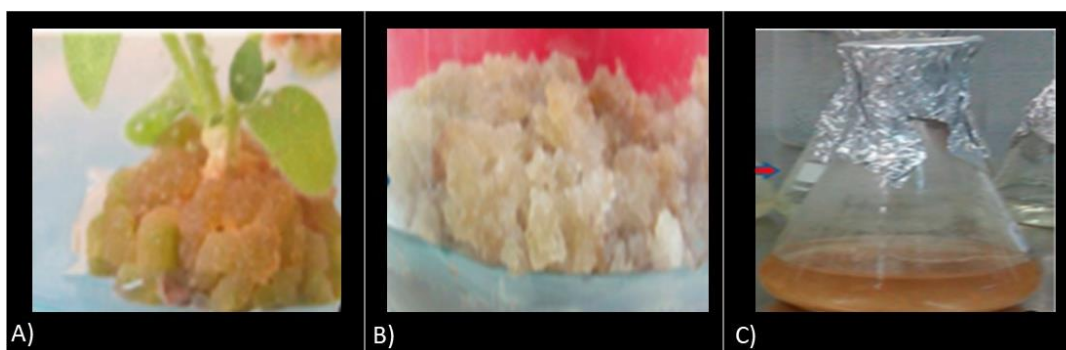
Embriogénesis somática: conjunto de mecanismos biológicos que llevarán el proceso de transformar una célula somática a células diferenciadas que posteriormente formarán nuevos embriones y con los cuidados pertinentes se puede desarrollar una nueva planta (Wójcik y otros, 2020.).

Estos dos procesos se consideran las bases de la micropropagación masiva en la biotecnología vegetal, ya que con protocolos estandarizados donde se incluyen el medio de propagación, reguladores de crecimiento y condiciones ambientales, se pueden generar grandes cantidades de clones de la planta de interés (Pant B. , 2014.) (Wójcik y otros, 2020.).

Líneas celulares: los cultivos de tejido vegetal son un complemento a los medios de propagación vegetal para la producción industrial de sus MS, estos tienen su base en que las células vegetales al ser totipotentes; es decir, las células en cultivo vegetal pueden producir los mismos MS que toda la planta (Pant., 2014), algunas líneas celulares provienen de:

Cultivo de callos: también llamada callogénesis es un sistema de producción de biomasa de células vegetales a gran escala para extraer MS, este sistema de cultivo se basa en el crecimiento de células indiferenciadas y diferenciadas (en menor porcentaje) como una masa celular, haciendo del callo una mezcla heterogénea de células que contiene una alta cantidad de MS (Kärkönen y otros, 2020).

La inducción de callos se realiza sometiendo a la parte vegetal de interés (hojas, nodos, tallos, etc.) a un cultivo *in vitro* en donde sus reguladores de crecimiento lo estimularán a formar masas de células que posteriormente pueden ser llevadas a un sistema de cultivo en suspensión (Figura 33) (Pant y otros, 2021).



**Figura 33. Pasos del cultivo de callo para *Satureja khuzistanica*.** A) Explante *in vitro* con desarrollo de callo, B) Cultivo de callo. C) Células de callo en suspensión. Imágenes tomadas de (Khojasteh y otros, 2020).

Cultivos en suspensión: son una suspensión de células en proliferación que crecen en un medio líquido en constante movimiento orbital por la acción de un agitador con rotación centrifuga, los cultivos son iniciados mediante la inoculación de porciones de callo friable o explantes cultivados (Moscatiello y otros, 2013.).

El medio de cultivo utilizado debe de ser formulado para promover la multiplicación celular evitando los procesos de organogénesis y embriogénesis; en este tipo de cultivo el mantenerlo en constante movimiento es necesario para permitir la introducción permanente de aire al medio de cultivo proporcionando contacto uniforme de todas las células con el medio de cultivo (Suárez-Padrón, 2020).

El cultivo de células en suspensión ha permitido alcanzar tasas de proliferación altas, convirtiéndose en una de las opciones más viables de industrialización para la producción de MS (Chiocchio y otros, 2021) ya que las células en cultivo crecen a un ritmo más rápido y permiten el mantenimiento a largo plazo de las líneas de células vegetales (Moscatiello y otros, 2013.).

Cultivo de raíces: mediante le tecnología de transformación mediante un vector natural que contiene la bacteria *Agrobacterium rhizogenes*, esta bacteria causa naturalmente la enfermedad conocida como HR (hairy root: tumores de raíz peluda) en las plantas.

La transformación por *A. rhizogenes* tiene como base la capacidad de la bacteria por reconocer moléculas exudadas por células vegetales susceptibles como consecuencia de una herida, la unión de la bacteria a la célula vegetal es una respuesta quimiotáctica (Matvieieva y otros, 2020).

Las cepas de *A. rhizogenes* tienen la capacidad de transferir a las células vegetales genes involucrados en la síntesis de tumores (T-DNA), lo que provoca que las células ahora infectadas produzcan masas de tumores con raíces (Amani y otros, 2020.).

Los HR se caracterizan por ser de rápido crecimiento, tener una estabilidad genética (los niveles de MS producidos en la raíz son comparables con los producidos en toda la planta), el rápido crecimiento es la principal ventaja que ofrece esta técnica ya que se convierte en una fuente continua de producción de MS con capacidades biosintéticas estables y si reguladores de crecimiento exógenos (Mishra y Ranjan, 2008).

Amani y otros en el 2020 mencionan que este sistema de cultivo ya se ha llevado a escala industrial mediante el uso de biorreactores y técnicas de control de elicitores, un ejemplo de ello es la producción en masa del MS ginsenósido con actividad antiinflamatoria proveniente de la planta *Panax quinquefolium* (Kochan y otros, 2012) Figura 34.

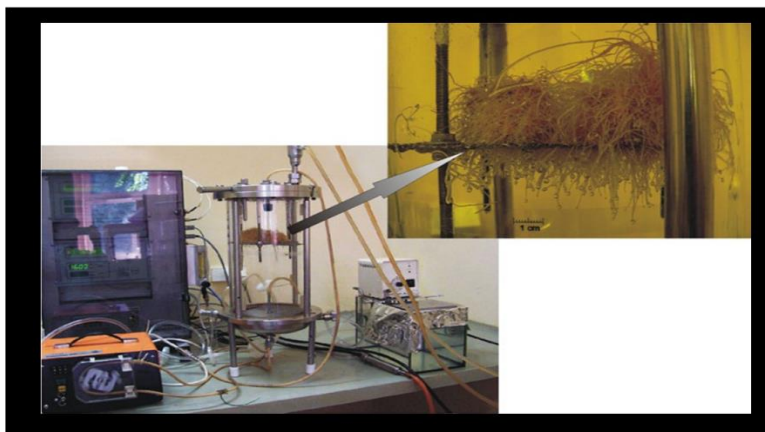


Figura 34. Cultivo de raíces de *Panax quinquefolium* en un reactor de 10 L. Adaptado de (Kochan y otros, 2012).

Los sistemas de cultivo vegetal se basan en protocolos que fijen el medio de cultivo a usar, así como los reguladores de crecimiento que se añadirán al cultivo para el correcto crecimiento de las células o tejidos.

Un medio de crecimiento es una formulación que con la agregación de vitaminas, macro y micronutrientes ideales para el crecimiento de los cultivos *in vitro*, los medios de cultivo usados con mayor frecuencia son Murashige y Skoog y GB5 o Gamborg b5, la elección del medio del cultivo dependerá de la sensibilidad de la especie vegetal a factores que el medio contenga y que no pueden ser controlados por adiciones manuales, por ejemplo el medio MS no es apto para aquellas especies sensibles a las altas concentraciones de salinidad (Moscatiello y otros, 2013.) y de la característica del tejido a desarrollar (callo, organogénesis, embriogénesis, etc.) (Suárez-Padrón, 2020).

Los reguladores de crecimiento también fundamentales para la obtención del tejido que se está buscando desarrollar, ya que estos son los encargados del promover ciertas características anatómicas vegetales (Tabla 15), estos reguladores de crecimiento son mezclados con el medio de cultivo en el cual se desarrollara el crecimiento de células vegetales, así como la producción de MS.

**Tabla 15. Reguladores de crecimiento vegetal usados en técnicas de cultivos vegetales.**

Regulador de crecimiento	Función	Ejemplos.	Bibliografía.
<b>Auxinas.</b>	Estimulan la dominancia apical, el crecimiento y la división celular, desarrollo meristemático. Inducen la producción de raíces adventicias y la formación de embrión somáticos.  De manera natural son sintetizados en los ápices foliares	Ácido indolacético (AIA). Ácido indolbutírico (AIB) Ácido naftalenacético (ANA). Ácido 2-4 diclorofenoxiacético (2,4-D) Picloram (PIC).	(Blakeslee y Murphy, 2016) (Suárez-Padrón, 2020)
<b>Citocinas.</b>	Actúan en la interrupción de la dominancia apical, división celular, desarrollo de yemas axilares y retardo de la senescencia de hojas.  De forma natural son sintetizadas en los ápices radicales.	Zeatina (Z) 2-isopentenil adenina (2iP) Benzilaminopurina (BAP o BA). Kinetina (KIN) Tidiazuron (TDZ)	(Bouré y otros, 2019) (Suárez-Padrón, 2020)
<b>Giberelinas.</b>	Promueven el alargamiento de los entrenudos de la planta, estimulando la división y elongación celular.	Ácido giberélico (GA <sub>3</sub> )	(Camara y otros, 2018)

	De forma natural se sintetiza en las hojas jóvenes.		
<b>Ácido abscísico</b>	Controla la apertura y cierre de estomas, inhibe la elongación y división celular e induce la dormancia en semillas.  <i>In vitro</i> inhibe la formación de callo.  De manera natural se sintetiza en raíces y hojas adultas.		(Chen y otros, 2020.)

Las ventajas de tener un sistema de cultivos vegetal biotecnológico se resumen en las siguientes como lo marca Vidal- Limón y otros en 2018.

2. Producción de compuestos bioactivos utilizando un bajo número de plantas.
3. Evitar problemáticas relacionadas con los cambios climáticos y las leyes que protegen la recolección de las especies vegetales en sus hábitats naturales.
4. Conservación de las especies de plantas, para asegurar su disponibilidad en futuras generaciones y rescatar a aquellas que se encuentren en peligro o riesgo de extinción.
5. Una garantía de material vegetal no contaminado, ya que los cultivos *in vitro* están libres de microorganismos y contaminantes químicos.
6. Los sistemas agrícolas no son necesarios por lo que se liberan tierras de plantación.
7. Reducción drástica del uso de agua y solventes orgánicos debido a procesos de extracción simplificados de los MS.
8. En el caso de los organismos genéticamente modificados, no hay riesgo de diseminación de genes.

Por lo tanto, el desarrollo de cultivos vegetales mediante técnicas biológicas puede considerarse biosostenibles.

#### *Avances biotecnológicos.*

Al ser *A. montana* una planta medicinal usada en diversas industrias, la búsqueda de fuentes sostenibles para la obtención de materia vegetal que contenga los MS que le dan a esta especie las propiedades farmacológicas mencionadas en las tablas 12 y 13.

Algunos procesos sostenibles se han desarrollado mediante la implementación de metodologías provenientes de la biotecnología vegetal, algunos de estos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 16. Avances en el cultivo vegetal de *A. montana*.

Tipo de cultivo	Objetivo del cultivo	Condiciones de cultivo	Referencias
<b>Micropropagación de explantes nodales</b>	Establecer un protocolo de micropropagación	MS + ANA (5.3 $\mu$ M/L) + 2 IP (5.0 $\mu$ M/L), inducen raíces de segmentos nodales	(Buthuc-Keul y Deliu, 2001)
<b>Semillas germinadas y transformadas con <i>A. rhizogenes</i> para la obtención de raíces</b>	Obtención de derivados del Timol	MS + KIN (0.2 mg/l) + GA <sub>3</sub> (2 mg/L) incrementa el % de la germinación de semilla y la formación de raíces  GB <sub>5</sub> + <i>A. rhizogenes</i> + 500 mg/L (transformación de la raíz)  GB <sub>5</sub> libre de reguladores (mantenimiento del cultivo de raíces transformadas)	(Weremczuk-Jezyna y otros, 2006.)
<b>Regeneración vegetal a partir de cultivos de callos.</b>		MS + 2,4-D (0.1 mg/L) + AIA (0.1 mg/L) (inducción de callo)  MS + 2,4-D (0.1 mg/L) + AIA (0.1 mg/L) + 0.5 – 1.0 mg/L BA (inducción de organogénesis a partir de callo)  MS + BA (1 mg/L), KIN (1 mg/L), Z (1 mg/L) + AIA (0.1 mg/L). (regeneración de raíces)  MS + AIB (0.5 – 1 mg/L) (inducción de raíces).  La aclimatización se realizó en un concentrado de turba, perlita y coco 2:1:1 (v/v/v).	(Petrova y otros, 2011)
<b>Germinación de semillas para la obtención de explantes.</b>	Establecimiento de metodología	MS + GA <sub>3</sub> (2 mg/L) + KI (0.01 mg/L) (germinación de semilla).  MS + ANA (0.1 mg/L) + BAP (0.5 mg/l) (desarrollo de brotes)  MS + KI (1.5 – 2 mg/L) (longitud de brotes)  MS + ANA (0.05 – 2 mg/L) (inducción de raíces)	(Surmacz-Magdziak y Sugier, 2012)
<b>Inducción de raíces de segmentos nodales mediante <i>A. rhizogenes</i>.</b>	Establecimiento de metodología.	MS + BA (1 mg/L) + AIA (0.1 mg/L) (micropropagación de segmentos nodales).  MS+ AIB (0.5 mg/L) (enraizamiento)	(Petrova y otros, 2013)

		Agar solidificado + inoculación de <i>A. rhizogenes</i> (transformación del cultivo)  MS sin reguladores de crecimiento (mantenimiento del cultivo transformado)	
<b>Inducción de raíces mediante <i>A. rhizogenes</i> partir de cultivo de callo de explantes de hoja</b>	Establecimiento de metodología.	MS + 2,4-D (0.1 mg/L) (inducción del callo)  MS + 2,4-D (0.1 mg/L) + BA (0.5 mg/L) (mantenimiento de callos)  MS+ AIB (0.5 mg/L) (enraizamiento)  Agar solidificado + inoculación de <i>A. rhizogenes</i> (transformación del cultivo)  MS sin reguladores de crecimiento (mantenimiento del cultivo transformado)	(Petrova y otros, 2013)
<b>Micropropagación de brotes y adaptación <i>ex vitro</i></b>	Producción de LSs	MS + BA (1 mg/L) + AIA (0.1 mg/L) (germinación de semillas y formación de brotes)  MS (semisólido) + AIB (0.5 mg/L) (formación de raíces)  Sustrato de turba, perlita y fibra de coco (2:1:1 v/v/v)	(Petrova y otros, 2014.)
<b>Inducción de callo y raíces de explantes foliares y suspensión celular de callo</b>	Establecimiento del cultivo de callo en suspensión para evaluar la producción de MS (terpenos y flavonoides)	MS + PIC (0.5-5 mg/L) (inducción de callo)  MS + ANA (1-5 mg/L) (inducción de callo)  MS + AIB (1-5 mg/L) (formación de raíces)  MS+ PIC, 2,4-D, ANA, AIB, AIA, BAP y KIN (<2.5 mg/L de cada regulador) (inducción de callo con mejores características fenotípicas).  MS + AIB, BAP, PIC (1 mg/L de cada regulador) + KIN (0.5 mg/L) (proliferación del callo)	(Nieto-Trujillo y otros, 2021)

Como se puede observar en la tabla 16 y en el artículo publicado por Petrova y colaboradores en 2012 titulado “Biotechnological approaches for cultivation and enhancement of secondary metabolites in *Arnica montana* L” (Enfoques biotecnológicos para el cultivo y mejora de metabolitos secundarios en *Arnica montana* L.) el desarrollo de cultivos vegetales como parte de los avances biotecnológicos no ha sido muy explorado en los últimos 20 años.




Aunque en la mayoría de estas investigaciones se remarca la importancia del desarrollo de metodologías que ayuden a la conservación de la especie y el aprovechamiento sustentable de sus MS la exploración en el campo de la biotecnología vegetal no ha sido tan explorado.





*Arnica montana* sigue siendo un tema de investigación debido a su alto valor comercial por el aprovechamiento de sus moléculas bioactivas, debido a esto el desarrollo de metodologías que permitan una conservación, propagación y aprovechamiento industrial de sus MS se convierte en un área de oportunidad y desafío para la investigación no solo de la especie *A. montana* sino también de todas aquellas que son conocidas como “árnica”, con la finalidad de encontrar nuevas fuentes de recursos de aprovechamiento biotecnológico.


### Conclusiones y sugerencias.

De todos los artículos anteriormente buscados, consultados, filtrados y categorizados, la menor parte mencionan específicamente a la tribu taxonómica Helianthae, perteneciente a la familia Asteraceae, la cual en México cuenta con 10 especies que, aunque distintas entre sí, son conocidas y usadas en la medicina tradicional mexicana bajo el nombre de “árnica” (Tabla 17), siendo la única especie no mencionada *A. montana*, esto denota la gran confusión científica que existe alrededor de la misma, debido a la mala o nula identificación botánica y taxonómica de las especies estudiadas por parte de los autores, lo cual limita el sustento de sus usos etnomedicinales, la comprobación, así como adjudicación, de sus actividades biológicas y el establecimiento del verdadero valor económico, medicinal e industrial de la especie.

Tabla 17. Distribución geográfica y nombre común de especies mexicanas conocidas como “árnica” pertenecientes a la familia Astereceae de la tribu Heliantheae.

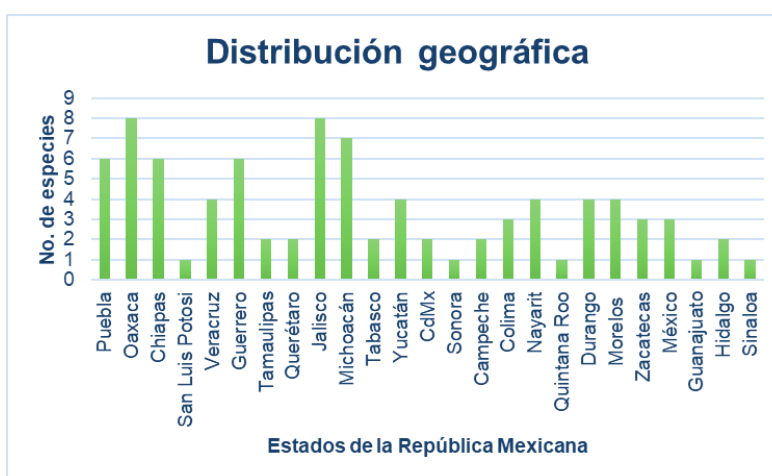
Especie	Distribución dentro de la República mexicana	Otros nombres dentro de la MT	Referencias
<p><i>Jefea pringlei</i> (Greenm.) Strother. syn <i>Zexmenia pringlei</i> (Greenm.)</p> 	Puebla y Oaxaca	Arnica	(Orozco y otros, 2020)
<p><i>Salmea scandens</i> (L.) DC.</p> 	Chiapas, Oaxaca, San Luis Potosí, Veracruz, Guerrero, Tamaulipas, Querétaro, Jalisco, Michoacán, Tabasco y Yucatán	sakil ch'a ak', tankas ak', tzotzil momol, yashal zichil zak y yax ak' wamal en el estado de Chiapas. Palo de chile en Oaxaca. Bejuco de chile, hierba de San Antonio y hierba de la muela.	(Salas-Marina y otros, 2021)
<p><i>Montanoa</i> sp.</p> 	Jalisco, Querétaro, Ciudad de México, Sonora, Guerrero, Michoacán, Oaxaca, Puebla y Yucatán	Acahuitle, candela, cerbatana, gobernadora, gordolobo de terreno, hierba de la parida, malacate, malacate blanco, malacatillo, margarita, matayaqui, ocotillo, tasiste, vara amargosa, vara prieta, zoapotle y zopacle cimarrón prieto	(Kato-Noguchi, 2020.)
<p><i>Tithonia diversifolia</i> (Helms.) A. Gray</p>	Chiapas, Oaxaca, Veracruz, Guerrero,	Campana en el estado de Campeche y	(Chagas-Paula y otros, 2012)

	<p>Michoacán, Tabasco, Campeche, Colima, Nayarit, Quintana Roo, Yucatán, Durango, Jalisco, Morelos y Puebla.</p>	<p>chaczuum en el estado de Yucatán y en algunos otros estados de México es denominada también como árnica de la montaña, acahual, amargoso, arnica, botón de oro, campana, Cuernavaca amarilla, girasol, mirasol, tajonal y tora.</p>	
<p><b><i>Tithonia koelzii</i> McVaugh</b> Sin imágenes en acervos digitales.</p>	<p>Jalisco</p>	<p>Sin datos.</p>	<p>(Chagas-Paula y otros, 2012)</p>
<p><b><i>Tithonia rotundifolia</i> (Mill.) S.F.Blake</b></p> 	<p>Oaxaca, Chiapas, Guerrero, Michoacán, Yucatán, Jalisco, Campeche, Nayarit, Veracruz, Morelos, Colima, Zacatecas, Durango, México, Puebla y Ciudad de México.</p>	<p>Arnica, zuum y tzum en Yucatán y en algunos otros estados como rayo de sol.</p>	<p>(Chagas-Paula y otros, 2012)</p>
<p><b><i>Verbesina cinerascens</i> B.L.Rob. &amp; Greenm.</b></p> 	<p>Michoacán, Oaxaca, Jalisco, Chiapas, Durango, Guanajuato y Tamaulipas</p>	<p>Sin datos.</p>	<p>(Chagas-Paula y otros, 2012)</p>
<p><b><i>Verbesina fastigiata</i> B.L. Rob. &amp; Greenm.(syn. <i>Verbesina greenmanii</i> Urb.)</b></p> 	<p>Michoacán, Guerrero, Jalisco, México, Nayarit, Morelos, Oaxaca, Chiapas, Hidalgo, Puebla, Sinaloa, Colima y Zacatecas.</p>	<p>Arnica de la costa en algunos estados costeros.</p>	<p>(IBUNAM, 2019)</p>
<p><b><i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less.</b></p>	<p>Chiapas, Morelos, Veracruz, Guerrero, Puebla, Michoacán, Oaxaca, México, Jalisco, Zacatecas,</p>	<p>Arnica o árnica capitaneja.</p>	<p>(García-Bores y otros, 2020.)</p>

	Nayarit, Durango e Hidalgo
---	----------------------------

Los nombres y estados de distribución fueron cotejados en Tropicós, 2023.  
Las imágenes de todas las especies fueron tomadas de enciclovida, 2023.

Como se puede ver en la Figura 35, de los 32 estados que conforman la República Mexicana, las especies mencionadas en la Tabla 16 tienen presencia solo en 25 estados, con mayor número de especies en Oaxaca y Jalisco (88.8%, respectivamente), siendo la especie con mayor presencia *Tithonia rotundifolia* (Mill.), en 16 de los 25 estados.



**Figura 35. Distribución geográfica en la República Mexicana de especies conocidas como "árnica".** Gráfica elaborada con datos de la Dirección General de Repositorios Universitarios., 2022.

Como se puede observar en las tablas anteriores (11 y 17) varios taxones de la tribu Heliantheae que son nombrados y usados en México bajo el nombre de "árnica", teniendo algunas similitudes con *Arnica montana*, como las especies *Jefea pringlei* (Greenm.), *Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray, *Verbesina cinerascens* B.L.Rob. & Greenm y *Verbesina fastigiata* B.L. Rob. & Greenm cuyas inflorescencias son amarillas (característica distintiva de *A. montana* L.).

Otras especies como *Salmea scandens* (L.) DC., *Tithonia rotundifolia* (Mill.) S.F.Blake, *Montanoa* sp. y *Verbesina crocata* (Cav.) Less son nombradas y utilizadas en la medicina tradicional como "árnica", aunque sus flores son de otros colores como el blanco y naranja; sin embargo, sin importar que sus flores son de diferente color, el uso en la medicina tradicional se puede deber a que estas especies tienen actividades biológicas antiinflamatorias y antioxidantes como A.

*montana*, actividades que ayudan a la resolución de problemas de salud como las mencionados en la tabla 12. La resolución de ciertas enfermedades que tienen procesos inflamatorios y oxidativos se puede relacionar con los grupos de MS que poseen estas especies dentro de su composición fitoquímica (Tabla 17), similares a los presentes en *A. montana*.

Como se observa en la tabla 18 hay varios grupos de MS presentes en las plantas conocidas como “árnica” de la familia Asteraceae de la tribu Heliantheae que se comparten con *A. montana* como los terpenos (grupo mayoritario), flavonoides y ácidos fenólicos, lo cual nos dan un indicativo de las posibles actividades antiinflamatorias y antioxidantes presentes de estas especies, recordando que estos grupos de MS son importantes en la inhibición de la síntesis de moléculas proinflamatorias como: TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IFN- $\gamma$  y el NF-kB.

No todas las especies pertenecientes a la tribu Heliantheae que pertenecen a la familia Asteraceae tiene reportes fitoquímicos de su composición como es el caso de *Jefea pringlei* (Greenm.) Strother (syn *Zexmenia pringlei* (Greenm.)), y *Verbesina fastigiata* B.L. Rob. & Greenm. (syn. *Verbesina greenmanii* Urb.).

En la tabla 18, se pueden observar algunos estudios referentes a las actividades biológicas antiinflamatorias y antioxidantes estudiadas en plantas mencionadas en la tabla 17 así como los MS presentes en los estudios realizados en las especies *Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray, *Tithonia rotundifolia* (Mill.) S.F.Blake y *Verbesina crocata* (Cav.) Less, nos dan un indicativo de que los grupos de MS presentes en estas especies y que comparten con *A. montana* tienen acciones antiinflamatorias y antioxidantes, por lo cual pueden ser una fuente de compuestos antiinflamatorios y una alternativa de uso para no emplear *A. montana*.

**Tabla 18. Tipos de compuestos y contenido total de metabolitos secundarios presentes en especies conocidas como “árnica” de la familia Asteraceae, tribu Heliantheae.**

Especie	Nombre del metabolitos secundarios y contenidos Terpenos	Flavonoides	Ácidos fenólicos	Referencias
<i>Jefea pringlei</i> (Greenm.) Strother. syn <i>Zexmenia pringlei</i> (Greenm.)	Sin datos	Sin datos	Sin datos	(Strother, 1991) (Villaseñor & Téllez-Valdés., 2004) (Orozco y otros, 2020)
<i>Salmea scandens</i> (L.) DC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sesquiterpeno</b> Germacreno D Elemol</li> </ul>	Sin datos		(Villa-Ruano y otros, 2015) (Maciel y otros, 2021) (Salas-Marina y otros, 2021)
<i>Montanoa</i> sp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sesquiterpeno</b> <math>\beta</math>-cariofileno</li> </ul>	Sin datos	Sin datos	(Trejo Basurto, 1998)

	<p><math>\beta</math>-cubenene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diterpeno</b> Ácido grandiflorenico Ácido kaurenoico Ácido monoginóico Monoginol Zoapatanol Tomentanol Tomentol</li> </ul>			(Sabnero y otros, 1995) (Kato-Noguchi, 2020.) (USDA, 1992)
<i>Tithonia diversifolia</i> (Helms.) A. Gray	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sesquiterpeno</b> Diversifolina Diversifolina metil éter Tangitina A Tangitina C Tangitina F Tirotudín Tirotudín 3-O-metil éter Deacetilviguisteína 1<math>\beta</math>-metoxidiversifolina 1<math>\beta</math>-metoxidiversifolina 3-O-metil éter 4<math>\beta</math>,10<math>\alpha</math>-dihydroxy-3-oxo-8<math>\beta</math>-isobutiroiloxiguaia-11(13)-em-6,12-olida</li> <li>• <b>Diterpeno</b> Ácido kaurenoico (Diterpeno)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flavonas Luteolina Nepentín. Hispidulina Apigenina</li> <li>• Flavonoles Kampferol Quercetina</li> </ul>	Ácido clorogénico. Ácido gálico	(Kuroda y otros, 2007) (Zhao y otros, 2012) (Sampaio y otros, 2016.) (Broering y otros, 2019.)
<i>Tithonia koelzii</i> McVaugh	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LSs</b> ** Germacranolidos <b>**Sin datos específicos.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Flavonas.</b> Hispidulina</li> </ul>	Sin datos	(La Duke, 1982) (Chagas-Paula y otros, 2012) (Tropicos, 2023)
<i>Tithonia rotundifolia</i> (Mill.) S.F.Blake	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sesquiterpeno</b> Tangitina A Rotundina</li> <li>• <b>LSs</b> 8<math>\beta</math>-(Angeloyloxi)tithifolina 8<math>\beta</math> -[(2,3-Epoxi-2-metilbutiril)oxi]tithifolina 2<math>\alpha</math>-Hidroxi eupatonolide 8-O-angelato 3-Acetil-15-hidroxi leptocarpina 2',3'-Dihidro-15-hidroxi leptocarpina Leptocarpina 3-O-isobutirato 8-O-2',3'-epoxiangelato 2',3'-Dihidro-14-hidroxi leptocarpina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flavonoles Kampferol Quercetina</li> </ul>		(La Duke, 1982) (Chagas-Paula y otros, 2012) (Tropicos, 2023)
<i>Verbesina cinerascens</i> B.L.Rob. & Greenm.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monoterpeno</b> Carvacrol Timol</li> </ul>	Sin datos	Ácido rosmarínico.	(Tropicos, 2023) (USDA, 1992)
<i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less	**Se reporta solo de manera cualitativa sin descripción	**Sin datos específicos.		(García-Bores y otros, 2020.) (Tropicos, 2023)

Todas las especies fueron buscadas en la plataforma Dr.Duke's de donde se tomaron compuestos los compuestos químicos registrados.

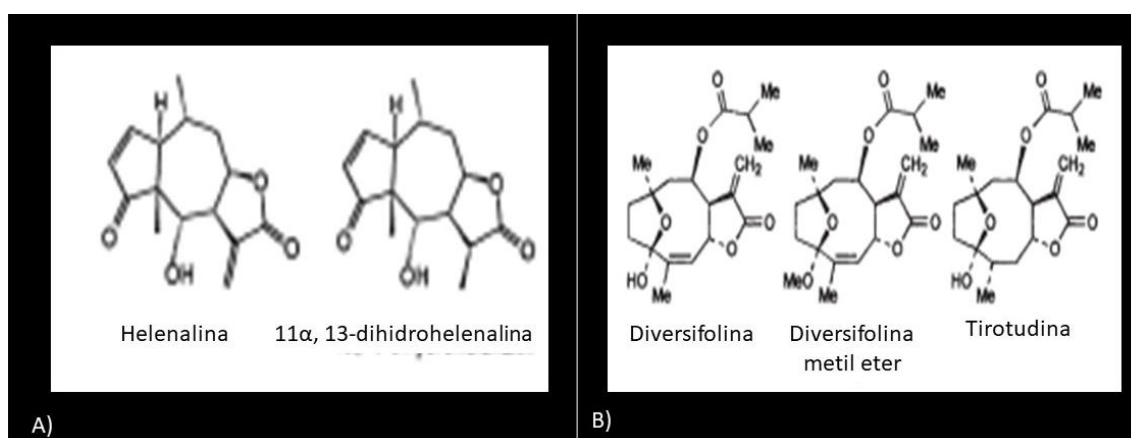
Tabla 19. Actividades biológicas comprobadas de especies mexicanas conocidas como *Arnica montana* de la familia Asteraceae de la tribu Heliantheae.

Actividad modelo	Especie	MS	Tipo de compuesto	Dosis de acción	Mecanismo de acción	Referencias
Antiinflamatoria	<i>Tithonia diversifolia</i> (Helms.) A. Gray	Ácido clorogénico, lactonas sesquiterpénicas & flavonoides (tangitina C y luteolina)	Infusión de hojas en agua destilada	0.05 y 0.5 mg	Disminuye la Migración de neutrófilos.	(Chagas-Paula y otros, 2012)
Antiinflamatoria		Diversifolina, diversifolina metil éter y tirotudina.	Infusión de hojas con agua destilada	50 µM	Inhibición de la transcripción de NF-κB, impidiendo la unión a IκB	(Tagne y otros, 2018) (Ajao y Moteete, 2017) (Chagas-Paula y otros, 2015). (Rüngeler y otros, 1998)
Antiinflamatoria y antioxidante		Sesquiterpenos	Extracto etanólico de macerado de vías aéreas.	1-3 mg/kg 1 mg/kg 0.1-10 µg/ml	Reducción de migración de leucocitos. Reducción de TNF, IL-1β y IL-6 Reducción de NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> e inhibición de LPS de neutrófilos	(Broering y otros, 2019.).
Antioxidante		Ácido gálico, Apigenina, Kaempferol y Quercetina.	Extracto etanólico	IC <sub>50</sub> 9.05 ± 0.34 y 12.42 ± 0.25 µg/mL	Reducción de EROs	(Tamfu y otros, 2022) (Chandra y otros, 2014.)
Antiinflamatorio		Sin especificar	Extracto metanólico	0.94-30 µg/mL IC <sub>50</sub> = 11.63 µg/mL	Inhibición de síntesis de NO	(Owoyele y otros, 2004)
Antiinflamatoria y antioxidante		Sin especificar	Extracto metanólico	100 mg/kg	Reducción de edema, sugieren que causa	(Sijuede y otros, 2016)

					una inhibición en COX-2	
<b>Antiinflamatorio y antioxidante</b>		Sin especificar	Extracto acuoso con agua destilada de hojas.	IC <sub>50</sub> 11.63 µg/ml  200 µg/ml	Disminución de LPS de neutrófilos, iNOS e ON  Disminución H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(Hiransai y otros., 2016.)
<b>Antiinflamatorio y antioxidante</b>	<i>Tithonia rotundifolia</i> (Mill.) S.F.Blake	Sin especificar	Extracto de metanol y DCM (diclorometano con acetona)	IC <sub>50</sub> en metanol 50%= 14.580 µg/ml  IC <sub>50</sub> en extracto DCM= 53.929 ± 1.152 µg/ml	Disminución de radicales libres y LOX-5.	(Omokhua y otros., 2019)
<b>Antiinflamatorio y antioxidante</b>	<i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less	Sin especificar.	Extracto acuoso	50 mg/kg	Reducción de síntesis de PG	(Rodríguez, 2014)
<b>Antiinflamatorio y antioxidante</b>	<i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less	Sin especificar	Extracto metanólico de tallos y hojas	80 µg/ml	Reducción de síntesis de radicales libres	(García-Bobes y otros., 2020.)

IC<sub>50</sub>: concentración de inhibición al 50%.

Las actividades antiinflamatorias de algunas especies como *Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray se debe a que sus sesquiterpenoides contiene en su estructura el carbonilo  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado con un metileno exocíclico en el anillo de  $\gamma$ -lactona, la cual es una saturación esencial que concede la actividad alquilante lo que se traduce a la actividad biológica antiinflamatoria, esta misma característica se encuentra en las LSs HEL y dihidrohelenalina (Figura 36).



**Figura 36. Lactonas sesquiterpénicas con propiedad biológica antiinflamatoria.** A) LSs de *A. montana*. B) LSs de *Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray, pertenecientes al grupo de eudesmanolíidos.

La planta *Tithonia diversifolia* (Helms.) A. Gray no solo es usada para el alivio de la inflamación y antioxidante, sino también con fines analgésicos, antiparasitarios, antibacterianos y antivirales por mencionar algunas de sus actividades biológicas (Sijuade y otros, 2016).

*Arnica montana* en Europa se encuentra ya regulada bajo políticas y lineamientos en cuanto a colecta, distribución, venta y uso, ya que la sobre colecta y sobreexplotación es el principal factor de amenaza de las PM silvestres, aunado a la deforestación creciente por lo cual se sugiere realizar algún plan de preservación con herramientas biotecnológicas vegetales que permitan la preservación de la especie así como de aquellas plantas identificadas en este trabajo que pueden ser usadas como alternativa de uso en la MT.

## Referencias de consulta.

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). En A. K. Abbas, A. Lichtman, y S. Pillai, *Inmunología celular y molecular*. (págs. 1-12). Elsevier saunders.
- Abdulkhaleq, L., Assi, M., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y., y Hezmee, M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 627-635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Adham, A. N., Abdelfatah, S., Naqishbandi, A., Mahmoud, N., y Efferth, T. (2021). Cytotoxicity of apigenin toward multiple myeloma cell lines and suppression of iNOS and COX-2 expression in STAT1-transfected HEK293 cells. *Phytomedicine*, 80(1-15). <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153371>
- Ajao, A., & Moteetee, A. (2017). *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray. (Asteraceae: Heliantheae), an invasive plant of significant ethnopharmacological importance: A review. *South African Journal of Botany*, 113, 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.09.017>
- Akram, M., Hamid, A., Khalil, A., Ghaffar, A., Tayyaba, N., Saeed, A., . . . y Naveed, A. (2014). Review on medicinal uses, pharmacological, phytochemistry and immunomodulatory activity of plants. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 27, 313-319. <https://doi.org/10.1177/039463201402700301>
- Al-Lahham, S., y Rezaee, F. (2019). Propionic acid counteracts the inflammation of human subcutaneous adipose tissue: a new avenue for drug development. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 27(2), 645-652. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00294-z>
- Amani, S., Mohebodini, M., Khademvatan, S., y Jafari, M. (2020). *Agrobacterium rhizogenes* mediated transformation of *Ficus carica* L. for the efficient production of secondary metabolites. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(5), 2185-2197. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10243>
- Angós, R. (2016). Gatritis. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditada*, 12, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.01.011>
- Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., y Kumar, S. S. (2016). Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.
- Bagaev, A., Garaeva, A., Lebedeva, E., Pichugin, A., Ataulakhanov, R., y Ataulakhanov, F. (2019). Elevated pre-activation basal level of nuclear NF-κB in native macrophages accelerates LPS-induced traslocation of cytosolic NF-κB into the cell nucleus. *Scientific Reports*, 9(1), 4563. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36052-5>
- Bagdas, D., Etoz, B., Gul, Z., Ziyonok, S., Inan, S., Turacozen, O., . . . y Gurun, M. (2015). In vivo systemic chlorogenic acid therapy under diabetic conditions: Wound healing effects and cytotoxicity/genotoxicity profile. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 81, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.04.001>

- Barnabei, L., Laplantine, E., Mbongo, W., Rieux-Laucat, F., y Weil, R. (2021). NF- $\kappa$ B: At the borders of autoimmunity and inflammation. *Frontiers in Immunology*, *12*(716469).  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469>
- Barros-Oliveira, C., Kimiko, R., Machado, A., Gerola, L., y Salomão, R. (2011). Citocinas y dolor. *Revista Brasileira de Anestesiología*, *61*(2), 255-265.  
<https://www.scielo.br/j/rba/a/xZBcm3rwxnknt94Gz9yq5Lq/?format=pdf>
- Bartikova, H., Hanusova, V., Skalova, L., Ambroz, M., y Bousova, I. (2014). Antioxidant, pro-oxidant and other biological activities of sesquiterpenes. *Current Topic in Medicinal Chemistry*, *14*, 1-17.  
<https://doi.org/10.2174/1568026614666141203120833>
- Beales, I. L. (2020). Selective COX-2 inhibitors are safe and effective. *BMJ (Clinical Research ed.)*, *368*.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.m311>
- Becerra, A., Parra, D., Trujillo, C., Azuero, J., García, S., Daza, F., y Plata, M. (2021). Infección de vías urinarias no complicada en mujeres. *Revista Urología Colombiana*, *30*, 123-134.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1721323>
- Beeby, E., Magalhães, M., Poças, J., Collins, T., Llemos, M., Barros, L., . . . y Pires, I. (2020). Secondary metabolites (essential oils) from sand-dune plants induce cytotoxic effects in cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*, *258*(1-30). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112803>
- Bell, R., Slattery, P., Wu, E., Xing, L., Ritchlin, C., y Schwarz, E. (2019). iNOS dependent and independent phases of lymph node expansion in mice with TNF induced inflammatory-erosive arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *21*(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2039-z>
- Bernstein, N., Akram, M., Daniyal, M., Koltai, H., Fridlender, M., y Gorelick, J. (2018). Chapter Four - Antiinflammatory potential of medicinal plants: A source for therapeutic secondary metabolites. *Advances in Agronomy*, *150*, 131-183. <https://doi.org/10.1016/bs.agron.2018.02.003>
- Bianchi, A., Blasina, F., Borda, K., Castillo, E., De María, M., Fiol, V., . . . y Vitteira, G. (2018). Glucocorticoides prenatales. Documento Uruguayo de consenso. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, *89*(3), 179-186. <https://doi.org/10.31134/AP.89.3.5>
- Bielsa-Fernández, M., Tamayo- de la Cuesta, J., Lizárraga-López, J., Remes-Troche, J., Carmona-Sánchez, R., Aldana-Ledesma, J., . . . y Zamarripa-Dorsey, F. (2020). Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Revista de Gastroenterología de México*, *85*(2), 190-206.  
<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2019.11.003>
- Bindu, S., Mazumder, S., y Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 1-21.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
- Blakeslee, J. J., & Murphy, A. (2016). Microscopic and biochemical visualization of auxins in plant tissues. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 37-43. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3356-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3356-3_5)

- Blaser, H., Dostert, C., Mak, T., y Brenner, D. (2016). TNF and ROS crosstalk in inflammation. *Trends in Cell Biology*, 26(4), 249-261. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.12.002>
- Bottoni, M., Milani, Fabrizia., Colombo, L., Nallio, K., Colombo, P., Giuliani, C., . . . y Fico, G. (2020). Using medicinal plants in Valmalenco (Italian Alps): from tradition to scientific approaches. *Molecules*, 25(18), 4144. <https://doi.org/10.3390/molecules25184144>
- Bouré, N., Kumar, S., y Arnaud, N. (2019). The BAP module: a multisignal integrator orchestrating growth. *Trends in Plant Science*, 24(7), 602-610. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.04.002>
- Branco, A., Yoshikawa, F., Pietrobon, A., y Sato, M. (2018). Role of histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators of Inflammation*, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2018/9524075>
- Broering, M. F., Nnunes, R., De Faveri, R., De Faveri, A., Melato, J., Correa, T., . . . y Santin, J. (2019.). Effects of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) extract on innate inflammatory responses. *Journal of Ethnopharmacology*, 242, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112041>
- Buss, N., Henderson, S., McFarlane, M., Shenton, J., y De Hann, L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(5), 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001>
- Buthuc-Keul, A., y Deliu, C. (2001). Clonal propagation of *Arnica montana* L., a medicinal plant. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Plant*.(37), 581-585. <https://doi.org/10.1007/s11627-001-0102-2>
- Calderira, T. G., Saúde-Guimarães, D., De Lacerda, D., Mussel, W., Yhosida, M., y De Souza., J. (2019). Polymorphic characterization and implications on biopharmaceutics properties of potential anti-inflammatory drug candidate eremantholide C from *Lychnophora trichocarpa* (Brazilian Arnica). *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(6), 910-919. <https://doi.org/10.1111/jphp.13080>
- Camara, M. C., Vandenberghe, L., Rodrigues, C., De Oliveira, J., Faulds, C., Bertrand, E., . . . y Soccol, C. (2018). Current advances in gibberellic acid (GA3) production, patented technologies and potential applications. *Planta*, 248(5), 1049-1062. <https://doi.org/10.1007/s00425-018-2959-x>
- Cardiel, M. H., Díaz-Borjón, A., Vázquez del Mercado Espinosa, M., Gámez-Nava, J., Barile Fabris, L., Pacheco Tena, C., . . . y Espinosa Morales, R. (2014). Actualización de la guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 10(4), 227-240. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>
- Carrascosa, J., Rocamora, V., Fernandez-Torres, R., Jimenez-Puya, R., Moreno, J., Coll-Puigserver, N., y Fonseca, E. (2014). Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermo-Sifilográficas*, 105, 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.08.003>
- Carullo, G., Cappello, A., Frattaruolo, L., Badolato, M., Armentano, B., y Aiello, F. (2017). Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management. *Future Medicinal Chemistry*, 79-93.

- Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: Formación, función y estrés oxidativo. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100.  
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1002562/art12v36n1.pdf>
- Chagas-Paula, D. A., Oliveira, R., Rocha, B., y Da Costa, F. (2012). Ethnobotany, chemistry, and biological activities of the *Genus Tithonia* (Asteraceae). *Chemistry & Biodiversity*, 2(210-235), 9.  
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201100019>
- Chagas-Paula, D. A., Zhang, T., Da Costa, F., y Ebrada-Ebel, R. (2015). A metabolomic approach to target compounds from the Asteraceae family for dual COX and LOX Inhibition. *Metabolites*, 5(3), 404-430. <https://doi.org/10.3390/metabo5030404>
- Chakraborti, A. K., Garg, S., Kumar, R., Motiwala, H., y Jadhavar, P. (2010). Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far. *Current medicinal chemistry*, 17(15), 1563-1593.  
<https://doi.org/10.2174/092986710790979980>
- Chandra, S., Khan, S., Avula, B., Lata, H., Yang, M., ElSohly, M., y Khan, I. (2014). Assessment of total phenolic and flavonoid content, antioxidant properties, and yield of aeroponically and conventionally grown leafy vegetables and fruit crops: a comparative study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/253875>
- Chandrasekharan, J. A., y Sharma-Walia, N. (2015). Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *Journal of Inflammation Research*, 8(8), 181-192. <https://doi.org/10.2147/JIR.S90380>
- Chen, A. Y., y Chen, C. (2013). A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chemistry*, 138(4), 2099-2107.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.139>
- Chen, J., Cheng, M.-J., Lee, T., Kuo, Y.-H., y Lu, C. (2022). Secondary metabolites with anti-inflammatory from the roost of *Cimifuga taiwanensis*. *Molecules*, 22, 1-17.  
<https://doi.org/10.3390/molecules27051657>
- Chen, K., Li, G.-J., Bressan, R., Song, C.-P., Zhu, J.-K., y Zhao, Y. (2020). Abscisic acid dynamics, signaling, and functions in plants. *Journal of Integrative Plant Biology*, 62(1), 25-54.  
<https://doi.org/10.1111/jipb.12899>
- Chen, S., Jiang, S., Zheng, W., Tu, B., Liu, S., Ruan, H., y Fan, C. (2017). RelA/p53 inhibition prevents tendon adhesion by modulating inflammation, cell proliferation, and apoptosis. *Cell Death & Disease*, 8(3), e2710. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.135>
- Chen, X., Liang, D., Huang, Z., Jia, G., Zhao, H., y Liu, G. (2021). Anti-fatigue effect of quercetin on enhancing muscle function and antioxidant capacity. *Journal of Food Biochemistry*, 45(11), 13968. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13968>
- Chiocchio, I., Mandrone, M., Tomasi, P., Marincich, L., y Poli, F. (2021). Plant secondary metabolites: an opportunity for circular economy. *Molecules*, 26(2), 1-31.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26020495>
- CIATEJ. (2023). *Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C.*  
<https://ciatej.mx/investigacion/biotecnologia-vegetal>

- Clària, J., Horrillo, R., Martínez-Clemente, M., Morán-Salvador, E., Titos, E., González.Pérez, A., y Ferré, N. (2008). Mecanismos básicos de lesión hepatocelular. Papel de los mediadores lipídicos de inflamación. *Gastroenterología y Hepatología.*, 31(10), 682-692. [https://doi.org/10.1016/s0210-5705\(08\)75816-3](https://doi.org/10.1016/s0210-5705(08)75816-3)
- Comalada, M., Ballester, I., Bailón, E., Sierra, S., Xaus, J., Gálvez, J., . . . y Zarzuelo, A. (2006). Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochemical Pharmacology*, 72(8), 1010-1021. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.016>
- CONABIO. (26 de junio de 2020). *Biodiversidad mexicana*. <https://www.biodiversidad.gob.mx/pais/quees.html>
- Cornara, L., La Rocca, A., Terrizzano, L., Dente, F., y Mariotti, M. (2014). Ethnobotanical and phytomedical knowledge in the North-Western Ligurian Alps. *Journal of Ethnopharmacology.*, 155(1), 463-484. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.046>
- Cosío, B. G., Torrego, A., y Adcock, I. (2005). Molecular mechanisms of glucocorticoids. *Archivos de Bronconeumología.*, 41(1), 34-41. [https://doi.org/10.1016/s1579-2129\(06\)60392-3](https://doi.org/10.1016/s1579-2129(06)60392-3)
- Craciunescu, O., Constantin, D., Gaspar, A., Toma, L., Utoiu, E., y Moldovan, L. (2012). Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of *Arnica montana* L. and *Artemisia absinthium* L. ethanolic extracts. *Chemistry Central Journal*, 6(1), 6-97. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-6-97>
- Cui, J., y Jia, J. (2021). Natural COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update. *Current Medicinal Chemistry*, 28(18), 3622-3646. <https://doi.org/10.2174/0929867327999200917150939>
- Curtis, E., Fuggle, N., Shaw, S., Spooner, L., Ntani, G., Parsons, C., . . . y Cooper, C. (2019). Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-Analysis. *Drugs & Aging.*, 525-544. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00664-x>
- Darqui, F. S., Radonic, L., Beracochea, V., Hopp, H., y López Bilbao., M. (2021). Peculiarities of the transformation of Asteraceae family species: the cases of sunflower and lettuce. *Frontiers in Plant Science.*, 12. <https://doi.org/doi.org/10.3389/fpls.2021.767459>
- Del Prado-Audelo, M. L., Cortés, H., Caballero-Florán, I., González-Torres., M., Escutia-Guadarrama., L., Bernal-Chávez., S., . . . y Leyva-Gómez, G. (2021). Therapeutic applications of terpenes on inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology.*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.704197>
- Del Puerto Horta, M., Casas Insua, Leivis., y Canete Villafranca, R. (2013). Usos más frecuentes de *Arnica montana*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales.*, 18(2), 315-326. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962013000200014&script=sci\\_abstract](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962013000200014&script=sci_abstract)
- Desgeorges, T., Caratti, G., Mounier, R., Tuckermann, J., y Chazaud, B. (2019). Glucocorticoids shape macrophage phenotype for tissue repair. *Frontiers in Immunology.*(10), 1591. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01591>

- Devi, K. P., Malar, D., Nabavi, S., Sureda, A., Xiao, J., Nabavi, S., y Daglia, M. (2015). Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. *Pharmacological Research*, 99, 1-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.002>
- Dirección General de Repositorios Universitarios. (agosto de 2022). *Portal de Datos Abiertos UNAM, Colecciones Universitarias*. Herbario Nacional de Mexico (MEXU):  
<https://datosabiertos.unam.mx/>
- Dludla, P. V., Nkambule, B., Jack, B., Mkandla, Z., Mutize, T., Silvestri, S., . . . y Mazibuko-Mbeje, S. (2018). Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. *Nutrients*, 11(1), 23. <https://doi.org/10.3390/nu11010023>
- Drogosz, J., y Janecka, A. (2019.). Helenalin - a sesquiterpene lactone with multidirectional activity. *Current Drug Targets*, 20(4), 444-452. <https://doi.org/10.2174/1389450119666181012125230>
- Dupré-Crochet, S., Erard, M., y Nüße, O. (2013). ROS productio in phagocytes: why, when, and where? . *Journal of Leukocyte Biology*, 94(4), 657-670. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012544>
- ECURED. (s.f.). *Cataplasma* . <https://www.ecured.cu/Cataplasma>
- ECURED. (s.f.). *Infusión*. <https://www.ecured.cu/Infusi%C3%B3n>
- enciclovida. (2023). *CONABIO. Comisión Nacional para el Conocimiento y uso de la Biodiversidad*.  
<https://enciclovida.mx/>
- European Medicines Agency. (6 de Mayo de 2014). *Community herbal monograph on Arnica montana L., flos*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arnica-montana-l-flos\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arnica-montana-l-flos_en.pdf)
- Ferre, M. D., Busquets-Cortés, C., Capó, X., Tejada, S., Tur, J., Pons, A., y Sureda, A. (2019). Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 26(18), 3225-3241. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180514112124>
- Freire, M., y Van Dyke, T. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology*, 63(1), 149-164.  
<https://doi.org/10.111/prd.12034>
- Gallon, M. E., y Gobbo-Neto., L. (2021). Plant metabolites involved in the differential development of a heliantheae-specialist insect. *Metabolites*, 11(134), 1-17.  
<https://doi.org/10.3390/metabo11030134>
- Gaona-Fernández, L. A. (2011). *Repositorio institucional biblioteca digital de la Universidad Nacional de Colombia*.  
<https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/8521#:~:text=El%20objetivo%20de%20este%20trabajo%20es%20realizar%20un,CH%2C%2060%20CH%2C%20200%20CH%20y%201000%20CH%29>.
- Garcia Rodriguez, L., Cea-Soriano., L., Tacconelli, S., y Patrignani, P. (2013). Coxibx: pharmacology, toxicity and efficacy in cancer clinical trialas. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres Dans les Recherches sur le Cancer*, 191, 67-93.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-30331-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30331-9_4)

- García-Bores, A. M., Alvarez-Santos, N., López-Villafranco, M., Jácquez-Ríos, M., Aguilar-Rodríguez, S., Grego-Valencia, D., . . . y Benítez-Flores, J. (2020). *Verbesina crocata*: a pharmacognostic study for the treatment of wound healing. *Saudi Journal of Biological Sciences.*, 27(11), 3113-3124. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.038>
- García-Colmenero, I., Díaz-Franco, S., Zorilla-Mendoza, J., y Cortés-Chamorro, R. (2018). Aspectos de seguridad en el tratamiento del dolor con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Sanid Milit Mex*, 72(5-6), 324-331. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87389>
- García-Oliveira, P., Barral, M., Carpena, M., Gullón, P., Fraga-Corral, M., Otero, P., . . . y Sima-Gandara, J. (2021). Traditional plants from Asteraceae family as potential candidates for functional food industry. *Food & Function.*, 2850-2873. <https://doi.org/10.1039/d0fo03433a>
- García-Piñeres, A. J., Lindenmeyer, M., y Merfort, I. (2004). Role of cysteine residues of p65/NF-kappaB on the inhibition by the sesquiterpene lactone parthenolide and N-ethyl maleimide, and on its transactivating potential. *Life Sciences.*, 75(7), 841-856. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.01.024>
- Geissmann, F., Manz, M., Jung, S., Sieweke, M., Merad, M., y Ley, K. (2010). Development of monocytes, and dendritic cells. *Science.*, 327(5966), 656-661. <https://doi.org/10.1126/science.1178331>
- Germolec, D., Shipkowski, K., Frawley, R., y Evans, E. (2018). Markers of inflammation. *Immunotoxicity Testing*, 57-79. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5)
- Gilroy, D. (2021). Resolving inflammation. *Nature reviews*, 21(10), 620-621. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00597-w>
- Giménez-Bastida, J. A., Ávila-Gálvez, M. Á., Espín, J. C., y González-Sarrías, A. (2019). Conjugated physiological resveratrol metabolites induce senescence in breast cancer cells: role of p53/p21 and p16/Rb pathways, and ABC transporters. *Molecular Nutrition & Food Research.*, 63(22), 1900629. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900629>
- Gobierno de México. (23 de febrero de 2023). *Información Epidemiológica*. Dirección General de Epidemiología. Anuario de Morbilidad 1984 -2021: [https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2021/principales/nacional/grupo\\_edad.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2021/principales/nacional/grupo_edad.pdf)
- Gomes, A., Fernandes, E., Lima, J., Mira, L., y Corvo, M. (2008). Molecular mechanisms of anti-inflammatory activity mediated by flavonoids. *Currente Medicinal Chemistry.*, 15(16), 1586-1605. <https://doi.org/10.2174/092986708784911579>
- González, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M., Zarzuelo, A., Martínez-Augustin., O., y Sánchez de Medina, F. (2011). Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.*, 51(4), 331-362. <https://doi.org/10.1080/10408390903584094>
- Gorlenko, C., Kiselev, H., Budanova, E., Zamyatnin Jr, A., y Ikryannikova, L. (2020). Plant secondary metabolites in the battle of drugs and drug-resistant bacteria: new heroes or worse clones of antibiotics? *Antibiotics*, 9, 1-19. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040170>

- Greinwald, A., Hartmann, M., Heilman, J., Heinrich, M., Luick, R., y Reif, A. (2022). Soil and vegetation drive sesquiterpene lactone content and profile in *Arnica montana* L. flower heads from Apuseni-Mountains, Romania. *Frontiers in Plant Science.*, 13(813939). <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.813939>.
- Gutiérrez-Rebolledo, G. A., Estrada-Zúñiga, M., Garduño-Siciliano, L., García-Gutiérrez, G., Reséndiz Mora, C., Calderón-Amador, J., y Cruz-Sosa, F. (2019). In vivo anti-arthritis effect and repeated dose toxicity of standardized methanolic extracts of *Buddleja cordata* Kunth (Scrophulariaceae) wild plant leaves and cell culture. *Journal of Ethnopharmacology.*, 240, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111875>
- Hannood, S., y Nasruddin, D. N. (2022). Acute Inflammatory Response. StatPearls Publishing. <https://doi.org/NBK556083>
- Headland, S., y Norling, L. (2015). The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Seminars in Immunology*, 27(3), 149-160. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.014>
- Herb, M., y Schramm, M. (2021). Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity. *Antioxidants (Basel, Switzerland).*, 10(2), 313. <https://doi.org/10.3390/antiox10020313>
- Heřmánková, E., Zatloukalová, M., Biler, M., Sokolová, R., Bancířová, M., Tzakos, A., . . . y Vacek, J. (2019). Redox properties of individual quercetin moieties. *Free Radical Biology and Medicine.*, 143(1), 240-251. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.001>
- Hiransai, P., Tangpong, J., Kumbuar, C., Hoonheang, N., Rodpech, O., Sangsuk, P., . . . e Inkaow, W. (2016). Anti-nitric oxide production, anti-proliferation and antioxidant effects of the aqueous extract from *Tithonia diversifolia*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.*, 6(11), 950-956. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.02.002>
- Hybiak, J., Broniarek, I., Kiryczyński, G., D Los, L., Rosik, J., Machaj, F., . . . y Urasińska, E. (2020). Aspirin and its pleiotropic application. *European Journal of Pharmacology*, 866(5), 172762. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172762>
- Iannitti, T., Morales-Medina, J., Bellavite, P., Rottigni, V., y Palmieri, B. (2016). Effectiveness and safety of *Arnica montana* in post-surgical setting, pain and inflammation. *American Journal of Therapeutics.*, 23(1), 184-197. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000036>
- IBUNAM. (24 de noviembre de 2019). *Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), Verbesina fastigiata B.L.Rob. & Greenm., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares.* n Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México.: <https://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:716795>
- Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological Research.*, 52(1), 1-25. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0246-3>
- Ishikawa, K., Tamamura, S., Semba, K., y Watanabe, S. (2021). Establishment of reporter cells that respond to glucocorticoids by a transposon-mediated promoter-trapping system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences.*, 162(105819), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105819>.

- IUCN. (22 de junio de 2010). *Unión Internacional para la conservación de la naturaleza*. RED LIST.: <https://www.iucnredlist.org/species/162327/5574104#assessment-information>
- Jacobo-Herrera, N., Jacobo-Herrera, F., Zentella-Dehesa, A., Andrade-Cetto, A., Heinrich, M., y Pérez-Plasencia, C. (2016). Medicinal plants used in Mexico traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. *Jornal of Ethnopharmacology*, 179, 391-402. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.042>
- Jaiswal, R., Kiprotich, J., y Kuhnert, N. (2011). Determination of the hydroxycinnamate profile of 12 members of the Asteraceae family. *Phytochemistry*, 72(8), 781-790. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.027>
- Ji, Y., Gao, Y., Chen, H., Yin, Y., y Zhang, W. (2019). Indole-3-acetic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via attenuation of hepatic lipogenesis, and oxidative and inflammatory stress. *Nutrients*, 11(9), 2062. <https://doi.org/10.3390/nu11092062>
- Jiang, Y., Yang, M., Sun, X., Chen, X., Ma, M., Yin, X., . . . y Xu, J. (2018). IL-10+ NK and TGF- $\beta$ + NK cells play negative regulatory roles in HIV infection. *BMC Infectious Diseases*, 18(80), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2991-2>
- Jin, Y., Wi, H., Choi, M.-H., Hong, S.-T., y Bae, Y. (2014). Regulation of anti-inflammatory cytokines IL-10 and TGF- $\beta$  in mouse dendritic cells through treatment with *Clonorchis sinensis* crude antigen. *Experimental & Molecular Medicines*, 46(1), 1-6. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.144>
- Johansen, C. B., Jimenez-Solem, E., Haerskjold, A., Sand, F., y Thomsen, S. (2018). The use and safety of TNF inhibitors during pregnancy in women with psoriasis: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1349. <https://doi.org/10.3390/ijms19051349>
- Joshi, Y., y Praticó, D. (2015). The 5-lipoxygenase pathway: oxidative and inflammatory contributions to the Alzheimer's disease phenotype. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(6), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00436>
- Julier, Z., Park, A., Briquez, P., y Martino, M. (2017). Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomaterialia*, 15(53), 13-28. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.056>
- Jung, S.-H., Lee, W., Park, S.-H., Lee, K.-Y., Choi, Y.-J., Choi, S., . . . y Lee, B.-H. (2020). Diclofenac impairs autophagic flux via oxidative stress and lysosomal dysfunction: Implications for hepatotoxicity. *Redox Biology*, 37(101751). <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101751>
- Jürgens, F. M., Behrens, M., Humpf, H.-U., Robledo, S., y Schmidt, T. (2022). In Vitro metabolism of helenalin acetate and 11 $\alpha$ ,13-dihydrohelenalin acetate: natural sesquiterpene lactones from *Arnica*. *Metabolites*, 12(1), 88. <https://doi.org/10.3390/metabo12010088>
- Kärkönen, A., Santanen, A., Iwamoto, K., y Fukuda, H. (2020). Plant tissue cultures. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)*, 2149, 89-109. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0621-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0621-6_6)
- Kato-Noguchi, H. (2020). Involvement of allelopathy in the invasive potential of *Tithonia diversifolia*. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(6), 766. <https://doi.org/10.3390/plants9060766>

- Kawaguchi, T., Umekita, K., Yamanaka, A., Hara, S., Yamaguchi, T., Inoue, E., y Okayama, A. (2021). Corticosteroids may have negative effects on the management of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case-control study. *Viruses.*, 13(5), 785. <https://doi.org/10.3390/v13050785>
- Kawara, K., Honioh, H., Tsuchiya, S., y Sugimoto, Y. (2015). Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et Biophysica. Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 414-421. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2014.07.008>
- Khojasteh, S. C., Driscoll, J., Jackson , K., Miller, G., Mitra, K., Rietjens, I., y Zhang, D. (2020). Novel advances in biotransformation and bioactivation research-2019 year in review. *Drug Metabolism Reviews.*, 52(3), 333-365. <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1772281>
- Kochan, E., Królicka, A., y Chmiel, A. (2012). Growth and ginsenoside production in *Panax quinquefolium* hairy roots cultivated in flasks and nutrient sprinkle bioreactor. *Acta Physiologiae Plantarum* , 34, 1513-1518. <https://doi.org/10.1007/s11738-012-0949-3>
- Komai, T., Inoue, M., Okamura, T., Morita, K., Iwasaki, Y., Sumitomo, S., . . . y Fujio, K. (2018). Transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-10 synergistically regulate humoral immunity via modulating metabolic signals. *Frontiers in Immunology.*, 9(1-15), 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01364>
- Konovalov, D. (2014). Polyacetylene compounds of plants of the asteraceae family (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal.*(48), 613-631. <https://doi.org/doi.org/10.1007/s11094-014-1159-7>
- Korotkova, M., y Jakobsson, P.-J. (2014). Characterization of microsomal prostaglandin E synthase 1 inhibitors. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.*, 114(1), 64-69. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12162>. Epub 2013 Nov 11.
- Kotsovilis, S., y Andreakos, E. (2014). Therapeutic human monoclonal antibodies in inflammatory diseases. *Methods in Molecular Biology (Cifton, NJ).*, 1060, 37-59. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-586-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-586-6_3)
- Kriplani, P., Guarve, K., y Baghael, U. S. (2017). *Arnica montana* L. - a plant of healing: review. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology.*, 69(8), 925-945. <https://doi.org/10.1111/jphp.12724>
- Kumar, S., y Pandey, A. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal.*, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Kuroda, M., Yokosuka, A., Kobayashi, R., Jitsuno, M., Kando, H., Nosaka, K., . . . y Mimaki, Y. (2007). Sesquiterpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Tithonia diversifolia* and their cytotoxic activity. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.*, 55(8), 1240-1244. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.1240>
- La Duke, J. C. (1982). Flavonoid chemistry and systematics of *Tithonia* (Compositae). *American Journal of Botany* , 69(5), 784-792. <https://doi.org/10.1002/j.1537-2197.1982.tb13319.x>

- Lago, J. H., Toledo-Arruda, A., Mernak, M., Barrosa, K., Martins, M., Tibério, I., y Prado, C. (2014). Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *19*(3), 3570-3595. <https://doi.org/10.3390/molecules19033570>
- Lass, C., Vocanson, M., Wagner, S., Schempp, C., Nicolas, J.-F., Merfort, I., y Martin, S. (2008). Anti-inflammatory and immune-regulatory mechanisms prevent contact hypersensitivity to *Arnica montana* L. *Experimental dermatology*, *17*(10), 849-857. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00717.x>
- Leigh, T., Scalia, R., y Autieri, M. (2020). Resolution of inflammation in immune and nonimmune cells by interleukin-19. *American Journal of Physiology. Cell physiology*, *319*(3), C457-C464. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00247.2020>
- Leoni, V., Borgonovo, G., Giupponi, L., Bassoli, A., Pedrali, D., Zuccolo, M., . . . y Giorgi, A. (2021). Comparing wild and cultivated *Arnica montana* L. from the Italian alps to explore the possibility of sustainable production using local seeds. *Sustainability*, *13*(6), 3382. <https://doi.org/10.3390/su13063382>
- León-Regal, M., Alvarado-Borges, A., Armas-García, J., Miranda-Alvarado, L., Varens-Cedeño, J., y Cuesta de Sol, J. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista de Enfermedades no Transmisibles*, *(5)*, 47-62. <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329/1381>
- Li, B. S., Zhu, S.-H., Seo, J., y Choi, B.-M. (2021). Apigenin alleviates oxidative stress-induced cellular senescence via modulation of the SIRT1-NAD-CD38 Axis. *The American Journal of Chinese Medicine*, *49*(5), 1235-1250. <https://doi.org/10.1142/S0192415X21500592>
- Li, D., Rui, Y.-X., Guo, S.-D., Luan, F., Liu, R., y Zeng, N. (2021). Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. *Life Sciences*, *284*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119921>
- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., y Sussman, M. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plants Physiology and Biochemistry*, *148*, 80-99. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
- Limongelli, V., Bonomi, M., Marinelli, L., Gervasio, F., Cavalli, A., Novellino, E., y Parrinello, M. (2010). Molecular basis of cyclooxygenase enzymes (COXs) selective inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(12), 5411-5416. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913377107>
- Lin, M., Han, P., Li, Y., Wang, W., Lai, D., y Zhou, L. (2019). Quinoa secondary metabolites and their biological activities or functions. *Molecules*, 1-47. <https://doi.org/10.3390/molecules24132512>
- Lin, X., Zhang, S., Huang, R., Wei, L., Tan, S., Liang, S., . . . y Huang, Q. (2014). Helenalin attenuates alcohol-induced hepatic fibrosis by enhancing ethanol metabolism, inhibiting oxidative stress and suppressing HSC activation. *Fitoterapia*, *95*, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.03.020>

- Lllorente-Bousquets, J., y Ocegueda, S. (2018). Estado del conocimiento de la biota. En J. Sarukhán, J. Soberón, G. Halfter, & J. Lllorente-Bousquets, *Volumen I. Conocimiento actual de la biodiversidad*. (págs. 283-322). México: Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad.
- Llurba Montesino, N., Kaiser, M., Brun, R., y Schmidt, T. (2015). Search for antiprotozoal activity in herbal medicinal preparations; new natural leads against neglected tropical diseases. *Molecules*, *20*(8), 14118-14138. <https://doi.org/10.3390/molecules200814118>
- Lobo-Silva, D., Carriche, G., Castro, A., Roque, S., y Saraiva, M. (2017). Interferon- $\beta$  regulates the production of IL-10 by toll-like receptor-activated microglia. *Glia*, *65*(9), 1439-1451. <https://doi.org/10.1002/glia.23172>
- Lyss, G., Schmidt, T., Merfort, I., y Pahl, H. (1997). Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from Arnica, selectively inhibits transcription factor NF-kappaB. *Biological Chemistry*, *378*(9), 951-961. <https://doi.org/10.1515/bchm.1997.378.9.951>
- Maciel, O., Solano Gómez, R., Perez Vielma, N., y Lagunez-Rivera, L. (2021). Local indigenous knowledge of *Salmea scandens* (L.) Dc. (asteraceae), a medicinal and nutritional resource from Oaxaca, Mexico: Short title: ethnobotany of *Salmea scandens* (L.) Dc. (asteraceae) in Oaxaca, México. *South Florida Journal of Development*. <https://doi.org/10.46932/sfjdv2n4-077>
- Madrigal L., D., Viteri B., E. M., Romero S., M. R., Colmenares M., M. M., y Suárez, Á. (2014). Factores predisponentes para la inflamación gingival asociada con coronas de acero en dientes temporales en la población pediátrica. revisión sistemática de la literatura. *Revista de Facultad de Odontología Universidad de Antioquía*, *26*, 152-163. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-246X2014000200010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2014000200010)
- Malakar, S., Gibson, P. R., Barrett, J. S., y Muir, J. G. (2017). Naturally occurring dietary salicylates: A closer look at common Australian foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, *57*, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2016.12.008>
- Mansikkamäki, S., Sinkkonen, S., Korpi, E., y Lüddens, H. (2019). Multiple actions of fenamates and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on GABAA receptors. *European Journal of Pharmacology*, *853*(15), 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.03.039>
- Mansour, A., Mohajeri-Tehrani, M., Samadi, M., Qorbani, M., Merat, S., Adibi, H., . . . y Hekmatdoost, A. (2021). Effects of supplementation with main coffee components including caffeine and/or chlorogenic acid on hepatic, metabolic, and inflammatory indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-c. *Nutrition Journal*, *20*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00694-5>
- Martinez M, A., Agüero B, R., Mora C, V., Ciorba, C., y Espinoza P, J. (2014). Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de la bronquitis aguda. *Medicine (Madr)*, *11*(66), 3963-3965. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70868-6](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70868-6)
- Matos, M. S., Anastácio, J., y Nunes Dos Santos, C. (2021). Sesquiterpene lactones: promising natural compounds to fight inflammation. *Pharmaceutics*, *13*(7), 991. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070991>

- Matvieieva, N. A., Morgun, B., Lakhneko, O., Duplij, V., Shakhovsky, A., Ratushnyak, Y., . . . y Yevtushenko, D. (2020). *Agrobacterium rhizogenes*-mediated transformation enhances the antioxidant potential of *Artemisia tilesii* Ledeb. *Plant Physiology and Biochemistry: PPB*, (152), 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.04.020>
- Mawardi, H., Ghazalh, S., Shehatah, A., Abdelwahid, A., Aljohani, A., Felemban, O., . . . y Shawky, H. (2020). Systemic use of arnica montana for the reduction of postsurgical sequels following extraction of impacted mandibular 3rd molars: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine:eCAM*, 6725175. <https://doi.org/10.1155/2020/6725175>. eCollection 2020.
- Meza, F. (20 de Junio de 2021). *Diferencia entre la medicina alopática y la homeopatía*. Institut Homeopàtic de Catalunya Barcelona.: <https://www.instituthomeopatic.com/seminarios/58-recursos/articulos/escritos-sobre-homeopatia/113-diferencia-entre-la-medicina-alopatica-y-la-homeopatia>
- Miao, M., y Xiang, L. (2020). Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 87, 71-88. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.12.002>
- Michel, J., Rani, N., y Husain, K. (2020). A review on the potential use of medicinal plants from asteraceae and lamiaceae plant family in cardiovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11(852), 1-26. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00852>
- Miller, M., y Mayo, K. (2017). Chemokines from a structural perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2088. <https://doi.org/10.3390/ijms18102088>
- Mishra, B. N., y Ranjan, R. (2008). Growth of hairy-root cultures in various bioreactors for the production of secondary metabolites. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 49(Pt 1.), 1-10. <https://doi.org/10.1042/BA20070103>
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S., y Malik, A. (2014). reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126-1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- Morgan, M., y Liu, Z. (2011). Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Research*, 21(1), 103-115. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.178>
- Moscatiello, R., Baldan, B., y Navazio, L. (2013). Plant cell suspension cultures. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 953, 77-93. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-152-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-152-3_5)
- Murakami, M., Nakatani, Y., Atsumi, G., Inoue, K., y Kudo, I. (2017). regulatory functions of phospholipase A<sub>2</sub>. *Critical Reviews in Immunology*, 37(2-6), 121-179. <https://doi.org/10.1615/critevimmunol.v37.i2-6.20>
- Muzikar, K. A., Nickols, N., y Dervan, P. (2009). Repression of DNA-binding dependent glucocorticoid receptor-mediated gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(39), 16598-16603. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909192106>

- Naveed, M., Hezaji, V., Abbas, M., Kamboh, A., Khan, G., Shumzaid, M., . . . y XiaoHui, Z. (2018). Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomedecine & pharmacotherapie.*, *97*, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.064>
- Nayeem, N., SMB, A., Salem, H., y AHEI-ALFqy, S. (2016). Gallic acid: a promising lead molecule for drug development. *Journal of Applied Pharmacy.*, *8*(2), 1-4. <https://doi.org/10.4172/1920-4159.1000213>
- Newman, D. J., y Cragg, G. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of natural products.*, *83*(3), 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Niazian, M. (2019.). Application of genetics and biotechnology for improving medicinal plants. *Planta.*, *249*(4), 953-973. <https://doi.org/10.1007/s00425-019-03099-1>
- Nicholas, C., Batra, S., Vargo, M., Voss, O., Gavrilin, M., Wevers, M., . . . y Dossef, A. (2007). Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF-kappaB through the suppression of p65 phosphorylation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.:1950)*, *179*(10), 7121-7127. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.10.7121>
- Nieto, M., García, J., Caltzontzin, V., Chávez, R., & Estrada, M. (2018). Efecto de las condiciones de cultivo en la producción de fenoles, flavonoides totales y su capacidad antioxidante en el árnica (*Heterotheca Inuloides*). *Revista Mexicana De Ciencias Agrícolas.*, *21*, 4296-4305. <https://doi.org/10.29312/remexca.v0i21.1530>
- Nieto-Trujillo, A., Cruz-Sosa, F., Lauria-Pérez, R., Gutiérrez-Rebolledo, G., Román-Guerrero, A., Burrola-Aguilar, C., . . . y Estrada-Zúñiga, M. (2021). *Arnica montana* cell culture establishment, and assessment of its cytotoxic, antibacterial,  $\alpha$ -amylase inhibitor, and antioxidant *in vitro* bioactivities. *Plants (Basel, Switzerland)*, *10*(11), 2300. <https://doi.org/10.3390/plants10112300>
- Obón, C., Rivera, D., Verde, A., Fajardo, J., Valdés, A., Alcaraz, F., y Carvalho, A. (2012). Árnica: a multivariate analysis of the botany and ethnopharmacology of a medicinal plant complex in the Iberian Peninsula and the Balearic Islands. *Journal of Ethnopharmacology.*, *144*(1), 44-56. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.024>
- Ocaña-Fuentes, A., Arranz-Gutiérrez, E., Señorans, F., y Reglero, G. (2010). Supercritical fluid extraction of oregano (*Origanum vulgare*) essential oils: anti-inflammatory properties based on cytokine response on THP-1 macrophages. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association.*, *48*(6), 1568-1575. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.03.026>
- Organización Mundial de la Salud. (15 de mayo de 2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023*. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241506096>
- Orozco, J., Jimenez, M., Lira, R., y Serrano Parrales, R. (2020). Medicinal plants of Oaxaca, Mexico: Ethnobotany and antibacterial activity. *Boletín Latinoamericano y del Caribe De Plantas Medicinales Y Arimáticas.*, *19*(2), 221-235. <https://doi.org/10.37360/blacpma.20.19.2.14>

- Owoyele, V. B., Wuraola, C., Soladoye, A., y Olaleye, S. (2004). Studies on the anti-inflammatory and analgesic properties of *Tithonia diversifolia* leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, *90*, 317-321. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.10.010>
- Padilla-Gonzalez, G. F., Antunes dos Santos., F., y Bastida Da Costa., F. (2016). Sesquiterpene lactones: more than protective plant compounds with high toxicity. *Critical Reviews in Plant Sciences*, *35*(1), 18-37. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1145956>
- Pahwa, R., Amandeep., G., Pankaj, B., y Ishwarlal, J. (2021). Chronic Inflammation. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Panche, A. N., Diwan, A., y Chandra, S. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, *5*(47), 1-15. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200713184138>
- Pant, B. (2014). Application of plant cell and tissue culture for the production of phytochemicals in medicinal plants. *Advances in Experimental Medicine and Biology*.(808), 25-39. [https://doi.org/10.1007/978-81-322-1774-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-81-322-1774-9_3)
- Pant, P., Pandey, S., y Dall'Acqua, S. (2021). The influence of environmental conditions on secondary metabolites in medicinal plants: a literature review. *Chemistry & Biodiversity*, *18*, 1-14. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100345>
- Pant., B. (2014). Application of plant cell and tissue culture for the production of phytochemicals in medicinal plants. *Advances in Experimental Medicine and Biology* (págs. 25-39). Springer Link.
- Páramo, J. (2022). Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatología Clínica*, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.004>
- PATHWAY, K. (s.f.). *Metabolic pathways - Reference pathway*. <https://www.genome.jp/pathway/map01100>
- Pérez-González, M. Z., y Jiménez-Arellanes, M. (2021). Biotechnological processes to obtain bioactive secondary metabolites from some Mexican medicinal plants. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *105*, 6257-6274. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11471-z>
- Petropoulos, S. A., Fernandes , Â., Tzortzakis, N., Sokovic, M., Ciric, A., Barros, L., y Ferreira , I. (2019). Bioactive compounds content and antimicrobial activities of wild edible Asteraceae species of the Mediterranean flora under commercial cultivation conditions. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, *119*, 859-868. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.069>
- Petrova, M., Todorova, M., Zayova, E., y Stanilova, M. (2014). Enhancement of arnicamontana in-vitro shoot multiplication and sesquiterpene lactones production using temporary immersion system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *5*(12), 5170-5176. [https://www.researchgate.net/publication/301889042\\_ENHANCEMENT\\_OF\\_ARNICAMONTANA\\_IN-VITRO\\_SHOOT\\_MULTIPLICATION\\_AND\\_SESQUITERPENE\\_LACTONES\\_PRODUCTION\\_USING\\_TEMPORARY\\_IMMERSION\\_SYSTEM](https://www.researchgate.net/publication/301889042_ENHANCEMENT_OF_ARNICAMONTANA_IN-VITRO_SHOOT_MULTIPLICATION_AND_SESQUITERPENE_LACTONES_PRODUCTION_USING_TEMPORARY_IMMERSION_SYSTEM)

- Petrova, M., Zayova, E., y Vlahova, M. (2013). Induction of hairy roots in *Arnica montana* L. by *Agrobacterium rhizogenes*. *Central European Journal of Biology.*, 8, 470-479.  
<https://doi.org/10.2478/s11535-013-0157-6>
- Petrova, M., Zayova, E., Vassilevska-Ivanova., R., y Vlahova, M. (2012). Biotechnological approaches for cultivation and enhancement of secondary metabolites in *Arnica montana* L. *Acta Physiologiae Plantarum*, 34(5), 1597-1606. <https://doi.org/10.1007/s11738-012-0987-x>
- Petrova, M., Zayova, E., Yankova, E., y Baldzhiev, G. (2011). Plant regeneration from callus culture of *Arnica montana*. *Romanian Biotechnological Letters.*, 16(1), 92-97.  
<https://www.researchgate.net/publication/228503453>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., . . . y Bitto, A. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*, 1-13.  
<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Pohl, P., Carlsson, G., Käll, L., Nilsson, M., y Blomstrand, C. (2018). Experiences from a multimodal rhythm and music-based rehabilitation program in late phase of stroke recovery - A qualitative study. *PLoS One.*, 13(9), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204215>
- Powell, A., y Nyirjesy, P. (2014). Recurrent vulvovaginitis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28, 967-976. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.006>
- Prade, J. d., Bálsamo, E., Machado, F., Poetini, M., Bartolotto, V., Araújo, S., . . . y Cattelan Souza, L. (2020). Anti-inflammatory effect of *Arnica montana* in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. *Cutaneous and Ocular Toxicology.*, 39(2), 126-133.  
<https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1743998>
- Prat, H., Araos, P., y Michea, L. (2021). La inflamación en la hipertensión arterial, mecanismos de producción e implicancias terapéuticas. *Revista Médica de Chile*, 149, 255-262.  
<https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000200255>
- Quintans, J. S., Shanmugam, S., Heimfarth, L., Araújo, A., Almeida, J., Picot, L., y Quintans-Júnior., L. (2019). Monoterpenes modulating cytokines - A review. *Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association.*, 123, 233-257. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.058>
- Rahimi, R., Mozaffari, S., y Abdollahi, M. (2009). On the use of herbal medicines in management of inflammatory bowel diseases: a systematic review of animal and human studies. *Digestive Diseases and Sciences.*, 54(3), 471-480. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0368-x>
- Ramakrishna, A., y Ravishankar, G. (2011). Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signal & Behavior.*, 6(11), 1720-1731. <https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>
- Ramamoorthy, S., y Cidlowski, J. (2016). Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America.*, 42(1), 15-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.002>
- Rayar, A.-M., Lagarde, N., Ferroud, C., Zagury, J.-F., Montes, M., y Veitia, M.-I. (2017). Update on COX-2 selective inhibitors: chemical classification, side effects and their use in cancers and neuronal

- diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(26), 2935-2956.  
<https://doi.org/10.2174/1568026617666170821124947>
- Razzaghi-Azl, N., Mirzayi, S., Mahnam, K., y Sepehri, S. (2018). Identification of COX-2 inhibitors via structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 83, 138-152. <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2018.05.010>
- Recio, M. C., Andujar, I., y Rios, J. (2012). Anti-inflammatory agents from plants: progress and potential. *Current Medicine Chemistry*, 19, 2088-2103. <https://doi.org/10.2174/092986712800229069>
- Ribeiro, D., Freitas, M., Lima, J., y Fernandes, E. (2015). Proinflammatory pathways: the modulation by flavonoids. *Medicinal Research Reviews*, 35(5), 877-936. <https://doi.org/10.1002/med.21347>
- Robledo, S. M., Vélez, I., y Schmidt, T. (2018). Arnica tincture cures cutaneous leishmaniasis in golden hamsters. *Molecules*, 23(1), 150. <https://doi.org/10.3390/molecules23010150>
- Rodriguez Arreguin, L. H. (2014). *Repositorio Institucional de la UNAM*. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de verbesina crocata (cav.) less. (capitaneja) en ratón cd1.: [https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB\\_UNAM/TES01000723153](https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000723153)
- Rodríguez de Santiago, E., Albillos Martínez, A., y Lopéz-Sanromán, A. (2017). Infecciones en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina Clínica*, 148, 415-423.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.041>
- Rodríguez-Chávez, J. L., Coballase-Urrutia, E., Nieto-Camacho, A., y Delgado-Lamas, G. (2015). antioxidant capacity of "mexican arnica" *Heterotheca inuloides* Cass. natural products and some derivatives: their anti-inflammatory evaluation and effect on c. elegans life span. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2015/843237>
- Rodríguez-Chávez, J. L., Egas, V., Linares, E., Bye, R., Hernández, T., Espinosa-García, F. J., y Delgado, G. (2017). Mexican Arnica (*Heterotheca inuloides* Cass. Asteraceae: Astereae): Ethnomedical uses, chemical constituents and biological properties. *Journal of Ethnopharmacology* (195), 39-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.021>
- Roe, K. (2020). An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(2), 1-5. <https://doi.org/10.1111/sji.12970>
- Rolnik, A., y Olas, B. (2021). The plants of the asteraceae family as agents in the protection of human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3309), 1-10.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22063009>
- Ross, S. M. (2008). Osteoarthritis: a proprietary Arnica gel is found to be as effective as ibuprofen gel in osteoarthritis of the hands. *Holistic Nursing Practice*, 22(4), 237-239.  
<https://doi.org/10.1097/01.HNP.0000326007.03429.3e>
- Rubió, L., Motilva, M.-J., y Romero, M.-P. (2013). Recent advances in biologically active compounds in herbs and spices: a review of the most effective antioxidant and anti-inflammatory active principles. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(9), 943-953.  
<https://doi.org/10.1080/10408398.2011.574802>

- Rüngeler, P., Ly, G., Castro, V., Mora, G., Pahl, H., y Merfort, I. (1998). Study of three sesquiterpene lactones from *Tithonia diversifolia* on their anti-inflammatory activity using the transcription factor NF- $\kappa$ B and enzymes of the arachidonic acid pathway as targets. *Planta Med.*, 64(7), 588-593. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957527>
- Rungsung, W., Ratha, K., Dutta, S., Dixit, A., y Hazra, J. (2015). Secondary metabolites of plants in drugs discovery. *Word Journal of Pharmaceutical Research.*, 4(7), 604-613. [https://www.researchgate.net/publication/288446052\\_Secondary\\_metabolites\\_of\\_plants\\_in\\_drugs\\_discovery/link/56810da108ae1975838f1f24/download](https://www.researchgate.net/publication/288446052_Secondary_metabolites_of_plants_in_drugs_discovery/link/56810da108ae1975838f1f24/download)
- Russo, R., Garcia, C., Teixeira, M., y Amaral, F. (2014). The CXL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Review of Clinical Immunology.*, 10(5), 593-619. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2014.894886>
- Saavedra, J. (2011). Angiotensin II AT1 receptor blockers ameliorate inflammatory stress: a beneficial effect for the treatment of brain disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology.*, 32(5), 667-681. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9754-6>
- Sabnero, M., Quijano, L., Rios, T., y Trejo, R. (1995). Encelin: a fungal growth inhibitor. *Planta Medica.*, 61(2), 185-186. <https://doi.org/10.1055/s-2006-958046>
- Salas-Marina, M. Á., Hernández-García, V., Hernández Eleria, G., y Rios, C. (2021). *Salmea scandens* (Asteraceae) extracts inhibit the growth of *Fusarium oxysporum* and *Alternaria solani* pathogens of tomato: *Salmea scandens* extracts inhibit the growth of tomato pathogens. *Revista de la Facultad de Ciencias Agrarias.*, 53(1), 262-273. <https://doi.org/10.48162/rev.39.025>
- Salehi, B., Venditti, A., Sharifi-Rad, M., Kręgiel, D., Sharifi-Rad, J., Durazzo, A., . . . y Martins, N. (2019). The therapeutic potential of apigenin. *International Journal of Molecular Sciences.*, 20(6), 1305. <https://doi.org/10.3390/ijms20061305>
- Sampaio, B. L., Edrada-Ebel, R., y Batista Da Costa, F. (2016). Effect of the environment on the secondary metabolic profile of *Tithonia diversifolia*: a model for environmental metabolomics of plants. *Scientific Reports.*, 6(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep29265>
- Sang, Y. L., Cheng, Z., y Zhang, X. (2018). Plant stem cells and de novo organogenesis. *The New Phytologist.*, 218(4), 1334-1339. <https://doi.org/10.1111/nph.15106>
- Santilli, F., Boccataonda, A., Daví, G., y Cipollone, F. (2016). The coxib case: Are EP receptors really guilty? *Atherosclerosis*, 249, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.004>
- SECRETARIA DE SALUD. (30 de marzo de 2022). LEY GENERAL DE SALUD, TITULO PRIMERO. Disposiciones Generale. CAPITULO UNICO.: [http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY\\_GENERAL\\_DE\\_SALUD.pdf](http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf)
- Sehnert, B., Burkhardt, H., Dübel, S., y Voll, R. (2020). Cell-type targeted NF-kappaB inhibition for the treatment of inflammatory diseases. *Cells.*, 9(7), 1627. <https://doi.org/10.3390/cells9071627>
- Sen, T., y Samanta, S. (2014). Medicinal plants, human health and biodiversity: a broad review. *Biotechnological Applications of Biodiversity.*, 59-110. [https://doi.org/10.1007/10\\_2014\\_273](https://doi.org/10.1007/10_2014_273)

- Serhan, C., y Levy, B. (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *The Journal of Clinical Investigation*, 2657-2669. <https://doi.org/10.1172/JCI97943>
- Sfikakis, P. P. (2010.). The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Current Directions in Autoimmunity.*, 11, 180-210. <https://doi.org/10.1159/000289205>
- Shafabakhsh, R., y Asemi, Z. (2019). Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. *Journal of Ovarian Research.*, 12(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0530-4>
- Sharma, S., Arif, M., Nirala, R., Gupta, R., y Thakur, S. (2016). Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis: inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. *Journal of the Science of Food and Agriculture.*, 96(5), 1500-1510. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7252>
- Shen, H.-M., y Pervaiz, S. (2006). TNF receptor superfamily-induced cell death: redox-dependent execution. *The FASEB Journal.*, 20(10), 1589-1598. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5603rev>
- Sijuade, A., Fadare, J., y Oseni, O. (2016). Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of *Tithonia diversifolia* in experimental animal models. *British Journal of Medicine & Medical Research* , 15(3), 1-8. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/25267>
- Silva, B., Biluca, F., Gonzaga, L., Fett, R., Dalmarco, E., Caon, T., y Oliveira Costa, A. (2021). In vitro anti-inflammatory properties of honey flavonoids: A review. *Food Research International (Ottawa, Ont)*, 141(1-14). <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110086>
- Smith, A. G., Miles, V. N., Holmes, D. T., Chen, X., y Lei, W. (2021). Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of arnica as an adjunct medication for pain management. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/medicines8100058>
- Stanik, N., Lampei, C., y Rosenthal, G. (2020). Summer aridity rather than management shapes fitness-related functional traits of the threatened mountain plant *Arnica montana*. *Ecology and Evolution.*, 10(11), 5069-5078. <https://doi.org/10.1002/ece3.6259>
- Strother, J. L. (1991). Taxonomy of *Complaya*, *Elaphandra*, *Logeton*, *Jefea*, *Wamalchitamia*, *Wedelia*, *Zexmenia*, and *Zyzyxia* (Compositae-Heliantheae-Ecliptinae) . *Systematic Botany Monographs.*, 33, 1-111. <https://doi.org/10.2307/25027802>
- Suárez-Padrón, I. E. (2020). *Cultivo de tejidos vegetales*. Montería, Colombia: Fondo Editorial Universidad de Cordoba.
- Sugier, P., Jakubowicks-Gil, J., Sugier, D., Kowalski, R., Gawlik-Dziki, U., Kolodziej, B., y Dziki, D. (2020). Chemical characteristics and anticancer activity of essential oil from *Arnica Montana* L. rhizomes and roots. *Molecules.*, 25(6), 1284. <https://doi.org/10.3390/molecules25061284>
- Sugier, P., Sugier, D., Sozinov, O., Kolos, A., Wolkowycki, D., Plak, A., y Budnyk, O. (2019). Characteristics of plant communities, population features, and edaphic conditions of *Arnica montana* L. populations in pine forests of mid-Eastern Europe. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 88(4), 1-13. <https://doi.org/10.5586/asbp.3640>

- Sugimoto, M. A., Vago, J., Teixeira, M., y Sousa, L. (2016). Annexin A1 and the resolution of inflammation: modulation of neutrophil recruitment, apoptosis, and clearance. *Journal of Immunology research.*, 2016, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2016/8239258>
- Sülsen, V., y Martino, V. (2018). Other sesquiterpene lactones with antiplasmodial. En V. Sülsen, & V. Martino, *Sesquiterpene Lactones. Advances in their Chemistry and Biological Aspects.* (págs. 211-212). Springer.
- Sun, S. (2017). The non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in immunity and inflammation. *Nature Reviews.*, 17(9), 545-558. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.52>
- Surmacz-Magdziak, A., y Sugier, D. (2012). In vitro propagation of *Arnica montana* L.: an endangered herbal species of great importance to medicine. *Acta Scientiarum Polonorum-hortorum Cultus*, 11(2), 127-140. <https://www.semanticscholar.org/paper/In-vitro-PROPAGATION-OF-Arnica-montana-L.%3A-AN-OF-TO-Surmacz-Magdziak-Sugier/a70208b64e766a20ed8a85859ccc1bea0761f1de>
- Šutovská, M., Capek, P., Kočmalová, M., Pawlaczyk, I., Zaczyńska, E., Czarny, A., . . . y Fraňová, S. (2014). Characterization and pharmacodynamic properties of *Arnica montana* complex. *International Journal of Biological Macromolecules.*, 69, 2014-2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.05.051>
- Swinney, D. (2004). Biochemical mechanisms of drug action: what does it take for success? . *Nature Reviews. Drug discovery.*, 3(9), 801-808. <https://doi.org/10.1038/nrd1500>
- Tabas, I., y Glass, C. (2013). Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science.*, 339, 166-172. <https://doi.org/10.1126/science.1230720>
- Tagne, A. M., Marino, F., y Consentino, M. (2018). *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray as a medicinal plant: A comprehensive review of its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacotoxicology and clinical relevance. *Journal of Ethnopharmacology.*, 220, 94-116. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.03.025>
- Tai, F., y McAlindon, M. (2018). NSAIDs and the small bowel. *Current opinion in gastroenterology.*, 34(3), 175-182. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000427>
- Tamfu, A. N., Ceylan, O., Cârâc, G., Talla, E., y Dinica, R. (2022). Antibiofilm and anti-quorum sensing potential of cycloartane-type triterpene acids from cameroonian grassland propolis: phenolic profile and antioxidant activity of crude extract. *Molecules.*, 27(15), 4872. <https://doi.org/10.3390/molecules27154872>
- Tanaka, M., Kishimoto, Y., Sasaki, M., Sato, A., Kamiya, T., Kondo, K., y Iida, K. (2018). *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. extract and gallic acid attenuate I $\beta$ s-induced inflammation and oxidative stress via MAPK/NF- $\kappa$ B and Akt/AMPK/Nrf2 pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2018/9364364>
- Tapia Muñoz, J. L. (16 de diciembre de 2010.). *LA familia Asteraceae.* Desde el Herbario CICY: <https://cicy.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1003/2049/1/2010-12-16-Tapia-Asteraceae.pdf>

- Tasneem, S., Liu, B., Bin, L., Iqbal Choudhary, M., y Wang, M. (2019). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. . *Pharmacology Research*(139), 126-140. <https://doi.org/10-1016/j.phrs.2018.11.001>
- Tetali, S. D. (2019). Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. *Planta.*, 249(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00425-018-3056-x>
- Thiel, A., Mrena, J., y Ristimäki, A. (2011). Cyclooxygenase-2 and gastric cancer. . *Cancer Metastasis Reviews.*, 30(4-3), 387-395. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9312-1>
- Titos, E., Clària, J., López-Parra, M., Villamor, N., Párrizas, M., Carrió, A., . . . y Rodés, J. (2003). Inhibition of 5-lipoxygenase induces cell growth arrest and apoptosis in rat Kupffer cells: implications for liver fibrosis. *FASEB Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.*, 17(12), 1745-1747. <https://doi.org/10-1096/fj.02-1157je>
- Tortorella, M. D., Zhang, Y., y Talley, J. (2016). Desirable properties for 3rd generation cyclooxygenase-2 inhibitors. *Mini Reviews Medicinal Chemistry*, 16(16), 1284-1289. <https://doi.org/10.2174/1389557515666160509125702>
- Trejo Basurto, R. I. (1998). *Repositorio Institucional de la UNAM*. Nuevas lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Montanoa speciosa* y *Montanoa sp.* Compositae: [https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB\\_UNAM/TES01000815426](https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000815426)
- Tropicos. (11 de junio de 2023). *Tropicos connecting the world to botanical data since 1982*. <https://www.tropicos.org/home>
- Tsintzas, D., y Vithoulkas, G. (2017). Treatment of postoperative sore throat with the aid of the homeopathic remedy *Arnica montana*: a report of two cases. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine.*, 22(4), 926-928. <https://doi.org/10.1177/2156587217735986>
- Turpaev, K., Glatigny, A., Bignon, J., Delacroix, H., y Drapier, J. (2010). Variation in gene expression profiles of human monocytic U937 cells exposed to various fluxes of nitric oxide. *Free Radical Biology & Medicine.*, 48(2), 298-305. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.054>
- USDA. (1992). *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show/6142>
- Van Durme, C., Wechalekar, M., Buchbinder, R., Schlesinger, N., Van Der Heijde, D., y Ladewé, R. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory frugs for acute gout. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, CD010120, 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010120.pub2>
- Vandewalle, J., Luypaert, A., De Bosscher, K., y Libert, C. (2018). Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM.*, 29(1), 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.10.010>
- Vane, J. R., y Botting, R. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, 47, 78-87. <https://doi.org/10.1007/s000110050284>

- Varela, M., Mogildea, M., Moreno, I., y Lopes, A. (2018). Acute inflammation and metabolism. *Inflammation.*, 41(4), 1115-117. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0739-1>
- Velasco-Zamora, J., Gómez-Reyes, E., y Uscanga, L. (2016). ¿Qué tanto se siguen las recomendaciones de las guías clínicas sobre gastroprotección? Una revisión en enfermos que consumen antiinflamatorios no esteroideos. *Revista de Gastroenterología de México.*, 81(3), 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.04.001>
- Velez Z., V., Vasquez O., L. M., y Barrientos D., O. A. (18 de noviembre de 2021). *Repositorio Universidad Antonio Nariño*. Mecanismos de inflamación en conjuntivitis alérgica aguda en niños, años: 2016 al 2021: <http://repositorio.uan.edu.co/handle/123456789/6543>
- Vibrans, H. (13 de Julio de 2009). Asteraceae = Compositae. *Heterotheca inuloides* Cass. *Árnica*. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asteraceae/heterotheca-inuloides/fichas/ficha.htm>
- Vidal-Limón, H., Sanchez-Muñoz, R., Khojasteh, A., Moyano, E., Cusido, R., y Palazon, J. (2018). Taxus cell cultures: an effective biotechnological tool to enhance and gain new biosynthetic insights into taxane production. *Bioprocessing of Plant In Vitro Systems.*, 295-316. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-54600-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-54600-1_5)
- Villa-Ruano, N., Pacheco-Hernández, Y., Rubio-Rosas, E., Lozoya-Gloria, E., Moso-González, C., Ramón-Canul, L., y Cruz-Durán., R. (2015). Essential oil composition and biological/pharmacological properties of *Salmea scandens* (L.) DC. *Food Control.*, 57, 177-184. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.04.018>
- Villaseñor, J. (2018). Diversidad y distribución de la familia Asteraceae en México. *Botanical Sciences*, 332-358. <https://doi.org/10.17129/botsci.1872>
- Villaseñor, J. L., & Téllez-Valdés., O. (2004). Distribución potencial de las especies del género *Jefea* (Asteraceae) en México. *Serie Botánica.*, 75(2), 205-220. <http://www.ibiologia.unam.mx/pdf/biblioteca/artbota/75/analesbot3.pdf#:~:text=Resumen.Se%20determin%C3%B3%20la%20distribuci%C3%B3n%20potencial%20de%20cuatro%20especies,so%20lamente%20registran%20su%20presencia%20en%20seis%20de%20ellas.>
- Vitellius, G., Trabado, S., Bouligand, J., Delemer, B., y Lombès , M. (2018). Pathophysiology of glucocorticoid signaling. *Annales d'Endocrinologie.*, 79(3), 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.001>
- Waizel-Bucay, J., y Cruz-Juárez, M. (2014). *Arnica montana* L., planta medicinal europea con relevancia. *Revista Mexicana de Ciencias Forestales.*, 5(25), 98-109. <https://doi.org/10.29298/rmcf.v5i25.306>
- Wang, J., Liao, Y., Fan, J., Ye, T., Sun, X., y Dong, S. (2012). Apigenin inhibits the expression of IL-6, IL-8, and ICAM-1 in DEHP-stimulated human umbilical vein endothelial cells and in vivo. *Inflammation.*, 35(4), 1466-1476. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9460-7>

- Wang, J., Zhao, S.-Q., Zhang, M.-Y., y He, B.-S. (2018). Targeted eco-pharmacovigilance for ketoprofen in the environment: Need, strategy and challenge. *Chemosphere*(194), 450-462. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.020>
- Wang, X., Peng, X., Tang, C., Zhou, S., Ke, C.-Q., Liu, Y., . . . y Ye, Y. (2021). Anti-inflammatory eudesmane sesquiterpenoids from *Artemisia hedinii*. *Journal of Natural Products.*, 84(5), 1626-1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00177>
- Warner, T., y Mitchell, J. (2002). Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *Proceedings of the National Academy of Sciences.*, 99(21), 13371-13373. <https://doi.org/10.1073/pnas.222543099>
- Wen, K., Fang, X., Yang, J., Yao, Y., Nandakumar, K., Salem, M., y Cheng , K. (2021). Recent research on flavonoids and their biomedical applications. *Current Medicinal Chemistry.*, 28(5), 1042-1066. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200713184138>
- Weremczuk-Jezyna, I., Kisiel, W., y Wysokińska, H. (2006.). Thymol derivatives from hairy roots of *Arnica montana*. *Plant Cell Reports.*, 25(9), 993-996. <https://doi.org/10.1007/s00299-006-0157-y>
- Wójcik, A. M., Wójcikowska, B., y Gaj, M. (2020). Current perspectives on the auxin-mediated genetic network that controls the induction of somatic embryogenesis in plants. *International Journal of Molecular Sciences.*, 21(4), 1333. <https://doi.org/10.3390/ijms21041333>
- Xie, Y., Tolmeijer, S., Oskam, J., Tonkens, T., Meijer, A., y Schaaf, M. (2019). Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration. *Disease Models & Mechanisms.*, 5, 12. <https://doi.org/10.1242/dmm.037887>
- Yamamoto-Furusho, J. K., Bosques-Padilla, F., y Ell, G. m.-T.-α. (2009). [Mexican consensus on the use of agents anti-TNF-alpha in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Revista de gastroenterología de México.*, 74(3), 263-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858021/#:~:text=To%20establish%20the%20first%20Mexican%20Consensus%20for%20the,of%2053%20items%20were%20evaluated%20for%20all%20participants.>
- Yang, M., Zhang, W., Yu, X., Wang, F., Li, Y., Zhang, Y., y Yang, Y. (2021). Helenalin facilitates reactive oxygen species-mediated apoptosis and cell cycle arrest by targeting thioredoxin reductase-1 in human prostate cancer cells. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.*(27). <https://doi.org/10.12659/MSM.930083>
- Yang, Q., Zhang, R., Tang, P., Sun, Y., Jhonson, C., Saredy, J., . . . y Yang, X. (2021). Ultrasound may suppress tumor growth, inhibit inflammation, and establish tolerogenesis by remodeling innatome via pathways of ros, immune checkpoints, cytokines, and trained immunity/tolerance. *Journal of Immunology Research.*, 1-33. <https://doi.org/doi.org/10.1155/2021/6664453>
- Yang, S. W., Jeong, D., Yi, Y.-S., Park, G., Seo, H., Moh, H.-S., . . . y Cho, Y.-S. (2013). IRAK1/4- targeted anti-inflammatory action of caffeic acid. *Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation.*, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/518183>

- Zavodovsky, B. V., y Sivordova, L. (2018). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*, 90(8), 101-106.  
<https://doi.org/10.26442/terarkh2018908101-106>
- Zduńska, K., Dana, A., Kolodziejczak, A., y Rotsztejn, H. (2018). Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(6), 332-336.  
<https://doi.org/10.1159/000491755>
- Zhang, X., Wang, G., Gurley, E., y Zhou, H. (2014). Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages. *PLoS One*, 9(9), 107072.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107072>
- Zhao, G., Li, X., Chen, W., Xi, Z., y Sun, L. (2012). Three new sesquiterpenes from *Tithonia diversifolia* and their anti-hyperglycemic activity. *Fitoterapia*, 83(8), 1590-1597.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.09.007>
- Zhao, L., Zhang, S., y He, P. (2017). Mechanistic understanding of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Current Pharmaceutical Design*.(5173-5179).  
<https://doi.org/10.2174/1381612823666171010124414>
- Zhao, X., Liu, Z., Liu, H., Guo, J., y Long, S. (2022). Hybrid molecules based on caffeic acid as potential therapeutics: A focused review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 5.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114745>
- Zhargi, A., y Arfaei, S. (2011). Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure activity relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 10(4), 655-683.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24250402>
- Zielińska, D., Zieliński, H., Laparra-Llopis, J., Szawara-Nowak, D., Honke, J., y Giménez-Bastida, J. (2021). Caffeic acid modulates processes associated with intestinal inflammation. *Nutrients*, 13(2), 554.  
<https://doi.org/10.3390/nu13020554>

## Anexos.

### Índice de figuras.

- Figura 1. Vía de señalización del proceso inflamatorio agudo.
- Figura 2. Síntesis de mediadores inflamatorios lipídicos.
- Figura 3. Transformación de AA en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> por interacción de la COX.
- Figura 4. Tejidos específicos con receptores para PG y TX.
- Figura 5. Principales especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno.
- Figura 6. Traslocación del NF-κB al núcleo celular para su activación.
- Figura 7. Estructuras químicas de los salicilatos.
- Figura 8. Estructuras químicas de los fenamatos.
- Figura 9. Estructuras químicas de los indolacéticos y fenilacéticos.
- Figura 10. Estructuras químicas de los AINEs propiónicos.
- Figura 11. Mecanismo de acción de inhibidores selectivos de COX-2.
- Figura 12. Representación del sitio de acción de COX-1 y COX-2.
- Figura 13. Efecto de los GC sobre la cromatina.
- Figura 14. Mecanismos de acción de los GC en receptores del proceso inflamatorio.
- Figura 15. Esqueleto básico de los flavonoides.
- Figura 16. Características estructurales esenciales para la eliminación de especies reactivas.
- Figura 17. Flavonoides con grupo catecol en el anillo B inhibidores de PGE<sub>2</sub> y COX-2.
- Figura 18. Modulación de los flavonoides en la respuesta inflamatoria.
- Figura 19. Helenalina.
- Figura 20. Especies de Asteráceas
- Figura 21. Gráficas de líneas del tiempo de estudios científicos relacionados con *Arnica montana*.
- Figura 22. Mecanismo de acción de la apigenina (4',5,7-trihidroxiflavona).
- Figura 23. Mecanismo de acción del kaempferol(3,4',5,7-tetrahidroxiflavona)

Figura 24. Mecanismo de acción de la quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxi flavona).

Figura 25. Estructuras químicas de flavonoides con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Figura 26. Mecanismo de acción del ácido clorogénico (CGA) (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>).

Figura 27. Mecanismo de acción del ácido cafeico (CA) (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>).

Figura 28. Ácido gálico (GA) (Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico).

Figura 29. Ácido ferúlico (FA) (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>).

Figura 30. Helenalina (HEL).

Figura 31. Mecanismo de acción de la 11 $\alpha$ ,13-dihidrohelenalina.

Figura 32. Micropropagación de especies vegetales.

Figura 33. Pasos del cultivo de callo para *Satureja khuzistanica*.

Figura 34. Cultivo de raíces de *Panax quinquefolium* en un reactor de 10 L.

Figura 35. Distribución geográfica en la República Mexicana de especies conocidas como "árnica".

Figura 36. Lactonas sesquiterpénicas con propiedad biológica antiinflamatoria

### Índice de tablas.

- Tabla 1. 10 principales causas de enfermedades en la población mexicana.
- Tabla 2. Mediadores inflamatorios de la inflamación aguda.
- Tabla 3. Características de las células PMNs (polimorfonucleares).
- Tabla 4. Características de las isoformas de COX.
- Tabla 5. Clasificación de las citocinas mediadoras de la inflamación aguda.
- Tabla 6. Actividades farmacológicas de los AINEs.
- Tabla 7. Clasificación de AINEs derivado de su grupo funcional.
- Tabla 8. Plantas medicinales con actividad antiinflamatoria confirmada *in vivo* y *en vitro*.
- Tabla 9. Clasificación, estructura y ejemplos de flavonoides extraídos de plantas.
- Tabla 10. Clasificación y estructura de los terpenos.
- Tabla 11. Especies mexicanas conocidas como árnica usadas en la medicina tradicional.
- Tabla 12. Preparaciones de *Arnica montana* relacionadas con la etnomedicina.
- Tabla 13. Revisiones etnofarmacológica de *A. montana*.
- Tabla 14. Productos comerciales con principio activo de *A. montana*.
- Tabla 15. Reguladores de crecimiento vegetal usados en técnicas de cultivos vegetales.
- Tabla 16. Avances en el cultivo vegetal de *A. montana*
- Tabla 17. Distribución geográfica y nombre común de especies mexicanas conocidas como “árnica” pertenecientes a la familia Astereceae de la tribu Heliantheae.
- Tabla 18. Tipos de compuestos y contenido total de metabolitos secundarios presentes en especies conocidas como “árnica” de la familia Astereceae. la tribu Heliantheae.
- Tabla 19. Actividades biológicas comprobadas de especies mexicanas conocidas como *Arnica montana* de la familia Asteraceae de la tribu Heliantheae