

Artículo original

Actividad antiinflamatoria *in vivo* de extractos de hojas, tallos y frutos de *Ficus maitin* Pittier.

In vivo anti-inflammatory activity of extracts of leaves, stems and fruits of *Ficus maitin* Pittier.

Villalobos-Osorio Darly^{1*}, Rios Nurby², Ramírez-González Irama³, Meléndez Pablo².

¹Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida. ²Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos, Cátedra de Medicamentos Orgánicos, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida. ³Instituto de Investigaciones, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, C.P. 5101, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido: octubre de 2017 – Aceptado: diciembre de 2017

RESUMEN

El género *Ficus* está conformado por aproximadamente 800 especies, representando uno de los géneros de plantas con mayor número de especies. *Ficus maitin* Pittier (Moraceae) es una especie endémica de los bosques húmedos tropicales de los Andes venezolanos, y de presencia muy notable en la ciudad de Mérida-Venezuela donde se conoce popularmente como “maitin”. Hasta el momento no se conoce ningún aspecto de la fitoquímica y actividad biológica de esta especie. En el presente estudio se realizó un tamizaje fitoquímico preliminar y se evaluó la actividad antiinflamatoria de extractos de diferentes polaridades de hojas, tallos y frutos de *Ficus maitin*. A partir de análisis fitoquímico se demostró en los extractos la presencia de glicósidos, triterpenos, esteroides, flavonoides y cumarinas, entre otros metabolitos. La actividad antiinflamatoria de todos los extractos fue ensayada *in vivo* en ratones BIOU: NMRI a las dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg, a través de dos modelos de inflamación aguda: edema auricular inducido por xilol y edema podal inducido por carragenina. En el método de edema auricular inducido por xilol el extracto acuoso en frío de las hojas a la dosis de 200 mg/Kg exhibió la mayor actividad antiinflamatoria (91,57 %) y en el método de edema podal inducido por carragenina el extracto metanólico de las hojas a la dosis de 200 mg/Kg exhibió el mayor porcentaje de inhibición (86,67 %) en la tercera hora del ensayo. Esta investigación constituye el primer reporte de actividad antiinflamatoria para *F. maitin*.

PALABRAS CLAVE

Ficus maitin, tamizaje fitoquímico, antiinflamatorio, edema auricular, edema podal.

ABSTRACT

The genus *Ficus* is shaped up of approximately 800 species, representing one of the plant genera with the

highest number of species. *Ficus maitin* Pittier (Moraceae) is an endemic species of the tropical humid forests of the Venezuelan Andes, and of very remarkable presence in the city of Mérida-Venezuela, where it is popularly known as “maitin”. Until now no aspect of the phytochemistry and biological activity of this species has been known. In the present study a preliminary phytochemical screening was done and the antiinflammatory activity of extracts of different polarities of leaves, stems and fruits of *Ficus maitin* was evaluated. Phytochemical analysis showed the presence of glycosides, triterpenes, steroids, flavonoids and coumarins, among other metabolites. The antiinflammatory activity of all extracts was tested *in vivo* in BIOU: NMRI mice at doses of 50, 100 and 200 mg/Kg, through two models of acute inflammation: xylool-induced ear edema and carrageenan-induced paw edema. In the xylool-induced ear edema method, the cold aqueous extract of the leaves at the dose of 200 mg/Kg exhibited the highest antiinflammatory activity (91.57 %) and in the carrageenan induced paw edema method the methanolic extract of the leaves at the dose of 200 mg/Kg exhibited the highest percentage inhibition (86.67 %) in the third hour of the trial. The present investigation constitutes the first report of anti-inflammatory activity for *F. maitin*.

KEY WORDS

Ficus maitin, phytochemical screening, antiinflammatory, ear edema, paw edema.

INTRODUCCIÓN

El género *Ficus* es uno de los principales miembros de la familia Moraceae, tanto por el número de especies que lo constituyen, así como por los beneficios que ofrece al hombre. Se encuentra conformado por aproximadamente 800 especies de árboles, arbustos, enredaderas y epífitas que tienen una amplia distribución y usos múltiples en regiones

tropicales y subtropicales del mundo; es considerado un taxón monofilético, su origen se remonta entre 80 y 90 millones de años [1]. La característica botánica más distintiva es que sus diminutas flores y frutos se disponen dentro de la superficie interna de un receptáculo (sicono o higo) casi totalmente cerrado, excepto por un orificio pequeño y apical denominado ostiolo. Esta inflorescencia, única entre las angiospermas, obliga a los miembros de *Ficus* a depender totalmente de avispas de la familia Agaonidae para su polinización, las que a su vez, requieren necesariamente de las flores pistiladas para reproducirse [2]. La distribución del género se resume principalmente en tres regiones: África (Madagascar y grupo de islas adyacentes), Asia-Oceanía (Melanesia, Australia y Malasia) y América. En América se encuentra desde Florida (Estados Unidos de América) hasta el norte de Argentina, en distintos tipos de vegetación y generalmente en regiones con altitudes menores de 2500 msnm donde no se registran heladas [3]. Venezuela cuenta con dos especies endémicas: *Ficus venezuelensis* C.C. Berg y *Ficus tepuiensis* C.C. Berg & Simonis [4].

Las especies de este género son de valor económico para cercas vivas, como árboles ornamentales, frutales e incluso en la producción de bonsái. En la ciudad de Mérida, algunas especies de *Ficus* forman parte del patrimonio natural de la ciudad ya que son verdaderos íconos del paisaje y se pueden mencionar los higuerones (*F. insipida* Willd.) encontrados en la zona perimetral del Estadio Metropolitano, los maitines (*F. maitin* Pittier) que adornan los parques y plazas, y los matapalos (*F. velutina* Humb. & Bompl. ex Willd.) que abundan en la parte norte de la ciudad [5].

Ficus maitin se encuentra distribuido en Venezuela y Colombia, en bosques, normalmente desde 1200 hasta 2500 msnm, algunas veces a bajas altitudes. En Venezuela se ubica en los estados: Mérida, Aragua, Distrito Capital, Falcón, Lara, Miranda, Monagas, Portuguesa, Táchira, Trujillo y Yaracuy [6].

En los últimos años, el conocimiento etnobotánico de plantas medicinales ha ganado consideración significativa entre las sociedades científicas. En este tipo de fuentes se enfocan las esperanzas de descubrir nuevas sustancias que superen las deficiencias de los medicamentos que se emplean en la actualidad y que constituyan la cura de patologías que hasta el momento no cuentan con fármacos para su tratamiento. En el género *Ficus* es abundante la presencia de metabolitos secundarios con actividad biológica. Para este género se han reportado la presencia de alcaloides, flavonoides, triterpenos y cumarinas [7]. Específicamente las furanocumarinas, conocidas como potentes fotosensibilizadores se han encontrado en siete especies [8]. Son diversas las investigaciones en relación al potencial biológico de especies pertenecientes al género *Ficus*, entre las que destacan: actividad hipoglicémica [9], antiinflamatoria [10], hipolipidémica [11], antiviral [12], antibacteriana [13], anticonvulsivante [14], citotóxica [15], gastroprotectora [16] y hepatoprotectora [17], entre otras. Diferentes partes de *F. carica*, *F. benghalensis*, *F. pachyrhachis*, *F. salicifolia*, *F. glomerata*, *F. insipida*, *F. maxima*, *F. aurantiaca* y *F. obtusifolia* se emplean contra neoplasias e inflamaciones en la etnomedicina moderna de países como: Japón, Irán, India, Italia, Francia, Estados Unidos, Turquía, Brasil, Honduras, México y Perú [18].

En el presente estudio se realizó un tamizaje fitoquímico preliminar y se evaluó la actividad antiinflamatoria *in vivo* de extractos de diferentes polaridades de hojas, tallos y frutos de *Ficus maitin* procedente del estado Mérida-Venezuela, como parte de una estrategia dirigida a aportar nuevos conocimientos sobre esta especie de presencia muy notable en el estado Mérida, y de la cual no se conoce ningún aspecto de la fitoquímica y actividad biológica que pudiera presentar. Hasta el momento solo existen reportes de su descripción botánica y de su habilidad para crecer de modo epífita y en el suelo [19].

MATERIAL Y MÉTODOS

Recolección del material vegetal. La especie *F. maitin* fue recolectada en la vía que conduce a la Mesa de Los Indios, carretera Panamericana vía Jaji (8°34'22"N y 65°17'49"O), Municipio Campo Elías, Parroquia La Mesa, Estado Mérida, Venezuela. Se preparó un *Voucher specimen* el cual se depositó en el Herbario MERF "Luis Ruiz Terán" de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes, bajo el código DV-04. La determinación botánica de la especie fue confirmada por el Dr. Pablo Meléndez. El material vegetal fue seleccionado y separado en sus partes (hojas, tallos y frutos).

Obtención de los extractos. Las hojas y tallos se secaron al aire y seguidamente se pulverizaron en un molino mecánico. El material vegetal, 620 g de hojas y 440 g de tallos fue extraído por separado y fraccionadamente por maceración a temperatura ambiente con solventes de polaridad creciente: hexano, diclorometano y metanol, hasta agotar el material vegetal. Así como también, se prepararon extractos acuosos a temperatura ambiente (maceración por 24 horas) y en caliente (ebullición por 10 minutos) de las hojas, partiendo del material vegetal fresco (50 g para cada caso). Los solventes se evaporaron hasta sequedad al vacío, obteniéndose de las hojas: extracto hexánico (15,62 g; 2,52 %), extracto diclorometánico (4,98 g; 0,80 %), extracto metanólico (63,43 g; 10,23 %), extracto acuoso a temperatura ambiente (0,85 g; 1,7 %) y extracto acuoso en caliente (0,88 g; 1,8 %). En el caso de los tallos se obtuvo: extracto hexánico (1,76 g; 0,4 %), extracto diclorometánico (2,59 g; 0,59 %) y extracto metanólico (17,83 g; 4,05 %). Los frutos frescos maduros (960 g) fueron sometidos a maceración a temperatura ambiente con diclorometano y metanol en orden creciente de polaridad. Las disoluciones procedentes de las dos extracciones fueron filtradas y concentradas al vacío en un rotavapor a temperatura no mayor a 40 °C, obteniéndose los extractos diclorometánico (4,33 g; 0,45 %) y metanólico (21,13 g; 2,20 %). Por otra parte, 28 g de los frutos maduros fueron extraídos directamente con etanol durante 48 horas, luego se filtró y la solución obtenida se concentró en un rotavapor para obtener el extracto etanólico de los frutos maduros (0,28 g; 1 %).

Tamizaje fitoquímico preliminar. A los extractos obtenidos a partir de cada solvente se les realizaron los ensayos correspondientes, con el objetivo de determinar cualitativamente grupos o familias de metabolitos secundarios como: alcaloides (Wagner, Mayer, Dragendorff), triterpenos/esteroides (Salkowski, Rosenthaler, Lieberman), quinonas/antraquinonas (NH₄OH, H₂SO₄, Borntraeger) [20], glucósidos car-

diotónicos (NaOH, Keller-Killiani, Legal), saponinas (altura de la espuma, prueba de bicarbonato) [21], flavonoides (Shinoda, Pew's, NaOH), carbohidratos (Molisch, Fehling) [22], taninos, compuestos fenólicos en general (FeCl_3) y cumarinas (NH_4OH , prueba de KOH) [23].

Actividad antiinflamatoria. Se emplearon dos modelos *in vivo* de inflamación aguda en ratones BIOU: NMRI.

Edema auricular inducido por xilol. Se realizó según el modelo descrito por Kuo [24] y el protocolo CEBIOULA/082 aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Los Andes. Se emplearon grupos de cinco animales, ratones machos BIOU-NMRI entre 20 y 30 g aproximadamente, criados y mantenidos en condiciones estándares de fotoperiodo (12 horas luz/ 12 horas oscuridad), temperatura ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), humedad ambiental controlada y suministro de aire filtrado, agua y comida *ad libitum*. Los animales fueron divididos en los siguientes grupos experimentales: 1. control-1 (solución fisiológica 0,9 % a 7 mL/Kg); 2. control-2 (tween 80 al 7 % en solución fisiológica, 7 mL/Kg); 3. Dexametasona® (1 mg/Kg); 4. Diclofenac sódico® (25 mg/Kg); 5. Ketoprofeno® (10 mg/Kg); 6. extracto (50 mg/Kg); 7. extracto (100 mg/Kg); 8. extracto (200 mg/Kg). Todas las sustancias fueron administradas por vía intramuscular en la pata derecha. Media hora después de la administración de cada uno de los tratamientos, se aplicó con una micropipeta en la superficie interna de la oreja derecha 20 μL de xilol, el cual fue utilizado como agente irritante inductor de la inflamación aguda. Transcurridas tres horas después de aplicar el xilol, se sacrificaron los animales por dislocación cervical y con un molde se cortaron secciones circulares (6 mm) de ambas orejas, las cuales se pesaron en balanza analítica. Posteriormente, se determinó la intensidad del edema en oreja (EO), por la diferencia de peso entre la oreja derecha e izquierda. Finalmente, se calculó el % de inflamación (% I) y el % de inhibición de la inflamación (% Inh), mediante las siguientes fórmulas:

$$\% I = \text{EOgt} \times 100 / \text{EOgc}$$

Donde:

EOgt= grado del edema en el grupo tratado con extractos

EOgc= grado del edema en el grupo control (vehículo)

$$\% \text{ Inh} = 100 - \% I.$$

Edema podal inducido por carragenina. Se realizó siguiendo el modelo descrito por Winter [25] y modificado por Sugishita [26] según protocolo CEBIOULA/084 aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Los Andes. Se utilizaron grupos de cinco animales, ratones machos BIOU-NMRI entre 20 y 30 g aproximadamente, criados y mantenidos en condiciones estándares de fotoperiodo (12 horas luz/ 12 horas oscuridad), temperatura ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), humedad ambiental controlada y suministro de aire filtrado, agua y comida *ad libitum*. Los animales fueron divididos en los siguientes grupos experimentales: 1. control-1 (solución fisiológica 0,9 % a 7 mL/Kg); 2. control-2 (tween 80 al 7 % en solución fisiológica, 7 mL/Kg); 3. Dexametasona® (1 mg/Kg); 4. Diclofenac sódico® (25 mg/Kg); 5. Ketoprofeno® (10 mg/Kg);

6. extracto (50 mg/Kg); 7. extracto (100 mg/Kg); 8. extracto (200 mg/Kg). Todas las sustancias fueron administradas por vía intramuscular en la pata derecha. Después de media hora de ser administrados todos los tratamientos, se suministró 0,1 mL de carragenina al 1 % m/v en solución salina mediante inyección subcutánea en la aponeurosis plantar trasera derecha del ratón, y en la pata izquierda trasera solución salina. Luego, se midió el espesor de las patas traseras con un vernier digital (marca Run VR02) automático a las 1, 3 y 5 horas. Se cuantificó el edema como resultado de la diferencia entre el espesor de la pata derecha y la pata izquierda, y se calculó el % de inflamación (% I) y el % de inhibición de la inflamación (% Inh), según las fórmulas anteriormente descritas.

Análisis estadístico. Todos los resultados se expresaron como la media \pm la desviación estándar. Las diferencias entre los grupos experimentales fueron estudiadas utilizando análisis de varianza de una vía (One way ANOVA) seguido de la prueba de Tukey para comparaciones múltiples y la prueba *t* de Student para muestras independientes. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para los análisis estadísticos se emplearon los programas Excel (Microsoft) y SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tamizaje fitoquímico preliminar. En la Tabla 1 se presentan los resultados del tamizaje fitoquímico realizado a los extractos de diferentes polaridades de las hojas, tallos y frutos de *F. maitin*, notándose variedad de metabolitos secundarios, entre los que destacan glicósidos, glicósidos cardiotónicos, triterpenos y esteroides. Es importante resaltar, que sobre la especie en estudio no existen reportes previos de la composición química; sin embargo, los resultados obtenidos coinciden con lo informado para otras especies del género. La presencia de glicósidos ha sido previamente demostrada en las hojas de *F. exasperata* [27] y en los frutos de *F. glomerata* [28]. Glicósidos cardiotónicos han sido detectados en el extracto etanólico de las hojas de *F. exasperata* [29]; así como, triterpenos y esteroides se han reportado para el extracto etanólico de las hojas de *F. cyathistipula* [30]. En los extractos acuosos de las hojas se encontró abundante presencia de cumarinas, lo cual coincide con el hecho de que del género *Ficus* se han aislado 27 de las 59 cumarinas reportadas para la familia Moraceae, y 20 de ellas son exclusivas del género [31]. En los extractos de las hojas es notable la ausencia de alcaloides y saponinas, hallazgos similares se reportaron para las hojas de *F. platypoda* y *F. lyrata* [32]. Solo en el extracto metanólico de los tallos se encontraron alcaloides, este hecho concuerda con el tamizaje fitoquímico de los tallos de *F. religiosa* [33]. Así mismo, en las hojas es evidente la ausencia de carbohidratos, observación que es contraria a lo reportado en la literatura para el género; Awad y colaboradores, en el año 2012 informaron la presencia abundante de carbohidratos en los extractos polares de las hojas de *F. microcarpa*, *F. religiosa* y *F. mysorensis* [34].

TABLA 1
Tamizaje fitoquímico de los extractos de hojas, tallos y frutos de *F. maitin*

Metabolito secundario	Ensayo	Hojas					Tallos			Frutos		
		H	D	M	AC	AF	H	D	M	D	M	E
Alcaloides	Wagner	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	Mayer	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	Dragendorff	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
Glicósidos	NaOH	-	++	+++	+++	+++	-	+	+++	+	+++	+++
Glicósidos cardiotónicos	Keller-Kiliani	+++	-	+	++	++	+++	++	+++	+++	++	+++
	Legal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flavonoides	Shinoda	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	Pew's	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+
	NaOH	-	-	+++	++	++	-	-	+++	-	+++	-
Taninos y compuestos fenólicos en general	Gelatina 1%	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gelatina 1 % - sal 10%	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	FeCl ₃ 10 %	-	-	++	-	-	-	-	++	-	+	-
	K ₃ Fe(CN) ₆ 1 %	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
Triterpenos/ esteroides	Salkowski	+++	-	+	+	+	+	+++	+	+++	+	++
	Rosenthaler	-	-	-	-	++	-	-	+	-	+	+
	Lieberman Bouchard	+	++	+	-	+	+	+++	++	+++	++	++
Saponinas	Altura de la espuma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NaHCO ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinonas/ antraquinonas	NH ₄ OH	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	H ₂ SO ₄	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Borntrager	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cumarinas	NH ₄ OH	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-
	NaOH	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-
Carbohidratos	Molisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++
	Fehling	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++

Tamizaje fitoquímico de los extractos de hojas, tallos y frutos de *F. maitin*

- Ausente, + escaso, ++ moderado, +++ abundante

H: hexano, D: diclorometano, M: metanol, AC: agua caliente, AF: agua a temperatura ambiente, E: etanol

Actividad antiinflamatoria. Algunas especies del género *Ficus* se utilizan en la medicina popular de diversas partes del mundo por sus propiedades antiinflamatorias, encontrándose reportes que validan este uso en las especies *F. carica* [35], *F. racemosa* [36], *F. pumila* [37] y *F. pungens* [38], entre otros.

Edema auricular inducido por xilol. El agente irritante empleado fue el xilol, que provoca una inflamación de origen neurogénico [39]. Este tipo de inflamación se encuentra asociada a la sustancia P, la cual es liberada por el cerebro medio (mesencéfalo) en respuesta al agente agresor, y esto facilita la neurotransmisión dopaminérgica de las neuronas

sensoriales [40], con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios como histamina, serotonina, bradiquinina y prostaglandinas, las cuales originan vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar [41]. La inflamación generada por este método, es inhibida por antiinflamatorios esteroideos que inhiben la fosfolipasa A2 [42] y en menor grado por los antiinflamatorios no esteroideos [43]. En los resultados (Tabla 2) se observa que todos los extractos a las dosis ensayadas redujeron significativamente el edema con respecto al control negativo (p<0,05). El extracto acuoso de las hojas a temperatura ambiente (200 mg/Kg), exhibió la mayor actividad antiinflamatoria (91,57 %), el efecto es dosis dependiente y comparable (p>0,05) al Diclofenac sódico®

(25 mg/Kg) y al Ketoprofeno® (10 mg/Kg) empleados como drogas de referencia. En segundo lugar se ubica el extracto diclorometánico de las hojas a dosis de 200 mg/Kg (81,52 %) (Fig.1).

El análisis de los resultados deja en evidencia que contrario a lo que reporta la bibliografía, los fármacos de referencia de naturaleza no esteroidea (Diclofenac sódico® y Ketoprofeno®) presentan mayor efecto antiinflamatorio que la Dexametasona®. En cuanto a los demás órganos de la planta ensayados, los extractos metanólicos de los tallos y de los frutos a dosis de 200 mg/Kg exhibieron los mejores efectos, con 57,86 y 64,02 % de inhibición, respectivamente. El análisis estadístico (ANOVA de una vía, $p > 0,05$) demostró que en el extracto metanólico de las hojas y diclorometánico de los tallos, el efecto antiinflamatorio es independiente de la dosis.

TABLA 2

Actividad antiinflamatoria sobre el edema auricular inducido por xilol en ratones

BIO:NMRI de los extractos de hojas, tallos y frutos de *F. maitin*

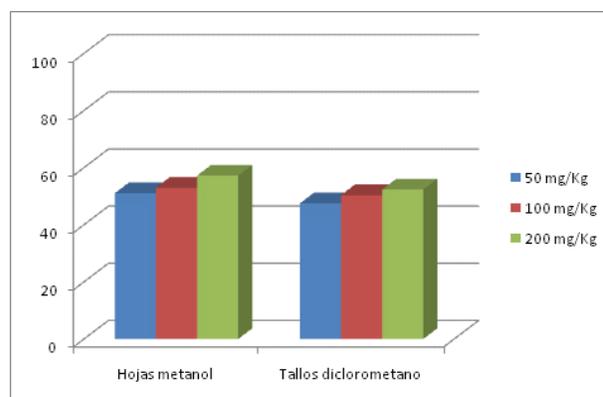
Tratamiento	Dosis (mg/Kg)	% de inhibición	
Hojas	D	50	67,91 ± 3,12
		100	73,74 ± 3,51
		200	81,52 ± 1,85
	M	50	51,06 ± 2,11
		100	53,00 ± 4,13
		200	57,21 ± 1,85
	AF	50	58,83 ± 3,90
		100	74,72 ± 2,46
		200	91,57 ± 4,64
	AC	50	19,61 ± 1,85
		100	26,42 ± 2,95
		200	56,56 ± 3,87
Tallos	D	50	47,49 ± 5,45
		100	50,41 ± 1,85
		200	52,35 ± 1,85
	M	50	33,23 ± 3,12
		100	55,92 ± 3,12
		200	57,86 ± 2,56
Frutos	D	50	35,49 ± 2,66
		100	45,22 ± 3,70
		200	55,59 ± 3,73
	M	50	31,93 ± 2,56
		100	54,62 ± 2,56
		200	64,02 ± 3,12
	E	50	40,35 ± 2,11
		100	42,63 ± 5,91
		200	59,16 ± 4,50
Dexametasona® 1 mg/Kg		57,97 ± 5,27	
Diclofenac sódico® 25 mg/Kg		92,15 ± 4,79	
Ketoprofeno® 10 mg/Kg		94,46 ± 6,66	

D: diclorometano, M: metanol, AF: agua a temperatura ambiente, AC: agua caliente, E: etanol

Los datos se presentan como la media ± DS (n=5)

Fig.1 Efecto antiinflamatorio sobre el edema auricular inducido por xilol de los extractos metanólico y diclorometánico de las hojas de *F. maitin*.

Edema podal inducido por carragenina. El modelo de edema podal inducido por carragenina es comúnmente utilizado en el desarrollo de antiinflamatorios no esteroideos y de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). El aumento de la COX-2 incrementa la producción de prostanglandina E2 en el sistema nervioso central y esto contribuye a la gravedad de la respuesta inflamatoria en este modelo [44]. La producción de COX-2 se incrementa en la medula espinal y en otras regiones del sistema nervioso central, luego de la inyección de carragenina [45]. Esta es un polisacárido de alto peso molecular (hidrocoloide) que se extrae de algas marinas rojas de los géneros *Gigartia*, *Hypnea*, *Eucheuma*, *Chondrus* y *Iridaea*; y que se ubica en la pared de las células y en la matriz intercelular del tejido de las algas [46]. Se prefiere la carragenina entre otros irritantes porque el edema que produce está menos modificado por factores ajenos a los propiamente característicos de la inflamación, ya que hasta el momento no se han reportado efectos sistémicos, y además porque la actividad antiinflamatoria de este test guarda una buena correlación con la actividad antiinflamatoria en clínica [47]. Este método se basa en el principio de que la inyección subcutánea de carragenina es capaz de activar la liberación de diversos mediadores de la inflamación. El edema inducido con carragenina es un evento bifásico, la primera fase se inicia inmediatamente luego de la inyección y tiene una duración aproximada de 2 horas. Esta primera fase se origina debido a la liberación de histamina, serotonina y cininas. La segunda fase se inicia pasada las 2 horas y tiene una duración de 3-5 horas y se atribuye a la liberación de prostaglandinas, proteasas y lisosomas. El máximo efecto se presenta aproximadamente a las 3 horas de la inyección de carragenina [48]. La inyección subcutánea de carragenina produce inflamación debido a la extravasación de plasma y neutrófilos, incremento de agua en los tejidos y la exudación de proteínas del plasma; todo esto producto del metabolismo del ácido araquidónico [49]. En la Tabla 3 se presentan los resultados, cabe destacar que todos los extractos a las dosis ensayadas redujeron significativamente el edema con respecto al control negativo ($p < 0,05$). Los resultados muestran (Tabla 3) que el extracto metanólico de las hojas a 50 mg/Kg exhibió el mayor porcentaje de inhibición (86,67 %) en la tercera hora del ensayo, el efecto es comparable al de la Dexametasona®. En segundo y tercer lugar de actividad antiinflamatoria, se ubican el extracto



acuoso en caliente de las hojas a 100 mg/Kg en la primera hora del ensayo y el extracto metanólico de los tallos a 50 mg/Kg en la primera hora del ensayo, con valores de inhibición de 82,59 y 82,08%, respectivamente. Debido a que el extracto metanólico de las hojas inhibió significativamente el edema de pata inducido por carragenina en la segunda fase, el mecanismo de acción podría relacionarse con una posible inhibición de la síntesis de COX-2. Este efecto es similar al producido por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el Diclofenac sódico® y el Ketoprofeno®, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, que cataliza la síntesis de endoperóxidos cíclicos, importantes en la formación de prostaglandinas.

La presencia en los extractos de glicósidos, flavonoides, cumarinas, triterpenos y esteroides puede contribuir a la actividad antiinflamatoria. Se ha reportado para otras especies del género *Ficus* la presencia de flavonoides con actividad antiinflamatoria, tal es el caso de la mucusioflavona A obtenida de los frutos de *F. mucosa* la cual inhibió la β-glucuronidasa que es considerada una enzima proinflamatoria [50]. Así mismo, algunos terpenoides obtenidos de las plantas han presentado buena actividad antiinflamatoria [51] y numerosos informes de investigación han señalado el núcleo cumarínico como un potencial candidato para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios [52].

TABLA 3

Actividad antiinflamatoria sobre el edema podal inducido por carragenina en ratones BIO:NMRI de los extractos de hojas, tallos y frutos de *F. maitin*

Tratamiento Dosis (mg/Kg)			In	3h	5h
Hojas	D	50	47,27 ± 1,27	9,15 ± 5,34	2,84 ± 1,13
		100	21,84 ± 5,35	10,73 ± 4,59	5,01 ± 3,75
		200	50,69 ± 6,37	46,44 ± 3,25	21,52 ± 6,27
	M	50	69,80 ± 6,14	86,67 ± 5,44	49,12 ± 4,13
		100	53,93 ± 6,39	46,67 ± 5,20	37,48 ± 6,30
		200	66,89 ± 5,24	32,66 ± 6,71	28,28 ± 3,94
	AF	50	75,43 ± 4,41	58,87 ± 5,90	52,64 ± 6,20
		100	65,02 ± 6,75	49,83 ± 6,47	57,78 ± 5,10
		200	53,07 ± 4,94	43,95 ± 6,06	51,29 ± 4,78
	AC	50	79,01 ± 6,40	52,77 ± 5,73	51,01 ± 5,69
		100	82,59 ± 5,74	46,89 ± 3,99	59,13 ± 6,16
		200	59,56 ± 6,34	61,13 ± 5,79	56,43 ± 6,52
Tallos	D	50	58,36 ± 5,17	16,15 ± 4,33	4,74 ± 1,54
		100	28,84 ± 2,46	14,57 ± 3,25	3,38 ± 1,54
		200	73,21 ± 4,96	14,57 ± 6,90	9,61 ± 4,42
	M	50	82,08 ± 4,98	52,09 ± 6,06	45,06 ± 6,24
		100	77,30 ± 6,57	46,44 ± 6,71	56,97 ± 6,30
		200	63,48 ± 6,02	58,42 ± 6,26	58,05 ± 6,70
Frutos	D	50	58,87 ± 6,70	34,24 ± 6,05	15,56 ± 5,38
		100	71,16 ± 5,34	48,47 ± 5,68	46,41 ± 4,12
		200	70,31 ± 2,66	46,44 ± 5,57	56,16 ± 3,11
	M	50	73,04 ± 6,65	64,07 ± 5,84	30,45 ± 6,67
		100	68,77 ± 6,60	55,93 ± 5,05	30,18 ± 7,93
		200	79,01 ± 5,71	64,75 ± 4,75	58,86 ± 6,10
	E	50	76,62 ± 5,61	62,26 ± 7,04	61,84 ± 7,25
		100	69,45 ± 7,76	52,77 ± 5,62	73,21 ± 5,28
		200	63,14 ± 7,92	52,99 ± 7,69	41,00 ± 6,67
Dexametasona 1 mg/Kg			63,31 ± 6,85	84,86 ± 5,90	59,13 ± 6,73
Diclofenac 25 mg/Kg			75,77 ± 6,89	62,71 ± 4,15	7,44 ± 2,05
Ketoprofeno 10 mg/Kg			79,86 ± 7,03	60,90 ± 5,63	33,42 ± 2,60

D: diclorometano, M: metanol, AF: agua a temperatura ambiente, AC: agua caliente, E: etanol
 Los datos se presentan como la media ± DS (n=5)

CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que el extracto acuoso a temperatura ambiente (200 mg/Kg) y el extracto metanólico de las hojas (50 mg/Kg) poseen un buen efecto antiinflamatorio en los modelos de inflamación aguda: edema auricular inducido por xilol y edema podal inducido por carragenina, que no ha sido previamente informado para esta especie. Esta planta podría ser una potencial fuente de nuevos fármacos antiinflamatorios, sin embargo, es necesario realizar estudios fitoquímicos y farmacológicos más detallados para identificar el principio activo responsable de la actividad y establecer el mecanismo de acción.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el financiamiento otorgado a través del proyecto FA-576-15-08-B del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico, y de las Artes, Universidad de Los Andes, Mérida. Así como, al personal del Bioterio de la Universidad de Los Andes por su apoyo en la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS

- [1] Datwyler S, Weiblen G. On the origin of the fig: phylogenetic relationships of Moraceae from ndhF sequences. *Am J Bot.* 2004; 91(5): 767-777.
- [2] Durán-Ramírez C, Fonseca-Juárez R, Ibarra-Manríquez G. Estudio florístico de *Ficus* (Moraceae) en el estado de Guerrero, México. 2010; 81(2):239-262.
- [3] Berg C. Classification and distribution of *Ficus*. *Experientia.* 1989; 45(7): 605-611.
- [4] Hokche O, Berry P, Huber O. Nuevo catálogo de la flora vascular de Venezuela. Caracas: Fundación Instituto Botánico de Venezuela. 2008.
- [5] Parra J. Anatomía del xilema secundario en seis especies de *Ficus* L. (Moraceae) en la ciudad de Mérida, Venezuela. *Acta Bot Venez.* 2014; 37(2): 165-176.
- [6] Berg C, Simonis J. Moraceae. En: Riina R. Flora de Venezuela. Caracas: Fundación Instituto de Venezuela "Dr. Tobías Laser"; 2000. p. 161.
- [7] Lansky E, Paavilainen H. Figs the genus *Ficus*. Boca Ratón. Tylor and Francis Group, LLC; 2011.
- [8] Swain L, Downum K. Phototoxic metabolites of tropical plants. En: Hedin P. Naturally Occurring Pest Bioregulators. USA: American Chemical Society; 1991. p. 361.
- [9] Gayathri M, Kannabiran K. The effects of oral administration of an aqueous extract of *Ficus bengalensis* stem bark on some hematological and biochemical parameters in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Turk J Biol.* 2009; 33: 9-13.
- [10] Hyo W, Hey Y, Chau V, Young H, Yong-Ki P. Methanol extract of *Ficus* leaf inhibits the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in LPS-stimulated microglia via the MAPK pathway. *Phytother Res.* 2008; 22: 1064-1069.
- [11] Awad N, Seida A, Hamed M, Elbatany M. Hypolipidaemic and antioxidant activities of *Ficus microcarpa* (L.) in hypercholesterolemic rats. *Nat Prod Res.* 2011; 25(12): 1202-1207.
- [12] Ghosh M, Civra A, Rittà M, Cagno V, Mavuduru S, Awasthi P, Lembo D, Donalisio M. *Ficus religiosa* L. bark extracts inhibit infection by herpes simplex virus type 2 *in vitro*. *Arch Virol.* 2016; 161(12): 3509-3514.
- [13] Imran M, Rasool N, Rizwan K, Zubair M, Riaz M, Zia-Ul-Haq M, Rana U, Nafady A, Jaafar H. Chemical composition and biological studies of *Ficus benjamina*. *Chem Cent J.* 2014; 8(12): 1-10.
- [14] Singh D, Mishra A, Goel R. Effect of saponin fraction from *Ficus religiosa* on memory deficit, and behavioral and biochemical impairments in pentylenetetrazol kindled mice. *Epilepsy Behav.* 2013; 27(1): 206-211.
- [15] Choudhari A, Suryavanshi S, Kaul-Ghanekar R. The aqueous extract of *Ficus religiosa* induces cell cycle arrest in human cervical cancer cell lines SiHa (HPV-16 positive) and apoptosis in HeLa (HPV-18 Positive). *Plos One.* 2013; 8(7): 1-10.
- [16] Rao C, Verma A, Vijayakumar M, Rastogi S. Gastroprotective effect of standardized extract of *Ficus glomerata* fruit on experimental gastric ulcers in rats. *J Ethnopharmacol.* 2008; 115(2): 323-326.
- [17] Donfack J, Simo C, Ngameni B, Tchana A, Kerr P, Finzi P, Vidari G, Giardina S, Buonocore D, Ngadjui B, Moundipa P, Marzatico F. Antihepatotoxic and antioxidant activities of metanol extract and isolated compounds from *Ficus chlamydocarpa*. *Nat Prod Commun.* 2010; 5(10): 1607-1612.
- [18] Lansky E, Paavilainen H, Pawlus A, Newman R. *Ficus* spp (fig.): Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. *J Ethnopharmacol.* 2008; 119(2):195-213.
- [19] Chaves L, Bianchi G, Skwierinski R. Morfortipos y germinación de semillas del Maitin, *Ficus maitin* (Moraceae). *Biotropica.* 2007; 39(4): 546-548.
- [20] Domínguez X. Métodos de Investigación Fitoquímica. México: Editorial Limusa, S.A; 1979.
- [21] Shyamala-Gowri S, Vasantha K. Phytochemical screening and antibacterial activity of *Syzygium cumini* (L.) (Myrtaceae) leaves extracts. *Int J Pharm Tech Res.* 2010; 2(2): 1569-1573.
- [22] Shaibu M, Saka S, Alhaji I, Abba K, Shuaibu A, Ibrahim A. Preliminary phytochemical and elemental analysis of aqueous and fractionated pod extracts of *Acacia nilotica* (Thorn mimosa). *Vet Res Forum.* 2014; 5(2): 95-100.
- [23] Orantes S. Tamizaje fitoquímico de la especie vegetal guatemalteca *Quararibea yunckeri* Standley Subsp. *izabalensis* W.S. Alverson ex Véliz (Bombacaceae) [Tesis de Licenciatura en Química]. Facultad de Ciencias Química y Farmacia. Universidad San Carlos de Guatemala, Guatemala; 2008.
- [24] Kou J, Ni Y, Li N, Wang J, Liu L, Jiang Z. Analgesic and anti-inflammatory activities of total extract and individual fractions of Chinese medicinal ants *Polyrhachis lamellidens*. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28(1): 176-180.
- [25] Winter C, Risley E, Nuss G. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drug. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962; 111: 544-547.
- [26] Sugishita E, Amagaya S, Ogihara Y. Anti-

inflammatory testing. *J Pharm Dyn.* 1981; 4(8): 565-575.

[27] Nworu C, Nwuke H, Akah P, Okoye F, Esimone C. Extracts of *Ficus exasperata* leaf inhibit topical and systemic inflammation in rodents and suppress LPS-induced expression of mediators of inflammation in macrophages. *J Immunotoxicol.* 2013; 10(3): 302-310.

[28] Heroor S, Beknal A, Mahurkar N. Immunomodulatory activity of methanolic extracts of fruits and bark of *Ficus glomerata* Roxb in mice and on human neutrophils. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45(2): 130-135.

[29] Conrad O, Uche A. Assessment of *in vivo* antioxidant properties of *Dacryodes edulis* and *Ficus exasperata* as anti-malaria plants. *Asian Pac J Trop Dis.* 2013; 3(4): 294-300.

[30] El-Sakhawy F, Kassem H, Abou-Hussein D, El-Gayed S, Mostafa M, Ahmed R. Phytochemical investigation of the bioactive extracts of the leaves of *Ficus cyathistipula* Warb. *Z Naturforsch C.* 2016; 71(5-6): 141-154.

[31] Luz R, Vieira I, Braz-Filho R, Moreira V. ¹³C-NMR Data from coumarins from Moraceae Family. *Am J Analyt Chem.* 2015; 6(11): 851-866.

[32] El-Kashoury E, Hetta M, Yassin N, Hassan H, El-Awdan S, Afifi N. Comparative DNA profiling, phytochemical investigation, and biological evaluation of two *Ficus* species growing in Egypt. *Phcog Res.* 2013; 5(4): 291-299.

[33] Manorenjitha M, Norita A, Norhisham S, Asmawi M. GC-MS analysis of bioactive components of *Ficus religiosa* (Linn.) Stem. *Int J Pharm Bio Sci.* 2013; 4(2): 99-103.

[34] Awad N, Hamed M, Seida A, Elbatanonya M. Efficacy of *Ficus* spp. On renal injury induced by hypercholesterolaemia. *Nat Prod Res.* 2012; 26(16): 1561-1564.

[35] Gilani A, Mehmood M, Janbaz K, Khan A, Saeed S. Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *J Ethnopharmacol.* 2008; 119(1): 1-5.

[36] Mandal S, Maity T, Das J, Saba B, Pal M. Anti-inflammatory evaluation of *Ficus racemosa* Linn. leaf extract. *J Ethnopharm.* 2000; 72(1-2): 87-92.

[37] Kitajima J, Kimizuka K, Tanaka Y. Three new sesquiterpenoid glucosides of *Ficus pumila* fruit. *Chem Pharm Bull.* 2000; 48(1): 77-80.

[38] Prescott T, Briggs M, Kiapranis R, Simmonds M. Medicinal plants of Papua New Guinea's Miu speaking population and a focus on their use of plant-slaked lime mixtures. *J Ethnopharmacol.* 2015; 174: 217-223.

[39] Gómez H, González K, Domingo J. Actividad antiinflamatoria de productos naturales. *Blacpma.* 2011; 10(3): 182-217.

[40] Eddouks M, Chattopadhyay D, Zeggwagh N. Animal models as tools to investigate antidiabetic and anti-inflammatory plants. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 142087: 1-14.

[41] Li Y, Xian Y, Ip S, Su Z, Su J, He J, Xie Q, Lai X, Lin Z. Antiinflammatory activity of patchouli alcohol isolated from *Pogostemonis Herba* in animal models. *Fitoterapia.* 2011; 82(8): 1295-1301.

[42] Sofidiya M, Imeh E, Ezeani Ch, Aigbe F, Akindele A. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Alafia barteri*. *Rev Bras Farma.* 2014; 24(3): 348-354.

[43] Vetrivelvan S, Subasini U, Velmurugan C, Muthuramu T, Jothi S. Anti-inflammatory activity of *Cucumis sativus* seed in carrageenan and xylene induced edema model using albino wistar rats. *Int J Biopharm.* 2013; 4(1): 34-37.

[44] Jong-Heon W, Ho-Taek I, Yang Hee K, Kyung-Jin Y, Hee-Juhn P, Jong-Won C, Kyung-Tae L. Anti-inflammatory effect of buddlejasaponin IV through the inhibition of iNOS and COX-2 expression in RAW 264.7 macrophages via the NF-κB inactivation. *Br J Pharmacol.* 2006; 148(2): 216-225.

[45] Ichitani Y, Shi T, Haeggstrom J, Samuelsson B, Hökfelt T. Increased levels of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord after peripheral inflammation: an *in situ* hybridization study. *Neuro Report.* 1997; 8(13): 2949-2952.

[46] Tobacman J. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(10): 983-994.

[47] Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED). Manual de técnicas de investigación, programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo, subprograma X. Química fina Farmacéutica proyecto X-1. Búsqueda de principios bioactivos en plantas medicinales de la región. Bogotá, Colombia; 1995. p. 81.

[48] Chakraborty A, Devi R, Rita S, Sharatchandra K, Singh T. Preliminary studies on antiinflammatory and analgesic activities of *Spilanthes acmella* in experimental animal models. *Indian J Pharmacol.* 2004; 36(3): 148-150.

[49] Shivraj H, Se W. Optimized methods for *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory assays and its application in herbal and synthetic drug analysis. *Min Rev Med Chem.* 2013; 13(1): 95-100.

[50] Bankeu J, Khayala R, Lenta B, Nougoué D, Ngouela S, Mustafa S, Asaad K, Choudhary M, Prigge S, Hasanov R, Nkengfack A, Tsamo E, Ali M. Isoflavone dimers and other bioactive constituents from the figs of *Ficus mucoso*. *J Nat Prod.* 2011; 74(6): 1370-1378.

[51] Rocha C, Vilela F, Santa-Cecília F, Cavalcante G, Vilegas W, Giusti-Paiva A, Santos M. Oleanane-type triterpenoid: an anti-inflammatory compound of the roots *Arrabidaea brachypoda*. *Rev Bras Farmacogn.* 2015; 25(3): 228-232.

[52] Bansal Y, Sethi P, Bansal G. Coumarin: a potential nucleus for anti-inflammatory molecules. *Med Chem Res.* 2013; 22(7): 3049-3060.