

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL EXTRACTO ACUOSO DE *LEPIDIUM VIRGINICUM* L. EN RATA WISTAR

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE AQUEOUS EXTRACT OF *LEPIDIUM VIRGINICUM* L. IN WISTAR RAT

TRABAJO PRESENTADO EN EL EVENTO CNIC PRONAT 2022



Cristian Martínez González ^{a,*} (0000-0003-0885-1339)
Blanca Margarita Martínez Berdeja ^a (0000-0002-6327-0644)
Hortensia Rosales Montellano ^a (0000-0001-5221-7891)

^a Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN Ciudad de México.
*qfi.cristian@gmail.com

Recibido: 22 de octubre de 2022;

Aceptado: 23 de noviembre de 2022;

RESUMEN

Lepidium virginicum L. es una planta herbácea perteneciente a la familia de las Brassicaceae, reconocida desde el México prehispánico y citada a lo largo de la historia por sus propiedades terapéuticas, destacando su efecto antiinflamatorio. El objetivo del presente trabajo fue determinar la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de *Lepidium virginicum* L. a diferentes dosis. Se colectó *Lepidium virginicum* L. en la Ciudad de México, y se preparó el extracto por infusión acuosa, al que se le aplicó el análisis fitoquímico. Se determinó el efecto antiinflamatorio en dos modelos; el primero un modelo de inflamación crónica por el método de implantación de un objeto extraño y el segundo un modelo de inflamación aguda inducida por carragenina, ambos en rata Wistar, se realizó conteo total de leucocitos por cámara de Neubauer y el diferencial por tinción de Wright. La actividad antiinflamatoria en el primer modelo se encontró a las dosis de 200 y 400 mg/kg de peso, los granulomas presentaron disminución de peso estadísticamente significativa y disminuyó el número de leucocitos. En el modelo de carragenina la dosis de 400 mg/kg, inhibió la inflamación de forma constante superando al control negativo (Diclofenaco). Las pruebas fitoquímicas mostraron la presencia de alcaloides, flavonoides, cumarinas y glicósidos cardíacos. Se evaluó el efecto tóxico mediante un estudio histológico de estómago, hígado y riñón, por hematoxilina-eosina, el estudio histológico mostró daño a la dosis de 600 mg/kg de peso, en la mucosa gástrica, mientras a las dosis de 200 y 400 mg/kg se mantuvo el efecto antiinflamatorio sin efectos tóxicos. El estudio demostró que el extracto de *Lepidium virginicum* L. es útil como agente antiinflamatorio y sin efectos tóxicos a nivel de hígado, estómago y riñón a las dosis de 200 y 400 mg/kg de peso.

Palabras claves: Inflamación, extracto acuoso, *Lepidium virginicum* L., diclofenaco.

ABSTRACT

Lepidium virginicum L. is an herbaceous plant belonging to the Brassicaceae family, recognized since pre-Hispanic Mexico and cited throughout history for its therapeutic properties, highlighting its anti-inflammatory effect. The objective of the study was to determine the anti-inflammatory activity of *Lepidium virginicum* L. aqueous extract at different doses. From *Lepidium virginicum* L., collected in Mexico City, the extract was prepared by aqueous infusion, to which the phytochemical analysis was applied. The anti-inflammatory effect was determined in two models; the first, a model of chronic inflammation by implantation of a foreign object and the second one a model of acute inflammation induced by carrageenan, both in Wistar rats, total leukocyte count was performed by Neubauer chamber and differential by Wright's staining. Anti-inflammatory activity was found at 200 and 400 mg/kg in the first model, granulomas showed statistically significant decrease in weight at these doses and the number of leukocytes decreased. In the carrageenan model, the 400 mg/kg dose consistently inhibited inflammation, it exceeded the negative control (Diclofenac). Phytochemical tests showed the presence of alkaloids, flavonoids, coumarins and cardiac glycosides. The toxic effect was evaluated by means of a histological study of stomach, liver and kidney, by hematoxylin-eosin, the histological study showed damage at 600 mg/kg on gastric mucosa, while at doses of 200 and 400 mg/kg there was anti-inflammatory effect without toxic effects. The study showed that *Lepidium virginicum* L. extract is useful as an anti-inflammatory agent and has no toxic effects on the stomach, liver and kidney at doses 200 and 400 mg/kg.

Keywords: Inflammation, aqueous extract, *Lepidium virginicum* L., diclofenac.

INTRODUCCION

Lepidium virginicum L., es una planta herbácea perteneciente a la familia Brassicaceae, conocida comúnmente como lentejilla. Es la especie más común en el Valle de México (Rzedowski y Rzedowski, 2001), se distribuye ampliamente desde Estados Unidos hasta Centroamérica y es considerada nativa de México, de origen Mesoamericano (Rojas, 2010). En México destaca su uso etnobotánico en los estados de Durango, Morelos, Puebla, Oaxaca, Estado de México, Yucatán, Campeche, Chiapas, y Quintana Roo. Empíricamente se le atribuye propiedad antiinflamatoria, reportando su uso para el alivio de dolores musculares, enfermedades periodontales, asma (Waizel y Martínez, 2011). Anteriormente se ha demostrado su actividad antibacteriana, antifúngica y anti- protozoaria (Osuna, 2005), además se han encontrado compuestos químicos de importancia biológica como bencilglucosinolatos, amidas (macamidas).

La inflamación es una respuesta de protección del sistema inmune ante la exposición a agentes infecciosos, estímulos antigénicos o lesiones físicas (González y González, 2019). Actualmente los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) constituyen el grupo de fármacos más frecuentemente prescrito en el mundo para tratar la inflamación y el dolor, cada año se realizan en Estados Unidos más de 70 millones de prescripciones de AINEs, en el Reino Unido su consumo supera la cifra de 20 millones y en España está por encima de los 25 (Sebastián, 2002). La reacción adversa más común de los AINE (con excepción de los COX-2 selectivos) es la gastropatía que se genera debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas gastroprotectoras (PGI₂ y PGE₂), siendo el piroxicam y el diclofenaco los que tienen mayor probabilidad de causar sangrado gastrointestinal; el paracetamol sigue siendo el más noble en cuanto a su riesgo gastrointestinal, si bien ocupa el segundo lugar con relación al daño hepático sólo después de la nimesulida. En el caso de problemas cardiovasculares se ha demostrado la relación de un infarto cerebral y al miocardio con la administración de ibuprofeno y diclofenaco respectivamente (Ríos y Estrada, 2018). En México los AINEs representan el 68% de los medicamentos adquiridos para aliviar cualquier tipo de dolor, sin tomar en cuenta sus reacciones adversas, el Centro Nacional de Farmacovigilancia determinó que poco más de la mitad de éstas (60 %) se clasificaron como leves mientras el resto como graves (De la Luz, 2020).

METODOLOGÍA

Obtención del extracto

Se realizó la colecta de la planta completa de *Lepidium virginicum* L., en el Parque Tezozómoc ubicado en la alcaldía de Azcapotzalco de la CDMX cuya altura es de 2240 msnm y que presenta un clima templado subhúmedo. La planta se recolectó en edad madura, y fue trasladada a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Unidad Zacatenco, para la separación manual de partes deterioradas y el lavado con agua corriente. El secado se llevó a cabo de manera natural a temperatura ambiente y bajo sombra, la molienda se realizó mediante un molino eléctrico. El extracto acuoso se obtuvo mediante una infusión, se colocó 900 gramos de la droga vegetal en 5 litros de agua y se llevó a ebullición, una vez que el disolvente llegó a ebullición se dejó reposar durante 15 minutos más y posteriormente se filtró el extracto al vacío, después se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y se llevó a sequedad.

Ensayo fitoquímico preliminar

Se utilizó parte de la muestra vegetal molida con anterioridad y el extracto obtenido, siguiendo la metodología adecuada (García et al., 2002), se realizaron las siguientes pruebas: identificación de alcaloides, flavonoides, cumarinas, saponinas, glucósidos cardiotónicos, quinonas y taninos.

Animales de estudio

Se emplearon un total de 48 ratas adultas de la cepa Wistar con un peso promedio entre 200 y 250 gramos, se mantuvieron en el Bioterio con temperatura controlada (21 ± 1 °C) con ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, con alimento y agua ad libitum. Los procedimientos realizados en este trabajo se apegaron a la norma NOM-062-ZOO-1999 para el manejo de animales de laboratorio.

Modelo de inflamación crónica

Se distribuyeron los roedores aleatoriamente en 5 lotes de 6 ratas, a cada lote se le administró por vía intragástrica después del proceso quirúrgico los siguientes tratamientos: Vehículo (agua), Diclofenaco (5 mg/Kg) y el extracto acuoso a dosis de 200 mg/Kg, 400 mg/Kg y 600 mg/Kg. Se realizó una adaptación del método propuesto por Jayme et al. (2000). Se hizo la implantación quirúrgica de fragmentos redondos de cartulina de 5mm de diámetro y peso promedio de 16 mg en la región abdominal del cuerpo del roedor, el mismo día se inició el tratamiento correspondiente, el cual duro 7 días para inducir la inflamación crónica (García et al., 2002); en el octavo día se sacrificaron los animales y se procedió a la extracción de granulomas, riñón, hígado y estómago. Los granulomas se pesaron y se restó el peso promedio del fragmento (16mg),

obteniendo el peso final del granuloma (Hernández et al., 2018). Se colectaron las muestras de sangre de los roedores y se realizó el conteo total de leucocitos en cámara de Neubauer.

Procesamiento Histológico

Se realizó la fijación de los tejidos mediante un método químico de inmersión usando como fijador Formaldehído al 10%, se llevó a cabo la deshidratación efectuando cambios de una hora en alcoholes de concentración creciente; etanol 35°, 50°, 70°, 85°, 96° (I, II y III), alcohol absoluto (I, II y III), alcohol Isobutílico (I y II). Se transfirieron las piezas a las sustancias intermediarias, Benzoato de metilo, Celoidina y tolueno, después se colocó en tres parafinas de diferente punto de fusión. Se efectuaron cortes de 6 µm de espesor y se montaron los cortes en portaobjetos, posteriormente se llevó a cabo la tinción con la técnica Hematoxilina-Eosina.

Modelo de inflamación con Carragenina 2%

Se retiró el alimento 12 horas antes del estudio, se distribuyeron los roedores aleatoriamente en 3 lotes de 6 ratas y se administró por vía intragástrica 1 hora antes de la inyección de carragenina los siguientes tratamientos: Solución Salina Isotónica (SSI), Diclofenaco (5 mg/Kg) y el extracto acuoso a una dosis de 400 mg/Kg. A los diez minutos se administró pentobarbital sódico 35 mg/kg, la inflamación aguda fue inducida por inyección de 0.1 mL de carragenina al 2% vía subcutánea en la superficie de la aponeurosis de las patas derechas, mientras en las patas izquierdas se administró 0.1 mL de SSI. El diámetro de la pata inyectada con carragenina y la contralateral fueron determinados con un vernier a los 0, 50, 80, 120 y 180 minutos, el edema formado representó el grado de inflamación.

Análisis estadístico

Para la evaluación farmacológica del modelo de inflamación crónica, aguda y el conteo total de leucocitos los resultados se expresaron como la media ± el error estándar de la media. Se utilizó un ANOVA unifactorial y la prueba post-hoc Student-Newman-Keuls para determinar las diferencias entre las medias de los grupos testigos, así como tratados. Se consideró una diferencia significativa cuando $P < 0.05$. Los datos fueron procesados utilizando el programa estadístico GraphPad Prism versión 5.0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de las pruebas preliminares se muestran en la tabla 1, el extracto de *Lepidium virginicum* L. dio positivo a la mayoría de las pruebas para alcaloides, lo cual indica que contiene una cantidad importante de estos metabolitos, corroborando lo reportado anteriormente en la literatura (Ávila y Saavedra, 2011). También se detectó la presencia de flavonoides, cumarinas y glucósidos cardiotónicos estos últimos no reportados con anterioridad; se propone que puede tratarse de un resultado falso positivo, correspondiente a la presencia de sesquiterpenlactonas cuya estructura química es similar por la presencia del anillo de lactona ya que en el ensayo biológico el extracto no provocó la muerte de los roedores que correspondería a la acción de los glucósidos cardiotónicos (Kuklinski, 2000).

Tabla 1. Resultados de las pruebas preliminares del extracto de *Lepidium virginicum* L.

Metabolito secundario	Prueba	Resultado
Alcaloides	Dragendorff	+
	Mayer	+
	Ac. Silicontungstico	+
	Sonnenschain	+
Flavonoides	Shinoda	+
	NaOH 10%	+
Cumarinas	Erlich	+
Glucósidos cardiotónicos	Baljet	+

En la figura 1, se muestra el peso promedio del granuloma para cada tratamiento, el control negativo (diclofenaco a 5mg/kg) demostró una disminución significativa del peso del granuloma (0.1281 ± 0.042 g) en comparación con el control positivo (0.3283 ± 0.074 g), encontrando correspondencia con estudios anteriores que evidencian la efectividad de los AINES en dicho modelo experimental (Zamora et al., 2017). Los resultados más relevantes después de realizar el análisis estadístico se encontraron en los grupos tratados con el extracto de *Lepidium virginicum* L.; a las dosis de 200 y 400 mg/kg los cuales mostraron actividad antiinflamatoria

evidenciada con una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) del peso del granuloma, sobresaliendo la dosis de 400 mg/kg (0.1106 ± 0.016 g), se propone en primera instancia que el extracto de *Lepidium virginicum* L. tiene actividad antiinflamatoria mediada vía inhibición de la COX puesto que presenta resultados similares al AINE usado, un estudio realizado sobre el efecto de *Lepidium meyenii* Walp. demostró que ésta reduce los niveles basales de ácido araquidónico molécula precursora de prostaglandinas además evita la degradación del palmitoil etanolamida un endocannabinoide con potencial antiinflamatorio (Alarcón, 2016), otro estudio realizado por Alzamora et al., 2007, demostró que el ecotipo rojo de *Lepidium peruvianum* G. Chacón disminuye la cantidad de NO producida por macrófagos, relacionado con el efecto antiinflamatorio (González et al., 2005).

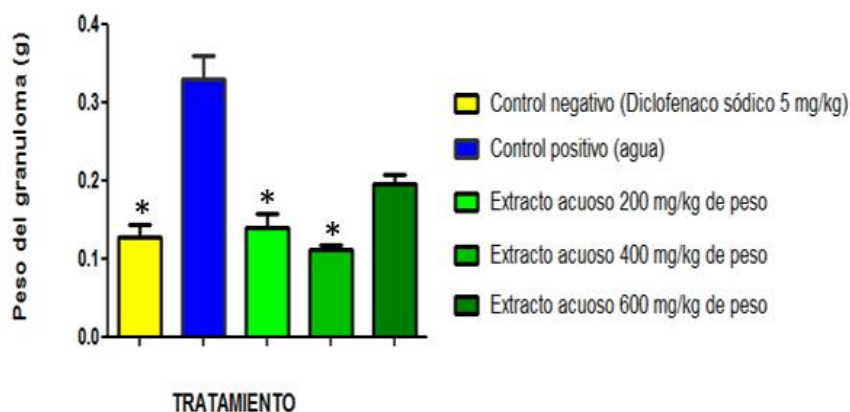


Fig. 1. Efecto antiinflamatorio del extracto *Lepidium virginicum* L. en rata.

En la figura 2 se muestra el conteo total de leucocitos por mm^3 , los grupos tratados con Diclofenaco (4500 ± 577.35 Leucocitos/ mm^3), el extracto de *Lepidium virginicum* L. a 200 mg/kg (3833 ± 1693.12 Leucocitos/ mm^3) y 400mg/kg (4416 ± 1744.03 Leucocitos/ mm^3), mostraron una menor cantidad de leucocitos estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto al control positivo (7000 ± 894.42 Leucocitos/ mm^3). Se ha reportado que el extracto de *Lepidium peruvianum* G. Chacón obtuvo un conteo leucocitario similar (3840 ± 1468.30 Leucocitos/ mm^3) al del extracto de *Lepidium virginicum* L. a una dosis de 200mg/kg (3833 ± 1693.12 Leucocitos/ mm^3) y proponen que se debe a la presencia de saponinas, alcaloides y flavonoides presentes en el extracto (Amaro et al., 2018), este aumento ha sido observado tanto en roedores tratados con el extracto como en individuos (García, 2010).

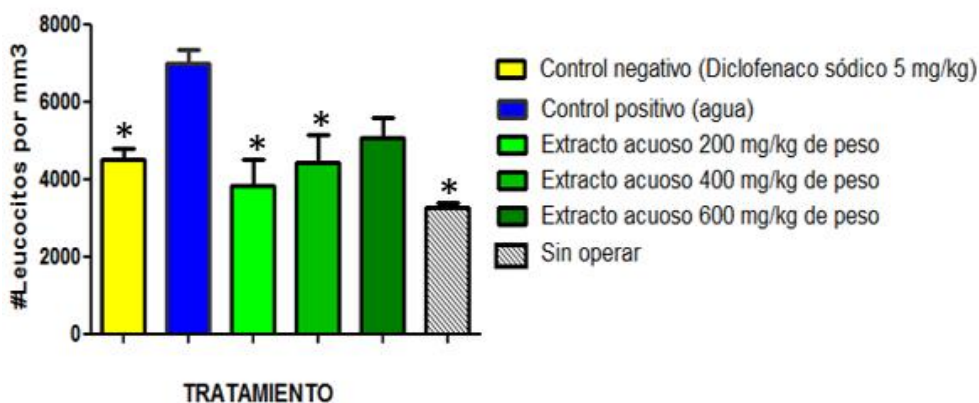


Fig. 2. Cuenta total de leucocitos

En la figura 3 se observan los resultados del modelo de inflamación aguda, donde el control negativo inhibió significativamente ($p < 0.05$) la inflamación respecto al control positivo, dicho efecto también se observó con el extracto a una dosis 400 mg/kg, el cual tuvo un mayor efecto antiinflamatorio y constante en comparación con el control negativo; debido a que la formación del edema por carragenina está mediada por autacoides (histamina y serotonina) en una primera fase y en una segunda por prostaglandinas (Barzaga et al., 2005) el estudio corrobora que el extracto de *Lepidium virginicum* L. inhibe la liberación, biosíntesis o acción de prostaglandinas en este caso de manera más efectiva que el AINE usado. El efecto antiinflamatorio del extracto

puede deberse a la presencia de los metabolitos secundarios antes descritos, principalmente alcaloides del tipo imidazólico (Lepidilina A y B) que generalmente tienen un efecto antiinflamatorio y analgésico por otro lado dichos efectos pueden verse favorecidos por la presencia de sesquiterpenlactonas que tienen un efecto rubefaciente, antihistamínico y antiinflamatorio (Kuklinski, 2000). Con el fin de evaluar el mecanismo antiinflamatorio del extracto de manera más específica se propone el uso de dextrán cuya reacción inflamatoria está condicionada por la liberación de histamina y serotonina y que depende de las desgranulaciones de los mastocitos (Barzaga et al., 2005).

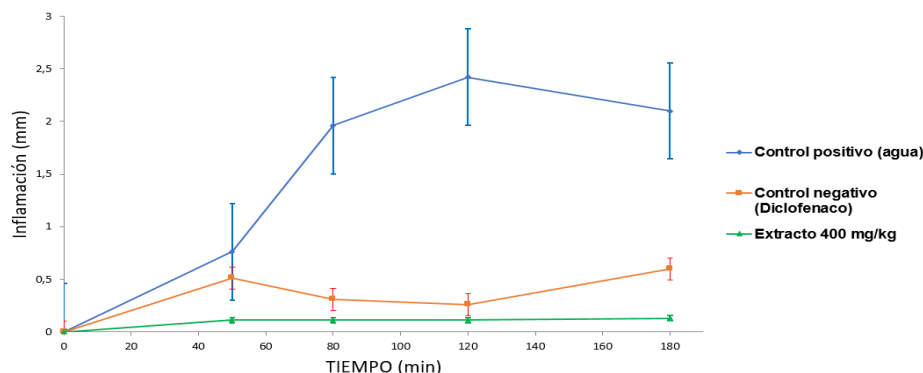


Fig. 3. Efecto antiinflamatorio del extracto de *Lepidium virginicum* L. sobre el diámetro del edema inducido por carragenina al 2%.

En el estudio microscópico fue evidente el daño a la mucosa gástrica en el control negativo (Fig. 4B) y el grupo tratado a dosis de 600 mg/Kg (Fig. 4E) por presentar una capa mucosa dañada y alterada, de superficie irregular y con desprendimiento de células epiteliales que provocan erosiones profundas. En los modelos que hacen uso de AINEs este efecto adverso es repetitivo y se debe a la inhibición de biosíntesis de prostaglandinas gastroprotectoras que causa una ineficiente producción de moco protector e incremento en la secreción de ácido gástrico estomacal (Díaz, 2015). El extracto a 200 y 400 mg/kg no produjo daño gástrico (Fig. 4C, 4D), autores atribuyen un efecto gastroprotector a flavonoides presentes en los extractos de plantas medicinales (Hernández et al., 2018), sin embargo, debido al tipo de extracción se propone que el efecto gastroprotector del extracto esta mediado por un antagonismo de receptores de Histamina (H2) logrando un control efectivo en la producción del ácido clorhídrico (Lara, 2016) a la par que genera una inhibición de la inflamación por antagonismo como lo hacen los antihistamínicos (Montes, 2005).

En el tejido hepático se observó un incremento del diámetro de la vena centrolobulillar en el control negativo (Fig. 5B) y los grupos tratados con el extracto a dosis de 400 y 600 mg/Kg de peso (Fig. 5D, 5E), este efecto puede estar mediado por histamina cuya acción varía según la especie animal sin embargo predomina la acción vasodilatadora, por otro lado se ha observado que la histamina puede producir vasoconstricción en hígado (Flórez, 2001), por lo tanto, se propone que los alcaloides presentes en el extracto de *Lepidium virginicum* L. actúan como un antagonista de la histamina produciendo el efecto contrario en el hígado (vasodilatación) como se observó en los cortes histológicos. En los cortes de riñón destaco la presencia de túbulos con abundante secreción en el grupo control negativo (Fig. 6B), el grupo tratado a una dosis de 600 mg/Kg (Fig. 6E) presentó un incremento en la irrigación del órgano. Se ha demostrado que la infusión de histamina exógena o de sus agonistas producen vasodilatación renal, lo cual puede explicar la presencia de secreciones en los túbulos y eritrocitos (Flórez, 2001).

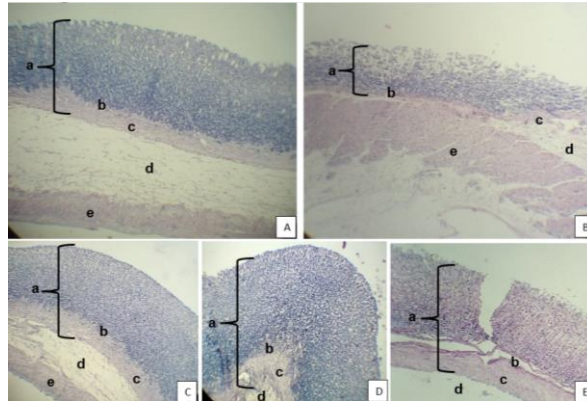


Fig. 4. Cortes histológicos de estómago de ratas; a, mucosa; b, lamina propia; c, muscular de la mucosa; d, submucosa; e, capa muscular. Técnica Hematoxilina-Eosina, 100x.

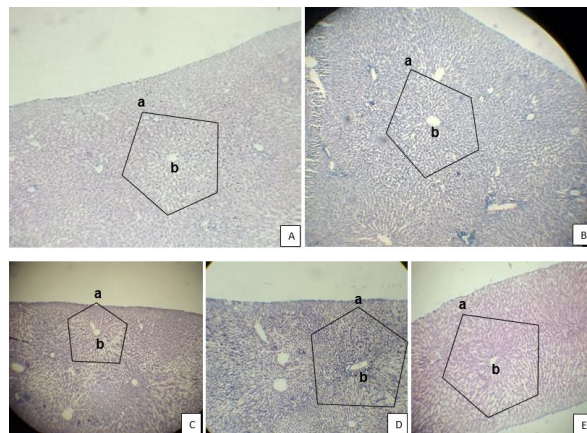


Fig.5. Cortes histológicos de hígados de ratas; a, lobulillo hepático; b, vena centrolobulillar. Técnica Hematoxilina-Eosina, 100X.

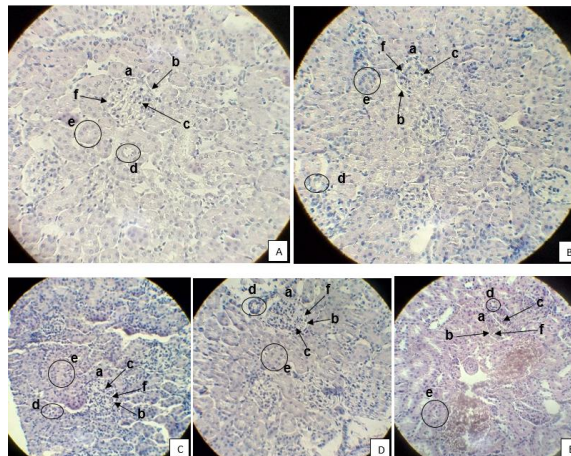


Fig. 6. Cortes histológicos de riñón de ratas; a, glomérulo; b, cápsula de Bowman; c, célula mesangial; d, túbulo contorneado distal; e, túbulo contorneado proximal; f, capilares. Técnica Hematoxilina-Eosina, 400X.

CONCLUSIÓN

EL extracto acuoso de *Lepidium virginicum* L. presentó alcaloides, flavonoides, cumarinas y sesquiterpenlactonas, demostró tener un efecto antiinflamatorio en dosis de 200 y 400 mg/kg sin efectos adversos en la mucosa gástrica, el riñón y el hígado, mientras que a dosis de 600 mg/kg presento efectos adversos en mucosa gástrica y sin efecto antiinflamatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alarcón, Y. D., 2016. Efecto modular de la maca (*Lepidium meyenii*) sobre el sistema endocannabinoide: estudios en humanos y animales. Tesis para optar el Título de Licenciado en Ciencias con mención en Biología. Perú 2016; 40-47.
- Alzamora, L., Alvarez, E., Torres, D., Solís, H., Colona, E., Quispe, J. & Chanco, M., 2007. Effect of four ecotypes of *Lepidium peruvianum* Chacón on the production of nitric oxide in vitro. *Revista Peruana de Biología*; 13(3): 215-218.
- Amaro, J. y Iparaguire, M. E., 2018. Efecto del consumo de extracto de alfalfa (*Medicago sativa* L.) sobre el recuento de leucocitos, en ratones (*Mus musculus*). *Revista Médica Herediana*, 29(2): 97-101.
- Ávila, A. y Saavedra, K., 2011. Uso medicinal de la lentejilla (*Lepidium virginicum* L.) y entrevista a la Sra Rosa Martínez. *Tlahui –Medic* 32: 11.
- Barzaga, F. P., Núñez, F. Y., Agüero, F. S., Chávez, H. I., González, S. M. L., Iser, V. Y. y Olivera, C. M., 2005. Efecto analgésico del extracto acuoso liofilizado de *Ocimum tenuiflorum* L. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*; 10(1): 492-497.
- De la Luz, C. Y., 2020. Automedicación con analgésicos en México. *Ciencia*; 71(2) abril-junio: 16-21.
- Díaz, C. L., 2015. Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico. *Medicina e investigación*, 3(1): 100-103.
- Flórez, J. 2001. *Farmacología humana*. 5ta edic., Masson-Salvat Medicina 5° edición. México. 370-373.
- García, H. J., 2010. Comparación de la actividad de extractos de *Lepidium peruvianum* Chacón (maca) sobre leucocitos procedentes de individuos saludables e infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú; 40-50.
- García, R., Berdeja, M., Herrera, M. 2002. Determinación del efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de *Senecio salignus*, Tesis de licenciatura Químico Farmacéutico Industrial, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN. 26-27, 42-46.
- González, C. M., y González, A. A., 2019. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(1), 30-44.
- Gonzales, G., Miranda, S., Nieto, J., Fernández, G., Yucra, S., Rubio, J., Yi, P. y Gasco, M., 2005. Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive Biology and Endocrinology* 3(1): 5-16.
- Hernández, G. V.G., Meléndez, C. M., Márquez, F. Y., y Arreguín, S.M., 2018. Estudio etnobotánico y evaluación de la actividad antiinflamatoria de *Geranium seemanni* PEYR. (Municipio de Ozumba, Estado de México). *Polibotánica*. México. Jul 46: 287-303.
- Jayne V., Santos J., 2000. Método para la producción de inflamación por implantación subcutánea de un cuerpo extraño en la región abdominal del ratón. Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco, México. 19-20.
- Kuklinski C. 2000. *Farmacognosia “estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural”*. Omega. Barcelona, 167-175.
- Lara, A. C., Argila, P. C., Albillos, M. A., 2016. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Revista española de enfermedades digestivas*. Madrid. Nov 108(3): 145-153.
- Montes, J. Histamina, receptores y antagonistas. *Revista médica del hospital general de México*. 2005. Jul 68(3), 164-169.
- Osuna L. 2005. *Plantas medicinales de la medicina tradicional mexicana para tratar afecciones gastrointestinales: estudio etnobotánico, fitoquímico y farmacológico*. Barcelona, 79-80.
- Ríos, Q. R., Estrada, H. L., 2018. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana. *Med Int Méx.* ; 34 (2), 173-187.
- Rojas, S. 2010. *Catálogo de Malezas de México: familia Brassicaceae (cruciferae)*. SENASICA. México. 135-138.
- Rzedowski, G. C. y J. Rzedowski, 2001. *Flora fanerógama del Valle de México*. 2a ed. Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México. 199-211.
- Sebastián, D. J., 2002. Gastropatía por AINE. Efectos adversos. *Farmacia profesional*; 16(7): 48-53.
- Waizel J., Martínez I. 2011. Algunas plantas usadas en México en padecimientos periodontales. *Revista ADM*. México 68 (2): 73-88.
- Zamora, R. Z., Molina, V. M., Licet, N. C., 2017. Efecto antiinflamatorio de la terapia combinada del D-002 y Lyprinol en un modelo de inflamación crónica. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas Ciudad de La Habana, Cuba*; 48 (1) enero-abril: 6-11.

CONTRIBUCCION AUTORAL

Cristian Martínez González: Conceptualización, Curación de datos, análisis formal, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Visualización, Redacción borrador original, Redacción revisión y edición.

Blanca Margarita Martínez Berdeja: Conceptualización, análisis formal, Metodología, Administración del proyecto, Recursos, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción borrador original, Redacción revisión y edición.

Hortensia Rosales Montellano: Investigación, Metodología, Recursos, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción borrador original, Redacción revisión y edición.