



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL
GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA”
VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/c*

PRESENTADA POR
ALDO ROBERTO BURGA BUSTAMANTE

TESIS PARA OPTAR PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CHICLAYO – PERÚ

2014



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PRE GRADO

**COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL
DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS
INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/c***

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTADA POR:

ALDO ROBERTO BURGA BUSTAMANTE

CHICLAYO – PERÚ

2014

TÍTULO DE LA TESIS

**COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA
DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA*
“TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS***

BALB/c



ASESOR Y MIEMBROS DEL JURADO

ASESOR:

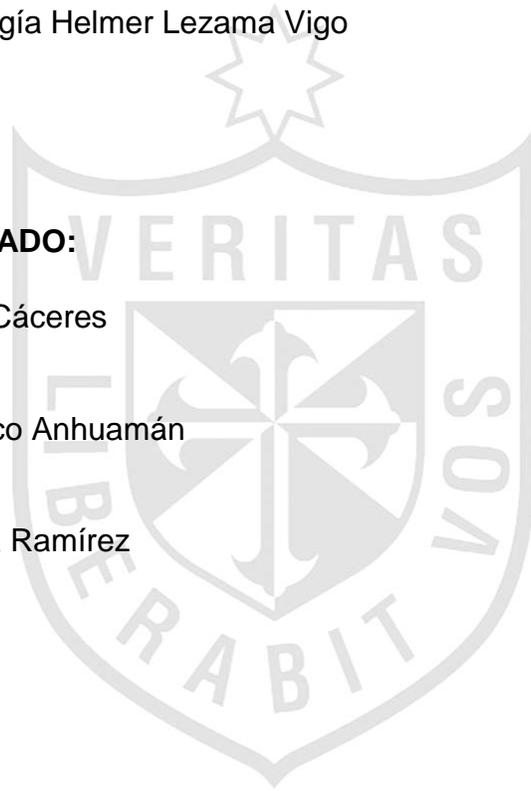
- Dr. Miguel Ángel Marcelo Vereau

COASESORES TEMÁTICOS:

- Dra. en Microbiología Lizzie Karen Becerra Gutiérrez
- Dr. en Inmunología Helmer Lezama Vigo

MIEMBROS DEL JURADO:

- Dr. Víctor Soto Cáceres
- Dr. Segundo Ulco Anhuamán
- Dr. Hugo Urbina Ramírez



DEDICATORIA

A Dios, verdadera fuente de amor y sabiduría.

A mi padre, porque gracias a él sé que la responsabilidad se la debe vivir como un compromiso de dedicación y esfuerzo.

A mi madre, cuyo vivir me ha mostrado que en el camino hacia la meta se necesita de la dulce fortaleza para aceptar las derrotas y del sutil coraje para derribar miedos.

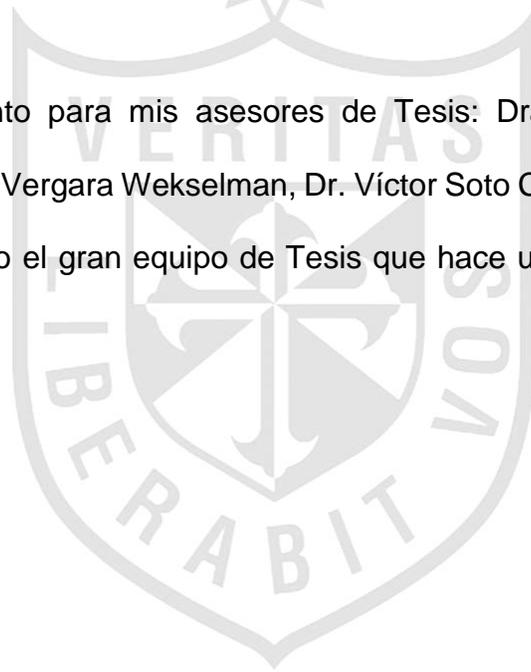
A mi hermana, el incondicional abrazo que me motiva y recuerda que detrás de cada detalle existe el suficiente alivio para empezar nuevas búsquedas.

A mis familiares, viejos amigos y a quienes recién se sumaron a mi vida para hacerme compañía con sus sonrisas de ánimo, porque a lo largo del desarrollo de esta tesis aprendí que los obstáculos se convierten enriqueza cuando existe el ánimo de concluir nuestras metas.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad San Martín de Porres, porque en sus aulas, recibí el conocimiento intelectual y humano de cada uno de los docentes de la Escuela de Medicina Humana.

Especial agradecimiento para mis asesores de Tesis: Dra. Lizzie Karen Becerra Gutiérrez, Dr. Eduardo Vergara Wekselman, Dr. Víctor Soto Cáceres, Dr. Miguel Ángel Marcelo Vereau, y todo el gran equipo de Tesis que hace un trabajo estupendo a lo largo de los años.



INDICE

TÍTULO DE LA TESIS	ii
ASESOR Y MIEMBROS DEL JURADO	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	9
I. INTRODUCCIÓN	9
II. MATERIALES Y MÉTODOS	28
III. RESULTADOS	34
IV. DISCUSIÓN	55
V. CONCLUSIONES.....	62
VI. RECOMENDACIONES	63
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
ANEXO 1:Tabla 3: Resultados de la Primera Evaluación de los Recuentos Celulares	72
ANEXO 2:Tabla 4: Resultados de la Segunda Evaluación de los Recuentos Celulares	73
ANEXO 3:Tabla 5: Resultados de la Tercera Evaluación de los Recuentos Celulares	74
ANEXO 4:Tabla 6: Resultados de las Tres Evaluaciones de los Recuentos Celulares	75
ANEXO 5:Tabla 7: Estadística de Eosinófilos con la Prueba Kruskal Wallis	76
ANEXO 6:Tabla 8: Estadística de Linfocitos con la Prueba Kruskal Wallis	77
ANEXO 7:Foto 1: <i>Opuntia Ficus-Indica</i>	78
ANEXO 8:Foto 2:Indometacina.....	79
ANEXO 9:Foto 3: Procesamiento del Gel de <i>Opuntia Ficus-Indica</i>	80
ANEXO 10:Foto 4: Obtención de Aire Estéril	81
ANEXO 11:Foto 5: Formación de la Bolsa de Aire.....	82
ANEXO 12:Foto 6: Inoculación VO de <i>Opuntia Ficus-Indica</i>	83
ANEXO 13:Foto 7: Inoculación VO de Indometacina.....	84
ANEXO 14:Foto 8: Inyección de Carragenina.....	85
ANEXO 15:Foto 9: Obtención de Células de la Bolsa de Aire	86
ANEXO 16:Foto 10: Procesamiento de las Láminas	87

RESUMEN

Objetivos: Determinar la eficacia antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* y el de la Indometacina en *Mus musculus BALB/c*.

Metodología: Se utilizó un diseño experimental doble ciego, con una muestra de 18 ratones, distribuidos en 6 grupos de 3 ratones cada uno, a todos se les procedió a administrar vía subcutánea 2ml de aire estéril en el dorso 1 día antes y estuvieron 12 horas en ayuno, luego se dividieron en grupos de Control Negativo, Control Positivo con Indometacina, Control con gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica*, Control con Carragenina al 2%, Grupo Experimental con Carragenina al 2% e Indometacina y Grupo Experimental con Carragenina al 2% y gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica*. Posteriormente se midió la respuesta inflamatoria en base al recuento de células mediante la tinción Wright. El estudio se repitió 2 veces para tener una mejor manipulación de los ratones.

Resultados: El gel de *Opuntia ficus-indica* tiene actividad antiinflamatoria similar a la Indometacina, las células con mayor porcentaje evaluadas correspondieron a los neutrófilos, los resultados en porcentajes obtenidos fueron 95.75% de neutrófilos, 3.70% de eosinófilos, 0.54% de linfocitos y 0.00% de macrófagos. Así mismo, se evidenció que tanto la Tuna como la Indometacina no inducen respuesta por sí solas.

Conclusiones: El gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica*, induce una respuesta antiinflamatoria ligeramente mayor que la de la Indometacina al ser significativamente estadístico en linfocitos ($p < 0.00$) con carragenina, es más económica y constituye una alternativa eficaz para el tratamiento inflamatorio.

PALABRAS CLAVES: *Opuntia ficus*, Indometacina, Inflamación.

ABSTRACT

Objectives: Determine the effectiveness of anti-inflammatory gel cladodes of *Opuntia ficus-indica* and Indomethacin in the *Musmusculus BALB / c*.

Methods: A double blind design experiment was used on a sample size of 18 mice, distributed in 6 groups of 3 specimens each. The mice were subcutaneously administered in their dorsal side within a vaccum with 2ml a day prior and were unfed for 12 hours hours. They were then separaged into groups of Negative control, Positive control with Indomethacin, Control with cladodios of *Opuntia ficus-indica* gel, 2% Carrageenan control, 2% Carrageenan with Indomethacin experimental group, and 2% Carrageenan with Cladodios of *Opuntia ficus-indica* gel. The inflammatory response was then measured based on a recount of the cells with the Wright stain. The study was repeated twice for better results of mice.

Results: The *Opuntia ficus-indica* gel has an anti-inflammatory activity similar to that of Indomethacin. The cells that were mainly evaluated were the Neutrophils; the percentages were 95.75% neutrophils, 3.70% eosinophils, 0.54% lymphocytes, and 0.00% macrophages. Equally, it was shown that Tuna, just as Indomethacin, does not induce a response on its own.

Conclusion: The gel cladodes of *Opuntia ficus-indica* induces a slightly higher than that of indomethacin to be statistically significantly in lymphocytes (p 0.00) with carrageenan, is cheaper and is an effective alternative treatment for inflammatory anti-inflammatory response.

KEYWORDS: *Opuntia ficus*, Indomethacin, Inflammation.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

REALIDAD PROBLEMÁTICA:

Los procesos inflamatorios constituyen motivos de consulta frecuente en los centros de salud a nivel mundial, debido a que la inflamación es una forma de manifestación de diversas enfermedades donde participa una respuesta inespecífica, para aislar y destruir el agente dañino así como para reparar el tejido u órganos dañados. Sin la inflamación las infecciones se diseminarían y las heridas nunca cicatrizarían.

El mayor problema en los procesos inflamatorios es que la respuesta de defensa se dirija hacia agentes dañinos como a no dañinos, de manera que provoque lesión en tejidos u órganos sanos.

Existen diversos fármacos utilizados para tratar problemas inflamatorios, la mayoría son eficientes, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Sin embargo generan muchos efectos adversos como esofagitis, úlceras, hepatotoxicidad, entre otros; motivo por el cual, se opta por el uso de la medicina tradicional; es decir, el uso de plantas con propiedades medicinales.

En nuestro país, existen diversas plantas que se utilizan para tratar diferentes patologías, entre estas tenemos al nopal o Tuna con su especie representativa *Opuntia ficus-indica*, especie abundante en nuestro país, principalmente en nuestra región debido a las condiciones climáticas, dicha especie es utilizada popularmente para el tratamiento de la gastritis, diabetes, obesidad, fatiga, disnea, daño hepático y úlcera de la mucosa gástrica.

Existen pocos estudios científicos en el mundo que demuestren las propiedades y el uso alternativo de *Opuntia ficus-indica*, esta planta serviría de base para su aplicación como alternativa medicinal en diversas patologías del ser humano, y con ello un mayor consumo de *Opuntia ficus-indica* por la población.

Su uso popular sigue estando vigente en la actualidad, mediante el consumo del gel de los cladodios de *Opuntia ficus-indica*, se espera que su consumo aumente en el futuro y sea una alternativa para la sociedad, y se aproveche oportunamente sus propiedades para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, sobre todo las de carácter inflamatorio.

PROBLEMA:

¿Cuál es la eficacia antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* “Tuna” versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*?

OBJETIVOS:

General: Determinar la eficacia antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* y el de la Indometacina en *Mus musculus BALB/c*.

Específicos:

1. Evaluar la actividad antiinflamatoria del gel de los cladodios de *Opuntia ficus-indica* en *Mus musculus BALB/c*.
2. Evaluar la actividad antiinflamatoria de la Indometacina en *Mus musculus BALB/c*.

JUSTIFICACIÓN:

Actualmente en el mundo el uso de plantas medicinales está tomando auge, esto debido a que gran parte de la población recurre a fuentes naturales como un medio para el tratamiento de diversas enfermedades.

Por ello es de vital importancia realizar estudios y validaciones farmacológicas de plantas medicinales con la finalidad de establecer si presentan o no las propiedades curativas atribuidas, para poder utilizarlas como una alternativa en la terapéutica, así como determinar la eficacia y seguridad que éstas poseen al ser utilizadas por la población, y con ello reducir muchos efectos adversos presentados por los AINEs.

Por lo tanto, es necesario realizar un estudio donde se evalúen las propiedades antiinflamatorias que se le atribuyen al gel de los cladodios de *Opuntia ficus-indica*, debido a que no cuentan con muchos estudios científicos. El desarrollo de la validación farmacológica de esta planta surge con la finalidad de satisfacer las necesidades de las personas siguiendo esquemas económicamente rentables y recursos que se encuentren a su alcance para el tratamiento de diversas enfermedades comunes como la artritis reumatoide.

LIMITACIONES:

Los resultados que han de obtenerse en la presente investigación estarán sujetos a animales de experimentación. Sin embargo, servirá como base fundamental para futuras investigaciones en humanos.

VIABILIDAD:

La presente investigación es viable debido a que se contó con los recursos materiales (físicos y biológicos), humano, tiempo y de información en su ejecución.

BASE TEORICA

La inflamación es la forma de manifestarse de muchas enfermedades mediante una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio y esta generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre solo en tejidos conectivos vascularizados y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. Tras un proceso inflamatorio puede ocurrir resolución con retorno a una estructura y función normales, supuración con formación de absceso, hinchazón con regeneración de tejido especializado o fibroso formando una cicatriz, y persistencia del agente causante haciéndose el proceso crónico (1).

Los cuatro signos cardinales de la inflamación fueron descritos por Paracelso (30 a.C. al 38 d.C.) y son en rubor (coloración roja), el tumor (hinchazón), el calor y el dolor. Posteriormente, Galeno (130 - 200) añadió un quinto signo que es la pérdida de función. Los cambios de la microcirculación son inducidos por mediadores químicos, los cuales además aumenta la permeabilidad capilar con lo que los líquidos y las células sanguíneas pasan al espacio extravascular provocando la hinchazón y un aumento de la presión local que es el que origina el dolor (1).

Inmunológicamente la respuesta inflamatoria se puede generar a partir de células (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, células cebadas y plaquetas) y de proteínas circulantes (componentes del complemento, coagulación, fibrinólisis y vía

de las cinina). Esta es la reacción del cuerpo a lesiones como la invasión por un agente infeccioso, exposición a un agente químico nocivo o trauma físico. La inflamación persistente puede dar como resultado estados patológicos siendo nociva para el individuo (2). En el proceso inflamatorio existen dos tipos de células implicadas, unas se encuentran en forma permanente en los tejidos, como son los mastocitos y las células endoteliales, y otras pueden migrar y acceder al sitio afectado desde la sangre, como son los neutrófilos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y linfocitos. Estas células producen una gran cantidad de moléculas activas que, de manera directa o indirecta, son mediadores del proceso inflamatorio (3).

La expresión clínica de la inflamación depende del sitio (pulmón, articulación o vasos sanguíneos), y de la naturaleza de células inflamatorias circulantes de vida corta (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y de células inflamatorias no circulantes de vida larga (células cebadas y macrófagos). Para activar con rapidez la respuesta inflamatoria celular y proteger al organismo de los poderosos mediadores inflamatorios celulares, estos mediadores se almacenan preformados en gránulos citoplasmáticos o como fosfolípidos disponibles para generarse de nuevo en la membrana de la célula (2).

En general, se admiten tres etapas en la inflamación: aguda, subaguda y crónica, cada una definida por criterios histológicos típicos. La inflamación aguda se anuncia por dilatación de vasos sanguíneos y salida de leucocitos y líquidos de los mismos. Microscópicamente, produce rubor (eritema) debido a la dilatación de los vasos sanguíneos, tumor (edema) por escape de líquidos hacia los tejidos blandos, y dureza (induración) debido a acumulación de líquidos y células. El resultado de estos procesos es una pérdida de la capacidad normal de los vasos sanguíneos para retener

en su interior líquidos y células; sin embargo, tales cambios no reflejan necesariamente un trastorno estructural del vaso. Los leucocitos pueden responder a elementos químicos que los atraen y se difunden hacia el vaso desde una zona extravascular (2).

En la mayoría de casos, la respuesta inflamatoria aguda refleja los efectos de mediadores actuando sobre el vaso sanguíneo más bien que una lesión inespecífica para el mismo, resultando en la liberación selectiva de líquidos y células. Después de traumatismos mecánicos o lesiones térmicas, pueden aparecer cambios de permeabilidad vascular en etapa inicial de la respuesta inflamatoria aguda. De hecho la permeabilidad aparece pocos minutos después de la lesión térmica, tal vez por liberación del contenido de los gránulos de las células cebadas tisulares. Sin embargo, esta fase de permeabilidad es breve, pues dura solo pocos minutos (2).

Posteriormente a la fase de permeabilidad breve en una respuesta inflamatoria aguda, pasado una media hora empieza una fase más prolongada de permeabilidad, es un plazo de 30 a 60 minutos después de producida la lesión, hacen su aparición los granulocitos, neutrófilos. Primero se observan acumulándose a lo largo de células endoteliales de los vasos en la zona lesionada. Esta notable acumulación de neutrófilos todavía dentro de las luces de los vasos, se denomina marginación. Poco después, los leucocitos inician su salida del vaso deslizándose a través de uniones entre células endoteliales. En plazo de unos minutos, los granulocitos son extravasculares y empiezan a acumularse en la zona lesionada (2).

Normalmente si la respuesta inflamatoria aguda progresa, en plazo de 4 a 5 horas, aparecen en la zona células mononucleares (incluyendo linfocitos y monocitos), después de abandonar los vasos por mecanismos a los que utilizan los neutrófilos. La llegada de estas células aumenta la barrera protectora entre agentes extraños y vías

linfáticas, vasos sanguíneos y tejidos vecinos. Los monocitos aumentan la defensa añadiendo al área su propia función fagocítica, mientras que los linfocitos llevan la capacidad inmunitaria para responder a los agentes extraños mediante fenómenos específicos humorales y mediados por células (2).

La respuesta inflamatoria subaguda, por definición, es una fase tardía de la respuesta inflamatoria aguda, caracterizada por la acumulación de linfocitos y monocitos y la formación de tejido de granulación. Los fibroblastos están sintetizando activamente proteínas y mucopolisacáridos, su principal función parece ser el depósito de colágeno en la zona lesionada. En la actualidad está comprobado que la proliferación de células endoteliales es estimulada por factores generados por células linfoides T activados o por macrófagos activados (2).

La inflamación crónica se produce cuando la respuesta inflamatoria no tiene éxito completo restableciendo el tejido lesionado hasta su forma original (es decir, fracaso en eliminar sustancia extraña), o si no puede lograrse la reparación tisular, la respuesta celular se modifica. El sitio se convierte dominado por los macrófagos con morfología variable; muchos poseen un aspecto de activados, algunos forman colecciones, por lo que se los denomina células “epitelioides”, y otros se fusionan para forman células gigantes. Si interviene una respuesta inmune adaptativa, también puede haber linfocitos con diversos aspectos. Este granuloma característico aísla al agente persistente del resto del organismo huésped.

En el tratamiento convencional de la inflamación, comúnmente se hace uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que comparten una actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, y los glucocorticoides que tienen la capacidad de reducir espectacularmente las manifestaciones de la inflamación (2).

En cuanto a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la hipótesis más extendida es que la acción básica que fundamenta la mayoría de los efectos farmacológicos de los AINEs es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos. En tanto que estos eicosanoides participan en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor, etc., la inhibición de su síntesis por los AINEs sería la responsable de su actividad terapéutica; pero dada la participación de los eicosanoides en otros procesos fisiológicos, su inhibición sería también la responsable de varios efectos tóxicos de este grupo de fármacos (2).

Los mecanismos de acción generales de los AINEs, se explican por la inhibición sobre la actividad de las ciclooxigenasas, y por consiguiente la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. La mayoría de los AINEs son ácidos débiles con capacidad de ionización a pH fisiológico (1). Los mecanismos de la inflamación están conectados entre sí, ya que la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores pueden generar mecanismos en cadena o en cascada, que facilitan el automantenimiento de la inflamación. Es lógico, por consiguiente, que los AINEs reduzcan la inflamación en grado diverso según el tipo de proceso inflamatorio. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, los AINEs reducen su actividad sensibilizadora sobre terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica. Cortan, de esta manera, uno de los mecanismos que intervienen en la inflamación (2).

Muchas enfermedades con posible causa inflamatoria, como las enfermedades reumáticas son tratadas con AINEs, entre ellas destacan la artritis reumatoide, la artritis crónica juvenil, las artritis reactivas, la espondilitis anquilosante, la gota, el lupus

eritematoso sistémico, la artritis psoriásica, y las bursitis y tendosinovitis. Entre las reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por los AINEs tenemos las gastrointestinales, la elevación de las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas, retención de agua y electrolitos o que produzcan insuficiencia renal aguda. Los AINEs se unen fundamentalmente a la albúmina plasmática, de la que pueden desplazar a otros fármacos, deben ser usados con precaución en mujeres embarazadas, ancianos y pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales. Se deben evitar en casos de hemorragia, úlceras gastrointestinales o intolerancia a la aspirina. El paracetamol es analgésico y antipirético, difiere debido a que carece de actividad antiinflamatoria (2).

Entre los medicamentos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la inflamación están los AINEs y de ellos entre los más utilizados se encuentra la Indometacina, la cual tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas importantes semejantes a las de los salicilatos, ya que es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, la cual es la enzima formadora de prostaglandinas que intervienen en el proceso inflamatorio; también inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares. Este fármaco no se utiliza eventualmente en la práctica clínica diaria como consecuencia de la intensidad con que se presentan los efectos secundarios. Sin embargo, es una droga que posee alta efectividad y por ese motivo puede ser indicada en determinados casos clínicos que requieren tratamientos cortos administrando preventivamente protectores gástricos. Por su efectividad, este compuesto se utiliza en modelos experimentales como droga de referencia permitiendo evaluar la eficacia de nuevas drogas en animales de experimentación (4). Así mismo, entre los AINEs más utilizados figura el ibuprofeno, el diclofenaco y el naproxeno, y sus repercusiones en la salud son

trastornos gastrointestinales, como náusea, diarrea, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, reacciones de hipersensibilidad como erupción, angioedema, broncoespasmo; cefalea, mareo, nerviosismo, depresión, somnolencia, insomnio, vértigo, tinnitus, fotosensibilidad, hematuria; retención de líquidos, entre otros (5).

Adicional al tratamiento convencional de la inflamación, tenemos el tratamiento alternativo con el uso de cirugía, alimentación, plantas medicinales, entre otros. Hoy en día diversas plantas con propiedades medicinales como la *Uncaria tomentosa* “Uña de Gato”, la *Malva silvestris* “Malva”, el c “Matico”, *Allium sativum* “Ajo”, *Plantago mayor* “Llanten” u *Opuntia ficus-indica*, figuran entre las más usadas por la población (6).

Se han realizado varios estudios en los cuales se ha evaluado la actividad antiinflamatoria utilizando diversas plantas medicinales, los mismos permiten crear criterios para ubicar, enjuiciar e interpretar la investigación que se plantea. Así tenemos que Reyes A, Infantas D, en el año de 2002, evaluó la actividad antiinflamatoria de *Grindelia boliviana* Rusby “Chiri-Chiri”, con el objeto de validar su uso popular. La evaluación se efectuó mediante el método del edema subplantar (medurado con Pletismómetro) en 40 ratas albinas distribuidas equitativamente en cinco grupos: Blanco (sin tratamiento), dos grupos control, uno con un antiinflamatorio no esteroideos (AINE) (naproxeno 2%) y otro con un antiinflamatorio esteroideo (AINE) (fluancinolide 0.05%); y dos grupos con extracto acuoso de tallos y hojas al 25% y 50% de concentración. La aplicación de todos los tratamientos fue por vía tópica. Los resultados farmacológicos indicaron que los tratamientos con extracto acuoso de “Chiri-Chiri” al 25% y 50% disminuyen el proceso inflamatorio agudo inducido por la carragenina. La concentración más efectiva fue la de 25% (100% de inhibición de la inflamación) a las 6 horas de evaluación, sobre los demás tratamientos (7).

El Nopal también conocido como tuna, chumbera, higuera de chumbo, pita, higuera de pala o palera, pertenece al género de la familia de las cactáceas, que consta de más de 300 especies. Estas son plantas dicotiledóneas, o sea que sus semillas tienen dos hojas embrionarias, se ha descrito como un árbol cuyo tronco y ramas se compone de las hojas (cladodios o nopales), las cuales son anchas, gruesas, presentan espinas, tienen mucho zumo y son viscosas y cuyo fruto es la tuna. El cladodio es una rama (macroblasto) aplastada, con función de hoja, es un tallo modificado, aplanado, que tiene la apariencia de una hoja y que la reemplaza en sus funciones, porque las hojas existentes son muy pequeñas o rudimentarias para poder cumplir con sus tareas de almacenamiento (parénquima), lo que permite conservar el agua y nutrientes en sus tallos y raíces para sobrevivir durante prolongados periodos de sequía (2, 8).

Todas las especies del nopal son oriundas del continente americano desde el norte de Estados Unidos hasta la Patagonia, donde crecen de forma silvestre, la historia se relacionan con la cultura azteca, los mismos que inician su cultivo formal; las cuales, fueron introducidas en Europa por los conquistadores y se naturalizaron fácilmente en la región mediterránea. Su distribución es en el área del Mediterráneo, en América central, América del sur y al sur de África; así mismo, estas cactáceas se desarrollan en zonas áridas y semiáridas de México, Perú (2).

Los métodos empleados para la preparación del nopal son diversos, así tenemos que los tallos jóvenes o “nopalitos” eran guisados, los pétalos de las flores se empleaban como verduras, los frutos o tunas, se consumían frescos o deshidratados por el sol, o machacados y cocinados para obtener miel de tuna, llamada por los

conquistadores “melcocha”, además de una pasta dulce, conocida como “queso de tuna”.

En la medicina popular, el nopal se ha utilizado para el tratamiento de diversas afecciones, entre ellas tenemos la gastritis, fatiga, disnea, daño hepático y úlcera de la mucosa gástrica ocasionada por el abuso del alcohol, también se han elaborado pomadas calientes como tratamiento de desórdenes reumáticos, eritemas e infecciones crónicas en piel. Las pencas mitigaban el dolor de dientes y curaban inflamaciones en forma similar a las compresas calientes; con la pulpa de la tuna se trataba la diarrea persistente en los infantes. Otro uso importante del nopal es el de planta forrajera, aunque este uso es tosco, rico en agua y pobre en materia seca, es un valioso recurso de emergencia utilizado durante las sequías en las zonas áridas (2).

Los principios activos de los nopales están constituidos principalmente de agua y cantidades bajas de carbohidratos, proteínas, fibras y contenido moderado de vitaminas, minerales, calcio. La vitamina C que reporta es superior al registrado en la lechuga y zanahoria y cercana a los valores de amaranto, chayote, espárrago, chícharo y tomate. La semilla de la tuna contiene aceites insaturados, como el ácido linoléico, oleico, palmítico y esteárico, semejantes en calidad a los aceites comestibles de soya y cártamo (2).

La actividad antioxidante del nopal es generada por diversos componentes con actividad secuestrante a radicales libres, lo que genera un efecto neuroprotector e impide el rompimiento del DNA. La actividad antioxidante se da inhibiendo la producción de especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido (O_2^-), radicales hidroxilo ($\cdot OH$) y otros radicales como los DPPH, peroxinitrico ($ONOO^-$) entre

otros. Efectos analgésicos similares al del ácido acetilsalicílico (200 mg kg⁻¹) y antiinflamatorios asociados con extractos de nopal y tuna se han reportado, al igual que propiedades cicatrizantes, diuréticas, antiúricas y antivirales (contra ADN del virus del herpes, el ARN del virus influenza tipo A y el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH). Oligosacáridos de pectina y mucílado de nopal y tuna muestran actividad prebiótica. El incremento de ácido g-aminobutírico podría ser la causa de la analgesia (9).

La especie tipo del nopal es la *Opuntia ficus-indica*, presenta una amplia gama de efectos biofuncionales y es por eso que se debe impulsar su cultivo al igual que el aprovechamiento integral a nivel mundial mediante el desarrollo de alimentos nutraceuticos y la generación de industrias que generen productos derivados del nopal con aplicación tecnológica y de alto valor agregado. La ingesta de cladodios, tunas y sus extractos aportan efectos positivos sobre la hiperglucemia, acidosis y arterosclerosis, además de que su consumo mejora la digestión y estimula de manera general el proceso de detoxificación (8).

ANTECEDENTES

Diversos estudios han mostrado que extractos de *Opuntia ficus-indica* tiene un efecto moderado sobre la reducción de los síntomas generados por el exceso en el consumo de bebidas alcohólicas al disminuir la respuesta inflamatoria al estímulo estresante, inducida por impurezas en bebidas alcohólicas y productos del metabolismo alcohólico(8).

Un estudio realizado en Sicilia – Italia, evaluaron la actividad antiúlcerosa de los cladodios de *Opuntia ficus-indica*, donde fueron efectivos para el tratamiento de úlcera

gástrica. El polvo de los cladodios de *Opuntia ficus-indica* presentan un efecto antiulcerogénico (protección de la mucosa gástrica) tanto preventivo como curativo puesto que inhiben lesiones gástricas inducidas por etanol-HCl. Tal efecto es generado por la estimulación y el incremento en la producción de mucosa gástrica, en específico, el mucílago presente en el nopal y la tuna acelera la restauración de las alteraciones histológicas inducidas por etanol y los disturbios en membrana plasmática de la mucosa gástrica, mostrando un efecto antiinflamatorio (8).

Otro estudio en Italia en el año 2001, se menciona que los cladodios de *Opuntia ficus-indica* son usados en la medicina popular en Sicilia, los cuales se liofilizaron y se administraron a ratas a quienes previamente se les indujo daño gástrico con etanol. Se Comprobó por microscopía de transmisión electrónica su efecto protector a nivel gástrico (10).

En el año 2002, en Korea, se analizó el polvo del tallo seco de *Opuntia ficus-indica* var. *Saboten* (DE-s) en lesiones gástricas y en úlceras inducidas en ratas, hallándose en lesiones gástricas una inhibición significativa del ácido clorhídrico (HCl) producida por el etanol a 200 y 600 mg/kg y producida por la aspirina a 600 mg/kg por DE-s, también hubo reducción significativa producida por la Indometacina a 200 y 600 mg/kg. Sin embargo, no afecta tanto a las úlceras gástricas inducidas con aspirina y Shay, ni la producción de ácido gástrico ni el pH. Indicando que DE-s solo posee marcada acción inhibitoria sobre la lesión gástrica (11).

Nuevamente en Italia en el año 2002, evidenció que los cladodios de *Opuntia ficus-indica* contienen una mezcla de mucílago y pectina. Para ello lo inoculó en ratas con úlceras gástricas producidas con etanol, donde evidenció citoprotección mediante la ruptura de células epiteliales y un aumento del moco, habiendo resultados positivos

tanto como terapia preventiva (mantiene la mucosa gástrica normal, previniendo la disolución del moco y favoreciendo la producción de moco) y como tratamiento curativo (aumentando la producción de moco), debido probablemente a que los fibroblastos gástricos están involucrados en la actividad antiulcerosa (12).

Otro estudio en el año 2003, en Italia, se determinaron que el jugo de la fruta entera de la *Opuntia ficus-indica* contiene ácido ascórbico, polifenoles totales y flavonoides; los cuales, mostraron tener actividad antioxidante utilizando 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), los que son eliminadores de radicales libres. Se administró previamente etanol en ratas y luego el jugo de la fruta de *Opuntia ficus-indica*, observándose aumento de la producción de moco y la restauración de la arquitectura normal de la mucosa gástrica (13).

Otro estudio en el año 2004, en Italia, se probó el impacto captador de radicales libre y la actividad antioxidantes de las betalaínas que son colorantes naturales de la *Opuntia ficus-indica* "in vitro", en células endoteliales. Se mostró la capacidad de las betalaínas para proteger el endotelio de citocinas, inducida por la alteración del estado rédox, a través de la inhibición del ICAM-1 (14).

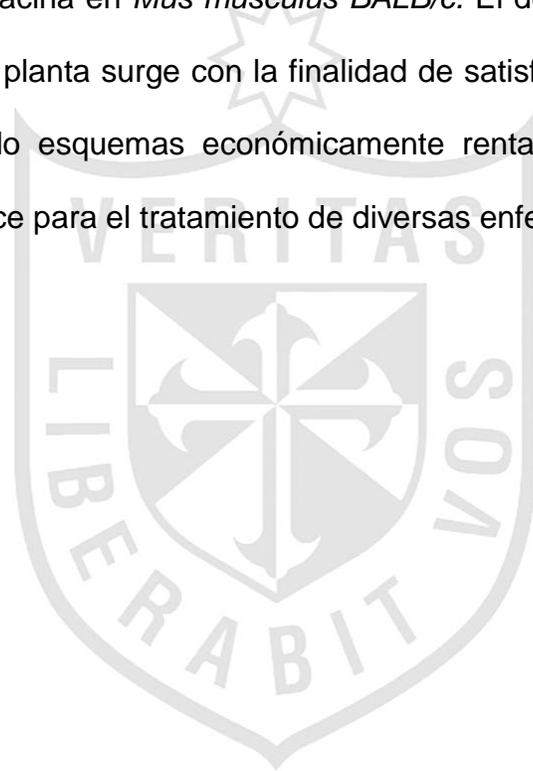
Los fitoquímicos presentes en *Opuntia ficus-indica* pueden contribuir a reducir el riesgo de enfermedades correlacionadas con el estrés oxidativo. Es importante considerar la complementación en las dietas con *Opuntia ficus-indica* o productos derivados del mismo; así tenemos, que en deportistas se suplementa a la dieta, lo que incrementa la actividad tanto en alta como en baja frecuencia, y además decrece la velocidad del corazón (pulsaciones min-1). Además es imprescindible continuar las investigaciones que permitan definir el mecanismo de acción y aislar los compuestos activos que generan los diversos efectos benéficos (8).

Hay diversos estudios experimentales donde evalúan la eficacia de drogas antiinflamatorias utilizando a la carragenina como inductor de inflamación, debido a que estimula la producción de prostaglandinas, las cuales promueven los procesos inflamatorios, inmunológicos y angiogénicos en el crecimiento tumoral. El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con antiinflamatorios no esteroideos tales como la Indometacina podría potenciar la acción anticancerígena de la carragenina administradas en conjunto o, al menos, posibilitar el estudio de la acción de la carragenina sin el componente inflamatorio (2).

Una de las técnicas usadas para la evaluación de los procesos inflamatorios es la técnica de la bolsa de aire, experimento realizado por Edwards y colaboradores en 1981, el cual es un modelo "*in vivo*" que se puede utilizar para estudiar la inflamación aguda y crónica, la resolución de la respuesta inflamatoria, y la respuesta al estrés oxidativo. Se basa en la formación de una cavidad subcutánea de aire estéril a nivel dorsal en ratas o ratones, dicha cavidad puede utilizarse como cámara de cultivo celular porque genera una estructura similar a la membrana sinovial la cual está constituida por macrófagos y fibroblastos. La inyección de irritantes en una bolsa de aire induce una respuesta inflamatoria que pueden ser cuantificados por el volumen de exudado producido, la infiltración de células, y la liberación de mediadores inflamatorios, este modelo presentado es ampliamente utilizado para identificar potenciales fármacos antiinflamatorios (15).

Actualmente en el mundo el uso de plantas medicinales está tomando auge, esto debido a que gran parte de la población recurre a fuentes naturales como un medio para el tratamiento de diversas enfermedades. Por ello es de vital importancia realizar estudios y validaciones farmacológicas de plantas medicinales con la finalidad de

establecer si presentan o no las propiedades curativas atribuidas, y de esta manera poder utilizarlas como una alternativa en la terapéutica de la inflamación, así como determinar la eficacia y seguridad que éstas poseen al ser utilizadas por la población, y con ello reducir muchos efectos adversos presentados por los AINEs. Por tal motivo el presente estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia antiinflamatoria que se le atribuye al gel de los cladodios de *Opuntia ficus-indica*, y el de un tratamiento convencional: Indometacina en *Mus musculus BALB/c*. El desarrollo de la validación farmacológica de esta planta surge con la finalidad de satisfacer las necesidades de las personas siguiendo esquemas económicamente rentables y recursos que se encuentren a su alcance para el tratamiento de diversas enfermedades comunes.



FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS:

La eficacia antiinflamatoria del gel de *Opuntia ficus-indica* es ligeramente mayor o igual al de la Indometacina en *Mus musculus BALB/c*.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable Independiente: Gel de *Opuntia ficus-indica* e Indometacina

Variable Dependiente: Actividad antiinflamatoria



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	CRITERIO DE MEDIDA	INDICADOR	SUB CATEGORÍA	ESCALA
Antiinflamatorios	Compuesto o medicamento para medir la actividad antiinflamatoria	Gel de <i>Opuntia ficus-indica</i>	Dosis	1 ml/VO	-	Razón
		Indometacina	Dosis	1 ml VO	-	
Eficacia Antiinflamatoria	Respuesta estereotipada de los tejidos vivos vascularizados a una agresión local.	Recuento de células	Número de Neutrófilos	Menor	En base al testigo	Ordinal
				Igual	En base al testigo	
				Ligeramente mayor	En base al testigo	
			Número de Eosinófilos	Elevada	En base al testigo	
				Menor	En base al testigo	
				Igual	En base al testigo	
			Número de Linfocitos	Ligeramente mayor	En base al testigo	
				Elevada	En base al testigo	
				Menor	En base al testigo	
			Número de Macrófagos	Igual	En base al testigo	
				Ligeramente mayor	En base al testigo	
				Elevada	En base al testigo	
Menor	En base al testigo					

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en la USMP-FN, durante el periodo de Diciembre de 2012.

Se escogió la especie de *Opuntia ficus-indica* por ser de amplia distribución en el medio y por contar con importantes estudios sobre sus propiedades medicinales. Los animales de laboratorio fueron ratones machos adultos, de la especie *Mus musculus BALB/c*, cuyo peso promedio fue entre 30 y 50 gramos, los cuales fueron obtenidos del instituto Nacional de Salud del Perú.

El diseño de investigación fue experimental, en su ejecución se contó con el Laboratorio de Investigación N°14 de la FMH USMP-FN de Nivel II y que cuenta con acceso restringido, ambientes aislados como el bioterio, mesas de trabajo equipadas cada una con 2 lavatorios implementados, y demás insumos de su categoría.

Para la recolección de la información de los grupos en estudio se empleó una ficha de recolección de datos, elaborada por el equipo de investigación de acuerdo a la observación directa de la fuente primaria.

Así mismo se empleó para la lectura de los resultados de laboratorio el Microscopio óptico marca Nikon YD 100, la misma que fue realizada por el equipo de investigación de la filial norte integrada por Biólogos, Inmunólogo y Médico con conocimientos de farmacología, siendo una muestra de 54 ratones en total, 18 por repetición y 3 ratones por grupo.

Además se emplearon insumos propios del laboratorio como: colorante Wright, pipeta, frascos estériles, Cloruro de Sodio (SSF) 0.9%, agua destilada, jeringas de 10 ml, agujas N° 21, 25, 26, tijera de Mayo, aceite de inmersión, guantes quirúrgicos, entre otros.

El procedimiento que se realizó fue el siguiente:

1. Recolección e Identificación de *Opuntia ficus-indica*

El nopal de la especie *Opuntia ficus-indica* se recolectó del Mercado Modelo de la ciudad de Chiclayo. Fue llevado al Laboratorio de Investigación N°14 de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres – Filial Norte, para su procesamiento.

2. Extracción del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica*

Para la extracción del gel, los cladodios de *Opuntia ficus-indica* se limpiaron y sumergieron en agua destilada desde 24 horas antes del día de su utilización, transcurrido ese tiempo se procedió a extraer el gel, abriendo las paredes con un bisturí estéril y retirando el gel con mucho cuidado de no contaminar. Posteriormente el gel se almacenó en frascos estériles entre 4 a 8 °C en el Laboratorio de Investigación de la FMH USMP-FN hasta su utilización.

3. Obtención de Aire Estéril para la formación de la Bolsa de Aire en *Mus musculus BALB/c*

Para la obtención de aire estéril, se utilizaron jeringas de 10 cc y mecheros. Se procedió a la aspiración de 10 ml de aire con una aguja N°21 estéril, a un centímetro encima de la llama del mechero, lo que garantizó su esterilidad.

4. Formación de la Bolsa de Aire en *Mus musculus BALB/c*

La formación de la bolsa de aire se realizó administrando vía subcutánea (SC) en el dorso de los ratones (previa desinfección y depilado de la zona), 10 ml de aire estéril con una aguja N°28, produciéndose así una cavidad estéril (16), se inoculó a un total de 54 *Mus musculus BALB/c*.

5. Determinación y comparación de la actividad antiinflamatoria del Gel de los Cladodios de *Opuntia ficus-indica* e Indometacina en *Mus musculus BALB/c*

Después de los 2 días de inoculado la bolsa de aire, se procedió a formar los 6 grupos de trabajo, los cuales fueron divididos aleatoriamente, cada grupo contó con 3 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* cada uno, los que permanecieron en ayunas 12 horas antes del experimento, para la validez y obtención de resultados más precisos se realizaron 2 repeticiones en fechas diferentes.

Los ratones fueron alimentados 2 veces al día, a base de comida balanceada adquirida del Instituto Nacional de Salud hasta la evaluación.

Al segundo día de inoculada la bolsa de aire y previo ayuno de 12 horas, a los grupos N°4, N°5 y N°6 se inyectó la carragenina 0.1 ml al 2% dentro de la cavidad de la bolsa de aire (16) (según el cuadro N°1).

Después de transcurridos 30 minutos a todos los grupos a excepción del primero se administró vía oral (VO) a través de una sonda, el tratamiento indicado como se detalla a continuación:

Cuadro N° 1

	GRUPO	Dosis o Cantidad y Vías de Administración
1		
2	Indometacina	1 ml (10 mg/kg) VO
3	Tuna	1 ml VO
4	Carragenina 2% (Proinflamatorio) (Verdadero Control)	0.1 ml SC
5	Carragenina 2% + Indometacina	0.1 ml SC + 1 ml (10 mg/kg) VO
6	Carragenina 2% + Tuna	0.1 ml SC + 1 ml VO

Grupo 1 o Control 1:

Este grupo estuvo constituido por 9 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* machos, a los cuales al 2° día, previo ayuno de 12 horas como control negativo. Posteriormente a las 6 horas se realizó el análisis citológico del exudado con aspiración de la bolsa de aire con una aguja N°28, y luego se realizaron frotices para el recuento de células mediante el examen microscópico.

Grupo 2 o Control 2:

Este grupo estuvo constituido por 9 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* machos, a los cuales al 2° día, previo ayuno de 12 horas, se les administró VO 1 ml de Indometacina (10 mg/kg). Posteriormente luego de 6 horas se realizó el análisis citológico del exudado con aspiración de la bolsa de aire con una aguja N°28, mediante el recuento de células mediante el examen microscópico.

Grupo 3 o Control 3:

Este grupo estuvo constituido por 9 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* machos, a los cuales al 2° día, previo ayuno de 12 horas, se les administró VO 1 ml de Gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica*. Luego de 6 horas se realizó el análisis citológico del exudado con aspiración de la bolsa de aire con una aguja N°28, mediante el recuento de células mediante el examen microscópico.

Grupo 4 o Control Positivo:

Este grupo estuvo constituido por 9 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* machos, a los cuales al 2° día, previo ayuno de 12 horas, se inyectó la carragenina 0.1 ml al 2% en la bolsa de aire (16). Luego de 6 horas se realizó el análisis citológico del exudado con aspiración de la bolsa de aire con una aguja N°28, mediante el recuento de células mediante el examen microscópico.

Grupo 5 o Experimental 1:

Este grupo estuvo constituido por 9 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* machos, a los cuales al 2° día, previo ayuno de 12 horas, se inyectó la

carragenina 0.1 ml al 2% en la bolsa de aire (16). Luego de treinta minutos se les administró VO 1 ml de Indometacina (10 mg/kg), según otros estudios con el test de carragenina (17). Luego de 6 horas se realizó el análisis citológico del exudado con aspiración de la bolsa de aire con una aguja N°28, mediante el recuento de células mediante el examen microscópico.

Grupo 6 o Experimental 2:

Este grupo estuvo constituido por 9 ejemplares de *Mus musculus BALB/c* machos, a los cuales al 2° día, previo ayuno de 12 horas, se inyectó la carragenina 0.1 ml al 2% en la bolsa de aire (16). Luego de treinta minutos se les administró VO 1 ml de Gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica*. Luego de 6 horas se realizó el análisis citológico del exudado con aspiración de la bolsa de aire con una aguja N°28, mediante el recuento de células mediante el examen microscópico.

Debe mencionarse que para el análisis citológico se hicieron tinciones con Wright y se observó al microscopio con la finalidad de determinar el porcentaje de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos presentes. Dicho recuento citológico total se hizo en base a 100 campos observados y las células contabilizadas se expresaron en grados para su análisis respectivo (16).

III. RESULTADOS

TABLA 1. RECUENTO CITOLÓGICO TOTAL DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRABAJO EVALUADOS PARA LA DETERMINACIÓN Y COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*”

GRUPO	RECUENTO CELULAR POR CAMPO				
	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1 Control	257	112	28	0	397
2 Indometacina	217	95	7	1	320
3 Tuna	381	154	0	1	536
4 Carragenina 2% (Proinflamatorio) (Verdadero Control)	5336	496	75	3	5910
5 Carragenina 2% + Indometacina	12741	552	185	0	13478
6 Carragenina 2% + Tuna	13007	503	74	0	13584

En la **Tabla 1**, podemos apreciar la cantidad total de células evaluadas durante todo el experimento, en ella se observa que en los 3 primeros grupos es mínima la cantidad de células contabilizadas en comparación a la cantidad total de células en el grupo que sólo se le inoculó Carragenina. Sin embargo en los Grupos Experimentales 5 y 6 la cantidad total de células es casi 10 veces a la del verdadero Control (Grupo 4). Además se pudo apreciar que en todos los grupos el tipo de célula que predominó fueron neutrófilos.

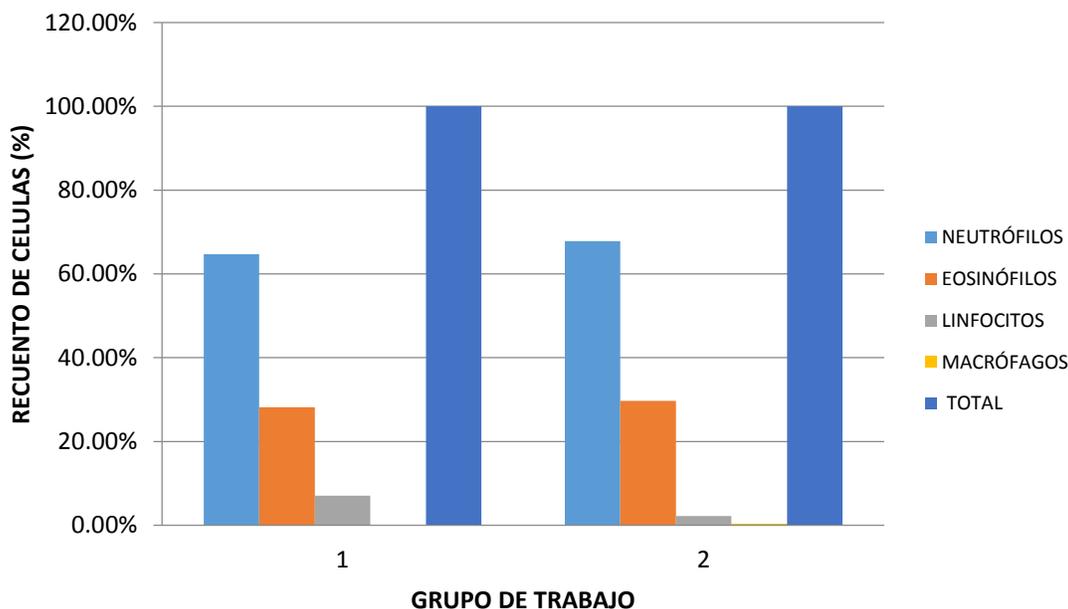
TABLA 2. RECUENTO CITOLÓGICO TOTAL EN PORCENTAJE DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRABAJO EVALUADOS PARA LA DETERMINACIÓN Y COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*’

GRUPO	PORCENTAJE CELULAR POR CAMPO				
	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1 Control	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
2 Indometacina	67.81%	29.69%	2.19%	0.31%	100%
3 Tuna	71.08%	28.73%	0.00%	0.19%	100%
4 Carragenina 2% (Proinflamatorio) (Verdadero Control)	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%
5 Carragenina 2% + Indometacina	94.53%	4.10%	1.37%	0.00%	100%
6 Carragenina 2% + Tuna	95.75%	3.70%	0.55%	0.00%	100%

En la **Tabla 2**, observamos el recuento citológico total de células evaluadas durante todo el experimento expresados en porcentaje. Al igual que en la tabla anterior observamos que en los 3 primeros grupos el porcentaje de células contabilizadas es menor en comparación al total de células en el grupo que sólo se le inoculó Carragenina. Sin embargo en los Grupos 5 y 6 el porcentaje de células contabilizadas es casi 10 veces superior a la del testigo. Además se pudo apreciar que en todos los grupos el tipo de célula que predominó fueron neutrófilos.

GRÁFICO 1. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EVALUADAS EN LOS GRUPOS TESTIGOS 1 Y 2 TESTIGO E INDOMETACINA INOCULADOS EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

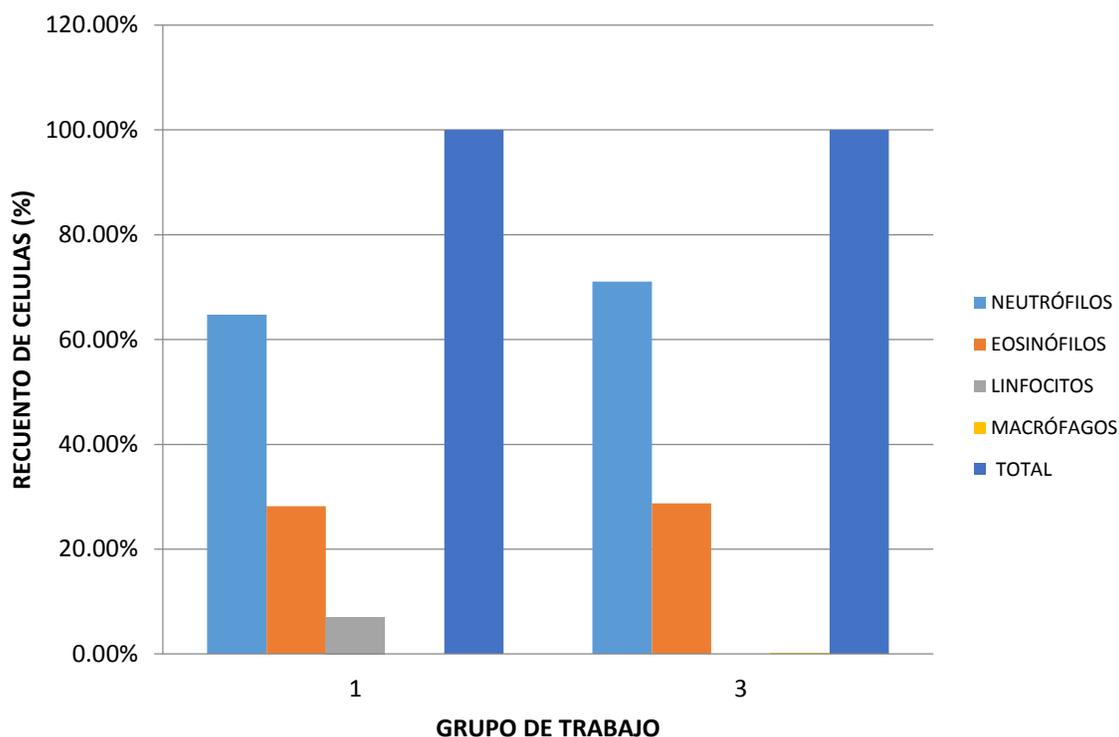
GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
2	67.81%	29.69%	2.19%	0.31%	100%



En el **GRÁFICO 1**, podemos observar que del 100% de las células observadas en el Grupo 1 y 2 (Grupo testigo y el Grupo inoculado con Indometacina), no hubo una diferencia significativa. Se observa que el mayor porcentaje comprendió a neutrófilos para ambos grupos y el menor porcentaje comprendió a los macrófagos.

GRÁFICO 2. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EVALUADAS EN EL GRUPO TESTIGOS Y GRUPO EXPERIMENTAL 3 CON GEL DE CLADODIOS DE TUNA, INOCULADOS EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

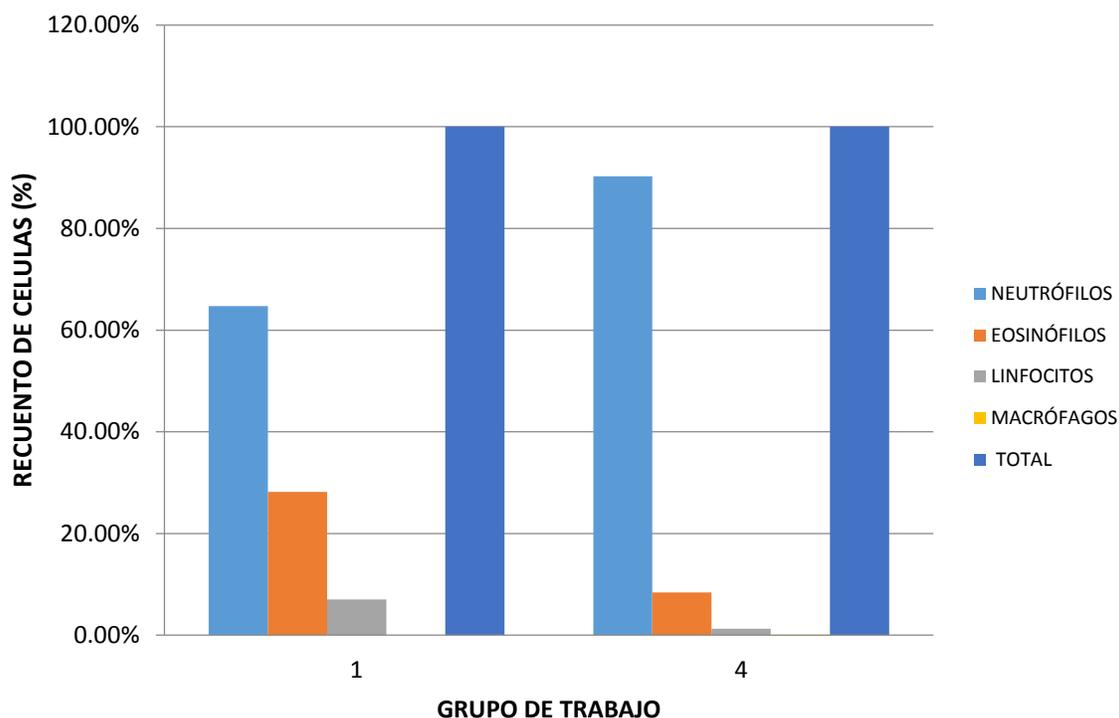
GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
3	71.08%	28.73%	0.00%	0.19%	100%



En el **GRÁFICO 2**, se observa el recuento citológico en porcentaje (%) del grupo testigo (Grupo 1) frente a Tuna (Grupo 3) en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, destacando que en ambos grupos hay porcentaje similar de neutrófilos y eosinófilos.

GRÁFICO 3. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EVALUADAS EN EL GRUPO TESTIGOS Y GRUPO EXPERIMENTAL 4 CON CARRAGENINA, INOCULADOS EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

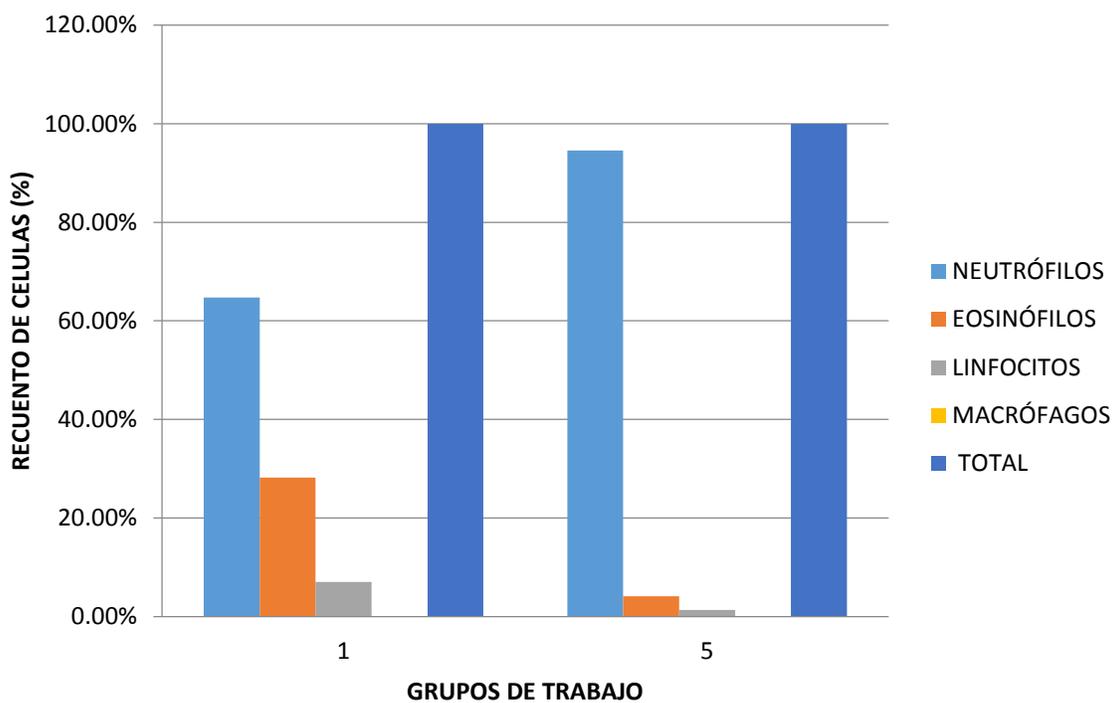
GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
4	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%



En el **GRÁFICO 3**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) del grupo testigo (Grupo 1) frente a Carragenina (Grupo 4) en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, observándose que en el grupo con Carragenina hay mayor producción de neutrófilos a comparación del testigo. Sin embargo, es menor el porcentaje de eosinófilos a comparación del testigo.

GRÁFICO 4. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EVALUADAS EN EL GRUPO TESTIGOS Y GRUPO EXPERIMENTAL 5 CON CARRAGENINA E INDOMETACINA, INOCULADOS EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

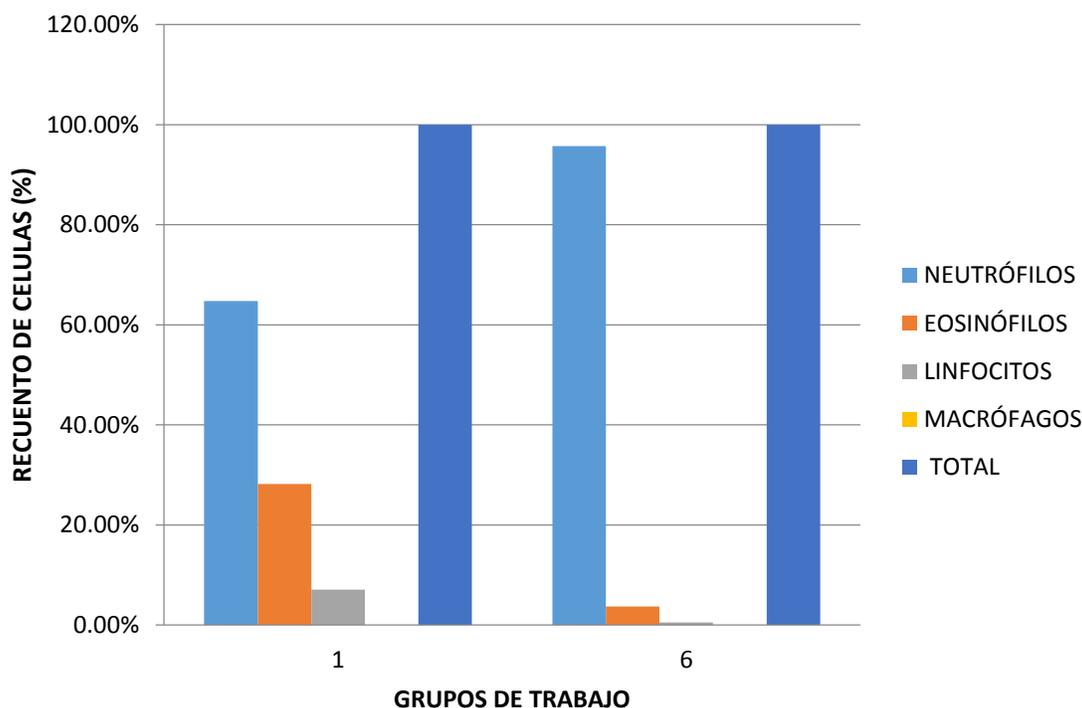
GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
5	94.53%	4.10%	1.37%	0.00%	100%



En el **GRÁFICO 4**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) del grupo testigo (Grupo 1) frente a Carragenina e Indometacina (Grupo 5) en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, observándose que en el grupo con Carragenina e Indometacina hay mayor producción de neutrófilos a comparación del testigo. Sin embargo, es menor el porcentaje de eosinófilos y linfocitos a comparación del testigo.

GRÁFICO 5. RECuento DE CÉLULAS (%) EVALUADAS EN EL GRUPO TESTIGOS Y GRUPO EXPERIMENTAL 6 CON CARRAGENINA Y GEL DE CLADODIOS DE TUNA, INOCULADOS EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

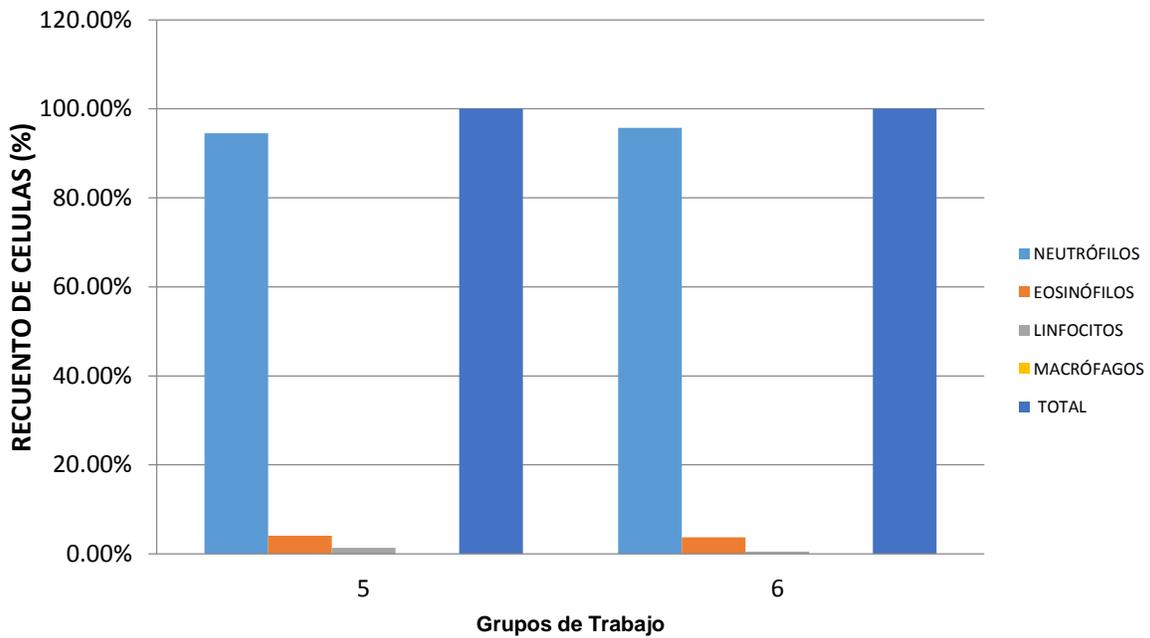
GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
6	95.75%	3.70%	0.54%	0.00%	100%



En el **GRÁFICO 5**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) del grupo testigo (Grupo 1) frente a Carragenina y Tuna (Grupo 6), en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, observándose que en el grupo con Carragenina y Tuna hay mayor producción de neutrófilos a comparación del testigo. Sin embargo, es menor el porcentaje de eosinófilos y linfocitos a comparación del testigo.

GRÁFICO 6. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EVALUADAS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL 5 CON CARRAGENINA E INDOMETACINA Y 6 CON CARRAGENINA Y GEL DE CLADODIOS DE TUNA, INOCULADOS EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
5	94.53%	4.10%	1.37%	0.00%	100%
6	95.75%	3.70%	0.54%	0.00%	100%

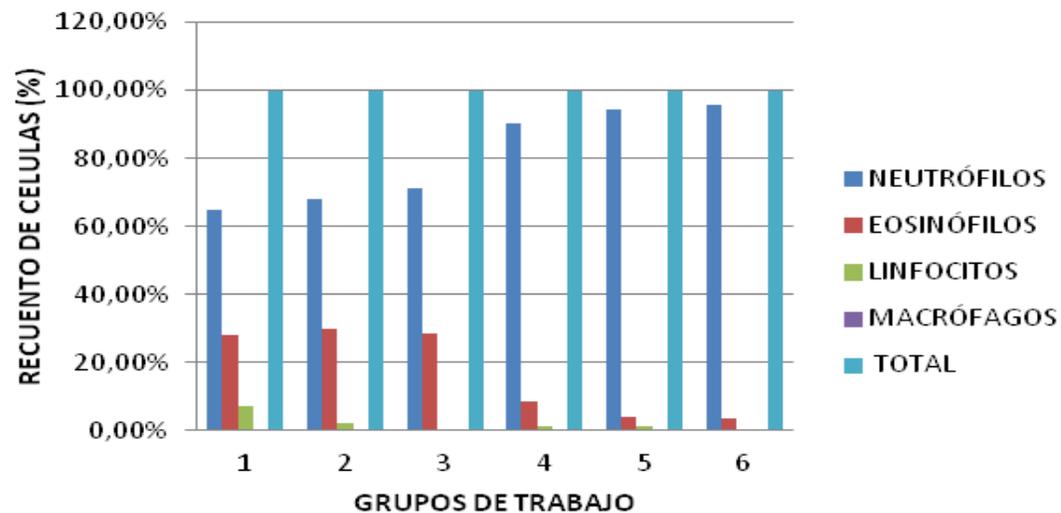


En el **GRÁFICO 6**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) de los grupos inoculados con Carragenina e Indometacina (Grupo 5) frente a Carragenina y Tuna (Grupo 6), en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*. Observándose que en el grupo con Carragenina e Indometacina hay una producción de neutrófilos y eosinófilos similar al grupo inoculado con Carragenina y Tuna. Sin embargo, es menor el porcentaje de eosinófilos en el grupo inoculado con Carragenina y Tuna. Además se apreció que en ambos grupos hay ausencia de macrófagos.



GRÁFICO 7. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EN LOS DIVERSOS GRUPOS DE TRABAJO PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*.

GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
2	67.81%	29.69%	2.19%	0.31%	100%
3	71.08%	28.73%	0.00%	0.19%	100%
4	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%
5	94.53%	4.10%	1.37%	0.00%	100%
6	95.75%	3.70%	0.54%	0.00%	100%

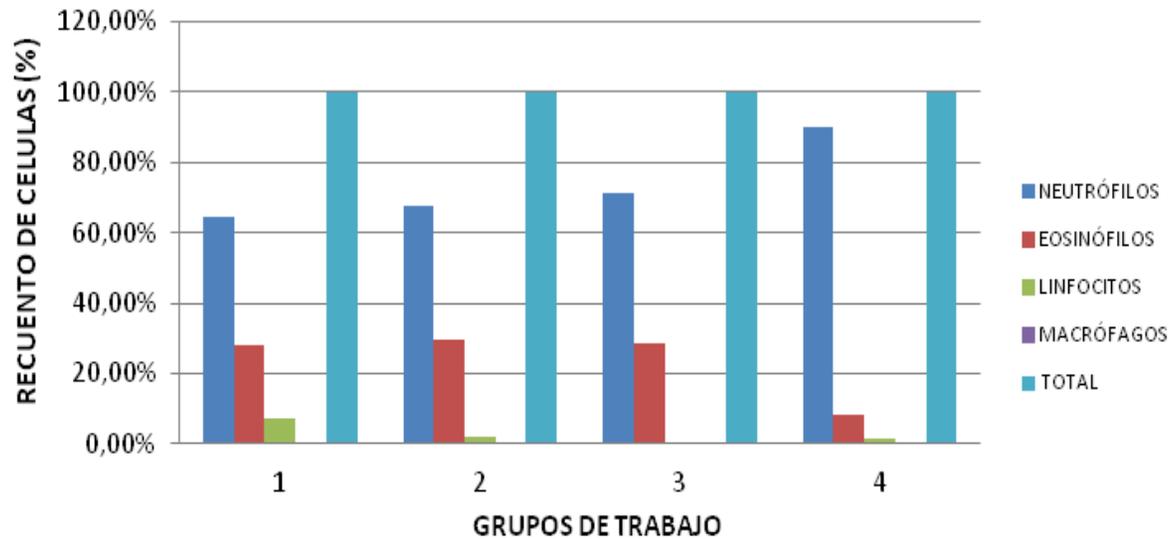


En el **GRÁFICO 7**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) de todos los grupos en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, observándose que en los 3 primeros grupos el porcentaje de células contabilizadas es menor en comparación al total de células en el grupo que sólo se le inoculó Carragenina. Sin embargo en los Grupos 5 y 6 el porcentaje de células contabilizadas es casi 10 veces superior a la del testigo. Además se pudo apreciar que en todos los grupos el tipo de célula que predominó fueron neutrófilos.



GRÁFICO 8. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EN LOS PRIMEROS CUATRO GRUPOS DE TRABAJO PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*.

GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
1	64.74%	28.21%	7.05%	0.00%	100%
2	67.81%	29.69%	2.19%	0.31%	100%
3	71.08%	28.73%	0.00%	0.19%	100%
4	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%

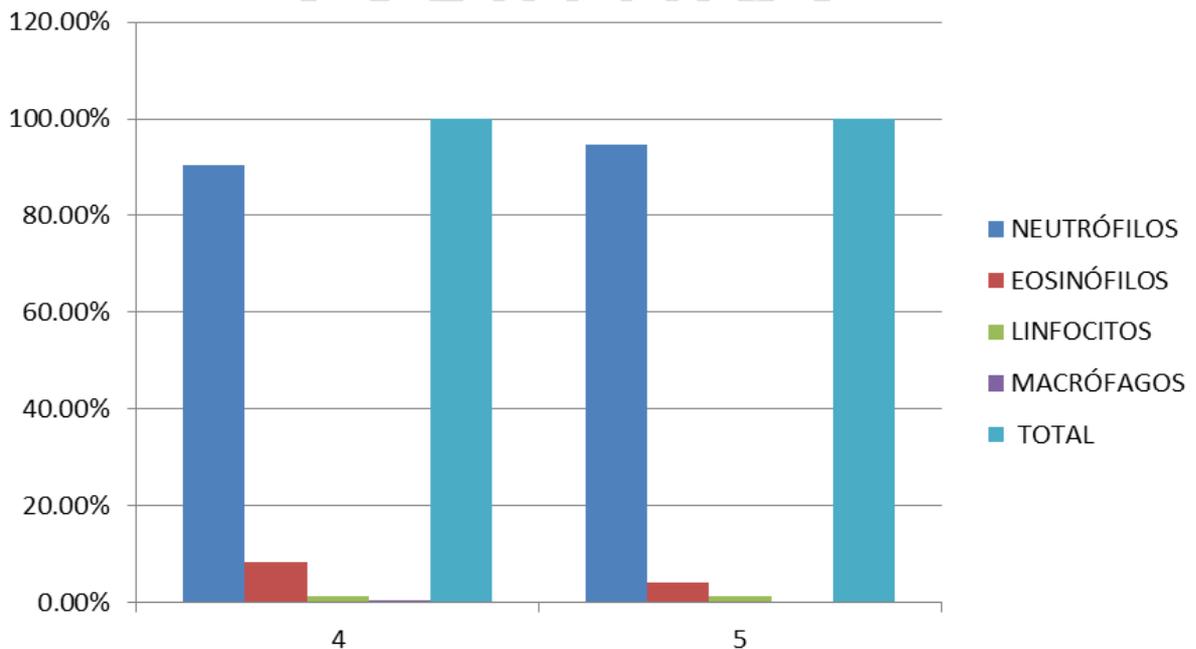


En el **GRÁFICO 8**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) del grupo testigo (Grupo 1), Indometacina (Grupo 2), Tuna (Grupo 3) y Carragenina (Grupo 4), en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, donde se aprecia que en los 3 primeros grupos el porcentaje de células contabilizadas es menor en comparación al total de células en el grupo que sólo se le inoculó Carragenina.



GRÁFICO 9. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES 4 Y 5 CON CARRAGENINA Y CARRAGENINA CON INDOMETACINA RESPECTIVAMENTE, PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*.

GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
4	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%
5	94.53%	4.10%	1.37%	0.00%	100%



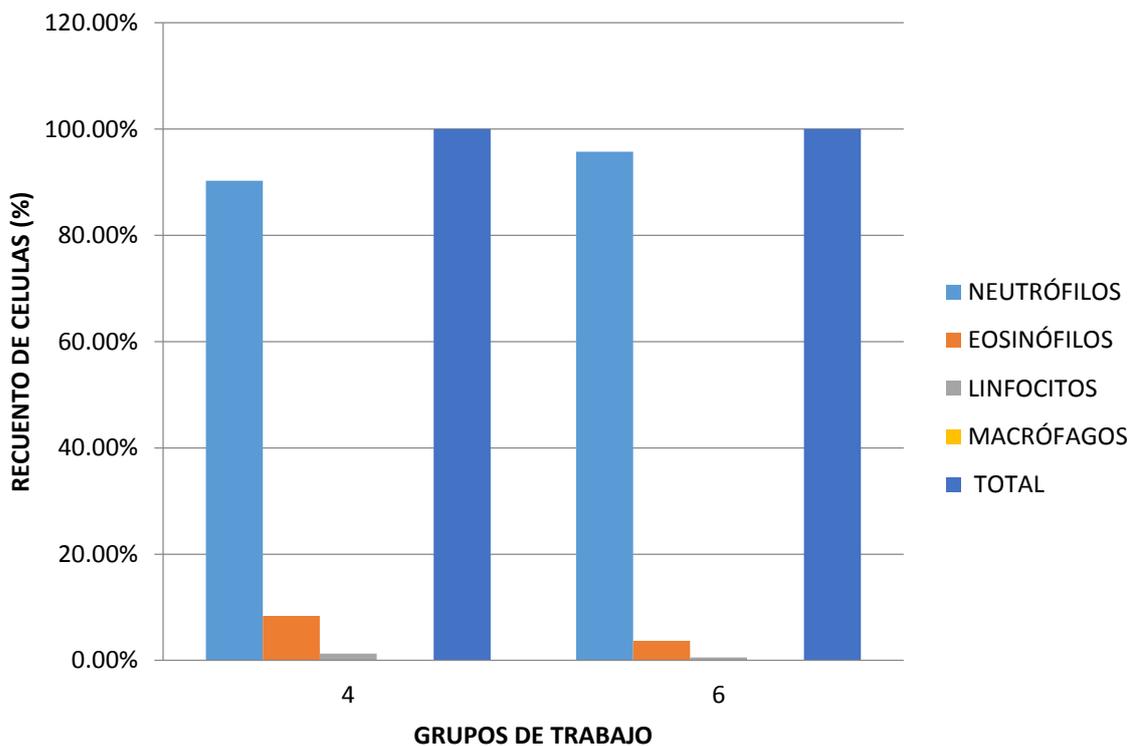
En el **GRÁFICO 9**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) de los grupos inoculados con Carragenina (Grupo 4) frente a Carragenina e Indometacina (Grupo 5), en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel

de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus* BALB/c, donde se aprecia que en el grupo inoculado con Carragenina e Indometacina hay un mayor porcentaje de neutrófilos y menor porcentaje de eosinófilos. En cuanto a los linfocitos, en ambos grupos se apreció un porcentaje similar.



GRÁFICO 10. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES 4 Y 6 CON CARRAGENINA Y CARRAGENINA CON GEL DE TUNA RESPECTIVAMENTE PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*.

GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
4	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%
6	95.75%	3.70%	0.54%	0.00%	100%



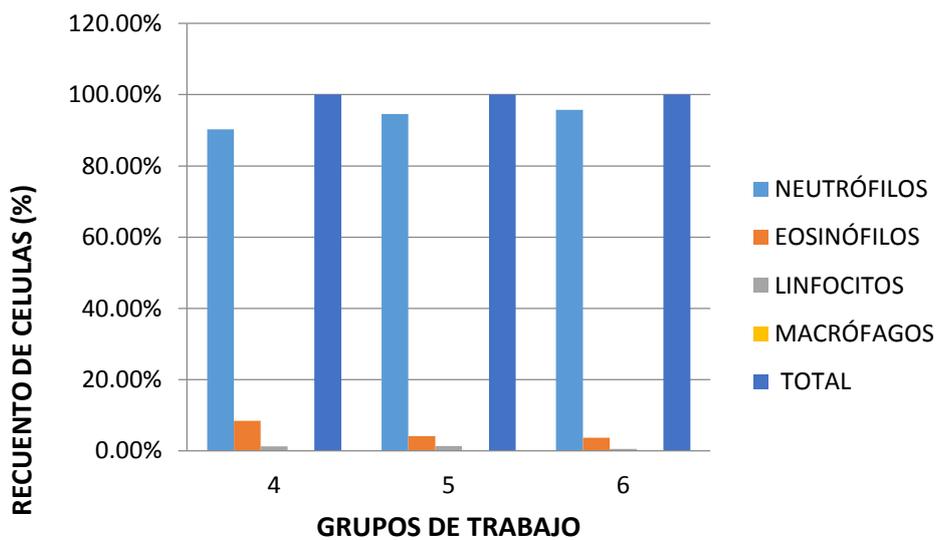
En el **GRÁFICO 10**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) de los grupos inoculados con Carragenina (Grupo 4) frente a

Carragenina y Tuna (Grupo 6), en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, donde se aprecia que en el grupo inoculado con Carragenina y Tuna hay un mayor porcentaje de neutrófilos y menor porcentaje de eosinófilos. En cuanto a los linfocitos, en ambos grupos se apreció un porcentaje similar.



GRÁFICO 11. RECUENTO DE CÉLULAS (%) EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES 4, 5 Y 6 CON CARRAGENINA, CARRAGENINA CON INDOMETACINA Y CARRAGENINA CON GEL DE TUNA RESPECTIVAMENTE PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*.

GRUPOS	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS	TOTAL
4	90.29%	8.39%	1.27%	0.05%	100%
5	94.53%	4.10%	1.37%	0.00%	100%
6	95.75%	3.70%	0.54%	0.00%	100%



En el **GRÁFICO 11**, podemos observar el recuento citológico en porcentaje (%) de los grupos inoculados con Carragenina (Grupo 4), carragenina e Indometacina (Grupo 5) y Carragenina y Tuna (Grupo 6), en la evaluación de la actividad antiinflamatoria del gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* versus Indometacina en *Mus musculus BALB/c*, donde se aprecia que en el grupo inoculado con Carragenina y Tuna hay un mayor porcentaje de neutrófilos y menor porcentaje de eosinófilos comparado con el Grupo 4, pero mayor que el Grupo 5. En cuanto a los linfocitos, se apreció un porcentaje menor en el Grupo 6 que el Grupo 5.



TABLA 3. ESTADÍSTICA CON LA PRUEBA KRUSKAL WALLIS DEL GRUPO 1 AL 3 DEL ESTUDIO DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

Célula	Grupo 01	Grupo 02	Grupo 03	p
Neutrófilos	9.44	16.28	16.28	0.11
Eosinófilos	8.56	15.22	18.22	0.02
Linfocitos	16.50	13.50	12.00	0.14
Macrófagos	13.00	14.50	14.50	0.59

Kruskal Wallis Test

Eosinófilos (G1 vs G2 $p < 0,05$; G1 vs G3 $p < 0,05$)

El efecto antiinflamatorio al ser comparado entre el gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* y la indometacina, es más eficiente en la reducción de eosinófilos, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.02$) a favor del gel de cladodios de tuna.

TABLA 4. ESTADÍSTICA CON LA PRUEBA KRUSKAL WALLIS DEL GRUPO 4 AL 6 DEL ESTUDIO DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

Célula	Grupo 04	Grupo 05	Grupo 06	p
Neutrófilos	11.06	18.11	12.83	0.15
Eosinófilos	13.22	17.22	11.56	0.30
Linfocitos	11.94	8.83	21.22	0.00
Macrófagos	15.00	13.50	13.50	0.37

Kruskal Wallis Test

Linfocitos (G4 vs G6 $p < 0.05$; G5 vs G6 $p < 0.05$)

El efecto antiinflamatorio al ser comparado entre el gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* y la indometacina, es más eficiente en la reducción de linfocitos, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.00$) a favor del gel de cladodios de tuna.

IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio se produjo una noxa o daño que viene a ser, en este caso, la introducción de sustancias extrañas, por lo cual han de migrar células responsables de la inflamación, esto puede observarse en grupos en los cuales se inoculó una sustancia extraña (Tabla 1 y 2). Ello se debe a que la inflamación es una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, generada por los agentes inflamatorios y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado (1).

Para su análisis se cuantificaron las células responsables de participar en el proceso de la inflamación, para ello según el esquema ya mencionado se las observaron a través del microscopio óptico. En el proceso inflamatorio existen dos tipos de células implicadas, unas se encuentran en forma permanente en los tejidos, como son los mastocitos y las células endoteliales, y otras pueden migrar y acceder al sitio afectado desde la sangre, como son los neutrófilos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y linfocitos. Estas células producen una gran cantidad de moléculas activas que, de manera directa o indirecta, son mediadores del proceso inflamatorio (3).

En cuanto a los signos cardinales observados de la inflamación en los ratones, se apreció leve rubor y calor, esto se debe a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas, esto concuerda con lo descrito por Paracelso y son el rubor, el tumor, el calor y el dolor, y que posteriormente Galeno añade el quinto signo que es la pérdida de la función (1).

La formación de la bolsa de aire proporciona un entorno localizado para el estudio de la inflamación y la respuesta celular, debido a que la bolsa tiene un

forro morfológicamente similar a la membrana sinovial (18), lo que permite la obtención de grandes volúmenes de exudados inflamatorios. La inyección de solución de carragenina en la bolsa de aire provoca una reacción inflamatoria caracterizada por la infiltración de células blancas de la sangre, un aumento del volumen del exudado y producción de mediadores bioquímicos tales como citoquinas, leucotrienos y prostaglandinas (19).

Como se observó en la Tabla 1, el mayor porcentaje de células comprendió a los Neutrófilos, esto se debe a que en la inflamación existe una migración de granulocitos y neutrófilos como se observa en el trabajo con el extracto de *Ajmodadi churna* (AJM) en el modelo de la bolsa de aire (16). Esta notable acumulación de neutrófilos en las luces de los vasos, se denomina marginación (2).

En lo que respecta al Gráfico 1 se aprecia que en ambos grupos el recuento celular es similar, no hay una diferencia estadística, esto se debe a que la Indometacina no produce una respuesta de tipo inflamatoria, sino que el mecanismo que ejerce es antiinflamatorio y es utilizado como fármaco de referencia en estudios experimentales donde evalúan la eficacia de nuevas drogas en animales (4).

En el Gráfico 2, se observa que en el grupo inoculado con gel de cladodios de Tuna el recuento fue similar que el testigo, salvo que en el grupo inoculado con gel de cladodios de Tuna no se encontró linfocitos. Esto evidencia que el gel de cladodios de Tuna no induce una respuesta de tipo inflamatoria, sino que su actividad es antiinflamatoria (2).

En el Gráfico 3, se observa que en el grupo inoculado con carragenina el recuento obtenido superó al obtenido en el grupo testigo, esto se debería a que

la carragenina induce una respuesta inflamatoria, debido a que estimula la producción de prostaglandinas en mayor cantidad, las cuales promueven los procesos inflamatorios, inmunológicos y angiogénicos en el crecimiento tumoral (2). Evidenciándose que la carragenina estimula la producción o migración de neutrófilos y eosinófilos predominantemente.

En el Gráfico 4 y 5, se observa que en el grupo inoculado con carragenina e Indometacina, y carragenina con gel de cladodios de tuna el recuento obtenido superó al obtenido en el grupo testigo, ya que la carragenina promueve los procesos inflamatorios y la Indometacina presenta una mayor respuesta con carragenina que sin ella, lo que concuerda con el estudio realizado con la planta *Salpichroa organifolia* (PSALO) donde utilizan carragenina e Indometacina como droga de referencia la que mostró efecto antiinflamatorio luego de las 5 horas (4). En base a este estudio se tomó la hora de referencia sería las 6 horas, debido a que tanto la planta *Salpichroa organifolia* y la Indometacina muestran efecto a esa hora (4). Afianzando con las propiedades antiinflamatorias de *Opuntia ficus-indica*, en un estudio realizado el 4 de diciembre de 2013, se investigó la actividad en la inflamación de la indicaxantina, que es un fitoquímico de la clase betalaina presente en el fruto de *Opuntia ficus-indica*, donde se utilizó carragenina y se analizó en los exudados parámetros inflamatorios como óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2), la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) mostrando un efecto antiinflamatorio y considera la alta biodisponibilidad de indicaxantina en humanos, los hallazgos sugieren que este pigmento en la dieta tiene el potencial de mejorar la salud y prevenir los trastornos basados en la inflamación (20). Donde la PGE2 es la prostaglandina más importante en el proceso inflamatorio, produce vasodilatación y dolor, en

coordinación con el factor C5a y LTB4 aumenta la permeabilidad vascular. LTB4 es un factor quimiotáctico para eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos (21).

En el Gráfico 6, a ambos grupos se inoculó carragenina, evidenciándose que en ambos grupos hay un aumento notable de neutrófilos, probablemente debido a que es una de las primeras células en llegar al foco inflamatorio (2). Algo similar sucede con los eosinófilos, en los cuales, el mayor porcentaje correspondió al grupo inoculado con Indometacina, debido a que estas células están involucradas en los procesos de regulación de la respuesta inmune (21), reforzando las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de la Indometacina (4). Por otro lado, en cuanto al mayor porcentaje de linfocitos encontrados en el grupo inoculado con Indometacina, esto concuerda con algunos trabajos realizados (22), en el cual evidencia que la Indometacina (un inhibidor no selectivo de COX) no suprimió la elevación de los niveles de FNT- α inducidos por carragenina, aumentando de esta manera la producción de Linfocitos. Sin embargo, a diferencia de la Indometacina, el gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* no estimula la producción de linfocitos ni macrófagos, por lo que sería una ventaja al disminuir la respuesta inflamatoria al estímulo estresante (8).

En el Gráfico 7, se observa todos los grupos, donde se evidencia una mayor respuesta celular con predominio de neutrófilos, tanto en los tres primeros grupos como en los últimos grupos probablemente debido a que como parte del modelo utilizado: “bolsa de aire”, constituye un reactor para la obtención de exudados ricos en mediadores proinflamatorios, así como para la evaluación de mecanismos antiinflamatorios relacionados con la migración-desgranulación

leucocitaria (23) y además como ya se mencionó los neutrófilos constituyen las primeras células en llegar al foco inflamatorio (2).

En el Gráfico 8, se observa los grupos del 1 al Grupo 4, un aumento significativo de las células inflamatorias con carragenina, debido a que este es un inductor de la inflamación (2). Según estudios recientes en el modelo de inducción de edema por carragenina han concluido que el carragenina estimula la liberación de FNT α , la cual, a su vez, induce la producción de otras citocinas (como IL-1, IL-6 e IL-8), así como la estimulación de la producción de mediadores derivados de COX y de la producción local de aminas simpáticas (22).

En el Gráfico 9, se observa a ambos grupos 4 y 5 con carragenina, donde el recuento de neutrófilos fue ligeramente mayor con Indometacina, la que tiene una mayor respuesta antiinflamatoria con carragenina, lo que concuerda con el estudio donde se evaluó la actividad antiinflamatoria de la planta *Salpichroa organifolia* comparado con la Indometacina usando carragenina en ratones *Mus musculus* Cepa CF1 de 25 – 30 g de peso, donde se evidenció la eficacia antiinflamatoria de la Indometacina (4). En dicho estudio se evaluó el efecto analgésico utilizando el test de las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones, donde hubo una disminución en el número de contorsiones con polvo fue del 49%, superior a la fenilbutazona (41 %) y comparable al ketoprofeno y Ácido Acetilsalicílico (ASA) (54% y 52 %). Se concluye que el polvo tiene un efecto antiinflamatorio comparable al ASA. El efecto del polvo tiene un periodo de acción más prolongado que la fenilbutazona y como analgésico es superior a la fenilbutazona y ligeramente menor que el ketoprofeno. Teniendo en cuenta que en estos estudios el polvo de *Salpichroa organifolia* no mostro evidencias de toxicidad y que posee una acción antiinflamatoria y analgésica comparable

con AINES como el ASA resultaría interesante realizar en el futuro estudios clínicos para determinar la utilidad de este extracto como fitofarmaco (4).

En el Gráfico 10, se observa a ambos grupos 4 y 6 con carragenina, donde el recuento de neutrófilos fue ligeramente mayor con gel de cladodios de Tuna, esto concuerda con algunos estudios en donde durante el proceso antiinflamatorio células como los neutrófilos generan citosinas proinflamatorias como la IL-6, la cual estimula la maduración y producción de neutrófilos y linfocitos, así mismo genera también IL-4, la cual tiene acción antiinflamatoria. Este mecanismo, nos permitiría explicar porque se observa un aumento en la cantidad de neutrófilos (18).

En el Gráfico 11, se observa a los grupos 4, 5 y 6, donde se observa claramente que en el grupo N°4, inoculado con carragenina, hay una estimulación de células inflamatorias como los neutrófilos, linfocitos y macrófagos, este último no se observa en los grupos N°5 y N°6 respectivamente, debido a que poseen actividad antiinflamatorias. Sin embargo, se evidencia que la mayor producción de eosinófilos, no sólo generó la producción de interleucina (IL) antiinflamatorias sino también al parecer estimuló la producción de mediadores productores de linfocitos y neutrófilos (18).

Es importante mencionar que dentro de los mecanismos por los cuales el gel de cladodios de Tuna tiene efecto antiinflamatorio es debido a que dentro de sus componentes contiene flavonoides, una clase de metabolitos aromáticos ampliamente distribuidos en la naturaleza, poseen una gran variedad de efectos biológicos entre los que sobresale la actividad antiinflamatoria, debido a que tiene actividad inhibitoria sobre los FNT- α (24).

En las tablas 3 y 4, se observa que el efecto antiinflamatorio es mayor con el gel de cladodios de *Opuntia ficus-indica* que la Indometacina, esto en base a los eosinófilos y linfocitos, debido a que gracias a que los neutrófilos generan citosinas proinflamatorias como la IL-6, la cual estimula la maduración y producción de neutrófilos y linfocitos, así mismo genera también IL-4, la cual tiene acción antiinflamatoria (23).



V. CONCLUSIONES

- Se evidenció que la eficacia antiinflamatoria del Gel de *Opuntia ficus-indica* en *Mus musculus BALB/c* (95.75%), es ligeramente mayor al obtenido con la Indometacina (94.53%), esto en base al recuento celular de neutrófilos.
- El Gel de *Opuntia ficus-indica* en *Mus musculus BALB/c*, estimula la producción de Neutrófilos, eosinófilos mas no de Linfocitos ni macrófagos. Por lo que inhibe agentes proinflamatorios con mejor eficacia que la Indometacina.
- La Indometacina estimuló eosinófilos, luego linfocitos y neutrófilos.
- El Gel de *Opuntia ficus-indica* en *Mus musculus BALB/c*, constituye una alternativa para evaluar el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

VI. RECOMENDACIONES

- Es necesario la realización de más trabajos de investigación sobre la eficacia antiinflamatoria del gel de los cladodios de *Opuntia ficus-indica*.
- Es necesario realizar la evaluación de más mediadores que participan en los procesos antiinflamatorios.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Aragadvay Y. Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hierbamora (*Solanumnugrum*). [en línea] [Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2009. [fecha de acceso 1 de mayo de 2012]. URL disponible en:

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/216>
- 2 Baez C. Determinación del efecto antiinflamatorio de los extractos hexánicos, etanólicos y clorofórmicos de las plantas medicinales: *Burseraaloeoxylon*, *Amphypteryngium adstringens*, *Tilia mexicana*, *Verbascumthapsus*, *Rosmarinusofficinalis*, *Salvia hispanica*, *Aloe vera*, *Opuntia ficus-indica* en un modelo animal [en línea] [Tesis para obtener el Título de Maestría en Biomedicina Clínica]. México: Universidad de las Américas de Puebla; 2007. [fecha de acceso 3 de mayo de 2012]. URL disponible en:

http://caterina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/mbc/baez_c_g/capitulo6.pdf
- 3 Gómez E, González R, Domingo M. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales [en línea]. Chile: Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, Universidad de Santiago de Chile 10 (3): 182-217; 2011. [fecha de acceso 10 de setiembre de 2012]. URL disponible en:

<http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=85618379003>

- 4 Boeris M, Toso R. Comparación de la Acción Antiinflamatoria y Analgésica del Polvo de *Salpichroa origanifolia* con AINEs utilizados en Medicina Veterinaria [en línea]. Perú: Revista de la Sociedad Química de Perú 73 (3); 2009. [fecha de acceso 2 de mayo de 2012]. URL disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v75n3/a06v75n3.pdf>
- 5 AINE (antiinflamatorios no esteroides) [en línea]. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud: Formulario Modelo de la OMS,(2). 2004. [fecha de acceso 25 de octubre de 2012]. URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/6.1.3.html>
- 6 Villavicencio O. Criterios de Aplicación Clínica de las Plantas Medicinales [en línea]. Perú: Uso Clínico de las Plantas Medicinales, Sociedad Peruana de Medicina Biológica (SPEMEB) (8); 2013. [fecha de acceso 23 de noviembre de 2013]. URL disponible en: <http://archive.is/LHVlw>
- 7 Reyes A, Infantas D. Actividad Anti-inflamatoria de *Grindelia boliviana* (Chiri-Chiri), en ratas [en línea]. Lima: Revista Anales Científicos LIII (A), de la Universidad Nacional Agraria La Molina; 2002. [fecha de acceso 15 de abril de 2012]. URL disponible en: http://www.lamolina.edu.pe/Investigacion/web/anales/pdf_anales/LIII%20A.pdf
- 8 Guevara A. Efectos Biofuncionales del Nopal y la Tuna [en línea]. México: Tecnología de Producción 71: 18-19; 2009. [fecha de acceso 4 de mayo de 2012]. URL disponible en:

http://www.horticom.com/revistasonline/horticultura/rhi71/cientifico_rhi71.pdf

- 9 Díaz P. Fermentación in vitro de nopal forrajero (*Opuntia* spp) genotipo an-tv6 con un inóculo de levadura *Kluyveromyces lactis* [en línea]. México: Facultad de Zootecnia y Ecología Universidad Autónoma de Chihuahua; 2011. [fecha de acceso 3 de mayo de 2012]. URL disponible en:
<http://www.lebas.com.mx/files/FERMENTACION-IN-VITRO-DE-NOPAL-FORRAJERO--Opuntia-spp--GENOTIPO-AN-TV6-CON-UN-INOCULO-DE-LEVADURA.pdf>
- 10 Galati E, Monforte M, Tripodo M, d'Aquino A, Mondello M. Antiulceractivity of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. (Cactaceae): ultrastructural study [en línea]. Italia: Pharmaco-Biological Department, Vill. SS. Annunziata 76(1):1-9; 2001. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378276>
- 11 Lee E, Hyun J, Li D, Moon Y. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *Saboten* stem on gastric damages in rats [en línea]. Korea: Natural Products Research Institute, Seoul National University 25(1):67-70; 2002. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Effects%20of%20Opuntia%20of%20ficus-indica%20%20var.%20Saboten%20stem%20on%20gastric%20damages%20in%20rats>
- 12 Galati E, Pergolizzi S, Miceli N, Monforte M, Tripodo M. Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia*

figus-indica (L.) Mill. Cladodes [en línea]. Italia: School of Pharmacy, Pharmaco-Biological Department, University of Messina 83(3):229-33; 2002. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Study%20on%20the%20increment%20of%20the%20production%20of%20gastric%20mucus%20in%20Orats%20treated%20with%20Opuntia%20figus-indica%20%20\(L.\)%20Mill](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Study%20on%20the%20increment%20of%20the%20production%20of%20gastric%20mucus%20in%20Orats%20treated%20with%20Opuntia%20figus-indica%20%20(L.)%20Mill)

- 13 Galati E, Mondello M, Giuffrida D, Dugo G, Miceli N, Pergolizzi S, et al. Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia figus-indica* (L.) mill. Fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity [en línea]. Italia: Pharmaco-Biological Department, School of Pharmacy, Università degli Studi di Messina 51(17):4903-8; 2003. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chemical%20characterization%20and%20biological%20effects%20of%20Sicilian%20Opuntia%20figus-indica%20%20\(L.\)%20mill.%20Fruit%20juice%3A%20antioxidant%20and%20antiulcerogenic%20activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chemical%20characterization%20and%20biological%20effects%20of%20Sicilian%20Opuntia%20figus-indica%20%20(L.)%20mill.%20Fruit%20juice%3A%20antioxidant%20and%20antiulcerogenic%20activity)

- 14 Gentile C, Tesoriere L, Allegra M, Livrea M, D'Alessio P. Antioxidant betalains from cactus pear (*Opuntia figus-indica*) inhibitendothelialICAM-1 expression [en línea]. Italia: Dipartimento Farmacochimico, Tossicologico e Biologico, Università di Palermo 1028: 481-6; 2004. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:

<http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/mdl-15650274>

- 15 Duarte D, Vasko M, Fehrenbacher J. Models of inflammation: carrageenan air pouch [en línea]. Indiana: Department of Pharmacology and Toxicology, Indiana University School of Medicine 5 (6); 2012. [fecha de acceso 25 de mayo de 2012]. URL disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383000>
- 16 Gentile C, Tesoriere L, Allegra M, Livrea M, D'Alessio P. Antioxidant betalains from cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) inhibitendothelial ICAM-1 expression [en línea]. Italia: DipartimentoFarmacochimico, Tossicologico e Biologico, Università di Palermo 1028: 481-6; 2004. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650274>
- 17 Llanio M, Fernández M, Mata A., Cabrera B., Pérez M. Pesquisaje de los Efectos Antiinflamatorios - Analgésicos en Dos Extractos de Esponjas[en línea]. Cuba: Departamento de Bioactivos y Productos Naturales (CEBIMAR), Serie Oceanológica. No. 1; 2003. [fecha de acceso 30 de abril de 2012]. URL disponible en:

<http://oceanologia.redciencia.cu/articulos/articulo16.pdf>
- 18 The Air Pouch Model [en línea]. EEUU: WASHINGTON BIOTECHNOLOGY, INC.; 2011. [fecha de acceso 20 de octubre de 2013]. URL disponible en:

http://www.washingtonbiotech.com/inflammation_models/air_pouch_model.html

- 19 Barros C, Kimiko R, Machado A, Gerola L, Salomao R. Citocina y Dolor [en línea]. Brasil: Revista Brasileira de Anestesiología, Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de Sao Paulo; 2011. [fecha de acceso 10 de octubre de 2013]. URL disponible en:

http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/es_v61n2a14.pdf
- 20 Allegra M, Ianaro A, Tersigni M, Panza E, Tesoriere L, Livrea M. Indicaxanthin from Cactus Pear Fruit Exerts Anti-Inflammatory Effects in Carrageenin-Induced Rat Pleurisy [en línea].EEUU: TheJournal of Nutrition, American Society for Nutrition; 2013.[fecha de acceso 20 de diciembre de 2013]. URL disponible en:

<http://jn.nutrition.org/content/early/2013/12/04/jn.113.183657.abstract>
- 21 Bordés G, Martínez B, García O, Guisado Barrilao. El Proceso Inflamatorio [en línea]. España: Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada; 2005. [fecha de acceso 10 de octubre de 2013]. URL disponible en:

<http://www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>
- 22 Garrido G. Contribución al Estudio del Mecanismo de Acción Anti-inflamatoria del Extracto Natural de Mangifera indica L. (VIMANG®). [en línea] [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas]. Ciudad de La Habana: Centro de Química Farmacéutica; 2005. [fecha de acceso 11 de noviembre de 2013]. URL disponible en:

<http://www.bibliociencias.cu/gsd/collect/tesis/index/assoc/HASHba2e.dir/doc.pdf>

- 23 Rodríguez M, Vergel N, Ospina L, Calle J, Pinzón R. Evaluación de actividades enzimáticas elastasa y mieloperoxidasa como marcadores de desgranulación leucocitaria en modelos de inflamación aguda [en línea]. Bogotá: Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Vol. 34, N°1; 2005. [fecha de acceso 15 de octubre de 2013]. URL disponible en:

<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V34N1P35-45.pdf>

- 24 Gómez E, González R, Medina. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales [en línea]. Chile: Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, Universidad de Santiago de Chile, vol. 10, núm., pp. 182-217; 2011. [fecha de acceso 12 de octubre de 2013]. URL disponible en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85618379003>



ANEXO 1:

TABLA 3: RESULTADOS DE LA PRIMERA EVALUACIÓN DE LOS RECUENTOS CELULARES DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS
Grupo N° 1	45	1	3	0
Grupo N ° 2	128	11	1	1
Grupo N° 3	147	17	0	1
Grupo N 4	2310	186	6	3
Grupo N ° 5	3798	241	2	0
Grupo N ° 6	3418	181	57	0

ANEXO 2:

TABLA 4: RESULTADOS DE LA SEGUNDA EVALUACIÓN DE LOS RECUENTOS CELULARES DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS
Grupo N° 1	69	76	19	0
Grupo N° 2	18	73	6	0
Grupo N° 3	89	118	0	0
Grupo N 4	1451	257	64	0
Grupo N° 5	2624	220	175	0
Grupo N° 6	2786	310	17	0

ANEXO 3:

TABLA 5: RESULTADOS DE LA TERCERA EVALUACIÓN DE LOS RECUENTOS CELULARES DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS
Grupo N° 1	143	35	6	0
Grupo N ° 2	71	11	0	0
Grupo N° 3	145	19	0	0
Grupo N 4	1575	53	5	0
Grupo N ° 5	6319	91	8	0
Grupo N ° 6	6803	12	0	0

ANEXO 4:

TABLA 6: RESULTADOS DE LAS TRES EVALUACIONES DE LOS RECUENTOS CELULARES DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

	NEUTRÓFILOS	EOSINÓFILOS	LINFOCITOS	MACRÓFAGOS
Grupo N° 1	257	112	28	0
Grupo N ° 2	217	95	7	1
Grupo N° 3	381	154	0	1
Grupo N 4	5336	496	75	3
Grupo N ° 5	12741	552	185	0
Grupo N ° 6	13007	503	74	0

ANEXO5:

TABLA 7: ESTADÍSTICA DE EOSINÓFILOS CON LA PRUEBA KRUSKAL WALLIS DEL ESTUDIO DE LA EVALUACIÓN DE COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

Célula	Grupo 01	Grupo 02	Grupo 03	p
Neutrófilos	9.44	16.28	16.28	0.11
Eosinófilos	8.56	15.22	18.22	0.02
Linfocitos	16.50	13.50	12.00	0.14
Macrófagos	13.00	14.50	14.50	0.59
Kruskal Wallis Test				

Eosinófilos (G1 vs G2 $p < 0,05$; G1 vs G3 $p < 0,05$)

Se obtuvo un $p < 0.05$ entre los grupos de 1 al 3 en los eosinófilos, y entre los grupos del 4 al 6 en los linfocitos.

ANEXO 6:

TABLA 8: ESTADÍSTICA DE LINFOCITOS CON LA PRUEBA KRUSKAL WALLIS DEL ESTUDIO DE LA EVALUACIÓN DE COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL GEL DE CLADODIOS DE *OPUNTIA FICUS-INDICA* “TUNA” VERSUS INDOMETACINA EN *MUS MUSCULUS BALB/C*

Célula	Grupo 04	Grupo 05	Grupo 06	p
Neutrófilos	11.06	18.11	12.83	0.15
Eosinófilos	13.22	17.22	11.56	0.30
Linfocitos	11.94	8.83	21.22	0.00
Macrófagos	15.00	13.50	13.50	0.37

Kruskal Wallis Test

Linfocitos (G4 vs G6 $p < 0,05$; G5 vs G6 $p < 0,05$)

ANEXO 7:

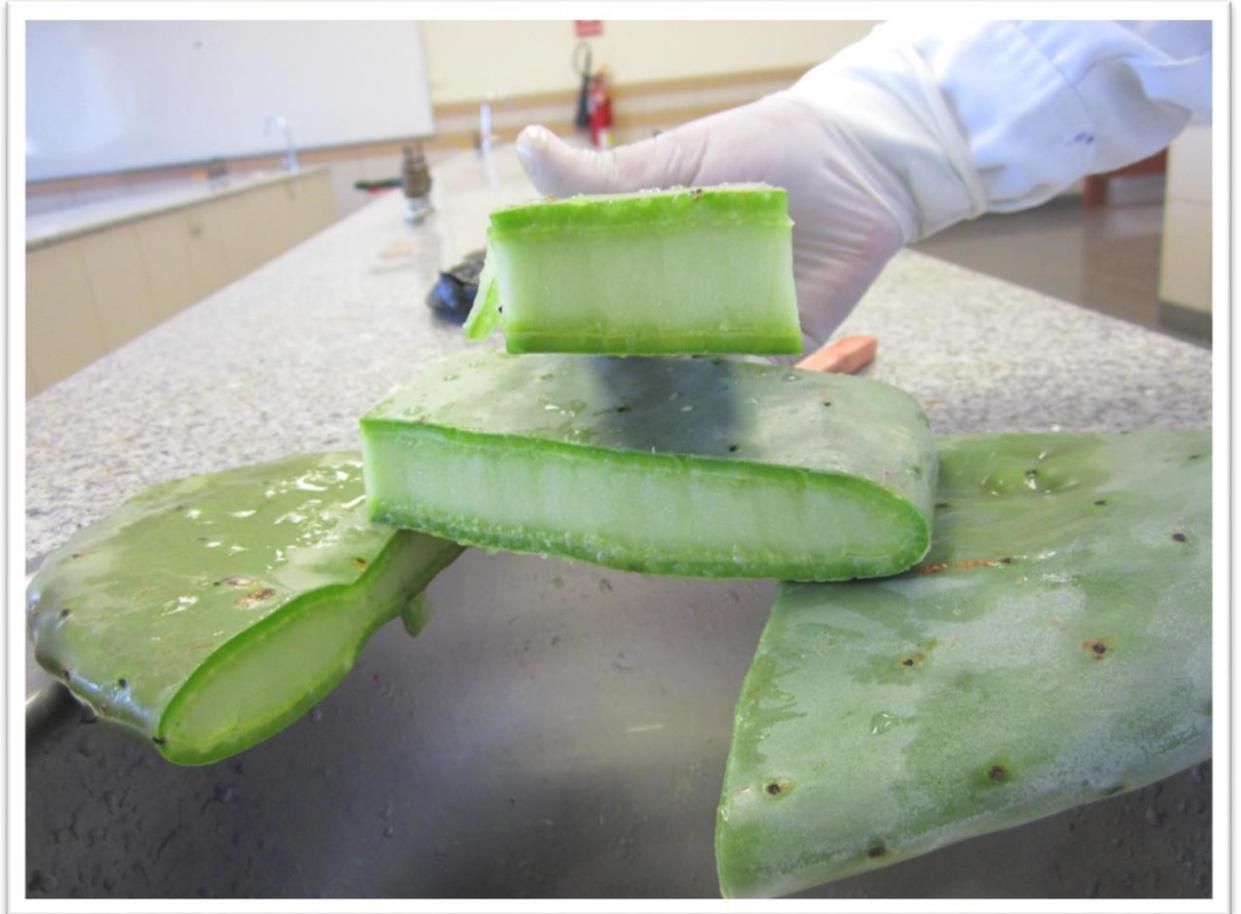


FOTO 1: *Opuntia ficus-indica*

ANEXO 8:

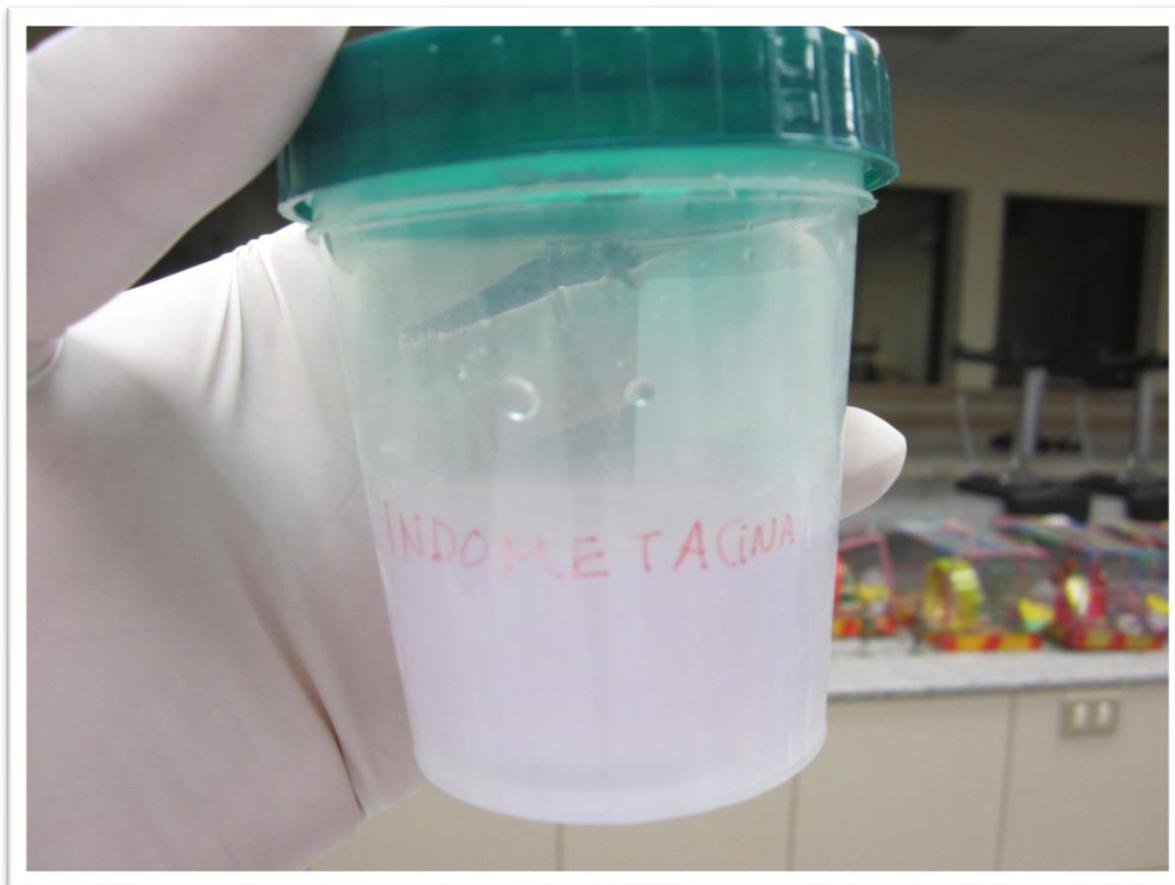


FOTO 2: Indometacina

ANEXO 9:



FOTO 3: Procesamiento del Gel de *Opuntia ficus-indica*

ANEXO 10:

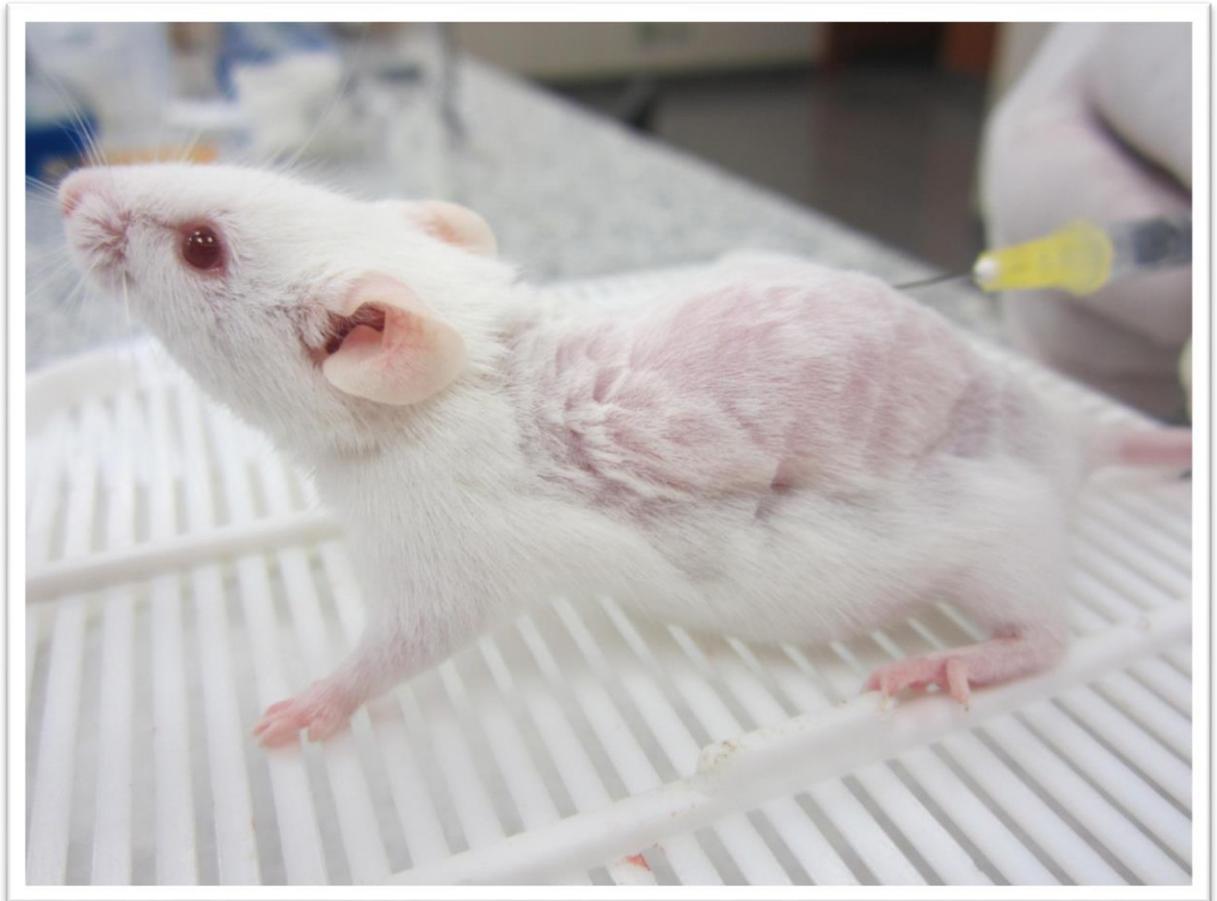


FOTO 4: Administración de Aire Estéril

ANEXO 11:



FOTO 5: Formación de la Bolsa de Aire

ANEXO 12:

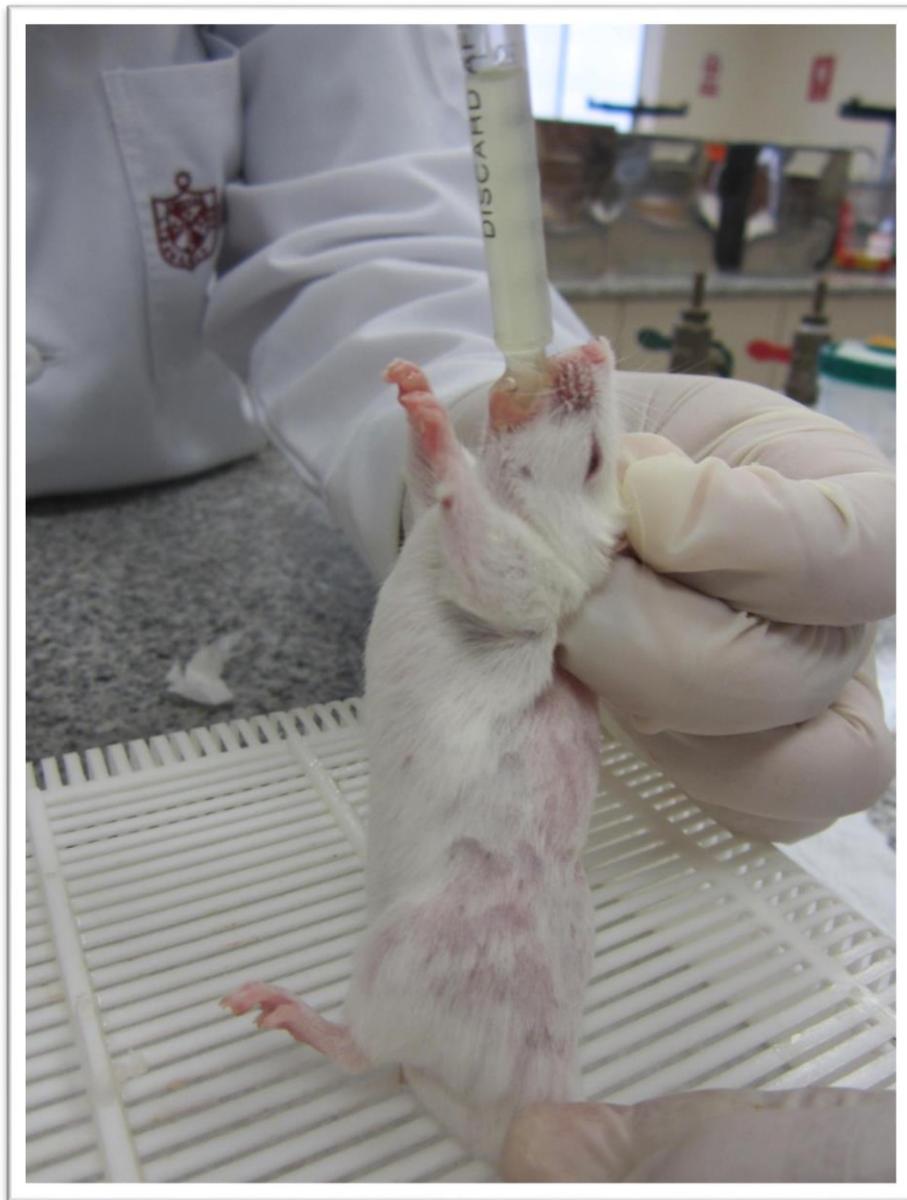


FOTO 6: Administración por SNG VO de *Opuntia ficus-indica*

ANEXO 13:

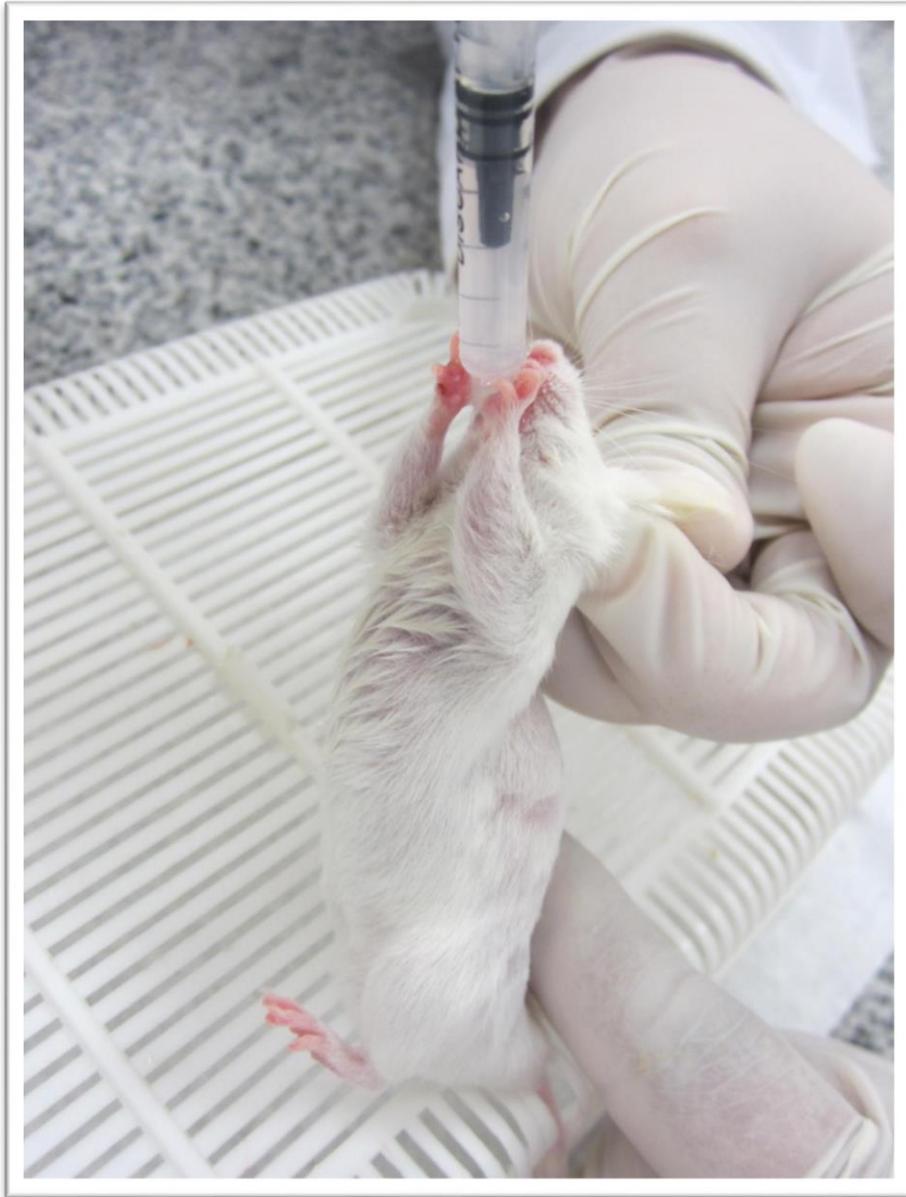


FOTO 7: Administración por SNGVO de Indometacina

ANEXO 14:



FOTO 8: Inyección de Carragenina

ANEXO 15:

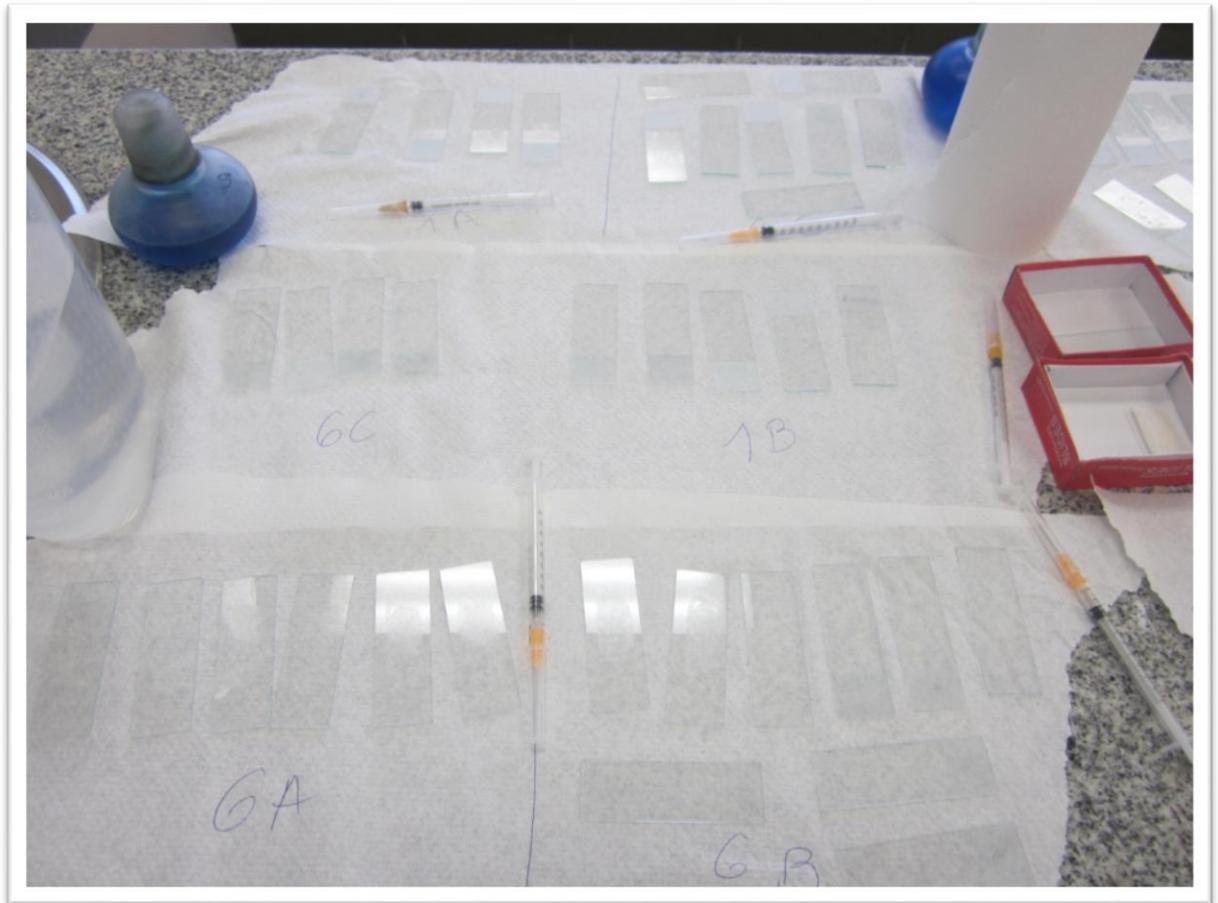


FOTO 9: Obtención de células de la Bolsa de Aire

ANEXO 16:

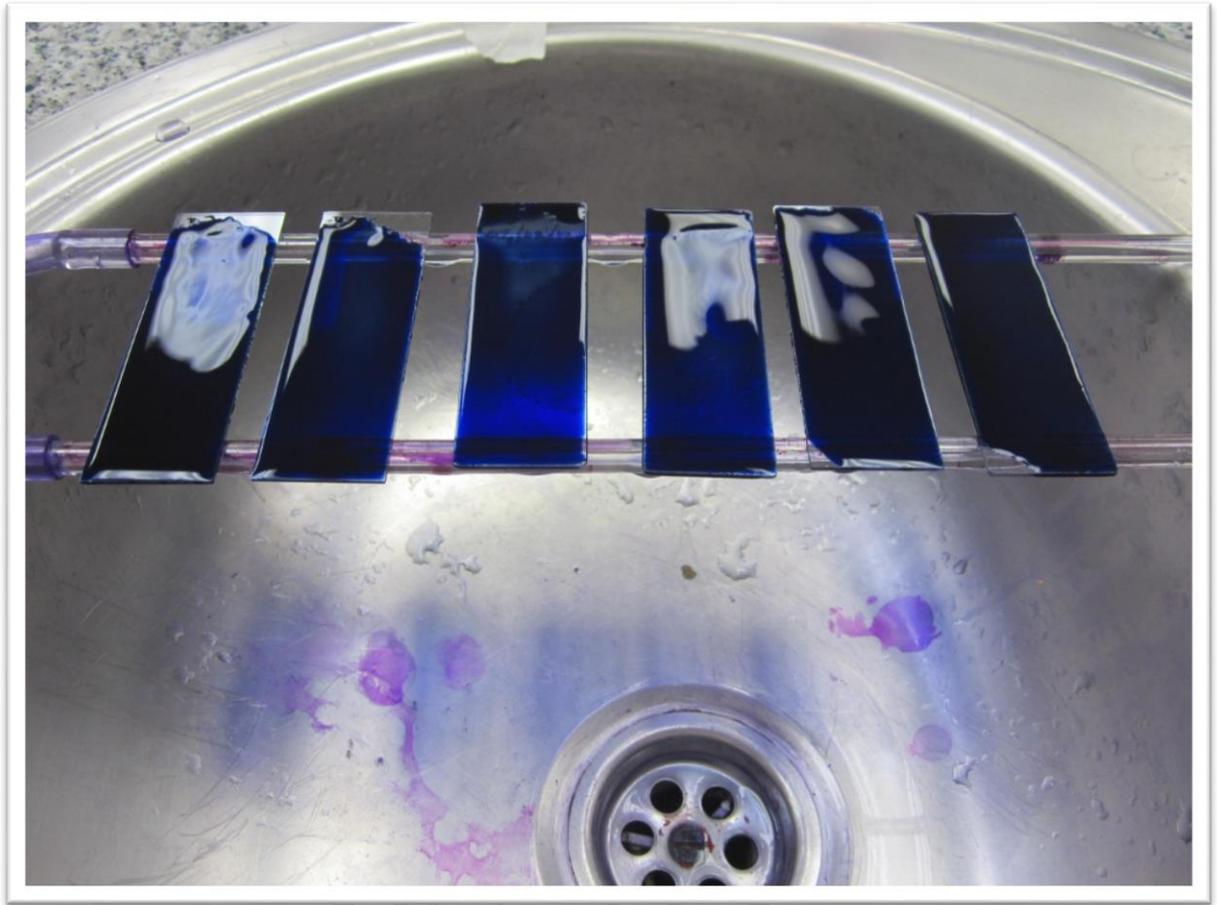


FOTO 10: Procesamiento de las láminas