

Acción antiedemagénica del extracto de *Caléndula officinalis* L. de producción nacional

Evaluation of the anti-edematogenic action of *Calendula officinalis* L. extract of domestic production

Dra. María Antonia Alfonso Valiente, Lic. Ana María Quintela Pena, Lic. Mariela García Miranda

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la *Caléndula officinalis* L., es una planta conocida y utilizada por sus cualidades terapéuticas. A los extractos de sus flores se le atribuye, entre sus funciones, ser protector de los vasos sanguíneos.

Objetivo: evaluar la acción antiedemagénica del extracto de hojas de *Caléndula officinalis* de producción nacional.

Métodos: se utilizaron 120 ratas Wistar divididas en cuatro grupos de 30 animales, un grupo control y el resto con concentración de extracto de *C. officinalis* de 50, 100 y 200 mg/kg de peso, respectivamente; administrado por vía oral durante 3, 7 y 14 días. Se utilizaron como agentes edemagénicos la histamina y la dextrana grado A. Se midieron los edemas producidos en el lomo de las ratas y se calculó su área.

Resultados: se halló una disminución ($p < 0,05$) en el área del edema inducido por la histamina y la dextrana en los tres grupos tratados con el extracto de *C. officinalis*. Para ambos agentes edemagénicos los resultados fueron similares y no significativos para las dosis de 50 y 100 mg/kg de peso, aunque la disminución fue mayor ($p < 0,05$) con la dosis de 200 mg/kg de peso. La reducción del edema fue dependiente del tiempo de tratamiento.

Conclusiones: se demostró la acción antiedemagénica del extracto de *C. officinalis*, la dosis de 200 mg/Kg de peso fue la mejor y 14 días el tiempo de mejor efecto. Se

recomienda su uso como flebotónico en el tratamiento de los trastornos vasculares venosos.

Palabras clave: *Caléndula officinalis* L., histamina, dextrana, permeabilidad capilar, edemagénico.

ABSTRACT

Introduction: *Calendula officinalis* is a well-known plant used by its therapeutic qualities. Blood vessel protection is attributed to the extracts from its flowers.

Objective: to evaluate the anti- edematogenic action of the extract from national *Calendula officinalis* leaves.

Methods: one hundred twenty Wistar rats divided into four groups of 30 animals were used; one group control and three with *C. Officinalis* extract concentrations of 50, 100 and 200 mg/kg of weight, respectively, which were orally administered for 3,7 and 14 days. Histamine and the Dextrane A were the edematogenic agents. The edemas appeared in the rats' back were measured to estimate the area.

Results: there was a decrease ($p < 0.05$) in the edema area induced by histamine and the dextrane A in three groups treated with *C. officinalis* extract. For both a edematogenic agents, the results were similar and not significant for 50 and 100 mg/kg of weight, although the decrease was substantial ($p < 0.05$) with the dose of 200 mg/kg. The reduction of the edema depended on the length of treatment.

Conclusions: The anti-edematogenic action of the *C. officinalis* extract was shown, being the 200 mg/kg dose the best and the 14-day length of treatment the most effective. It was recommended to use it as phlebotonic agent in the treatment of the venous vascular disorders.

Key words: *Calendula officinalis* L., histamine, dextrane, capillary permeability, edematogenic action.

INTRODUCCIÓN

La *Caléndula officinalis* L. es una planta muy conocida y utilizada desde hace cientos de años por sus reconocidas cualidades terapéuticas y diversos usos.^{1,2}

Sus propiedades en la medicina natural están bien reconocidas en enfermedades de la piel, como cicatrizante, en el tratamiento de los eritemas, forúnculos, dermatitis, con resultados de investigaciones muy bien descritos en la literatura.^{3,4} Existen otros efectos beneficiosos atribuidos a esta planta pero no han sido avalados científicamente.

Su acción antiinflamatoria y cicatrizante están bien reconocidas internacionalmente cuando se aplica de forma tópica. Esta acción es obtenida con extractos de la flor sin que aparezcan efectos tóxicos a no ser que el paciente sea sensible a ella.^{5,6}

Los principios activos más abundantes presentes en esta planta, a los que se les atribuyen tales acciones, son los flavonoides y los β -carotenos, por lo que el procesamiento de la planta para el uso farmacológico debe responder a condiciones de temperatura y humedad que permitan obtener el mayor rendimiento de estos.⁷

Las enfermedades vasculares venosas muestran una elevada prevalencia dentro de la población y pueden conducir a variadas y severas complicaciones.^{8,9}

En Cuba el medicamento más utilizado para los trastornos venosos es el Daflón 500 mg por las marcadas ventajas que presenta,¹⁰ pero su limitación estriba en que es un medicamento de importación y por tanto no siempre está disponible en las cantidades necesarias para el tratamiento de los pacientes que acuden a los Servicios de Flebología.

El tratamiento de las enfermedades venosas que requieren de medicamentos flebotónicos generalmente resulta muy largo y a veces no es posible contar con el mismo medicamento. Es por ello, que resulta de interés encontrar nuevas alternativas de tratamiento que resulten eficaces y económicas para el paciente y el país, jugando un papel importante el uso de productos naturales con acciones reconocidas, como lo es la *C. officinalis*.¹¹

El uso de las plantas medicinales ha venido incrementándose en Cuba en las últimas décadas, se ha profundizado en el estudio de las propiedades terapéuticas que respaldan el conocimiento popular de sus efectos, a través de investigaciones científicas metodológicamente bien diseñadas.

La industria farmacéutica está trabajando en el desarrollo de producciones locales de medicamentos naturales, con el procedimiento necesario en cada caso, para obtener el mayor rendimiento de los componentes responsables de la acción farmacológica de cada planta o parte de esta y elaborar las normas de producción que garanticen los mejores resultados.¹²⁻¹⁴

Por todo lo anterior, y con el conocimiento de que la acción antiedemagénica es fundamental para lograr una acción flebotónica satisfactoria y en busca de poder contar con un tratamiento alternativo más para las enfermedades venosas, es que se realiza este trabajo que tuvo como objetivo evaluar la acción antiedemagénica del extracto de flores de *C. officinalis* producido por la empresa farmacéutica cubana mediante un modelo de hiperpermeabilidad vascular desarrollado en ratas.

MÉTODOS

Muestra

Se utilizó un extracto hidroalcohólico de flores de *C. officinalis* procedente del Centro de Producciones Locales "Empresa de Medicamentos del Este", obtenido bajo las normas de Salud Pública No. 323 del año 1992,¹⁵ aún vigentes en el momento actual.

Animales

Se utilizaron 120 ratas Wistar, machos, con un peso que osciló entre los 250 y 300 g, provenientes del Centro para Animales de Laboratorio (CENPALAB), mantenidas en jaulas a temperatura ambiente e iluminación natural y alimentadas con pienso normal para roedores y agua *ad libitum*.

Los animales fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos de 30 animales cada uno:

- Grupo control: solución salina fisiológica.
- Grupo 1: extracto de *C. officinalis* de 50 mg/kg de peso corporal.
- Grupo 2: extracto de *C. officinalis* de 100 mg/kg peso.
- Grupo 3: extracto de *C. officinalis* de 200 mg/kg peso.

Administración del producto

El extracto fue administrado diariamente por vía oral empleando una cánula intragástrica. Los tiempos de tratamiento fueron de 3, 7 y 14 días.

Procedimiento

Los animales se anestesiaron por vía intraperitoneal con 1,5 mL de una mezcla de ketamina, atropina y diazepam en cantidades iguales. Posteriormente se removieron con los dedos el pelo de la región dorsal de cada animal y se le aplicaron 0,1 mL del agente edemagénico (histamina y dextrana grado A 200275 000) por inyecciones intradérmicas por duplicado en la región seleccionada, en concentraciones de 40 µg/mL y 200 µg/mL, respectivamente.

Pasado 30 min se inoculó por vía endovenosa 1 mL de solución azul de evans (10 mg/mL) en solución salina fisiológica y 20 min más tarde, las ratas se sacrificaron por exposición de la cavidad torácica, se cortó la piel del lomo y se midió el diámetro de las manchas azules presentes en cada sitio de inyección mediante el uso de una regla escolar y se calculó el área de cada mancha en mm².

Análisis estadístico

Se utilizó la media como medida de resumen y la desviación estándar como medida de dispersión. Se aplicó la prueba t de Student para comparar los grupos entre sí (tratados y control) y el análisis de varianza de una vía (ANOVA) para determinar la existencia o no de diferencia significativa. El valor de $p < 0,05$, representa el nivel de significación de las diferencias entre los grupos, para dos colas.

Principios éticos de la investigación

La investigación se realizó según las normas éticas para el uso de animales de experimentación. Además, se tuvieron en cuenta las estrategias estatales vigentes en Cuba según las Buenas Prácticas de Laboratorio para los estudios preclínicos y las medidas que garantizan el bienestar y la salud de los animales. Se siguió el código de trabajo y los lineamientos de bioética para el trabajo con animales de laboratorio.

RESULTADOS

Se halló una disminución en el área del edema (mm^2) inducido por histamina y dextrana en el lomo de las ratas de los tres grupos tratados con diferentes dosis del extracto de *C. officinalis*.

Al comparar los grupos entre sí, se encontró una diferencia significativa entre los tres grupos dosis en relación con el control ($p < 0,05$). Para ambos agente edemagénico (histamina y dextrana grado A) los resultados fueron similares, y no significativo, para la dosis de 50 y 100 mg/kg de peso, aunque se apreció una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre ambas dosis con respecto a la dosis de 200 mg/kg de peso ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Área del edema (mm^2) en el lomo de las ratas tratadas con extracto de *C. officinalis* inducido por histamina y dextrana

Grupos		Agentes edemagénico	
		Histamina	Dextrana
Control		225,38 ± 36,88	251,19 ± 56,38
<i>C. officinalis</i> Dosis mg/kg ®	50	84,27 ± 21,54 †	92,14 ± 57,84 †
	100	87,17 ± 15,01 †	82,56 ± 34,60 †
	200	46,20 ± 23,22 †,‡	49,07 ± 34,01 †,‡

®: mg de sólidos totales/kg de peso, †: control vs. dosis de 50, 100, y 200 mg/kg,
‡: dosis de 200 mg/kg vs. dosis de 50 y 100 mg/kg, $p < 0,05$.

Al analizar como influye el tiempo de tratamiento sobre el efecto antiedemagénico del extracto de *C. officinalis*, se halló una reducción del edema, con las tres dosis a medida que transcurrió el tiempo. Al comparar los grupos entre sí se encontró una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las dosis de 100 y 200 mg/kg con respecto a la de 50 mg/kg. Se pudo observar que la mayor reducción del edema ($p < 0,05$) fue a los 14 días y con la mayor concentración, 200 mg/kg ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Influencia del tiempo de tratamiento sobre el edema inducido por la histamina

<i>C. officinalis</i>	Tiempo de tratamiento (días)		
Dosis mg/kg ®	3	7	14
50	1,77	1,88	1,22
100	1,45	1,36	1,11 §
200	1,66	1,53	1,03 §, †

®: mg de sólidos totales/kg de peso, §: dosis de 50 mg/kg vs. dosis de 100 y 200 mg/kg, †: dosis de 200 mg/kg vs. dosis de 50 y 100 mg/kg, $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

El área del edema para ambos agentes edemagénicos resultó muy similar en las tres concentraciones estudiadas.

Para la histamina y la dextrana a concentraciones de 200 mg/kg de peso se encontraron los mejores resultados con la menor área de edema, con lo que se puede corroborar la hipótesis de la actividad antiedemagénica de este extracto.

Al analizar el tiempo de tratamiento para lograr el mejor efecto antiedemagénico del extracto de *C. officinalis*, se pudo constatar que a medida que se aumentó el tiempo de tratamiento con el extracto, la reducción del edema es mayor, se encontró una relación dosis efecto y tiempo de administración del extracto, y fue a los 14 días el mejor tiempo para lograr el efecto deseado entre los períodos estudiados.

No se han encontrado en la literatura consultada estudios similares con este extracto, sin embargo, no se hallaron los mismos resultados en trabajos similares con extractos de plantas del género *Citrus*, donde el mejor efecto se encontró con un tratamiento de siete días y a una concentración de 100 mg/kg de peso.¹⁶

Por tal motivo, debe tenerse en cuenta para su posible utilización en humanos los resultados obtenidos en esta investigación en cuanto a la mejor dosis y el tiempo de administración del producto con vistas a lograr los mejores resultados.

Agradecimientos

Agradecemos a los técnicos *Rodobaldo Lemus Dávila, Daisy Adan Simón y Liliana Salgado Boris*, por el esfuerzo realizado en la confección de este trabajo y que sin cuyo aporte no habría sido posible estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lastra Valdés H, Piquet García R. *Caléndula officinalis*. Rev Cubana Farm. 1999 [citado 15 Sept 2012]; 33(3):188-94. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v33n3/far07399.pdf>
2. Avramova S, Portarska R, Apostolova S. Source of new products for the cosmetic industry. Med Biol Inform. 1988; 4:24-6.
3. Acosta de la Luz L, Rodríguez Ferradá C, Sánchez Govín E. Instructivo técnico de *Caléndula officinalis*. Rev Cubana Plant Med. 2001 [citado 15 Sept 2012]; 6(1):23-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v6n1/pla06101.pdf>
4. Muñoz Centeno LM. Plantas medicinales españolas: *Caléndula officinalis* L. (Asteraceae). Medicina Naturista. 2004; 5:257-61.
5. Fleischner AM. Plants extract to accelerate healing and reduce inflammation. Cosmet Toilet. 1985; 100:45-58.
6. García Bacallao L, Rojo Domínguez DM, Gómez Gómez LV, Hernández Ángel M. Plantas con propiedades antiinflamatorias. Rev Cub Invest Biomed. 2002 [citado 15 Sept 2012]; 21(3):214-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v21n3/ibi12302.pdf>
7. Romisarenko N. Flavonoids of inflorescences of *C. officinalis*. Khim Priro Soedin. 1988; 6:795-801.
8. Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose vein. NEJM. 2009; 360(22):2317-9.
9. Charles-Edouard Otrante D, Quiñones Castro M, Borrás Miguez M, Rodríguez Villalonga LE, Chirino Díaz L. Insuficiencia venosa crónica y calidad de vida. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2010 [citado 15 Sept 2012]; 11(1):27-33. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol11_01_10/ang04110.pdf
10. Coleridge-Smith. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. Forum. 2 ed. London: Arnold; 2001.
11. Lagrue G, Behar A. Evaluation par scanning á albumine marquée au technétium 99 des propriétés amique de Daflón 500 mg sur la perméabilité capillaire. Concilia Medica. 1989; 39(11-8):882-5.
12. Duran V, Matec M, Jaranove M, Mimica N. Results of clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. Int J Tissue React. 2005; 27:101-6.

13. Omelchuk MA, Krivut BA, Voroshilov A. Efectos de las condiciones de secado en la calidad de la *Calendula officinalis* como materia prima para medicamentos. Khim Farm Zh. 1984;18(3):329-31.

14. Sharapin N. Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos. Santa Fe de Bogotá D.C.: Roberto Pinzón; 2000.

15. Norma Ramal. NRSP 323. Medicamentos de origen vegetal. Flores de Caléndula. Especificaciones. La Habana: MINSAP; 1992.

16. Alfonso Valiente MA, García Mesa M, García Lazo G, Sánchez Hernández D, Duperon del Sol D, Lemus Dávila R. Acción antiedemagénica de los extractos de corteza del fruto de *Citrus sinensis* L. y *Citrus aurantiun* L. en modelo de hiperpermeabilidad vascular en ratas. Rev Cubana Plant Med. 2008 [citado 15 Sept 2012]; 13(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol13_4_08/pla04408.htm

Recibido: 28 de septiembre de 2012.

Aprobado: 9 de octubre de 2012.

Ana María Quintela Pena. Departamento de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1 551 esq. a Domínguez, Cerro 12 000. La Habana, Cuba. Correo electrónico: aquintep@infomed.sld.cu