

Efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de oenothera rosea en ratas con edema subplantar inducido por carragenina.

Anti-inflammatory effect of aqueous extract of oenothera rosea in rats with subplantar edema induced by carrageenan.

Kamila Sihuay-Torres¹, Vanessa Pérez-Jimenez¹, Cristhian Turriate-Vivar¹, Eder Portillo-Yancachajlla¹, Yuri Castro-Rodríguez²

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto antiinflamatorio agudo del extracto acuoso de Oenothera rosea inducido por carragenina en ratas. **Métodos:** Se utilizaron 20 ratas hembras Holtzman de 200 ± 15 g de peso, distribuidas al azar en cinco grupos: Control negativo (CN; suero), control positivo (CP; diclofenaco 10mg/kg) y 3 grupos experimentales del extracto acuoso de Oenothera rosea a quienes se inyectó por vía intraperitoneal las dosis de 50mg/kg (OR1), 250 mg/kg (OR2) y 500mg/kg (OR3). La inducción de inflamación (edema) se realizó a través de la inyección subplantar de 0.1ml de carragenina al 2%. Los cambios del edema fueron evaluados a través de medidas milimétricas con el vernier y a través de cambios volumétricos con el uso del pletismómetro. Los cambios se registraron luego de una, tres y cinco horas de administrado los medicamentos. **Resultados:** Luego de cinco horas el porcentaje de inflamación para el grupo CN fue de $42,7 \pm 2,8\%$, para el CP de $17,9 \pm 6,5\%$, para el grupo OR1 de $10,4 \pm 2,8\%$, para el grupo OR2 de $13,7 \pm 5,5$ y para el grupo OR3 fue de $4 \pm 1,6\%$ ($p < 0.05$). Los grupos experimentales evidenciaron un menor volumen del edema siendo de $0,9 \pm 0,07$ ml para el primer grupo (OR1), $0,82 \pm 0,07$ ml ($p < 0.05$) para el segundo y $0,71 \pm 0,06$ ml para el tercero luego de cinco horas de administración. **Conclusión:** Se concluye que el extracto acuoso de Oenothera rosea tuvo un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente durante cada tiempo de evaluación, siendo este efecto superior al del diclofenaco.

Palabras clave: Oenothera, antiinflamatorios, carragenina, diclofenaco, ratas.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the acute anti-inflammatory effect of aqueous extract of Oenothera rosea induced by carrageenan in rats. **Methods:** 20 female Holtzman rats of 200 ± 15 g weight were used; they were randomly distributed in five groups: Negative control (NC; serum), positive control (PC; diclofenac 10 mg / kg) and 3 experimental groups who were injected intraperitoneally with doses of 50mg/kg (OR1), 250 mg/kg (OR2) and 500mg/ kg (OR3). The induction of inflammation (edema) was performed by injecting 0.1ml of carrageenan 2% in the subplantar area. Edema changes were assessed by millimeter vernier measures and through volumetric changes with the plethysmometer. Changes were recorded one, three and five hours following the administration of drugs. **Results:** After five hours, the percentage of inflammation in the CN group was $42.7 \pm 2.8\%$, in the CP was $17.9 \pm 6.5\%$, the OR1 group was $10.4 \pm 2.8\%$, the OR 2 group was 13.7 ± 5.5 and in the OR3 group was $4 \pm 1.6\%$ ($p < 0.05$). Five hours after the administration, the experimental groups showed a lower volume of edema being 0.9 ± 0.07 ml for the first group (OR1), 0.82 ± 0.07 ml ($p < 0.05$) for the second and 0.71 ± 0.06 ml for third group. **Conclusion:** It is concluded that the aqueous extract of Oenothera rosea had a dose-dependent anti-inflammatory effect during each evaluation and this effect was better than diclofenac.

Keywords: Oenothera, anti-inflammatory agents, carrageenan, diclofenac, rats.

1. Sociedad Científica de Estudiantes de Odontología. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.

2. Especialidad de Periodoncia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.

Institución donde se realizó el artículo original: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Odontología. Clínica de pregrado. **Dirección:** Av. Germán Amézaga s/n; Av. Venezuela Cdr. 34 - Cercado de Lima. **Autor encargado de recibir las comunicaciones:** Yuri Alejandro Castro Rodríguez; Jr. Tomás Catari 463, Urb. El Trébol. Dpto. 201. Los Olivos. **Correo:** yuricastro_16@hotmail.com; **celular:** 989836354

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una tercera parte de la población mundial no tiene acceso a los medicamentos esenciales y una forma de mejorar el estado de salud en estos casos sería a través de la medicina tradicional¹.

Parte de la medicina tradicional se fundamenta en la aplicación de plantas medicinales a través de la fitoterapia. El interés por el estudio de estas plantas se sustenta fundamentalmente en la necesidad que tiene la industria farmacéutica de encontrar nuevas moléculas prototipo que sirvan para la síntesis de fármacos con aplicación clínica². En esta línea de investigación está fundamentada la actividad antiinflamatoria de las plantas debido a la presencia de metabolitos secundarios. Entre ellos pueden citarse flavonoides, polifenoles y alfa-tocoferol^{3,4}.

La *Oenothera rosea* (OR) es una planta perteneciente a la familia *Onagraceae*, familia botánica que comprende alrededor de 124 especies herbáceas de América del Norte y Sudamérica⁵, es conocida popularmente como “chancapiedra”, “chupasangre”, “amapola de campo”, “árnica”, “cáncer lisa”, entre muchas más denominaciones según la región donde se encuentre y utilice⁶. Es una planta herbácea de 15 a 45 cm de alto con hojas alternas y angostas, flores rosas, fruto seco subgloboso. Habita en regiones de bosques de pino-encino, usualmente se encuentra entre los 2200 y 2700 m.s.n.m. Se ha estudiado sus propiedades procoagulantes al disolver la sangre del estómago y de los moretones (hematomas), además como analgésico contra los dolores de estómago, anginas, dolores de garganta, dolores musculares, dolor de corazón y cólico estomacal⁷. Además es empleado comúnmente como desinflamante, aplicándose 3 veces al día el macerado de hojas o infusión de la planta en casos de inflamaciones cutáneas⁹.

Los reportes sobre los constituyentes en el aceite de las semillas de la especie *Oenothera* señalan la presencia de ácidos grasos poliinsaturados, ácido linoléico, flavonoides, ácido gálico, polifenoles y esteroides. Se ha demostrado además que dicha planta posee actividad antioxidante *in vitro* y una actividad protectora contra la radiación UV-B¹⁰.

Considerando estas características de la planta, en esta investigación se evaluó la actividad antiinflamatoria aguda del extracto acuoso de *Oenothera rosea* en un modelo preclínico en ratas, teniendo como control positivo al diclofenaco, uno de los medicamentos más utilizados para el control del dolor agudo luego de las intervenciones quirúrgicas en Odontología.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Estudio pre clínico experimental donde se emplearon 20 ratas albinas hembras de la cepa Holtzham de 200 ±15 g de peso, que fueron ambientadas por siete días en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú. Las ratas estuvieron a una temperatura ambiente entre 19° a 22° C, con una humedad de 40% a 50%, en períodos de luz/oscuridad de 12 horas alternadas iniciando a las 8 a. m., con agua y alimentación

balanceada “*ad libitum*”, acorde a las recomendaciones de la guía ética para animales de experimentación “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”¹¹.

Maniobra

Luego de la semana de ambientación, las ratas fueron asignadas en cinco grupos de cuatro integrantes cada una: el grupo 1 (control negativo) no recibió ningún medicamento, el grupo 2 (control positivo) recibió diclofenaco (10mg/kg), el grupo 3 (experimental 1- OR₁) recibió el extracto (dosis: 50 mg/kg – concentración: 32mg/ml), el grupo 4 (experimental 2- OR₂) recibió el extracto (dosis: 250 mg/kg – concentración: 32mg/ml) y el grupo 5 (experimental 3- OR₃) recibió el extracto (dosis: 500 mg/kg – concentración: 32mg/ml); todos los grupos recibieron los medicamentos vía intraperitoneal.

Para el tratamiento de la planta primero se recolectaron las hojas de la especie *Oenothera rosea* en el departamento de Ayacucho, provincia de Huamanga (altura 2800 m.s.n.m.). Se secaron las hojas frescas en la zona de recolección bajo el sol a temperatura ambiente (25 ± 2°C) por 24 horas. En el laboratorio de trabajo se limpiaron las hojas con alcohol etílico 96° v/v y algodón medicinal. Se secó las hojas en una estufa a temperatura de 60 °C por un tiempo de 8 horas con ventilado. Finalmente se trituraron las hojas.

Para la obtención del extracto acuoso se utilizó el método CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo)¹² para el cual se realizaron tres maceraciones; en la primera maceración se pesó 0.369 kg, se adicionó 1800 ml de etanol al 96% y cantidad suficiente de agua purificada hasta alcanzar 2460 ml (etanol 70% v/v). Se agitó la maceración intermitentemente durante 72 horas, el sobrenadante se filtró y se guardó en un recipiente. En la segunda y tercera maceración se repitió el mismo procedimiento.

Una vez obtenido el extracto, se dejó en reposo por 8 días en un recipiente de vidrio en la estufa a temperatura ambiente para que se evapore todo el etanol y así obtener una “jalea” que luego fue diluida en suero fisiológico (150ml) para su administración.

Intervención

Todos las ratas fueron sometidas a anestesia general con pentobarbital (Halatal) administrado a dosis de 1ml/ 2,5 kg por vía intraperitoneal. Una vez anestesiados se indujo la inflamación aguda a través de la inyección subplantar de una suspensión de carragenina (0.1ml) al 2% en todos los grupos³. Una vez iniciado la formación de edema en la región de la pata derecha trasera se esperó 30 minutos para administrar los medicamentos (diclofenaco y extractos) por vía intraperitoneal según la dosis indicada para cada grupo.

Registro y análisis de las variables

Utilizando un vernier electrónico y un pletismómetro manual¹⁴, se midió las longitudes del grosor de la almohadilla plantar y los volúmenes normales e inflamados

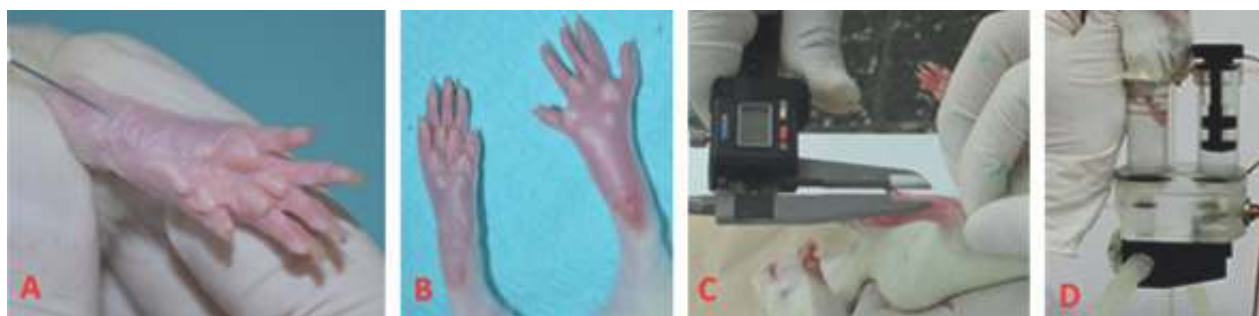


Figura 1. A (inyección subplantar de carragenina 2%). B (Inflamación de la región subplantar luego de 30 minutos). C (medición con el vernier la máxima longitud de la zona). D (Medición del volumen de la zona subplantar con el pletismómetro).

de la pata posterior derecha de cada rata después de una, tres y cinco horas de aplicado los tratamientos (Figura 1). El volumen del edema se determinó a partir de la diferencia entre los volúmenes basales y finales. La actividad antiinflamatoria se expresó a través del porcentaje de inhibición del edema con respecto a la medición basal según la siguiente fórmula: % de inhibición de fase aguda = $[(X_{\text{basal}} - X_{\text{problema}} / X_{\text{basal}}) \times 100\%$.

Las medidas con el vernier se tabularon a través de medias y desviaciones estándar en milímetros mientras que con el pletismómetro se obtuvieron mediciones en mililitros. Se utilizaron pruebas no paramétricas para el contraste de las hipótesis. Se determinó la significación estadística entre los grupos tratados con el extracto, el diclofenaco y el grupo control con la prueba de Kruskal-Wallis; el análisis intragrupos a través del tiempo se contrastó a través del análisis de Friedman. La distribución muestral de datos se evaluó a través del análisis de Shapiro-Wilk. Se aceptó un $p < 0.05$ para la refutación de la hipótesis nula.

RESULTADOS

Una hora después de administrado los medicamentos se encontró que el grado de inflamación de las patas de las ratas medido en milímetros para el grupo control negativo fue de $8,25 \pm 0,19$ mm, para el grupo diclofenaco fue de $7,77 \pm 0,17$ mm; para el primer grupo de OR1 (50mg/kg) fue de $7,7 \pm 0,08$ mm, para el segundo grupo OR2 (250mg/kg) fue de $7,64 \pm 0,19$ mm y para el tercer grupo OR3 (500mg/kg) fue de $7,79 \pm 0,25$ mm (Tabla 1).

El porcentaje inflamación evaluado en milímetros al cabo de 5 horas fue menor para el grupo OR3 ($4 \pm 1,6\%$) y el grupo OR1 ($10,4 \pm 2,8\%$). Observándose una diferencia significativa entre los grupos al cabo de cinco horas ($p = 0.024$, Kruskal-Wallis) (Tabla 2, Figura 2).

Los cambios de volumen registrados con el pletismómetro a nivel de la pata de las ratas evidenció que luego de una hora de administrado los medicamentos el menor volumen se encontró en el grupo OR2 con $0,77 \pm 0,03$ ml ($p > 0.05$), al cabo de tres horas en el grupo OR3 con $0,63 \pm 0,02$ ml ($p > 0.05$) y en el mismo grupo al cabo de cinco horas con $0,71 \pm 0,06$ ml ($p < 0.05$) (Tabla 3).

El porcentaje de cambio volumétrico en la inflamación de las patas de ratas evidenció que al cabo de una hora, la menor inflamación se encontró en el grupo control positivo ($30,9 \pm 10,2\%$; $p < 0.05$); al cabo de tres horas el menor

porcentaje fue para el grupo OR3 ($7,6 \pm 6,04\%$; $p < 0.05$) y al cabo de 5 horas el mismo grupo evidenció el menor porcentaje de inflamación ($20,6 \pm 12,03\%$; $p < 0.05$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La inflamación resulta de la interacción celular y componentes extracelulares en respuesta a una noxa externa; se producen especies reactivas de oxígeno, se activa el metabolismo de la ácido araquidónico el cual a través de la vía de la ciclooxigenasa genera proinflamatorios que generan el inicio de la inflamación aguda⁵. En la presente investigación se evaluó la efectividad del extracto acuoso de la planta *Oenothera rosea* sobre los primeros signos que aparecen durante la inflamación aguda (principalmente edema durante las primeras cinco horas).

Se conoce que los procesos inflamatorios agudos aumentan la permeabilidad vascular e inducen la migración de leucocitos y la actividad de especies reactivas: peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido ($-O_2$) e hidroxilo ($-OH$)⁶. El modelo experimental de inducción de inflamación aguda por carragenina se relaciona con la producción de histamina, leucotrienos, factor activador de plaquetas y posiblemente, ciclooxigenasa, mientras que la fase tardía induce una respuesta inflamatoria que se ha relacionado a la infiltración y la producción de radicales libres, así como la liberación de otros mediadores derivados de neutrófilos¹⁴⁻¹⁷. Sobre este modelo experimental, la dosis de 500mg/kg del extracto acuoso de *Oenothera rosea* evidenció el mayor grado de antiinflamación respecto a los demás medicamentos; su efecto a las cinco horas de administrado resultó en una inflamación del 4% respecto al grupo control que evidenció una inflamación del 42% ($p < 0.05$). A diferencia del resto de grupos, el tercer grupo experimental pudo obtener la mayor reducción de la inflamación por su alta dosis y quizás por la mayor reducción de las especies reactivas propias de la inflamación. Meckes y cols⁸ acotan que los estudios sobre el mecanismo farmacológico de *Oenothera rosea* son escasos pero que bajo la misma metodología al cabo de 7 horas de administración se registró la mayor actividad antiinflamatoria.

El examen fitoquímico de *Oenothera rosea* evidencia la presencia de metabolitos secundarios: Flavonoides, taninos, cumarinas, quinonas y saponinas. Se sabe que los flavonoides y triterpenos contribuyen con el efecto antiinflamatorio debido a inhibición de la prostaglandina

Grupo	Basal	1 hora	3 horas	5 horas	p
Control negativo (suero)	7,22±0,05mm	8,25±0,19	9,26±0,07	10,31±0,2*	0.0001
Control positivo (diclofenaco)	7,09±0,28	7,77±0,17	7,87±0,33	8,32±0,29	0.9
OR-1 (50mg/kg)	7,13±0,21	7,7±0,08	7,3±0,14	7,86±0,13	0.34
OR-2 (250mg/kg)	7,05±0,78	7,64±0,19	7,62±0,28	8,02±0,41	0.12
OR-3 (500mg/kg)	7,2±0,19	7,79±0,25	7,55±0,15	7,48±0,19* [†]	0.06

*p<0.05 intragrupos

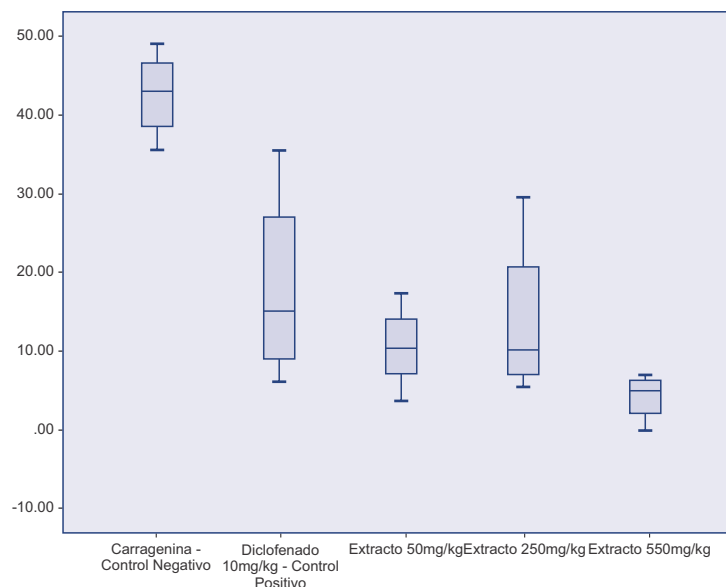
† p<0.05 intergrupos

OR= *Oenothera rosea***Tabla 1.** Cambios inflamatorios (mm) a través del tiempo de administrado los medicamentos

Grupo	1h	3h	5h	p
Control negativo (suero)	14,3±3,4%	28,3±0,9	42,7±2,8	0.01
Control positivo (diclofenaco)	9,8±2,5	11,4±5,4	17,9±6,5	0.9
OR-1 (50mg/kg)	8,3±2,8	2,5±2,2	10,4±2,8	0.02
OR-2 (250mg/kg)	8,5±2,9	8,2±4,5	13,7±5,5	0.1
OR-3 (500mg/kg)	8,3±1,9	4,9±0,7	4±1,6* [†]	0.04

*p<0.05 intragrupos

† p<0.05 intergrupos

OR= *Oenothera rosea***Tabla 2.** Porcentaje de inflamación según el tiempo de administrado los medicamentos.**Figura 2.** Grado de inflamación (%) entre los grupos luego de 5 horas de administrado los medicamentos.

Grupo	Basal	1hora	3horas	5horas	p
Control negativo (suero)	0,63±0,02ml	1,06±0,03	1,32±0,08	1,45±0,02	0.9
Control positivo (diclofenaco)	0,62±0,06	0,8±0,04	0,81±0,14	1,06±1,19	0.3
OR-1 (50mg/kg)	0,59±0,01	0,81±0,01	0,77±0,01	0,9±0,07	0.1
OR-2 (250mg/kg)	0,53±0,02	0,77±0,03	0,75±0,07	0,82±0,07*	0.1
OR-3 (500mg/kg)	0,59±0,14	0,78±0,03	0,63±0,02*	0,71±0,06	0.2

*p<0.05 intragrupos

OR= *Oenothera rosea***Tabla 3.** Cambios inflamatorios volumétricos (ml) a través del tiempo de administrado los medicamentos.

Grupo	1h	3h	5h	p
Control negativo (suero)	67,5±9,4%	108,7±14,25	128,25±8,5	0.9
Control positivo (diclofenaco)	30,9±10,2*	29,28±13,1	66,6±16,2	0.8
OR-1 (50mg/kg)	36,2±2,9	29,5±2,6	51,3±11,9	1.1
OR-2 (250mg/kg)	44,7±6,9	40±13,8	54,3±15,9	0.6
OR-3 (500mg/kg)	33,4±7,9	7,6±6,04*†	20,6±12,03*	0.01

*p<0.05 intragrupos

† p<0.05 intergrupos

OR= *Oenothera rosea***Tabla 4.** Porcentaje de inflamación volumétrica según el tiempo de administrado los medicamentos.

sintetasa, reduciendo el nivel de prostaglandinas en el proceso inflamatorio⁹. También se conoce que las especies vegetales con saponinas y triterpenoides poseen actividad antiinflamatoria⁹. Estos metabolitos de la planta pueden explicar la reducción del edema que se visualizó en los resultados del estudio; esta reducción al parecer sigue una relación dosis-dependiente: encontrándose que el grado de inflamación con una dosis de 50mg/kg es similar a la encontrada con el grupo control positivo (diclofenaco) durante las primeras tres horas posteriores a la administración.

La actividad antiinflamatoria del extracto *Oenothera rosea* concuerda con lo observado por Villena y cols²⁰ quienes acotan que la farmacodinamia se basa en la inhibición de la liberación de las prostaglandinas; principalmente por acción del ácido ursólico, compuesto antiinflamatorio del que se conoce que no sólo inhibe la elastasa en leucocitos humanos, sino además las actividades de la 5-lipoxigenasa y de la ciclooxigenasa.

El uso de plantas tradicionales permite aprovechar sus compuestos bioactivos sobre los mecanismos de acción de la inflamación aguda y tardía así como revertir las vías que conllevan al daño celular. En base a evidencias que respaldan lo anterior^{18,19}, se busca alternativas a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), debido a que éstos presentan efectos secundarios dañinos para el tejido. Es recomendable seguir realizando estudios con nuevas alternativas naturales que permitan reemplazar a los

antiinflamatorios convencionales; así mismo replicar los resultados encontrados en el presente estudio en modelos clínico experimentales con ensayos clínicos controlados que evidencien la disminución antiinflamatoria aguda.

Podemos concluir que los resultados del edema subplantar, inducido por carragenina, demuestran que el extracto acuoso de *Oenothera rosea* a una dosis de 500mg/kg posee un efecto antiinflamatorio superior incluso a la del diclofenaco (10mg/kg). El edema inducido por inyección subplantar de 0,1 ml de carragenina 2% mostró una disminución dosis-dependiente por el tratamiento con las diferentes dosis del extracto acuoso (siendo mayor a medida que aumenta el tiempo de evaluación). Se sugiere aumentar el tamaño muestral para futuros experimentos, así como realizar estudios que evalúen marcadores moleculares proinflamatorios que evidencien un cambio y/o disminución del proceso inflamatorio a nivel molecular.

Agradecimientos

Al Dr. Víctor Chumpitaz Cerrate y docentes: Cesar Franco Quino y Eliberto Ruiz por su asesoría durante la experimentación. Al Laboratorio de farmacología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por su apoyo en el cuidado de los animales de experimentación y al Bioterio de la Facultad de Medicina por los servicios brindados para el uso de los ambientes durante la fase experimental.

Conflicto de intereses

Los autores no mostramos ningún tipo de conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002–2005. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (WHO/EDM/TRM/2002.1).
2. Matiz GE, O F, Alberto L, Rincón J. Anti-inflammatory activity of flowers and leaves of *Caesalpinia pulcherrima* L. (Swartz). Rev Univ Ind Santander Salud. 2011;43(3):281-7.
3. García L, Rojo D, Gómez L, Hernández M. Plantas con propiedades antiinflamatorias. Rev Cubana de Invest Bioméd. 2002;21(3):214-6.
4. Ferrari CK. Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. Biogerontol. 2004; 5: 275–89.
5. Aguilar A, Camacho JR, Chino S, Jacquez P, Lopez ME. Herbario medicinal del IMSS. Información etnobotánica. Instituto Mexicano del Seguro Social. México 1994. Pg 253.
6. Juárez MC. Evaluación de la actividad antiinflamatoria y analgésica de los extractos de *Oenothera rosea* en diferentes modelos *in vivo*. [Tesis para obtener el grado de licenciada en biología experimental]. [México. D.F]. Universidad Autónoma Metropolitana; 2004. 83p.
7. Muhlia MM. Valoración de los efectos analgésicos de algunas plantas de México. [Tesis de licenciatura]. [México D.F]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2004. 112p.
8. Gao YQ, Li XB, Hu LS, Zhu TR. Studies on the active principles of evening primrose (*Oenothera biennis*). Isolation and identification of γ -linolenic acid. Chin Trad Herbal Drugs. 1982; 13(12):1-2.
9. Sugishita Etsuko, Amagaya S, Ogihara Y. Anti-inflammatory testing methods: Comparative Evaluation of Mice and Rats. J Pharmacobiodyn. 1981;4(8):565-75.
10. Deng YC, Hua HM, Li J, Lapinskas P. Studies on the cultivation and uses of evening primrose (*Oenothera spp.*) in China. Econ Bot. 2003; 55: 83-92.
11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington D.C.: National Academy Press; 2010.
12. CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Búsqueda de principios activos de plantas de la región. Manual de técnicas de investigación. 1995, p. 220.
13. Rosa D, Giroud P, Willoughby D. Study of the mediators of acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J Pathol. 1971; 104(1): 15-29.
14. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin induced edema in the hind paw of the rat as assay for anti-inflammatory drugs. Proc Soc Exp Biol Med. 1962; 141: 544-47.
15. Kapoor M, Clarkson AN, Sutherland BA, Appleton I. The role of antioxidants in models of inflammation: emphasis on L-arginine and arachidonic acid metabolism. Inflammopharmacol. 2005 12(5-6): 505 – 19.
16. Mikami T, Miyasaka K. Effects of several anti-inflammatory drugs on the various parameters involved in the inflammatory response in rat carrageenan-induced pleurisy. Eur J Pharmacol. 1983; 95(1-2):1-12.
17. Kale M, Misar AV, Dave V, Joshi M, Mujumdar AM. Anti-inflammatory activity of *Dalbergia lanceolaria* bark ethanol extract in mice and rats. J Ethnopharmacol. 2007; 112: 300 – 4.
18. Meckes M, David-Rivera A, Nava-Aguilar V, Jimenez A. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw edema. Phytomedicine. 2004; 11: 446–451
19. Gomez-Flores R, Reyna-Martínez R, Tamez-Guerra P, Quintanilla-Licea R, others. Antibacterial Activity of *Oenothera rosea* (L'Hér) Leaf Extracts. Br J Med Med Res. 2012;2(3):396-404.
20. Villena CA, Arroyo JL. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. Cienc Investig. 2012;15(1):15-9.