

Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

**ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE *KALANCHOE*
PINNATA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

ESCOBAR POSADA IVÁN DARIO
GUERRERO ALMEIDA JULIÁN GUSTAVO
MENDOZA NAVARRETE MARÍA PAULA
ORTIZ VELA JENNIFER PAOLA

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS
Y FARMACOLOGÍA VEGETAL
BOGOTÁ, COLOMBIA.
2022

**ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE *KALANCHOE*
PINNATA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DE LA LITERATURA

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN DE TERAPEUTICAS ALTERNATIVAS
Y FARMACOLOGÍA VEGETAL
BOGOTÁ, COLOMBIA
2022

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Bogotá, 15 de mayo 2022

A Dios, a todas las personas que
nos apoyaron en este camino,
especialmente a **Camilo Guerrero**
un ángel que nos acompaña desde el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por regalarnos un camino de aprendizaje, ciencia y servicio, por presentarnos personas extraordinarias y guiar nuestros pasos. A nuestras familias, por su apoyo incondicional, paciencia, compañía y darnos animo en los momentos más difíciles.

A la Fundación Juan N Corpas, nuestros profesores y compañeros, que han llenado nuestras vidas de sabiduría, conocimiento y amor.

Tabla de Contenido

CAPÍTULO 1 DESCRIPCIÓN	7
1 RESUMEN EJECUTIVO	7
CAPÍTULO 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
2 INTRODUCCIÓN.....	8
3 JUSTIFICACIÓN	9
4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
CAPÍTULO 3 OBJETIVOS	11
4.1 OBJETIVO GENERAL	11
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
CAPÍTULO 4 MARCO TEÓRICO.....	11
4.3 INFORMACIÓN BOTÁNICA	11
4.4 CONSTITUYENTES QUÍMICOS	11
4.5 KALANCHOE PINNATA Y SUS USOS EN LA MEDICINA TRADICIONAL	13
4.6 KALANCHOE PINNATA Y SU ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA	15
4.7 MECANISMOS DE ACCIÓN DE KALANCHOE PINNATA FRENTE A LA INFLAMACIÓN	18
CAPÍTULO 5 METODOLOGÍA.....	22
4.8 BÚSQUEDA DE LITERATURA	22
4.8.1 Tipos de estudios	22
4.8.2 Criterios de inclusión y exclusión	23
4.8.3 Límites	23
4.8.4 Fuentes de información.....	23
4.8.5 Estrategias de búsqueda.....	24
4.8.6 Tamización de referencias y selección de estudios.....	25
4.8.7 Resultados búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	25
CAPÍTULO 6 RESULTADOS	27
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSIÓN.....	32
7 CONCLUSIONES.....	33
CAPÍTULO 7 OTRA INFORMACIÓN.....	34
8 ASPECTOS ÉTICOS	34
9 DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS.....	34
10 ANEXO	34
11 BIBLIOGRAFÍA.....	38

Capítulo 1 Descripción

1 Resumen ejecutivo

Introducción: Las plantas medicinales juegan un rol fundamental dentro de la medicina tradicional a nivel mundial debido a sus diversos usos en el tratamiento de diferentes afecciones y enfermedades. *Kalanchoe pinnata* es una planta de la familia de las crasuláceas para la cual se han reportado potentes compuestos fitoquímicos o metabolitos secundarios como los flavonoides, para los cuales la literatura reporta actividades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas y antitumorales.

Objetivo: analizar la evidencia científica disponible en la literatura respecto a la acción antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata*.

Método: se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos entre los años 2014 y 2021. Posterior a esto se realizó la selección de evidencia que diera respuesta a la pregunta objeto de estudio, por lo cual, fueron seleccionadas 9 publicaciones.

Resultados: la evidencia seleccionada ha confirmado la actividad antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnatum*, por lo tanto está puede ser útil para el tratamiento de afecciones inflamatorias y señala que está es dada por la presencia de constituyentes químicos como flavonoides, fitoesteroles, polifenoles, alcaloides, saponinas y triterpenoides.

Conclusiones: los efectos antiinflamatorios de la planta están relacionados con la presencia de un glucósido de quercetina que actúa inhibiendo las enzimas productoras de citoquinas inflamatorias como la ciclooxigenasa disminuyendo así la síntesis de prostaglandinas las cuales actúan como mediadores de la inflamación.

Palabras claves: *Kalanchoe pinnata*, *Bryophyllum pinnatum*, inflamación, antiinflamatorios, flavonoides.

Capítulo 2 Planteamiento del problema

2 Introducción

La inflamación es la respuesta del cuerpo al daño tisular, causado por lesión física, lesión isquémica (causada por un suministro insuficiente de sangre a un órgano), infección, exposición a toxinas u otros tipos de trauma (1). Se caracteriza por cinco signos clínicos como lo son: rubor, calor, dolor, tumor e impotencia funcional (2); estas manifestaciones cardinales son causadas por la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y derivados de la sangre hacia sitios de los tejidos extravasculares donde existe una infección o lesión, provocada o no por agentes patógenos (3).

Los sistemas inmunes innato (el sistema de defensa inmediata del huésped relativamente inespecífico que proporciona una reacción rápida a la infección y el daño tisular) y adaptativo (la respuesta más lentamente adquirida y altamente específica del antígeno) interactúan y a menudo se superponen durante una respuesta inflamatoria (4). Se puede clasificar en inflamación aguda y crónica (5). La inflamación aguda está mediada en gran medida por el sistema inmune innato, el sistema inmune adaptativo a menudo juega un papel importante en la enfermedad inflamatoria crónica, con respuestas de linfocitos desreguladas (4). Cabe resaltar que el objetivo de toda respuesta inflamatoria es facilitar la reparación y adaptación de los tejidos a diferentes situaciones (2).

Los mediadores que participan en la respuesta inflamatoria pertenecen a diferentes clases químicas, tales como aminas biógenas (histamina, serotonina), proteínas y péptidos (enzimas hidrolíticas, citoquinas, factores de crecimiento, factores activadores de colonia, factores de complemento, anticuerpos, quininas), especies reactivas de oxígeno (ROS: anión superóxido, hidroperóxido, radicales hidroxilos), y lípidos (factores activadores de plaquetas, prostanoïdes, leucotrienos), los cuales inician, mantienen, y modulan el curso de un gran número de enfermedades humanas (6).

Las enfermedades que evolucionan con dolor e inflamación como parte de sus síntomas y signos son frecuentes, lo que ha provocado el aumento del consumo de fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y esteroideos (AIE), con sus consecuentes efectos adversos (6). Sin embargo, la incorporación y utilización de plantas medicinales en el tratamiento de diversas reacciones inflamatorias son prácticas comunes en la medicina tradicional que ofrecen ventajas en relación con los antiinflamatorios clásicos, como es la baja incidencia de efectos secundarios. Por ende, las plantas medicinales son alternativas relevantes para obtener medicamentos innovadores más seguros y eficaces para diversas patologías humanas (7). Los compuestos naturales han dado lugar a un gran interés científico en el área de la farmacológica, principalmente por la identificación de moléculas con la capacidad de interferir en la evolución de enfermedades que cursan con procesos inflamatorios (8). Metabolitos secundarios como los flavonoides, taninos y otros compuestos polifenólicos son reconocidos como sustancias antioxidantes y antiinflamatorias (6).

Los flavonoides son metabolitos secundarios comunes en el reino vegetal consideradas sustancias bioactivas relativamente no tóxicas que presentan una gran variedad de efectos

biológicos como prevención de enfermedades coronarias, cáncer, desórdenes gastrointestinales e inflamación (9), además existen evidencias del efecto de los flavonoides sobre la inhibición de varias enzimas involucradas en procesos inflamatorios (10). Dichos metabolitos son capaces de bloquear la respuesta inflamatoria por medio de la inhibición de moléculas proinflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS) (11).

Se sabe que los metabolitos secundarios de diversas plantas pueden servir como fuente principal para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de diferentes enfermedades e infecciones (12), lo que eleva el interés industrial y científico de los mismos. Además, se estima que alrededor de 50.000 especies de plantas son utilizadas en productos farmacéuticos y cosméticos (13). Dentro de las plantas de gran interés fitofarmacéutico se encuentra *Kalanchoe pinnata* o *Bryophyllum pinnatum*, la cual es una planta aromática con un gran potencial terapéutico y con una gran importancia medicinal debido a la presencia de componentes químicos distintivos que poseen efectos quimiopreventivos, antitumorales y antibacterianos (14).

Kalanchoe pinnata (Lam.) también conocida como *Bryophyllum pinnatum* o comúnmente llamada hoja del aire es una planta popular en medicina tradicional que dentro de su composición química presenta una gran gama de metabolitos secundarios entre los cuales se encuentran flavonoides tales como la quercetina, la cual actúa en la inflamación inhibiendo las enzimas productoras de citoquinas inflamatorias como la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa (15). Dicha planta ha demostrado actuar sobre las etapas de la inflamación, disminuyendo el rubor y edema (16).

3 Justificación

La inflamación se considera una característica común, en la mayoría de las enfermedades incluidos algunos tipos de cáncer, obesidad, asma, artritis reumatoide, aterosclerosis, cardiopatía isquémica y colitis ulcerosa, que podría ser responsable de la disfunción o desregulación de células y tejidos específicos que contribuyen al origen y desarrollo de la enfermedad. (17) Representa una condición muy frecuente en humanos; a menudo se subestima, lo que hace que el problema sea un fenómeno cada vez más alarmante (5). A pesar de que se han realizado varias investigaciones sobre la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación, la incidencia general no ha cambiado significativamente las investigaciones adelantan propuestas en el manejo de la inflamación por medio de profármacos que tengan efecto selectivo sobre COX 2 con el fin de disminuir los efectos adversos gastrointestinales y renales los cuales son generados por fármacos (AINE) (18).

Las plantas medicinales y sus constituyentes se han utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades, desde la antigüedad hasta los días recientes; el énfasis creciente se ha centrado en la investigación sobre la medicina tradicional, lo cual ha llevado a la investigación de productos naturales para superar las enfermedades mediadas por la inflamación (17).

El desarrollo de nuevos medicamentos basados exclusivamente en la tecnología moderna parece estar llegando a un límite. En el desarrollo de nuevos medicamentos, la industria farmacéutica ha tendido a adoptar la síntesis de alto rendimiento y el desarrollo de medicamentos basados en la química combinatoria desde la década de 1980; sin embargo, los considerables esfuerzos realizados en esta dirección no han dado como resultado la productividad esperada para algunos fármacos. Algunas grandes compañías farmacéuticas se enfrentan a grandes desafíos para desarrollar nuevos productos. Durante los últimos doce años, se ha prestado una atención cada vez mayor a los productos naturales en la búsqueda de nuevos fármacos en combinación con nuevas tecnologías, como la selección de alto rendimiento (19).

Los productos naturales, con diversidad química, dan como resultado actividades biológicas y propiedades similares a los fármacos, y continúan brindando una diversidad estructural inigualable para el descubrimiento de nuevos fármacos y así desempeñar un papel destacado en el tratamiento de enfermedades humanas, especialmente enfermedades críticas. La integración de la química de los productos naturales con la química sintética, la química médica, la farmacología, la biología y las disciplinas asociadas garantiza una mayor oportunidad de hacer avanzar los productos naturales a medicamentos terapéuticos (20).

Durante siglos, las plantas han sido ampliamente utilizadas en la medicina tradicional a nivel mundial para el tratamiento de numerosas enfermedades. El subgénero *Bryophyllum* (género *Kalanchoe*) se ha utilizado en medicina etnobotánica en América, África y Asia (21). En las últimas décadas por el uso de diferentes especies en la medicina tradicional a nivel mundial el subgénero *Bryophyllum* ganó mucho interés (21).

Se han realizado varios análisis fitoquímicos debido a sus propiedades terapéuticas ampliamente reportadas, con el objetivo de determinar los compuestos responsables del potencial farmacológico asociado a este subgénero (22); los extractos vegetales obtenidos a partir de *Bryophyllum spp.* han demostrado ser una fuente eficiente de analgésico (23), antidiabético (24), antiinflamatorio (25), antimicrobiano (26), antioxidante (27), antiviral (28), cardioprotector (29), citotóxico (30), hepatoprotector (31) y sedante (32).

Gran parte de la investigación sobre este subgénero se ha centrado en la especie *Bryophyllum pinnatum* (Lamark), lo que le convierte en una planta con potencial fitoquímico prometedor, cuyos datos respaldan su uso para las indicaciones mencionadas (21), sin embargo, se necesitan más estudios para comprender completamente los modos de acción e identificar los componentes farmacológicamente activos (22).

4 Pregunta de investigación

¿Puede *Kalanchoe pinnata* ser una alternativa fitoterapéutica para el manejo de la inflamación?

Capítulo 3 Objetivos

4.1 Objetivo general

Analizar la evidencia científica disponible en la literatura respecto a la acción antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata*.

4.2 Objetivos específicos

Realizar búsqueda de literatura científica sobre la actividad antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata*.

Realizar un resumen de la literatura publicada revisada por pares sobre el tema de la acción antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata*.

Capítulo 4 Marco teórico

4.3 Información botánica

El *Bryophyllum pinnatum*, de la familia Crassulaceae, popularmente conocida como “saião ” y “coirama ”, en todo Brasil; “folha-de-pirarucu”, en el Estado de Pará; “fortuna” y “roda-da-fortuna” en Minas Gerais; “zakham-hayat” en Asia y África; planta de vida en México; love-plant, canterburry, campanas y campanas de catedral en los Estados Unidos de América y Europa (16, 33), es una planta suculenta, perenne y corpulenta de tallo glabro y tuberoso (34). Esta especie puede alcanzar hasta 150 cm de altura; originaria de Madagascar que se introdujo en la medicina antroposófica a principios del siglo XX (35). Esta especie se encuentra en Brasil, China, India y África y en todos los países tropicales. *B. pinnatum* (Lam) Pers. es el nombre aceptado y *B. calycinum* y *Kalanchoe pinnata* son sus sinónimos botánicos (36).

Su uso continuo y sus efectos positivos en la salud de las personas la han convertido hasta ahora en una planta popular dentro de la medicina tradicional (15), debido a que las plantas medicinales se utilizan como recurso médico en casi todas las culturas del mundo (13).

4.4 Constituyentes químicos

Hay una clara demanda de nuevos tratamientos, como los de origen natural, porque combinan eficacia y seguridad (37). La literatura ha mencionado las aplicaciones de las plantas medicinales tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas (17).

Varios constituyentes químicos de *B. pinnatum* han sido reportados en la literatura, los cuales han sido aislados principalmente de las hojas. El metanólico son los extractos más utilizados de *B. pinnatum*. Entre los constituyentes que se han identificado hasta el momento, los flavonoides representan la clase de metabolitos secundarios más comúnmente encontrados, así mismo, se han encontrado aglucones de kaempferol y luteolina (36).

Kalanchoe pinnata contiene los siguientes compuestos químicos: alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, macroelementos (calcio, fósforo, potasio, magnesio, sodio), microelementos (hierro, zinc), vitaminas (ácido ascórbico, riboflavina, tiamina, niacina) (38), los triterpenos, los esteroides, los bufadienólidos, los fenantrenos, las antraquinonas, las saponinas, los triterpenoides y los flobataninos (35, 39-44); siendo los flavonoides y bufadienólidos los metabolitos más abundantes en la planta (22, 35, 45), para los cuales la literatura reporta actividades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas y antitumorales (14, 46-50).

Se han descrito varias clases de compuestos químicos para *B. pinnatum*, que incluyen ácidos grasos, ácidos orgánicos acíclicos y aromáticos, aminoácidos, azúcares, vitaminas, minerales, bufadienolides, cetonas, derivados de fenantrénicos, esteroides, flavonoides, hidrocarburos de cadena larga, triterpenoides, ácidos fenólicos, saponinas y gomas (33).

De las partes aéreas de las plantas se han aislado ácido siríngico, ácido cafeico, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido hidroxicinámico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácido protocatecúico y fosfoenolpiruvato (34). Las hojas contienen astragalina, 3,8-dimetoxi-4,5,7-trihidroxi-flavona, friedelina, epigalocatequina-3-osirigada, luteolina, rutina, kaempferol, quercetina, quercitina-3L-ramonsido-L-arabino furanósido, quercitina-3-O-diarbinoside y kaempferol-3-glucósido (51).

La planta contiene varias enzimas, por ejemplo, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, piruvato ortofosfato diquinasa, ibulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa/oxigenasa, fosfoglicerato cinasa, anhidrasa carbónica, fructosa-bisfosfato aldolasa y topoisomerasas (34).

Los bufadienolides son sustancias químicas muy activas, similares en estructura y actividad a dos glucósidos cardíacos, la digoxina y la digitoxina (25). Se han identificado varios flavonoides en la planta que incluyen numerosos derivados de flavonol, principalmente quercetina y glucósidos de kaempferol, así como algunos glucósidos de flavona, patuletina y eupafolina (14, 52). Según lo informado por Muzitano et al., 2006 la quercetina 3-O- α -L-arabinopiranosil-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-ramnopiranosido (Bp1) fue el primer derivado aislado de *B. pinnatum* (44, 53) y es el principal compuesto reportado en la literatura (47, 52).

La quercetina y sus derivados son fitoquímicos naturales con efectos bioactivos prometedores (54), además de ser el flavonoide más abundante en las plantas (55), facilita varios procesos fisiológicos de las mismas tales como la germinación de semillas, el crecimiento del polen, la maquinaria antioxidante y la fotosíntesis, además de inducir el crecimiento y desarrollo adecuados de las plantas (56).

A nivel terapéutico, la quercetina es uno de los metabolitos secundarios más comunes, usados y estudiados, pues actúa frente a varias afecciones y enfermedades por presentar efectos antidiabéticos, antioxidantes, antimicrobianos, anti-Alzheimer, antiartríticos, cardiovasculares, cicatrizantes y actividad anticancerígena y antiinflamatoria. Con respecto a la inflamación la quercetina actúa inhibiendo las enzimas productoras de citoquinas inflamatorias como la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa (15, 54, 57-59).

Igualmente, se han reportado otros compuestos para *B. pinnatum* como kaempferol 3- O - α -L-arabinopiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -L- ramnopiranosido (Bp2) y quercetina-3- O -ramnopiranosido (Bp3) (36, 60). Estos tres compuestos se consideran candidatos potenciales para marcadores específicos de esta especie y pueden usarse para autenticar su materia prima (47). Además, presentan evidencia farmacológica preclínica relevante, especialmente actividad antioxidante, antiinflamatoria e inmunosupresora (44, 52, 60).

Se cree que *B. pinnatum* por ser rica en compuestos fenólicos (p. ej., quercetina y kaempferol) puede constituir posibles alternativas en la prevención y el tratamiento de la inflamación crónica, así como de las enfermedades autoinmunes (61). El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado por Samsami-kor, et al 2016 demostró que la suplementación con fenoles puede mejorar la actividad de la enfermedad y la calidad de vida en pacientes con colitis ulcerosa al menos parcialmente a través de la reducción del estrés oxidativo (62).

Aunque *B. pinnatum* es ampliamente utilizado por los profesionales de la medicina tradicional, sus componentes químicos no se han dilucidado por completo. Pocas investigaciones han implicado aislar y dilucidar sus compuestos bioactivos hasta ahora, pero la mayoría de los estudios han indicado la presencia de flavonoides glicosilados, con azúcar ramnosa acetilada unida a diferentes posiciones de aglicona (36).

4.5 Kalanchoe pinnata y sus usos en la medicina tradicional

La medicina herbaria o tradicional es la forma más antigua de la asistencia sanitaria a través de la utilización de plantas y extractos de hierbas por su valor terapéutico (63). Se estima que el 80% de la población mundial (más de cuatro mil millones de personas), utilizan las plantas como principal remedio medicinal, según señala la Organización Mundial de la Salud (64). Es importante enfatizar que las plantas medicinales son aquellas que contienen compuestos bioquímicos que al entrar en contacto con el organismo son capaces de actuar sobre determinados procesos biológicos, produciendo un efecto terapéutico, de curación o de alivio (65).

En el escenario mundial actual, la demanda de medicamentos a base de plantas está creciendo exponencialmente en todo el mundo debido principalmente a su seguridad, potencia y rentabilidad. Por lo que, en la actualidad, hay la necesidad de realizar una amplia investigación sobre algunas de las plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional (66).

Los más amplios reportes de *Kalanchoe pinnata* como planta medicinal se encuentran en los países tropicales donde crece de forma espontánea: Madagascar, Nigeria, Trinidad y Tobago, India, Indonesia, Filipinas, Indochina y Brasil donde se usa como medicina tradicional para la diarrea, la flatulencia y el vómito (22). Tradicionalmente, el zumo de las hojas es usado para el tratamiento de afecciones menores como tos, cicatrización de heridas, golpes, quemaduras, dolores de cabeza, fiebre, picaduras de insectos (39), también se ha utilizado para tratar dolencias como infecciones y reumatismo (67). La planta también se emplea para el tratamiento de cálculos renales, úlcera gástrica y edema de piernas (68).

La revisión realizada por Biswas, et al 2021 encontró que esta planta mostró diversas actividades farmacológicas como antihelmíntica, inmunosupresora, cicatrizante, hepatoprotectora, antinociceptiva, antiinflamatoria y antidiabética, nefroprotectora, actividad antioxidante, actividad antimicrobiana, analgésica, anticonvulsiva, neurofarmacológica y antipirética (69).

También se ha encontrado que los diferentes bufadienolides, glucósidos, flavonoides, polifenoles, los triterpenoides y otros constituyentes químicos de la planta fueron los responsables de las propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias y antidiabéticas (66) (69). Las cuales son preparadas en forma de decocción, infusión, jugo, jarabe, cataplasma y pasta (36).

Los estudios que investigaron las propiedades farmacológicas de *B. pinnatum* generalmente evaluaron las actividades de los extractos etanólico (in vitro) y acuoso (in vivo) (36).

Bryophyllum pinnatum, ha sido ampliamente utilizada en la medicina tradicional a nivel mundial, principalmente en el tratamiento de inflamaciones, infecciones microbianas, dolores, enfermedades respiratorias, gastritis, úlceras, diabetes y tumores cancerosos (36, 47). Por esta razón, se realizaron varios estudios in vitro con el fin de verificar las propiedades farmacológicas de esta especie, que incluye actividad hepatoprotectora, leishmanicida, inmunomoduladora, antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena y antiurolitiásico (36).

En cuanto a los estudios in vivo, las actividades más investigadas son leishmanicida, hepatoprotectora, inmunoprotectora, antiinflamatoria, antiulcerosa, antihipertensiva, antinociceptiva, cicatrizante, antiasmática, antitusiva, antidiabética y anticonvulsiva (36).

El primer reporte documentado para *Kalanchoe pinnata* en un país no tropical fue hecho por Rudolph Steiner en 1921, quien reportó su uso alternativo en el tratamiento contra la "Histeria"; además, en 1970, el ginecólogo Werner Hassauer introdujo la planta para tratar el parto prematuro y en los años 80, fue introducida formalmente a la medicina antroposófica por sus propiedades como sedante (22).

Aunque estos estudios han demostrado las diversas actividades farmacológicas atribuidas a *B. pinnatum*, parece que todo su potencial está lejos de ser probado y se necesitan estudios adicionales para investigar completamente sus propiedades farmacológicas, sus mecanismos de acción y su farmacocinética (36).

La literatura también ha reportado algunos efectos citotóxicos y genotóxicos si se utiliza en altas concentraciones y por periodos prolongados (40). En estudios de toxicidad subaguda (14 días; utilizando ratones albinos Swiss y BALB/c) con extractos etanólicos y acuosos de *B. pinnatum* (administrados por vía oral) realizados según las directrices de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), no hubo mortalidad, ni se observaron cambios en los análisis bioquímicos en cualquiera de los grupos analizados. Se encontró que los extractos eran seguros hasta 2000 mg/kg de peso corporal sin mortalidad, por lo tanto, las dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg se pueden seleccionar para todos los estudios in vivo (37), como por ejemplo en el estudio de caso de Torres-Santos,

et al 2003 en el que un hombre joven con leishmaniasis cutánea activa fue tratado por vía oral con 30 g de peso húmedo de hojas de Kp/día durante 14 días, durante el tratamiento con Kp, la lesión dejó de crecer y disminuyó ligeramente, pero además, no se observaron reacciones adversas ni toxicidad (70). Afzal, et al 2013 demostró que el tratamiento con diferentes dosis de extracto acuoso de *B. Pinnatum* (250 y 500 mg/kg) trató significativamente ($P^* < 0.05$; $P^{**} < 0.01$ y $P^{***} < 0.001$) la lesión hepática inducida por N-dietilnitrosamina (DENA) en ratas (31).

4.6 Kalanchoe pinnata y su actividad antiinflamatoria

La inflamación como síntoma es un fenómeno alarmante y en incremento (5); ésta se define como una reacción que el organismo genera en los tejidos conectivos vascularizados, siendo un mecanismo de defensa local que pretende aislar y destruir el agente dañino además de reparar el tejido u órgano afectados (39). Presenta cuatro signos principales: eritema, edema, calor y dolor (71); así, la respuesta inflamatoria, depende principalmente del sitio, la proporción y el tiempo de exposición con el agente causal (39). Es un proceso dinámico que involucra células inmunes, vasos sanguíneos y mediadores moleculares, para eliminar la causa del daño e iniciar la reparación de tejidos. Las células de defensa activadas producen y liberan mediadores inflamatorios, incluidas las citocinas como la interleucina IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (72).

Actualmente existen varias estrategias terapéuticas disponibles para tratar las enfermedades inflamatorias, sin embargo, la mayoría de los tratamientos pueden estar asociados con efectos adversos graves, lo que justifica la búsqueda de nuevos tratamientos. En este sentido, se destaca el interés por productos herbolarios ricos en compuestos bioactivos con propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes como es el caso de *Bryophyllum pinnatum* (Crassulaceae) (37).

El extracto de las hojas de *Kalanchoe pinnata* al tener gran cantidad de flavonoides y terpenos actúan sobre las etapas de la inflamación, disminuyendo el rubor y el edema. En cuanto a su poder cicatrizante la acción es causada gracias a la presencia de taninos que actúan acelerando la reparación celular (16, 39, 73).

El estudio realizado por Ojewole, et al 2005 con el fin de investigar las propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias y antidiabéticas del extracto acuoso de hojas de la planta en modelos animales de experimentación, mediante el modelo de dolor de "placa caliente" y "ácido acético". Se indujo edema de las patas en las ratas por albúmina de huevo fresco y diabetes mellitus, la cual fue inducida por estreptozotocina para probar las propiedades antiinflamatorias y antidiabéticas del extracto de la planta en ratas y como fármacos de referencia para la comparación el diclofenaco (100 mg/kg) y la clorpropamida (250 mg/kg), demostrando que el extracto acuoso de hoja de *Bryophyllum pinnatum* (BPE, 25 a 800 mg/kg ip) produjo efectos antinociceptivos significativos ($P < 0,05$ a $0,001$) contra estímulos de dolor nociceptivo inducidos térmica y químicamente en ratones, así mismo, también inhibió significativamente ($P < 0.05-0.001$) la inflamación aguda inducida por la albúmina de huevo fresco y causó una hipoglucemia significativa ($P < 0.05-0.001$) en ratas. Sugiriendo así que el extracto acuoso de la hoja de *Bryophyllum pinnatum* posee propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias e hipoglucémicas al reducir la liberación,

síntesis y/o producción de citocinas inflamatorias y mediadores como prostaglandinas, histamina, cininas polipeptídicas y otros (73).

Gupta, et al 2009 evaluaron la actividad antiinflamatoria del éter de petróleo, el cloroformo, la acetona y los extractos de hojas en metanol y la fracción alcaloide, la fracción de flavonoides, la fracción de ácido fenólico, la fracción de anhídrido alcaloide de *Bryophyllum pinnatum* utilizando el modelo de inflamación de edema de pata inducido por formaldehído. Se determinó la potencia antiinflamatoria de los extractos/fracciones comparándola con un grupo en el que se administró por vía oral una dosis de 10 mg/kg de indometacina. De las fracciones de Pet-ether, cloroformo, acetona y metanol de las hojas de *B. pinnatum*, la fracción de metanol fue más significativa que las otras fracciones en la inhibición porcentual del edema de la pata. Como algunas de las fracciones anteriores presentaron en este modelo inhibición significativa de la inflamación se puede pensar que poseen actividades anti inflamatoria similares a la indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa (25).

El estudio de Cruz, et al 2012, ha demostrado la actividad potencial de las hojas de KP en la inhibición de eventos inflamatorios relacionados con enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, se investigó el efecto de KP y los flavonoides quercetina (QE) y quercitrina (QI) en la activación de los mastocitos in vitro y en un modelo de enfermedad alérgica de las vías respiratorias in vivo. El tratamiento con KP y QE in vitro inhibió la degranulación y la producción de citoquinas de los mastocitos derivados de la médula ósea después de la expresión del receptor de IgE de alta afinidad (sFcεRI), mientras que el tratamiento con QI no tuvo ningún efecto. Del mismo modo, el tratamiento con KP y QE disminuyó el desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, metaplasia de células caliciformes y producción de IL-5, IL-13 y TNF. Por el contrario, el tratamiento con QI no tuvo ningún efecto sobre estos parámetros (74).

Afzal M, et al 2012 estudiaron la actividad antiinflamatoria y analgésica del derivado esteroide, urs Stigmast-4, 20 (21), 23-trien-3-one y otros cuatro compuestos aislados de las hojas de *Bryophyllum pinnatum*. La actividad antiinflamatoria se determinó en ratas albinas Wistar de ambos sexos utilizando el método de edema de la pata de rata inducido por carragenina; el método utilizado para determinar la actividad analgésica se basó en las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones. Se encontró que este compuesto esteroideo (400 mg/kg, polvo) y (300 mg/kg, polvo) es activo en la reducción de la inflamación (% de inhibición 87,29 y 84,45 respectivamente) algo menos en comparación con el diclofenaco. Además, una dosis de 300 mg/kg, i.p mostró una protección del 75,72% en la actividad analgésica en la prueba de retorcimiento inducido por ácido acético en ratones en comparación con diclofenaco (100 mg/kg, i.p). Sobre la base de estos resultados, se puede concluir con seguridad que los compuestos esteroides constituirían un modelo útil para el desarrollo de una nueva clase de agentes antiinflamatorios-analgésicos a base de plantas que tendrían derecho a una mayor investigación permitiendo generar derivados que reduzcan los efectos adverso a causa del uso de AINES (23).

Chibli, et al, 2014 investigaron la actividad antiinflamatoria tópica del extracto etanólico de hojas de *Bryophyllum pinnatum* (EEBP) en modelos de edema agudo y crónico en orejas de ratones inducido por diferentes agentes irritantes. El efecto antiinflamatorio tópico de EEBP se evaluó midiendo el peso de la oreja (modelos de inflamación aguda) y el grosor

(modelo de inflamación crónica). También se realizaron análisis histopatológicos de muestras de tejido de las orejas sensibilizadas con aceite de Croton (aplicaciones únicas y múltiples). La aplicación tópica de EEBP inhibió significativamente ($P < 0,001$) el edema de la oreja inducido por la aplicación única de aceite de Croton (inhibición del 57%), ácido araquidónico (inhibición del 67%), fenol (inhibición del 80%), capsaicina (inhibición del 72%), EPP (inhibición del 75%) y aplicación múltiple de aceite de Croton (55% después de 9 días). Los resultados sugieren que EEBP es efectivo como agente antiinflamatorio tópico en procesos inflamatorios agudos y crónicos posiblemente debido a la inhibición de la vía del ácido araquidónico. El modelo in vivo de inflamación utilizando diferentes agentes irritantes (aceite de Croton, AA, fenol, capsaicina y EPP), demostró por primera vez que la EEBP tiene acción tópica (75).

Ferreira, et al 2014 investigaron las actividades antinociceptiva, antiedematogénica y antiinflamatoria de la administración subcutánea del extracto acuoso de flores de KP (KPF), sus fracciones de acetato de etilo (EtOAcF) y butanol (BuOHF), y el principal flavonoide de KP [quercetina 3-O- α -L-arabinopiranosil α -L-ramnopiranosido] (KPFV) en ratones. KPF (300 mg/kg), EtOAcF (12 mg/kg), BuOHF (15 mg/kg) o KPFV (0,3–3,0 mg/kg) redujeron la migración de leucocitos en una pleuritis inducida por carragenina (ID1 250 = 2,0 mg/kg para KPFV). KPF y KPFV redujeron la concentración de TNF- α en los exudados pleurales en la prueba de pleuritis inducida por carragenina. Además, KPFV inhibió COX-1 ($IC_{50} = 22,1 \mu\text{g/mL}$) y COX-2 ($IC_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$). Cuyos resultados indicaron que KPF y KPFV produjeron actividades antinociceptivas, antiedematogénicas y antiinflamatorias a través de la inhibición de COX y TNF- α , revelando que el principal flavonoide en flores y hojas de KP juega un papel importante en el uso etnomedicinal de la planta (60).

Fürer et al, 2016 reporta ampliamente una recopilación de estudios donde reporta la actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antiviral de los extractos de *K. pinnata*; dichos estudios enfocan la actividad antiinflamatoria de *K. pinnata* a los flavonoides y terpenos que el extracto de la planta presenta, éstos disminuyen el eritema y la inflamación (Cruz, 2011, citado por (22)); además, su poder cicatrizante es atribuida a la presencia de diversos taninos que actúan acelerando la reparación celular (Josep et al, 2011 citado por (39)). Entre los metabolitos secundarios más importantes y abundantes en la planta, se destaca la quercetina y la rutina los cuales son capaces de modificar la respuesta inflamatoria interviniendo sobre las prostaglandinas y otros mediadores de la inflamación (39).

El estudio realizado por Andrade, et al 2020 con el objetivo de evaluar los efectos antiinflamatorios intestinales del extracto hidroetanólico de la hoja de *B. pinnatum* (HEBP) en dos modelos experimentales de inflamación intestinal: modelo de 2,4-dinitrobenzeno sulfónico (DNBS) en ratas y dextrano sulfato de sodio oral (DSS) en ratones. Los resultados obtenidos en estos dos modelos indicaron que el extracto tiene efectos quimiopreventivos y antiinflamatorios, observándose una reducción significativa en la puntuación del índice de actividad de la enfermedad, y menos daño macroscópico y microscópico. El extracto promovió la regulación a la baja del receptor tipo Toll y la expresión génica del factor nuclear kappa B p65, lo que llevó a una reducción de los mediadores proinflamatorios y oxidativos, las quimiocinas y las moléculas de adhesión celular (37).

Se ha demostrado en diferentes ensayos como la quercetina puede proteger la piel de la inflamación inducida por quemaduras por rayos UVB (76), como fuerte antioxidante (77, 78) con alta actividad anti-Leishmania (44) actividad anti proliferativa y efectos pro-apoptóticos en las células con cáncer de colon (79) efectos antiinflamatorios en tejidos gástricos (80), éste último realizado con quercetina extraída de *Croton campestris* en extractos de etanol.

Posteriormente, se ha reportado que no es sólo la presencia de la quercetina en los compuestos lo que la hace efectiva como antiinflamatorio, sino, el método de extracción, pues estudios de su mecanismo de acción donde se compara la extracción del compuesto en medios acuosos y en medios fenólicos, comprueban que su actividad antiinflamatoria es alta cuando los compuestos son extraídos en alcohol y no en medio acuoso (5); tal y como lo comprueba Afzal et al. 2012, donde reporta la inhibición significativa en ensayos de inducción de edema con agentes irritantes como el aceite de croton y la capsaicina, sólo con extractos etanólicos y metanólicos. Dicho ensayo se llevó a cabo comparado la actividad del extracto de *K. pinnata* con la actividad del diclofenaco (23).

4.7 Mecanismos de acción de *Kalanchoe pinnata* frente a la inflamación

La literatura sugiere que el efecto antiinflamatorio está mediado por la regulación de diversas citocinas inflamatorias, como el óxido nítrico, las interleucinas, el factor de necrosis tumoral alfa- α , el interferón gamma- γ y prostaglandina E2 (81). Los mediadores inflamatorios se pueden clasificar en varios grupos, según sus propiedades bioquímicas: aminas y péptidos vasoactivos, componentes del complemento, mediadores lipídicos, citoquinas inflamatorias, enzimas proteolíticas, óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS incluyen el anión superóxido (O⁻), HO y el radical hidroxilo particularmente reactivo (OH), que es capaz de reaccionar con cualquier macromolécula biológica, incluidos lípidos, ADN y proteínas, alterando su estabilidad y funciones fisiológicas (5).

Los compuestos naturales utilizados para el manejo de la inflamación presentan diferentes mecanismos de acción, dentro de los cuales se encuentra el bloqueo de la función de la enzima ciclooxigenasa, disminuyendo así la síntesis de prostaglandinas que actúan como mediadores de la inflamación, inhibiendo la formación de tromboxanos formados a partir de ácido araquidónico (39, 82, 83).

Los mecanismos de acción reportados para la planta frente a procesos inflamatorios son: reducción de la migración de leucocitos y reducción de la concentración de TNF- α y IL-1 β además de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX 2) (22), aumento de los niveles de IL-10 (41), mejorando así la capacidad celular para una modulación de la respuesta inflamatoria (41, 84).

Los resultados obtenidos por el estudio realizado por Afzal, et al 2012 conllevaron a concluir que la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso *B. pinnatum* se debe principalmente a la presencia de compuestos esteroides, sugiriendo deberse a la supresión de las enzimas ciclooxigenasas por este compuesto (23).

Ensayos experimentales como el realizado por Andrade, et al 2020, han demostrado que el extracto de la hoja de *B. pinnatum* puede mejorar la citoarquitectura del tejido colónico y la

integridad de la barrera epitelial intestinal al restaurar la expresión de las proteínas asociadas con la protección de la mucosa; así mismo, la mejora en el daño intestinal es asociado con una reducción en el estrés oxidativo y la infiltración de leucocitos, como lo demuestra la reducción de malondialdehído y la actividad de enzimas antioxidantes, mieloperoxidasa y el aumento de glutatión total en el tejido colónico. Proponiéndose así uno de los posibles mecanismos de acción del extracto para la propiedad inmunomoduladora (37).

En vista de los efectos beneficiosos mostrados por el extracto de hoja de *B. pinnatum* en modelos preclínicos de colitis en roedores, existe la posibilidad de realizar algunos estudios clínicos futuros para garantizar el desarrollo seguro y efectivo de un tratamiento fitoterapéutico para las enfermedades inflamatorias intestinales humanas (37).

Los resultados obtenidos del estudio realizado por de Araújo, et al 2019 revelaron que el tratamiento con la aplicación tópica de extracto acuoso de hojas de *K. pinnata* fue capaz de reducir la actividad de la enzima mieloperoxidasa, resultado que sugiere que los extractos acuosos fueron capaces de inhibir neutrófilos y consecuentemente la respuesta inflamatoria en la pata de los animales (41). La mieloperoxidasa es el componente principal de los gránulos azurófilos de los neutrófilos, se libera fácilmente después de la activación y contribuye a la defensa inmunitaria innata. Los neutrófilos eliminan los agentes invasores a través de una serie de enzimas proteolíticas y oxidativas como la mieloperoxidasa (Jorch SK, 2017 citado por (41))

Los flavonoides son los principales compuestos fenólicos de las especies de *Kalanchoe*, se ha encontrado que tienen actividad antiinflamatoria en las fases de inflamación tanto proliferativa como exudativa (85), algunos estudios han demostrado una relación directa entre los efectos antiinflamatorios de varios flavonoides quercetina 4'-O- α -L-ramnopiranosil-3-O- β -D-alopiranosido y apigenina 6-C-[2''-O-(E)-feruloil- β -D-glucopiranosil]-8-C- β -glucopiranosido y las ciclooxigenasas 1 y 2, COX-1 y COX-2, mostrando una inhibición del 60 - 90% a 10 - 4 g/mL y una inhibición del 5 - 14% a 10 - 4 g/mL, respectivamente (86); lo que conduce a una reducción de importantes mediadores inflamatorios como la prostaglandina E₂ (87). Además, otros estudios han revelado la eficacia de los flavonoides en la reducción de los niveles de TNF- α con una diferencia de medias -0,783 (-1,476, -0,090), p = 0,027 (88), al menos en parte, al modular la síntesis de prostanoides y la producción de citoquinas (89).

Los compuestos o metabolitos secundarios mejor conocidos para el tratamiento de procesos inflamatorios son los flavonoides, específicamente la quercetina (54, 90).

Los flavonoides son de constante interés para la comunidad científica, se investigan por sus fines biológicos y farmacológicos, en particular como antioxidantes, anticancerígenos, antivirales y por sus actividades antiinflamatorias. A pesar del interés biológico en la quercetina por sus propiedades terapéuticas y preventivas, presenta algunos inconvenientes, principalmente relacionados con su biodisponibilidad. Por lo tanto, sus derivados sintéticos o biosintéticos han sido objeto de una intensa investigación. Las actividades biológicas en relación con los flavonoles y sus derivados surgen principalmente de su capacidad para interrumpir las interacciones huésped-patógeno y/o para regular las

funciones celulares del huésped, incluidos los procesos oxidativos y las respuestas inmunológicas (91).

La quercetina puede inhibir reacciones enzimáticas, bloquear la producción de mediadores inflamatorios inhibiendo directamente los procesos tempranos de la inflamación, puede atenuar los genes proinflamatorios que expresan la interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) reduciendo las actividades de mieloperoxidasa y NF- κ B y la producción de IL-8, logrando interferir con los TLR, iniciadores de muchos procesos inflamatorios (5, 48, 92).

Quercetina interfiere con vías biológicas peculiares, se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar la acción antiinflamatoria de los flavonoides (85). En particular, la vía AMPK, por lo tanto, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es vital para regular la fosforilación oxidativa mitocondrial y la selección de sustratos dado su papel íntimo en la detección de cambios en la energía celular. La actividad de AMPK se reduce por TNF α , un efecto que está mediado por una mayor expresión de proteína fosfatasa 2C, la fosfatasa primaria que inhibe la actividad de AMPK. De manera similar, también se ha encontrado que el tratamiento de macrófagos con lipopolisacárido (LPS) reduce la actividad de AMPK. De acuerdo con estas reducciones en la actividad de AMPK, tanto el LPS como el TNF α provocan un cambio del metabolismo de los ácidos grasos hacia la glucólisis aeróbica, esta inducción de la glucólisis aeróbica en los macrófagos ayuda a crear los intermediarios biosintéticos que se requieren para la síntesis de purinas y la producción de membranas de fosfolípidos necesarias para provocar la replicación y también es esencial para la producción de IL1 β , un efecto que está mediado por la metabolito succinato (93). Quercetina promoto de actividad de AMPK puede reducir la inflamación al interferir con esta vía (5).

Las actividades antiinflamatorias de los flavonoides, como la quercetina, no están completamente diferenciadas y quedan muchas características por dilucidar. El estudio realizado por Byun EB, et al 2013, mostro que la quercetina elevó notablemente la expresión de la proteína que interactúa con los receptores de tipo Toll; la expresión de moléculas de la superficie celular (CD80, CD86 y MHC clase I/II) inducida por lipopolisacáridos y la producción de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12p70) fueron inhibidas por quercetina, y esta acción inhibió la señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y factor nuclear κ B (NF- κ B) a través de la proteína que interactúa con Toll. El tratamiento con quercetina resultó en una disminución significativa en los niveles de prostaglandina E2 y ciclooxigenasa-2, así como en la producción inducible de óxido nítrico mediada por óxido nítrico inducida por lipopolisacárido (94).

La quercetina ha mostrado un efecto antiinflamatorio al atenuar la producción de los mediadores inflamatorios, NO y TNF- α , en células microgliales BV-2 estimuladas por LPS, induciendo a una regulación negativa del factor de transcripción NF- κ B. Ejerce su efecto antiinflamatorio mediante la regulación a la baja de la cinasa regulada por señales extracelulares, la cinasa N-terminal c-Jun, p38, Akt, Src, Janus quinasa-1, Tyk2, transductor de señales y activador de la transcripción-1, y NF- κ B (95, 96).

El estudio de Comalada M, et al 2006 evaluó el efecto de los flavonoides en la fisiología de los macrófagos, para ello seleccionaron flavonoles—quercetina y kaempferol y los macrófagos derivados de médula ósea primarios (BMDM) como modelo celular. La quercetina ($\leq 50 \mu\text{M}$) y el kaempferol ($100 \mu\text{M}$) disminuyeron la expresión de óxido nítrico sintasa (iNOS). También inhibieron la liberación de óxido nítrico (NO) a una concentración de ($25\text{--}50 \mu\text{M}$) y ($50 \mu\text{M}$) respectivamente. iNOS y TNF- α son ambos genes regulados por el factor de transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κB). Demostrando que los flavonoides ensayados reducen la proliferación inducida por el factor estimulante de colonias Macrófagos (M-CSF) sin afectar la viabilidad celular (97).

El estudio de Seo, et al 2015 examinó el efecto inhibitorio de la quercetina sobre la acumulación de lípidos y la inflamación inducida por la obesidad utilizando modelos 3T3-L1, RAW264.7, de pez cebra y de ratón. La quercetina suprimió los niveles de proteína de los factores de transcripción adipogénicos C/EBP β , C/EBP α , PPAR γ y FABP4 y las enzimas de síntesis de TG lipina1, DGAT1 y LPAAT θ . La activación de m-TOR y p70S6K, que están relacionados con la insulina y la adipogénesis, se reguló negativamente durante la adipogénesis en las células 3T3-L1. Se concluye, la quercetina inhibe los factores de señalización ERK1/2, JNK y p38MAPK y MCP-1 y TNF- α en adipocitos y macrófagos, así mismo inhibe la secreción de las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-6 y estimula la de IL-10 (98).

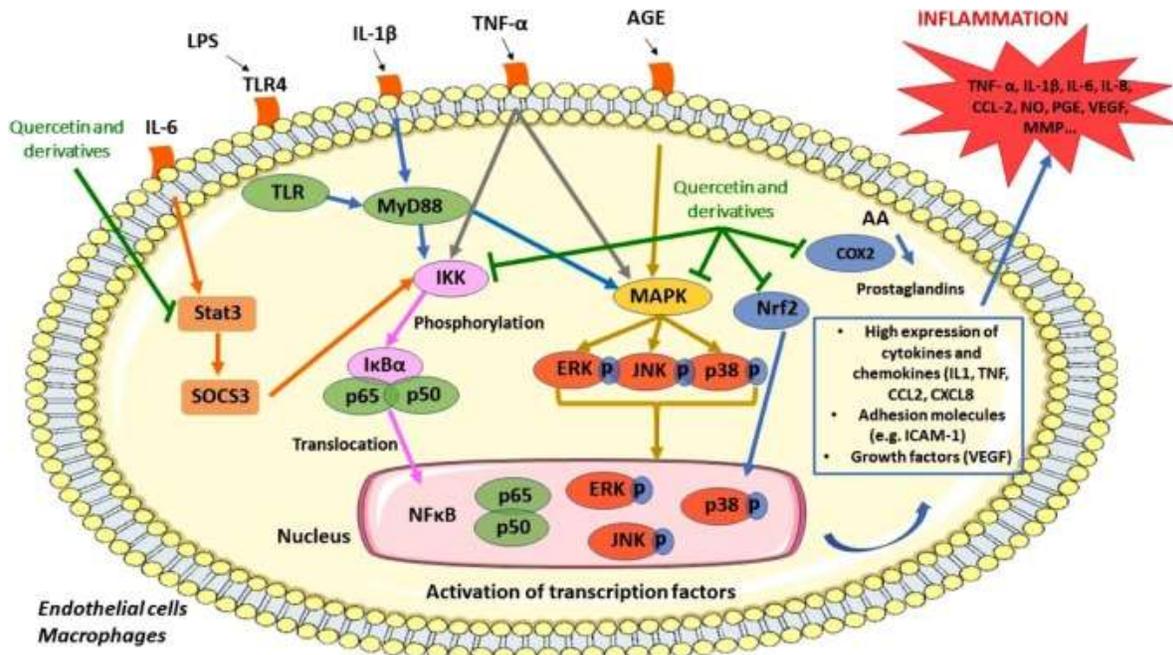
La actividad antiinflamatoria de la quercetina y sus derivados ha sido estudiada in vivo, por ejemplo en el estudio de Mahat, et al 2010 se diseñó para investigar si el kaempferol modula la vía de la ciclooxigenasa a través de la inhibición de la producción de óxido nítrico, que a su vez contribuye a su actividad antiinflamatoria. En ratas Wistar macho, el kaempferol administrado por vía oral en dosis de 50 y 100 mg/kg mostró una inhibición significativa de la producción de nitrito inducida por carragenina y la generación de prostaglandina-E2. La modulación de la vía de la ciclooxigenasa a través de la inhibición de la síntesis de óxido nítrico contribuye significativamente a la actividad antiinflamatoria del kaempferol. Estos resultados explican la eficacia farmacológica de los flavonoides en general y del kaempferol en particular como compuestos antiinflamatorios (99).

Días, et al 2005 investigó los efectos protectores del tratamiento con quercetina sobre el estrés oxidativo, la activación del factor nuclear (NF)- κB y la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. En un modelo de ratas macho Wistar que se volvieron diabéticas por estreptozotocina (70 mg/kg), el tratamiento con quercetina (45 mg/kg) inhibió la vía de transcripción NF- κB , el nivel de proteína de I κB α y aumentó el nivel de proteína IKK α e iNOS. El tratamiento con quercetina, mediante la supresión de la vía de transducción de señales IKK/NF- κB , demuestra una fuerte actividad antiinflamatoria (100).

En conclusión, la quercetina y sus derivados son moléculas antiinflamatorias muy prometedoras. Actúan sobre la inhibición de la expresión y secreción de muchas citocinas y quimiocinas como TNF- α , iNOS y NO, IL-1 β , IL-6, CCL-2, regulada por activación, expresada y secretada por células T normales (RANTES), COX-2. Las principales vías implicadas son NF- κB , ERK1/2, JNK y p38MAPK. Por lo tanto, estas

moléculas tienen un amplio rango de acción (91). Las propiedades antiinflamatorias de la quercetina y sus derivados se esquematizan en la figura 1.

Figura 1 Mecanismos antiinflamatorios de la quercetina y sus derivados



Fuente: Tomado de Septembre-Malaterre A, et al. Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives. *Phytomedicine Plus*. 2022;2(1):100220.

Capítulo 5 Metodología

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de literatura con corte marzo de 2022 de las principales fuentes y bases de datos biomédicas. Se han seleccionado artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos años (desde el 2014 hasta 2022), todos relacionados con el tema de este estudio. Se ha incidido principalmente en aquellos artículos que hablan de la actividad antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata* o *Briophyllum pinnatum*, ya sea en modelos experimentales celulares, animales o humanos. Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda han sido: *Kalanchoe pinnata*, *Briophyllum pinnatum*, inflammation. Los operadores booleanos o conectores utilizados han sido: “AND”, “OR”, combinando las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos válidos para el objetivo de trabajo, el conector “OR” se utilizó juntando las palabras que significan casi lo mismo o que son sinónimos, como “*Kalanchoe pinnata*” y “*Briophyllum pinnatum*”, escritas entre paréntesis, y el conector “AND” se utilizó entre todas las palabras para poder dar una mayor sensibilidad y especificidad a la búsqueda.

4.8 Búsqueda de literatura

4.8.1 Tipos de estudios

Los diseños epidemiológicos seleccionados para esta revisión bibliográfica corresponden a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y ensayos clínicos controlados.

4.8.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios inclusión

Artículos cuyo proceso experimental estuviese hecho en humanos, animales o en cultivos de tejidos o células.

Artículos médicos o científicos basados en la actividad antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata* o *Briophyllum pinnatum*.

Literatura gris que contará con las características descritas.

Criterios exclusión

Estudios observacionales – estudios de casos, series o reportes de caso.

Artículos periodísticos o de opinión, editoriales, reseñas de libros y estudios cualitativos.

Artículos publicados que incluya temas relacionados con taxonomía o morfología, fitoquímica, metabolitos secundarios de *Kalanchoe pinnata* o *Briophyllum pinnatum*.

Artículos que hablen del uso de la planta en el tratamiento de enfermedades o afecciones que no conlleven a procesos inflamatorios.

Artículos con ausencia de resumen.

Artículos a los que no se pudiera acceder al texto completo.

4.8.3 Limites

Temporalidad 2014-2022

Idiomas Español, inglés

Asequibilidad Texto completo, gratuito o disponible a través de acceso institucional.

4.8.4 Fuentes de información

Gestores de bases de datos y buscadores

MEDLINE/PUBMED <http://www.pubmed.gov>

SCIENCEDIRECT <http://www.sciencedirect.com>

Bases de datos de revisión sistemática

The Cochrane Library <http://www.cochranelibrary.com>

4.8.5 Estrategias de búsqueda

Se realizaron las búsquedas con la siguiente estrategia:

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Fuente de información	ScienceDirect
Fecha de búsqueda	Enero de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2014-2022
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Keywords	Kalanchoe pinnata Bryophyllum pinnatum Inflammation
Límite	Acceso abierto
Estrategia de búsqueda	kalanchoe pinnata OR bryophyllum pinnatum AND inflammation
Referencias identificadas	77
Reporte de búsqueda electrónica #2	
Fuente de información	Pubmed
Fecha de búsqueda	Enero de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2014-2022
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Keywords	Kalanchoe pinnata Bryophyllum pinnatum Inflammation
Límite	Texto completo gratuito
Estrategia de búsqueda	((("kalanchoe"[MeSH Terms] OR "kalanchoe"[All Fields]) AND "pinnata"[All Fields]) OR (("kalanchoe"[MeSH Terms] OR "kalanchoe"[All Fields] OR "bryophyllum"[All Fields]) AND "pinnatum"[All Fields])) AND ("inflammation"[MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields] OR "inflammations"[All Fields] OR "inflammation s"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (2014:2022[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
Referencias identificadas	6
Reporte de búsqueda electrónica #3	
Fuente de información	Medline /EBSCO
Fecha de búsqueda	Enero de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2014-2022
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Límite	Publicaciones arbitradas
Estrategia de búsqueda	kalanchoe pinnata OR bryophyllum pinnatum AND inflammation
Referencias identificadas	8

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Fuente de información	The Cochrane library
Fecha de búsqueda	Marzo de 2022
Rango de fecha de búsqueda	2014-2022
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Límite	Ensayos
Estrategia de búsqueda	(Bryophyllum pinnatum OR Kalanchoe pinnatum AND Inflammation):ti,ab,kw
Referencias identificadas	9

4.8.6 Tamización de referencias y selección de estudios

El revisor selecciono las referencias siguiendo el siguiente proceso para la selección: a. Revisión de títulos y abstracts: se revisaron los títulos y abstractos de cada artículo identificado por la búsqueda de la literatura y se tomó la decisión de rechazar aquellos que: 1. Fueran una carta, editorial o revisión no sistemática. 2. No se relacionará con el tema de interés.

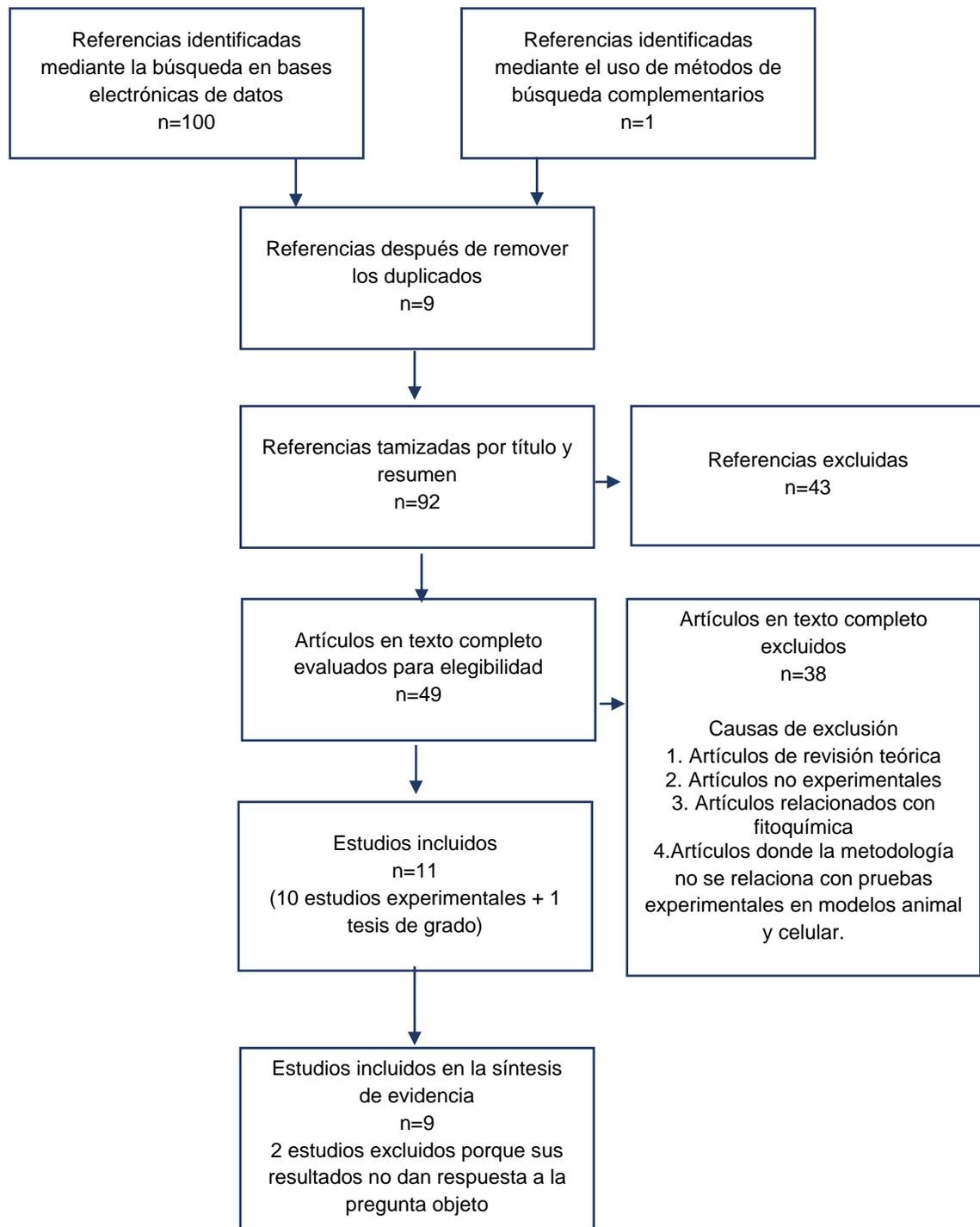
b. Posterior a esto, se procedió a la revisión de texto completo, seleccionando las publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión definidos y excluyendo los que claramente no incluye población, condición o resultados de interés.

Se utilizó la aplicación web Rayyan QCRI la cual permitió hacer la tamización de la evidencia pre- seleccionada tras la búsqueda mediante la categorización de incluido, excluido y tal vez, proceso realizado por pares con cegamiento y aplicando los criterios mencionados.

4.8.7 Resultados búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Se identificaron en total 101 publicaciones, de las cuales fueron excluidas 43 en la revisión de relevancia mediante lectura de los títulos y resúmenes. Se revisaron 49 documentos en texto completo de los cuales 11 cumplieron los criterios de selección y 38 fueron excluidos. Los documentos incluidos correspondieron a 10 estudios experimentales y 1 tesis de grado publicadas entre el 2017 y el 2020. Tras revisión completa del contenido de cada uno de ellos se identificó que dos estudios en su objeto, resultados y conclusiones no son en relación actividad antiinflamatoria. Los detalles del proceso de selección se muestran en el siguiente diagrama de flujo PRISMA:

Figura 2 PRISMA. Diagrama de flujo de búsqueda, tamización y selección de evidencia



Fuente: Elaboración propia de los autores

Capítulo 6 Resultados

5 Resultados

Se incluyeron 9 publicaciones para el análisis de evidencia, de las cuales 6 estudios evaluaron el efecto antiinflamatorio de la planta en forma de extracto (39, 41, 57, 66, 84, 101), 2 en fracción (83, 102) y 1 compuesto -combinado con medicamento (103). 6 estudios in vivo (39, 41, 57, 66, 83, 102) y 3 in vitro (84, 101, 103). Los métodos más utilizados fueron citometría de flujo (102), cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de ultra alta resolución (41), cromatografía en capa fina (39), ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (103), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (84), espectroscopia de absorción atómica (101), prueba de placa caliente (66) e inyección de ácido acético (83). Los desenlaces evaluados principalmente fueron Inhibición del edema – actividad inflamatoria (39, 41, 83), efectividad de los compuestos activos ante la respuesta celular en proceso inflamatorio (102) (103), actividad antiinflamatoria y actividad antioxidante (84); dos estudios evaluaron la eficacia inflamatoria no sistémica sino local (41, 57).

En siete estudios los resultados indicaron que *Kalanchoe pinnatum* tiene actividad antiinflamatoria (39, 41, 57, 66, 84, 102, 103) y dos sus resultados no fueron concluyentes (83, 101).

La información general de los estudios incluidos para el análisis de evidencia se puede observar en el anexo 1. Las características específicas a continuación en el resumen narrativo de cada uno de ellos.

El estudio de Agarwal, et al 2016 tuvo como objetivo investigar y validar la actividad antiinflamatoria y la actividad antioxidante del extracto metanólico de hoja cruda del extracto de metanol de *Kalanchoe pinnata* a través de un enfoque de simulación computacional. Su potencial antiinflamatorio se comprobó mediante el ensayo de inhibición de la desnaturalización de la albúmina, el ensayo de actividad antiproteínasa y el ensayo de hemólisis inducida por calor e hipotonicidad. El análisis de la actividad antioxidante utilizando el ensayo 2, 2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) reveló que el extracto crudo de metanol del extracto de hoja fresca de *Kalanchoe pinnata* tenía la capacidad de donar hidrógeno al radical libre y eliminar un electrón impar, se encontró que el valor IC 50 obtenido del extracto de metanol era de 100 µg/mL (84).

Se utilizó el ensayo de inhibición de la desnaturalización de albúmina de suero bovino (BSA) para evaluar el potencial antiinflamatorio del extracto crudo metanólico de *Kalanchoe pinnata*. El extracto representó una inhibición dependiente de la dosis de la desnaturalización de BSA. Se determinó que el valor IC 50 era 490 µg/mL respectivamente (84).

Se concluye que el estudio reveló que los fitocompuestos bioactivos del extracto de metanol de *Kalanchoe pinnata* poseen una potente actividad antiinflamatoria. Todos los compuestos se acoplaron eficazmente contra el COX-2, un objetivo terapéutico de inflamación común, el enfoque de análisis combinatorio de detección de actividad antiinflamatoria aplicado en

este enfoque de análisis combinatorio de detección de actividad antiinflamatoria puede ser útil para diseñar fitocompuestos como nuevos candidatos a fármacos para el tratamiento de trastornos inflamatorios (84).

El estudio realizado por Cucurí Pushug 2017 con el objetivo de determinar la actividad antiinflamatoria de las hojas de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) mediante inhibición de edema plantar inducido con carragenina 0,1mL por vía intraperitoneal en ratas. Para evaluar el potencial farmacológico del extracto se elaboraron dosis de 25, 100 y 300 mg/Kg. La forma farmacéutica utilizada para los controles y los tratamientos fue una suspensión hecha a base de CMC al 10% administrada por vía oral una hora después de la carragenina. Se utilizaron tres controles blanco CMC al 10%, matico 100mg/Kg y diclofenaco sódico 100mg/Kg. Para los cálculos se evaluó el área de las patas inflamadas desde el tiempo 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 hasta la hora 7 y en cada dosis (39).

El efecto antiinflamatorio de las dosis 100 y 300 mg/kg de *Kalanchoe pinnata* generaron mayor actividad con un porcentaje de 64,72% y 60,05% de inflamación respectivamente. Su actividad antiinflamatoria se lo atribuye a la cantidad de compuestos químicos que el extracto presenta, por método espectrofotométrico se evidencio un contenido de 1,586 mgEQ/mL, 57,723 mgEQ/mL y 21,319 µg/mL para flavonoides, fenoles totales y radicales libres respectivamente (39).

El estudio realizado por Indriyanti, et al 2017 con el objetivo de medir los efectos del acetato de etilo de las hojas de *Kalanchoe pinnata* en ratones con artritis lúpica severa. La investigación se realizó analizando las células dendríticas CD123+ IFN- α + y los macrófagos CD68+ IL-6+ como biomarcadores principales. La prueba de IFN- α se centró en el IFN α producido por las células dendríticas, con el marcador de CD123+IFN- α + células dendríticas. Además, la medición de IL-6 se centró en la IL-6 producida por macrófagos (CD68+IL6+macrófagos). Luego, el resultado se observó en la estructura del tejido articular de todos los ratones experimentales utilizando el método de Pritzker (102).

Los resultados obtenidos indicaron que la fracción de acetato de *Kalanchoe pinnata* (EF-KP) reduce el porcentaje relativo de CD123+IFN- α + células dendríticas significativamente ($p < 0,05$) con un porcentaje de $32,95 \pm 8,25\%$ (control negativo); $23,28 \pm 9,31\%*$ (EF-KP); $22,98 \pm 10,39\%*$ (control positivo). La baja expresión de IFN- α inhibe el mecanismo de retroalimentación en la producción de una cantidad excesiva de autoanticuerpos de lupus por parte de las células B. Se reduce la frecuencia y severidad de las manifestaciones lúpicas. Se predice que inhibe los otros biomarcadores que tienen un papel principal en el proceso de inflamación del lupus (102).

La media del porcentaje relativo de CD68+IL-6+macrófagos del grupo EF-KP a pesar de ser menor que el control negativo, dicha disminución no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Igualmente, la disminución del grado de daño articular no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (102).

Se concluyo que los compuestos activos del EF-KP en la dosis de 400 mg/kg y contiene 0,042 mg de quercetina reducen el IFN- α producido por las células dendríticas y la IL-6 producida por los macrófagos. Por lo tanto, los compuestos activos en el EF-KP inhiben la gravedad de las progresiones y manifestaciones de la artritis lúpica (102).

El estudio realizado por de Araújo, et al 2019 con el objetivo de evaluar la actividad antiinflamatoria local de una formulación tópica que contiene extracto acuoso de *Kalanchoe brasiliensis* y *Kalanchoe pinnata*. La formulación final estuvo compuesta por hidroxipropilmetilcelulosa (2%, p/p), propilenglicol (3%, p/p), poloxámero F-127 (15 %, p/p), alcohol isopropílico (5%, p/p) y metilparabeno (0,2%, p/p). Se prepararon formulaciones en placebo y geles que contenían 1,0, 2,5 o 5,0% (p/p) de extractos. La formulación que contenía extracto acuoso de hoja de *K. pinnata* al 5% de concentración mostró una reducción estadísticamente significativa del edema provocado por la aplicación tópica de aceite de crotón inhibición porcentual del $53,64 \pm 5,05\%$ ($P < 0,01$), siendo capaz de disminuir los niveles de TNF- α e IL-1 β significativamente y elevar los niveles de IL-10 en comparación con el placebo (41).

La formulación que contenía extracto acuoso de hoja de *K. pinnata* en la concentración de 1,25% tuvo un resultado significativo en la reducción del edema de la pata inducido por carragenina en el tiempo 1 h ($P < 0,01$) y 2 h ($P < 0,05$). La formulación a una concentración del 5% mostró un efecto significativo sobre la reducción del edema en el tiempo de 1 h ($P < 0,05$). Las tres formulaciones que contenían extracto acuoso de hojas de *K. pinnata* disminuyeron el porcentaje de inhibición en comparación con el placebo, *K. pinnata* 1,25% $24,25 \pm 7,62\%$, *K. pinnata* 2,5% $12,16 \pm 4,72\%$ y *K. pinnata* 5% $21,26 \pm 8,62\%$ (41).

Al comparar la acción de los extractos acuosos de hojas de *K. brasiliensis* y *K. pinnata* se puede concluir que la especie *K. brasiliensis* mostró mejor actividad antiinflamatoria en comparación con la especie *K. pinnata*, dado que el extracto acuoso de hoja de *K. pinnata* fue capaz de reducir el edema de la oreja solo a la concentración del 5% mientras que *K. brasiliensis* mostró inhibición del edema a las concentraciones de 1,25, 2,5 y 5% (41).

Los resultados muestran que las formulaciones que contienen las dos plantas pueden reducir el edema tanto en el modelo de inducción con aceite de croton como en el modelo de inducción con carragenina. *Kalanchoe pinnata* se ha utilizado en la medicina tradicional en el tratamiento de la inflamación de la piel, aún no se encuentra descrito en la literatura este uso, por lo tanto, es necesario realizar estudios clínicos y no clínicos para obtener evidencias sobre la eficacia antiinflamatoria local de *K. pinnata* (41).

El estudio de Ramon P, et al 2020 tuvo como objetivo evaluar si la preparación combinada de *Kalanchoe pinnata* y metformina son una opción para el tratamiento de la diabetes con inflamación, se investigó si tenía efectos sobre la actividad inflamatoria utilizando modelos in vitro de mioblastos del músculo esquelético humano (HSMM) y los mioblastos del músculo esquelético diabético humano (DHSMM). Todos los datos se obtuvieron de tres experimentos separados, y cada experimento incluyó tres controles (metformina solamente, extracto de *K. pinnata* solamente, y no tratado) y preparaciones combinadas de *K. pinnata* y metformina realizadas por triplicado (103).

Todos los tratamientos investigados elevaron significativamente las concentraciones de IL-2 en comparación con las células no tratadas. Los tratamientos con metformina y *K. pinnata* solo promovieron un aumento en las concentraciones de IL-6 en las células HSMM, pero no fueron significativos en comparación con las células HSMM no tratadas. Las

preparaciones combinatorias redujeron significativamente las concentraciones de IL-6 en las células HSMM. Todas las opciones de tratamiento redujeron significativamente las concentraciones de IL-6 en las células DHSMM (103).

Todas las opciones de tratamiento elevaron significativamente los niveles de IL-10 en las células HSMM. La *K. pinnata*-sola y la preparación combinatoria con 50 μ M de metformina y 150 μ g/mL de *K. pinnata* mostraron concentraciones significativamente más altas de IL-10 en comparación con otras opciones de tratamiento. En las células DHSMM, los tratamientos combinatorios y el tratamiento solo con *K. pinnata* elevaron significativamente los niveles de IL-10. La preparación combinatoria con 50 μ M de metformina y 150 μ g/mL de *K. pinnata* mostró el mayor aumento en la concentración de IL-10 en células DHSMM en comparación con otras dosis de la misma combinación (103).

Todas las opciones de tratamiento elevaron significativamente el TNF- α en las células HSMM en comparación con las células HSMM no tratadas. El tratamiento combinatorio de 100 μ M de metformina y 100 μ g/ml de *K. pinnata* mostró el mayor aumento de TNF- α en comparación con las otras dosis de combinación. Las concentraciones de TNF- α fueron significativamente más altas en todas las opciones de tratamiento en comparación con las células DHSMM no tratadas. Se observó que el tratamiento solo con metformina mostró el mayor aumento en las concentraciones de TNF- α en las células del músculo esquelético diabético en comparación con las células no tratadas (103).

Los datos de este estudio indicaron que una preparación combinatoria del tratamiento con *K. pinnata* y metformina disminuye significativamente la viabilidad celular en los días 5-7 para las células HSMM y DHSMM. Así mismo, que los niveles de IL-10 aumentan significativamente en todas las opciones de tratamiento tanto en las líneas celulares HSMM como DHSMM, sin embargo, la concentración más alta de IL-10 ocurrió en células HSMM tratadas con *K. pinnata* solamente. En conclusión, este estudio indicó que las preparaciones combinadas de metformina y *K. pinnata* pueden modular las respuestas inmunes que pueden promover la inflamación y pueden dar lugar a resultados adversos en las células HSMM y DHSMM (103).

El estudio de Kanti Pal, 2020 con el objeto de explorar la actividad analgésica, antiinflamatoria y anestésica local del extracto de metanol de hojas de *Bryophyllum pinnatum* (BPME) en modelos animales de experimentación. Para estudiar la actividad analgésica de BPME, se llevaron a cabo en ratones albinos el método de la placa caliente y el método químico (prueba de contorsión del ácido acético). El efecto antiinflamatorio se evaluó mediante el uso de edema de la pata trasera inducido por carragenina en ratas albinas (66).

El BPME mostró actividad analgésica por método químico contra el síndrome de retorcimiento inducido por ácido acético en ratones. Las protecciones porcentuales después de una dosis oral única de BPME 100, 300 y 900 mgKg⁻¹ fueron 43,45%, 70,70% y 83,79%, respectivamente en comparación con 97,93% después de la dosis oral única de piroxicam 10 mgKg⁻¹. La administración de BPME a dosis de 300 y 900 mg/kg mostró actividad antiinflamatoria leve de hasta el 43,10% contra el edema de la pata trasera inducido por carragenina en ratas en comparación con el 75,66% de piroxicam 10 mgKg⁻¹ (66).

La evidencia experimental obtenida en el estudio mediante la experimentación con animales indico que el extracto de hoja de metanol de la hierba posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias no narcóticas. Estas observaciones brindan apoyo farmacológico a los usos en medicina tradicional informados para el manejo y control del dolor y las afecciones inflamatorias (66).

El estudio Latif, et al 2020 tuvo como objetivo investigar la composición fitoquímica de los extractos de raíces de *Bryophyllum pinnatum* y sus efectos antiinflamatorios in vitro e inhibidores de la xantina oxidasa. El potencial antiinflamatorio in vitro de los extractos se determinó mediante el método de desnaturalización de proteínas. In vitro se usó el ensayo de inhibición de la xantina oxidasa para evaluar el potencial antigota de la planta (101).

Los resultados mostraron que el extracto acuoso presento el mayor valor de porcentaje de inhibición (87,46%), mientras que el extracto cloroformo presento el menor valor de porcentaje de inhibición (20,27%). El efecto antiinflamatorio del extracto acuoso es menor que el del fármaco estándar diclofenaco (94,85%), pero mayor que el de la aspirina (84,96%) (101).

Los resultados mostraron que el extracto de metanol tiene una capacidad significativa para inhibir la actividad de la xantina oxidasa, pero el valor del porcentaje de inhibición es menor que el del alopurinol. Los medicamentos que impiden la actividad de la xantina oxidasa son útiles para el tratamiento de la gota y las enfermedades del hígado (101).

El estudio de MS Sudirman y Mónica 2020 tuvo como objetivo determinar los efectos antiinflamatorios a través de la inhibición del edema, para ello probó el efecto de la infusión de hojas de *Bryophyllum pinnatum* (*Kalanchoe pinnata*) sobre el edema que se produce en las patas del muslo de ratones tras la inyección de ácido acético al 1%, las mediciones del volumen del edema se hicieron 3 horas cada 30 minutos utilizando una pinza, se aplicaron tres concentraciones de 20%, 40%, 80% por vía oral (83).

Los resultados indicaron que en el grupo de control positivo (aspirina), el porcentaje de volumen de edema disminuyó. Igualmente, en el grupo de hojas de *bryophyllum pinnatum*. Al realizar el análisis sobre el potencial de las hojas de *bryophyllum pinnatum* (*Kalanchoe pinnata*) para reducir el edema, mediante el área bajo la curva, se determinó que el área de la curva en el grupo de tratamiento fue más pequeña que el control negativo y casi igual a una concentración de 20%, 40% y 80% en comparación con el control positivo. Las hojas de *Bryophyllum pinnatum* (*Kalanchoe pinnata*) tienen el potencial de reducir la inflamación y son casi tan efectivas en comparación con el control positivo. La prueba de Kruskal-Wallis indico que no existieron diferencias estadísticamente significativas (83).

Con base en los resultados del estudio los autores concluyeron que existe el potencial de la infusión de hojas de *Bryophyllum pinnatum* (*Kalanchoe pinnata*) para curar el edema del muslo de ratones macho Swiss-Webster y el aumento de la concentración de infusión de las hojas no tiene una gran influencia sobre el volumen de edema en estos sujetos (83).

El estudio de Coutinho, et al 2021 tuvo como objetivo desarrollar y comparar dos formulaciones para la curación de heridas en un modelo de herida por escisión de rata: una que contiene un extracto de hoja de KP caracterizado químicamente y otra solo con KP

flavonoide principal [quercetina 3- O - α -L-arabinopiranosil-(1 \rightarrow 2)- α -L- ramnopiranosido]. Ambas formulaciones se prepararon en una base de crema no iónica crema de extracto de hoja KP al 6% (p/p) y la crema de flavonoides principales KP al 0,15% (p/p) (57).

En el día 8, las diferencias entre los dos grupos fueron notables, el grupo de extracto de hoja KP y el grupo de flavonoides KP mostraron una cicatrización de heridas de $61,7 \pm 2,8\%$ y $61,9 \pm 4,9\%$, respectivamente, mientras que el grupo de control positivo obtuvo $42,8 \pm 5,2\%$ de curación, y el grupo de control negativo solo $29,8 \pm 6,9\%$. En el día 12 de tratamiento los grupos tratados con extracto de hoja de KP y cremas flavonoides principales de KP exhibieron $95,3 \pm 1,2\%$ y $97,5 \pm 0,8\%$ de curación, respectivamente. En las mismas condiciones, el grupo de control positivo sanó en $96,7 \pm 0,8\%$, mientras que el grupo de control negativo marcó en solo $76,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$). Al día 15, las heridas de todos los grupos habían cicatrizado, excepto el grupo control negativo ($p < 0,05$). Ambas cremas KP fueron capaces de aumentar significativamente la tasa de cicatrización de la herida y reducir el tiempo de reepitelización en comparación con los grupos de control (57).

Los agentes cicatrizantes pueden actuar en las fases de inflamación, proliferación celular y/o remodelación de la cicatrización de heridas. A una concentración 40 veces menor, la crema de flavonoide demostró ser tan eficiente como la crema de extracto de hoja KP. Este hallazgo proporciona una fuerte evidencia de que el flavonoide principal de KP es el principal responsable de la actividad de curación de heridas del extracto de KP. La fuerte actividad antioxidante y la actividad antiinflamatoria in vivo (60, 104) exhibido por este flavonoide podría explicar su rendimiento curativo (57). Estos resultados refuerzan el potencial de aplicación terapéutica de esta planta en el cuidado básico de la salud (57).

6 Discusión

La respuesta inflamatoria persistente es la característica principal del modelo de edema de oreja. Al utilizar el edema como parámetro de evaluación la actividad inflamatoria, es posible analizar el potencial de compuestos sintéticos, extractos de plantas y productos naturales, tanto por vía tópica como sistémica, fortaleciendo la búsqueda de nuevas curaciones a partir de plantas medicinales, que suelen presentar efectos menos tóxicos (41).

Es por ello que ha habido un claro interés en los últimos años por nuevos antiinflamatorios de origen natural (91). En este contexto, los flavonoides y derivados parecen ser moléculas prometedoras con interacciones directas con proteínas proinflamatorias, inhibición de la expresión de genes relacionados con la inflamación y efectos antioxidantes y prooxidantes (105).

Se contempla que los diferentes polifenoles, triterpenoides y fitoesteroles, flavonoides que constituyen la planta explican sus propiedades antiinflamatorias, ejerce tal efecto probablemente al inhibir la liberación, síntesis y/o producción de citoquinas y mediadores inflamatorios, incluidas las prostaglandinas, la histamina, las quininas polipeptídicas, etc. (106).

La evaluación de las propiedad antiinflamatorias de las plantas como *Kalanchoe pinnatum* o sus extractos y derivados generan evidencia que allana el camino para una nueva clase de medicamentos antiinflamatorios con propiedades analgésicas que pueden ayudar a los

AINE e incluso tener menos efectos secundarios renales y gastrointestinales. Además, una molécula más lipofílica a base de quercetina, altamente antioxidante y con propiedades analgésicas, sería un potencial agente neuroprotector (5).

La inhibición o modulación de la inflamación por proinflamatorios inducibles de nitróxido sintasa y ciclooxigenasa 2 o la producción de las citoquinas proinflamatorias interleuquina 1 β , interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral α es una estrategia importante para desarrollar posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (107).

A pesar de que *Bryophyllum pinnatum* se usa ampliamente como jugo de hojas o extractos en la medicina tradicional para aliviar los síntomas asociados con la inflamación, no existen suficientes estudios de control de calidad que puedan contribuir a la autenticación de *B. pinnatum* y la determinación de sus marcadores (101, 108). Así mismo, se hace necesario proporcionar datos relacionados con la seguridad, la eficacia y la calidad de los derivados de la planta para su uso farmacológico (101, 108).

En cuanto a la generación de evidencia que de soporte a la actividad antiinflamatoria de *Bryophyllum pinnatum* (*Kalanchoe pinnatum*) es poca la que se encuentra, en su mayoría estudios experimentales en animales como los descritos en este documento, no se halla información acerca de estudios in vivo en humanos.

Revisiones narrativas como esta son pocas las publicadas en su mayoría tratan de brindar un panorama actualizado sobre los usos medicinales tradicionales (69), usos etnobotánicos (106), la constitución química -informe fitoquímico-, la farmacología y la toxicología de *B. pinnatum* (34, 36, 106); información basada en la evidencia que podría ayudar a los investigadores a realizar investigaciones cualitativas más avanzadas (34).

7 Conclusiones

Con esta revisión narrativa se ha permitido hacer evidente que ciertos flavonoides principalmente quercetina son potentes inhibidores de varios mediadores inflamatorios, así mismo, se ha evidenciado que *Kalanchoe pinnata* contiene una cantidad significativa de fitoquímicos importantes que le permite tener efecto potencial antiinflamatorio y regenerador celular.

Como se ha expuesto en el escenario mundial actual, la demanda de medicamentos a base de plantas está creciendo exponencialmente. Sin embargo, no se identificaron estudios experimentales in vivo en humanos, por lo que es de gran importancia promover esta iniciativa y continuar con una amplia investigación sobre *Kalanchoe pinnata* en su efecto antiinflamatorio como alternativa al uso de medicamentos de síntesis química y sus efectos secundarios.

Capítulo 7 Otra información

8 Aspectos éticos

De acuerdo con las categorías de investigación definidas en la Resolución 08430 de 1993 página 3, los investigadores identifican que este estudio es una investigación sin riesgo dado que corresponde a una revisión bibliográfica de literatura, por lo cual que las técnicas y métodos empleados no constituyen ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de algún individuo.

9 Declaración de conflicto de interés

No hay conflicto de interés entre los autores.

10 Anexo

Anexo 1 Estudios incluidos en el análisis de evidencia – revisión narrativa

Base de datos	Título	Autor y año	Modelo	Resumen y Conclusiones	Tipo de estudio
Pubmed	Local anti-inflammatory activity: Topical formulation containing Kalanchoe brasiliensis and Kalanchoe pinnata leaf aqueous extract	Dantas de Araújo et al., 2019	Modelo animal (ratones)	Kalanchoe brasiliensis y Kalanchoe pinnata se usan indistintamente en la medicina tradicional para el tratamiento de cicatrización de heridas. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto antiinflamatorio local de una formulación tópica que contiene extracto acuoso de ambas especies. El modelo in vivo utilizado fue edema de la oreja inducido por aceite de croton y edema de extremidad inferior inducido por carragenina. Los tratamientos para los ratones utilizaron formulaciones que contienen extracto acuoso a diferentes concentraciones (1,25 %, 2,5 % y 5 %) vs dexametasona (1 mg/g), todos administrados tópicamente e inmediatamente después de la inducción del edema. El tratamiento con formulaciones que contiene extracto acuoso de ambas especies redujo el edema de orejas y patas, además de eso, la disminución del edema fue evidenciado por la reducción de la actividad medida de la mieloperoxidasa, los niveles de IL-1 β y TNF- α y el aumento de los niveles de IL-10. En En conclusión, las dos especies mostraron actividad antiinflamatoria local; sin embargo, K. brasiliensis mostró una mejor resultó en ambos modelos dermatógenos ya que tuvo actividad en la concentración más baja.	Experimental- Estudio comparativo
Pubmed	Effect of Combined K. pinnata and Metformin Preparation on Inflammatory	Ramon et al., 2020	Modelo celular: Mioblastos de músculo esquelético en	La diabetes mellitus está asociada con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, que pueden desempeñar un papel central en el desarrollo de complicaciones diabéticas. En este estudio, la	Experimental

Base de datos	Título	Autor y año	Modelo	Resumen y Conclusiones	Tipo de estudio
	Cytokines in Normal and Diabetic Skeletal Muscle Cells		humanos diabéticos y no diabéticos.	combinación de Kalanchoe pinnata y metformina fueron investigadas para determinar los efectos sobre la actividad inflamatoria en mioblastos de músculo esquelético humano no diabético (HSMM) y mioblastos del músculo esquelético humano diabético (DHSMM). Los resultados mostraron que las preparaciones combinadas mantuvieron la viabilidad celular durante 3 días en células HSMM y DHSMM. Sin embargo, se produjo una disminución significativa en la viabilidad celular para ambas líneas celulares en día 5. Los resultados también indican que las preparaciones combinatorias de K. pinnata pueden modular las respuestas inmunitarias a la regulación al alza de los marcadores proinflamatorios, la interleucina (IL) 2 y el factor de necrosis tumoral alfa, y la regulación al alza del marcador antiinflamatorio, la IL-10, en las células HSMM y DHSMM. Las preparaciones combinadas regularon significativamente la glicoproteína antiinflamatoria IL-6 en las células del músculo esquelético humano diabético y no diabético. Los hallazgos sugieren que las preparaciones combinadas de K. pinnata y metformina podrían ser un potencial agente inmunomodulador que puede promover inflamación y afectar adversamente el resultado de los pacientes diabéticos.	
ScienceDirect	Determinación de la actividad antiinflamatoria de Kalanchoe pinnata mediante inhibición de edema plantar inducido por carragenina en ratas (Rattus norvegicus)	Cucurri-Pushug, 2017	Modelo animal (ratas)	El objetivo del presente trabajo de investigación fue determinar la actividad antiinflamatoria de las hojas de Kalanchoe pinnata (Lam.) mediante inhibición de edema plantar inducido con carragenina en ratas. Se realizaron maceraciones sucesivas con etanol al 96% y mediante concentración en rotavapor se obtuvo un extracto blando que posteriormente fue vehiculizado en forma de suspensión en dosis de 25, 100 y 300 mg/Kg. Para evaluar la capacidad antiinflamatoria del extracto alcohólico se indujo una inflamación en la pata derecha de la rata con la ayuda de carragenina al 1% Intrapéritoneal (IP), la medición se la realizó con el programa Imagen el cual permite calcular el área de la pata inflamada a diferentes horas, el tratamiento de los datos se lo hizo con el programa estadístico IBM SPSS statistics v.23. El extracto obtenido tuvo un rendimiento del 17,79% y un pH de 2,55; con el tamizaje fitoquímico se identificó la presencia de alcaloides, triterpenos, esteroides, fenoles,	Experimental - Trabajo de tesis de maestría

Base de datos	Título	Autor y año	Modelo	Resumen y Conclusiones	Tipo de estudio
				taninos y flavonoides; también exhibió una concentración de 1,586 mgEQ/mL, 57,723 mgEQ/mL, 21,319 µg/mL en la cuantificación de flavonoides, fenoles y actividad antioxidante respectivamente. Con este estudio se concluye que el extracto de Kalanchoe pinnata (Lam.) tiene actividad antiinflamatoria, que es más visible en la hora 7 y efectiva a la dosis de 300 mg/Kg el mismo que fue administrado por vía oral y que presenta un porcentaje de inflamación del 60,05%.	
ScienceDirect	The benefits of active compounds in kalanchoe pinnata (LMK) pers ethyl acetate fraction on lupus arthritis mice	Indriyanti et al., 2017	Modelo animal (ratones)	La fracción de acetato de etilo de las hojas de Kalanchoe pinnata (Lmk) Pers (EF-KP) es un material potencial para desarrollar para el tratamiento del lupus. El objetivo de esta investigación fue medir los efectos del EF-KP en ratones con artritis lúpica. La investigación se realizó analizando las células dendríticas CD123 + IFN- α + y los macrófagos CD68 + IL-6 + como biomarcadores principales. utilizando métodos de citometría de flujo, y luego los resultados se observaron directamente en la estructura del tejido de la articulación. Los resultados de la investigación se analizaron mediante el uso de estadísticas. El EF-KP reduce los porcentajes relativos de CD123 + IFN- α + células dendríticas significativamente ($p < 0,05$) con un porcentaje de $32,95 \pm 8,25\%$ (control negativo); $23,28 \pm 9,31\%*$ (EF-KP); $22,98 \pm 10,39\%*$ (control positivo). También reduce los porcentajes relativos de CD68 + IL-6 + macrófagos pero no de forma significativa ($p > 0,05$). Finalmente, el resultado del grado de daño articular se calificó utilizando el método de Pritzker. Los grupos tratados tienen un grado más bajo y los espacios articulares eran más estrechos que el grupo no tratado. Los resultados muestran la capacidad de los compuestos activos en EF-KP, que son comparables a 0,042 mg/kg de quercetina, para inhibir el progreso de la patogénesis de la artritis lúpica en ratones. Revela la efectividad del EF-KP en humanos con artritis lúpica. Sin embargo, la investigación clínica adicional es necesaria.	Experimental
ScienceDirect	Anti-inflammatory activity screening of Kalanchoe pinnata methanol extract and its validation using a computational	Agarwal and Shanmugam, 2019	Modelo celular	Se identificó actividad antiinflamatoria que poseen biocompuestos del extracto metanólico de hojas de Kalanchoe pinnata. El potencial antiinflamatorio se comprobó mediante el ensayo de inhibición de la desnaturalización de la albúmina, el ensayo de actividad antiproteínasa y el ensayo de	Experimental

Base de datos	Título	Autor y año	Modelo	Resumen y Conclusiones	Tipo de estudio
	simulation approach			hemólisis inducida por calor e hipotonicidad. El presente estudio mostró que las propiedades antiinflamatorias de los fitocompuestos del extracto de <i>Kalanchoe pinnata</i> pueden explotarse para obtener nuevos fármacos diseñados para el tratamiento de trastornos inflamatorios.	
Sciencedirect	Analgesic, anti-inflammatory, and local anesthetic activity of methanol extract of <i>Bryophyllum pinnatum</i> leaves	Kanti et al., 2020	Modelo animal (ratas)	Con el fin de evaluar científicamente algunos de los usos etnomédicos de las hojas de <i>Bryophyllum pinnatum</i> , el presente estudio se llevó a cabo para explorar la actividad analgésica, antiinflamatoria y anestésica local del extracto metanólico de <i>Bryophyllum pinnatum</i> en modelos animales experimentales. El extracto de metanol de la planta mostró una actividad analgésica dependiente de la dosis significativa de hasta un 83,79% frente a dolor inducido químicamente en ratones en comparación con el 97,93% producido por piroxicam y mostró una actividad antiinflamatoria leve de hasta el 43,10% contra el edema de la pata trasera inducido por carragenina en ratas en comparación con 75,66% producido por piroxicam pero no se demostró actividad analgésica frente a estímulos térmicos utilizando método de placa caliente y no mostró ninguna actividad anestésica local.	Experimental
ScienceDirect	Phytochemical analysis and In vitro investigation of anti-inflammatory and xanthine oxidase inhibition potential of root extracts of <i>Bryophyllum pinnatum</i>	Latif et al., 2020	Modelo celular	El objetivo del presente estudio es enfatizar los estudios fitoquímicos y biológicos de los extractos de raíces de <i>Bryophyllum pinnatum</i> , ya que se documentaron pocos trabajos sobre las raíces. Los análisis fitoquímicos del polvo y los extractos se evaluaron mediante los métodos estándar. La investigación antiinflamatoria in vitro se realizó mediante el método de desnaturalización de proteínas y se realizó un ensayo de inhibición de la xantina oxidasa para confirmar el efecto antigota. La evaluación antiinflamatoria in vitro mostró que el extracto acuoso (87,46 %) resultó ser el más activo con IC50 (570,24 ug/ml) en comparación con el fármaco de referencia diclofenaco sódico. Se realizó actividad de inhibición de la xantina oxidasa in vitro y se encontró que el extracto de metanol (88.24%) es el más efectivo. Los hallazgos confirman el valor nutricional de la planta y la razón de ser de su uso en la medicina tradicional para el tratamiento de la inflamación y la gota.	Experimental

Base de datos	Título	Autor y año	Modelo	Resumen y Conclusiones	Tipo de estudio
ScienceDirect	The test anti-inflammatory activity of infusing Bryophyllum pinnatum (Kalanchoe pinnata) leaves (Kalanchoe pinnata) on edema in mice leg thigh male swiss webster	Sudirman & Mónica, 2020	Modelo animal (ratones)	Investigación para conocer el efecto antiinflamatorio de preparados de Bryophyllum pinnatum (Kalanchoe pinnata) contra el edema en patas de ratones, demostrando que existe un gran potencial hacia la curación del edema de pata en ratones suizos.	Experimental
ScienceDirect	Wound healing cream formulated with Kalanchoe pinnata major flavonoid is as effective as the aqueous leaf extract cream in a rat model of excisional wound	Soares Coutinho et al., 2021	Modelo animal (ratas)	Este estudio tuvo como objetivo desarrollar y comparar dos cremas que contiene un extracto acuoso de hojas de K. pinnata (KP; 6%) y su flavonoide mayoritario [quercetina 3-O-a-L-arabinopiranosil-(1!2)-a-Lramnopiranosido] (0,15%). Ambas cremas fueron evaluadas tópicamente en un modelo de escisión de rata durante 15 días. El día 12, los grupos tratados con extracto de hoja de KP y cremas de flavonoides principales de KP exhibieron 95,3 ± 1,2% y 97,5 ± 0,8% de curación, respectivamente (positivo control ¼ 96,7 ± 0,8%; control negativo ¼ 76,1 ± 3,8%).	Experimental

11 Bibliografía

- González-Costa M, Padrón González AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2019;18:30-44.
- León Regal M, Alvarado Borges A, De Armas García JO, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño JA, Cuesta del Sol JÁ. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Revista Finlay. 2015;5(1):47-62.
- Balusu S, Van Wonterghem E, De Rycke R, Raemdonck K, Stremersch S, Gevaert K, et al. Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles. EMBO molecular medicine. 2016;8(10):1162-83.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011;335(1):2-13.
- Carullo G, Cappello AR, Frattaruolo L, Badolato M, Armentano B, Aiello F. Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management. Future medicinal chemistry. 2017;9(1):79-93.
- Gilmore TD. Introduction to NF-κB: players, pathways, perspectives. Oncogene. 2006;25(51):6680-4.
- López Luengo MT. Plantas medicinales antiinflamatorias utilizadas en el tratamiento del reumatismo. Offarm. 2003;22(6):118-22.
- Degen de Arrua R, Gonzalez Y. Plants used as anti-inflammatory in Paraguayan folk medicine. Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas. 2014;13(3):213-31.

9. Alberto MR, Nieva Moreno MI, C Zampini I, Isla MI. Actividad antiinflamatoria de flavonoides naturales estructuralmente relacionados. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2007;6(6):313-4.
10. García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. Eur J Pharmacol. 2007;557(2-3):221-9.
11. Limon D, Díaz A, Mendieta L, Luna F, Zenteno E, Guevara J, et al. Los flavonoides: mecanismo de acción, neuroprotección y efectos farmacológicos. Mensaje bioquímico. 2010;XXXIV:143-54.
12. Thorat B. Chemical extraction and biomedical importance of secondary organic metabolites from plants – A review. Journal of Biomedical and Therapeutic Sciences. 2018;5(1).
13. Jamshidi-Kia F, Lorigooini Z, Amini-Khoei H. Medicinal plants: Past history and future perspective. J Herbmed Pharmacol. 2018;7(1):1-7.
14. Rafia R, Al-Sabahi JN, Abdul G, Farwa N, Aleena U. Phytochemical, morphological, botanical and pharmacological aspects of a medicinal plant: Kalanchoe pinnata - a review article. International Journal of Chemical and Biochemical Sciences. 2019;16:5-10.
15. Barajas Villamizar L, Herreño Mosquera N, Mejía Piñeros AL, Borrego Muñoz P, Pombo Ospina LM. Hierba de bruja Kalanchoe pinnata. Bogotá, D.C.,: Fundación Universitaria Juan N. Corpas; 2014.
16. B. Joseph, S. Sridhar, Sankarganesh J, Edwin BT. Rare Medicinal Plant-Kalanchoe Pinnata. Research Journal of Microbiology. 2011;6(4):322-7.
17. Kim JH, Kismali G, Gupta SC. Natural Products for the Prevention and Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: Integrating Traditional Medicine into Modern Chronic Diseases Care. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2018;2018:9837863.
18. Ashraf Z, Alamgeer, Kanwal M, Hassan M, Abdullah S, Waheed M, et al. Flurbiprofen-antioxidant mutual prodrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs: synthesis, pharmacological investigation, and computational molecular modeling. Drug design, development and therapy. 2016;10:2401-19.
19. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. Molecules. 2016;21(5):559.
20. Galm U, Shen B. Natural product drug discovery: the times have never been better. Chemistry & biology. 2007;14(10):1098-104.
21. Lozano-Milo E, García-Pérez P, Gallego PP. Narrative review of production of antioxidants and anticancer compounds from Bryophyllum spp. (Kalanchoe) using plant cell tissue culture. Longhua Chinese Medicine; Vol 3 (December 2020): Longhua Chinese Medicine. 2020.
22. Fürer K, Simões-Wüst AP, von Mandach U, Hamburger M, Potterat O. Bryophyllum pinnatum and Related Species Used in Anthroposophic Medicine: Constituents, Pharmacological Activities, and Clinical Efficacy. Planta medica. 2016;82(11-12):930-41.

23. Afzal M, Gupta G, Kazmi I, Rahman M, Afzal O, Alam J, et al. Anti-inflammatory and analgesic potential of a novel steroidal derivative from *Bryophyllum pinnatum*. *Fitoterapia*. 2012;83(5):853-8.
24. Aransiola EF, Daramola MO, Iwalewa EO, Seluwa AM, Olufowobi OO. Anti-Diabetic Effect of *Bryophyllum pinnatum* Leaves. *Int J Biol Life Sci Eng*. 2014:89-93.
25. Gupta RD, Lohani M, Arora S. Anti-inflammatory activity of the leaf extracts/fractions of *Bryophyllum pinnatum* Saliv.Syn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;3:16-8.
26. Tatsimo SJ, Tamokou Jde D, Havyarimana L, Csupor D, Forgo P, Hohmann J, et al. Antimicrobial and antioxidant activity of kaempferol rhamnoside derivatives from *Bryophyllum pinnatum*. *BMC research notes*. 2012;5:158.
27. Sharma A, Bhot M, Chandra N. In vitro antibacterial and antioxidant activity of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz. *J Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(1):558-60.
28. Al-Snafi A. The Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Bryophyllum calycinum*. A review. *Int Journal of Pharma Sciences and Research*. 2014;4:171-6.
29. Sanmi Adekunle A, Isaac Adelusi T, Bukoye Oyewo E, Kamdem J-P, Akintade BB. Antihypercholesterolemic, Cardioprotective and Vitamins E and C Sparing Properties of *Bryophyllum pinnatum* in Rabbits. *European Journal of Medicinal Plants* [Internet]. 2015 9 November [cited 2022 9 May]; 11(3):[1-13 pp.]. Available from: <https://journalejmp.com/index.php/EJMP/article/download/15390/28459>.
30. Mahata S, Maru S, Shukla S, Pandey A, Mugesh G, Das BC, et al. Anticancer property of *Bryophyllum pinnata* (Lam.) Oken. leaf on human cervical cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12:15.
31. Afzal M, Kazmi I, Anwar F. Antineoplastic potential of *Bryophyllum pinnatum* lam. on chemically induced hepatocarcinogenesis in rats. *Pharmacognosy research*. 2013;5(4):247-53.
32. Lambrigger-Steiner C, Simões-Wüst AP, Kuck A, Furer K, Hamburger M, von Mandach U. Sleep quality in pregnancy during treatment with *Bryophyllum pinnatum*: an observational study. *Phytomedicine*. 2014;21(5):753-7.
33. Amaral A, Simões E, Ferreira J. *Coletânea científica de plantas de uso medicinal: Fiocruz*; 2005.
34. Kawade RM, Ghiware NB, Ghante MH, Malwatkar SM, Vadvalkar SM, Dhadwe AK, et al. A review on pharmacognostical, phytochemical and pharmacological potentials of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae). *Am J PharmTech Res*. 2014;4(1):1-15.
35. Hamburger M, Potterat O, Furer K, Simões-Wüst AP, von Mandach U. *Bryophyllum pinnatum* – Reverse Engineering of an Anthroposophic Herbal Medicine. *Natural Product Communications*. 2017;12(8):1934578X1701200847.
36. Fernandes JM, Cunha LM, Azevedo EP, Lourenço EMG, Fernandes-Pedrosa MF, Zucolotto SM. *Kalanchoe laciniata* and *Bryophyllum pinnatum*: an updated review about ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2019;29(4):529-58.
37. Andrade AWL, Guerra GCB, de Souza Araújo DF, de Araújo Júnior RF, de Araújo AA, de Carvalho TG, et al. Anti-Inflammatory and Chemopreventive Effects of *Bryophyllum*

pinnatum (Lamarck) Leaf Extract in Experimental Colitis Models in Rodents. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11.

38. Okwu DE, Josiah C. Evaluation of the chemical composition of two Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*. 2006;5(4):357-61.

39. Cucurí Pushug MdR. Determinación de la actividad antiinflamatoria de *Kalanchoe pinnata* mediante inhibición de edema plantar inducido por carragenina en ratas (*Rattus norvegicus*). Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2017.

40. Bhavsar S, Zaveri M, Dhru B. A Comparative Pharmacognostical and Phytochemical analysis of *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers leaf extracts. *J Pharmacogn Phytochem*. 2018;7(5):1519-27.

41. de Araújo ERD, Félix-Silva J, Xavier-Santos JB, Fernandes JM, Guerra GCB, de Araújo AA, et al. Local anti-inflammatory activity: Topical formulation containing *Kalanchoe brasiliensis* and *Kalanchoe pinnata* leaf aqueous extract. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2019;113:108721.

42. Mishra R, Pounikar Y, Gangwar M. Extraction, Phytochemical Screening and Quantitative Determination of Phenols and Flavonoids in Extract of *Kalanchoe pinnata* and *Pongamia pinnata*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(4).

43. Rosales-López C, Arnáez-Serrano E, Moreira- González I, Garro-Monge G, Agüero-Hernández AL, Jiménez-Quesada K, et al. Investigaciones en plantas con potencial bioactivo. *Revista Tecnología en Marcha*. 2019;32(9):Pág 12-21.

44. Muzitano MF, Tinoco LW, Guette C, Kaiser CR, Rossi-Bergmann B, Costa SS. The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata*. *Phytochemistry*. 2006;67(18):2071-7.

45. Kolodziejczyk-Czepas J, Stochmal A. Bufadienolides of *Kalanchoe* species: an overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use. *Phytochem Rev*. 2017;16(6):1155-71.

46. Donoso García DF, Arévalo Niño S, Villamil Angarita MA, Borrego Muñoz P, Mejía Piñeros AL, Pombo Ospina LM. Valoración del efecto antiinflamatorio del extracto de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers en modelo animal de inflamación inducida. *rev cuarzo [Internet]*. 2016 citado 13 de abril de 2022; 19(2):[79-85 pp.]. Available from: <https://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo/article/view/49>.

47. Dos Santos Nascimento LB, de Aguiar PF, Leal-Costa MV, Coutinho MAS, Borsodi MPG, Rossi-Bergmann B, et al. Optimization of Aqueous Extraction from *Kalanchoe pinnata* Leaves to Obtain the Highest Content of an Anti-inflammatory Flavonoid using a Response Surface Model. *Phytochemical analysis : PCA*. 2018;29(3):308-15.

48. Bidian C, Mitrea DR, Vasile OG, Filip A, Cătoi AF, Moldovan R, et al. Quercetin and curcumin effects in experimental pleural inflammation. *Medicine and pharmacy reports*. 2020;93(3):260-6.

49. Stefanowicz-Hajduk J, Hering A, Gucwa M, Hałasa R, Soluch A, Kowalczyk M, et al. Biological activities of leaf extracts from selected *Kalanchoe* species and their relationship with bufadienolides content. *Pharm Biol*. 2020;58(1):732-40.

50. Singh S, Patel J, Dangi A. Physicochemical, Qualitative and Quantitative Determination of Secondary Metabolites and Antioxidant Potential of *Kalanchoe Pinnata* (Lam.) Pers. Leaf Extracts. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9:220-4.

51. Kamboj A, Saluja AK. Bryophyllum pinnatum (Lam.) Kurz.: Phytochemical and Pharmacological Profile : A Review. *Pharmacognosy Reviews*. 2009;3(6):364-74.
52. Sobreira F, Hernandez L, Neto A, Collantes Díaz I, Carvalho de Santana F, Filho J, et al. Gastroprotective activity of the hydroethanolic extract and ethyl acetate fraction from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;53(1).
53. Muzitano MF, Cruz EA, de Almeida AP, Da Silva SA, Kaiser CR, Guette C, et al. Quercitrin: an antileishmanial flavonoid glycoside from *Kalanchoe pinnata*. *Planta medica*. 2006;72(1):81-3.
54. Salehi B, Machin L, Monzote L, Sharifi-Rad J, Ezzat SM, Salem MA, et al. Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*. 2020;5(20):11849-72.
55. Shrinet K, Kumari Singh R, Chaurasia A, Tripathi A, Kumar A. Bioactive compounds and their future therapeutic applications. 2021. p. 337-62.
56. Singh P, Arif Y, Bajguz A, Hayat S. The role of quercetin in plants. *Plant physiology and biochemistry : PPB*. 2021;166:10-9.
57. Coutinho MAS, Casanova LM, Nascimento L, Leal D, Palmero C, Toma HK, et al. Wound healing cream formulated with *Kalanchoe pinnata* major flavonoid is as effective as the aqueous leaf extract cream in a rat model of excisional wound. *Natural product research*. 2021;35(24):6034-9.
58. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(1).
59. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food chemistry*. 2019;299:125124.
60. Ferreira RT, Coutinho MAS, Malvar DdC, Costa EA, Florentino IF, Costa SS, et al. Mechanisms Underlying the Antinociceptive, Antiedematogenic, and Anti-Inflammatory Activity of the Main Flavonoid from *Kalanchoe pinnata*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:429256.
61. Samsami-kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Archives of medical research*. 2015;46(4):280-5.
62. Samsamikor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Archives of medical research*. 2016;47(4):304-9.
63. Lima López Y, Guzmán Guzmán V, López Linares Y, Satchwell Robinson R. La medicina tradicional herbolaria en los sistemas de salud convencionales. *Humanidades Médicas*. 2019;19(1):201-17.
64. Olano Tito O, Calvo Díaz M, Gil Vilanova AR. Uso tradicional de plantas medicinales por el adulto mayor en la comunidad Lechuga. *Arroyo Naranjo. Fármaco Salud Artemisa*. 2021:1-15.
65. Potete Morejón R, Soto Bello Y, Ramos Carballo VM. Uso de plantas medicinales como alternativa en el tratamiento de infecciones urinarias. *Fármaco Salud Artemisa*. 2021:16-41.

66. Kanti Pal S, Mohan P, Barua C, Sarkar B, Lahon L. Analgesic, anti-inflammatory and local anesthetic activity of methanol extract of *Bryophyllum pinnatum* leaves. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2020;8(5):7-11.
67. Nayak BS, Marshall JR, Isitor G. Wound healing potential of ethanolic extract of *Kalanchoe pinnata* Lam. leaf--a preliminary study. *Indian journal of experimental biology*. 2010;48(6):572-6.
68. Okwu D, Uchenna N. Two novel flavonoids from *Bryophyllum pinnatum* and their antimicrobial Activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011;3(2):1-10.
69. Biswas SK, Chowdhury A, Das J, Hosen SMZ, Uddin R, Rahaman MS. A review of the traditional medicinal uses of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae). *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2021;10(1):001-5.
70. Torres-Santos EC, Da Silva SAG, Costa SS, Santos APPT, Almeida AP, Rossi-Bergmann B. Toxicological analysis and effectiveness of oral *Kalanchoe pinnata* on a human case of cutaneous leishmaniasis. *Phytotherapy Research*. 2003;17(7):801-3.
71. Chuaqui B. *Manual de Patología General en línea*. 2020. Available from: <https://www.studocu.com/latam/document/universidad-autonoma-de-santo-domingo/anatomia-patologica/manual-de-patologia-general-benedicto-chuaqui/8214066>.
72. Reinke J, Sorg H. Wound repair and regeneration. *J European surgical research*. 2012;49(1):35-43.
73. Ojewole JAO. Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiabetic effects of *Bryophyllum pinnatum* (Crassulaceae) leaf aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;99(1):13-9.
74. Cruz EA, Reuter S, Martin H, Dehzad N, Muzitano MF, Costa SS, et al. *Kalanchoe pinnata* inhibits mast cell activation and prevents allergic airway disease. *Phytomedicine*. 2012;19(2):115-21.
75. Chibli LA, Rodrigues KCM, Gasparetto CM, Pinto NCC, Fabri RL, Scio E, et al. Anti-inflammatory effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken ethanol extract in acute and chronic cutaneous inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;154(2):330-8.
76. Yin Y, Li W, Son YO, Sun L, Lu J, Kim D, et al. Quercitrin protects skin from UVB-induced oxidative damage. *Toxicology and applied pharmacology*. 2013;269(2):89-99.
77. Aderogba M, Okoh EK, Idowu T. Evaluation of the Antioxidant Activity of the Secondary Metabolites from *Piliostigma reticulatum* (DC.) Hochst. *Journal of Biological Sciences*. 2005;5:239-42.
78. Tai Z, Chen A, Qin B, Cai L, Xu Y. Chemical constituents and antioxidant activity of the *Musa basjoo* flower. *European Food Research and Technology*. 2014;239(3):501-8.
79. Cincin ZB, Unlu M, Kiran B, Bireller ES, Baran Y, Cakmakoglu B. Apoptotic Effects of Quercitrin on DLD-1 Colon Cancer Cell Line. *Pathology oncology research : POR*. 2015;21(2):333-8.
80. Camuesco D, Comalada M, Rodríguez-Cabezas ME, Nieto A, Lorente MD, Concha A, et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. *Br J Pharmacol*. 2004;143(7):908-18.
81. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018;58(8):1260-70.

82. Obregón-Díaz Y, Pérez-Colmenares A, Obregón-Alarcón K, Aparicio-Zambrano R, Rojas-Fermín L, Usubillaga A, et al. Volatile Constituents of the Leaves of *Kalanchoe pinnata* From the Venezuelan Andes. *Natural Product Communications*. 2019;14(5):1934578X19842703.
83. Sudirman MS, Monica, editors. The test anti-inflammatory activity of infusing *Bryophyllum pinnatum* (*Kalanchoe pinnata*) leaves (*Kalanchoe pinnata*) on edema in mice leg thigh male swiss webster. The 9th International Seminar on New Paradigm and Innovation of Natural Sciences and its Application 22 October 2019; 2020 2020/04/1; Java Central, Indonesia: *Journal of Physics: Conference Series*
84. Agarwal H, Shanmugam VK. Anti-inflammatory activity screening of *Kalanchoe pinnata* methanol extract and its validation using a computational simulation approach. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2019;14:6-14.
85. Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V, Kohli K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. *Inflammation & allergy drug targets*. 2009;8(3):229-35.
86. Dongmo AB, Miyamoto T, Yoshikawa K, Arihara S, Lacaille-Dubois M-A. Flavonoids from *Acacia pennata* and their Cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) Inhibitory Activities. *Planta medica*. 2007;73(11):1202-7.
87. Takano-Ishikawa Y, Goto M, Yamaki K. Structure–activity relations of inhibitory effects of various flavonoids on lipopolysaccharide-induced prostaglandin E2 production in rat peritoneal macrophages: Comparison between subclasses of flavonoids. *Phytomedicine*. 2006;13(5):310-7.
88. Peluso I, Raguzzini A, Serafini M. Effect of flavonoids on circulating levels of TNF- α and IL-6 in humans: A systematic review and meta-analysis. *Molecular nutrition & food research*. 2013;57(5):784-801.
89. Morikawa K, Nonaka M, Narahara M, Torii I, Kawaguchi K, Yoshikawa T, et al. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. *Life Sciences*. 2003;74(6):709-21.
90. Hu Y, Gui Z, Zhou Y, Xia L, Lin K, Xu Y. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages. *Free radical biology & medicine*. 2019;145:146-60.
91. Septembre-Malaterre A, Boumendjel A, Seteyen A-LS, Boina C, Gasque P, Guiraud P, et al. Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives. *Phytomedicine Plus*. 2022;2(1):100220.
92. Tang J, Diao P, Shu X, Li L, Xiong L. Quercetin and Quercitrin Attenuates the Inflammatory Response and Oxidative Stress in LPS-Induced RAW264.7 Cells: In Vitro Assessment and a Theoretical Model. *BioMed research international*. 2019;2019:7039802.
93. Steinberg GR, Schertzer JD. AMPK promotes macrophage fatty acid oxidative metabolism to mitigate inflammation: implications for diabetes and cardiovascular disease. *Immunology & Cell Biology*. 2014;92(4):340-5.
94. Byun E-B, Yang M-S, Choi H-G, Sung N-Y, Song D-S, Sin S-J, et al. Quercetin negatively regulates TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide through Tollip expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;431(4):698-705.
95. Mrvová N, Škandík M, Kuniaková M, Račková L. Modulation of BV-2 microglia functions by novel quercetin pivaloyl ester. *Neurochemistry International*. 2015;90:246-54.

96. Kao T-K, Ou Y-C, Raung S-L, Lai C-Y, Liao S-L, Chen C-J. Inhibition of nitric oxide production by quercetin in endotoxin/cytokine-stimulated microglia. *Life Sciences*. 2010;86(9):315-21.
97. Comalada M, Ballester I, Bailón E, Sierra S, Xaus J, Gálvez J, et al. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure–activity relationship. *Biochemical Pharmacology*. 2006;72(8):1010-21.
98. Seo M-J, Lee Y-J, Hwang J-H, Kim K-J, Lee B-Y. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015;26(11):1308-16.
99. Mahat MYA, Kulkarni NM, Vishwakarma SL, Khan FR, Thippeswamy BS, Hebballi V, et al. Modulation of the cyclooxygenase pathway via inhibition of nitric oxide production contributes to the anti-inflammatory activity of kaempferol. *Eur J Pharmacol*. 2010;642(1):169-76.
100. Dias ASe, Porawski M, Alonso Ma, Marroni N, Collado PS, González-Gallego J. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *The Journal of Nutrition*. 2005;135(10):2299-304.
101. Latif A, Ashiq K, Ashiq S, Ali E, Anwer I, Qamar S. Phytochemical analysis and In vitro investigation of antiinflammatory and xanthine oxidase inhibition potential of root extracts of *Bryophyllum pinnatum*. *JAPS, Journal of Animal and Plant Sciences*. 2020;30(1):219-28.
102. Indriyanti N, Soeroso J, Khotib J. The benefits of active compounds in *Kalanchoe pinnata* (LMK) pers ethyl acetate fraction on lupus arthritis mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;10(11):199-203.
103. Ramon P, Sparks J, Omoruyi F. Effect of Combined *K. pinnata* and Metformin Preparation on Inflammatory Cytokines in Normal and Diabetic Skeletal Muscle Cells. *Journal of medicinal food*. 2021;24(7):732-40.
104. Nascimento LB, Leal-Costa MV, Coutinho MA, Moreira Ndos S, Lage CL, Barbi Ndos S, et al. Increased antioxidant activity and changes in phenolic profile of *Kalanchoe pinnata* (Lamarck) Persoon (Crassulaceae) specimens grown under supplemental blue light. *Photochem Photobiol*. 2013;89(2):391-9.
105. Hošek J, Šmejkal K. Flavonoids as Anti-inflammatory Agents. In: Parnham M, editor. *Encyclopedia of Inflammatory Diseases*. Basel: Springer Basel; 2015. p. 1-17.
106. Khooshbu P, Ansari I. A pharmacognostical and pharmacological review on *bryophyllum pinnatum* (panphuti). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019;12(1):34-9.
107. Luo P, Wong YF, Ge L, Zhang ZF, Liu Y, Liu L, et al. Anti-inflammatory and analgesic effect of plumbagin through inhibition of nuclear factor- κ B activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;335(3):735-42.
108. Morais Fernandes J, Ortiz S, Padilha M, Tavares R, Mandova T, Rodrigues D, Araújo E, L. Andrade AW, et al. *Bryophyllum pinnatum* markers: CPC isolation, simultaneous quantification by a validated UPLC-DAD method and biological evaluations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;193:113682.