

Actividad analgésica de dos especies de *Urtica* con usos etnomédicos en la República Argentina

Carla Marrassini¹, Susana Gorzalczany² y Graciela Ferraro^{1*}

¹ Cátedra de Farmacognosia – Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA).

² Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires – CONICET. Junín 956 (1113), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autor a quien dirigir la correspondencia: gferraro@ffyb.uba.ar.

Resumen

La ortiga fue utilizada como planta medicinal, especialmente como analgésica y antiinflamatoria, desde tiempos antiguos. A partir de sus usos populares, se realizó un estudio en modelos animales con el objetivo de evaluar la actividad analgésica de extractos etanólicos de *Urtica urens* L. y *U. circularis* (Hicken) Sorarú (Urticaceae). Ambos extractos demostraron tener actividad antinociceptiva.

Analgesic activity of two *Urtica* species with ethnomedical uses in Argentina

Summary

The nettle has been used since ancient times as a medicinal herb, specially as an analgesic and anti-inflammatory agent. Taking into account its popular uses, the analgesic activity of *Urtica urens* L. and *U. circularis* (Hicken) Sorarú (Urticaceae) ethanol extracts were determined in experimental animal models. Both extracts demonstrated to possess antinociceptive activity.

Introducción

Las plantas medicinales fueron utilizadas popularmente desde los comienzos de las civilizaciones y son usadas actualmente por tradición, por considerarlas remedios naturales y por razones económicas, entre otras; en consecuencia, desempeñan un papel muy importante en la vida de los seres humanos. Los componentes de las plantas son ampliamente aprovechados en el área farmacéutica, así como en cosmética y alimentación.

En la actualidad hay un sensible aumento de la demanda de fármacos con extractos vegetales

estandarizados y existe un enfoque particular en la búsqueda de nuevos principios activos provenientes de las plantas. La búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor de diversa índole es de especial interés, debido a los efectos adversos que producen los existentes en el mercado farmacéutico.

En la Argentina existen numerosas especies vegetales que se utilizan en el tratamiento de diferentes afecciones. Sin embargo, su uso es empírico y, en la mayoría de los casos, no hay estudios científicos que lo convaliden. De ello surge la necesidad de estudiar esas especies desde el punto de vista

Palabras clave: *Urtica urens* - *Urtica circularis* - actividad analgésica *in vivo*.

Key words: *Urtica urens* - *Urtica circularis* - analgesic activity *in vivo*.

fitoquímico y farmacológico para evaluar sus propiedades terapéuticas y su eventual toxicidad. Entre las especies usadas popularmente para “curar la hinchazón”, “ablandar las manos y rodillas”, para dolores musculares y artríticos y golpes, se encuentran tres especies del género *Urtica* L., Dicotiledóneas de la familia Urticaceae (Martínez Crovetto, 1981; Bombardelli y Morazzoni, 1997; Randall y col., 2000).

El nombre *Urtica* deriva del término latino *urere* que significa “quemante” debido a la sensación que produce el contacto de la piel con sus pelos. La urticaria que genera es debida a la presencia de histamina, serotonina y acetilcolina en los tricomas urticantes (Bombardelli y Morazzoni, 1997). Varias especies del género *Urtica* son utilizadas en la medicina folclórica como antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos (Yongna y col., 2005). Además, las ortigas son muy nutritivas como alimento, tienen gran cantidad de minerales, especialmente hierro, vitamina C y pro-vitamina A y son fácilmente digeridas (Martínez Crovetto, 1981; Domínguez, 1928; Toldy y col., 2005).

La ortiga (generalmente refiriéndose a *U. dioica* L.) fue utilizada como planta medicinal desde tiempos antiguos. Discórides (siglo I d.C.) y Galeno (siglo II d.C.) recomendaban el uso de sus hojas como diuréticas y laxantes, para mordeduras de perros, heridas gangrenosas, hinchazón, sangrado de nariz, para aliviar la menstruación y para el tratamiento de pleuritis, neumonía, asma, dolores de boca y enfermedades relacionadas con el bazo. Plinio (siglo I d.C.) elogió a la ortiga por sus propiedades hemostáticas. En la Edad Media, St. Hildegard de Bingen (1098–1179), recomendaba el uso de las semillas de ortiga para curar problemas estomacales. Se consideraba útil para el sangrado de nariz, angina de pecho, cáncer, dolor de cabeza y en el tratamiento de complicaciones de bazo, riñón y vesícula (Bombardelli y Morazzoni, 1997).

En los siglos XVI y XVII, Bock, Matthiolus y otros médicos recomendaban las hojas de ortiga para tratar el reumatismo crónico, para el tratamiento de complicaciones letárgicas como parálisis y también, para el tratamiento de tifus y cólera (Bombardelli y Morazzoni, 1997).

El género comprende alrededor de 45 especies, distribuidas en las regiones templadas de ambos hemisferios (Burkardt, 1987). En la Argentina se han reconocido nueve especies; entre éstas, *Urtica*

dioica, *U. urens* y *U. circularis* son las que tienen mayor área de distribución y que, además, son las más utilizadas en medicina popular.

Urtica dioica

Se conoce a *U. dioica* L. con los nombres comunes de “ortiga mayor”, “ortiga”, “*nettle*” o “*stinging nettle*” (en inglés), “*ortie*” (en francés), “*ortica*” (en italiano), “*urtiga mayor*” o “*urtiga*” (en portugués) y “*grosse brennessel*” o “*haarnessel*” (en alemán). Es originaria de Europa y Asia y se encuentra ampliamente distribuida en el resto del mundo en las zonas templadas de ambos hemisferios (Bombardelli y Morazzoni, 1997). Crece en terrenos baldíos, terraplenes y suelos húmedos y soporta altas concentraciones de sustancias nitrogenadas.

Se recolecta para su empleo desde principios de primavera hasta mediados del verano (Bombardelli y Morazzoni, 1997). Diferentes partes de la planta se utilizan en medicina popular para una variedad de dolencias. Las raíces de *U. dioica* en Europa han sido utilizadas por años para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata (HBP) y, con ese uso está incluida en la Farmacopea Herbaria Británica (European Medicines Agency, 2007).

Los tallos son utilizados para realizar “azotes” en casos de reumatismo. Con las hojas se practica la “urticación” que consiste en refregar con hojas frescas sobre las superficies doloridas, seguido de una frotación con agua fría; esta técnica es utilizada en casos de lumbociatalgias, neuralgias o artralgias. El escozor que produce la ortiga se ha utilizado por mucho tiempo como tratamiento para el dolor artrítico. Hay informes sobre urticación para el dolor de articulaciones en todo el mundo (Martínez Crovetto, 1981; Randall y col., 2000; Chifa y Ricciardi, 2001). Las raíces son utilizadas en infusión para el tratamiento de la fiebre intermitente y también suele ingerirse en casos de reumatismo (Borchers y col., 2000). El fruto es utilizado para combatir afecciones cutáneas y reumatismo y, también, por vía interna en casos de diarrea, alteraciones de la secreción biliar y como hemostático (Alonso, 1998). Sus semillas se utilizan en muchas partes de Turquía, especialmente en la terapia para los enfermos avanzados de cáncer (Kanter y col., 2005).

Además, las diferentes partes de la planta son preparadas de diversas maneras con fines terapéuticos. Se obtienen infusiones que son utilizadas como

diurético, cardiotónico, uricosúrico, antidiabético, digestivo, astringente, fortificante capilar y para frotar el cuerpo en las zonas doloridas o de rigidez. También se considera útil beber una infusión de hojas en casos de tuberculosis, anemias y furunculosis (Tita y col., 1993; Del Vitto y col., 1997; Akbay y col., 2003; Daher y col., 2006). La infusión de tallos y raíces desecados se utiliza como depurativo de la sangre, para afecciones respiratorias y para cálculos renales, y el lavado con infusión de raíz es frecuentemente utilizado en lociones para la caspa y la caída del cabello (Rapoport y col., 2001).

Otras formas de preparación también utilizadas son la decocción de la raíz para desparasitar el organismo, y la decocción de la planta entera es utilizada en Guatemala como depurativo (en casos de acné) y diurético. Se emplea también el cocimiento para el tratamiento de las inflamaciones de las vías urinarias bajas y para prevenir la litiasis renal (Da Rosa y Azevedo Machado, 2007). También el zumo de las ramas y las hojas es empleado en Ecuador para detener hemorragias, en catarros respiratorios, en dolores menstruales y en el mejoramiento de la borrachera (Alonso, 1998).

Otra forma de empleo es la utilización de la planta sin tratamiento previo, como en Perú y Bolivia, donde se frotan las ramas y las hojas sobre las sienes para los dolores de cabeza y el apunamiento o soroché. En Ecuador se “soba” la planta por todo el cuerpo para el tratamiento del cansancio (Alonso, 1998). Además de los usos medicinales, esta especie es utilizada como ingrediente de las ensaladas, ya que tiene una larga historia por su valor nutritivo en la dieta y es fácilmente digerible. Es rica en minerales (especialmente hierro), vitamina C y pro-vitamina A, aminoácidos esenciales, ácido ascórbico y carbohidratos (Toldy y col., 2005). Las hojas jóvenes frescas son cocinadas y se agregan a las sopas. Suelen ser secadas para permitir su consumo en invierno. Por otro lado, las hojas constituyen una excelente fuente de clorofila, razón por la que es utilizada como colorante en pastas dentales, lociones, champús y chicles. Se cosecha comercialmente para la extracción de clorofila, ya que se utiliza como un agente colorante verde (E140) en comidas y medicamentos (Guil-Guerrero y col., 2003).

Algunas publicaciones científicas informan de su actividad antioxidante (Hudec y col., 2007), antiinflamatoria y analgésica en modelos animales y ensayos *in vitro* (Reihemann y col., 1999). En el

estudio de Gülçin y colaboradores (2004), realizado *in vivo*, se demostró la actividad antinociceptiva de un extracto acuoso de *U. dioica* en el ensayo de contorsiones inducidas por ácido acético en forma dosis dependiente. Por otro lado, Jacquet y colaboradores (2009) realizaron un estudio clínico doble ciego en pacientes con osteoartritis; observaron que un suplemento dietario comercial, compuesto por aceite de pescado, vitamina E y *U. dioica*, disminuía la necesidad de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos y mejoraba los síntomas de la osteoartritis. Además, en un estudio realizado en ratas por Cetinus y colaboradores (2005) detectaron que el extracto de *U. dioica* disminuye el estrés oxidativo en tejidos musculares generado por torniquetes, hecho que sugiere una acción protectora celular.

Esta especie es de una amplia distribución mundial e integra la formulación de medicamentos fitoterápicos para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, como venotrópicos y antiinflamatorios (Bombardelli y Morazzoni, 1997).

Urtica urens

U. urens L. es muchas veces utilizada como sustituto de *U. dioica*, y se conoce con los nombres comunes de: “ortiga”, “ortiga crespá”, “ortiga chica”, “ortiga negra”, “*caá poropé*” y “rupá chico” (Zuloaga y Morrone, 1999); está ampliamente distribuida en América del Sur (Bolivia, Brasil, Chile, Uruguay y Argentina) y también en Europa, África, Asia y Australia. Es una planta anual de 10 a 50 cm de altura (Burkardt, 1987) completamente cubierta por pelos urticantes que les dan el nombre al género. Se puede encontrar esta hierba en zonas diversas, como en lugares húmedos, en terrenos baldíos, en tierras cercanas a las rutas y a la vera de los ríos (Bombardelli y Morazzoni, 1997).

En América del Sur, tradicionalmente se ha utilizado la infusión de las hojas como diurético, tónico, hipoglucemiante (Rojas Acosta, 1905; González y col., 1928; Domínguez, 1928) y para el alivio del dolor muscular o de las articulaciones (Randall y col., 2000). Se agrega a diferentes preparaciones culinarias y es considerada un alimento nutritivo (Domínguez, 1928).

En Europa las raíces de *U. urens* también son utilizadas para el tratamiento de HBP (EMEA, 2007). Recientemente, se describió que esta especie tendría propiedades quimioprotectoras contra diversos carcinógenos (Ozkarsli y col., 2008).

Urtica circularis

U. circularis (Hicken) Sorarú, es conocida con los nombres comunes de “ortiga”, “ortiga crespá”, “ortiga brava”, “caá poropi”, “urtiginha miúda”. Es una hierba nativa, ampliamente distribuida en Paraguay, Uruguay, Brasil y en la Argentina, en las provincias de Buenos Aires, Catamarca, Chaco, Córdoba, Corrientes, Entre Ríos, Formosa, Jujuy, Misiones, Salta, Santiago del Estero, Santa Fe, San Juan, San Luis y Tucumán. Se la encuentra en lugares húmedos y sombríos. Es una planta anual, andrógina, de 20 a 60 cm de altura, ascendente, laxa, de color verde claro. Sus tallos y hojas están cubiertos de pelos urticantes.

Es utilizada popularmente como antiinflamatoria, para dolores musculares y para los golpes (Martínez Crovetto, 1981).

La literatura científica aborda en su mayor parte el estudio de *U. dioica* y, en menor medida, a *U. urens*. Sin embargo, no existen estudios clínicos ni preclínicos que avalen las actividades farmacológicas que se le atribuyen a *U. circularis*. Dado que para diferentes especies de este género se ha descrito su utilización en medicina popular con el fin de aliviar diferentes tipos de dolor, se planteó como objetivo de este trabajo, evaluar la actividad antinociceptiva de extractos de *U. urens* y *U. circularis* en modelos animales.

Materiales y métodos

Material vegetal

Urtica urens fue recolectada en la Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Argentina, en noviembre de 2007 e identificada por el Dr. Gustavo Giberti. Un ejemplar de herbario (BAF 664) está depositado en el Herbario del Museo de Farmacobotánica Juan A. Domínguez, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Urtica circularis fue recolectada en la provincia argentina de Corrientes, Dpto. Saladas, Ruta 12, 5 km al Sur del Cruce de Rutas 118 y 27, Estancia “La Merced”. El material vegetal fue identificado por la Dra. Martha Gattuso. El ejemplar de herbario está depositado en la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Rosario (N° 054).

Preparación de los extractos

La parte aérea seca de ambas especies fue molida

hasta obtener un polvo fino y, posteriormente, extraído por maceración durante 24 horas con etanol 80% hasta agotamiento del material vegetal. Los extractos fueron luego concentrados y liofilizados. Los rendimientos obtenidos representaron para *Urtica urens* 161,8 g/kg de droga seca y para *Urtica circularis*, 114,7 g/kg de droga seca.

Drogas

Se utilizaron las siguientes drogas: indometacina, sulfato de morfina y naloxona (Sigma Chemical Co.-St. Louis, MO., USA.), ácido acético y formalina (Merck-Darmstadt, Alemania).

Material animal

Se utilizaron ratones hembras de la cepa *Swiss* de 25 - 30 g. Los animales fueron mantenidos en un ambiente a 22 ± 1 °C con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas. Los experimentos fueron realizados de acuerdo con las guías internacionales y las regulaciones nacionales acerca del cuidado y utilización de animales de laboratorio para investigación biomédica (ANMAT, 1996; *Institute of Laboratory Animal Resources*, 1996).

Actividad antinociceptiva

Test de las contorsiones abdominales

El ensayo se realizó según la técnica descrita por Collier y col. (1968). La nocicepción fue inducida por una inyección intraperitoneal (i.p.) de ácido acético al 1,0%; 0,1 ml/10 g de peso corporal. Diferentes grupos de ratones fueron tratados con distintas dosis del extracto de *U. urens* o de *U. circularis* por vía i.p. u oral (p.o.) 30 ó 60 min, respectivamente, antes de la inyección de ácido acético. La indometacina (10 mg/kg i.p.) fue utilizada como droga de referencia. El grupo control recibió solución fisiológica (10 ml/kg). Se evaluó como respuesta el número de contorsiones abdominales durante un período de 20 min inmediatamente después de la inyección del ácido acético. Se calculó el porcentaje de inhibición de las contorsiones abdominales inducidas químicamente.

Ensayo de la formalina

El ensayo se realizó según la técnica descrita por Hunskaar y Hole (1987) y consistió en la administración de 20 µl de una solución de formalina al 2,5% (formaldehído al 0,92%) en buffer fosfato (pH 7,3) en la superficie dorsal de la pata izquierda del ratón. Los

animales fueron tratados con el extracto de *U. urens* o de *U. circularis* por vía i.p. o p.o. 30 ó 60 min, respectivamente, antes de la inyección de formalina. Se utilizó indometacina 30 mg/kg, i.p. y morfina, 10 mg/kg, subcutánea (s.c.) como drogas de referencia.

Un grupo de ratones fue tratado con naloxona (5 mg/kg i.p.) 15 min antes de la administración de los extractos. El grupo control recibió solución fisiológica (10 ml/kg). Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de acrílico transparente, con un espejo en un ángulo de 45° debajo del piso, para permitir una adecuada observación de las patas. Se evaluó el tiempo que permaneció el ratón, lamiendo la pata inyectada durante 30 min luego de la inyección de formalina. Se consideraron dos rangos de tiempo, la fase temprana que corresponde a los primeros 5 min transcurridos luego de la inyección de formalina y la fase tardía, correspondiente a los últimos 15 min del período analizado.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados por el análisis de la varianza, utilizando como test *a posteriori* el Test de Dunnett. Se asumieron diferencias significativas cuando el valor de *p* es menor que 0,05.

Resultados y discusión

El dolor y la inflamación están asociados con la fisiopatología de varias condiciones clínicas, como la artritis y el cáncer, entre otras, y se utiliza una gran cantidad de productos naturales en la medicina popular para tratar el alivio de síntomas del dolor (Ahmed y col., 2005; Kaplan y col., 2007).

En este trabajo se estudió la actividad antinociceptiva de los extractos etanólicos de *U. urens* y *U. circularis*, utilizando dos clásicos modelos experimentales *in vivo*, el test de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético y el ensayo de formalina.

Los resultados revelaron que los extractos de *U. urens* y *U. circularis* tienen actividad antinociceptiva en las condiciones estudiadas.

La administración intraperitoneal de una noxa química, como el ácido acético, en los ratones induce una irritación peritoneal que produce contorsiones en el tronco y la extensión de las patas traseras. El bloqueo de esta respuesta inducida químicamente sirve como método para la evaluación de drogas

con potencial acción analgésica. Los extractos fueron ensayados a diferentes dosis (10-250 mg/kg i.p.), en las que se obtuvieron un efecto máximo con dosis de 250 mg/kg i.p. para *U. urens* (95,5% de inhibición) y 500 mg/kg i.p. para *U. circularis* (87,1% de inhibición). La indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con actividad antinociceptiva en este modelo fue utilizada como droga de referencia en la concentración usual (10 mg/kg i.p.), que produjo aproximadamente un 55% de inhibición de las contracciones inducidas químicamente. Se ha postulado que en dolores relacionados con procesos inflamatorios, las prostaglandinas, citoquinas y aminas simpaticomiméticas mediarían el estímulo nociceptivo y, en este modelo en particular, a través de receptores peritoneales locales (Nguemfo y col., 2007; Bezerra y col., 2008). Por lo tanto, el efecto de los extractos etanólicos observado de *U. urens* y *U. circularis*, descritos en las tablas 1 y 2, respectivamente, estaría mediado por una acción periférica, que podría reducir la síntesis de prostaglandinas o interferir en el mecanismo de transducción de los nociceptores primarios aferentes involucrados en este modelo (Marrassini y col., 2010).

Tabla 1.- Efecto del extracto etanólico de *U. urens* en el ensayo del ácido acético

Tratamiento	Número de contorsiones	Inhibición (%)
Control	29 ± 2	
<i>U. urens</i> 10 mg/kg i.p.	35 ± 4	0
<i>U. urens</i> 30 mg/kg i.p.	12 ± 3*	58,6
<i>U. urens</i> 60 mg/kg i.p.	7 ± 4*	75,9
<i>U. urens</i> 250 mg/kg i.p.	1 ± 1*	96,5
<i>U. urens</i> 250 mg/kg p.o.	14 ± 2*	51,7
Indometacina 10 mg/kg i.p.	13 ± 3*	55,2

Resultados obtenidos por la administración del extracto e indometacina. Los resultados de la administración de 8 ratones por grupo son expresados como media ± E.S.M. Las diferencias significativas con respecto al grupo control fueron determinadas por ANOVA de una vía, utilizando como test *a posteriori* el Test de Dunnett. **p* < 0,01 (*versus* grupo control).

Tabla 2.- Efecto del extracto etanólico de *U. circularis* en el ensayo del ácido acético

Tratamiento	Número de contorsiones	Inhibición (%)
Control	31 ± 2	
<i>U. circularis</i> 10 mg/kg i.p.	31 ± 5	0
<i>U. circularis</i> 30 mg/kg i.p.	21 ± 3	32,2
<i>U. circularis</i> 60 mg/kg i.p.	19 ± 3	38,7
<i>U. circularis</i> 125 mg/kg i.p.	10 ± 4*	67,7
<i>U. circularis</i> 500 mg/kg i.p.	4 ± 4*	87,1
<i>U. circularis</i> 250 mg/kg p.o	32 ± 10	0
<i>U. circularis</i> 500 mg/kg p.o	16 ± 1*	48,4
Indometacina 10 mg/kg i.p.	13 ± 3*	58,1

Resultados obtenidos por la administración del extracto e indometacina. Los resultados de la administración de 8 ratones por grupo son expresados como media ± E.S.M. Las diferencias significativas con respecto al grupo control fueron determinadas por ANOVA de una vía, utilizando como test *a posteriori* el Test de Dunnett. * $p < 0,01$ (*versus* grupo control).

Con el objetivo de evaluar si los extractos en estudio también son activos en otros tipos de dolor, se utilizó el ensayo de la formalina. El estímulo nociceptivo, aunque también es químico, presenta características diferentes. La administración en la pata de la formalina produce dos fases, claramente diferenciadas, que involucran mecanismos distintos.

La primera fase (0 - 5 min) corresponde a un dolor agudo de tipo neurogénico que es sensible a drogas que interactúan con el sistema opioide, mientras que la segunda fase (15 - 30 min) resulta de la acción de mediadores inflamatorios en los tejidos periféricos, como prostaglandinas, serotonina, histamina, bradiquinina, y que es inhibido tanto por drogas opioides, como por drogas de tipo AINE. Las sustancias que actúan primariamente como analgésicos centrales inhiben ambas fases, mientras que las drogas que actúan de manera periférica inhiben solo la segunda fase (Le Bars y col., 2001). De esta manera, este ensayo puede ser utilizado para postular un posible mecanismo del efecto antinociceptivo de un analgésico propuesto.

En las tablas 3 y 4 se describen los resultados obtenidos con los extractos estudiados; se observó que *U. urens* reduce significativamente el tiempo que permanece el ratón lamiéndose la pata administrada con formalina a dosis de 100 mg/kg i.p. ($19,2 \pm 8,1$ s) (Marrassini y col., 2010), al igual que *U. circularis*, aunque para este extracto se observó un efecto significativo a una dosis menor (30 mg/kg: $18,2 \pm 12,8$ s). Dado que el efecto de ambos extractos se observó solo en la segunda fase del ensayo, se podría deducir que la actividad antinociceptiva observada podría estar relacionada con mecanismos periféricos y no centrales para ambos preparados. Los extractos presentan un perfil de comportamiento en este modelo experimental, similar a la indometacina ($38,2 \pm 5,4$ s), que inhibe la respuesta al dolor inducido por la formalina solamente en la segunda fase.

Sin embargo, drogas como la morfina, con una actividad en el nivel central, y cuyo efecto es mediado por el sistema opioide, disminuyen la respuesta al dolor en ambas fases (primera fase: $2,0 \pm 0,8$ s, segunda fase: 0 ± 0 s).

Además, como el pretratamiento con naloxona, un antagonista no-selectivo de los receptores opioides, no pudo antagonizar el efecto observado con los extractos, se podría confirmar que en el mecanismo antinociceptivo de estos extractos el sistema opioide no estaría involucrado.

Dado que la ruta de administración es uno de los factores que afecta el resultado de los estudios *in vivo*, se seleccionó la vía i.p. para la investigación primaria de la potencial actividad antinociceptiva de los extractos, sobre la base de que esta vía es generalmente más sensible que la vía oral en este tipo de estudios.

Sin embargo, debido a que la vía oral es una de las rutas generalmente más usadas, se evaluó el efecto inducido por los extractos por esta vía de administración; así, se pudo demostrar que ambos son activos en los dos modelos experimentales analizados. *U. urens* a dosis de 250 mg/kg por vía oral produjo una inhibición del 51,7% de las contorsiones inducidas químicamente y *U. circularis* por la misma vía, a dosis de 500 mg/kg produjo una inhibición del 48,4%.

Además, ambos extractos a dosis de 500 mg/kg por vía oral, produjeron una disminución de la respuesta inducida por la administración intraplantar de formalina solamente en la segunda fase (*U. urens*: $31,4 \pm 16,4$ s y *U. circularis*: $9,7 \pm 9,7$ s).

Tabla 3.- Efecto del extracto etanólico de *U. urens* en el ensayo de la formalina

Tratamiento	Tiempo (s)	
	Fase temprana	Fase tardía
Control	62,4 ± 7,5	84,5 ± 11,9
<i>U. urens</i> 30 mg/kg i.p.	41,7 ± 6,5	78,5 ± 16,6
<i>U. urens</i> 100 mg/kg i.p.	36,4 ± 6,7	19,2 ± 8,1**
<i>U. urens</i> 500 mg/kg p.o.	44,2 ± 7,5	31,4 ± 16,4*
<i>U. urens</i> 100 mg/kg i.p.+ naloxona 5 mg/kg i.p.	39,7 ± 6,2	32,1 ± 12,3*
Morfina 10 mg/kg s.c.	2,0 ± 0,8**	0 ± 0**
Indometacina 30 mg/kg i.p.	50,4 ± 5,5	38,2 ± 5,4*

Resultados obtenidos por la administración del extracto, morfina e indometacina. Los resultados de la administración de 10 ratones por grupo son expresados como media ± E.S.M. Las diferencias significativas con respecto al grupo control fueron determinadas por ANOVA de una vía, utilizando como test *a posteriori* el Test de Dunnett. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (versus grupo control).

Tabla 4.- Efecto del extracto etanólico de *U. circularis* en el ensayo de la formalina

Tratamiento	Tiempo (s)	
	Fase temprana	Fase tardía
Control	62,4 ± 7,5	84,5 ± 11,9
<i>U. circularis</i> 10 mg/kg i.p.	61,7 ± 11,1	62,2 ± 21,0
<i>U. circularis</i> 30 mg/kg i.p.	25,4 ± 10,3	18,2 ± 12,8*
<i>U. circularis</i> 100 mg/kg i.p.	46,0 ± 5,8	7,6 ± 4,2**
<i>U. circularis</i> 250 mg/kg p.o.	93,0 ± 18,0	77,0 ± 5,7
<i>U. circularis</i> 500 mg/kg p.o.	73,7 ± 9,1	9,7 ± 9,7**
<i>U. circularis</i> 500 mg/kg p.o.+ naloxona 5 mg/kg i.p.	79,7 ± 6,3	19,7 ± 6,7*
Morfina 10 mg/kg s.c.	2,0 ± 0,8*	0 ± 0**
Indometacina 30 mg/kg i.p.	50,4 ± 5,5	38,2 ± 5,4*

Resultados obtenidos por administración del extracto, morfina e indometacina. Los resultados de la administración de 10 ratones por grupo son expresados como media ± E.S.M. Las diferencias significativas con respecto al grupo control fueron determinadas por ANOVA de una vía, utilizando como test *a posteriori* el Test de Dunnett. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (versus grupo control).

En conclusión, teniendo en cuenta el conjunto de resultados obtenidos, los extractos etanólicos de *U. urens* y *U. circularis* mostraron actividad antinociceptiva en los modelos estudiados. Estos resultados podrían contribuir a la validación del uso popular de estas especies para el tratamiento de dolor relacionado con procesos inflamatorios, como la artritis, actividad que compartirían con la ortiga común (*U. dioica*).

Referencias bibliográficas

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (1996). *Disposición ANMAT N° 6344/96*.
- Ahmed, S.; Anuntiyo, J.; Malemud, C. and Haqqi, T. (2005). "Biological basis for the use of botanicals in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A review". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2(3): 301-308.
- Akbay, P.; Basaran, A.A.; Undeger, U. and Basaran, N. (2003). "In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L.". *Phytotherapy Research* 17(1): 34-37.
- Alonso, J. (1998). *Tratado de fitomedicina. Bases clínicas y farmacológicas*. Isis: 767-771.
- Bezerra, M.; Lima, V.; Girao, V.; Teixeira, R. and Graca, J. (2008). "Antinociceptive activity of sildenafil and adrenergic agents in the writhing test in mice". *Pharmacological Reports* 60(3): 339-344.
- Bombardelli, E. y Morazzoni, P. (1997). "*Urtica dioica* L.". *Fitoterapia* 67: 387-402.
- Borchers, A.T.; Keen, C.L.; Stern, J.S. and Gershwin, M.E. (2000). "Inflammation and Native American medicine: the role of botanicals". *The American Journal of Clinical Nutrition* 72(2): 339-347.
- Burkart, A. (1987). *Flora Ilustrada de Entre Ríos* (3ª edición). Sudamericana, Buenos Aires: 33-37.
- Cetinus, E.; Kilinc, M.; Inanc, F.; Kurutas, E.B. and Buzkan, N. (2005). "The role of *Urtica dioica* (Urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats". *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 205(3): 215-221.
- Chifa, C. y Ricciardi, A. (2001). "Plantas en uso en medicina vernácula del centro del chaco argentino".

- tino". *Miscelanea*. Fundación Miguel Lillo 117: 33-34.
- Collier, H.D.J.; Dinnin, L.C.; Johnson, C.A. and Schneider, C. (1968). "The abdominal response and its suppression by analgesic drugs in the mouse". *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 32(2): 295-310.
- Da Rosa, C. y Azevedo Machado, C. (2007). "Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças reumáticas: revisão". *Revista Brasileira de Farmácia* 88(1): 26-32.
- Daher, C.F.; Baroody, K.G. and Baroody, G.M. (2006). "Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats". *Fitoterapia* 77(3):183-188.
- Del Vitto, L.A.; Petenatti, E.M. y Petenatti, M.E. (1997). "Recursos herbolarios en San Luis (República Argentina) Primera Parte: Plantas nativas". *Multequina* 6: 49-66.
- Domínguez, J.A. (1928). "Contribuciones a la Materia Médica Argentina". Peuser. Buenos Aires: 84 y 140-141.
- European Medicines Agency (EMA). (2007). "Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report on *Urtica dioica* L. and *Urtica urens* L. Herba". *Doc. Ref. EMA/ HMPC/ 168380/2006*.
- Guil-Guerrero, J.L.; Reboloso-Fuentes, M.M. and Torija Isasa, M.E. (2003). "Fatty acids and carotenoids from Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.)". *Journal of Food Composition and Analysis* 16(2): 111-119.
- González, M.; Coppeti, V. y Lombardi, A. (1928). *Plantae Diaphoricae Florae Uruguayensis*. Imprenta Nacional: Montevideo: 28-9 y 102.
- Gülçin, I.; Küfrevioğlu, Ö.I.; Oktay M. and Büyükköroğlu, M.E. (2004). "Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.)". *Journal of Ethnopharmacology* 90(2-3): 205-215.
- Hudec, J.; Burdová, M.; L'ubomír, K.; Komora, L.; Macho, V.; Kogan, G.; Turianica, I.; Kochanová, R.; Lozec, O.; Habán, M. and Chlebo, P. (2007). "Antioxidant Capacity Changes and Phenolic Profile of *Echinacea purpurea*, Nettle (*Urtica dioica* L.), and Dandelion (*Taraxacum officinale*) after application of polyamine and phenolic biosynthesis regulators". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55(14): 5689-5696.
- Hunskar, S. and Hole, K. (1987). "The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain". *Pain* 30(1): 103-104.
- Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council. (1996). *Guide for the care and use of Laboratory Animals*. National Academy Press. Washington D.C.: 21-48, 65.
- Jacquet, A.; Girodet, P.O.; Pariente, A.; Forest, K.; Mallet, L. and Moore, N. (2009). "Phytalgic®, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial". *Arthritis Research & Therapy* 11(6): R192.
- Kanter, M.; Coskun, O. and Budancamanak, M. (2005). "Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats". *World Journal of Gastroenterology* 14; 11(42): 6684-6688.
- Kaplan, M.; Mutlu, E.; Benson, M.; Fields, J.; Banan, A. and Keshavarzian, A. (2007). "Use of herbal preparations in the treatment of oxidant-mediated inflammatory disorders". *Complementary Therapies in Medicine* 15(3): 207-216.
- Le Bars, D.; Gozariu, M. and Cadden, S. (2001). "Animal models of nociception". *Pharmacological Reviews* 53(4): 597-652.
- Marrassini, C.; Acevedo, C.; Miño, J.; Ferraro, G. and Gorzalczyk, S. (2010). "Evaluation of antinociceptive, antiinflammatory activities and phytochemical analysis of aerial parts of *Urtica urens* L." *Phytotherapy Research* (en prensa).
- Martínez Crovetto, R. (1981). "Plantas Utilizadas en Medicina en el Noroeste de Corrientes". *Miscelánea* (Fundación Miguel Lillo), Tucumán: 37.
- Nguemfo, E.; Dimo, T.; Azebaze, A.; Asongalem, E.; Alaoui, K.; Dongmo, A.; Cherrah, and Kamtchouing, P. (2007). "Antiinflammatory and antinociceptive activities of the stem bark extracts from *Allanblackia monticola* STANER L.C. (Guttiferae)". *Journal of Ethnopharmacology* 114(3): 417-424.
- Ozkarsli, M.; Sevim, H. and Sen, A. (2008). "In vivo effects of *Urtica urens* (dwarf nettle) on the expression of CYP1A in control and 3-methylcholantrene-exposed rats". *Xenobiotica* 38(1): 48-61.
- Randall, C.; Randall, H.; Dobbs, F.; Hutton, C. and Sanders, H. (2000). "Randomized controlled trial

- of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain". *Journal of the Royal Society of Medicine* 93(6): 305-309.
- Rapoport, E.; Sanz, E.H. y Ladio, A.H. (2001). "Plantas silvestres comestibles de la Patagonia andino-chilena Exóticas (parte II). *Universidad Nacional del Comahue*. Bariloche: 70-72.
- Riehemann, K.; Behnke, B. and Schulze-Osthoff, K. (1999). "Plant extracts form stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF- κ B". *FEBS Letters* 442(1): 89-94.
- Rojas Acosta, N. (1905). "Plantas Medicinales de Corrientes". *Revista Farmacológica* 45: 115-145.
- Tita, B.; Faccendini, P.; Bello, U.; Martinoli, L. and Bolle, P. (1993). "Urtica dioica L.: Pharmacological Effect of Ethanol Extract". *Pharmacological Research* 27(1): 21-22.
- Toldy, A.; Stadler, K.; Sasvári, M.; Jakus, J.; Jung, K.J.; Chung, H.Y.; Berkes, I.; Nyakas, C. and Radák, Z. (2005). "The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain". *Brain Research Bulletin* 30; 65(6): 487-493.
- Yongna, Z.; Wantana, R.; Pisit, B.; Zhongkun, L. and Rongping, Z. (2005). "Analgesic and antipureticactivities of the aqueous extract of *Urtica macrorrhiza* in experimental animals". *Fitoterapia* 76(1): 91-95.
- Zuloaga, F.O. y Morrone, O. (1999). "Catálogo de Plantas Vasculares de la República Argentina". *Missouri Botanical Garden*: 1130.