



Actividad Antiinflamatoria Local de *Malva sylvestris* L. (Malvaceae) en el Edema Inducido por Carragenina en Ratas

Carlos F. CHICLANA ¹, Andrea ENRIQUE ¹ & Alicia E. CONSOLINI ² *

¹ *Alumnos de la asignatura Farmacología Experimental de Plantas Medicinales y Fitoterapia, Carrera de Farmacia, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP).*

² *Cátedra de Farmacología, Área Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), 47 y 115 (1900) La Plata, Argentina.*

RESUMEN. La malva (*Malva sylvestris* L., Malvaceae) es una planta medicinal ampliamente utilizada en aplicación tópica como demulcente, cicatrizante, anti-hemorroidal, para mucosas o piel. Sin embargo su actividad antiinflamatoria tópica no ha sido reportada en ensayos preclínicos ni clínicos. En este trabajo se estudió el efecto inhibidor del edema inducido por carragenina en ratas de una crema con extracto de malva al 5, 10 y 20%. Se obtuvo una inhibición significativa del edema con la crema de malva al 5% respecto de la crema placebo, y el efecto fue superior al obtenido por la aplicación tópica de crema de indometacina al 2%. Los resultados confirman la actividad antiinflamatoria tópica del extracto de malva en piel, y avallan la indicación de esta planta medicinal en la inflamación local.

SUMMARY. "Topical Antiinflammatory Activity of *Malva sylvestris* L. (Malvaceae) on Carragenin-induced Edema in Rats". *Malva* (*Malva sylvestris* L., Malvaceae) is a medicinal plant frequently used in topical application as a demulcent, healing, anti-hemorroidal, for skin and mucus. Nevertheless, its topical anti-inflammatory effect has never been demonstrated by preclinical nor clinical tests. In this work, the effects of a 5, 10 and 20% of malva extract cream on the carragenin-induced edema in rats were studied. A significative inhibition of edema was obtained with the 5% malva cream regarding the placebo, and the effect of malva was higher than that of a 2% indometacin cream. The results give support to the topical antiinflammatory effect of malva on the skin, and to the indication of this plant in local inflammation.

INTRODUCCIÓN

La malva común (*Malva sylvestris* L.) es una planta herbácea, perteneciente a la familia de las Malváceas. Puede llegar a tener un porte de hasta un metro de alto. Posee hojas, alternas y vellosas, largamente pecioladas, con bordes dentados y nervaduras palmeadas. Las flores son de color azulado o lila con cinco pétalos dispuestos en forma de ramillete en la axila de las hojas. La época de floración ocurre entre primavera y verano ¹. Crece en forma espontánea en casi toda Europa, norte de Asia y África, sobre gran diversidad de suelos debido al gran poder de penetración de sus raíces, preferentemente en climas templado, templado-cálido o montañoso. En la Argentina se conoce con el

nombre de malva a varias especies, entre ellas *Malva parviflora*, *M. moschata*, *M. rotundifolia*, *M. crispa*, *M. alcea* y *M. nicaensis*, aunque la aceptada en herboristería es *M. sylvestris* ¹. Se utilizan en terapéutica las flores y las hojas. En su composición aparecen mucílagos (15-20%) en las flores y en las hojas, antocianósidos que dan color a las flores, vitaminas A, B1, B2, C y carotenos. Posee también ácidos p-cumarínico, clorogénico y cafeico, flavonoides, taninos y derivados antraquinónicos, y un aceite esencial con ácidos oleicos, palmítico y esteárico ¹.

Es una de las especies medicinales más importantes en la Farmacopea del sur de Italia. Un dicho popular de dicha región dice: "*la malva da ogni mal'ti salva*" (la malva te salva de todo

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorio, Carragenina, *Malva sylvestris* L., Tópico.

KEY WORDS: Antiinflammatory, Carragenin, *Malva sylvestris* L., Topical.

* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia. E-mail: dinamia@biol.unlp.edu.ar

mal). Los usos más comunes citados para la malva son: gripe, resfrío y dolor estomacal; en estos casos se ingiere una decocción de las partes aéreas. En remedios tópicos se utiliza para el dolor de dientes, forúnculos, abscesos y mastitis, lo cual sugiere que tendría una actividad antibacteriana ². De hecho, en el tratamiento del ganado en que el uso de medicamentos esta muy regulado, la malva es una de las plantas utilizadas para el tratamiento de heridas, abscesos y mastitis, por presentar actividad antibacteriana frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) y por su actividad inhibitoria de COX-1 ³. En Argentina la malva es una de las plantas medicinales mas dispensadas en las oficinas de farmacia, y una de las más prescriptas por el médico ⁴. Entre los usos locales de esta planta aparecen las propiedades de astringente, antitusivo, demulcente, cicatrizante, anti-hemorroidal, anti-inflamatorio renal, intestinal y vesical, diurético, aftas, anti-inflamatorio tópico para mucosas o piel ^{4,5}.

Sin embargo, no existen en la bibliografía etnofarmacológica o fitoterapéutica estudios que comprueben experimentalmente en etapas preclínicas o tests clínicos la actividad antiinflamatoria local de *Malva sylvestris*. El objetivo de este estudio fue el de evaluar la actividad antiinflamatoria local de los extractos de malva aplicados en forma tópica mediante cremas, para lo cual se empleó el test del edema inducido por carragenina en la pata trasera de ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Preparación del extracto y las cremas

Se preparó una decocción a partir de 50 g de hojas de malva desecada proveniente de una muestra comercial de herboristería, obteniéndose un extracto al 50%. A partir de este extracto se prepararon cremas al 5, 10 y 20% v/p de extracto de malva en crema base hidrosoluble.

Animales

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley, de ambos sexos, de peso 155-220 g alojadas en jaulas metálicas estándar, con alimento y agua *ad libitum*. Previo al ensayo se les administró 0.2 mL de solución de clorpromazina 25 mg/mL, para facilitar su manejo y evitar que se quiten el apósito con la crema aplicada.

Edema inducido por carragenina

Las ratas fueron separadas en 5 grupos. El grupo 1, control, recibió crema base hidrosoluble sin ningún principio activo. Al grupo 2 se les aplicó crema con indometacina al 2%, mien-

tras que los grupos 3, 4 y 5 recibieron las cremas preparadas con el extracto de malva al 5, 10 y 20% respectivamente. El edema fue inducido por inyección subplantar de 0.1 mL de suspensión de carragenina al 1% p/v, en una de las patas traseras de cada rata. El volumen de la pata fue medido antes de la inyección (0 h) y cada hora, durante 4 h, luego de la inyección de carragenina, para lo cual se utilizó un pletismografo de mercurio, midiendo los volúmenes desplazados por la extremidad del animal.

Las cremas fueron aplicadas inmediatamente luego de la inyección, y cubiertas con una gasa a fin de evitar pérdidas de crema por roce o por la propia limpieza del animal. Para realizar las mediciones la crema fue removida y re-aplicada luego de cada medición.

Análisis estadístico

A partir de los volúmenes medidos, se realizó el cálculo de porcentaje de inflamación mediante la siguiente fórmula $(V_t - V_i)/V_i * 100$, donde V_t es el volumen al tiempo t y V_i es el volumen a tiempo 0. Las comparaciones entre tratamientos se evaluaron mediante un análisis de ANOVA de dos vías (por tratamiento y tiempo) y se efectuaron comparaciones pareadas a posteriori por el test de Bonferroni. En ambos tests se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$. El análisis se efectuó con el programa Graph Pad Prism v 4.0.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los volúmenes de la extremidad de la pata medidos en función del tiempo para cada tratamiento. La Tabla 2 muestra los cambios de volumen producidos por el edema de carragenina, en forma relativa al volumen inicial de la pata. En las condiciones de tratamiento con extracto o con indometacina se calculó el porcentaje de inhibición del edema, a partir de los valores medios de volumen desplazado comparado con la condición no tratada (control), observándose que el extracto de malva generó mayor inhibición del edema que indometacina.

La Figura 1 muestra los porcentajes de inflamación calculados a partir de los cambios de volumen de la pata entre la condición inicial y los diversos tiempos ($\Delta V = (V_t - V_i)/V_i$) en función del tiempo transcurrido, para todos los tratamientos. El análisis estadístico de ANOVA de dos vías muestra que los tratamientos evolucionaron similarmente en el tiempo, pero hay alguna diferencia entre ellos. La aplicación de los tests a posteriori de Bonferroni mostró que sólo

	0 hora	1 h	2 h	3 h	4 h	n
Control	1,044± 0,095	1,200± 0,100	1,325± 0,089	1,425± 0,086	1,394± 0,083	8
Indometacina 2%	1,086± 0,091	1,243± 0,098	1,300± 0,082	1,414± 0,080	1,364± 0,122	7
extracto 5%	1,300± 0,082	1,406± 0,072	1,500± 0,078	1,544± 0,133	1,606± 0,166	8
extracto 10%	1,117± 0,091	1,292± 0,086	1,375± 0,063	1,408± 0,093	1,433± 0,115	6
extracto 20%	1,150± 0,072	1,350± 0,089	1,350± 0,118	1,417± 0,094	1,517± 0,091	6

Tabla 1. Volúmenes de mercurio desplazados por la pata de las ratas tratadas con carragenina (control) y expuestas a cada tratamiento (en mL, promedio ± ESM, n: número de experimentos).

	1 h	2 h	3 h	4 h	n
Control	0,163 ± 0,04	0,309 ± 0,075	0,416 ± 0,09	0,387± 0,087	8
Indometacina 2%	0,159 ± 0,07 (2,3%)	0,218 ± 0,064 (29,4%)	0,332 ± 0,08 (20,2 %)	0,261 ± 0,072 (32,5 %)	7
extracto 5%	0,095 ± 0,043 (41,92%)	0,170 ± 0,053 (44,97%)	0,189 ± 0,049 (54,5%)	0,235 ± 0,048 (39,13)	8
extracto 10 %	0,167± 0,028 (-2,56 %)	0,258 ± 0,067 (16,66%)	0,278 ± 0,058 (33,25%)	0,307± 0,092 (20,67%)	6
extracto 20%	0,175 ± 0,038 (-7,51 %)	0,168 ± 0,068 (45,57 %)	0,236 ± 0,060 (43,3 %)	0,331± 0,078 (14,46 %)	6

Tabla 2. Cambios relativos en el volumen de la pata [$\Delta V=(V_t-V_i)/V_i$ calculados a partir de los datos de la Tabla 1, donde V_i es volumen inicial de la pata y V_t es el volumen al respectivo tiempo de medición] de ratas tratadas con carragenina (control) y expuestas a cada tratamiento (promedio ± ESM, n: número de experimentos). Entre paréntesis se indica el % de inhibición promedio del edema por cada tratamiento [$(\Delta V_c-\Delta V_{tr})/\Delta V_c*100$, donde ΔV_c y ΔV_{tr} son los respectivos cambios relativos de volúmenes medios del grupo control y tratado al respectivo tiempo].

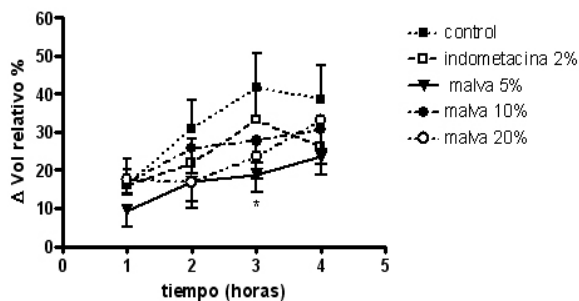


Figura 1. Porcentaje de cambio en el volumen relativo de la pata de ratita expuesta al test de carragenina, como medición del grado de inflamación, para todos los tratamientos en función del tiempo (valores en media ± ESM con barras en una sola dirección), ANOVA de 2 vías: entre tratamientos: $F= 2.901$, $df: 4$, $p= 0.0247$, entre tiempos: $F= 5.568$, $df: 12$, $p=0.98$; test a posteriori: * $p < 0.05$ vs. control.

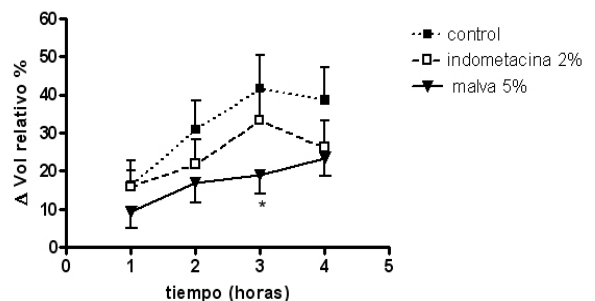


Figura 2. Efecto sobre el edema por carragenina de las cremas con tratamientos control, indometacina 2% y extracto de malva inducido 5% (se muestra la media ± ESM con barras en una sola dirección), * $p < 0.05$ vs. control en test a posteriori (datos extraídos de la Fig. 1).

el extracto de malva al 5% redujo significativamente el edema inducido por carragenina (Fig. 1), aunque todos los tratamientos mostraron una tendencia a la reducción del edema comparados con la condición control o placebo. Para una mejor visualización en la Figura 2 se grafican sólo 3 condiciones: control o placebo, indometaci-

na al 2% y extracto de malva al 5%, siendo éste el que mostró el mayor poder anti-inflamatorio con reducción significativa del edema a las 3 h. El tratamiento con indometacina al 2% no resultó significativamente diferente del control o placebo, aunque mostró una tendencia a la reducción del edema.

DISCUSIÓN

Se estableció el poder antiinflamatorio de una crema preparada al 5% con extracto de *Malva sylvestris* L. a través del test del edema inducido por carragenina ⁶. Este test es el más usado como modelo experimental de inflamación aguda para determinar el potencial antiinflamatorio de productos naturales. La inflamación producida por carragenina se atribuye a la liberación de varios mediadores y se han descrito dos fases. La fase inicial se debe a la liberación de histamina, serotonina y citoquinas, en la primer hora luego de aplicada la inyección de carragenina. La segunda fase es atribuida a la liberación de bradiquininas, proteasas, prostaglandinas y lisosomas. La última fase es la más sensible a la mayoría de los agentes antiinflamatorios usados clínicamente ⁷.

Si bien sólo un punto del tratamiento del extracto de malva al 5% mostró diferencia significativa, puede apreciarse la reducción del edema como tendencia a todos los tiempos. La dispersión propia de los estudios *in vivo* fue comparable a la obtenida en otros trabajos con la misma metodología ⁸. Teniendo en cuenta el tiempo de 3 h en el que se desarrolló la mayor inhibición del edema, podría postularse un efecto inhibidor de la segunda fase del edema, atribuible a la liberación prostaglandinas, citoquinas y acción lisosomal.

La indometacina que se utilizó como testigo a comparar es el antiinflamatorio más usado como referencia en este tipo de estudios. Muestra una marcada actividad cuando se administra de manera sistémica; por ejemplo, a una dosis de 3 mg/Kg ha producido una inhibición de la inflamación de un 95,7% del edema inducido por carragenina ⁸. Su mecanismo inhibidor de la síntesis de prostaglandinas le da efectividad en la segunda fase del edema inducido por carragenina. Sin embargo, en este estudio se la aplicó de manera tópica para analizar la analogía con el uso etnoterapéutico de la malva ^{2,4}. La falta de efecto antiinflamatorio significativo de indometacina al 2% tópica (sólo 32% de inhibición del edema) puede atribuirse, ya sea a una baja permeabilidad de la piel plantar de las ratas a la crema, o a la necesidad de un mayor tiempo para ejercer su efecto, ya que no resultó significativo en las 4 h que duró el ensayo. Una diferen-

cia importante de nuestro estudio con los comúnmente realizados por vía sistémica es que en nuestro caso las cremas antiinflamatorias se aplicaron a posteriori de la inducción del edema. Podría ocurrir que la aplicación tópica de un inhibidor de ciclooxigenasas no sea suficiente para atenuar el edema ya inducido por carragenina, que pone en juego otros mecanismos además de la síntesis y liberación de prostaglandinas ⁸. En ese caso, la malva al 5% parece ser más efectiva una vez desarrollado el edema, posiblemente por implicar otros mecanismos antiinflamatorios o mejor penetración.

En conclusión, el extracto de malva presentó una buena absorción y efectividad en la crema preparada al 5%. Mayores concentraciones no aumentaron el efecto antiinflamatorio, sugiriendo ya sea efectos opuestos de diversos compuestos presentes en el extracto o problemas de biodisponibilidad, como formación de complejos o precipitación no detectables a simple vista. Finalmente, este estudio farmacológico preclínico comprueba la utilidad fitoterapéutica del extracto de malva al 5% en uso tópico o en baños sobre piel y mucosas.

Agradecimientos. Este trabajo se realizó en el marco del Proyecto de UNLP-X-408 (2005-2008).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alonso, J. (1998) *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Isis, Buenos Aires.
2. Quave, C.L., A. Pieroni, & B.C. Bennett, (2008) *J. Ethnobiol. Ethnomed.* **4**: 1-10.
3. Lans, C., N. Turner, T. Khan, G. Brauer & W. Boepple (2007) *J. Ethnobiol. Ethnomed.* **3**: 1-22.
4. Consolini, A.E., M.I. Ragone, A. Tambussi & A. Paura (2007) *Lat. Am. J. Pharm.* **26**: 924-36.
5. Capasso, F., T. Gaginella, G. Grandolini & A. Izzo (2003) *Phytotherapy*. Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, pp. 208-10.
6. Winter, C.A., E.A. Risley & G.W. Nuss (1962) *Exp. Biol. Med.* **111**: 544-7.
7. Sinha, S., T. Murugesan, K. Maiti, J. Rahaman Gayen, M. Pal & B.P. Saha (2001) *J. Pharm. Pharmacol.* **53**: 193-6.
8. Karaca, M., H. Ozbek, A. Him, M. Tütümcü, H. Altan Akkan, & V. Kaplanoglu (2007) *Eur. J. Gen. Med.* **4**: 176-9.