

LAS ALGAS MARINAS COMO FUENTE DE NUEVOS AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS.

Seaweeds as source of new anti-inflammatory agents.

Roberto Menendez¹ Miguel D. Fernández¹, Neivys García².

¹ Centro de Bioproductos Marinos (CEBIMAR), AMA, CITMA, Loma y 37, Alturas del Vedado, La Habana, CP 10600, CUBA, Tlf. 881 1298 y 881 9300, e-mail: cebimar@infomed.sld.cu y cebimar@ama.cu.

². Departamento de Biología Animal y Humana. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. Ave 25 y J. Vedado. La Habana. Teléfono: 8635779, e-mail: neivys@fbio.uh.cu

RESUMEN

La inflamación surge como un mecanismo de defensa del organismo y se produce ante estímulos perjudiciales. Sin embargo bajo determinadas condiciones cuando el organismo es incapaz de completar el ciclo agresión-recuperación, la inflamación se desata de manera inapropiada y excesiva, se extiende a células y tejidos normales convirtiéndose en un proceso patológico que puede dañar las células y promover el desarrollo de muchas de las enfermedades. Cuando esto ocurre se hace necesario el empleo de fármacos antiinflamatorios que permitan controlar y limitar las secuelas nocivas de la inflamación. Dentro de los fármacos utilizados para mitigar los efectos perjudiciales de la inflamación se encuentran los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (AINES). Sin embargo, la presencia de efectos adversos como resultado del consumo de estos fármacos ha incentivado la búsqueda de nuevos agentes antiinflamatorios más seguros y eficaces.

Las algas marinas y su biodiversidad han constituido una fuente inagotable de exploración, convirtiéndolas en uno de los recursos potenciales de dichos compuestos. Sin embargo, a pesar de los resultados científicos que demuestran la presencia de un número elevado de extractos, fracciones semipurificadas y compuestos con estas actividades, la mayoría de los resultados han sido obtenidos en estudios experimentales, por lo que la extrapolación de éstos a humanos requiere de estudios clínicos con el objetivo de determinar su eficacia y seguridad a este nivel. Es por ello que se hace necesario aún continuar los estudios que permitan determinar si algunos de estos compuestos pueden ser realmente utilizados en la práctica clínica o si pueden ser útiles para el desarrollo de fármacos semisintéticos que ofrezcan propiedades ventajosas.

Palabras claves: INFLAMACIÓN, ANTIINFLAMATORIOS, ALGAS MARINAS.

Abstract

Inflammation is a necessary process by which the body rejects several harmful stimuli. Unfortunately, in some circumstances inflammation markedly persists without attaining its foremost objective and then inflammatory cells and mediators inundate organ systems. In consequence, inflammation is transformed in a pathological process that damages normal host cells contributing to a development of several diseases. Under these circumstances, the use of anti-inflammatory drugs is recommended to ameliorate this injurious process. Steroidal and non steroidal anti-inflammatory (NSAIDS) drugs are commonly prescribed, however side effects are often observed when consumed. This has augmented the investigations to provide

new safer anti-inflammatory agents. The marine microalgae and seaweed and its biodiversity are of particular interest, constituting a valuable source of anti-inflammatory agents. In this regard, numerous results have revealed that extracts, fractions and purified compounds have shown interesting anti-inflammatory behavior with potential positive effects on the human health. However, results have been mainly obtained in experimental models and thus translation into humans required clinical assessment of efficacy and safety. Thus, future studies should be focus to demonstrate whether or not these compounds do indeed have medical applications or have also serve as the starting point for semisynthetic analogs with improved properties.

Key words: INFLAMMATION, ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, MARINE ALGAE, SEAWEED.

INTRODUCCIÓN

La inflamación surge como un mecanismo de defensa del organismo y se produce ante estímulos perjudiciales. Puede ser originada por factores externos o internos como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc.), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos), inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad), fracturas de huesos, distensión muscular, etc. En esta respuesta interviene una compleja cascada de eventos celulares que involucra la activación de diversas enzimas, síntesis y liberación de mediadores químicos, extravasación de fluido, migración de diferentes tipos celulares, ruptura y reparación tisular (Vane y Botting, 1995).

Dentro de los mediadores químicos del proceso inflamatorio se encuentran; la histamina, las cininas, las citocinas y las quimiocinas (Ferreira 1987, Morcillo y Cortijo, 1994, Pazos y Flórez., 1994, John y Cone, 2001). Sin embargo, un papel muy importante en las etapas tempranas de este proceso lo juegan los eucosanoides. La mayoría de los estímulos inflamatorios promueve la activación de una enzima llamada Fosfolipasa A₂ la cual actúa sobre los fosfolípidos de las membranas celulares y estimula la liberación de ácido araquidónico. Dicha molécula una vez liberada puede ser transformada en estos mediadores siguiendo dos vías fundamentalmente de transformación, a través de las lipooxigenasa (5-LO) y de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Dependiendo de la ruta será promovida la síntesis de leucotrienos (LTs) y/o prostaciclina (PGI₂), prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TBXs) y el factor activador plaquetario (FAP) (Malgor y Valsecchia, 2000). Los mediadores celulares también juegan un papel importante en este proceso puesto que migran hacia el sitio de la inflamación y pueden liberar enzimas que inducen la lisis y destrucción del tejido en dependencia de la magnitud del estímulo proinflamatorio, así como incrementar la liberación de mediadores proinflamatorios que exacerban el proceso inflamatorio y sus consecuencias por diferentes vías (Ferreira, 1987, John y Cone, 2001).

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas: aguda y crónica. La fase aguda se caracteriza por su breve duración, la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas y la migración de leucocitos, predominantemente neutrófilos. La fase crónica se caracteriza por la duración mayor, la presencia de linfocitos y macrófagos, la proliferación de vasos sanguíneos, la fibrosis y la necrosis (Choyillas, 2000).

Sin embargo, aun cuando la inflamación es una señal de alerta al organismo su prolongación puede provocar daño a células y tejidos. De este modo, la inflamación puede transformarse en un proceso patológico, lo cual ocurre fundamentalmente cuando el estímulo agresor es insidioso y sobretodo multifactorial. Bajo estas condiciones el sistema inmune es incapaz de

completar el ciclo agresión-recuperación y la inflamación se desata de manera inapropiada y excesiva, ocasionando que los mediadores del proceso inflamatorio, tanto químicos como celulares, puedan mantenerse alterados por períodos mas prolongados de tiempo. En estas circunstancias, la inflamación puede promover el desarrollo de muchas de las enfermedades entre las que se incluyen: artritis reumatoide, gota, asma, dermatitis, trastornos neurodegenerativos, aterosclerosis y diversas dolencias menores (John y Cone, 2001). Cuando esto ocurre se hace necesario el empleo de fármacos antiinflamatorios que permitan controlar y limitar las secuelas nocivas de la inflamación (Moreira, 2005).

En el manejo terapéutico de los procesos inflamatorio se distinguen dos tipos fundamentales de fármacos; los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los esteroideos. Los primeros constituyen un conjunto de compuestos ampliamente utilizados en la medicina cuya estructura química es heterogénea y presentan por ende, un grado diverso de actividad antiinflamatoria (Flórez, 1994; Moreira, 2005; Carreño, 2008). El efecto antiinflamatorios de estos fármacos se produce fundamentalmente en virtud de sus acciones inhibitoras sobre las enzimas COX-1 y COX-2 con lo cual disminuye la síntesis de eicosanoides (Moreira, 2005; Prieto, 2005).

Debido a su acción primordial sobre los eucosanoideos, la acción antiinflamatoria de los AINES se acompañe habitualmente actividad analgésica y antipirética, la cual puede ser de intensidad moderada o media y variable en dependencia del tipo de fármaco. . Dentro de este grupo de fármacos se incluyen entre otros, la aspirina, la dipirona, el paracetamol, la indometacina, el diclofenaco, el ibuprofeno, el naproxeno, el piroxicam, etc. (Prieto, 2007).

Algunos de ellos, como la aspirina, el diclofenaco y el ibuprofeno son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, habiendo incluso algunos (como el piroxicam y la indometacina) que pueden poseer una mayor afinidad por la COX-1. La acción inhibitora sobre ambas enzimas que ejercen estos fármacos, además de ser clave para sus efectos terapéuticos lo es también para la producción de las reacciones adversas asociadas a su consumo (Prieto, 2007). Es por ello que aún cuando son bien tolerados, el hecho de que los AINES sean un grupo farmacológico de uso tan extendido y creciente en la población, hace que los riesgos asociados a sus efectos adversos, puedan tener un gran impacto en la salud (García y González-Pérez, 2007). Las reacciones adversas más frecuentes son las complicaciones gastrointestinales, aunque también se observan complicaciones de tipo cardiovascular y renal. Los efectos sobre el tracto gastrointestinal pueden ser leves: dispepsia, hiperacidez, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, o severos: úlceras gastroduodenales, sangrado y perforación (Prieto, 2007).

Sin embargo, ya es conocido que las dos isoformas de la COX (la COX-1 y la COX -2) parecen estar relacionadas a funciones diferentes. La COX-1, que es la forma constitutiva de la enzima, es fundamental para la producción de prostaglandinas (con funciones homeostáticas) y tromboxano A₂ (TXA₂) y se acepta actualmente que la mayor parte de los efectos colaterales de los AINES se producen cuando se inhibe esta isoenzima. La COX-2, por su lado, es una forma inducible de la enzima y es casi indetectable en condiciones normales, aumentando sus niveles dramáticamente en condiciones de inflamación (Harris y Breyer, 2001; Needleman y Isakson, 1997) por lo que se asume que adquiere un papel preponderante en los procesos inflamatorios. De acuerdo a ello, la inhibición de ésta sería causa fundamental del efecto antiinflamatorio de estos fármacos. El conocimiento de que existe un rol diferenciado de estas dos isoenzimas ha motivado el desarrollo nuevos tipos de fármacos antiinflamatorios capaces de inhibir selectivamente la COX-2 sin inhibir significativamente la COX-1 en todo su espectro terapéutico. Con este tipo de fármaco se obtendrían efectos terapéuticos con un mínimo de toxicidad en especial desde el punto de vista gastrointestinal.

Sin embargo, la aplicación terapéutica de algunos de estos inhibidores selectivos ha mostrado el incremento de las reacciones adversas de tipo cardiovascular en comparación con las de tipo gastrointestinal (Carreño, 2008), lo cual ha implicado en manejo terapéutico cuidadoso de algunos de estos fármacos.

Los antiinflamatorios esteroideos, denominados glucocorticoides, se encuentran entre los compuestos más ampliamente prescritos en la práctica médica corriente (Amsterdam y Sasson, 2002; Vane y Botting, 1995) y son comúnmente utilizados en el tratamiento de desórdenes inflamatorios agudos y crónicos (Tischner y Reichardt, 2007). Constituyen un grupo de compuestos lipofílicos derivados de un precursor común: el colesterol. La cortisona fue el primer corticoesteroide empleado como antiinflamatorio y a partir de su utilización, se han desarrollado nuevos análogos sintéticos de mayor potencia entre los que se incluyen la dexametasona, betametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona y metil prednisolona, entre otros (Lieberman, Druker, Perone, Arzt, 2007). Presentan una elevada eficacia como agentes antiinflamatorios asociada a un efecto analgésico notable, lo cual es consecuencia del amplio espectro de efectos farmacológicos que poseen y a sus efectos simultáneos sobre diversos pasos de la cascada de eventos moleculares que se exacerba durante el proceso inflamatorio (síntesis de mediadores proinflamatorios, migración de mediadores celulares, etc).

Es precisamente debido a ello que exhiben además una extensa gama de efectos adversos, que incluyen desde reacciones mas leves como malhumor, dolores de cabeza y trastornos gastrointestinales hasta reacciones adversas mas graves tales como osteoporosis, diabetes y efectos inmunodepresores los cuales dependen de la duración del tratamiento, las dosis administradas y su combinación con otros agentes terapéuticos (Tischner y Reichardt, 2007).

El mar como fuente de nuevos agentes anti-inflamatorios.

La alta incidencia de enfermedades en que esta involucrada la inflamación como entidad patológica y la presencia de efectos adversos en muchos de los fármacos antiinflamatorios utilizados comúnmente en la practica medica actual, ha orientado las investigaciones hacia la búsqueda de nuevas moléculas, con el objetivo de encontrar nuevos compuestos que de manera eficaz y segura limiten los efectos dañinos de los procesos inflamatorios y sus patologías asociadas. Dentro de estas moléculas se encuentran aquellas de origen natural.

Desde la antigüedad el hombre ha utilizado los productos de origen marino como alternativas terapéuticas para el tratamiento de numerosas patologías (Kumar y Xi-rong, 2004). El ambiente marino contiene más del 80 % de las especies de plantas y animales del planeta (El Gamal, 2010), las cuales han desarrollado disímiles habilidades y capacidades adaptativas debido al estrés ambiental al que están sometidos constantemente. Este hecho ha convertido a los organismo marinos en una fuente prolífica para el desarrollo de agentes farmacéuticos alternativos (El Gamal, 2010). En esta perenne búsqueda, las algas marinas y su biodiversidad han constituido una fuente inagotable de exploración, convirtiéndolas en uno de los recursos potenciales de dichos compuestos. Al revisar la literatura científica, se encuentra que tanto las microalgas como las que las macroalgas marinas son fuente de sustancias con estructuras novedosas y diferentes actividades biológicas. La revisión muestra que las macroalgas verdes, pardas y rojas, producen una variedad de metabolitos secundarios, entre ellos polisacáridos, glicoproteínas, fenoles, terpenos, etc., que ofrecen un amplio espectro de actividades biológicas, entre ellas actividades antiinflamatorias, que los convierten en una fuente potencial para este tipo de fármaco. En este trabajo se pueden ver algunos de los hallazgos mas importantes al evaluar la actividad antiinflamatoria de extractos y compuestos purificados de diferentes especies de algas.

Dentro de los estudios con microalgas se encuentran los realizados con la diatomea *Pseudonitzschia multiseries*, a partir de la cual se aisló un nuevo compuesto tipo de eicosanoide cíclico denominado bacillariolide, el cual demostró poseer actividad inhibidora de la fosfolipasa A₂ (Shimizu, 1996). También se han encontrado propiedades antiinflamatorias y analgésicas (Guzmán, Gato, Calleja, 2001) en los extractos acuosos y metanólicos obtenidos de *Chlorella stigmatophora* y *Phaeodactylum tricornutum* y en fracciones semipurificadas ricas en polisacáridos (Guzmán, Gato, Lamela, Freire-Garabal, Calleja, 2003) provenientes de estas algas. Recientemente, un grupo de investigadores (Park, Rasmussen, Ehlers, Blobaum, Lu, Schlegel, Carr, Lee, 2008) encontraron efectos inhibidores "in vitro" de un extracto lipídico del alga verde-azul *Nostoc commune* sobre la expresión de genes proinflamatorios en macrófagos.

Sin embargo, el interés en las macroalgas marinas como una fuente potencial de agentes antiinflamatorios y analgésicos data de estudios iniciados en la década del 70 y se ha incrementado paulatinamente con el decursar de los años. Así, estudios en modelos experimentales realizados por el grupo de Ganovski (Ganovski, Shipochliev, Bratova, 1979) mostraron efectos antiinflamatorios de un extracto acuoso obtenido a partir de la mezcla de tres algas; *Cystosina barbata*, *Ulva lactuca* y *Zostera nona*. Más tarde, fue aislado un compuesto difenil-éter del alga verde *Cladophora fascicularis* (Higa, 1989) el cual suprimió la inflamación causada por la administración a ratones de una toxina de serpiente con actividad fosfolipasa.

Posteriormente, en 1993, fue demostrada actividad analgésica y antiinflamatoria en modelos experimentales clásicos de inflamación de una fracción obtenida de *Himanthalia elongata* (Anca, Lamela, Calleja, 1993), así como en extractos metanólicos y en diclorometano de las algas *Cladophora sp.*, *Codium bursa.*, *Corallina elongata*, *Galaxaura oblongata*, *Hypnea musciformis*, *Laurencia obtusa* y *Udotea petiolata* (Payá, Ferrándiz, Sanz, M, Bustos, Blasco, Rios, Alcaraz, 1993). Asimismo, se reporta el epitaondiol a partir de extractos de *Styopodium flabelliforme*, que posee actividad anti-inflamatoria, inhibiendo la liberación de leucotrienos de leucocitos humanos y de tromboxanos de plaquetas humanas. (Alcaraz y Paya, 1994) y el pacifenol, aislado de *Laurencia claviformis*, el cual posee efectos antiinflamatorios actuando como un inhibidor de la formación y/o liberación de prostaglandinas y leucotrienos así como un regulador de las especies reactivas del oxígeno (Wylie, Ernst, Grace, Jacobs, 1997).

Teniendo en cuenta el papel crucial de los eucosanoideos en las fases tempranas de la inflamación, diversos grupos de investigadores han dirigido sus estudios a investigar directamente los efectos de metabolitos previamente aislados sobre la actividad de enzimas involucradas en el metabolismo del ácido araquidónico, como es el caso de la FLA₂. En tal sentido, se describe un pesquisaje realizado con 29 compuestos aislados de algas pardas, rojas y verdes, en el cual se encontraron 7 con actividades promisorias, capaces de inhibir la actividad de dicha enzima hasta en un 100% a muy bajas concentraciones (Mayer, Paul, Fenical, Norris, de Carvalho, Jacobs, 1993.). Dentro de estos compuestos se destacaron; el rhiphocephalin, un sesquiterpenoide lineal obtenido del alga verde *Rhiphocephalus Phoenix*, el caulerpenin, sesquiterpenoide monocíclico aislado de *Caulerpa prolifera*, un derivado de ácidos grasos obtenido de *Liagora farinosa*, un enoléter macrocíclico purificado de *Phacelocarpus labillardieri*, dos bromohidroquinonas preniladas procedentes de *Cymopolia barbata* y el stipoldion, una ortoquinona de *Styopodium zonale*.

Ya en el inicio de la década posterior se reporta el aislamiento e identificación estructural de un nuevo glicoesterol del alga verde *Ulva lactuca*, el cual mostró actividad antiedematosa tras

su administración tópica en el clásico modelo experimental de edema de la oreja en ratones inducido por éster de forbol (Awad, 2000). En esta propia década se destacan otros dos nuevos reportes de agentes inflamatorios provenientes de algas pardas; la sargaquinona, compuesto aislado del alga *Taonia atomaria* (Tziveleka, Abatis, Paulus, Bauer, Vigias, Roussis, 2005) el cual ejercía dichos efectos a través de la inhibición de la biosíntesis de leucotrienos y el fluorotanino antialérgico denominado fluorofucofuroeckol-B, aislado de *Eisenia arborea*, el cual fue capaz de inhibir la producción de histamina, otro de los mediadores implicados en los estadios iniciales de la inflamación (Sugiura, Matsuda, Yamada, Nishikawa, Shioya, Katsuzaki, Imai, Amano, 2006.).

En el año posterior, se continuaron las investigaciones sobre estas algas describiéndose el efecto antiinflamatorio de extractos butanólicos, metanólicos y en n-hexano de *Sargassum wightii* en el modelo de edema de la pata inducido por carragenina en ratas (Dar, Baig, Saifullah, Ahmad, Yasmeen, Nizamuddin, 2007). En este estudio también se describió la variación estacional de la actividad antiinflamatoria, observándose que los extractos provenientes de algas colectadas en la época de invierno eran más potentes que los provenientes de colectas en los meses de verano.

También se describen trabajos con *Turbinaria ornata*. En este caso se obtuvieron polisacáridos con actividad antiinflamatoria en dos modelos "in vivo" tras su administración oral; el modelo de edema de la pata por carragenina en ratas y el modelo de permeabilidad vascular en ratones (Ananthi, Balaji, Gopalan, Gayathri, Ramakrishnan, Vasanthi, 2010).

Dentro de las algas el grupo de macroalgas rojas, que comprende alrededor de 80 000 en su mayor parte de origen marino, es considerado una de las fuentes más importante de compuestos biológicamente activos en comparación con las algas verdes y pardas (El Gamal, 2010). Así, dentro de los compuestos aislados de este tipo de alga se encuentra el ptilodene, un ácido graso aislado del alga roja *Ptilota filicina* sp., (López y Gerwick, 1988) y tres compuestos aislados de *Farlowia mollis* con estructura análoga a las de los eucosanoides (Solem, Jiang, Gerwick, 1989) que fueron capaces de inhibir la biosíntesis de leucotrienos por su acción sobre la 5-LOX.

Del alga roja caribeña *Vidalia obtusiloba* (Wiemer, Ilder, Fenical, 1991) se aislaron dos bromofenoles con efectos antiinflamatorios inhibidores de la FLA₂ y de *Ceratodictyon spongiosum* la cual se encuentra en relación simbiótica con la esponja *Sigmadocia symbiotica* (Tan, Williamson, Gerwick, Watts, McGough, Jacobs, 2000) se aislaron dos isómeros de un nuevo heptapéptido cíclico, uno de los cuales presentó un potente efecto sobre la expresión génica de la FLA₂ en un estudio "in vitro" en cultivo de carcinoma hepatocelulares,

Estudios realizados por Viana y colaboradores (Viana, Freitas, Lima, Vieira, Andrade, Benevides, 2002) con las fracciones ricas en lectinas y carbohidratos sulfatados obtenidos de las algas *Bryothamnion seaforthii* y *Bryothamnion triquetrum*, evidenciaron la actividad analgésica y antiinflamatoria de los extractos y las fracciones semipurificadas de estas algas tras su administración por vía oral e intraperitoneal.

Más recientemente, estudios en *Laurencia undulata* mostraron propiedades antiinflamatorias de un extracto abundante en polifenoles (Jung, Choi, Oh, Park, Seo, Lee, Lee, Heo, Jeon, Je, Ahn, Kim, Oh, Kim, Moon, Choi, 2009) en un modelo murino de asma. Este colectivo de investigadores demostró que los extractos redujeron el número de mediadores inflamatorios asociados a enfermedades alérgicas, entre los que se destacan algunas interleucinas. Junto a estos estudios se describen las investigaciones realizadas por el Kazlowska (Kazlowska, Hsu,

Hou, Yang, Tsai, 2010). que demostraron que tanto el extracto metanólico del alga roja comestible *Porphyra dentata*, así como dos compuestos fenólicos aislados de ésta, presentaban actividad antiinflamatoria al suprimir la síntesis de mediadores inflamatorios y el estrés oxidativo en macrófagos RAW 264.7 estimulados con LPS.

En nuestro país, se han realizado algunas investigaciones sobre las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de las algas marinas, no obstante, los trabajos publicados sobre esta temática son aún limitados. En 1998 Llanio y colaboradores (Llanio, Fernández, Concepción, Mustelier, Cabrera, 1998) realizaron un pesquisaje para determinar si estas propiedades estaban presentes en varios extractos obtenidos a partir de macroalgas que crecen en nuestra plataforma. Este estudio demostró que entre los extractos investigados, sólo aquellos de origen acuoso provenientes de las algas *Dictyopteris justii* y *Dyctiota dentata* presentaron actividad antiinflamatoria y analgésica, encontrándose actividad inhibidora de la FLA₂ en el extracto obtenido de *Dyctiota dentata*. Adicionalmente, estudios realizados con las algas rojas *Galaxaura rugosa* y *Dichotomaria obtusata* también mostraron efectos antiinflamatorios en extractos acuosos provenientes de estas (Frías, Martínez, Rodríguez, Ferrer, Castañeda-Pasarón, 2000.). Mas recientemente, se describen los efectos antiinflamatorios de un extracto de un alga del genero *Acantopthera* (Llanio, Fernández, Mata, Valdés-Iglesias, Díaz, Cabranes, 2003).

Como se aprecia, los resultados presentados demuestran que los compuestos naturales provenientes de algas representan una alternativa cada vez más explorada y promisoría para el tratamiento de numerosos desórdenes inflamatorios. Sin embargo, las escasas evidencias científicas con respecto a la eficacia y seguridad clínica de estos derivados naturales, conjuntamente con la poca comprensión de los mecanismos de acción involucrados, ha limitado su incorporación a la práctica clínica. Es por ello que se hace necesario aún continuar los estudios que permitan avalar científicamente su empleo en la dosis y formas de usos en que deben ser recomendadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcaraz, M. J., Payá, M. 1994. Productos naturales de origen marino con actividad antiinflamatoria Actas del II Simposio Internacional de Química de Productos Naturales y sus Aplicaciones. Concepción. Chile.
- Amsterdam, A., Sasson, R. 2002. The anti-inflammatory action of glucocorticoids is mediated by cell type specific regulation of apoptosis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 159(1): 1-9.
- Ananthi, S., Balaji, H. R., Gopalan, A., Gayathri, V., Ramakrishnan, G., Vasanthi, H. R. 2010. "In vitro" antioxidant and "in vivo" anti-inflammatory potential of crude polysaccharide from *Turbinaria ornate* (Marine Brown Alga). *Food and Chemical Toxicology* 48: 187-192.
- Anca, J. M., Lamela, M., Calleja, J. M. 1993. Activity on the central nervous system of *Himantalia elongata*. *Planta Med.* 59(3): 218-20.
- Awad, N. E. 2000. Biologically active steroid from the green alga *Ulva lactuca*. *Phytother. Res.* 14: 641-643.
- Carreño, M. A. 2008. Efectos adversos cardiovasculares de los antiinflamatorios. *Rev. Chilena de Reumatología* 24 (2): 39-42.

Choyillas T. 2000. Inflamación aguda y crónica., in Patología Estructural y Funcional, C. Ranz, Editor. 2000, Mc Grawn - Hill.

Dar, A., Baig, H. S., Saifullah, S. M., Ahmad, V. C., Yasmeen, S., Nizamuddin, M. 2007. Effect of seasonal variation on the anti-inflammatory activity of *Sargassum wightii* growing on the N. Arabian Sea coast of Pakistan. J. Exp. Mar. Biol. Ecol. 351 (1): 1-9.

El Gamal, A. A. 2010. Biological importance of marine algae. Saudi Phar. J. 18 (1): 1–25.

Ferreira, S. H. 1987. Una vissao do processo inflamatorio e seu controle. Ed. Universidad Ribeirao Preto, Brasil.

Flórez, J., Armijo, J. A. y Mediavilla, A. (Eds.). Masson, S.A., Barcelona, p. 269-288.

Frías, A. I., Martínez, D., Rodríguez, J., Ferrer, E. M., Castañeda-Pasarón, O. 2000. Anti-inflammatory and analgesic properties of the aqueous extract of a macroalga from the cuban shelf. International Workshop "Biology, Cultivation and Uses of Marine Algae", Havana, Cuba.

Ganovski, K. H., Shipochliev, T., Bratova, K. 1979. Anti-inflammatory action of extracts from marine algae collected in the area of Burgas seacoast. Vet. Med. Nauki. 16 (7): 54-61.

García, L. A., González-Pérez, A. 2007. Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos. Luces y sombras. Reumatol. Clin. 3 (3): 95-97.

Guzmán, S., Gato, A., Calleja, J. M. 2001. Anti-inflammatory, analgesic and free radical scavenging activities of the marine microalgae *Chlorella stigmatophora* and *Phaeodactylum tricornutum*. Phytother. Res. 15: 224-230.

Guzmán, S., Gato, A., Lamela, M., Freire-Garabal, M., Calleja, J. M. 2003. Antiinflammatory and Immunomodulatory Activities of Polysaccharide from *Chlorella stigmatophora* and *Phaeodactylum tricornutum*. Phytother. Res. 17: 665-670.

Harris, R. C., Breyer, M. D. 2001. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 281 (1): 1-11.

Higa, T. 1989. Bioactive metabolites from marine organisms of Okinawa waters in studies in natural products chemistry, structure elucidation (Part B). In: Attaur-Rahman (Ed.), Publisher Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 5, p. 341.

John, B., Cone, M. D. 2001. Inflammation. The American Journal of Surgery 182: 558-562.

Jung, W. K., Choi, I., Oh, S., Park, S. G., Seo, S. K., Lee, S. W., Lee, D. S., Heo, S. J., Jeon, Y. J., Je, J. Y., Ahn, C. B., Kim, J. S., Oh, K. S., Kim, Y. M., Moon, C., Choi, I. W. 2009. Anti-asthmatic effect of marine red alga (*Laurencia undulata*) polyphenolic extracts in a murine model of asthma. Food Chem. Toxicol. 47: 293-297.

Kazlowska, K., Hsu, T., Hou, CH. CH., Yang, J. CH., Tsai, G. J. 2010. Anti-inflammatory properties of phenolic compounds and crude extract from *Porphyra dentata*. J. Ethnopharmacol. 128: 123-130.

Kumar, R., Zi-rong, X. 2004. Biomedical Compounds from Marine organisms. Marine Drugs 2: 123-146.

Lieberman, A. C., Druker, J., Perone, M. J., Arzt, E. 2007. Glucocorticoids in the regulation of transcription factors that control cytokine synthesis. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 18: 45-56.

López, A., Gerwick, H. 1988. Ptilodene, a novel eicosanoid inhibitor of 5 lipoxygenase and Na⁺/K⁺ ATPase from the red marine alga *Ptilota filicina*. *Tetrahedron Lett.*, 29, p. 1505-1506.

Llanio, M., Fernández, M. D., Concepción, A. R., Mustelier, E., Cabrera, B. 1998. Pesquisaje de propiedades antiinflamatorias y analgésicas en extractos de origen marino de Cuba. *Rev. Cubana de Plantas Medicinales*. 3 (2): 62-71.

Llanio, M., Fernández, M. D., Mata, A., Valdés-Iglesias, O., Díaz, C., Cabranes, Y. 2003. Poseen algunas algas de las costas cubanas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antioxidantes. *Serie Oceanográfica* 1: 45-50.

Malgor, L. A., Valsecia, M. I. 2000. Farmacología de los eicosanoides. En: *Farmacología Médica*, Volumen 1, Capítulo 6: Prostaglandinas y productos relacionados. p 93-111.

Mayer, A. M. S., Paul, V. J., Fenical, W., Norris, J. N., de Carvalho, M. S., Jacobs, R. S. 1993. Phospholipase A₂ inhibitors from marine algae. *Hidrobiología* 260/261: 521-529.

Morcillo, E., Cortijo, J. 1994. Mediadores celulares III. Péptidos, cininas, otros mediadores. En: *Farmacología humana*. Flórez, J., Armijo, J.A. y Mediavilla, A. (Eds.) Masson, S.A., Barcelona, 301-312.

Moreira, M. 2005. Modulación opioide y nitridérgica de diclofenaco y naproxeno en analgesia e inflamación experimental. Tesis en opción al título de Cirujano dentista. Departamento de Neurofarmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

Needleman, P., Isakson, P. 1997. The discovery and function of COX-2. *J. Reumatol.* 24: 6-7.

Park, Y. K., Rasmussen, H. E., Ehlers, S. J., Blobaum, K. R., Lu, F., Schlegel, V. L., Carr, T. P., Lee, J. Y. 2008. Repression of proinflammatory gene expresión by lipid extract of *Nostoc commune* var *sphaeroides* Kutzing, a blue-green alga, via inhibition of nuclear factor-kB in RAW 264.7 macrophages. *Nutr. Res.* 28: 83-91.

Payá, M., Ferrándiz, M. L., Sanz, M. J., Bustos, G., Blasco, R., Rios, J. L., Alcaraz, M. J. 1993. Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the mediterranean coast in mice. *Phytother. Res.* 7: 159-162.

Pazos, A., Flórez, J. 1994. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidoxitriptamina. En: *Farmacología humana*.

Prieto, J. M. 2007. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? *Cient. Dent.* 4 (3): 203-211.

Shimizu, Y. 1996. Microalgal metabolites: a new perspective. *Ann. Rev. Microbiol.* 50, 431-465.

Solem, M. L., Jiang, Z. D., Gerwick, W. H. 1989. Three new and bioactive eicosanoids from the temperate red marine alga *Farlowia mollis*. *Lipids* 24: 256-260.

Sugiura, Y., Matsuda, K., Yamada, Y., Nishikawa, M., Shioya, K., Katsuzaki, H., Imai, K., Amano, H. 2006. Isolation of a new anti-allergic phlorotannin, phlorofucofuroeckol-B, from an edible brown alga, *Eisenia arborea*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70: 2807–2811.

Tan, L. T., Williamson, R. T., Gerwick, W. H., Watts, K. H., McGough, K., Jacobs, R. 2000. Cis, cis and trans, trans-ceratospongamide, new bioactive cyclic heptapeptides from the Indonesian red alga *Ceratodictyon spongiosum* and symbiotic spong *Sigmatocia symbiotica*. *J. Org. Chem.* 65: 419–425.

Tischner, D., Reichardt, H. M. 2007. Glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 275: 62-70.

Tziveleka, L. A., Abatis, D., Paulus, K., Bauer, R., Vigias, C., Roussis, V. 2005. Marine polyprenylated hydroquinones, quinones, and chromenols with inhibitory effects on leukotriene formation. *Chem. Biol.* 2: 901–909.

Vane, J. R., Botting, R. M. 1995. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm. Res.* 44: 1-10.

Viana, G. S. B., Freitas, A. L. P., Lima, M. M. L., Vieira, L. A. P., Andrade, M. C. H., Benevides, N. M. B. 2002. Antinociceptive activity of sulfated carbohydrates from the red algae *Bryothamnion seaforthii* (Turner) Kütz. and *B. triquetrum* (SG Gmel) M. Howe. *Brazilian Journal of Medical and Biol. Res.* 35: 713-722.

Wiemer, D. E., Idler, D. D., Fenical, W. 1991. Vidalols A and B, new anti-inflammatory bromophenols from the Caribbean marine red alga *Vidalia obtusiloba*. *Experientia* 47: 851–853.

Wylie, B. J., Ernst, N. B., Grace, K. J., Jacobs, R. S. 1997. Marine natural products as phospholipase A₂ inhibitors. In: *Phospholipase A₂: basic and clinical aspects in inflammatory diseases*. Edited by W. Uhl, T. J. Nevaleinen, M. W. Büchler, *Prog. Surg. Basel, Karger* 24: 146-150.