

## historia de la medicina

**Investigación médico-antropológica documental: prescripciones enfocadas al manejo del dolor****Martínez-Lozano JC<sup>1</sup>; Rodríguez-Sánchez J<sup>2</sup>; Martínez-Ayala MC<sup>2</sup>; Briceño-Balcázar I<sup>1</sup>; Mora-Karam C<sup>3</sup>; Lozano A<sup>2</sup>; Gómez-Gutiérrez A<sup>4</sup>; Tuta-Quintero E<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Colombia); <sup>2</sup>Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Colombia); <sup>3</sup>Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Colombia); <sup>4</sup>Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá (Colombia)

## RESUMEN

**Palabras clave:**

historia, enfermedades reumáticas, inflamación, receta, historia de la medicina.

**Introducción:** Las recetas médicas o prescripciones históricas en el territorio de la Nueva Granada (hoy Colombia) revelan la evolución del manejo de la enfermedad en función de los efectos benéficos de administrar algún tipo de agente medicinal de origen vegetal, animal o mineral.

**Objetivo:** Describir el tratamiento del reumatismo en los siglos XVIII y XIX, con base en dos recetas médicas de la época con base en la fundamentación contemporánea de su interacción fisiológica.

**Materiales y métodos:** Búsqueda documental en el archivo Histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, donde se encontraron las recetas tituladas "Reumatismo" y "Rehumas". Resultados: Se describen cuatro clases de tratamientos para las enfermedades reumáticas utilizados en los siglos XVIII y XIX y orientados principalmente a la disminución del dolor. Este artículo presenta las bases fisiológicas de estos tratamientos, y cómo pudieron o no haber tenido algún efecto calmante al examinar su fisiología.

**Conclusiones:** Estos medicamentos coloniales neogranadinos no ameritan su uso en el contexto actual de la medicina, pero pudieron representar una ayuda terapéutica en su momento.

## ABSTRACT

**Key words:**

history, rheumatic diseases, inflammation, prescriptions, history of medicine.

**Introduction:** the medical prescriptions or historical prescriptions in the territory of New Granada (present-day Colombia) reveal the evolution of disease management given the beneficial effects of administering some type of medicinal agent of plant, animal or mineral origin.

**Objective:** To describe the treatment of rheumatism in the 18th and 19th centuries based on two medical prescriptions of the time based on the contemporary rationale of their physiological interactions.

**Materials and methods:** Documentary search in the Historical Archive of the Octavio Arizmendi Posada Library at Universidad de La Sabana in Colombia, where the prescriptions entitled "Reumatismo" and "Rehuma" were found. Results: Four classes of treatments for rheumatic diseases used in the 18th and 19th centuries and mainly oriented to pain reduction are described. This article presents the physiological basis of these treatments, and how they may or may not have had some calming effect when examining their physiology.

**Conclusions:** These Neogranadian colonial drugs do not deserve their use in the current context of medicine, but they may have represented a therapeutic aid at the time.

## Introducción

Se considera el 12 de octubre de 1492 como la fecha en la que se descubrió el continente americano por parte de los europeos en cabeza de Cristóbal Colón con el financiamiento de los Reyes Católicos de Castilla y Aragón. Tras su arribo se evidenciaron enfermedades reconocidas en el viejo mundo pero totalmente desconocidas para el sistema inmune de la población amerindia, y por ende responsable de miles de muertes, como viruela, sarampión, rubéola,<sup>1,2</sup> y otras enfermedades ya existentes en Europa y América como la tuberculosis, fiebre oroya, tripanosomiasis, leishmaniasis (uta), treponematosiis y afecciones articulares (reumatismo y gota) entre otras, que eran manejadas por agentes medicinales de origen vegetal, animal o mineral<sup>2</sup>.

A partir del siglo XVIII, científicos como José Celestino Mutis (1732-1808), médico y botánico español, promovieron los conocimientos científicos en el Nuevo Reino de Granada. Mutis, desarrolló expediciones botánicas enmarcando a una época referente de la ciencia colombiana caracterizada por el estudio de agentes herbarios con propiedades curativas en ciertas patologías<sup>3</sup>. Progresivamente, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades sería establecido en la región, gracias a la formación de discípulos en el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario (del cual José Celestino Mutis era docente), aunque la formalización de la educación médica neogranadina había tenido un antecedente efímero en la Universidad Javeriana colonial a cargo del catedrático y licenciado Rodrigo Enríquez de Andrade, graduado en la Universidad de Alcalá, cátedra que se suspendió cinco años después de iniciada por falta de público<sup>4</sup>.

Sin embargo, el soporte terapéutico de la medicina colonial neogranadina no se ha estudiado en profundidad. En la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana se conservan más de 100 recetas médicas que datan de los siglos XVIII y XIX, donadas por el Padre Cipriano Rodríguez Santa María. El hallazgo de estos documentos clasificados como recetas médicas ha permitido el estudio de diversas enfermedades y su tratamiento desde el punto de vista histórico.

En la época del descubrimiento de América y en los tiempos de la Colonia, el uso de plantas medicinales era el medio más común para el tratamiento de enfermedades<sup>2</sup>. Incluso hoy día se opta por medicamentos de origen natural en las regiones más apartadas de Colombia, debido a la percepción de seguridad al recurrir a tratamientos naturales, una percepción que muchas veces implica un riesgo mayor que el de un tratamiento médico debido a la ausencia de eficacia y seguridad comprobables. La amapola (*Papaver somniferum*), por ejemplo, es un tipo de planta que desde hace años se ha utilizado como anestésico y analgésico en la medicina tradicional, nombrada su utilización en la literatura como leche de amapola. En la era de la farmacología moderna se han logrado aislar ciertos componentes de esta para desarrollar analgésicos y anestésicos como morfina, codeína, oxycodona, naltrexona entre otros, conservando únicamente los

componentes que tienen el efecto deseado<sup>7,8</sup>.

## Reumatismo, antigua definición de enfermedad

Las enfermedades musculoesqueléticas son un grupo de enfermedades crónicas que impactan negativamente en la calidad de vida consecuente a la discapacidad locomotora, siendo la osteoartritis, artritis reumatoide y gota las de mayor prevalencia en la actualidad<sup>5</sup>. Dioscórides, médico, farmacólogo y botánico de la antigua Grecia acuñó el término reumatismo a las enfermedades articulares, término que se fue generalizando en toda Europa e incluso, en 1642, se publica la obra *The book on rheumatism and back pain*, en donde se propone el reumatismo como enfermedad sistémica<sup>6</sup>. Actualmente sabemos que el reumatismo no hace referencia a una sola enfermedad, y es preciso hablar de enfermedades reumáticas, dado a que el descriptor reumatismo resulta particularmente ambiguo. Las enfermedades reumáticas incluyen diversas patologías que comprometen el sistema musculoesquelético cuya clínica se manifiesta en gran medida con dolor, inflamación y pérdida de la funcionalidad entre otras. Sin embargo, en la actualidad es frecuente que se continúe utilizando el término reumatismo, en especial en ámbitos no médicos.

## Material y métodos

Se procedió a realizar una búsqueda documental en el archivo histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada en la Universidad de La Sabana, en la que se encuentran las recetas «Reumatismo» y «Rheuma». Simultáneamente, se hizo un recorrido histórico de la evolución del tratamiento del reumatismo, y una compilación de las referencias bibliográficas disponibles sobre los componentes o sustancias fitoterapéuticas de la receta en estudio. Para el efecto, se utilizaron bases de datos como Scopus / PubMed / SciELO / Google Académico, sin límite de tiempo y los siguientes términos de búsqueda: *rheumatic diseases, history, pain, Papaver somniferum, Smilax áspera, Glycyrrhiza glabra*.

## Resultados

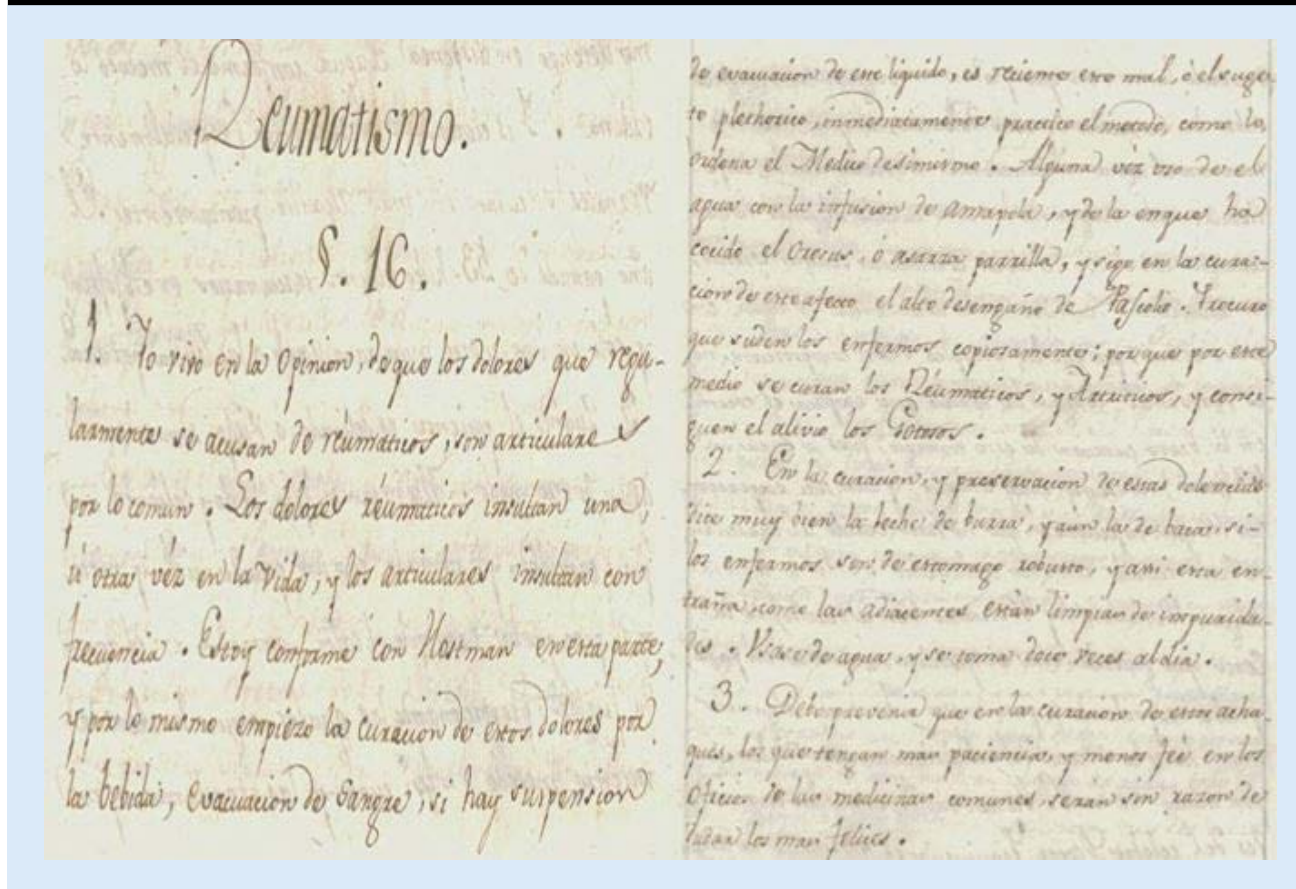
El reumatismo ha sido tratado en la historia con múltiples medicinas, bebedizos y otros descriptores, todos con un mecanismo de acción diferente. A continuación, se expone el texto completo de la prescripción neogranadina colonial:

Reumatismo.

S. 16.

1. Yo vivo en la opinión, de que los dolores que regularmente se acusan de réumáticos, son articulares por lo comun. Los dolores réumáticos insultan una i otra vez en la vida, y los articulares insultan con frecuencia. Estoy conforme con Hostman en esta parte, y por lo mismo empiezo la curacion de estos dolores por las bebidas, evacuacion de sangre, si hay suspension de evacuación de ese líquido, es reciente ese mal, ó el sugeto plethorico, inmediatamente practico el metodo, como lo ordena el medico de simismo. Alguna vez uso de el agua con la infusion de amapola, y de la en que ha

Figura 1. Receta para el Reumatismo en el siglo XIX



Referencias: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, Carpeta 2, 108 - 109 recto. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>

cocido el orosus, o asarza parrilla, y sigo en la curación de este afecto el alto desegaño de Paseolio. Procuo que suden los enfermos copiosamente; porque por este medio se curan los Réumáticos, y Artricitos, y consiguen el alivio los Gotosos.

2. En la curación y preservacion de estas dolencias dice muy bien la leche de burra, y aún la de baca, si los enfermos son de estomago robusto, y assi esta entraña, como las adiacentes están limpias de impuridades. Usase de agua, y se toma doce veces al día.

3. Debo prevenir que en la curación de estos achaques, los que tengan mas paciencia, y menos feé en los oficios de las medicinas comunes, serán sin razon de dudar los mas felices.

De acuerdo con la receta decimonónica hallada en el Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santa María (Figura 1), los dolores catalogados como reumáticos suelen ser de origen articular. El autor menciona el uso de una infusión de amapola, orozuz y la zarzaparrilla en agua como tratamiento, aclarando la necesidad de inducir diaforesis para lograr buenos resultados para reumáticos, enfermos de artritis y de gota.

El texto completo de la segunda prescripción dice así:

Rehumas.

Quando están fixas sobre algun queso, es muí alabado, el aplicarles el sebo en q se haiga eruido el polvo de comínos, y abrigar

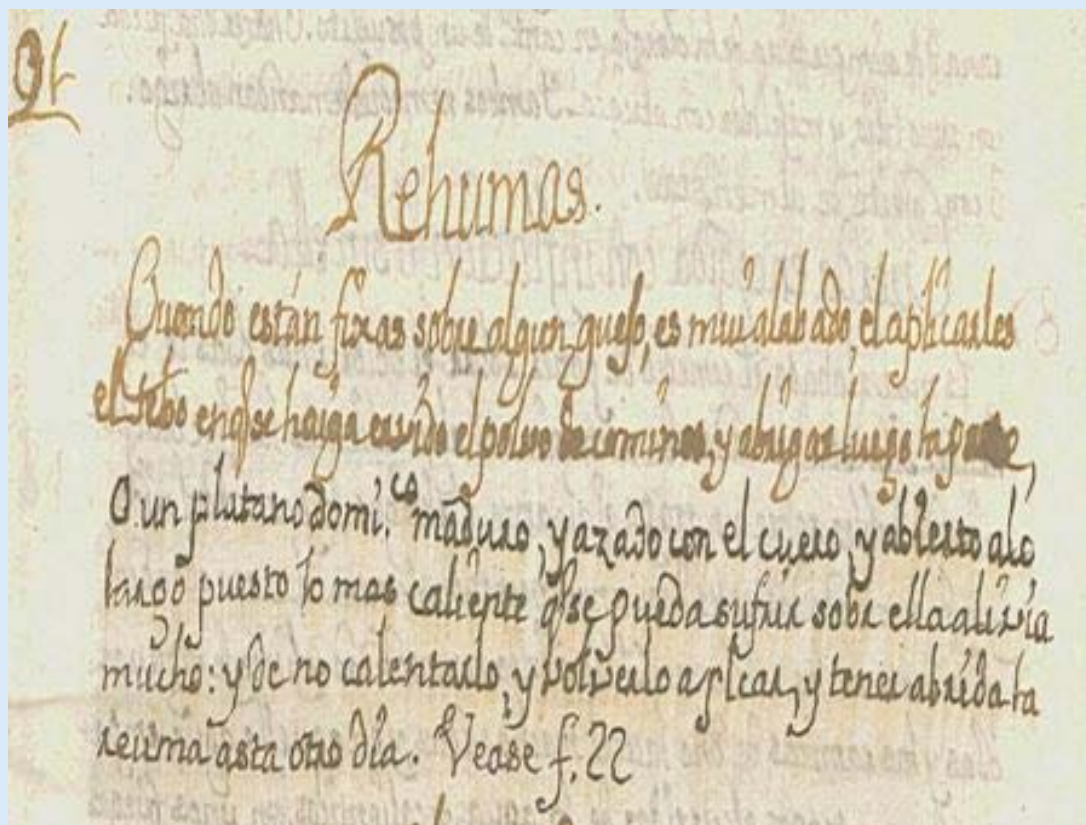
luego la parte, o un platano domi.co maduro, y azado con el cuero, y abierto alo largo puesto lo mas caliente q se puede sufrir sobre ella alivia mucho: y de no calentarlo, y volverlo aplicar, y tener abierta la reuma asta otro día. Vease F.22.

La segunda receta asociada a los reumatismos bajo el título de "Rehuma" (Figura 2), eventualmente redactada en el siglo XVIII en razón a su paleografía, propone la aplicación del sebo donde se cocina el polvo de cominos, y posteriormente abrigar y cubrir con plátano dominico en la medida de que este se encuentre asado y lo más caliente posible manteniendo la articulación o la "reuma" abierta hasta el día siguiente.

#### Discusión de los fitocomponentes de la primera receta

**Amapola (*Papaver somniferum*):** La primera receta muestra una amplia gama de métodos de tratamiento de las enfermedades reumáticas. Las infusiones de amapola constituyen opioides muy fuertes. El opio fue aislado en 1803 por Sertürner de la planta conocida como la "adormidera", *Papaver somniferum*. De este compuesto se derivan la oxicodeona y la morfina, cuyo mecanismo de acción se da al unirse a receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ) o MOP (Mu Opioid Peptide), Re-

Figura 2. Receta para los Rehumas en el siglo XVIII



Referencias: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, Carpeta 2, 83 recto. Disponible en: <https://intelectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>

ceptores  $\kappa$  (Kappa) o KOP (Kappa Opioid Peptide) y Receptores  $\delta$  (delta) o DOP (Delta Opioid Peptide) produce analgesia espinal y supraespinal<sup>9</sup>. La estimulación de estos receptores opiáceos tiene efecto analgésico y puede además causar reacciones adversas que van desde el estreñimiento hasta la depresión respiratoria, por lo cual su prescripción debe realizarse por personal médico<sup>10</sup>.

**Orozuz (Glycyrrhiza glabra):** La glicirricina (ácido glicirricico o ácido glicirricínico o GA) es el principal componente de sabor dulce de la raíz de Glycyrrhiza glabra (regaliz u orozuz). Los resultados de un estudio mostraron que el tratamiento con GA provocó la inhibición de ciclooxigenasa-2 (Cox-2) y por tanto la inhibición de la liberación de prostaglandina E2 mediada por Cox-2 en los macrófagos infectados con Leishmania donovani<sup>11</sup>. Ello contribuye a las propiedades antiinflamatorias y analgésicas que se le atribuyen, pudiendo tener efectos benéficos en enfermedades reumáticas. En 1950 se propuso el ácido glycirrhetínico o glycirrhetina como tratamiento de la artritis reumatoide, los resultados mostraron que éste no inhibía la síntesis de prostaglandinas sino que más bien dificultaba la migración de células inflamatorias al sitio de inflamación. Se ha propuesto también que uno de los mecanismos de acción tiene que ver con la acción de la antitrombina<sup>12</sup>.

Extractos de regaliz han sido utilizados para alteraciones inflamatorias de la piel de manera tópica, y para úlceras gástricas y duodenales. No obstante, algunos pacientes desarrollaron efectos adversos como hipertensión, edema e hipocalemia lo que reafirma el hecho de que es difícil utilizar un producto en bruto sin esperar efectos no deseables<sup>12</sup>. Se ha intentado reducir esos efectos no deseados con el extracto desglycyrrhizinado de regaliz (DGL por sus siglas en ingles de deglycyrrhized licorice)<sup>13</sup>. Aún son impredecibles y peligrosos sus usos medicinales y no podrían reemplazar las terapias propuestas para el tratamiento de las enfermedades reumáticas en ninguna circunstancia.

**Zarzaparrilla (Smilax áspera):** La zarzaparrilla (Smilax áspera) comprende el grupo de plantas del género de las Smilax. En la actualidad se conocen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y apoptóticas<sup>14</sup>, además de conocerse una elevada actividad antiartrítica en ratones<sup>15</sup>. Por otro lado, la planta Smilax canariensis posee propiedades analgésica y antiinflamatorias a nivel periférico en modelo animal<sup>16,17</sup>. A simple vista, estos efectos podrían tenerse en cuenta en el tratamiento de síntomas agregados a las enfermedades de origen reumatológico como el edema y la inflamación, no obstante, estos efectos demostraron ser por mucho, menores a los medicamentos actuales de como los AINES entre

otros, de manera que habría que utilizar dosis demasiado altas y que posiblemente puedan llegar a tener efectos tóxicos o no deseables. Otros estudios compararon la efectividad de otra especie del género *Smilax*, en este caso *Smilax glabra* Roxb en particular su fracción rica en flavonoide obtenida de rizomas, (flavonoid-rich fraction of *Smilax glabra* Roxb o SGF). El estudio se realizó dando tratamiento a ratas con gota a un grupo con la hierba en cuestión y al otro con alopurinol, tratamiento actual de primera línea, ambos por vía oral. Se evidenció que la SGF disminuye el estrés oxidativo a nivel renal, inhibe la expresión de factores de inflamación como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), COX-2, factor de crecimiento de fibroblastos y disminuye la producción de ácido úrico y promueve su excreción, el efecto es menor al alopurinol<sup>18</sup>, por tanto, no podría considerarse una posibilidad terapéutica sino una ayuda en caso de que sea desarrollada farmacéuticamente. Otros estudios con otras especies de *Smilax* han reafirmado su efecto antioxidante mediante la eliminación de especies reactivas de oxígeno (EROs) y previniendo su propagación<sup>19</sup>.

### Discusión de los fitocomponentes de la segunda receta

Al explorar las eventuales bases moleculares de la segunda receta se puede postular que el alivio temporal estaba dado por la compresa de calor proporcionada por los emplastos de cáscara de plátano dominico. Investigaciones han reportado que la estimulación al receptor de calor, conocido como TRPV1, en efecto puede bloquear los diversos receptores de dolor, proporcionando cierto alivio<sup>20</sup>. La terapia con calor ha sido utilizada en rehabilitación con el objetivo de reducir el dolor y la rigidez, relajando los músculos y mejorando el flujo sanguíneo en el lugar expuesto, sin embargo, se ha visto que esta terapia puede tener efectos no deseables como empeorar la inflamación y el edema. La termoterapia representa una terapia no invasiva y de utilidad más bien muscular que osteoarticular, en el tratamiento de la osteoartritis (OA) la termoterapia ha demostrado utilidad clínica en la movilidad extensora de la rodilla y el cuádriceps, pero no de la flexión<sup>21</sup>. Esta terapia no se exime de la posibilidad de obtener efectos no deseados como quemaduras ya sea por congelación o por calor ante su mal uso. En la actualidad se conoce que la administración complementaria de calor mejora el manejo del dolor crónico<sup>22</sup>, pero la evidencia es débil y contradictoria<sup>23</sup>.

### Manejo con un enfoque netamente sintomático

Este escrito apunta a hacer notar que la medicina tiene puestas sus raíces desde épocas muy antiguas, claro está con menos efectividad, menos conocimiento de lo que se hacía. El dolor es un síntoma muy importante y algunos lo consideran junto con el pulso, la respiración, la temperatura y la tensión arterial, un quinto signo vital. Dados los fundamentos farmacológicos descritos, todo aquello empleado en ambas recetas coloniales contribuyó a mejorar la calidad

de vida de la población neogranadina pero con un enfoque netamente paliativo.

El desarrollo en investigación clínica y molecular ha permitido descubrir terapias efectivas y seguras, así como comprender que, si bien el dolor es un síntoma alarmante tanto para pacientes como para el personal de salud, es la implementación de terapias que modifiquen el curso de las enfermedades lo que realmente garantiza la mejoría y recuperación del paciente. Las enfermedades musculoesqueléticas son un buen modelo pues el tratamiento fue durante muchos años predominantemente sintomático. Para el caso de la artritis reumatoide, por ejemplo, hasta hace 30 años la primera línea de tratamiento eran los AINES y esteroides, reflejando un abordaje eminentemente sintomático, pero no modificador del curso natural de la enfermedad lo que llevaba a una alta tasa de discapacidad. En las últimas décadas el mejor conocimiento de la enfermedad ha promovido un gran desarrollo farmacológico y una mejoría innegable en los resultados en la salud de los pacientes, en la actualidad el objetivo terapéutico está orientado a la remisión de la enfermedad, es decir un estado libre de actividad inflamatoria y por tanto de síntomas y de destrucción articular y discapacidad<sup>24</sup>.

### Conclusiones

Retomar estas antiguas recetas permite hacer un recorrido de las bases terapéuticas de diversas enfermedades, desde la utilización de productos en bruto, como son semillas, rizomas, hojas y tallos, hasta desarrollar toda una industria farmacéutica que apuntan a mejorar la efectividad de principios activos y la disminución de efectos secundarios.

De acuerdo con las recetas estudiadas, y bajo la revisión del mecanismo de acción del tratamiento propuesto por las mismas a la luz de los conocimientos sobre la enfermedad en el siglo XXI, se puede concluir que dichos tratamientos permitían ofrecer alivio sintomático ya que cuentan con bases fisiológicas y moleculares que explican su utilización y permiten familiarizarlas con algunos tratamientos actuales. No obstante, estas recetas no pueden ser consideradas hoy como métodos de tratamiento vigentes, en razón a su incierta posología y composición relativamente específica.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a las instituciones universitarias que apoyaron la presente investigación, así como al padre Cipriano Rodríguez Santamaría por la donación de las respectivas recetas médicas y hacer posible la investigación a partir de estas. A Marcela Revollo Rueda y Manuel María Mosquera por su colaboración en el archivo histórico de la Universidad de La Sabana, y a la Corporación para Investigaciones Biológicas por sus aportes al campo de la medicina que se enfoca en las enfermedades reumáticas.

### Conflicto de interés: Ninguno

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Cáceres Uriel. La implantación de la viruela en los Andes, la historia de un holocausto. Rev. perú. med. exp. salud pública . 2003 Mar ; 20( 1 ): 41-50.
2. Rodríguez Cuenca, J.V. Las enfermedades en las condiciones de vida prehispánica de Colombia. 1a Ed. Bogotá. Guadalupe. 2006.
3. Banrepcultural | La real Expedición Botánica [Internet]. Bogota D.C. - Colombia: Santiago Díaz Piedrahita; [citado 2019 Jun 8]. Disponible en: <http://www.banrepcultural.org/biblioteca-virtual/credencial-historia/numero-240/la-real-expedicion-botanica>.
4. Pontificia Universidad Javeriana | Reseña histórica. Disponible en: <https://www.javeriana.edu.co/institucional/resena-historica>.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. Lancet. 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
6. Iglesias-Gamarra Antonio, Quintana Gerardo, Restrepo Suárez José Félix. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología Inicios de las palabras reuma, artritis reumatoide, artritis juvenil, gota y espondilitis anquilosante. Rev Colomb Reumatol. 2006 Mar; 13( 1 ): 21-47.
7. Guo L, Winzer T, Yang X, et al. The opium poppy genome and morphinan production. Science. 2018;362(6412):343-347. doi:10.1126/science.aat4096.
8. Beaudoin GA, Facchini PJ. Benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy. Planta. 2014;240(1):19-32. doi:10.1007/s00425-014-2056-8.
9. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. Neuropsychopharmacology. 2018;43(13):2514-2520. doi:10.1038/s41386-018-0225-3.
10. Kim B, Nolan S, Beaulieu T, Shalansky S, Ti L. Inappropriate opioid prescribing practices: A narrative review. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(16):1231-1237. doi:10.1093/ajhp/zzz092.
11. Bhattacharjee S, Bhattacharjee A, Majumder S, Majumdar SB, Majumdar S. Glycyrrhizic acid suppresses Cox-2-mediated anti-inflammatory responses during Leishmania donovani infection. J Antimicrob Chemother. 2012;67(8):1905-1914. doi:10.1093/jac/dks159.
12. Dastagir G, Rizvi MA. Review - Glycyrrhiza glabra L. (Licorice). Pak J Pharm Sci. 2016;29(5):1727-1733.
13. D'Imperio N, Giuliani Piccari G, Sarti F, et al. Double-blind trial in duodenal and gastric ulcers. Cimetidine and deglycyrrhizinized licorice. Acta Gastroenterol Belg. 1978;41(7-8):427-434.
14. Amira S, Dade M, Schinella G, Ríos JL. Anti-inflammatory, anti-oxidant, and apoptotic activities of four plant species used in folk medicine in the Mediterranean basin. Pak J Pharm Sci. 2012;25(1):65-72.
15. Uría R. Evaluación de la actividad de cinco especies vegetales tradicionales sobre artritis experimental inducida Xanthium spinosum ;Verbena officinalis; Sambucus peruviana; Urtica urens ; Smilax aspera. Repositorio institucional UMSA. 2005. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/3547/T-1718.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
16. Dévora, S. , Abdala, S. and Martín-Herrera, D. (2015) Peripheral Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Smilax canariensis in an Animal Model. Pharmacology & Pharmacy, 6, 391-400. doi: 10.4236/pp.2015.68040.
17. Fawzy AA, Vishwanath BS, Franson RC. Inhibition of human non-pancreatic phospholipases A2 by retinoids and flavonoids. Mechanism of action. Agents Actions. 1988;25(3-4):394-400. doi:10.1007/BF01965048.
18. Wang S, Fang Y, Yu X, Guo L, Zhang X, Xia D. The flavonoid-rich fraction from rhizomes of Smilax glabra Roxb. ameliorates renal oxidative stress and inflammation in uric acid nephropathy rats through promoting uric acid excretion. Biomed Pharmacother. 2019;111:162-168. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.050.
19. Lee SE, Ju EM, Kim JH. Free radical scavenging and antioxidant enzyme fortifying activities of extracts from Smilax china root. Exp Mol Med. 2001;33(4):263-268. doi:10.1038/emmm.2001.43.
20. Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. Pain. 2018;159(4):699-711. doi:10.1097/j.pain.0000000000001132.
21. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(4):CD004522. doi:10.1002/14651858.CD004522.
22. Petrofsky JS, Laymon M, Alshammari F, Khawailed IA, Lee H. Use of low level of continuous heat and Ibuprofen as an adjunct to physical therapy improves pain relief, range of motion and the compliance for home exercise in patients with nonspecific neck pain: A randomized controlled trial. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017;30(4):889-896. doi:10.3233/BMR-160577.
23. French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. A Cochrane review of superficial heat or cold for low back pain. Spine (Phila Pa 1976). 2006;31(9):998-1006. doi:10.1097/01.brs.0000214881.10814.64.
24. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis [published correction appears in Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):399]. Ann Rheum Dis. 2010;69(11):1898-1906. doi:10.1136/ard.2010.134684.