



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO.  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD.  
ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA.**

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE  
*Geranium bellum* EN EL MODELO DE DOLOR,  
INDUCIDO POR ÁCIDO ACÉTICO EN RATÓN”**

Tesis que Para Obtener el Grado de

Licenciado en Farmacia

Presenta:

**P.L.F. Altamirano Baez Diana Andrea.**

**DIRECTORES DE TESIS**

**Dra. Claudia Velázquez González.**

**Dra. Raquel Cariño Cortes.**

**Dra. Mirandeli Bautista Ávila.**

**M en Q Juan Antonio Gayosso de Lucio.**



Pachuca Hgo.; 2010

---

---



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias de la Salud

Área Académica de Farmacia



Oficio No. 006/2010

**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN**

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO  
DIRECTOR DE CONTROL ESCOLAR DE LA UAEH  
P R E S E N T E

Por este conducto, le informo que el Jurado asignado a la Pasante de la Licenciatura en Farmacia **Diana Andrea Altamirano Baez** con número de cuenta 122353, quien presenta el trabajo de tesis denominado **"Evaluación del efecto analgésico de *Geranium bellucum* en el modelo de dolor, inducido por el ácido acético en ratón"**, después de revisar el documento preliminar, ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

	Nombre	Firma
Presidente	MSP. Josefina Reynoso Vázquez	
1er Vocal	M. en C. Juan Antonio Gayosso De Lucio	
2o Vocal	Dra. Raquel Cariño Cortés	
3er Vocal	M. en C. Georgina Almaguer Vargas	
Secretario	Dra. Minarda De la O Arciniega	
1er Suplente	Dra. Mirandeli Bautista Ávila	
2o Suplente	Dra. Claudia Velázquez González	

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"  
PACHUCA DE SOTO, HGO. A 7 DE MAYO DE 2010

CD. JOSÉ LUIS ANTÓN DE LA CONCHA  
DIRECTOR DEL ICsa

MSP. JOSEFINA REYNOSO VÁZQUEZ  
JEFA DEL ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA





**Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo**  
**Instituto de Ciencias de la Salud**  
**Área Académica de Farmacia**



Oficio No. 006/2010

**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN**

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO  
 DIRECTOR DE CONTROL ESCOLAR DE LA UAEH  
 P R E S E N T E

Por este conducto, le informo que el Jurado asignado a la Pasante de la Licenciatura en Farmacia **Diana Andrea Altamirano Baez** con número de cuenta 122353, quien presenta el trabajo de tesis denominado **"Evaluación del efecto analgésico de *Geranium bellum* en el modelo de dolor, inducido por el ácido acético en ratón"**, después de revisar el documento preliminar, ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

	Nombre	Firma
Presidente	MSP. Josefina Reynoso Vázquez	
1er Vocal	M. en C. Juan Antonio Gayosso De Lucio	
2o Vocal	Dra. Raquel Cariño Cortés	
3er Vocal	M. en C. Georgina Almaguer Vargas	
Secretario	Dra. Minarda De la O Arciniega	
1er Suplente	Dra. Mirandeli Bautista Ávila	
2o Suplente	Dra. Claudia Velázquez González	

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
 "AMOR, ORDEN Y PROGRESO"  
 PACHUCA DE SOTO, HGO. A 7 DE MAYO DE 2010

\_\_\_\_\_  
 CD. JOSÉ LUIS ANTON DE LA CONCHA  
 DIRECTOR DEL IC Sa



\_\_\_\_\_  
 MSP. JOSEFINA REYNOSO VÁZQUEZ  
 JEFA DEL ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA

Podemos creer que todo lo que la vida nos ofrecerá mañana es repetir lo que hicimos ayer y hoy. Pero, si prestamos atención, percibiremos que ningún día es igual a otro. Cada mañana trae una bendición escondida; una bendición que solo sirve para este día y que no puede guardarse o desaprovecharse. Si no usamos este milagro hoy, se perderá. Este milagro está en los detalles de lo cotidiano; es preciso vivir cada minuto porque allí encontramos la salida de nuestras confusiones, la alegría de nuestros buenos momentos, la pista correcta para la decisión que ha de ser tomada. No podemos dejar nunca que cada día parezca igual al anterior porque todos los días son diferentes. Presta atención a todos los momentos, porque la oportunidad, el "instante mágico", está a nuestro alcance

*Paulo Coelho*



## AGRADECIMIENTOS

### A mis asesores:

Dra. Claudia Velázquez González,  
Dra. Raquel Carriño Cortes,  
Dra. Mirandelí Bautista Ávila,  
Dr. Juan Antonio Gayosso De Lucio.

Quiero expresar mi gratitud por la oportunidad de trabajar con cada uno de ustedes, sin que yo se los pudiese en primera estancia; las palabras son cortas para agradecer la oportunidad no sólo por su calidad científica, sino también por su calidad humana.

Estoy muy orgullosa de haber realizado esta Tesis bajo la dirección de grandes personas.

### A mis profesores:

Por los conocimientos y consejos que me han forjado como persona y profesionista.

### A:

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el área de farmacia, oncología, enseñanza, almacén y a los pacientes con los que conviví por el apoyo brindado en mi servicio social.

Las Farmacias Universitarias en especial a Vidal, Dora Edith, Barbará, Enrique, Ale y Gustavo; por la amistad y conocimiento que adquirí junto a cada uno.

El jurado:

M.S.P. Josefina Reynoso

Dra. Minarda De La O

M. en C. Georgina Almager

Todos los ratoncillos que participaron, aunque involuntariamente en el desarrollo de este trabajo de investigación. Sin ellos no habría sido posible la realización de la Tesis.

## DEDICATORIA

Gracias a DIOS por crearme e iluminar mi camino en cada momento.

A:

† José María Baez López (papito) por enseñarme la importancia del trabajo, la honradez y rectitud.

† Carlos F. Baez García por demostrarme que solo el trabajo bien realizado y la dedicación es la mejor carta de presentación.

† Claudia Flores Altamirano por demostrarme que la vida se debe de vivir con entusiasmo y disfrutarla en cada instante.

† Luis Alberto Nava por tu amistad y tus consejos.

En este largo camino su presencia ilumino mi vida, me brindo grandes enseñanzas y su partida dejó un gran vacío en mi alma, este trabajo es para ustedes; en todas las

noches de desvelo les pedí que me dieran la fortaleza de seguir adelante los amo y los extraño.

A mis padres:

Fernando (papí) por no soltar mi mano en el peor momento de mi vida, Geno (mami) no pude tener un mejor ángel de la guarda, me envolviste con tus brazos en los

momentos en el que más te necesite. Los dos han sido mis mejores ejemplos de vida, por su confianza y esfuerzo que han realizado para que yo pudiera llegar hasta aquí. Los amo.

### A mis hermanos:

*M*iguel, Fernando y Sergio por nuestra niñez y por estar siempre ahí. Los quiero.

### A mis hermanos por convicción:

*J*ulieta, Jheny, Guillermo y Adán por estar en los momentos en que se necesitan y demostrarme la importancia y privilegio de ese lado bueno de la vida....la amistad.

### A mi familia:

*M*is abuelitas, Jovita y Ofelia; a mis tíos Teresa, Domíngua, Mario, Luisa, Octavio, Maribel, Romy a mis primos Antonio, Alejandra, Miguel, Rubén, Mario, Alison,

Marycarmen, Mariana, Diana y sobrinos Christopher, Antonio, Daniel, Arturo y Miguel,

por todo el apoyo que siempre me han demostrado.

### A:

*T*odas las personas que he conocido, optimistas y pesimistas; a las primeras gracias por enseñarme los caminos abiertos; a las segundas por mostrarme por dónde no debo ir.

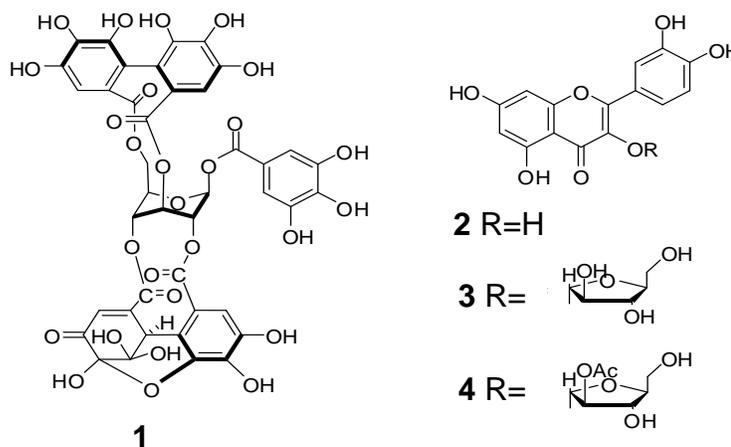
### Dedicatoria y agradecimiento especial:

*A*l Dr. Alfredo Téllez Valencia por los mejores consejos, millones de regaños, levantarme el ánimo, apoyo incondicional, amistad invaluable y la importancia de tener metas, sueños, objetivos en la vida y creer en mí, aunque a mí se me olvidara. Sé que estaría orgulloso por lo que he logrado.

## I. RESUMEN

El extracto crudo de *Geranium bellum* presentó a dosis de 300 mg/kg una actividad similar a la indometacina en 50 mg/kg y el ácido acetilsalicílico 200 mg/kg, por lo que se procedió a su fraccionamiento obteniendo como fracciones mayoritarias taninos y flavonoides. De estas fracciones se aislaron los compuestos: geraniina (1), quercetina (2), avicularina (3) y un derivado acilado de quercetina (4). La actividad antinociceptiva de las fracciones fue mayor a la de los controles de indometacina y ácido acetilsalicílico, por ello se realizó la evaluación con algunos compuestos puros dando como resultado que la geraniina (1) demostró actividad moderada, mientras que quercetina (2) fue la más activa ya que presentó la misma actividad que la indometacina y el ácido acetilsalicílico, evaluada a dosis menores, por lo que fue más potente con respecto a la geraniina (1).

Esto sugiere la conveniencia de estudiar estos efectos con otros modelos de nocicepción a nivel central y periférica, así como dilucidar su mecanismo de acción *in vivo*.



## ÍNDICE

I. RESUMEN	
II. INTRODUCCIÓN	1
III. ANTECEDENTES	3
3.1 DOLOR	3
3.2 DIMENSIONES DEL DOLOR	5
3.3 CLASIFICACIÓN DE DOLOR	8
3.4 VÍAS DEL DOLOR	8
3.5 NOCICEPTORES	9
3.6 MECANISMO DEL DOLOR	13
3.7 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR	15
3.8 IMPORTANCIA DE LA MEDICINA TRADICIONAL EN MÉXICO	19
3.9 DESCRIPCIÓN DE LOS GERANIOS	24
3.10 ACTIVIDADES Y COMPUESTOS DEL <i>Geranium</i>	25
3.11 <i>Geranium bellum</i> Rose	28
3.12 FLAVONOIDES Y TANINOS	30
IV. JUSTIFICACIÓN	34
V. HIPÓTESIS	35
VI. OBJETIVOS	36
6.1 GENERAL	36
6.2 ESPECÍFICOS	36
VII. METODOLOGÍA	37
7.1 OBTENCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL MATERIAL VEGETAL	37
7.2 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO CRUDO	37
7.3 FRACCIONAMIENTO DEL EXTRACTO CRUDO	37
7.4 EVALUACIÓN ANALGÉSICA	38
7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
VIII. RESULTADOS	41

8.1 IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS	41
8.2 ACCIÓN ANTINOCICEPTIVA	45
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	55
X. CONCLUSIONES	58
XI. PERSPECTIVA	59
XII. BIBLIOGRAFÍA	60
XIII. ANEXOS	69

## ABREVIATURAS

<b>A-54a</b>	línea celular humana de pulmón (carcinoma)
<b>ADN</b>	ácido desoxiribonucleico
<b>AINES</b>	antiinflamatorios no esteroideos
<b>ASA</b>	ácido acetilsalicílico
<b>A<math>\delta</math></b>	fibra
<b>BCO</b>	blanco
<b>C</b>	fibra
<b>CCK -8</b>	colecistocinina
<b>CI<sub>50</sub></b>	concentración inhibitoria 50
<b>CO</b>	monóxido de carbono
<b>COX</b>	ciclooxigenasa
<b>DE<sub>50</sub></b>	dosis efectiva 50
<b>DL<sub>50</sub></b>	dosis letal 50
<b>E GB</b>	extracto de <i>Geranium bellum</i>
<b>FeCl<sub>3</sub></b>	cloruro ferrico
<b>GABA</b>	ácido gamma amino butírico
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	ácido sulfúrico
<b>HCT-8</b>	línea celular humana de adenocarcinoma
<b>HMC-1</b>	línea celular humana derivadas de leucemia
<b>i.p</b>	intraperitoneal
<b>IASP</b>	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
<b>IND</b>	indometacina
<b>IR</b>	infrarrojo
<b>L<sub>s</sub> 174t</b>	línea celular cancerígena de colon

## ABREVIATURAS (Continuación)

<b>MeOH</b>	Alcohol metílico
<b>PRGC</b>	péptido relacionado con el gen de calcitonina
<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>TE-671</b>	línea celular en modelos de meduloblastoma
<b>UAEH</b>	Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
<b>UV</b>	ultravioleta
<b><math>\alpha</math></b>	alfa
<b><math>\beta</math></b>	beta
<b><math>\gamma</math></b>	gama
<b>18 KDa</b>	kilodaltones
<b>5HT</b>	5 hidroxitriptamina

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Fármacos utilizados en el tratamiento del dolor	19
<b>Tabla 2.</b> Plantas medicinales utilizadas para el tratamiento del dolor en el estado de Hidalgo	22
<b>Tabla 3.</b> Evaluación antinociceptiva del extracto de <i>Geranium bellum</i> mediante la prueba de ácido acético	47

### FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Vía del dolor: niveles de modulación	17
<b>Figura 2.</b> Transmisión del dolor desde el nivel periférico y medular	17
<b>Figura 3.</b> <i>Geranium Rozanne</i>	25
<b>Figura 4.</b> <i>Pelargonium grandiflorum</i>	26
<b>Figura 5.</b> <i>Geranium bellum</i> Rose	30
<b>Figura 6.</b> Estructura de los flavonoides	33
<b>Figura 7.</b> Estructura general de los taninos	34
<b>Figura 8.</b> Constricción abdominal inducido por ácido acético	40
<b>Figura 9.</b> Cromatografía de placa fina	44
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H. (400 MHz) de geraniina ( <b>1</b> ) en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> :D <sub>2</sub> O (9:1)	62
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de avicularina ( <b>17</b> ) en CD <sub>3</sub> OD	63
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) de quercetina ( <b>3</b> ) en CDCl <sub>3</sub> y DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	64
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) del 3-O-(2"-O- acetil) arabinofuranósido de quercetina ( <b>8</b> ) en CD <sub>3</sub> OD	65

## LISTA DE GRÁFICAS Y ESQUEMAS

### GRÁFICAS

<b>Gráfica 1.</b> Actividad antinociceptiva del extracto de <i>Geranium bellum</i>	52
<b>Gráfica 2.</b> Actividad antinociceptiva de la fracción tanino	52
<b>Gráfica 3.</b> Actividad antinociceptiva de la fracción flavonoide	53
<b>Gráfica 4.</b> Actividad antinociceptiva de la geraniina (1)	54
<b>Gráfica 5.</b> Actividad antinociceptiva de quercetina (3)	55

### ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Aislamiento de compuestos activos del extracto de <i>Geranium bellum</i>	45
--	----

## II. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el dolor es una de las causas más frecuente de consulta médica (Puebla, 2005). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha definido al dolor como “una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño” (IASP, 1986).

El dolor supone un importante problema para muchos de los pacientes hospitalizados a veces por su patología de base, pero también por la gran variedad de técnicas diagnósticas y terapéuticas a las que se les somete. Sin embargo, durante años se ha tratado el dolor de forma insuficiente (Muriel, 1994), entre otras causas por miedo a los posibles efectos secundarios de los fármacos, como depresión respiratoria o inestabilidad cardiovascular, que pueden ser inducidas por opiáceos (Charles, 2008). Hace poco tiempo que se le está prestando una mayor atención al tratamiento del dolor, por razones humanitarias, para mejorar el confort y la calidad de vida del enfermo, además porque se ha comprobado que las respuestas neuroendocrinas, metabólicas y emocionales que se originan en el organismo como consecuencia del estrés que produce una situación dolorosa, resultan perjudiciales para la propia recuperación del paciente y empeoran en muchas ocasiones su estado general (Muriel, 1994).

Hoy en día se dispone de una amplia variedad de técnicas y fármacos analgésicos que son utilizados en la vida cotidiana para contrarrestar el dolor (Muriel, 1994). Los cuales producen dependencia, reacciones adversas como hipotensión, taquicardia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, síndrome de Reye,

discrasia sanguínea (Charles, 2008), entre otras. En años recientes, se ha dado una considerable atención al estudio de nuevos fármacos obtenidos de fuentes naturales con actividad analgésica para atenuar o controlar el dolor, que idealmente estén libres de reacciones adversas.

En este sentido las plantas medicinales constituyen un importante recurso, pues una buena parte de la población hace uso de ellas, además de que cerca del 55 % de los medicamentos disponibles han sido producidos a partir de productos naturales (Newman, 2008). Dentro de este estudio se evaluó el efecto analgésico de las partes aéreas de *Geranium bellum*, el cual no había sido estudiado desde el punto de vista farmacológico, solamente se han realizado estudios fitoquímicos a dicha planta.

### III. ANTECEDENTES

#### 3.1. DOLOR

El dolor es una sensación difícil de definir por su especificidad y variabilidad. Cada persona podría definirlo de una manera diferente. De hecho, en situaciones de igual intensidad traumática, la reacción dolorosa varía de un individuo a otro (Coghill, 2003). Además, en una misma persona, la percepción del dolor puede variar según la naturaleza del trauma, la recuperación y las circunstancias en que se produce el origen de la sensación (Sandkuhler, 2000; Klein, 2004). Aunando criterios, el dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular potencial o real, o descrita en términos de dicho daño” (IASP, 1986).

Sin embargo, el dolor es igualmente una sensación esencial para la supervivencia y sin experiencia del dolor no puede haber reflejo protector, ni miedos, ni prevención de riesgos. Desde este punto de vista, el desarrollo de un sistema nervioso plástico, capaz de reaccionar ante estímulos nocivos y detectar, recordar, adaptarse o huir del peligro, pudo ser consecuencia de esta naturaleza del dolor como sistema de alarma (Woolf, 2000). Finalmente, el dolor es también un problema físico, psicológico y social, que puede afectar el desenvolvimiento y conducta normal de un individuo. Este componente tan negativo es el que nos impulsa a luchar contra él, en busca de tratamientos eficaces e inocuos.

Para entender la existencia de varios tipos de dolor es necesario precisar cuatro categorías que están relacionadas estrechamente: nocicepción, dolor, sufrimiento y conductas de dolor.

### **Nocicepción**

Se refiere a los fenómenos biológicos desencadenados por la acción de los estímulos nocivos sobre el organismo, antes de que esa información sea conciente. Aquí se incluyen aspectos como la actividad de los nociceptores, la transmisión de potenciales de acción, el funcionamiento de las diferentes sinapsis a lo largo de las vías ascendentes, etc. Debe tenerse presente que no siempre la nocicepción da lugar a la percepción de dolor.

### **Dolor**

Como ya se mencionó, es la percepción que el sujeto experimenta, con todos sus componentes sensoriales, emocionales y discriminativos. El dolor habitualmente es el resultado de una actividad nociceptiva, pero puede haber casos de dolor sin nocicepción, es decir, sin la presencia de una lesión o de un estímulo nocivo.

### **Sufrimiento**

Es una reacción afectiva negativa inducida por varios estados psicológicos como dolor, miedo, ansiedad y estrés. No todo sufrimiento es causado por dolor, pero en medicina frecuentemente describimos el sufrimiento como dolor. Las

**conductas de dolor** surgen como consecuencia del dolor y del sufrimiento y son aquellas cosas que el paciente hace o deja de hacer cuando hay una lesión tisular, por ejemplo, gritar, llorar, solicitar incapacidad, etc. Estas conductas de dolor junto con la historia clínica y el examen físico permiten precisar la existencia de nocicepción, dolor y sufrimiento (Moreno, 2004).

### 3.2 DIMENSIONES DEL DOLOR

El dolor es una percepción que posee varias dimensiones: duración, intensidad, localización, cualidad y afecto como lo menciona Moreno en 2004

#### **Duración**

Es el tiempo durante el cual se percibe el dolor. Este puede ser continuo o intermitente y en la mayoría de los casos, la duración está relacionada directamente con la nocicepción. Se ha convenido en denominar al dolor, de acuerdo con su duración, como **agudo** y **crónico**.

➤ **Dolor agudo**

Es la señal de alarma del organismo agredido y una vez ha cumplido su misión se transforma en algo inútil y destructivo, si no es aliviado produce una serie de efectos indeseables, como consecuencia de la llegada del estímulo doloroso a distintos niveles del SNC. Su duración es corta. El dolor superficial y profundo es transmitido por nervios somáticos (fibras  $\alpha$ ,  $\beta$

y  $\gamma$ ), mientras que el visceral lo es por fibras  $\alpha$  y  $\gamma$  que acompañan a las vías simpáticas, parasimpáticas y nervio frénico (López, 1995).

➤ **Dolor Crónico**

Es el dolor que ha tenido una duración mayor de tres meses, en forma continua o intermitente. Generalmente es un dolor con características patológicas, que puede persistir aún después de la curación de la lesión. Los pacientes no muestran cambios vegetativos y presentan signos y síntomas depresivos que empeoran el cuadro clínico.

El interrogatorio y el examen clínico de los pacientes aporta pocos elementos útiles para el diagnóstico y el tratamiento, y un alto porcentaje de ellos queda sin curación, a pesar del tratamiento (López, 1995)

### **Intensidad**

Es la magnitud del dolor percibido. La intensidad no depende solamente de la nocicepción. En ella influyen, como se mencionó atrás, otros factores de orden psicológico, social y cultural. Si bien la intensidad del dolor son las escalas numéricas o la análoga visual (VAS). En esta última, la intensidad del dolor es determinada por el mismo paciente sobre una línea recta cuyos dos extremos están marcados 0 y 10. El número 0 indica ausencia del dolor, y 10 se refiere al dolor más intenso que el sujeto pueda imaginar.

## Localización

Se refiere al lugar del cuerpo donde el dolor es percibido. Debido a la Ley de la Proyección, el dolor originado por estímulos nocivos en estructuras profundas (musculares o viscerales), en muchos casos, es interpretado el origen en áreas superficiales, sanas, correspondientes a dermatomas relacionados con la víscera afectada (dolor proyectado) o en dermatomas vecinos (dolor irradiado). Estas dos clases de dolor se conocen globalmente como dolor referido. Cuando el dolor referido se origina en estructuras somáticas o viscerales se divide en dos tipos: dolor referido sin hiperalgesia (dolor segmentario) y dolor referido con hiperalgesia (dolor parietal).

## Cualidad

Es aquella característica que permite describir el tipo de dolor que se percibe, por ejemplo, si es quemante, punzante, como un corrientazo, como calambre, etc. Algunos dolores poseen una cualidad típica. Tal es el caso de los corrientazos de las neuralgias o de la sensación de quemadura en algunos dolores neuropáticos.

## Afecto

Es la característica de agrado o desagrado que acompaña a una percepción. En el primer caso se dice que el afecto es positivo, mientras que en el segundo hablamos de un afecto negativo. El dolor se acompaña generalmente de un afecto negativo. Se considera que los aspectos afectivos del dolor están determinados de

manera especial por la participación del sistema límbico que a su vez, recibe información de núcleos talámicos de proyección difusa como los núcleos intralaminares (Moreno, 2004).

Han sido muchos los intentos de clasificar los diferentes tipos de dolor, proponiéndose clasificaciones basadas en la etiología, expectativa de vida, según la región afectada, la intensidad, y el tiempo de duración entre otras (López, 1995).

### **3.3 VÍAS DEL DOLOR**

Existe una clara disociación entre los componentes sensorial y afectiva del dolor. La corteza anterior (prefrontal y supraorbital, especialmente) junto con la circunvolución y la corteza insular están relacionadas con la respuesta emocional, mientras que la corteza somatosensorial se relaciona con la dimensión sensorial, es decir, con la calidad e intensidad del dolor (Basbaum, 2000; Hofbauer, 2001). Para llegar a sentir dolor es necesario un proceso sensorial previo que permita la llegada de las señales que lo desencadenan. Este proceso se denomina nocicepción, siendo el sistema nociceptivo el conjunto de estructuras del sistema nervioso encargadas de procesar la información nociceptiva. Nocicepción es, por tanto, la respuesta del sistema al estímulo nocivo, mientras que el dolor consiste en la evocación consciente de la información nociceptiva y su interpretación o percepción (López, 1998). Un estímulo capaz de provocar daño en tejidos sanos se considera nocivo (IASP, 1986). Sin embargo, pueden darse circunstancias tanto de dolor sin daño tisular, como de ausencia de dolor aun existiendo daño en los tejidos y la consiguiente activación del sistema nociceptivo.

### 3.4 NOCICEPTORES

El camino que sigue la información nociceptiva hasta ser transformada en percepción en los centros superiores, parte de los nociceptores. Son terminaciones nerviosas libres, sin especialización de membrana, capaces de detectar estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos y enviar esta información en forma de potenciales de acción al sistema nervioso central (SNC), a través de una fibra aferente primaria o central. Los nociceptores se caracterizan por tener un umbral de respuesta muy alto (sólo se activan con estímulos nocivos), actividad postdescarga (mantenimiento de las respuestas después de cesar el estímulo), y por ser de fácil sensibilización (aumentan su excitabilidad tras una estimulación continuada). Se clasifican en varios tipos en función del estímulo que los active y las características de la fibra aferente (Basbaum, 2000):

**Nociceptor mecánico.** - Fibras A $\delta$  y C que responden únicamente a estimulación mecánica nociva.

**Nociceptor térmico.** - Fibras C que se activan con estímulos térmicos de alta (más de 45 °C) y baja (menos de 5 °C) intensidad.

**Nociceptor químico.** - Fibras C que son sensibles a sustancias químicas exógenas, por ejemplo irritantes en contacto con la piel, o endógenas, como las sustancias liberadas por las células del tejido dañado (iones hidrógeno, potasio, serotonina, histamina, noradrenalina, sustancia P, prostaglandinas o leucotrienos).

La mayoría de los nociceptores actúan como quimioceptores, puesto que los mediadores químicos son capaces de modificar la actividad de las fibras aferentes (Raja, 1984; Levine, 1987).

**Nociceptor termomecánico.-** Fibras A $\delta$  que responden a estímulos mecánicos y térmicos (Lawson, 1996).

**Nociceptor polimodal.-** Fibras C capaces de responder frente a estimulación mecánica, térmica y química. Constituyen el grupo más numeroso (Coutaux, 2005).

**Nociceptor silente.-** Fibras C, habitualmente inactivas, que sólo responden a estímulos mecánicos como la distensión y estiramiento o a la liberación de diversas sustancias, como sucede en caso de inflamación (McMahon, 1990). Se consideran como un sistema de alarma que se activa ante situaciones de riesgo de daño tisular grave (Fields, 1984; Go, 1987).

Los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos y alcanzan la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en el asta posterior. La primera neurona de las vías del dolor es bipolar, con un extremo distal en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y el extremo proximal, la aferente primaria, en el asta posterior de la médula espinal.

Estas fibras pueden ser de dos tipos: A $\delta$  y C. Las fibras A $\delta$  suponen en la piel un 10 % de las fibras aferentes sensitivas. Transmiten información procedente de nociceptores de tipo mecánico y térmico, relativa a sensaciones localizadas con precisión. Su estimulación provoca una sensación de dolor que es definido como rápido, agudo o punzante. Por el contrario, cuando la intensidad de estimulación es lo suficientemente alta como para activar fibras C, el dolor que se experimenta se define como lento, sordo, indefinido o duradero. Constituyen el 70 % de las fibras aferentes sensitivas de la piel.

En el asta dorsal de la médula espinal las fibras A $\delta$  realizan sinapsis con neuronas situadas esencialmente en las láminas I (capa marginal) y V, mientras que las fibras C terminan casi exclusivamente en la lámina II (sustancia gelatinosa). (Millan, 1999).

### 3.5 TIPOS DE DOLOR

El dolor se puede clasificar según distintos criterios. Por ejemplo, utilizando un criterio de temporalidad, podemos hablar de dolor agudo o crónico. El dolor **agudo** aparece como respuesta ante un daño específico de corta duración o baja intensidad y desaparece cuando cesa el daño. Se trata de un dolor útil y bien localizado. Por el contrario, el dolor **crónico** es, en ocasiones, un dolor inútil, que tiende a permanecer en el tiempo más allá de la causa que lo inició. En muchas ocasiones es un dolor de difícil tratamiento, por lo que una de sus principales características es el componente psicológico de frustración del paciente, al observar la persistencia de la sintomatología. También podemos distinguir entre dolor **somático** o **visceral**, según cual sea el origen del estímulo nocivo (Cerveró y Laird; 1991; Woolf; 2004).

- **Dolor somático**

Es un dolor que procede de estímulos somáticos superficiales o profundos que resulta de activación de nociceptores y es transmitido por los nervios somáticos.

- **Dolor visceral**

Es un dolor sordo, difuso y mal localizado, cuyo punto de partida son las vísceras huecas o parenquimatosas. A nivel visceral, los estímulos que producen

dolor son: espasmo del músculo liso (vísceras huecas), distensión, isquemia, inflamación, estímulos químicos y tracción, compresión o estiramientos de los huesos (López, 1995).

Actualmente se clasifica el dolor en etapas o fases, teniendo en cuenta sobre todo, el estado funcional del sistema nociceptivo y las consecuencias clínicas. De esta manera, se diferenciarían tres tipos de dolor.

- Dolor **fisiológico**.- Resultante de estimulación nociva breve o de baja intensidad. La duración e intensidad del dolor están directamente relacionadas con la duración e intensidad del estímulo. El sistema nociceptivo funciona con normalidad, es decir, la frecuencia de disparo de la neurona aumenta de forma proporcional a la intensidad del estímulo. Esta codificación de frecuencia de disparo es característica del sistema nociceptivo. Se trata de un dolor protector que actúa como mecanismo de defensa.
- Dolor **inflamatorio**. - Consecuencia de estímulos muy intensos o prolongados, que provocan un daño en el área estimulada y una reacción inflamatoria. La reacción inflamatoria conlleva la activación de los nociceptores silentes y la sensibilización del resto de los nociceptores. Este proceso se denomina sensibilización periférica, y supone una disminución intensa del umbral de activación y un aumento de la información nociceptiva que llega a la médula. Como consecuencia, se puede producir una sensibilización central, que se manifiesta en una hiperexcitabilidad de las neuronas medulares, aumentando el disparo de potenciales de acción y la

liberación de neuromediadores químicos. El resultado es que en el dolor inflamatorio se pierde la relación entre la intensidad y duración del estímulo y el dolor evocado.

- Dolor **neuropático**.- Aparece en casos de daño del SNC (tumores, traumatismos en la médula espinal), periférico (amputación de miembros) o en procesos crónicos (artritis crónica). En estos casos, el sistema nociceptivo se altera de forma patológica, debido a la formación de circuitos aberrantes en forma de bucles que amplifican y cronifican la información nociceptiva. La sensibilización central continúa indefinidamente, ocasionando dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia. Es el dolor de más difícil tratamiento, y además el más imprevisible, puesto que la sensación dolorosa presenta una carencia total de relación con el estímulo. También se conoce como dolor intratable o de difícil tratamiento (Cerveró y Laird; 1991; Woolf; 2004).

### 3.6 MECANISMO DEL DOLOR NOCIOCEPTIVO

Los receptores del sistema nervioso para el dolor consisten de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por otros factores (p. ej. psicológicos) (Muriel, 1994).

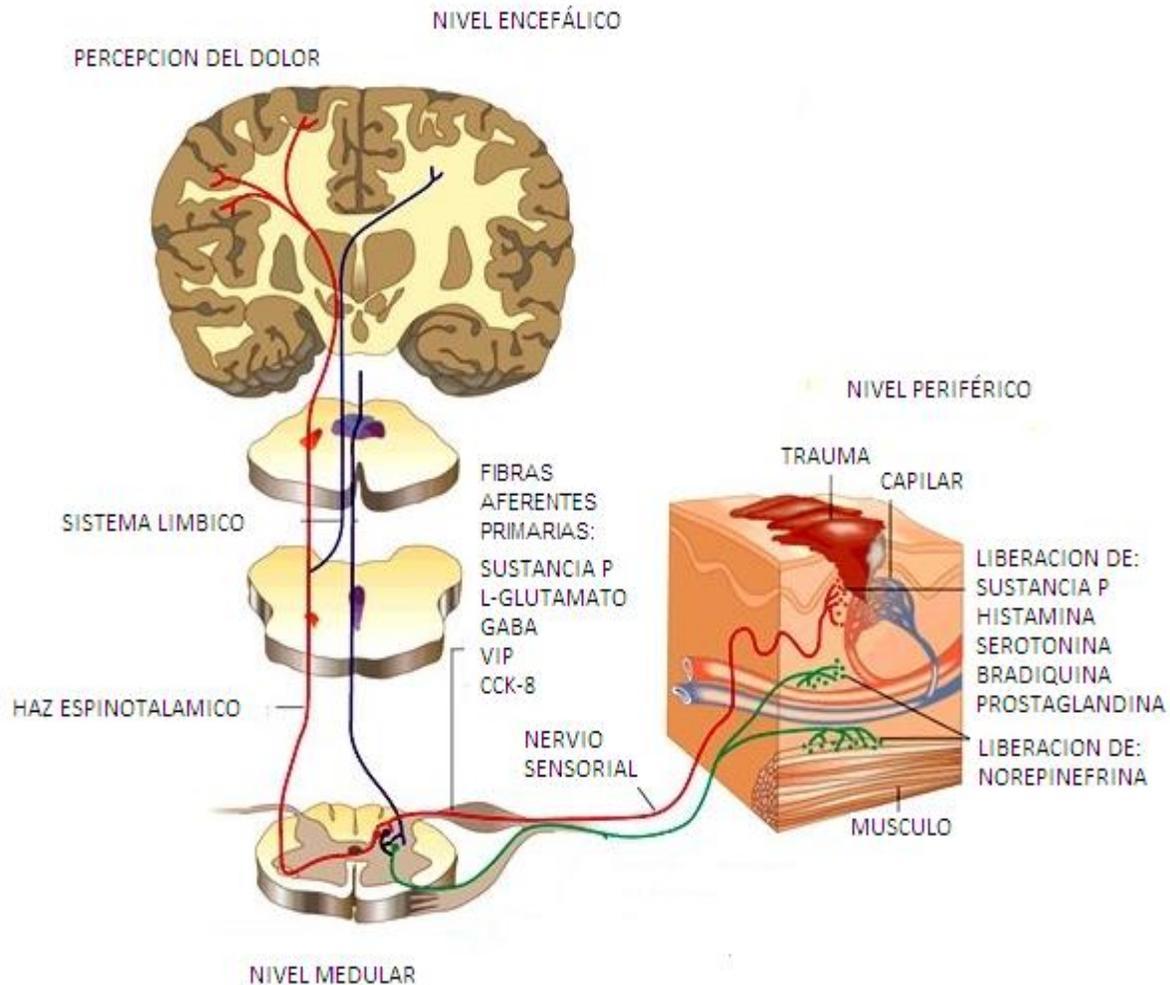
Por lo tanto la sensibilidad dolorosa es recogida por los nociceptores. Estos, son terminaciones nerviosas libres de neuronas sensitivas o bipolares cuyo núcleo se encuentra en los ganglios raquídeos y que hacen sinapsis en las astas

posteriores de la médula espinal. Se han encontrado nociceptores en las capas superficiales de la piel, en estructuras profundas como el periostio y superficies articulares, y en vísceras como el corazón o la vesícula biliar (Muriel, 1994).

Actualmente se acepta que existen tres tipos de nociceptores: mecanorreceptores de alto umbral, nociceptores térmicos y nociceptores polimodales. Los dos primeros, localizados en piel y mucosas, responden a un solo tipo de estímulo: mecánico intenso o térmico, respectivamente. Ambos transmiten la información a la médula por axones finamente mielinizados, que forman las fibras A- $\delta$ . Los nociceptores polimodales responden a la presión, temperatura, estímulos químicos, etc. Estos se encuentran en piel, tegumentos y paredes viscerales y transmiten los impulsos a través de fibras C amielínicas (Muriel, 1994).

A nivel periférico, el órgano en que se produce el daño (articulación, tendones, etc.), desde donde se transmite el estímulo por los nervios espinales, que luego de pasar por los ganglios espinales llegan al asta posterior de la médula espinal; el nivel medular y el nivel supra segmentario o encefálico (**Figura 1**).

A nivel periférico, la activación del nociceptor se produce debido a cambios bioquímicos provocados por la lesión tisular; la producción local de mediadores genera mayor excitabilidad de las vías aferentes periféricas, además de vasodilatación y edema, que favorecen un círculo vicioso, ya que generan mayor excitación de los nociceptores periféricos.



**Figura 1. Vía del dolor: niveles de modulación**

### 3.7 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Desde la antigüedad se han estudiado medicamentos que supriman o al menos disminuyan la sensación dolorosa, entre estos se encuentra la morfina (5), la cual fue aislada del opio en 1830 por Freidrich Serturner (Norgardy, 2005). Un siglo después en 1897, la compañía Bayer anunciaría lo que se puede considerar una de las síntesis más primitivas para obtener un fármaco: la síntesis del ácido acetilsalicílico (Nicolau, 2008), a partir del ácido salicílico (6) obtenido de los

saucos. Posteriormente modificaciones moleculares y estudio de análogos así como modelos *in vitro* de la enzima cicloxigenasa (COX-1 y COX-2) generaron patentes de compuestos como el acetaminofen (**7**), ibuprofen (**8**) y naproxen (**9**) (Rishton, 2008), y en este siglo estructuras novedosas como el celebrex (**10**) y viox (**11**) (Sanghi, 2006). En la **Tabla 1** se presenta algunos de los fármacos de elección, los cuales se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción y composición. (Goodman, 2008; Meldrum, 2005; Russell y Portenoy, 2000).

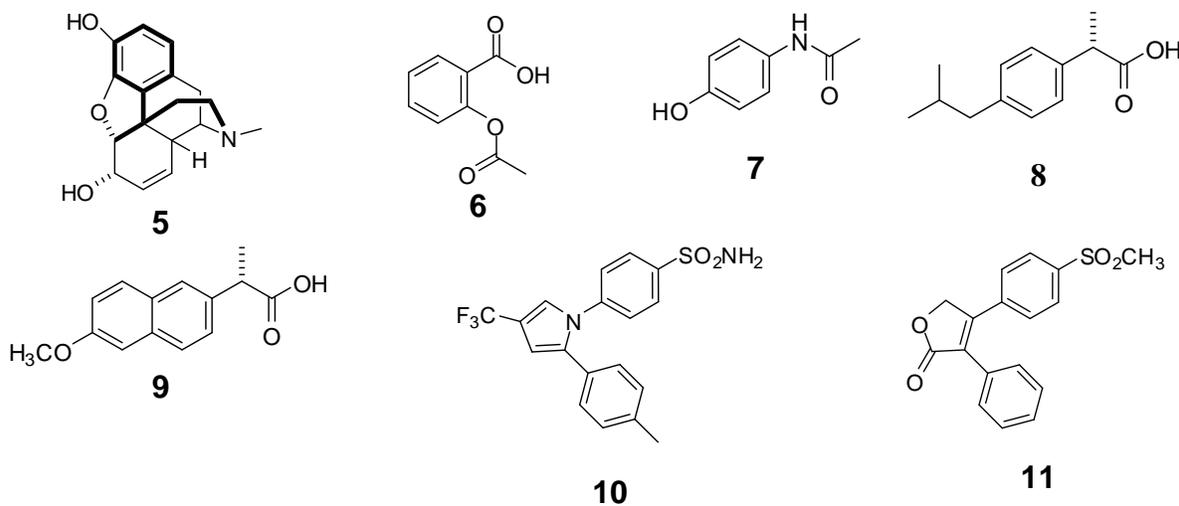


Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento del dolor.

CLASIFICACIÓN	SUBCLASIFICACIÓN	MEDICAMENTOS	REACCIONES ADVERSAS
OPEACEOS	AGONISTAS PUROS	Morfina, Metadona, Levacetilmedatol, Petidina	Estreñimiento, náusea, vómito, mareo, sequedad de boca, temblores, dispepsia, contracciones musculares involuntarias, dispepsia, espasmo de conductos biliares, toxicidad hepática, miosis, rash, prurito, urticaria, temblores, convulsiones, visión borrosa, hipotensión, arritmias (Charles, 2006).
	AGONISTAS PARCIALES TIPO MORFINA	Buprenorfina	
	AGONISTAS PARCIALES TIPO NALORFINA	Nalorfina	
	AGONISTAS ANTAGONISTAS	Pentazocina	
AINES antiinflamatorios no esteroideo	SALICILATOS	Ácido acetilsalicílico Acetilsalicilato de lisina Diflunisal, Fosfosal, Salsalato, Salicilamida	Hipotensión, taquicardia, edema, fatiga, insomnio, agitación, confusión, Dolor de cabeza, Acidosis, hiperglucemia (pediátricos), náuseas, vómito, dolor epigástrico, anemia, hepatotoxicidad, ramdolismo, nefrotoxicidad, síndrome de Reye, exantema, ictericia, discrasias sanguíneas, agranulocitosis, disminución de la hemoglobina (Charles, 2006).
	P-AMINOFENOLES	Paracetamol Fenazopiridina	
	PIRAZOLONAS Y AFINES	Metamizol, Propifenazona Fenilbutazona, Feprazona	
	DERIVADOS INDOLACÉTICOS	Acemetacina, Indometacina Proglumetacina, Sulindaco Tolmetina	
	DERIVADOS ARILACÉTICOS	Aceclofenaco, Diclofenaco Fentiazaco, Nabumetona	
	DERIVADOS ARILPROPIÓNICOS	Ácido tiaprofénico, Butibufeno, Dexibuprofeno, Dexketoprofeno, Fenbufeno, Flurbiprofeno Ibuprofeno, Ketoprofeno Ketorolaco, Naproxeno	

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento del dolor (Continuación).

CLASIFICACIÓN	SUBCLASIFICACIÓN	MEDICAMENTOS	REACCIONES ADVERSAS
	FENAMATOS	Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico, Ácido niflúmico, Morniflumato	Confusión; mareos, nistagmos, pérdida de memoria, cefalea, astenia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad (Charles, 2006).
	OXICAMS	Lornoxicam, Meloxicam, Nimesulida, Piroxicam, Tenoxicam	
	COXIB	Celecoxib, Rofecoxib, Parecoxib, Valdecoxib	
No opioide	PÉPTIDO	ziconotide	dolor de cabeza, náusea, insomnio, disfunción sexual, fatiga, vértigo, hipotensión ortostática, shock, pérdida de la memoria, depresión, pensamientos suicidas, confusión, temblor, reacciones alérgicas cutáneas, hemorragia, trombocitopenia, agranulocitosis, hepatitis, pancreatitis (Charles, 2006).
Adyuvantes	ANTIDEPRESIVOS	venlafaxina	Depresión del SNC, somnolencia, ataxia, mareos, diplopía, depresión respiratoria, disartria, temblor, vértigo, obnubilación, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, confusión, insomnio, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadilla, palpitaciones, urticaria, prurito, boca seca, encopresis, gastritis, náuseas, disuria, enuresis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hepatomegalia (Charles, 2006).
	ANTICONVULSIVANTES	Carbamezapina, Fenitoína, Ácido valproico, Clonazepam, Lamotrigina, Topiramato	

### 3.8 IMPORTANCIA DE LA MEDICINA TRADICIONAL EN MÉXICO.

Desde la aparición del hombre sobre el planeta, las plantas han jugado un papel muy valioso en lo individual y en lo social. El conocimiento de la flora ha permitido mejorar las condiciones de vida del hombre (Fernández, 2001). En la naturaleza existen gran cantidad de plantas que se utilizan desde tiempos remotos como remedios naturales a diferentes enfermedades. Estas plantas biosintetizan una serie de sustancias que son fármacos en potencia y que son las responsables del efecto terapéutico (García, 2003). La mayoría de los nuevos medicamentos han sido generados a partir de productos naturales (metabolitos secundarios) y de compuestos derivados de productos naturales (Fleurentin,1990).

Desde el punto de vista de la importancia taxonómica: México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en el número de plantas medicinales registradas con 4500 plantas, después de China que tiene registradas 5000. En tercer lugar está Colombia con 2600 plantas. Estos son los primeros lugares mundiales en herbolaria. De esas sólo se han estudiado en toda la historia unas 500 especies. En la herbolaria mundial, se ha usado menos del 1 % para el desarrollo de todos los medicamentos. En México, sólo se han estudiado unas quinientas plantas medicinales, tenemos pendientes al menos 4,000 (cuatro mil) especies en estudio (Muñetón, 2009).

En el estado de Hidalgo, en particular, se siguen empleando especies medicinales para tratar el dolor como se puede apreciar en la **Tabla 2** (Pérez, 1995).

**Tabla 2. Plantas medicinales utilizadas para el tratamiento del dolor en el estado de Hidalgo.**

Afecciones tratadas	Nombre científico	Nombre común
Dolor de estómago	✓ <i>Gomphrena decumbens</i> Jacq.	✓ Cabezona.
	✓ <i>Schinus molle</i> L.	✓ Pirú.
	✓ <i>Artemisia absinthium</i> L.	✓ Ajenjo.
	✓ <i>Artemisia klotzschiana</i> Besser.	✓ Cola de zorra.
	✓ <i>Artemisia ludoviciana</i> ssp. <i>Mexicana</i> (Willd.) Keck.	✓ Estafiate.
	✓ <i>Brickellia veronicifolia</i> (HBK.) Gray	✓ Peishto.
	✓ <i>Brickellia squarrosa</i> (Cav.) Robins.	✓ Prodigiosa.
	✓ <i>Chrysactinia mexicana</i> Gray	✓ Hierba fría.
	✓ <i>Conyza filaginoides</i> (DC.) Hieron.	✓ Simonillo.
	✓ <i>Conyza shiedeana</i> (Less.) Cronq.	✓ Simonillo.
	✓ <i>Cynara scolymus</i> L.	✓ Alcachofa.
	✓ <i>Eupatorium pycnocephalum</i> Less.	✓ Hierbadel pasmo.
	✓ <i>Matricaria chamomilla</i> L.	✓ Manzanilla.
	✓ <i>Montanoa tomentosa</i> . Cerv.	✓ Zopacle.
	✓ <i>Parthenium bipinnatifidum</i> (Ort.)	✓ Rollins confitillo.
	✓ <i>Parthenium hysterophorus</i> L.	✓ Chilchayate.
	✓ <i>Tagetes erecta</i> L.	✓ Flor de muerto.
	✓ <i>Tagetes filifolia</i> Lag.	✓ Anís.
	✓ <i>Tagetes micrantha</i> Cav.	✓ Anís.
	✓ <i>Zaluzania triloba</i> (Ort.) Pers.	✓ Hediondilla.
✓ <i>Dymaria laxiflora</i> Benth.	✓ Pulida.	
✓ <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	✓ Epazote.	
✓ <i>Helianthemum glomeratum</i> Lag.	✓ Santa martha.	
✓ <i>Krameria cystoides</i> Cav.	✓ Pegarropa.	
✓ <i>Hedeoma drummondii</i> Benth.	✓ Santo domingo.	
✓ <i>Hedeoma pipertum</i> Benth.	✓ Santo domingo.	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Mentha piperita</i> L.</li> <li>✓ <i>Origanum mejorana</i> L.</li> <li>✓ <i>Rosmarinus officinalis</i> L.</li> <li>✓ <i>Thymus vulgaris</i> L.</li> <li>✓ <i>Persea americana</i> Miller.</li> <li>✓ <i>Persea americana</i> var. <i>Brymifolia</i> (Schl and Cham.) Blake.</li> <li>✓ <i>Buddleia lanceolata</i> Benth.</li> <li>✓ <i>Modiola caroliniana</i> (L.) G. Don</li> <li>✓ <i>Spaeralcea angustifolia</i> (Cav.) G.</li>   <li>✓ <i>Pimenta dioica</i> (L.) Merr.</li> <li>✓ <i>Ruta chalepensis</i> L. ruda.</li> <li>✓ <i>Coriandrum sativum</i> L.</li> <li>✓ <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.</li> <li>✓ <i>Aloysia triphylla</i> (L´Herit.) Britt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hierbabuena.</li> <li>✓ Mejorana.</li> <li>✓ Romero.</li> <li>✓ Tomillo.</li> <li>✓ Aguacate.</li> <li>✓ Aguacate oloroso.</li>   <li>✓ Tepozancillo.</li> <li>✓ Babosilla.</li> <li>✓ Don hierba del negro.</li> <li>✓ Pimienta.</li> <li>✓ Ruda.</li> <li>✓ Cilantro.</li> <li>✓ Hinojo.</li> <li>✓ Cedrón.</li> </ul>
Dolor de dientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Schinus molle</i> L.</li> <li>✓ <i>Baccharis conferta</i> HBK.</li> <li>✓ <i>Echeveria secunda</i> Booth.</li> <li>✓ <i>Sedum praealtum</i> ssp. <i>Parvifolium clausen</i>.</li> <li>✓ <i>Echeveria secunda</i> Booth.</li> <li>✓ <i>Rosmarinus officinalis</i> L.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pirú.</li> <li>✓ Escoba.</li> <li>✓ Flor de paña.</li> <li>✓ Siempreviva.</li>   <li>✓ Flor de paña.</li> <li>✓ Romero.</li> </ul>
Dolor de oídos	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Achillea millefolium</i> L.</li> <li>✓ <i>Erodium cicutarium</i> (L.) L´Herit.</li> <li>✓ <i>Platanus mexicana</i> Moric.</li> <li>✓ <i>Verbena elegans</i> HBK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ajenjo.</li> <li>✓ Alfilerillo.</li> <li>✓ Álamo.</li> <li>✓ Moradita.</li> </ul>
Dolor de vesícula biliar	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Brickellia squarrosa</i> (Cav.) Robins.</li> <li>✓ <i>Conyza filaginoides</i> (DC.) Hieron.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prodigiosa.</li> <li>✓ Simonillo.</li> </ul>

Dolor de riñón	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Geranium bellum</b> Rose.</li> <li>✓ <i>Geranium potentillaefolium</i> DC.</li> <li>✓ <i>Geranium seemannii</i> Peyr.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pata de león.</li> <li>✓ Pata de león.</li> <li>✓ Pata de león.</li> </ul>
Dolor de garganta	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Calendula officinalis</i> L.</li> <li>✓ <i>Gentiana bicuspidata</i> (G. Don)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mercadela.</li> <li>✓ Flor de hielo.</li> </ul>
Dolor de corazón	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Cirsium ehrenbergii</i> Sch. Bip.</li> <li>✓ <i>Cirsium raphilepis</i> (Hemsl.) Petrak.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cardo rojo.</li> <li>✓ Cardo morado.</li> </ul>
Dolor de pulmón	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Iostephane heterophylla</i> (Cav.) Benth.</li> <li>✓ <i>Dalea foliolosa</i> (Ait.) Barneby var. <i>Foliolasa</i>.</li> <li>✓ <i>Dalea minutifolia</i> (Rydb.) Harás.</li> <li>✓ <i>Monótopa uniflora</i> L.</li> <li>✓ <i>Crataegus pubescens</i> (HBK) Standl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Raíz de manso.</li> <li>✓ Hierba de la víbora.</li> <li>✓ Hierba de la víbora.</li> <li>✓ Pipa de indio</li> <li>✓ Tejocote.</li> </ul>
Dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.</li> <li>✓ <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.</li> <li>✓ <i>Disphysa sennoides</i> Benth.</li> <li>✓ <i>Buddleia lanceolata</i> Benth.</li> <li>✓ <i>Mirabilis jalapa</i> L.</li> <li>✓ <i>Mirabilis longiflora</i> L.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Santa maría.</li> <li>✓ Chupona.</li> <li>✓ Quebracha.</li> <li>✓ Tepozancillo.</li> <li>✓ Maravilla.</li> <li>✓ Maravilla de acerro.</li> </ul>
Dolor muscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.</li> <li>✓ <i>Brugmansia x candida</i> Pers.</li> <li>✓ <i>Datura ceratocaula</i> Ort.</li> <li>✓ <i>Datura</i> sp.</li> <li>✓ <i>Datura stramonium</i> L.</li> <li>✓ <i>Nicotina tabacum</i> L.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Santa maría.</li> <li>✓ Floripondio.</li> <li>✓ Toloache de agua.</li> <li>✓ Toloache.</li> <li>✓ Toloache.</li> <li>✓ Tabaco.</li> </ul>
Dolor de pecho	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.</li> <li>✓ <i>Dalea foliolosa</i> (Ait.) Barneby var. <i>Foliolasa</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Epazote.</li> <li>✓ Hierba de la víbora.</li> </ul>

	✓ <i>Didymaea alsinoides</i> (Schl. And Cham.) Standl.	✓ Teñir.
Dolor de cerebro	✓ <i>Ipomoes stans</i> Cav. ✓ <i>Ipomoea stans</i> Cav.	✓ Tlaxcapán. ✓ Tlaxcapán.
Dolor de cintura	✓ <i>Quercus crassifolia</i> H. and B. ✓ <i>Quercus greggii</i> Trel. ✓ <i>Potentilla candicans</i> H. and B. ✓ <i>Potentilla ehrenbergiana</i> Schl. ✓ <i>Quercus</i> H. and B. 23 ✓ <i>Quercus rugosa</i> Née. ✓ <i>Potentilla ramunculoides</i> H. and B. ✓ <i>Potentilla rubra</i> Willd. ✓ <i>Potentilla staminea</i> Rydb.	✓ Encino. ✓ Encino. ✓ Suelda con suelda. ✓ Suelda con suelda. ✓ Encino. ✓ Encino. ✓ Suelda con suelda. ✓ Suelda con suelda. ✓ Suelda con suelda.
Dolor de huesos	✓ <i>Arceuthobium globosum</i> Hawksw. And Wiens. ✓ <i>Arceuthobium vaginatum</i> (Willd.) Presl.	✓ Injerto de ocote Amarillo. ✓ Injerto de ocote.
Dolor articular	✓ <i>Capscum annum</i> L. var. <i>Mínimum</i> (Miller) Heiser. ✓ <i>Datura ceratocaula</i> Ort. ✓ <i>Datura</i> sp. ✓ <i>Datura stramonium</i> L.	✓ Chiltepín. ✓ Toloache de agua. ✓ Toloache. ✓ Toloache.
Dolor	✓ <i>Salix chilensis</i> Mol. sauce. ✓ <i>Salix taxifolia</i> Kunth. taray. ✓ <i>Nicotina glauca</i> Graham. fraile.	✓ Saice. ✓ Taray. ✓ Fraile.

### 3.9 DESCRIPCION DE LOS GERANIOS

Taxonómicamente el geranio se clasifica dentro de la familia Geraniaceae, la cual incluye entre cinco y once géneros a los que pertenecen unas 750 especies. Los géneros más conocidos son *Geranium* (**Figura 3**) al nivel de plantas silvestres y *Pelargonium* (**Figura 4**) en cuanto a plantas de jardines (Gómez, 2005).

La palabra “*Geranium*” proviene de “geranos” que significa grulla y “*Pelargonium*” deriva de “pelargos” que significa cigüeña (Gómez, 2005).

Los nombres de estos géneros normalmente se confunden debido a que el término ‘geranio’ es el nombre común de ciertas especies de *Pelargonium* (Gómez, 2005).

Dentro de la clasificación de *Geranium* se encuentran 423 especies aceptadas, repartidas en tres subgéneros: *Erodioidea*, *Geranium* y *Robertium* (Aedo, 1998).



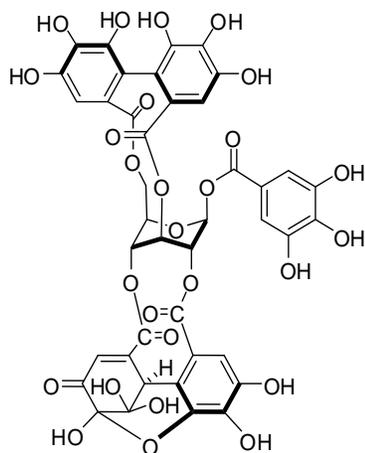
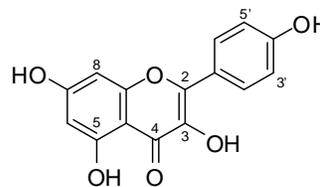
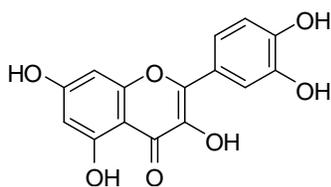
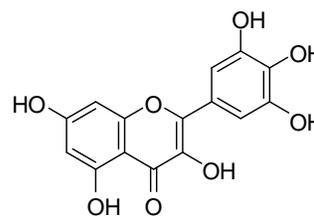
**Figura 3 *Geranium* Rozanne**

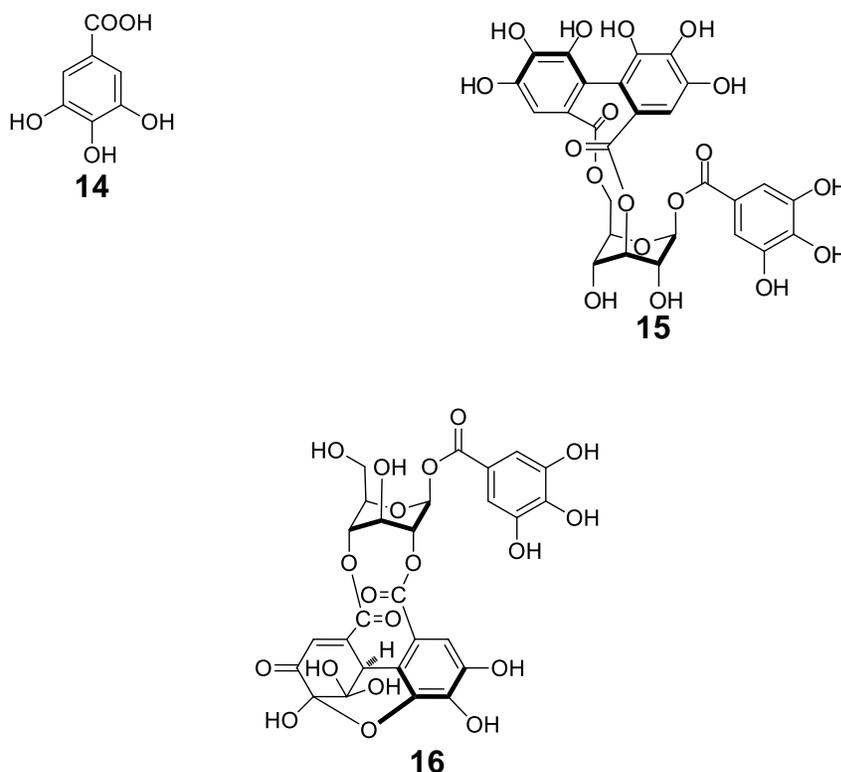


**Figura 4 *Pelargonium grandiflorum***

### 3.10 ACTIVIDADES Y COMPUESTOS DE GERANIUM

Uno de los componentes principales en las plantas de *Geranium* es la geraniina (**1**) (Okuda, 1989), aunque se han descrito la presencia de flavonoides derivados de kaemferol (**12**), quercetina (**2**) y miricetina (**13**) entre otras, con la característica de que pueden estar glicosidados en la posición 3, 5 y 7 además de contar con unidades de ácido gálico (**14**). Por otra parte taninos hidrolizables se han descrito en prácticamente todas las especies de las partes aéreas (geraniina (**1**), coliragina (**15**) y furosina (**16**), principalmente), de sus raíces se han aislado taninos condensados como por ejemplo las geraninas A-D aisladas de *Geranium niveum* (Calzada F., 1998).

**1****12****2****13**



**Figura 5 Compuestos obtenidos de *Geranium***

Las actividades biológica de las especies de *Geranium* en la medicina tradicional refieren el uso más frecuentemente para disminuir diarreas, tal es el caso de *Geranium canescens*, *G. robertianum* y *G. incanum* mostraron importante actividad antidiarréica en ratones en el modelo de diarrea por aceite de ricino (Amabeoku, 2009)

En un estudio con *Geranium pratense* se probó la actividad antibacterial sobre los géneros *Azotobacter*, *Bacillus* y *Pseudomonas*, presentando su actividad frente a patógenos oportunistas (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*) (Nikitina, 2007).

Por otra parte *Geranium carolinianum* demostró actividad antimicrobiana contra las bacterias *Ralstonia solanacerum*, *Streptomyces scabies* y *Streptomyces acidiscabie*, utilizando concentraciones de 200, 300 y 300 mg respectivamente (Atsushi, 2009). También se observó actividad antiviral contra el virus de la hepatitis B en dosis-dependiente con  $CI_{50}$  de 46.85 mg/ml y 65.60 mg/ml, usando el extracto acetónico acuoso de sus partes aéreas redujo el nivel de ADN del virus de hepatitis B en un 35.9 % (Jiyang, 2008).

El extracto metanólico de las raíces de *Geranium mexicanum* fue evaluado en su capacidad antiprotozoaria contra *Trichomonas vaginalis*, cuya  $DL_{50}$  fue de 5.8  $\mu$ g/mL (Calzada, 2007).

Los extractos de *Geranium sibirum* demostraron que pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer de colon sobre la línea Ls 174t, observándose una disminución significativa con respecto a los controles (Huang, 2009).

El extracto etanólico de las partes aéreas de *Geranium sibiricum* Linne reguló la actividad antiinflamatoria en células de mastocitos tipo 1 (HMC-1), concentración responsables de la producción de histamina y se propuso su uso como agente antiinflamatorio en enfermedades alérgicas (Jae-Uoong, 2009). En un estudio previo se logró el aislamiento de una glicoproteína (18 KDa) de la cual presentó actividad antioxidante y hepatoprotectora (Jae-Uoong, 2008). *Geranium robertianum* cuenta con varios reportes de su actividad biológica, aún se continúa estudiando la especie y recientemente su capacidad de captura de radicales libres (antioxidante) fue relacionado a la actividad antiinflamatoria (Amaral, 2009).

El *Geranium pratense* demostró actividad antiinflamatoria en el modelo de inflamación inducido por carragenina, usando 100 mg/Kg de su extracto acuoso, y se obtuvieron efectos similares con respecto a una dosis de 10 mg/Kg de indometacina (Esra, 2009).

### 3.11 *Geranium bellum* Rose

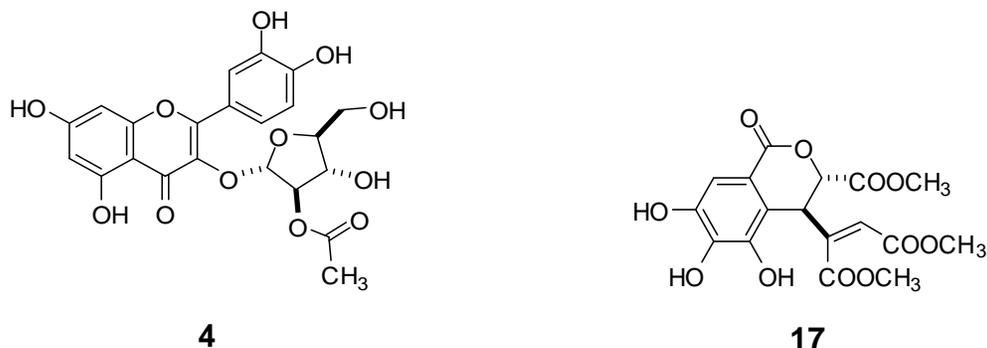


**Figura 6. *Geranium bellum* Rose**

***Geranium bellum* Rose (Figura 5)** es una planta perenne, con raíces largas; se encuentran en los bosques que rodean las montañas del estado de Hidalgo, donde es conocido popularmente con el nombre de "Pata de león" y ha sido utilizado como un remedio tradicional para el tratamiento de fiebres, dolor y trastornos gastrointestinales (Pérez, 1995).

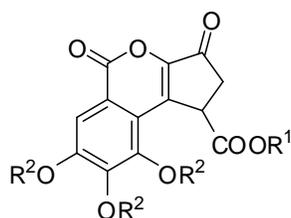
Recientemente se realizó el aislamiento y caracterización de ocho compuestos aislados de los extractos de acetato de etilo y metanólico de las partes aéreas de *Geranium bellum*, en donde el compuesto 3-O- $\alpha$ -L-(2"-O-acetil)

arabinofuranósido de quercetina (**4**) y dehidrochebulato de trimetilo (**17**), fueron descritos por primera vez en el género (Camacho, 2008).



**Figura 7. Compuestos aislados del *Geranium bellum***

Por otra parte de esta especie se aislaron cuatro derivados (**18-21**) del ácido revifolin carboxílico los cuales desactivaron selectivamente la enzima triosafosfato isomerasa del *Trypanosoma cruzi*. Estas moléculas podrían servir como estructuras prototipo en el diseño de un nuevo fármaco en el tratamiento de la enfermedad de Chagas (Gayosso, 2009).



**18**  $R^1 = H, R^2 = H$

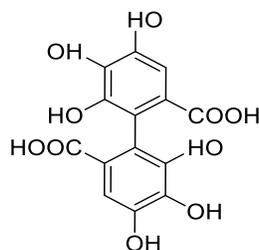
**19**  $R^1 = CH_3, R^2 = H$

**20**  $R^1 = CH_2-CH_3, R^2 = H$

**21**  $R^1 = n-Bu, R^2 = H$

**Figura 8. Compuestos aislados del ácido revifolin carboxílico**

Las partes aéreas del *Geranium bellum* y *G. potentillaefolium* se sometieron a decocción, se cuantificaron los metabolitos extraídos los cuales fueron geraniina (**1**) y ácido elágico (**22**), se concluyó que un té elaborado con 1 g de planta en 250 mL de agua, extraerá 40 mg de ácido elágico DE<sub>50</sub> el cual ha demostrado efecto antitumoral en la línea de meduloblastoma (TE-671), carcinoma de pulmón (A-54a) y adenocarcinoma ileocecal (HCT-8) (Gayosso, 2009; Kashiwada, 1992).

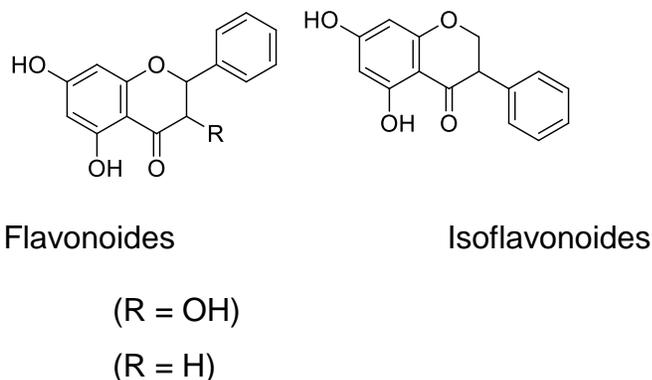
**22**

Los estudios anteriormente descritos muestran que los metabolitos secundarios mayoritarios de la especie *G. bellum* son flavonoides y taninos.

### 3.12 FLAVONOIDES Y TANINOS

Los flavonoides están presentes en casi cualquier vegetal superior y se les puede hallar en mayor proporción en las partes aéreas de la planta (Marcano, 1991).

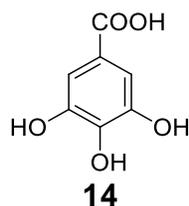
La mayoría de los flavonoides naturales presentan algunos de estos 12 núcleos **Figura 9**: flavona, flavonol, flavanona, flavanonol, isoflavona, catequina, antocianidina, leucoantocianidina, aurona, chalcona, dehidrochalconas y neoflavonas (Moreira, 2000).

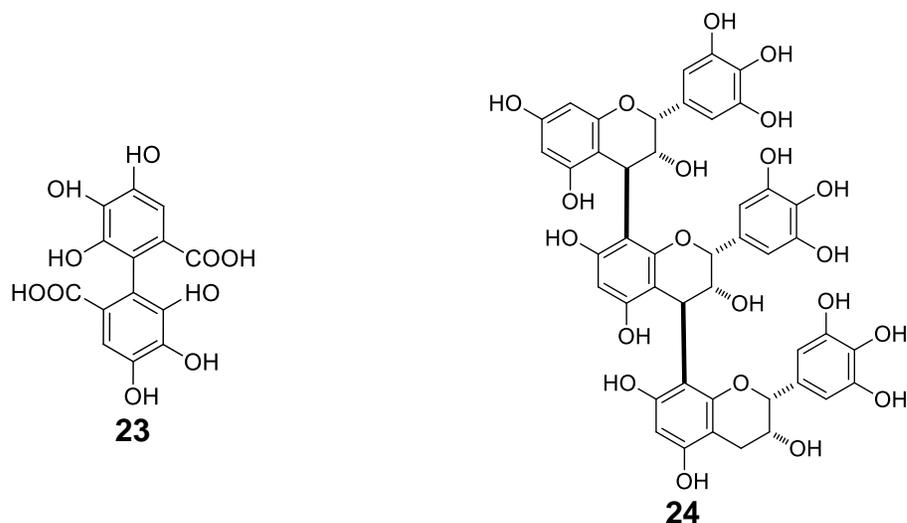


**Figura 9. Estructura de los Flavonoides**

Estos metabolitos poseen propiedades antioxidantes, inhiben la COX-2 e inhiben la actividad de tirosinas quinasas y serie treonín quinasas, inhiben la fosfatidil inositol-3-quinasa (FI<sub>3</sub>Q) y la fosfatidil inositol 5 quinasa (FI<sub>5</sub>Q). Todos estos mecanismos están relacionados con procesos inflamatorios y a su vez directo o indirectamente con mecanismos de dolor (Moreira, 2000).

Los taninos son compuestos polifenólicos y se dividen en hidrosolubles (ácido gálico (**14**), ácido elágico (**23**)) y condensados (trímero epicatecol-epicatecol-catecol (**24**)) **Figura 7**. Están presentes en frutas (uvas, membrillos, granadas, etc), en el vino, café, té y chocolate entre otros. Se detectan fácilmente por su aspereza, sequedad y amargor (Fleurentin, 1990).





**Figura 10. Estructura general de los taninos**

También poseen propiedades astringentes (Vademécum, 1998) y antiinflamatorias (Miguel, 1996), desinflan la mucosa intestinal por lo que es un tratamiento eficaz contra la diarrea y anticoagulante, resultando útil contra las hemorroides.

Los taninos tienen una acción antiséptica frente a bacterias, hongos y virus, las plantas que contienen taninos atacan a los microorganismos aglutinando las proteínas de su superficie y por eso estas plantas se marchitan menos (Crozier, 2009).

En un estudio farmacológico de *Phyllanthus sellowianus* se encontró que el extracto etanólico de las hojas y tallos presentó actividad antinociceptiva en el modelo de Writhing revelando que los compuestos geraniina (**8**) y furosina (**14**), tuvieron de seis a siete veces una menor dosis inhibitoria media con respecto a la aspirina y el acetaminofen (**3**) en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg respectivamente (Miguel, 1995).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

El dolor afecta las actividades físicas del ser humano es por eso que los medicamentos para atenuarlo son de gran demanda en latinoamerica, sin embargo, estos producen reacciones adversas como irritación gástrica, hipotensión, taquicardia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, síndrome de Reye, discrasias sanguíneas, agranulocitosis, disminución de la hemoglobina, entre otras (Charles, 2008). Es por ello que se necesitan nuevas alternativas para atenuar o controlar el dolor, que idealmente estén libres de reacciones adversas; el uso de plantas medicinales actualmente es considerado un buen complemento en diferentes terapias; la clínica y la experimentación farmacológica han demostrado que los metabolitos secundarios aislados de plantas medicinales ejercen su acción analgésica como varios fármacos, actualmente no existen estudios farmacológicos del *Geranium bellum* y este ensayo nos permitira la identificación y validación de sus propiedades, ya que es usado en la medicina tradicional hidalguense para el dolor de riñones (Pérez, 1995).

## V. HIPÓTESIS

Las partes aéreas de *Geranium bellum* son utilizadas en la medicina tradicional para el tratamiento del dolor de riñón por lo que pueden contener compuestos que presenten actividad analgésica.

## VI. OBJETIVOS.

### 6.1 GENERAL.

Evaluar el efecto analgésico de *Geranium bellum* en el modelo de dolor inducido por ácido acético en ratón.

### 6.2 ESPECIFICOS.

- Obtención del extracto de acetona:agua de las partes aéreas de *Geranium bellum* Rose.
- Cuantificar el efecto analgésico del extracto acetona:agua de las partes aéreas de *G. bellum* en el modelo de dolor inducido por ácido acético.
- Obtener fracciones gruesas del extracto de acetona:agua de las partes aéreas de *G. bellum* y cuantificar el efecto antinociceptivo.
- Cuantificar el efecto analgésico de los compuestos puros más abundantes en el modelo de dolor antes mencionados.

## VII. METODOLOGÍA.

### 7.1 OBTENCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL MATERIAL VEGETAL.

Los especímenes de *Geranium bellum* Rose fueron colectados en El Guajolote, Epazoyucan (Hidalgo) en julio del 2009. Un ejemplar de referencia se depositó en el Herbario del Centro de Investigaciones Biológicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo con numero de voucher (JA Gayosso Lucio, 01) y fue identificado por el M en C. Manuel González Ledesma.

### 7.2 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO CRUDO.

500 gr de la partes aéreas de *Geranium bellum* fueron secados a la sombra y molidos, posteriormente se realizó la extracción por maceración, se adicionaron 5 L de acetona:agua 7:3, durante 7 días, se filtraron y se concentraron a presión reducida, hasta la obtención del extracto crudo.

### 7.3 FRACCIONAMIENTO DEL EXTRACTO CRUDO.

2.5 g del extracto se sometieron a cromatografía de exclusión molecular usando como soporte sephadex LH-20. Se obtuvieron 11 fracciones de 300 ml, iniciando con H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O:MeOH y terminando con MeOH, en polaridad decreciente.

La purificación posterior fue realizada utilizando técnicas cromatográficas convencionales en columna y TLC (cromatografía en capa fina) y como soporte sephadex, silica gel, entre otros.

La identificación de los compuestos aislados se hizo en base a su composición de sus características físicas y espectroscópicas además de sus datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR, UV.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz), fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol Eclipse 400, usando como disolventes  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  y/o acetona- $d_6$ . La separación cromatográfica se llevó a cabo en dos soportes: gel sílice y Sephadex LH-20, para el caso del gel de sílice fue de la marca Merck (230-400 mesh ASTM) tamaño de partícula 0.063-0.2 mm en columnas de vidrio de 2.0 y 1.0 cm de diámetro interno, para el caso del Sephadex LH-20 se usó una columna cromatográfica de 2.5 cm de diámetro conteniendo 25 g de soporte. Las cromatografías en capa fina se realizaron en cromatofolios de aluminio recubiertos con gel de sílice 60 F<sup>254</sup>, espesor de 0.2 mm.

Soluciones reveladoras para CCF:  $\text{FeCl}_3$  al 1% en MeOH (I), ácido difenil-borínico- $\beta$ -etilaminoéster al 1% en MeOH (II). Soluciones: I y II para identificar taninos y flavonoides.

#### 7.4 EVALUACIÓN ANALGÉSICA.

La evaluación se realizó a extractos, fracciones y compuestos puros.

La actividad antinociceptiva fue evaluada con la prueba de Writhing inducida con ácido acético por constricción abdominal como se observa en la **Figura 11** (que consiste en una contracción de la musculatura abdominal, junto con un alargamiento del cuerpo y un estiramiento de las extremidades posteriores), en un modelo de dolor visceral químico por vía intraperitoneal (i.p.)

de inyección de ácido acético (Cássia, 2010). Para ello se utilizaron ratones hembra de la cepa CD-1 de 30-35 g de peso, los cuales fueron obtenidos del bioterio de la UAEH mantenidos, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, a una temperatura de  $21 \pm 1$  °C, con libre acceso al agua y al alimento.



**Figura 11. Constricción abdominal inducido por ácido acético**

La prueba fue realizada utilizando animales experimentales conducida de acuerdo a las “Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio” por La Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación”; publicada en el Diario Oficial del Gobierno Mexicano el 28 de junio de 2001, la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-199; cada ratón se utilizó solo una vez y se sacrificó en una cámara saturada con CO<sub>2</sub> al final del experimento (SAGARPA, 2001).

Se tuvo un período de adaptación de 7 días, pasado este tiempo los animales fueron pesados, marcados y distribuidos de manera aleatoria en 5 grupos de 7 ratones cada uno; previo al estudio se mantuvieron 18 h en ayuno. Los extractos fueron administrados a dosis de 75,150, 300 mg/kg; las fracciones

25, 50 y 75 mg/kg; los compuestos puros 5, 12.5 y 25 mg/kg por vía intragástrica. Se utilizaron como controles positivos ácido acetilsalicílico (ASA) a una dosis de 200 mg/kg e indometacina (IND) a dosis de 50 mg/kg en solución de bicarbonato al 5%, al control negativo se le administró Tween 80 al 1.0 % en agua por la misma vía. Transcurridos 30 min, todos los grupos fueron administrados por vía intraperitoneal (i.p.) con una solución de ácido acético al 1.0 %, a una dosis de 0.1 mL por cada 10 g de peso corporal, se tuvo un tiempo de latencia de 5 min y se cuantificaron el número de contracciones o estiramientos inducidos por el ácido acético en períodos de 5 min durante 30 min.

## **7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis estadístico, se realizó con ANOVA y la prueba de Dunnett, cuando se presentó diferencia significativa se determinó con una probabilidad menor al 0.05 ( $p < 0.05$ ), y todo el análisis se realizó con los programas Microsoft Excel 2003 y Sigma Stat Statistical Software, versión 2.03.

## **VIII. RESULTADOS**

### **8.1 AISLAMIENTO DE LOS DE COMPUESTOS DE *Geranium bellum***

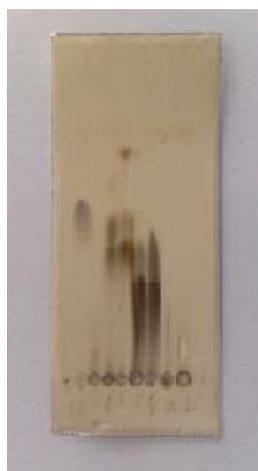
500 gr de las partes aéreas de *Geranium bellum* fueron secados a la sombra y molidos posteriormente se realizó la extracción por maceración, se adicionaron 5 L de acetona:agua 7:3, durante 7 días, se filtraron y se concentraron a presión

reducida, hasta la obtención del extracto crudo (72 g) con un rendimiento de 14.4 %.

Posteriormente 2.5 g del extracto se sometieron a cromatografía de exclusión molecular usando como soporte sephadex LH-20. Se obtuvieron 11 fracciones de 300 mL como se muestra en el **Esquema 1**, iniciando con H<sub>2</sub>O "A", H<sub>2</sub>O:MeOH "B" (9:1), H<sub>2</sub>O:MeOH "C" (8:2), H<sub>2</sub>O:MeOH "D" (7:3), H<sub>2</sub>O:MeOH "E" (6:4), H<sub>2</sub>O:MeOH "F" (5:5) H<sub>2</sub>O:MeOH "G" (4:6), H<sub>2</sub>O:MeOH "H" (3:7), H<sub>2</sub>O:MeOH "I" (2:8), H<sub>2</sub>O:MeOH "J" (1:9)..

Las fracciones D y E contenían flavonoides principalmente esta aseveración basada en la coloración verde oscuro obtenida al adicionar FeCl<sub>3</sub> 1.0 % en MeOH.

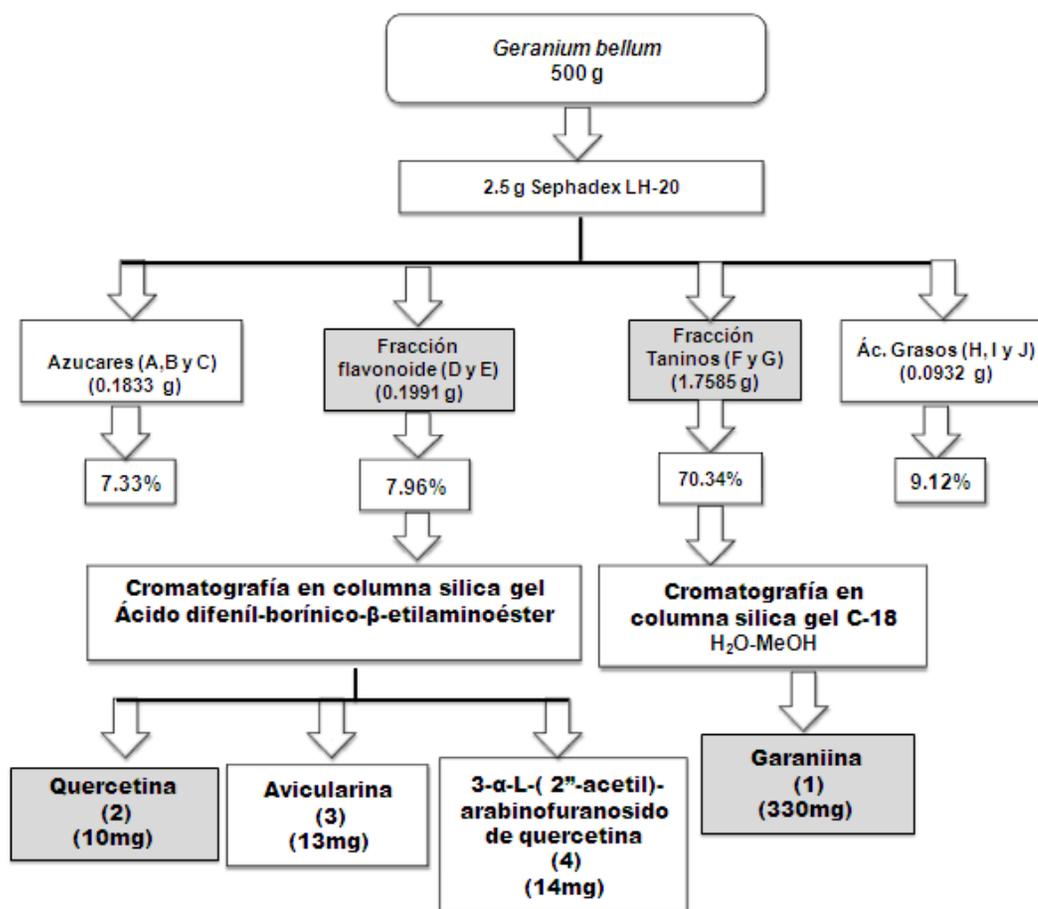
Las fracciones F y G contenían taninos debido a la coloración azul intenso observada al revelar la cromatografía de capa fina con ácido difenil-borínico-β-etilaminoéster al 1.0 % en MeOH como se observa en la **Figura 12**.



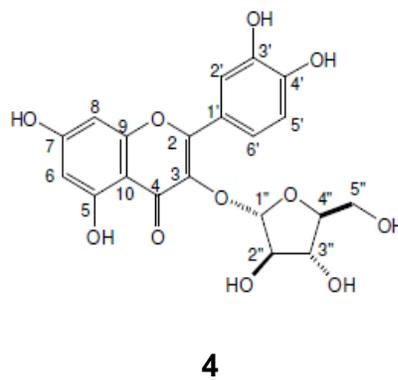
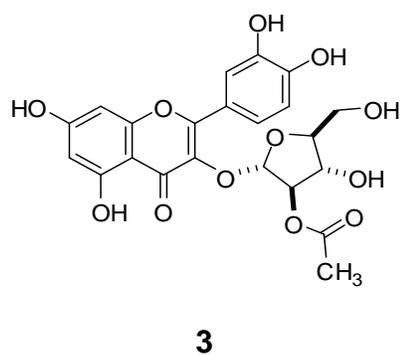
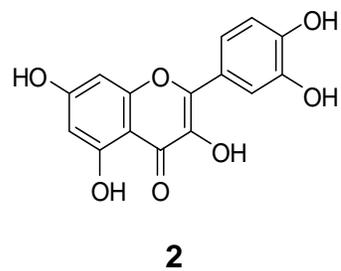
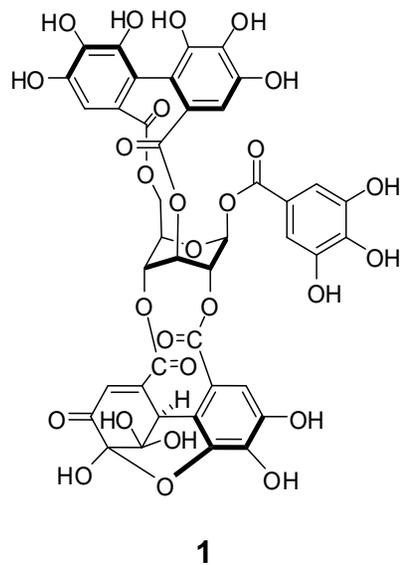
**Figura 12. Cromatografía de placa fina.**

Las fracciones D y E fueron separadas por cromatografía en columna de 10 mm de diámetro y gel de sílice, usando mezclas de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O, en polaridad creciente, se colectaron fracciones de 10 mL, la cromatografía fue monitoreada mediante cromatografía en placa fina, permitiendo la separación de los compuestos quercetina (**2**), avicularina (**3**) y 3- $\alpha$ -L-(2"-acetil)-arabinofuransido de quercetina (**4**).

500 mg de la fracción F y G fueron separados usando cromatografías sucesivas con 2g de gel de sílice C-18, usando mezclas de H<sub>2</sub>O-MeOH, colectando fracciones de 5 mL, aislando el compuesto puro geraniina (**1**).



Esquema 1. Aislamiento de compuestos activos del extracto de *Geranium bellum*



## 8.2 ACCIÓN ANTINOCICEPTIVA

Los resultados del análisis antinociceptivo del extracto de *Geranium bellum* se muestran en la **Tabla 3** y en las **Gráficas 1- 4**.

**Tabla 3. Evaluación antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum* mediante la prueba de dolor inducido por ácido acético**

Compuestos/ Dosis (mg / Kg)	TIEMPO (min)	Media de contracciones ± SEM		
Blanco (BCO)	0	0	±	0
	5	1	±	0.1
	10	18	±	1.2
	15	15	±	1.1
	20	16	±	1.1
	25	11	±	0.9
Ácido acetilsalicílico (ASA)	0	0	±	0
	5	5	±	0.3
	10	9	±	0.5 <sup>a</sup>
	15	8	±	0.6 <sup>a</sup>
	20	7	±	0.7 <sup>a</sup>
	25	4	±	0.3 <sup>a</sup>
Indometacina (IND)	0	0	±	0
	5	0	±	0
	10	9	±	2.2 <sup>a</sup>
	15	10	±	1.8 <sup>a</sup>
	20	7	±	2 <sup>a</sup>
	25	4	±	0.7 <sup>a</sup>

**Tabla 3. Evaluación antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum* mediante la prueba de ácido acético**

Compuestos/ Dosis (mg / Kg)	TIEMPO (min)	Media de contracciones $\pm$ SEM		
Extracto de <i>Geranium bellum</i> (E GB 75)	0	0	$\pm$	0
	5	4	$\pm$	1.2
	10	15	$\pm$	0.9 <sup>a</sup>
	15	14	$\pm$	0.6
	20	7	$\pm$	0.3 <sup>a</sup>
	25	5	$\pm$	0.9 <sup>a</sup>
Extracto de <i>Geranium bellum</i> (E GB 150)	0	0	$\pm$	0
	5	3	$\pm$	0.8
	10	10	$\pm$	1.8 <sup>a</sup>
	15	13	$\pm$	1.9 <sup>a</sup>
	20	12	$\pm$	0.9 <sup>a</sup>
	25	4	$\pm$	0.6 <sup>a</sup>
Extracto de <i>Geranium bellum</i> (E GB 300)	0	0	$\pm$	0
	5	4	$\pm$	0.8
	10	10	$\pm$	0.8 <sup>a</sup>
	15	9	$\pm$	0.5 <sup>a</sup>
	20	5	$\pm$	0.4 <sup>a</sup>
	25	3	$\pm$	0.5 <sup>a</sup>
Fracción tanino (FT 5)	0	0	$\pm$	0
	5	0	$\pm$	0
	10	9	$\pm$	0.9 <sup>a</sup>
	15	8	$\pm$	0.2 <sup>a</sup>
	20	8	$\pm$	0.8 <sup>a</sup>
	25	2	$\pm$	0.3 <sup>a</sup>

**Tabla 3. Evaluación antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum* mediante la prueba de ácido acético.**

Compuestos/ Dosis (mg / Kg)	TIEMPO (min)	Media de contracciones ± SEM
Fracción tanino (FT 12.5)	0	0 ± 0
	5	3 ± 0.3
	10	7 ± 0.6 <sup>a</sup>
	15	5 ± 0.3 <sup>a,c</sup>
	20	2 ± 0.5 <sup>a,b,c</sup>
	25	2 ± 0.5 <sup>a</sup>
Fracción tanino (FT 25)	0	0 ± 0
	5	2 ± 0.5
	10	12 ± 1.6 <sup>a</sup>
	15	5 ± 0.9 <sup>a</sup>
	20	4 ± 1.1 <sup>a,b,c</sup>
	25	4 ± 0.6 <sup>a</sup>
Fracción flavonoide (FF 5)	0	0 ± 0
	5	4 ± 0.9
	10	14 ± 1.4 <sup>a</sup>
	15	11 ± 1.7 <sup>a</sup>
	20	7 ± 0.4 <sup>a</sup>
	25	9 ± 1.2 <sup>a</sup>
Fracción flavonoide (FF 12.5)	0	0 ± 0
	5	5 ± 2.8
	10	13 ± 1.4 <sup>a</sup>
	15	13 ± 1
	20	10 ± 1.1 <sup>a</sup>
	25	8 ± 0.9 <sup>a</sup>

**Tabla 3. Evaluación antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum* mediante la prueba de ácido acético.**

Compuestos/ Dosis (mg / Kg)	TIEMPO (min)	Media de contracciones ± SEM		
Fracción flavonoide (FF 25)	0	0	±	0
	5	0	±	0
	10	6	±	1.5 <sup>a,b,c</sup>
	15	6	±	1.1 <sup>a,c</sup>
	20	6	±	1.1 <sup>a</sup>
	25	2	±	0.4 <sup>a</sup>
Geraniina (Ga 2.5)	0	0	±	0
	5	3	±	0.7
	10	20	±	0.3
	15	18	±	0.6
	20	8	±	0.4
	25	7	±	0.8
Geraniina (Ga 5)	0	0	±	0
	5	3	±	0.3
	10	14	±	0.8
	15	13	±	0.7
	20	9	±	0.8 <sup>a</sup>
	25	8	±	0.7
Geraniina (Ga 10)	0	0	±	0
	5	1	±	0.2
	10	19	±	1.3
	15	14	±	1.3
	20	8	±	0.9 <sup>a</sup>
	25	4	±	0.9

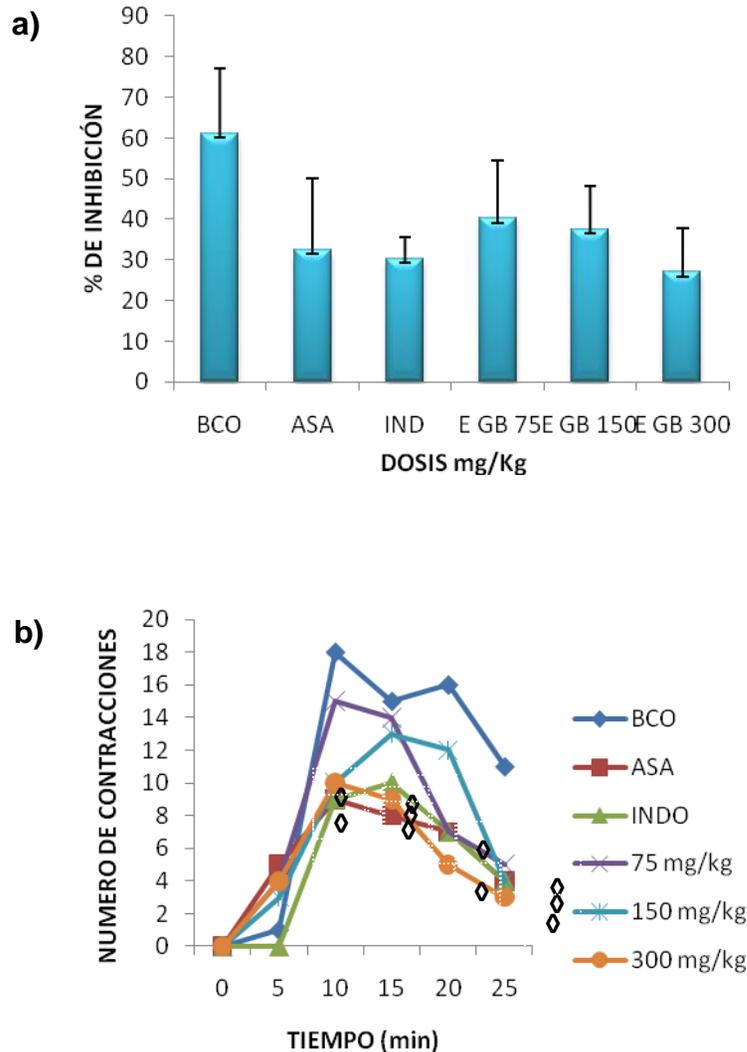
**Tabla 3. Evaluación antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum* mediante la prueba de ácido acético.**

Compuestos/ Dosis (mg / Kg)	TIEMPO (min)	Media de contracciones ± SEM
Quercetina (Q 2.5)	0	0 ± 0
	5	1 ± 0.5 <sup>a</sup>
	10	13 ± 3.4
	15	18 ± 1.9
	20	15 ± 1.5
	25	12 ± 1.1
Quercetina (Q 5)	0	0 ± 0
	5	3 ± 1.9 <sup>a</sup>
	10	11 ± 2.0 <sup>a</sup>
	15	10 ± 1.5 <sup>a</sup>
	20	4 ± 0.9 <sup>a</sup>
	25	2 ± 0.6 <sup>a</sup>
Quercetina (Q 10)	0	0 ± 0
	5	2 ± 1.4
	10	17 ± 1.6
	15	13 ± 0.7
	20	12 ± 1.3 <sup>a</sup>
	25	7 ± 0.8

<sup>a</sup> diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al BCO

<sup>b</sup> diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al ASA

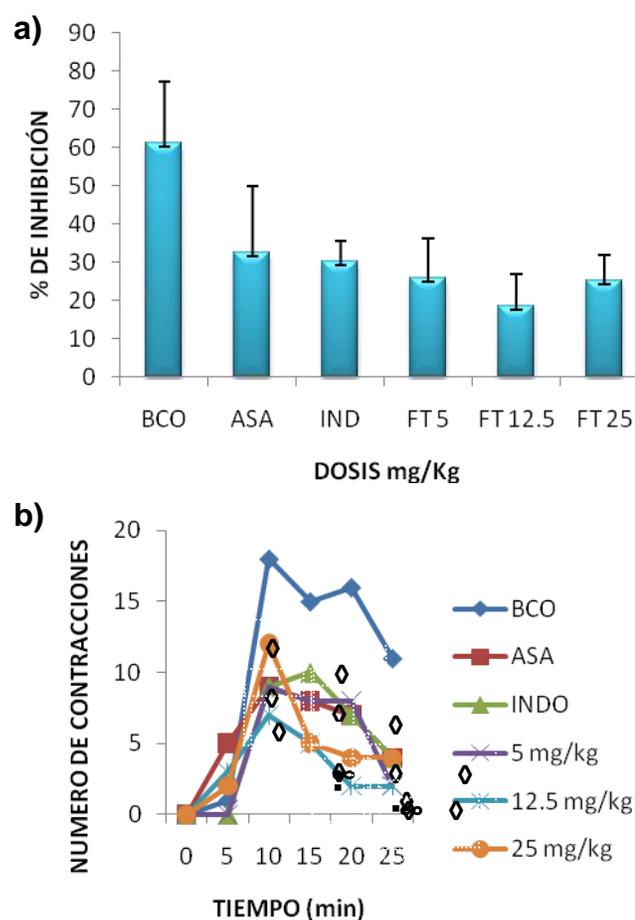
<sup>c</sup> diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al IND



Gráfica 1 a) la actividad antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum*. Los datos son el promedio de siete ratones  $\pm$  el error estándar. B) Es el curso temporal de la actividad antinociceptiva del extracto de *Geranium bellum*. Los datos marcados con  $\diamond$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al blanco.

En la **Gráfica 1 a)** se observa que el extracto de *Geranium bellum* a dosis de 75, 150 y 300 mg/kg presentaron un porcentaje de inhibición de 26 %, 32 % y 51 % respectivamente; los controles de ASA e IND presentaron 47 % y 51 % de

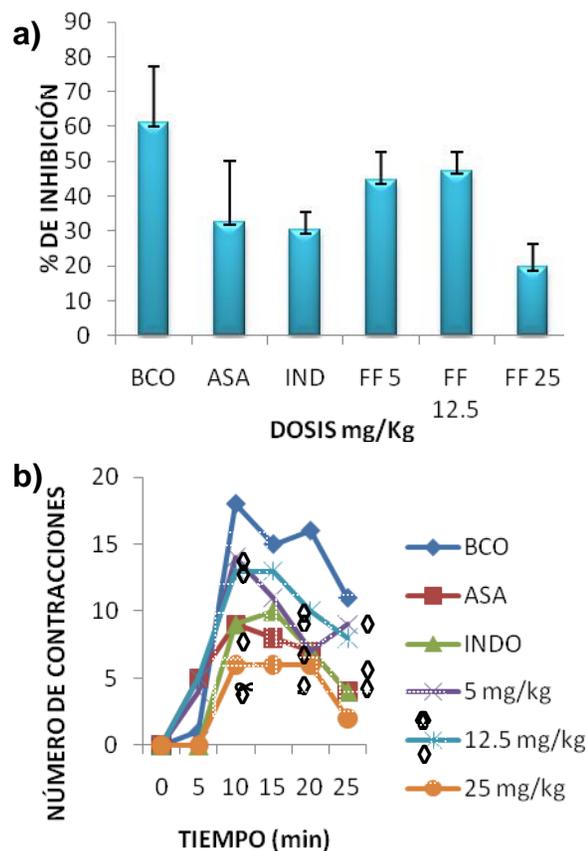
inhibición, esto indicó que la dosis de 300 mg/kg el extracto tiene un efecto muy similar a los controles.



**Gráfica 2** la actividad antinociceptiva de la fracción tanino. **a)** Los datos son el porcentaje de inhibición de siete ratones  $\pm$  el error estándar. **b)** Es el curso temporal de la actividad antinociceptiva de la fracción tanino. Los datos marcados con  $\diamond$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al blanco, los datos marcados con  $\infty$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto a el ASA y el  $\blacksquare$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto a la IND.

En el **Gráfica 2 a)** se observa que las fracciones tanino a dosis de 5, 12.5 y 25 mg/kg, tuvieron 58 %, 70 % y 59 % de inhibición y **b)** una diferencia significativa de  $p < 0.05$  con respecto al BCO; en dosis de 5 y 25 mg/kg se obtuvo una respuesta antinociceptiva similar a los controles de ASA e IND (47 % de inhibición

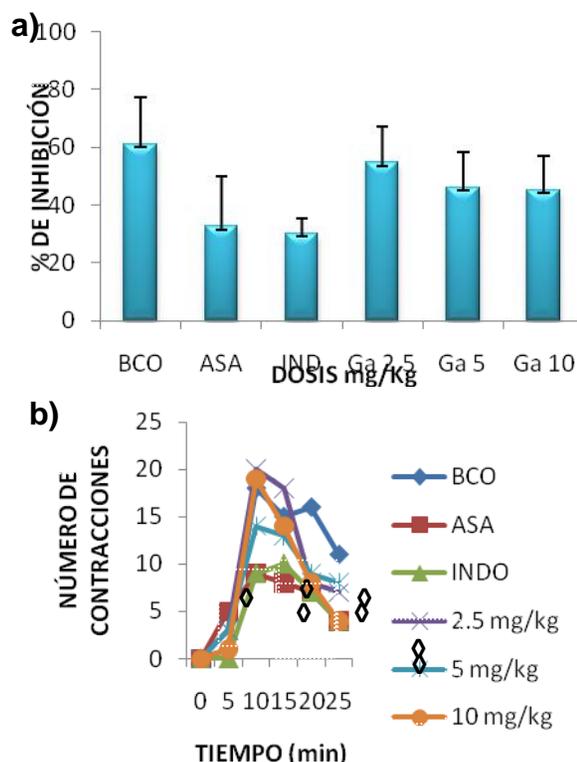
y 51 % de inhibición, respectivamente); mientras que en dosis de 12.5 mg/kg se obtuvo una respuesta antinociceptiva mayor con respecto a los controles.



**Gráfica 3 a)** La actividad antinociceptiva de la fracción flavonoides. a) Los datos son el porcentaje de inhibición de siete ratones  $\pm$  el error estándar. b) Es el curso temporal de la actividad antinociceptiva de la fracción flavonoides. Los datos marcados con  $\diamond$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al blanco, los datos marcados con  $\infty$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto a el ASA y el  $\bullet$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto a la IND.

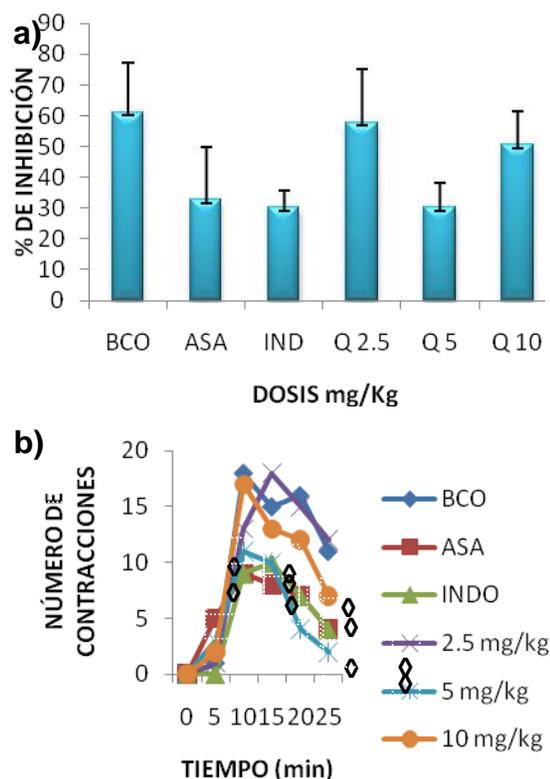
En la **Gráfica 3** la fracción flavonoide en dosis de 5, 12.5 y 25 mg/kg se obtuvo un porcentaje de inhibición de 27 %, 23 % y 68 % respectivamente; teniendo una

diferencia significativa de  $p < 0.05$ , la fracción flavonoide de 25 mg/kg con respecto al blanco y los controles, teniendo así una mejor actividad antinociceptiva.



**Gráfica 4** la actividad antinociceptiva de la geraniina (8). a) Los datos son el porcentaje de inhibición de siete ratones  $\pm$  el error estándar. b) Es el curso temporal de la actividad antinociceptiva de la fracción flavonoides. Los datos marcados con  $\diamond$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al blanco.

La **Grafica 4 a)** el compuesto puro de geraniina a dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg se obtuvo un porcentaje de inhibición de 11, 25 y 26 % respectivamente, obteniéndose que a dosis de 5 y 10 mg/kg no tuvieron actividad antinociceptiva con respecto a los controles, esto se pueda deber a que las dosis empleadas con la geraniina son 50 veces menor con respecto a la indometacina y 200 veces menor con respecto a ASA; con respecto al blanco se puede apreciar que es mínima la actividad antinociceptiva, pero no representativa.



**Gráfica 5** la actividad antinociceptiva de la quercetina (10). a) Los datos son el porcentaje de inhibición de siete ratones  $\pm$  el error estándar. b) Es el curso temporal de la actividad antinociceptiva de la fracción flavonoides. Los datos marcados con  $\diamond$  es la diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto al blanco.

En la **Grafica 5 a)** se observa que la quercetina (3) a dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg obtuvo 5.5, 51 y 17 % de inhibición, **b)** observándose que a dosis de 5 mg/kg tuvo una diferencia significativa de  $p < 0.05$  con respecto al blanco y similar actividad antinociceptiva con respecto a el ASA e IND.

## IX DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Hasta el momento no se han reportado estudios con respecto a la actividad antinociceptiva de *Geranium bellum* Rose, por lo que este estudio es una contribución al conocimiento farmacológico de *G. bellum*, al ser esta una planta utilizada para el tratamiento del dolor en la medicina tradicional de Hidalgo, se utilizó el modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético en ratones, considerado como un modelo típico de nocicepción visceral siendo ampliamente utilizado como herramienta para la detección y evaluación de nuevos agentes con propiedades analgésicas. Además, la inyección de ácido acético en la cavidad peritoneal de ratones activa la liberación de diversos mediadores de la respuesta algésica, tales como las fibras del tipo C (Ikeda *et al.*, 2001; Ribeiro *et al.*, 2000; Vinegar *et al.*, 1976).

El extracto crudo de *G. bellum* presentó una actividad antinociceptiva dosis- dependiente, encontrándose que a 300 mg/kg fue similar a los controles de ASA e IND a dosis de 200 y 50 mg/kg respectivamente, por lo que se procedió a su fraccionamiento obteniendo como fracciones mayoritarias taninos y flavonoides.

Las fracciones se evaluaron con el mismo modelo que el extracto, reportando una actividad antinociceptiva mayor con respecto al blanco y los controles. Cabe resaltar que las fracciones tanino y flavonoide fueron evaluadas a

dosis de (5, 12.5 y 25 mg/kg) siendo menores que los controles (ASA 200 mg/kg e IND 50 mg/kg).

Al obtener una mejor actividad antinociceptiva con respecto a las fracciones se realizó el aislamiento de los compuestos puros obtenidos de la fracción tanino la geraniina (1) y la fracción flavonoide la quercetina (3) de los cuales, se ha reportado en estudios anteriores actividad antinociceptiva en el modelo de dolor por ácido acético (Miguel, 1995 y Willain, 2008).

En el estudio que refiere a la geraniina (1) (Miguel, 1995), esta fue evaluada en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg, reportando que obtuvo 6 veces mejor efecto antinociceptivo con respecto al control ASA evaluada a las mismas dosis por vía intraperitoneal. En el presente estudio no se observó tal actividad de la geraniina (1) como se ha reportado anteriormente, esto puede ser debido a que la evaluación fue realizada a dosis menores con respecto a los controles y con diferente vía de administración, siendo este un factor predisponente en la respuesta antinociceptiva, tal vez la geraniina (1) no se encuentra biodisponible totalmente, esto se debe a que el compuesto debe de absorberse por la pared intestinal y luego llegar al hígado, esto altera el metabolismo del compuesto, disminuyendo la cantidad absorbida, mientras que al administrarse por vía (i.p.) llega a la circulación general sin pasar a través de la pared intestinal y del hígado, con lo que se obtiene una respuesta más rápida y favorable para la actividad antinociceptiva. Cabe resaltar que en el estudio realizado la administración fue por vía oral ejemplificando la forma en que es consumida la planta.

Sin embargo, podemos decir que la quercetina (3) evaluada a la misma dosis que la geraniina (1) obtuvo en dosis de 5 mg/kg una actividad antinociceptiva igual al ASA e IND. Esto también fue observado en el estudio realizado con glutamato en dosis de 10 y 60 mg/kg en i.p. obteniendo que la quercetina (2) obtuvo un 68.2 % de inhibición, esto indica que la quercetina (2) tiene un efecto antinociceptivo sin que influya la dosis y la vía de administración; pudiendo ser esta la responsable de la actividad analgésica de *G bellum*. Esto indica que el Extracto de *G. bellum* tiene actividad antinociceptiva posiblemente por el sinergismo que se presenta entre los compuestos que constituyen la planta, demostrando en la evaluación global el efecto analgésico.

## X CONCLUSIONES

La actividad antinociceptiva mostrada por el extracto, las fracciones flavonoide y tanino y los compuestos puros geraniina (1) y quercetina (3), proporcionan un soporte científico y una evidencia farmacológica que explica en parte el uso anecdótico de *G. bellum* en la medicina tradicional Hidalguense en el tratamiento del dolor.

La actividad demostrada de las fracciones en comparación los fármacos de referencia utilizados en el tratamiento del dolor, permiten proponer más estudios sobre el *G. bellum* para el desarrollo de nuevos fitofarmacos analgésicos.

La presente investigación es una contribución al conocimiento farmacológico de la especie *G. bellum*, debido a que es la primera vez que se determina la actividad antinociceptiva de esta la especie vegetal, las fracciones y los compuestos puros.

## XI PERSPECTIVA

Debido a que el extracto de acetona:agua de *Geranium bellum* demostró una actividad antinociceptiva con respecto al modelo de Writhing con ácido acético sugerimos conveniente la utilización de otros modelos de antinocicepción como, Hot plate y formalina, también pruebas de anti inflamación en cojinete plantar con carragenina y evaluación de toxicidad para dicho extracto.

## XII BIBLIOGRAFÍA

Aedo C., Muñoz Garmendia F., Pando F. (1998), World checklist of *Geranium L.* (Geraniaceae); *Anales Jard. Bot.*, 56(2):211-252.

Amabeoku G.J. J. (2009); Electroanalytical determination of catechin flavonoid in ethyl acetate extracts of medicinal plants.; *Ethnopharm.*123: 190-193.

Amaral S., Mira L., Nogueira J. M. F., Pereira A. S., Florêncio M. H. Bioorg. (2009). Plant extracts with inflammatory properties a new approach for characterization of their bioactive compounds and establishments of structure-antioxidant activity relationships. *Med. Chem.* 17: 1876-1883.

Atsushi O., Syuntaro H., Shinji K., Tetsuya T., Yoshiharu Y., Masahiro N., Hiroshi A. ( 2009). Identification and activity of ethyl gallete as antimicrobial compound produced by *Geranium carolinianum*. *Weed Biology. & Management.* 9:169-172.

Basbaum, A.I., Jessell; Kandel, E.R., Schwartz, J.H., (2000). The perception of Pain. In: Principles of Neural Science 4ª Ed.; Editorial McGraw-Hill, USA; 472-491.

Btany Photo of the Day, 2006. Fuente: [www.topjardineria.es](http://www.topjardineria.es). Febrero 10 del 2010.

Calzada F., Meckes M., Cedillo-Rivera R., Tapia-Contreras A., Mata R. (1998). Screening of Mexican Medicinal plants for antiprotozoal activity. *Pharmaceutical Biology*. 36(5): 305-309.

Calzada F., Yépez-Mulia L., Tapia-Contreras A. J. (2007). Effect of Mexican medicinal plant used to treat trichomoniasis on *Trichomonas vaginalis* trophozoites *Ethnopharm*. 113:248-251.

Camacho-Luis, A., Gayosso-de-Lucio J. A., Torres-Valencia J. M., Muñoz-Sánchez J. L., Alarcón-Hernández E., López R., Barrón B. J. (2008). *Mex. Chem. Soc.*, 52:103-107.

Cássia, Silveira; Gomes, L.E.O; (2010) Antinociceptive and Toxicological Effects of *Dioclea grandiflora* Seed Pod in Mice. *J. Biochem. Biophys. Methods*; 1:748-52.

Cerveró, F., Laird, J.A., (1991). One pain or many pains?: a new look at pain mechanisms. *News Physiol Sci*. 6: 268-273.

Coghill, R.C., McHaffie, J.G., Yen, Y.F., (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; 100: 8538-8542.

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Biskaia y Asociación Española de Médicos Naturistas, (1998), Fitoterapia Vademécum de Prescripción de Plantas Medicinales, 3ª Ed., Editorial MASSON S.A. España.

Coutaux, A., Adam, F., Willer, J.C., Le Bars, D., (2005). Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*. 72: 359-371.

Crozier A., Jaganathb I. B., Clifford M. N. (2009), *Nat. Prod. Rep.* 26: 1001–1043.

Esra, K., Irem. I.T., Zeliha, S., Akdemir, Erdem, Y., (2007). Estimation of antinociceptive and inflammatory activity on *Geranium pratense* ebsp. Finitum and its phenolic compounds. *J. Pharm. Belg.*; 114:234-240.

Fernández,R., Ramos, Z.D., (2001). Notas sobre paltas medicinales del estado de Queretaro, *IPN. México.*; 12:1-40.

Fields, H.L., Basbaum,A.L., (1999). Endogenous pain control mechanisms, Text book of pain; 4ªEd. Editorial Churchill Livingstone. Edimburg. UK.; pag. 142-152.

Fleurentin, J., Pelt, J. ,(1990). Les plantes medicinales. *La Recherche.*; 21:222

García, G. E. (2003). “Estudios Sinteticos hacia alcaloides de *Securinega*” Tesis doctoral, Departamento de Química; Universitat Autònoma de Barcelona. Diciembre 2003, Bellaterra, España.

Gayosso-De-Lucio, J.A., Torres-Valencia .J.M., Cerda-García-Rojas, M. C., Joseph-Nathan P. (2010). Ellagitannins from *Geranium potenillaefolium* and *G. bellum*. *Nat. Prod. Com.* 5(4):531-534.

Go, V. L., Yakshl, T.L., (1987). Release of Substance P from the cat spinal cord. *J Physiol.* 391, 141-167.

Gómez, M. A., Borja y Tomé, López-Lomo V. M. A. M. (2005) Biotecnología aplicada a la mejora de "*Pelargonium*". 1<sup>ra</sup> Ed. Editorial Universidad Complutense de Madrid, España pag. 9-11

Goodman and Gilman. (2008) Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10<sup>a</sup>. Ed. Editorial McGraw-Hill, USA.; 890-940.

Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G. H., Bushnell, M.C., (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*; 86:402-411.

IASP, (1986); "Subcommittee on Taxonomy Pain terms: a list with definitions and notes on usage", *Pain*, 6: 249-252.

Jae-Uoong S., Phil-Sun O., Kye-Taek L. J. (2009).Anti-inflammatory activity of ethanol extract from *Geranium sibiricum* Linne. *Ethnopharm.*, 126: 90-95

Jae-Uoong S., Kye-Taek L. (2008). Free radical scavenging and antimicrobial activities of some *Geranium* species. *Environment. Tox. and Pharm.* 26: 320-324.

Jiyang L., Hai H., Meiqing F., Wei Z., Xunlong S., Pei Z. (2008). In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of a plant extract from *Geranium coroliniaum* L. *Antiviral Res.*; 79: 114-120.

Kashiwada, Y.; Nonaka, G-I.; Nishioka, I.; Chang, J.; Hsiung Lee,; Kuo. (1992). Antitumor agents, 129. Tannins and related compounds as selective cytotoxic agents. *Nat. Prod. Com* 55(8):1033-1043.

Klein, T., Magerl, W., Hopf, H.C., Sandkuhler, J., Treede, R.D., (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci*; 24:964-971.

Lacy, C.F.; Armstrong, L.L.; Goldman, M.P.; Lance, L.L. (2008); Drug information Handbook; 14<sup>a</sup> Ed.; Editorial Lexi-Comp; USA; pag. 32-1820.

Lawson, S.N., (1996). Peptides and cutaneous polymodal nociceptor neurones. *Prog Brain Res.*; 113: 369-385.

Levine, J., (1987). The peripheral nervous system and the inflammatory process. *Pain, Suppl*; 4:109.

López, G. J.A., Herrero, J.F., Delgado, J.M., Ferrús, A., Mora, F., Rubia, F.J. (1998). Somestesia: mecanorrecepción, termorrecepción y nocicepción. Manual de Neurociencia; 1<sup>ra</sup> Ed. Editorial Síntesis, España; 457-482.

López, T.F., (1996); Definición y clasificación del dolor. *UCM*; 4:49-55.

Maleki, D.; Fathiazad, F.; Garjani.(2007). Antinociceptivos propiedades de los extractos de flavonoides y dos aislados de las hojas de *Danae racemosa*. *Nat. Rev. Drug* 11:654-8

Marcano, D.; Hasegawa, H.:(1991). Fitoquímica Orgánica.; 7<sup>ma</sup> Ed. Editorial Universidad de Venezuela. Caracas.

McMahon, S.B., Koltzenburg, M., (1990). Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. *Trends Neurosci.*; 6:199-201.

Medware, J.H., (2008).Fisiopatología del dolor musculo esquelético crónico. *Ann Intern Med*; 8:156-180.

Miguel O.G., Calixto J. B., Santos S. R., Messana I., Ferrari F., Cechinel Filho V., Pizzolatti M.G., Yunes R. A. (1996). Chemical and preliminary analgesic evaluation of geraniin and furosin isolated from *Phyllanthus sellowianus*. *Planta Med.* 62(2): 146-149.

Millan, M.J., (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog. Neurobiol.*; 57: 1-164.

Moreira AS.; Spitzer V.; Schapoval EE.; Schenkel. E.P.; (2000), Antiinflammatory activity of extracts and fractions from leaves of *Gochanatia polymorpha*. *Phytother Res*, 14(8):638-40.

Moreno, C., Prada, M.D., (2004); Fisiopatología del dolor clínico. *ACN*;15 (01):37:51.

Muñeton, P.P., (2009). Plantas medicinales: Un complemento vital para la salud de los Mexicanos. *DGSCA-UNAM.*; 10 (9):1067-6079.

Muriel Villoria C, Madrid Arias JL, (1994); Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico, Tomo I; Cap. 2; Editorial Libro del Año; España. Pag. 156-1679.

Newman, J. D. (2008); Natural products as Leads to Potential Drug: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery? *J. Med. Chem*; 51:2589-2599

Nicolau K. C., Montagnon T., (2008). *Molecules That Changed The World*.1ª Ed. Editorial Wiley- VCH; Alemania; pag. 68-78.

Nikitina V. S., Kuz'mina L. Y., Melent'ev A. I., Shendel G. V. (2007). Antibacterial activity of polyphenolic compounds isolated from plants of *Geraniaceae* and *Rosaceae* families. *Appl. Biochem. Microb.*; 43:629–634.

Norgardy T., Weaver D.F. (2005) “Medicinal Chemistry A Molecular and Biochemical Approach”. 3<sup>ra</sup> Ed, Editorial Oxford; Inglaterra; pag. 138-150.

Okuda T., Yoshida T. y Hatano T. J. (1989) Plant polyphenols: synthesis and properties *Nat. Prod.*, 52(1): 1-31.

Pérez Escandón B. E., (1995) Villavicencio M. A. Listado De Plantas Medicinales Del Estado De Hidalgo. 1<sup>a</sup> Ed. Editorial UAEH. México.

Puebla, D.F. (2005); Tipos del dolor escala terapéutica de la O.M.S dolor iatrogénico. *Oncología*, 28(3):139-143.

Raja, S.N., Campbell, J.N., Meyer, R.A., (1984). Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesis following heat injury to the glabrous skin. *Brain Res.*; 107:1179-1188.

SAGARPA, Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, 2001. Norma Oficial Mexicana.” Especificaciones técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio”. Diario Oficial Mexicana. 16-20, 31, 38, 35.

Sandkuhler, J., (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain*; 88:113-118.

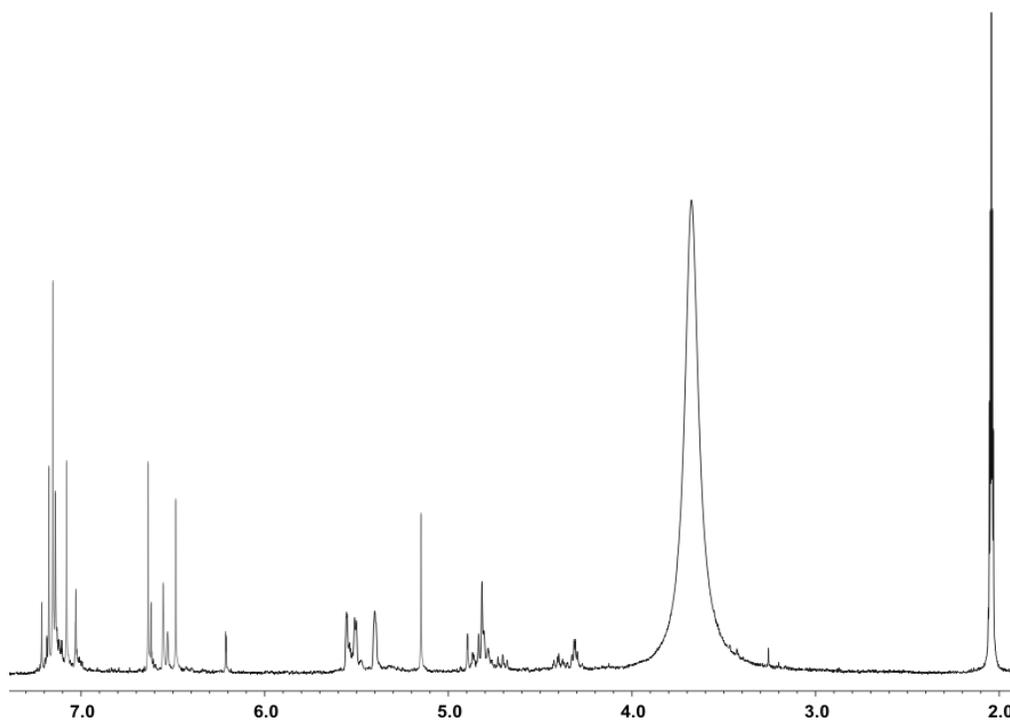
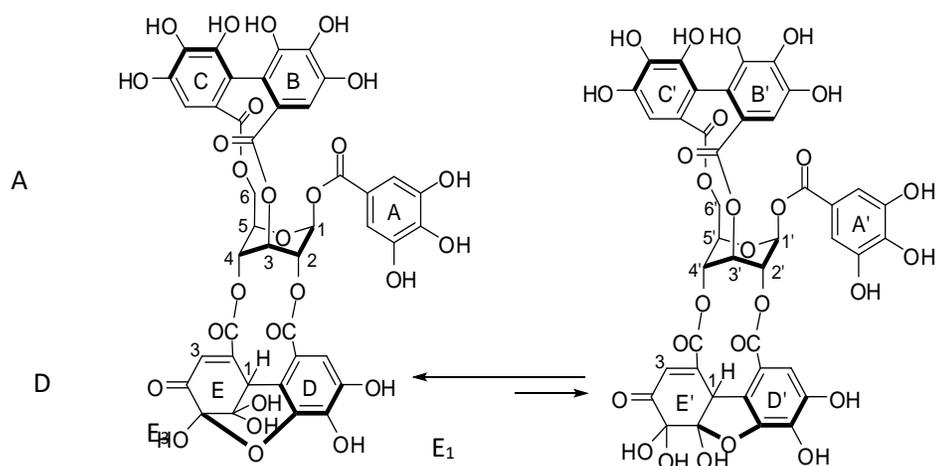
Sanghi S, MacLaughlin E. J, Jewell C. W, Chaffer S, Naus P. J, Watson L. E, Dostal D. E., (2006). Cyclooxygenasa-2 inhibithors: a painful lesson; *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug, Targ.*; 6:85–100

Willain, A. F.; Cechinel, F. V.; Olinger, L.; Souza, M.M.; (2008). Quercetin: Further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. *Nat. Rev. Drug Discov.* 7: 27.

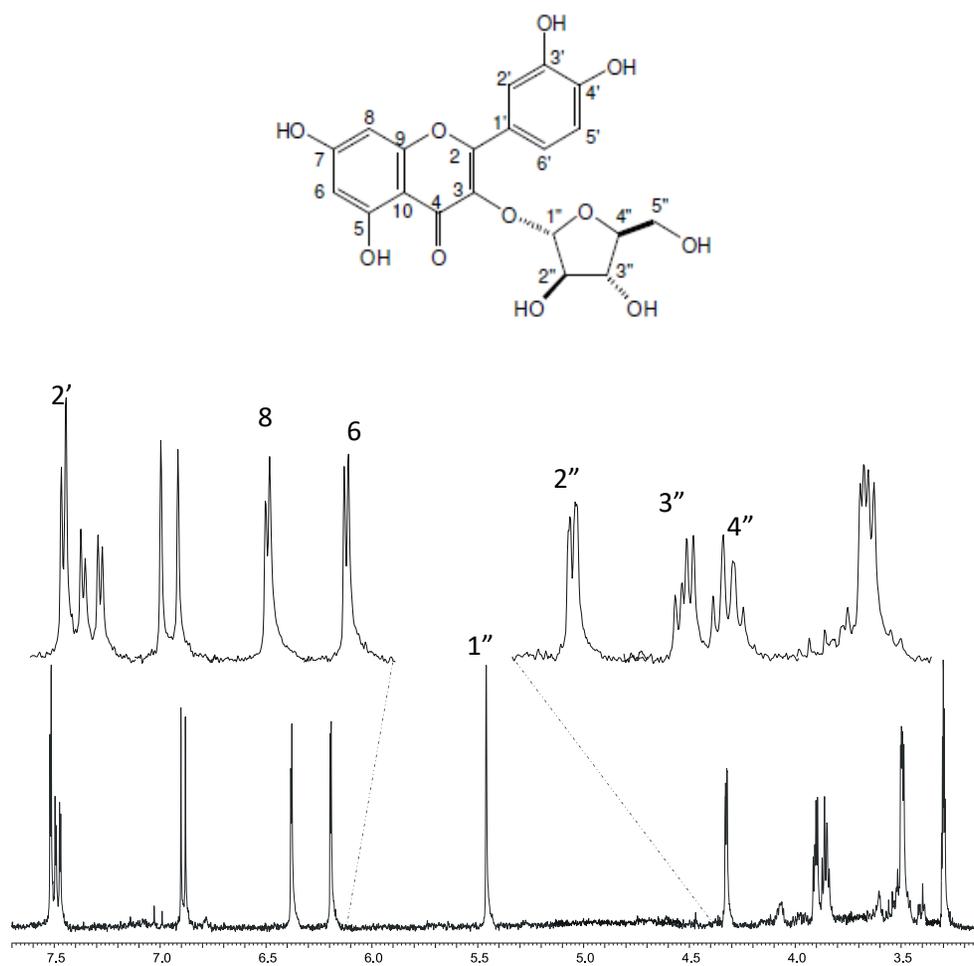
Woolf, C.J., (2004); Pin: Moving from symptom toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*; 140:441-451.

Woolf, C.J., Salter MW. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*; 288: 1765-1768.

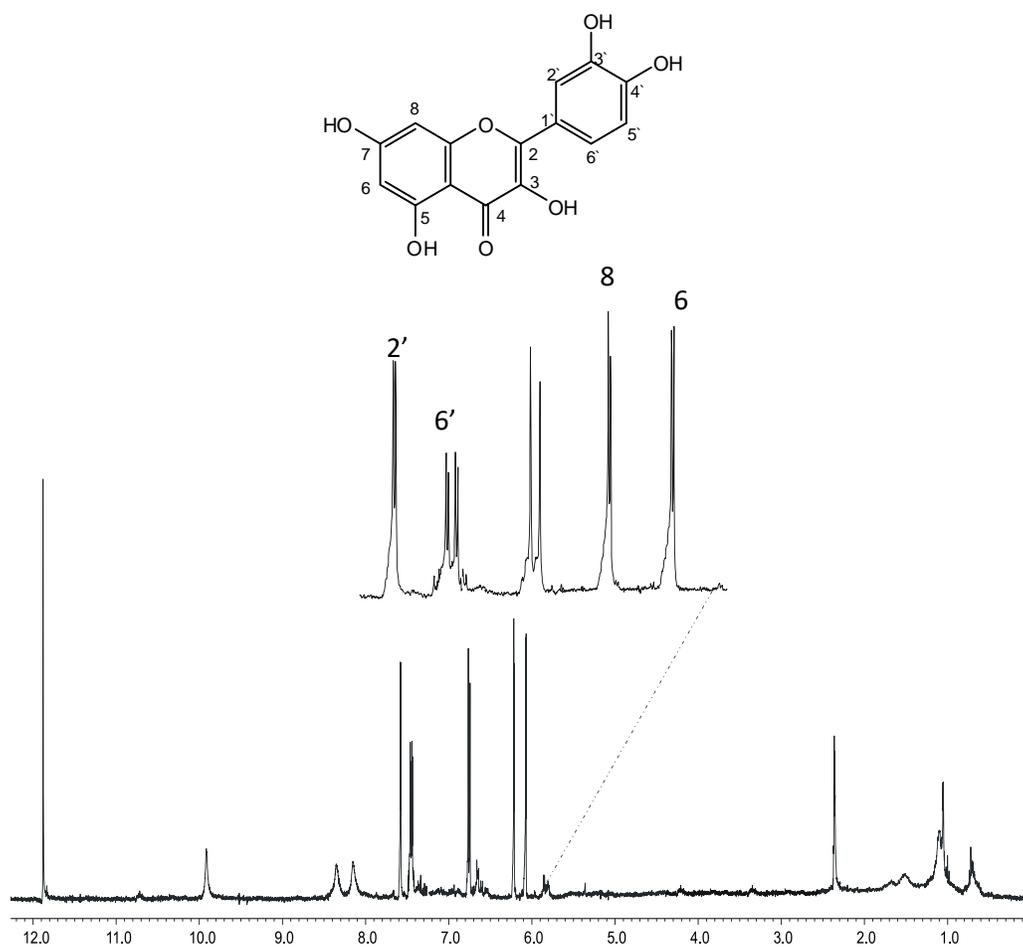
## XIV. ANEXOS



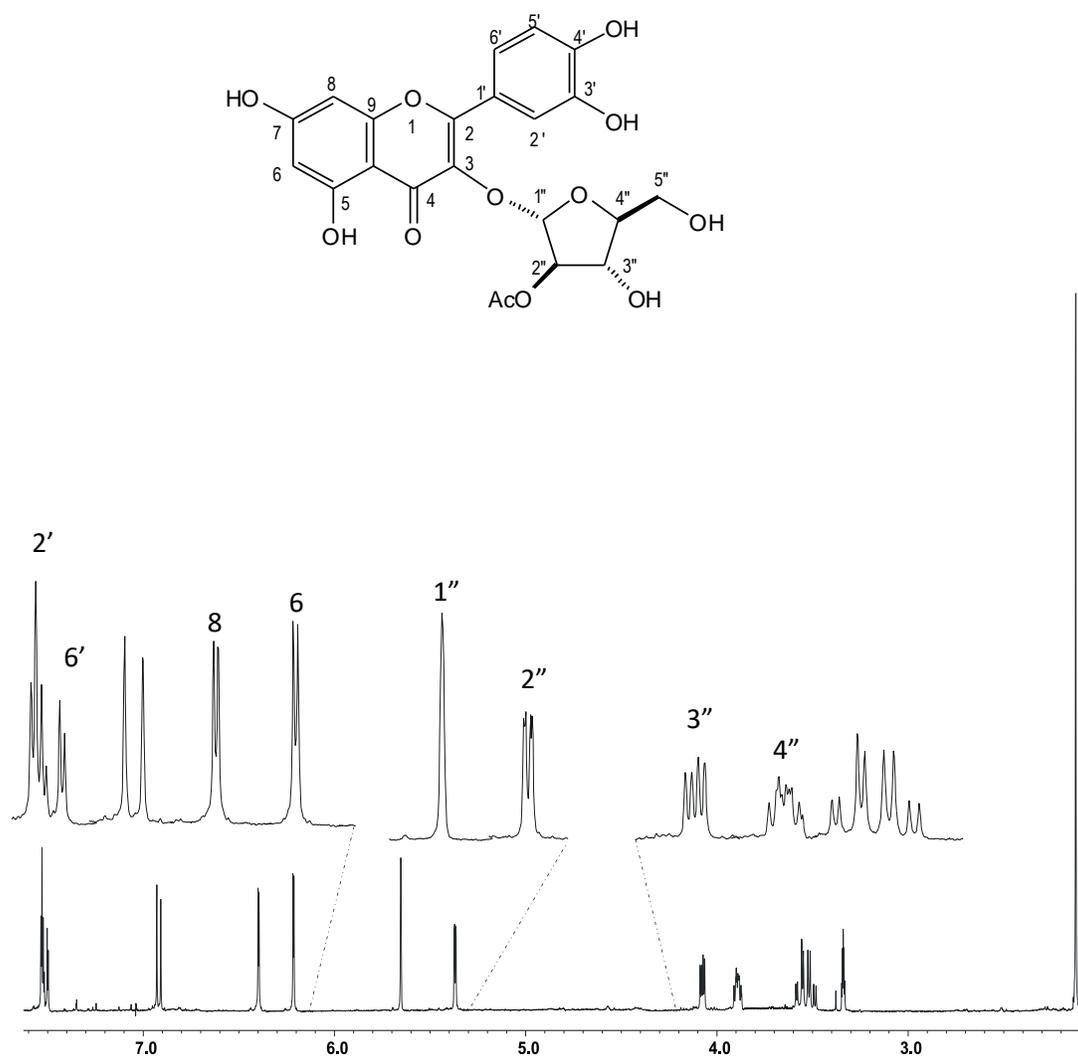
**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 0 hrs. de geraniina (1) en acetona- $d_6$ : $\text{D}_2\text{O}$  (9:1) a 400 MHz.



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de avicularina (17) en  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de quercetina (**3**) en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO}-d_6$ .



**Figura 13.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) del 3-O-(2''-O- acetil) arabinofuranósido de quercetina (**8**) en CD<sub>3</sub>OD.