

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE BIOLOGÍA



Universidad de El Salvador

Hacia la libertad por la cultura

TRABAJO DE GRADUACIÓN
**Evaluación *in vivo* de la actividad analgésica de 3 extractos
de la corteza *Persea schiedeana* (Lauraceae)**

PRESENTADO POR:
WENDY MARIBEL CAMPOS PORTILLO

PARA OPTAR AL GRADO DE:
LICENCIADA EN BIOLOGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, JULIO 2023

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE BIOLOGÍA



Universidad de El Salvador

Hacia la libertad por la cultura

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Evaluación *in vivo* de la actividad analgésica de 3 extractos de la corteza *Persea schiedeana* (Lauraceae).

PRESENTADO POR:

WENDY MARIBEL CAMPOS PORTILLO

PARA OPTAR AL GRADO DE:

LICENCIADA EN BIOLOGÍA

DOCENTE ASESOR:

M.Sc. Miguel Ángel Moreno Mendoza

ASESOR EXTERNO:

Lic. José Guillermo Mejía Valencia

CIUDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, JULIO 2023.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE BIOLOGÍA

**Evaluación *in vivo* de la actividad analgésica de 3
extractos de la corteza *Persea schiedeana* (Lauraceae).**

PRESENTADO POR:
WENDY MARIBEL CAMPOS PORTILLO

PARA OPTAR AL GRADO DE:

LICENCIADA EN BIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADUACIÓN APROBADO POR
EL TRIBUNAL CALIFICADOR:

M.Sc. Patricia Eugenia Navarro de Rosales

Lic. Carol Margarita Hernández Salazar

CIUDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, JULIO 2023.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

M.Sc. Roger Armando Arias Alvarado.

VICE-RECTOR ACADÉMICO:

Dr. Raúl Azcúnaga.

VICE-RECTOR ADMINISTRATIVO:

Ing. Juan Rosa Quintanilla.

SECRETARIO GENERAL:

Ing. Francisco Alarcón.

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

DECANO:

Lic. Ernesto Américo Hidalgo Castellanos

VICE-DECANO:

M.Sc. Zoila Virginia Guerrero Mendoza.

SECRETARIO:

Lic. Jaime Humberto Salinas Espinoza

ESCUELA DE BIOLOGÍA

DIRECTOR(A):

Licda. Milagro Elizabeth Salinas Delgado

DEDICATORIA.

A mi madre, Elsa Portillo, por acompañarme en cada paso que doy en la búsqueda de ser mejor persona y profesional, y por enseñarme a luchar por las metas que uno se plantea.

También se la dedico a mi padre, Roberto Campos que desde el cielo era esa luz que me daba fuerzas para continuar

A mis hermanas, Paty, Gris, Eu y Zeidy por todo su apoyo incondicional.

A Jose Luis, quien me motivaba cuando pensaba que no podía continuar.

AGRADECIMIENTOS.

A mis asesores M.Sc Miguel Moreno y Lic. Guillermo Mejía por sus orientaciones, sugerencias, consejos, conocimientos que enriqueció esta investigación y por su paciencia y amor a la ciencia.

Los jurados M.Sc Patricia Navarro y Lic. Carol Hernández por sus observaciones y sugerencias brindadas como parte de jurado de investigación.

Laboratorio de Investigación en Productos Naturales de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, al personal del laboratorio y a los chicos que hacían sus horas sociales.

Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD); Lic. Guillermo Mejía por brindarme sus conocimientos, materiales y el equipo necesario para realizar esta investigación, por fomentar el interés por los animales de laboratorio y convertirse en un amigo, a los chicos del servicio social que me apoyaron en especial a Jhocelyn Cartagena.

A la Escuela de Biología de la Universidad de El Salvador, por la formación académica durante la carrera.

A mis amigos que conocí desde el principio al final de la carrera, que me apoyaron en la formación académica y estuvieron pendientes de mi proceso. Especialmente Cindy Merches, Humberto García, Monserrat Coto, Ana González, Flor Diaz, Fabiola Amador.

A los ratones por el aporte en esta investigación y a la ciencia.

A mi familia y a Jose Luis Suarez por su amor y consejos durante todo el proceso.

Gracias totales.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	N° de
pág.	
RESUMEN.	11
i- INTRODUCCIÓN	12
ii- OBJETIVOS	14
2.1- Objetivo general	14
2.2- Objetivo específico	14
iii- MARCO DE REFERENCIA.	15
3.1- Antecedentes.	15
3.1.1- El dolor.	15
3.1.2- Clasificación del dolor.	15
3.1.2.1- Dolor agudo.	15
3.1.2.2- Dolor crónico.	15
3.2- Según su fisiopatología:	15
3.2.1- Dolor nociceptivo.	15
3.2.2- Dolor neuropático.	16
3.3- Transmisión del dolor.	17
3.3.1- Prostaglandinas (PG)	17
3.4- Analgesia.	17
3.4.1- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).	17
3.4.2- Propiedades farmacológicas de Indometacina.	18
3.4.3- Mecanismo de los AINEs en la ciclooxigenasa (COX).	19
3.5- Generalidades de la familia Lauraceae.	20
3.5.1- Principios activos del género <i>Persea</i>.	21
3.5.2- Especie <i>Persea schiedeana</i>.	22
3.5.3- Perfil fitoquímico de <i>Persea schiedeana</i>.	23
3.6- Pruebas para actividad analgésica.	25
3.6.1- Prueba de estímulo mecánico.	25
3.6.2- Pruebas de estímulo térmico.	26
	7

3.6.3- Prueba de estimulación eléctrica.	26
3.6.4- Pruebas de estímulo químico.	27
iv- METODOLOGÍA	28
4.1- Ubicación del área de estudio.	28
4.2.1- Procedimiento para la obtención del extracto etanólico.	28
4.2.2- Procedimiento para la obtención del extracto diclorometano.	29
4.2.3- Procedimiento para la obtención del extracto acuoso.	29
4.3- Actividad biológica.	30
4.4- Diseño experimental.	32
4.5- Prueba del ácido acético.	33
4.6- Esquema de administración de sustancias de estudio.	35
4.7- Análisis estadístico.	36
v- RESULTADOS	37
vi- DISCUSIÓN.	39
vii- CONCLUSIONES.	42
viii- RECOMENDACIONES.	43
ix- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	44
ANEXO.	53

ÍNDICE DE TABLAS.

	N° de pág.
Tabla 1: Marcaje de animales.....	27
Tabla 2: Representa los resultados de todos los grupos experimentales.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS.

	N° de pág.
Figura 1. Mecanismos de acción de los AINES.....	18
Figura 2. Género <i>Persea</i> , Lauraceae.....	19
Figura 3. Estructura de la cumarina y escopoletina.....	21
Figura 4. Estructura básica de un flavonoide y estructuras básicas de terpenos.....	22
Figura 5. Extractor Soxhlet.....	26
Figura 6. Rotaevaporador.....	27
Figura 7 Diseño experimental de la evaluación <i>in vivo</i> de actividad analgésica de 3 extractos de corteza <i>Persea schiedeana</i>	30
Figura 8. Administración de extracto de <i>Persea schiedeana</i>	31
Figura 9. Administración de inyección intraperitoneal de ácido acético.....	32
Figura 10. Administración de sustancias de estudio de la evaluación <i>in vivo</i> de la actividad analgésica de 3 extractos de la corteza <i>P. schiedeana</i>	33

RESUMEN.

La presente investigación se realizó con el objetivo de evaluar *in vivo* de la actividad analgésica de 3 extractos de la corteza *Persea schiedeana* en ratones de laboratorio. Se utilizaron 11 grupos, de 10 animales cada uno. Los grupos se distribuyeron de la siguiente manera: 3 grupos se les administró el extracto etanólico, 3 grupos se les administró el extracto diclorometano, 3 grupos se les administró el extracto acuoso cada uno de los anteriores en dosis de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg respectivamente, por vía oral. Al grupo control positivo se le administró Indometacina a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal y al grupo control negativo fue tratado con agua destilada.

Se empleó una prueba que responde a un estímulo químico como son las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético. Todos los grupos antes mencionados, al transcurrir una hora de la administración de las sustancias fueron inyectados con ácido acético al 1% por vía intraperitoneal, luego 5 minutos después se registró en número de contorsiones abdominales durante los 30 minutos. Los resultados muestran que Indometacina 10 mg/kg, como en todos los extractos principalmente las dosis de etanólico y acuoso (100 mg/kg) e diclorometano (250 mg/kg) redujeron significativamente las contorsiones abdominales en relación al grupo control negativo, por tanto, se puede sugerir su actividad analgésica.

i- INTRODUCCIÓN

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable”, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño” (IASP, 1979).

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica y el motivo más habitual de solicitud de medicamentos sin receta. Generalmente las personas se tratan con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son de primera elección en el dolor nociceptivo, especialmente cuando existe un componente inflamatorio. La mayoría de ellos son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX), por lo que sus principales reacciones adversas se presentan a nivel de la mucosa gástrica (por inhibición de la COX-1 que está relacionada con la síntesis de prostanoïdes que protegen la mucosa), COX-2 (de distribución muy generalizada en el organismo y relacionada con la síntesis de los mediadores del dolor). (Del Arco J., 2015). Los AINEs poseen el fenómeno en el cual el fármaco llega a su efecto máximo e incrementos en su dosis no aumentan su efectividad, pero sí aumenta sus efectos adversos (Prieto J.M., 2007).

Los efectos secundarios adversos que producen los analgésicos convencionales nos indican la problemática y abren paso al camino de la búsqueda de alternativas como los principios activos de plantas medicinales para tratar el dolor; ya que a través del conocimiento empírico que pasa de persona a persona acerca de las plantas medicinales podemos centrar nuestro interés, y contribuir de manera científica al área farmacéutica.

La familia Lauraceae, con importancia económica: de la corteza de *Cinnamomum verum* J. Presl se extrae la canela; de *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl, «alcanfor», se extrae el alcanfor que es utilizado como bálsamo y con otros propósitos medicinales; las hojas y frutos de *Laurus nobilis* L., «laurel», se utilizan con fines medicinales y también como condimento. Por otro lado, *Persea*, «palta» o «aguacate» es muy apreciada por sus frutos comestibles (Van Der Werff *et al.*,

2015). Se ha demostrado que la especie *P. schiedeana* posee actividad antioxidante, analgésica y antiinflamatoria, además detectaron la presencia de terpenoides, flavonoides, taninos condensados, lactonas y cumarinas, y por UPLC-MS, confirmaron la identidad de la cumarina como escopoletina (Mejía *et al.*, 2021) La escopoletina se ha aislado de muchas plantas (Jain *et al.* 2002) y se han informado importantes actividades farmacológicas entre ellas antiinflamatoria (Moon *et al.* 2007; Ding *et al.* 2008).

Los estudios realizados del género *Persea*, específicamente en hojas de *P. schiedeana*, se demuestra la importancia de tener un potencial como analgésico AINEs. Por tanto, el presente trabajo de investigación tiene la finalidad de evaluar *in vivo* la actividad analgésica de 3 extractos de la corteza de *Persea schiedeana*, a través la prueba de ácido acético de esta manera evidenciar si hay diferencias estadísticas en el número de contorsiones al compararse con el grupo tratado con agua destilada (control negativo).

ii- OBJETIVOS

2.1- Objetivo general

Evaluar *in vivo* la actividad analgésica de 3 extractos de la corteza *Persea schiedeana* (Lauraceae).

2.2- Objetivo específico

- Administrar de manera intragástrica las sustancias de estudio en ratones experimentales.
- Contar las contorsiones abdominales realizadas por los ratones durante el tiempo programado.
- Comparar estadísticamente por medio de un análisis de varianza de una vía mediante la prueba Tukey.
-

iii- MARCO DE REFERENCIA.

3.1- Antecedentes.

3.1.1- El dolor.

Es una percepción consecuente a la activación del sistema nociceptivo que es uno de los responsables de la homeostasis del organismo. Su función en la protección del organismo se pone de manifiesto en que desencadena reacciones e induce comportamientos de evitación aprendidos que conllevan a una disminución de la actuación del agente causal y de los posibles daños (Ortega *et al.*, 2002).

3.1.2- Clasificación del dolor.

3.1.2.1- Dolor agudo.

Es producido por un daño tisular importante y su duración depende del lapso estimado como suficiente para que los tejidos sanen. Constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los procesos de reparación. Su curso temporal es propio de la lesión que lo originó. Este es el dolor observado después de un trauma, intervenciones quirúrgicas y en algunas enfermedades (Paeile & Saavedra, 1997).

3.1.2.2- Dolor crónico.

No posee una función protectora, y más que un síntoma se considera como una enfermedad. Es un dolor persistente que puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos (Catalá, 2008).

3.2- Según su fisiopatología

3.2.1- Dolor nociceptivo.

Está causado por la activación de los nociceptores A delta y C en respuesta a un estímulo nocivo sobre los tejidos corporales, que puede ser secundario a una

lesión, enfermedad, inflamación, infección o cirugía. En el dolor nociceptivo el funcionamiento del sistema nervioso es correcto. Es una respuesta fisiológica a una agresión. Una característica importante de este tipo de dolor es que en general, existe una importante correlación directamente proporcional entre la percepción del dolor y la intensidad del estímulo desencadenante. A su vez el dolor nociceptivo se subdivide en dolor somático y visceral (Idáñez, 2012).

Dolor somático: Este se debe a lesiones en los tejidos corporales tales como piel, músculos, cápsulas articulares, y huesos. Se caracteriza por ser bien localizado, pero variable en la descripción y la experiencia (Idáñez, 2012).

Dolor visceral: Este se origina por una lesión o disfunción de un órgano interno o sus serosas y suele estar mediado por los receptores de estiramiento, isquemia e inflamación. Hay que tener en cuenta que no todas las vísceras son sensibles al dolor (cerebro, hígado, pulmón, ovarios) El dolor visceral se caracteriza por ser, cólico cuando la víscera es hueca, profundo, sordo, difuso, mal localizado que en ocasiones se irradia o se refiere en un área distante al órgano afectado. Suele acompañarse de sintomatología vegetativa, como náuseas, vómitos, sudoración, aumentos de la presión arterial y frecuencia cardíaca. Ejemplos de este tipo de dolor sería el asociado con apendicitis, colecistitis, o patología pleural (Idáñez, 2012).

3.2.2- Dolor neuropático.

Es aquel que afecta el sistema nervioso central, especialmente la vía sensitiva produciendo un dolor que varía de intensidad, puede ser desde leve hasta severo y suele ser continuo (Rang, 2004; Wilson, 1995) El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios suelen ser temporales; pero sí en algunos casos se hacen persistentes, alteran la integración de la

información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor (Catalá, 2008).

3.3- Transmisión del dolor.

El dolor es originado por un estímulo de receptores presentes en la piel o tejidos profundos. Existen dos tipos de nociceptores, fibras A delta y C que pueden responder a estímulos térmicos, químicos o mecánicos. Cuando existe una lesión en un tejido, se produce una liberación de varias sustancias químicas como histaminas, bradiquininas y principalmente prostaglandinas produciendo señales que no sólo estimulan el receptor de dolor, sino que también lo hacen hipersensible para futuros estímulos. En el dolor el receptor primario se comunica con la médula espinal a través de terminaciones nerviosas, produciéndose sinapsis con otras neuronas antes que el estímulo doloroso ascienda hacia el tálamo y cerebro (Catalá, 2008).

3.3.1- Prostaglandinas (PG)

Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico como productos de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos a otros mediadores químicos como la bradiquinina. Aumentan la liberación de péptidos por los aferentes primarios e incrementa la conductancia al Ca^{+2} en los terminales de las fibras C. Las presentes en los tejidos inflamados son las PG E2, D2 e I2.

3.4- Analgesia.

La palabra analgesia etimológicamente proviene de griego a-carencia: negación y algos: dolor. Por lo que se la define como la falta o supresión de toda sensación dolorosa, sin pérdida de los restantes modos de la sensibilidad. Es decir, una condición en la cual se perciben los estímulos nociceptivos, pero no se interpretan como dolor, generalmente va acompañada de sedación sin pérdida de la conciencia (Yeager, 1987).

3.4.1- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Un analgésico es un medicamento para calmar o eliminar el dolor, ya sea de cabeza, muscular, de artritis, etc. Existen diferentes tipos de analgésicos y cada uno tiene sus ventajas y riesgos. Uno de ellos son los AINEs que son un grupo de fármacos heterogéneo, cuyo representante más conocido es la Aspirina junto con el Paracetamol. Corresponden al primer escalón analgésico de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y los efectos no son dependiente de la dosis (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios). Son efectivos para el tratamiento del dolor leve - moderado, y en algunos casos pueden controlar el dolor intenso de componente inflamatorio (postraumático, artrítico, y secundario a metástasis óseas sin implicación visceral), postquirúrgico y de tipo cólico (Valdivielso, 1998).

3.4.2- Propiedades farmacológicas de Indometacina.

Es un agente no esteroideo con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas que se atribuyen a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Es unas 20 veces más potente que el ácido acetilsalicílico para inhibir la síntesis de prostaglandinas, su potencial es proporcional a su actividad como analgésico y antiinflamatorio. También desacopla la fosforilación oxidativa, estabiliza la membrana de los lisosomas, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Por otro lado, aumenta el tiempo del embarazo y la duración del parto. Se absorbe rápido y por completo a través de la mucosa gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas en condiciones de ayuno se logran 3 horas después de su administración oral. Los efectos terapéuticos se obtienen en concentraciones plasmáticas de 0.5 a 3 µg/ml y aparecen signos de toxicidad en concentraciones mayores de 6 µg/ml. Se fija en 90% a las proteínas del plasma y su vida media es de 5 a 10 horas. Se metaboliza en el hígado por *o*-desmetilación y *n*-desalquilación, y se conjuga con ácido

glucurónico hasta convertirse en metabolitos inactivos que se libera por bilis y orina. Hay circulación enterohepática del fármaco conjugado. (Rodríguez Carranza, 2015).

3.4.3- Mecanismo de los AINEs en la ciclooxigenasa (COX).

La tarea principal es inhibir la enzima ciclooxigenasa (Figura 1) mediante la oxidación del ácido araquidónico impidiendo así que se convierte en prostaglandinas y los mediadores de la inflamación no se presenten. Las funciones que cumplen son analgésico, antipirético, antiinflamatorio, antiagregante plaquetario y antitrombótico. La inhibición de dichas enzimas COX al agregar prostaglandinas y tromboxano también repercute en diferentes partes de la anatomía humana, recordemos que cumple tarea homeostática, por lo que también se da inhibición de la agregación de dichas células de protección (Keb A., 2002).

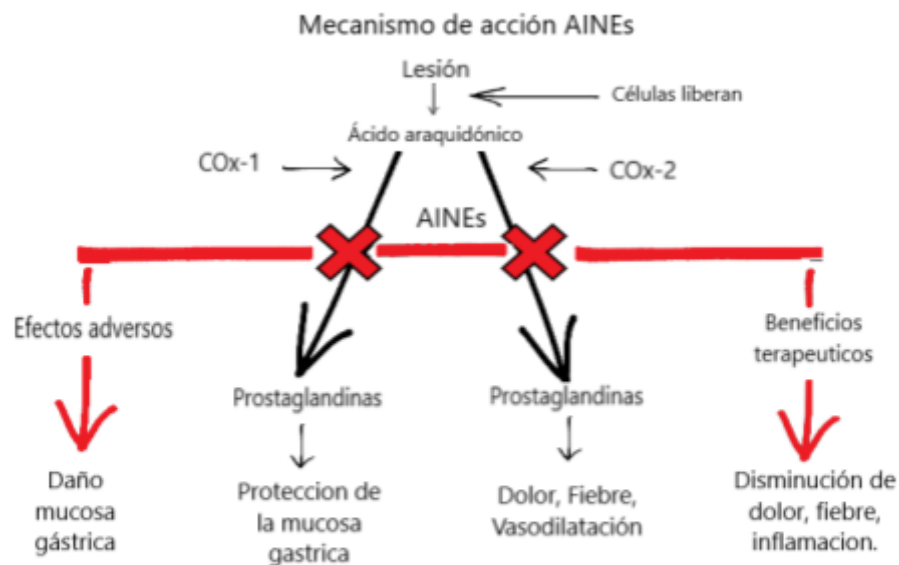


Figura 1. Mecanismos de acción de AINES.

La principal ventaja de los fármacos que actúan selectivamente inhibiendo COX-2 es que, consiguiendo la misma eficacia antiinflamatoria, se reducen los efectos secundarios derivados de bloquear la COX-1. No obstante la COX-2 juega un papel importante en diversos órganos, por lo que su inhibición podría producir efectos secundarios como alteraciones de la función renal y del metabolismo electrolítico (Viacava, 2005).

3.5- Generalidades de la familia Lauraceae.

La familia Lauraceae forma una gran familia de plantas leñosas, con cerca de 50 géneros y 2,500 a 3,000 especies distribuidos ampliamente en latitudes tropicales y subtropicales. Las especies de la familia tienen una alta importancia a nivel económico, ya que a esta pertenecen especies como la *Persea americana* (Aguacate), *Laurus nobilis* (Laurel) y *Cinnamomum zeylanicum* (Canela de Ceilán) importantes en la industria alimenticia y así mismo tiene especies como la *Aniba rosaedora* (Palisandro de cayena) utilizado ampliamente en perfumería y en actividades de aromaterapia.



Figura 2. Género *Persea*, Lauraceae.

3.5.1- Principios activos del género *Persea*.

El género *Persea* (Figura 2) ha tenido muchos realineamientos taxonómicos. Es considerado un taxón exclusivo del Nuevo Mundo de aproximadamente 70 especies, aunque posiblemente no es monofilético (Campos *et al.*, 2007). El aguacate, *Persea americana* Mill., es la única fruta comercialmente importante dentro del género. Algunas especies son *P. aff.*, *P. americana*, *P. caerulea*, *P. chrysophylla*, *P. cuneata*, *P. ferruginea*, *P. hexanthera*, *P. mutisii*, *P. perseiphylla*, *P. rigens*, y *P. subcordata*; entre otras.

El aguacate es una buena fuente de compuestos bioactivos tales como ácidos grasos monoinsaturados y esteroides (Dembitsky V.M., 2011). El principal ácido graso identificado y cuantificado en el aguacate fue el ácido oleico (cerca del 57% del contenido total), linoleico, palmitoleico, cis-vaccenico, y γ -linoleico; el esteroide β -sitosterol fue encontrado como el mayor esteroide presente que ronda cerca del 89% del contenido total (Plaza, 2009).

También es rico en la serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT) el cual es un neurotransmisor monoaminico (Dembitsky V.M., 2011). Algunos estudios de actividad biológica reportan actividad analgésica y antiinflamatoria (Adeyemi *et al.*, 2002), citotóxica (Tsai, 1999), tripanocida (Abe, 2005), hipotensora (Adeboye J., 1999; Ojewole J., 2007), antifúngica (Leite, 2009; Frederic *et al.*, 2000), vaso relajante (Owolabi *et al.*, 2005; Ojewole J., 2007), hipoglucémica (Anita *et al.*, 2005; Maranhão *et al.*, 2012), supresión de la lesión en el hígado (Kawagishi *et al.*, 2001) y efecto en el peso corporal (Brai *et al.*, 2007), entre otras más actividades.

3.5.2- Especie *Persea schiedeana*.

Persea schiedeana, llamado popularmente coyo o pahua, es un árbol silvestre del género *Persea* (mismo género de *Persea americana* [aguacate]). Es conocido como chucte en El Salvador, yas en Costa Rica, Chinín o Chinini en México y chinitas en Guatemala.

Descripción del árbol, cuya altura varía de 8 hasta 25 m, los tallos con ligeras vellosidades o totalmente lisos. Hojas simples, alternas, láminas de 8–21 x 5–14cm, obovadas a casi de forma redonda, el ápice cortamente acuminado, la base obtusa a anchamente aguda, el margen entero, pubescentes en el envés y pecioladas. Inflorescencias; tipo cimas, axilares, de 10–15 cm de largo, con numerosas flores blanco verdoso, pediceladas, tépalos de aproximadamente 5 mm de largo, densamente pubescentes. Frutos tipo baya de forma esférica piriformes, de color verdes o café al madurar, con una sola semilla en su interior (Chizmar F., 2009).

Distribución y hábitat: Se distribuye desde México hasta Colombia. En Guatemala en el municipio de Jacaltenango es parte de su gastronomía y se encuentran en los mercados locales. Es uno de los lugares que mejor conserva esta planta que cada año se lleva a cabo la recolección del fruto llamado en este lugar "Coyew" (Sánchez P., 1999).

Es una especie que crece y se desarrolla en climas; cálido húmedo, semicálido húmedo, semicálidos y templados húmedos (Joaquín *et al.*, 2007). Se distribuye en altitudes de 400 a 1,600 msnm y con temperaturas media anual de 14 a 22 °C, con precipitación anual de 1,740 a 4,521 mm. En México, se encuentra distribuido en su mayor parte en selvas o bosques y ocasionalmente en pastizales, en altitudes que van de los 30 hasta 2000 m. (Chizmar F., 2009). Se le encuentra como especie de importancia en huertos familiares como árbol de sombra en algunos cafetales y de forma dispersa entre sistemas productivos de maíz y en potreros (Joaquín *et al.*, 2007).

3.5.3- Perfil fitoquímico de *Persea schiedeana*.

Presenta taninos condensados, identificados como: lactonas y cumarinas dentro de este último la escopoletina (figura 3), metabolitos confirmados para tres especies *P. americana*, *P. obovatifolia* y *P. caerulea* (Merici *et al.*, 1992; Tsai *et al.*, 1999 & Álvarez *et al.*, 2016.)

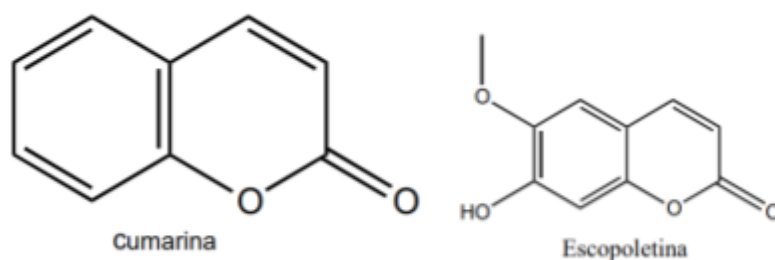


Figura 3. Estructura de la cumarina y escopoletina
Fuente: (Reija B., 2007 & Marco A., 2010) Elaborado por (autora, 2022)

En tres extractos de hoja de *P. schiedeana* en los extractos etanólico y diclorometano presenta terpenoides y solo para el extracto etanólico presentó flavonoides, para los tres extractos reportaron cumarinas: escopoletina (Mejía *et al.*, 2021).

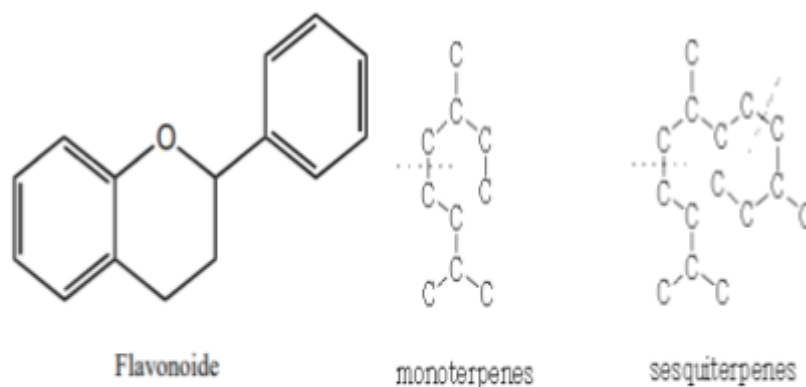


Figura 4. estructura básica de un flavonoide fuente (Heinrich, M., *et al.*, 1998) estructuras básicas de terpenos. Elaborado por (autora 2022).

Las cumarinas presentan varias acciones farmacológicas: antiinflamatoria, analgésica, antipirética, anticoagulante, estrogénica, antiproliferativa, diferenciante, fotosensibilizante, antimicrobiana, antihelmíntica, vasodilatadora, molusquicida, sedativa e hipotónica (Barata S., 2007).

Los terpenos (Figura 4) comercialmente se utiliza por su aroma y fragancias en alimentación y cosmética; además tiene importancia medicinal debido a sus propiedades anticarcinogénicas, antiulcerosas, antimalariales, antimicrobianas, etc. (Ávalos & Pérez, 2009). Algunos flavonoides (Figura 4) pueden presentar actividad antiinflamatoria, protectora hepática, antialérgica, antibacteriana y antifúngica (Widyastuti *et al* 1996).

3.6- Pruebas para actividad analgésica.

Para evaluar la actividad analgésica se pueden realizar las siguiente: **a)** estímulo mecánico (prueba de presión de la pata o de la cola en la rata), **b)** estímulo térmico (prueba de placa caliente, prueba retirada de la cola y el de la inmersión de la cola en agua caliente), **c)** las de estímulo eléctrico (prueba de estimulación eléctrica de la cola), y **d)** estímulo químico, que en entre ellas están las pruebas de ácido acético y la de formalina (Ortega *et al.*, 2002).

3.6.1- Prueba de estímulo mecánico.

La aplicación de los estímulos mecánicos nocivos pueden ser progresivos o gruesos. Las respuestas producidas por estímulos nocivos mecánicos son clasificados en relación con la intensidad y / o la duración del estímulo, de los reflejos a través de vocalizaciones, en última instancia a las conductas motoras complejas, pero tiene la desventaja de la activación de los mecanorreceptores bajo umbral, así como nociceptores. En consecuencia, el estímulo no es específico. También hay dificultades técnicas en la aplicación de los estímulos mecánicos, sobre todo cuando los animales se mueven libremente. Por otra parte, cuando los estímulos mecánicos son realmente nociceptivos es probable que se produzcan

cambios en los tejidos (sensibilización o lesiones reales). Los pequeños animales como roedores las partes del cuerpo que se estimulan son pequeñas lo que puede producir problemas para el científico en separar la causa: estímulo y efecto: reacción (Handwerker *et al.*, 1987).

- El test de Randall y Selitto. En este test se utiliza una pieza cónica acabada en punta roma, que ejerce una presión que se va incrementando de forma lineal sobre la región central de la pata posterior derecha. El animal es sujetado durante todo el test de forma que puede mover libremente la pata. Cuando el animal experimenta dolor, como consecuencia del incremento de la presión, desarrolla una respuesta de retirada de la pata, donde se mide la resistencia a la presión. Con los valores medios, se calcula el porcentaje de analgesia de la misma manera que en la prueba del foco calorífico, a partir de las unidades de presión que resisten los animales (Lengu *et al.*, 1995).

3.6.2- Pruebas de estímulo térmico.

Es selectivamente para los receptores cutáneos. En consecuencia, categorías específicas de los axones periféricos, tales como fibras termosensibles y nociceptivas, pueden ser excitados. Sin embargo, el débil poder calorífico de los estimuladores que se utilizan generalmente (lámparas radiantes) siempre ha sido una limitación de este método. De hecho, la velocidad de calentamiento cutáneo inducido de esta manera es lento (10 °C/s) lo que resulta una asíncrona activación de las neuronas periféricas y centrales. Por lo tanto, no permite un adecuado estudio de los nervios, fenómeno clásicamente visto en otros sistemas sensoriales (Maoulainin *et al.*, 2012).

- Inmersión de la cola. Este test se desarrolla en ratas. Se sumerge 1/3 de la cola del animal en agua a temperatura de 50- 60 °C. El animal es sujetado de forma que puede mover libremente la cola. Cuando el animal experimenta dolor, como consecuencia de la elevada temperatura del agua, desarrolla

una respuesta de retirada de la cola. Se cuantifica el tiempo de reacción o tiempo que el animal tardó en retirar la cola, expresado en centésimas de segundo. (Janssen *et al.*, 1963).

- También pueden utilizarse: Método del foco de calorífico, tail-flick o latigazo en la cola y método de la placa caliente.

3.6.3- Prueba de estimulación eléctrica.

La estimulación eléctrica tiene la ventaja de ser cuantificable, reproducible y no invasiva. Sin embargo, tiene serias desventajas, los estímulos eléctricos no son un tipo de estímulo natural como los encontrados por el animal en su entorno normal. Más importante aún, los estímulos eléctricos intensos excitan de una manera no diferenciada todas las fibras periféricas incluidas las fibras de grandes de diámetro que no están directamente implicadas en la nocicepción, así como las fibras alfa y C las cuales están mediadas por sensaciones de frío y calor, así como la información nociceptiva (Fennessy & Lee, 1975)

- Estimulación eléctrica de la cola: Las intensidades de los estímulos eléctricos pueden aumentar de forma gradual y se pueden liberar en forma secuencial (que dura desde ciento hasta milisegundos) a través de electrodos subcutáneos de la rata o el ratón. Cuando la intensidad de los estímulos eléctricos que se aplican aumenta gradualmente se puede observar sucesivamente un movimiento reflejo de la cola, la vocalización en el momento de la estimulación, y luego continuar la vocalización más allá del período de estimulación. También pueden utilizarse las pruebas: La estimulación eléctrica de la pata o cola, Secuencias muy cortas de los estímulos eléctricos y estimulación de la pulpa dental (Fennessy & Lee, 1975).

3.6.4- Pruebas de estímulo químico.

- Prueba de ácido acético. Consiste en la inducción de contorsiones abdominales (distensión exagerada del abdomen y estiramiento de las patas traseras) durante 30 minutos después de ser inyectados (Koster *et al.*, 1959)

- La prueba de formalina se divide en dos fases: Fase I. Se trata de una activación directa de los nociceptores que sigue a la injuria corrosiva que produce el irritante. Fase II. Fase tardía debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria y la sensibilización central y periférica (Pacheco-Marín NC, 2010). La respuesta conductual es: lamido de la pata con injuria donde se cuantifica el tiempo de reacción o tiempo que el animal se lame, expresado en centésimas de segundo.

iv- METODOLOGÍA

4.1- Ubicación del área de estudio.

El estudio se realizó en el Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD) con apoyo del Laboratorio de Investigación en Productos Naturales de la Facultad de Química y Farmacia (FQF-UES) ambos pertenecientes a la Universidad de El Salvador (UES).

La recolección de la planta y extractos fueron realizados en el FQF-UES. Se obtuvieron los extractos de acuerdo a la siguiente metodología: La corteza fue secada a 40 °C durante 72 horas, posteriormente molido y almacenado para la realización de los extractos.

4.2- Preparación de los extractos:

4.2.1- Procedimiento para la obtención del extracto etanólico.

La muestra de corteza de *P. schiedeana* previamente seca y molida, fue extraída en alcohol etílico a 95°, en un extractor soxhlet (ver Figura 5) hasta agotamiento de la muestra. Posteriormente la recuperación del solvente por medio de un rota evaporador (Figura 6), donde se obtuvo el extracto etanólico crudo, que fue utilizado como sustancia de ensayo en la investigación.

4.2.2- Procedimiento para la obtención del extracto diclorometano.

La muestra de corteza de *P. schiedeana* previamente seca y molida; se pesó la muestra, y se realizó la extracción con etanol al 95% en un extractor Soxhlet. Se concentró el extracto etanólico a sequedad usando el rota evaporador, obteniendo el extracto madre y se realizó posteriormente la separación líquido-líquido agua/diclorometano, obteniendo así el extracto diclorometano.



Figura 5. Extractor Soxhlet.



Figura 6. Rota evaporador.

4.2.3- Procedimiento para la obtención del extracto acuoso.

Se pesó 100 g de corteza seca y molida en un Erlenmeyer de 2 L y se adiciona 1 L de agua destilada, se colocó a ebullición por 10 minutos y se filtró en caliente por papel filtro Whatman grado 42 (2.5 micrómetros), se concentró el extracto a sequedad por medio de rota evaporador, luego se obtuvo el extracto acuoso.

4.3- Actividad biológica.

El estudio se realizó bajo lo establecido en la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011) y las normas de investigación con animales: informes de experimentos *in vivo* (The ARRIVE Guidelines, 2010). El manejo de los animales se realizó bajo procedimientos estandarizados y se aplicó la eutanasia a los animales una vez terminado el experimento.

Para el cuidado y uso de los animales de experimentación, respetando los principios éticos de las “Tres R” (reducción, refinamiento y reemplazo). Se utilizaron ratones “*Mus musculus*”, procedentes del LEA / CENSALUD / UES. Los animales se establecieron en once grupos experimentales de 10 animales cada uno. Los ratones de laboratorio fueron de estado juvenil, cuyo peso osciló entre 22 y 25 g. La alimentación consistió en una dieta a base de concentrado peletizado para roedores y agua en forma libre.

Todos los animales se mantuvieron a una temperatura y humedad relativa controlada de 22 ± 2 °C y entre 50-60% respectivamente, con un ciclo luz - oscuridad de 12/12 horas, para su identificación fueron marcados individualmente con ácido pícrico de la siguiente manera:

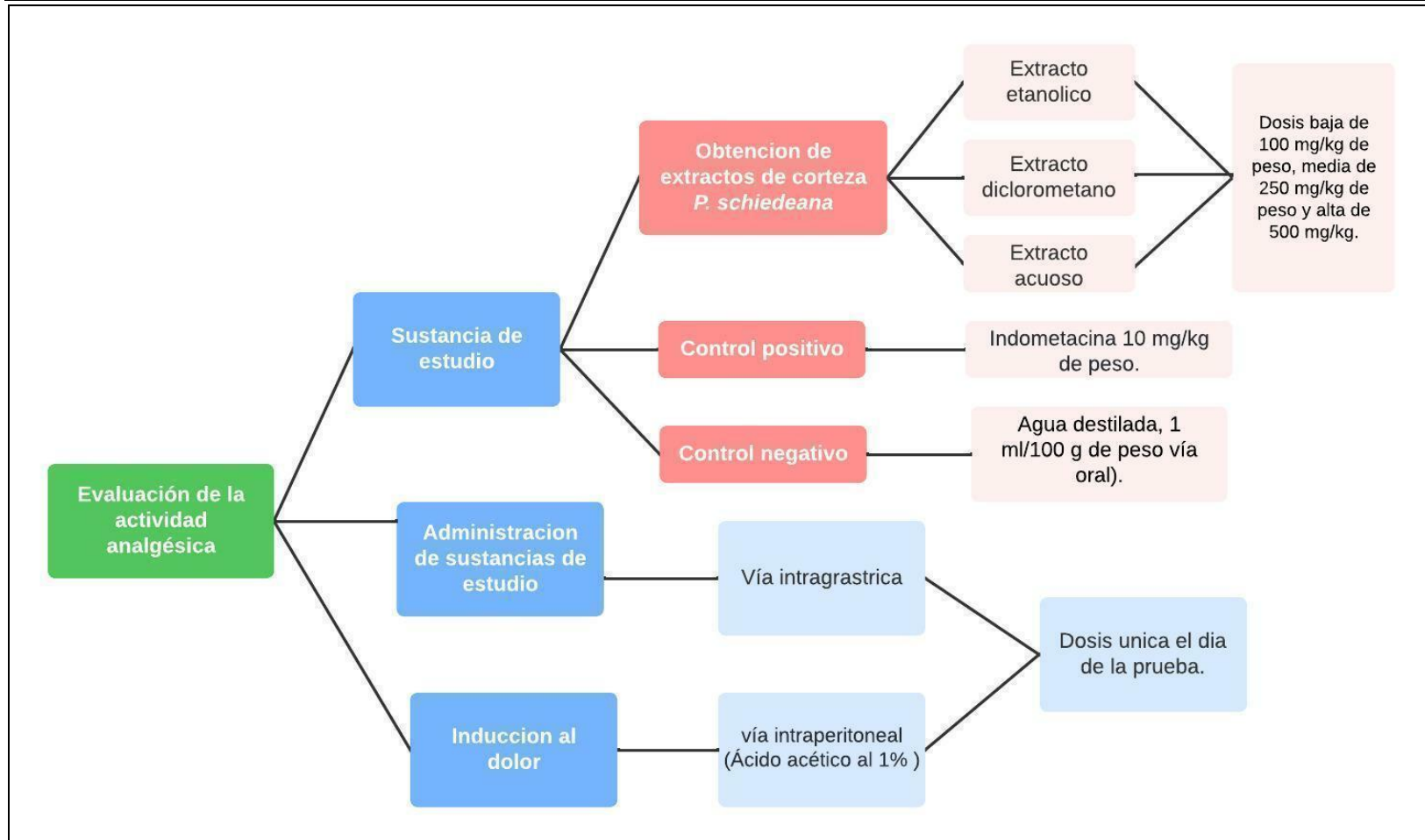
Tabla 1. Marcaje de animales.

Número de ratón	Marcaje
Animal 1	Sin marca
Animal 2	Marca en la cabeza
Animal 3	Marca en la espalda
Animal 4	Marca en la base de la cola
Animal 5	Marca en la pata delantera derecha
Animal 6	Marca en la pata delantera izquierda
Animal 7	Marca en la pata trasera derecha
Animal 8	Marca en la pata trasera izquierda
Animal 9	Marca en ambas patas delanteras
Animal 10	Marca en ambas patas traseras

Los animales fueron examinados clínicamente antes de cada ensayo, para verificar su estado de salud; esto consistirá en la observación de la apariencia del ratón: pelaje sano, sin piloerección, ni caída de pelo, piel: sin enrojecimiento ni palidez evidente, ojos: sin secreciones anormales, sin salivación, reacción a estímulos y actividad normal, sin deshidratación ni diarrea.

4.4- Diseño experimental.

Figura 7. Diseño experimental de la evaluación *in vivo* de actividad analgésica de 3 extractos de corteza *Persea schiedeana*



4.5- Prueba del ácido acético.

El fundamento de este consistió en la inducción de contorsiones en los ratones, por la administración de inyección de ácido acético al 1%, vía intraperitoneal (Figura 8). Los resultados obtenidos fueron almacenados en anexo 1.

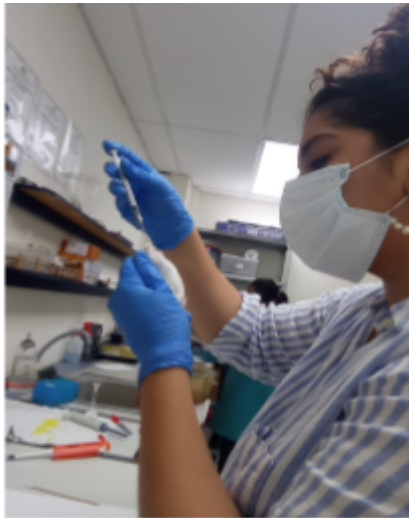


Figura 8. Administración de extracto de *Persea schiedeana*.

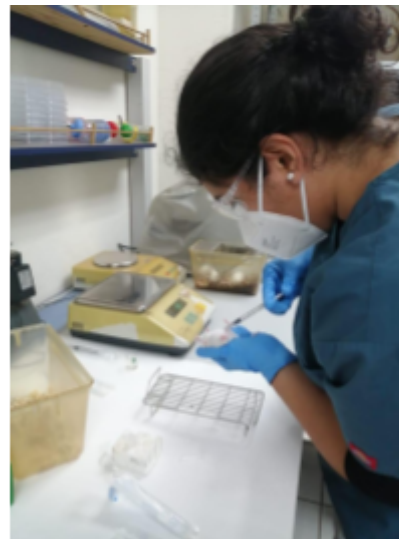


Figura 9: Administración de inyección intraperitoneal de ácido acético.

Se utilizó el método de ácido acético (Koster *et al.*, 1959); Una hora antes se administró las sustancias de ensayo (Figura 9); grupo control negativo (agua destilada), grupo control positivo (Indometacina 10 mg/kg), y los tratamientos (los tres extractos: etanólico, diclorometano y acuoso de la corteza de *P. schiedeana*, en sus tres diferentes dosis: 100, 250 y 500 mg/kg) a cada uno de los animales se les administró un volumen 1ml/100g por vía intragástrica.

Se registró el conteo de las contorsiones abdominales después de la administración de ácido acético al 1% a un volumen 0,1 ml por vía intraperitoneal a cada uno, el periodo de vigilancia posterior a la inyección fue durante 30 minutos, comenzando el conteo de contorsiones 5 minutos después de la administración.

Se calculó el porcentaje de inhibición de contorsiones inducidos por ácido acético, utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de Inhibición} = (X_c - X_p / X_c) * 100$$

Dónde: X_p = número de contorsiones del grupo tratado;

X_c = número de contorsiones del grupo control negativo.

4.6- Esquema de administración de sustancias de estudio.

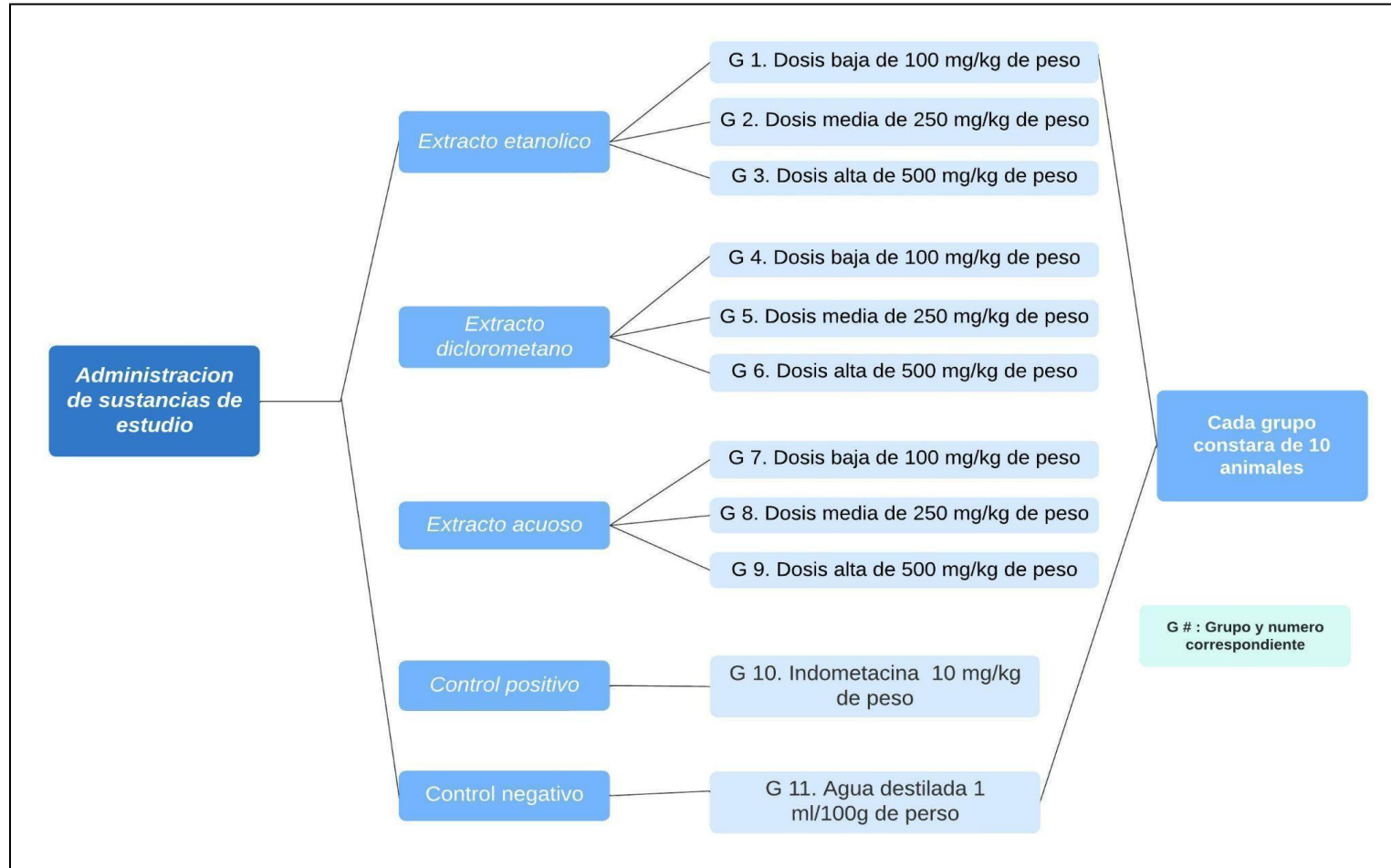


Figura 10. Administración de sustancias de estudio de la evaluación *in vivo* de la actividad analgésica de 3 extractos de la corteza *P. schiedeana*

4.7- Análisis estadístico.

Para el contraste de hipótesis se evaluó por medio de ANOVA (analysis of variance) de una vía para las pruebas de analgesia, La normalidad fue evaluada en Shapiro y Wilks, La diferencia entre los grupos tratados con los 3 extractos y los dos grupos control (Positivo y negativo), es significativa cuando $p < 0.05$; se indica mediante un asterisco (*) **y cuando $p < 0.001$; se indica mediante dos asteriscos (**)**. Todos los resultados son expresados con la Media \pm el Error Estándar de la Media en todos los grupos experimentales. Para esto se utilizó los programas IBM® SPSS 21 y Statgraphic

v- RESULTADOS

Los valores obtenidos por medio de la prueba, obtenidas en los grupos tratados con Indometacina y los extractos de *Persea schiedeana* (Tabla 1). Lo que corresponde al extracto etanólico, diclorometano y acuoso expresan una tendencia a acercarse a grupo control positivo tratado con Indometacina con una media de 6.33, los mejores resultados de los extractos fueron etanólico de 100 mg/kg con una media de 9.89, diclorometano de 250 mg/kg con una media de 7.22, acuoso de 100 mg/ kg con una media de 7.50; grupo tratado con agua destilada, obtuvo el mayor número de contorsiones, con una media de 30.80 en 30 minutos. El medicamento indometacina obtuvo una inhibición significativa del estímulo nociceptivo del 79.44%, etanólico de 100 mg/kg obtuvo un % de inhibición 67.88, diclorometano de 250 mg/kg obtuvo un % de inhibición de 76.55, acuoso de 100 mg/ kg obtuvo un % de inhibición 75.64; dicho porcentaje es el parámetro indicador de la eficacia de la prueba.

Tabla 2. Resultados de la prueba de ácido acético de los grupos experimentales.

Grupos	Media \pm E.E.M	% de inhibición.
H ₂ O d	30.80 \pm 3.06	-
Indom (10 mg/kg).	6.33 \pm 2.27**	79.44
E. e. (100 mg/kg)	9.89 \pm 2.53**	67.88
E. e. (250 mg/kg)	13.00 \pm 2.59**	57.79
E. e. (500 mg/kg)	11.80 \pm 1.77**	61.68
E. d. (100 mg/kg)	8.00 \pm 2.50**	74.02
E. d. (250 mg/kg)	7.22 \pm 2.35**	76.55
E. d. (500 mg/kg)	11.89 \pm 2.01**	61.39
E. a. (100 mg/kg)	7.50 \pm 1.41**	75.64
E. a. (250 mg/kg)	9.91 \pm 1.68**	67.82
E. a. (500 mg/kg)	10.20 \pm 1.33**	66.88

Los valores se expresan como la Media \pm E.E.M. (Error estándar de la media). Las siglas significan: H₂O d = agua destilada, Indom. = Indometacina; E. e.: Extracto etanólico, E. d.: Extracto diclorometano, E. a.: extracto acuoso de *P. schiedeana*. Al comparar el control negativo con los grupos tratados (control positivo, extractos en sus diferentes dosis) mostraron diferencias significativas $p < 0.05$ (*) y **cuando $p < 0.001$ (**).**

Prueba de ácido acético.

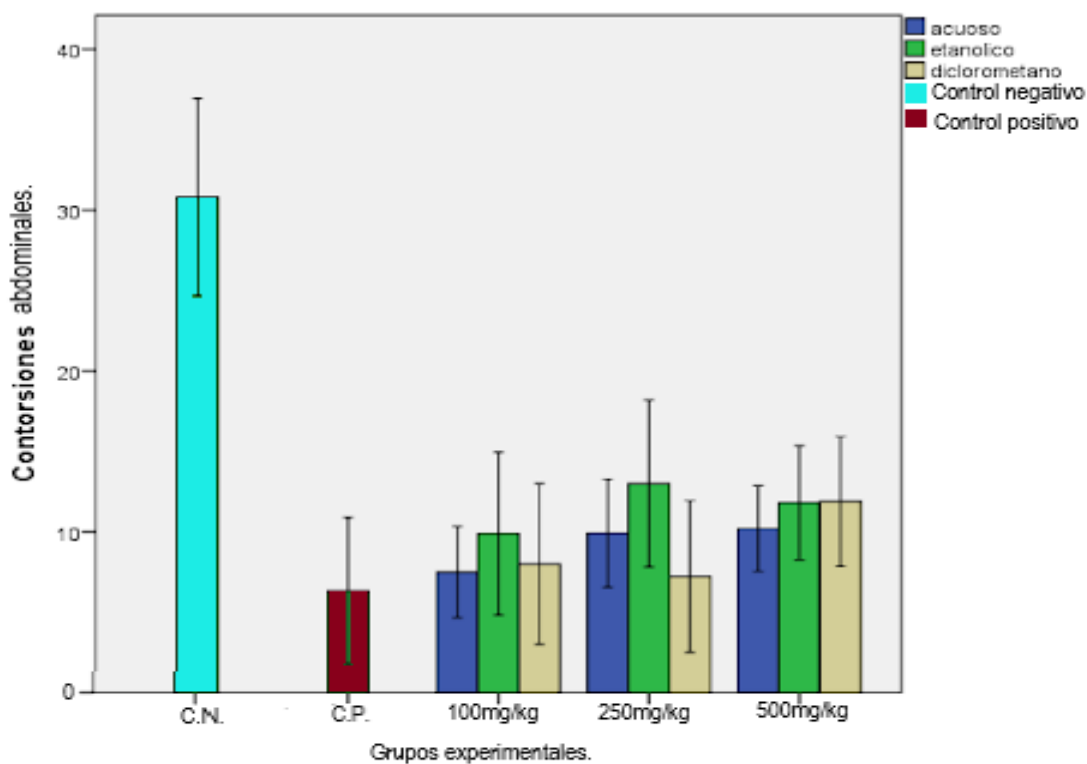


Figura 9. Prueba de ácido acético. comparación de las contorsiones abdominales realizadas por los grupos controles negativo y positivo (correspondientemente H₂O_d y indometacina) y los extractos (acuoso, etanólico y diclorometano correspondientemente) en las siguientes dosis 100, 250 y 500 mg/kg (los datos expresan la media ± error estándar de la media)

vi- DISCUSIÓN.

La prueba del ácido acético es ampliamente utilizada como un modelo de inducción del dolor; debido a que desencadena la liberación del ácido araquidónico. Las enzimas ciclooxigenasas cambian el ácido araquidónico en prostaglandina que estimula inflamación y dolor (Muhammad N., 2014). Este a su vez induce la nocicepción al estimular directamente las fibras nociceptivas, además de promover la liberación de mediadores endógenos implicados en la modulación del dolor, entre los que se encuentra la serotonina, histamina y la mencionada prostaglandina (Whittle, 1964; Berkenkopf & Weichman, 1988; Chau, 1989).

En este sentido, la serotonina (5-hidroxitriptamina) se ha asociado durante mucho tiempo con el dolor de procesamiento y modulación (Eide & Hole, 1993). Sin embargo, la acción periférica de la serotonina se considera como un mediador inflamatorio, siendo liberado de las plaquetas y mastocitos después de la lesión tisular (Dray, 1995).

La histamina (H) es una amina vasoactiva, que está entre los mediadores preformados liberados durante el proceso inflamatorio (Kumar *et al.*, 2005). Esta provoca vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular a través de la acción sobre receptores específicos (H1 y H2), junto con otros mediadores inflamatorios (Sherwood & Toliver-Kinsky, 2004).

En una investigación publicada por Mejía *et al.* en 2021; los extractos acuosos, etanólicos y diclorometano de las hojas de *P. schiedeana* tienen una actividad similar a un analgésico relacionado con el dolor inflamatorio como los AINEs, estos resultados parecen indicar actividad antiinflamatoria relacionada con la inhibición de la prostaglandina, y probablemente se relacione principalmente con la presencia de escopoletina la cual es mencionada por poseer efecto analgésico.

En el análisis fitoquímico de las hojas de *P. schiedeana*, realizaron una cuantificación de los siguientes metabolitos: identificación de alcaloides, antraquinonas, flavonoides, glicósidos cardiotónicos, glicósidos saponinicos, sesquiterpenlactonas, cumarinas,

taninos, terpenoides y la caracterización mediante UPCL-MS, se reportó la presencia de taninos condensados, también identificaron lactonas y cumarinas en los tres extractos, acuoso, etanólico y diclorometano. Al igual que la presencia de terpenoides en el etanólico y extractos de diclorometano y flavonoides en el extracto etanólico de hojas (Mejía *et al.*, 2021).

Se ha informado que tanto taninos como flavonoides muestran diversas actividades como analgésico, antiinflamatorio, antimicrobiano, etc. (Nayeem *et al.*, 2011; Sdayria *et al.*, 2018). De ahí las actividades reportadas para esta planta se puede atribuir a la presencia de estos compuestos.

En otra investigación realizada con el extracto etanólico de la corteza de *P. caerulea* condujo al aislamiento e identificación de cuatro compuestos, entre las que se encuentran un esteroide: β -sitosterol; una cumarina: escopoletina; un flavanol: 5,7-dimetoxi-3',4'-metilendioxi epicatequina y una quinona 2,7-dimetoxi-5-hidroxi-6-(1-hidroxietil)-1,4-naftoquinona (Álvarez-Caballero, 2016).

Por otra parte, *Persea cordata* es una planta medicinal brasileña del mismo género que se encuentra abundantemente en el sur de Brasil, se le conoce popularmente como “canela-rosa”, o “abacateiro-do-mato” y su corteza es frecuentemente utilizada por las comunidades rurales como antiinflamatoria, cicatrización y actividad antibacteriana. Estudios preliminares realizados validan las actividades antes mencionadas (Cechinel-Filho *et al.*, 2007); además varias especies de la familia Lauraceae reportan ser usadas como analgésicos (proviene de la corteza o tronco) por comunidades como medicina tradicional por ejemplo; en China se utiliza *Beilschmiedia glauca*, como antiinflamatorio y *Machilus salicina*, se usa para tratar el dolor de cabeza (Zheng *et al.*, 2013) *Cassytha filiformis* utilizado en Tanzania, para tratar inflamación, dolores de cabeza (Peter *et al.*, 2014) *Cinnamomum verum* en Colombia, se usa para tratar los dolores menstruales (Ceuterick *et al.*, 2008).

Para evaluar la actividad analgésica se pueden realizar otras pruebas de estímulo mecánico que produce estímulos en los nociceptores, entre estos esta la prueba de

presión de la pata o de la cola en roedores, de estimulación térmica que involucra los receptores cutáneos tales como las fibras termosensibles y nociceptores como lo son; la prueba de placa caliente y de la inmersión de la cola en agua caliente, además se encuentran la prueba de estimulación eléctrica de la cola, y la formalina de estimulación química, donde se mide la intensidad del dolor periférico y el dolor central. Estas pruebas antes mencionadas se utilizan en conjunto o separadas; sin embargo, son un complemento para poder verificar la actividad analgésica en modelos animales, y va a depender del alcance de la investigación que se desea realizar. Siendo para este estudio únicamente la prueba de ácido acético.

vii- CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en la presente investigación utilizando la prueba de ácido acético evidencian que la corteza de *Persea schiedeana* puede tener un potencial efecto analgésico de los extractos etanólico, diclorometano y acuoso de la corteza de *Persea schiedeana* en las dosis de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg dentro de los cuales los que muestran mejores resultados son los extractos etanólico de 100 mg/kg, diclorometano de 250 mg/kg y para el extracto acuoso 100 mg/kg comparando el porcentaje de inhibición con el fármaco de referencia. En cuanto a las propiedades farmacológicas de *P. schideana*, dentro de los componentes químicos reportados, se encuentra a la escopoletina para esta especie la cual ha presentado esta actividad en anteriores investigaciones.

El efecto analgésico en esta prueba reveló una significancia estadística de los grupos tratados con respecto al grupo control negativo tratado con agua destilada, esto podría indicar un efecto positivo de los tres extractos de la corteza de *P. schiedeana*, que funciona en la vía de la nocicepción, ayudando a disminuir el dolor periférico.

viii- RECOMENDACIONES.

Se recomienda seguir evaluando el efecto analgésico de corteza de *Persea schiedeana*, desde el punto de investigación de la molécula que pueda estar ligada al efecto analgésico, asimismo utilizar diferentes tipos modelos de dolor agudo en ratones de laboratorio como la prueba de formalina, prueba de plato caliente y de pulpa dental, entre otras que permita validar de mejor manera la actividad analgésica producida por los extractos, además de verificar si el método de extracción es adecuado y cuantificar las cantidades de fitofármacos presentes.

También es recomendable realizar pruebas con mayor nivel de validación como: la expresión de genes y/o cuantificación de proteínas, para determinar a nivel molecular la actividad analgésica de esta especie vegetal y otras que se pueden realizar a futuro. Al mismo tiempo, es importante verificar la toxicidad de las plantas que se usan por conocimientos empíricos en las comunidades por medio de estudios propuestos por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), debido a que pueden existir efectos adversos como suele suceder con los medicamentos convencionales, además del aporte científico para brindar seguridad de un tratamiento alternativo; igualmente se recomienda de ser posible experimentos *in silico* e *in vitro* antes de llegar a los modelos con animales aplicando así el principio de las “Tres Rs” y el bienestar animal.

ix- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Abe, F. 2005. Trypanocidal constituents in plants 5. Evaluation of some Mexican plants for their trypanocidal activity and active constituents in the seeds of *Persea americana*. Biological and Pharmaceutical Bulletin, Vol. 28, págs. 1314-1317.
- Álvarez JM, Cuca LE, Carrasco-Pancorbo A, Ruiz-Muelle AB, Fernandez I and Fernandez-Gutierrez A, 2016: Phenolic constituents of leaves from *Persea caerulea*, Ruiz & Pav; Mez (Lauraceae). Biochem Syst Ecol 2016; 67: 53-57.
- Álvarez-Caballero JM. 2016. Estudio Químico Comparativo de Metabolitos Fijos y Aceite Esencial de *Persea caerulea* (Ruiz & Pav) Mez y Evaluación de su Actividad Biológica (tesis doctoral). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Básicas, Departamento de Química Bogotá, Colombia.
- Adeboye, J.O., 1999. A preliminary study on the hypotensive activity of *Persea americana* leaf extracts in anaesthetized normotensive rats., Fitoterapia, Vol. 70, págs. 15-20.
- Adeyemi, O.O., Okpo, S.O. y Ogunti, 2002. Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae), Fitoterapia, Vol. 73, págs. 375-380.
- Anita, B.S., Okokon, J.E. y Okon, P.A. 5, 2005. Hypoglycemic activity of aqueous *Persea americana* Mill. Indan J Pharmacol., Vol. 37, págs. 325-326.
- Barata, S. (2007). Identificación de cumarinas en especies autóctonas del género pterocaulon ell. Carrera de Farmacia. Universidad de Belgrano
- Handwerker HO, Brune K. Deutschsprachige Klassiker der Schmerzforshung 1987—Classical German Contributions to Pain Research.
- Foods and Drugs Administration (FDA) en 2013. No tome dosis doble de acetaminofén. Disponible en línea: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/no-tome-dosis-doble-de-acetaminofen>.

- Berkenkopf Joseph, Weichman Barry. 1988. Production of prostacyclin in mice following intraperitoneal injection of acetic acid, phenylbenzoquinone and zymosan: its role in the writhing response. *Prostaglandins* 36(5): 693-709.
- Brai, B.I., Odetola, A.A. y Agomo, P.U. 8, 2007. Effects of *Persea americana* leaf extracts on body weight and liver lipids in rats fed hyperlipidaemic diet, *Afr J Biotech.* , Vol. 6, págs. 1007-1011
- Campos Cordova J. 2020. "PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS INTOXICACIONES PRESENTADAS EN LA UNIDAD DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM, PERIODO ENERO 2018 A JULIO 2019. Tesis de grado.
- Campos-Rojas, E., Terrazas, T. y López-Mata, L. 2007. *Persea* (avocados) phylogenetic analysis based on morphological characters: hypothesis of species relationships. *Genet Resour Crop Evol*, Vol. 54, págs. 249-258.
- Catalá, E. 2008. Manual de tratamiento del dolor. Publicaciones permanyer. 2da Ed. Barcelona, España. 617 pp.
- Chízmar, F. C. 2009. Plantas Comestibles de Centroamérica. Instituto Nacional de Biodiversidad (INBio). Costa Rica. P 360.
- CHAU TT. 1989. Analgesic testing in animals' models. In: *Pharmacological models in the control of inflammation*. Alan R. Liss Inc., p. 195-212.
- Ceuterick Melissa, Vandebroek Ina, Torry Bren, Pieroni Andrea, 2008. Cross-cultural adaptation in urban ethnobotany: The Colombian folk pharmacopoeia in London, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 120, Issue 3, 2008, Pages 342-359, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.09.004>.
- Cechinel-Filho, V.; Zampirolo, J.; Stulzer, H. and Schlemper, V. (2007). Antispasmodic effects of *Persea cordata* bark fractions on guinea pig ileum. *Fitoterapia*.
- DRAY A. 1995. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 75: 125-131.

- Del Arco J. 2015. Farmacia comunitaria. Curso básico sobre el dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Vol. 29. Núm. 1. páginas 36-43
- Dembitsky, V.M. 2011, The multiple nutrition properties of some exotic fruits: Biological activity and active metabolites. Food Research International, Vol. 44, págs. 1671-1701.
- Ding, Z., Dai, Y., Hao, H., Pan, R., Yao, X., & Wang, Z. (2008). Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. *Pharmaceutical Biology*, 46(12), 854–860. <https://doi.org/10.1080/13880200802367155>
- EIDE PK and HOLE K. 1993. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes and plasticity in the 5-HT systems in the regulation of nociceptive sensitivity. *Cephalalgia* 13: 75-85
- Frédéric Domergue, Gregory L Helms, Dov Prusky, John Browse. 2000. Antifungal compounds from idioblast cells isolated from avocado fruits. *Phytochemistry*, Vol. 54, págs. 183-189.
- Ferdous M, Rouf R, Shilpi JA and Uddin SJ. 2008. Anti-nociceptive activity of the ethanolic extract of *Ficus racemosa* (Lin). *Oriental Pharm Exp Med*; 8:93-96.
- Fennessy MR, Lee JR. 1975. The assessment of and the problems involved in the experimental evaluation of narcotic analgesics, in *Methods in Narcotic Research*. Ehrenpreis S and Neidle A eds:73-99.
- González, J.L. 2011. Trastornos de personalidad en pacientes con dolor crónico atendidos en Clínica del Dolor Instituto Salvadoreño del Seguro Social abril - noviembre 2011. Universidad de El Salvador. Tesis para optar al título de Especialista en Psiquiatría y Salud Mental.
- Goodman HM (2003): Adrenal glands. In: Johnson LR, ed., *Essential Medical Physiology*, 3rd ed. Los Angeles, Elsevier, pp. 607–635.
- *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition*. Washington, DC: The National Academies Press. 2011. doi: <https://doi.org/10.17226/12910>
- Guzmán-Gutiérrez S.L, Gómez-Cansino R., García-Zebadúa J.C., Jiménez-Pérez N.C, Reyes-Chilpa R., 2012. Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: Identification of β -pinene and linalool as active

principles, Journal of Ethnopharmacology, Volume 143, Issue 2, Pages 673-679, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.026>.

- Heinrich, M., Robles, M., West, J., Ortiz, B. & Rodríguez, E. (1998). Ethnopharmacology of mexican asteraceae (Compositae).
- Jain, D. C., Pant, N., Gupta, M. M., Bhakuni, R. S., Verma, R. K., Tandon, S., & Kumar, S. (2002). PROCESS FOR THE ISOLATION OF COMPOUND SCOPOLETIN USEFULAS NITRC OXDE SYNTHESIS INHIBITOR. U.S. Patent No. 1979 6,337,095. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- International Association for the Study of Pain (IASP) 1979.Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain;6(3):249-52.
- Idáñez, A. 2012. Dolor agudo y crónico, clasificación del dolor. Historia clínica en las unidades del dolor. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Área de Traumatología. España. 22 pp.
- Janssen PAJ, Niemegeers CJY, Dony GH. 1963. The inhibitory effect of phentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneim Forsch/Drug Res.* 13:502-7.
- Jazia Sdayria, Ilhem Rjeibi, Anouar Feriani, Sana Ncib, Wided Bouguerra, Najla Hfaiedh, Abdelfattah Elfeki, Mohamed Salah Allagui. 2018. "Chemical Composition and Antioxidant, Analgesic, and Anti-Inflammatory Effects of Methanolic Extract of *Euphorbia retusa* in Mice", *Pain Research and Management*, vol. Article ID 4838413, 11 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4838413>
- Joaquín, M., Cruz-Castillo M; de la Cruz L, Del Ángel C. 2007. Distribución Ecogeográfica y Características del Fruto de *Persea schiedeana* nees. En los Tuxtlas, Veracruz, México. *Rev. Fitotec. Mex.* Vol. 30 (4): 403 – 410.
- Kawagishi, H. 2001. Liver injury suppressing compounds from avocado (*Persea americana*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 49, págs. 2215-2221. 101

- Keb Canulo A. F. 2022. Mecanismo de los AINES y antiinflamatorios derivados para el control del dolor y la inflamación. Uso de antiinflamatorios en odontología. Rev ADM. 2022; 79 (1): 38-47. <https://dx.doi.org/10.35366/103817>
- Koster R, Anderson M and De Beer J (1959) Acetic acid for analgesic screening. Federation Proceedings 18: 412–417.
- KUMAR V, ABBAS AK and FAUSTO N. 2005. Robbins and Cotran. Patología – Bases patológicas das doenças. 7a ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p. 49-79.
- Leite, J. 2009, Chemical composition, toxicity and larvicidal and antifungal activities of *Persea americana* (avocado) seed extracts. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Vol. 42, págs. 110-113.
- Lengu E. R, GranaraD, H. L, Román AS, L. SI 1995. Actividad Analgésica En: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. In: Cytel, editor. Manual de técnicas de investigación.
- Liu Q, Chelly JE, Williams JP, Gold MS. 2015 Impact of peripheral nerve block with low dose local anesthetics on analgesia and functional outcomes following total knee arthroplasty: a retrospective study. Pain Med.;16(5):998-1006. doi: 10.1111/pme.12652.
- Maoulainin LBM, Jelassi A, Hassen I. 2012. Antioxidant proprieties of methanolic and ethanolic extracts of *Euphorbia helioscopia*, (L.) Aerial parts". International Food Research Journal. 19(3):1125-30.
- Maranhão, J. Costa, T.M. Batista, E.M. Carneiro, L.A.L. Soares, F. Ferreira and , A.G. Wanderley. 2012. Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in streptozotocin-induced diabetic rats. C.R. Lima, C.F.B. Vasconcelos, J.H. CostaSilva, C.A. Journal of Ethnopharmacology, Vol. 141, págs. 517-525.
- Mejía J. G , Vásquez S., Salazar R., Muñoz L., Guardado Castillo U., Paz-González A. D. , G. Rivera G,. Núñez M J, Moreno M. A and Kennedy L. M. ANALGESIC ACTIVITY AND PHYTOCHEMICAL PROFILE OF AQUEOUS, ETHANOL AND DICHLOROMETHANE EXTRACTS OF *PERSEA SCHIEDEANA*

LEAVES. IJPSR, 2021; Vol. 12(8): 4167-4173. E-ISSN: 0975-8232; P-ISSN: 2320-5148.

- Marco, A. (2010). Química de los productos naturales (Primera ed). Madrid: Editorial Síntesis.
- Machioro M, Blank MFA, Moura RHV and Antioniolli AR. 2005. Antinociceptive Activity of the Aqueous Extract of *Erythrina velutina* leaves. *Fitoterapia*; 76: 637-642.
- Merici F, Merici AH, Yilmaz F, Yunculer G and Yunculer O, 1992: Flavonoids of avocado (*Persea americana*) leaves. *Acta Pharm. Turc* 1992; 34(2): 61-63. 26. 26
- Ministerio de Salud (MINSAL) 2021. LISTADO OFICIAL DE MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE DE LA DNM 2021. Disponible en línea: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/listados/listados-farmacuticos/lomvl>
- Moon, P. D., Lee, B. H., Jeong, H. J., An, H. J., Park, S. J., Kim, H. R., Ko, S. G., Um, J. Y., Hong, S. H., & Kim, H. M. (2007). Use of scopoletin to inhibit the production of inflammatory cytokines through inhibition of the I κ B/NF- κ B signal cascade in the human mast cell line HMC-1. *European Journal of Pharmacology*, 555(2–3), 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.10.021>
- Muriel, C. 2000. Master dolor. Universidad de Salamanca, España. Volumen 3 y 6.
- Muhammad, N., 2014. *In Vivo* Models for Management of Pain. *Scientific Research*, 5(1), 92-96.
- Naira Nayeem, Gladsy Denny, Shalini Kapoor M. Comparative phytochemical analysis, antimicrobial and anti-oxidant activity of the methanolic extracts of the leaves of *Coffea Arabica* and *Coffea Robusta*. *Der Pharma Lett.* 2011; 3(1): 292-297.
- Ojewole, J. 2007. Cardiovascular effects of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (avocado) aqueous leaf extract in experimental animals. *Cardiovascular Journal of South Africa*, Vol. 18, págs. 69-76.

- Organización Mundial de la Salud (OMS) 2017. OMS califica el tratamiento del dolor crónico como un derecho humano. Disponible en línea en: <https://www.ccb.org.co/Clusters/Cluster-de-Salud-de-Bogota/Noticias/2017/Octubre-2017/OMS-califica-el-tratamiento-del-dolor-cronico-como-un-derecho-humano>
- Ortega, A., Roca, A. y Mico J. A. 2002. Modelos animales de dolor: una visión crítica, Rev. Soc. Esp. Dolor. Pág. 447.
- Onasanwo SA and Elegbe RA. 2006. Antinociceptive and Anti-inflammatory Properties of the leaf Extract of *Hedranthera barteri* in Rats and Mice. African J Biomedical Research; 2: 109-118.
- Owolabi, M.A., Jaja, S.I. y Coker, H.A.B., 2005. Vasorelaxant action of aqueous extract of the leaves of *Persea americana* on isolated thoracic rat aorta., Fitoterapia, Vol. 76, págs. 567-573.
- Paeile, C. y H. Saavedra. 1997. "El dolor, aspectos básicos y clínicos". Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile. 69 pp.
- Plaza, L. 2009. Fatty acids, sterols, and antioxidant activity in minimally processed avocados during refrigerated storage. Journal of Agricultural and Food Chemistry, Vol. 57, págs. 3204-3209.
- Peter Emanuel L., Rumisha Susan F., Mashoto Kijakazi O. , Malebo Hamisi M., 2014. Ethno-medicinal knowledge and plants traditionally used to treat anemia in Tanzania: A cross sectional survey, Journal of Ethnopharmacology, Volume 154, Issue 3, Pages 767-773, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.002>.
- Pinheiro BG, Silva AS, Souza GE, Figueiredo JG, Cunha FQ, Lahlou S. 2011 Chemical composition, antinociceptive and anti-inflammatory effects in rodents of the essential oil of *Peperomia serpens* (Sw.) Loud. J Ethnopharmacol.;138(2):479-86. doi: 10.1016/j.jep.2011.09.037.
- Prieto JM. 2007. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos?, Científica dental: Revista científica de formación continuada, ISSN-e 1697-641X, ISSN 1697-6398, Vol. 4, N°. 3 (SEP-OCT-DIC), 2007, págs. 29-38

- Rang, H. P. y col. 2004. Farmacología (5ta ed). Madrid-España.
- Raquibul SM, Hossain, MM, Aktar R, Jamila M, Mazumder MEH, Alam MA. 2010. Analgesic Activity of the Different Fractions of the Aerial Parts of *Commenila Benghalensis* Linn. International Journal of Pharmacology; 6(1): 63-67.
- Reija, B. (2007). Estudio estructural y dinámico de sistemas organizados mediante sondas fluorescentes. Universidad de Santiago de Compostela.
- Rodríguez Carranza R(Ed.), (2015). Indometacina: analgésicos • antiinflamatorios • antirreumáticos • antiartríticos. *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90371411>
- Sánchez P. J. L. 1999. Recursos genéticos de aguacate (*Persea americana* Mill.) y especies afines en México. Rev. Chapingo S. Hort. 5:7-18.
- Scora R W, B Bergh (1990) The origins and taxonomy of avocado (*Persea americana*) Mill. Lauraceae. Acta Hort. 275:387-394.
- SHERWOOD ER and TOLIVER-KINSKY T. 2004. Mechanisms of the inflammatory response. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 18: 385-405.
- The ARRIVE Guidelines: Animal Research: Reporting of *In Vivo*. Experiments. Originally published in PLOS Biology, June 2010.
- Tsai, I.-L., 1999. Further study on the chemical constituents and their cytotoxicity from the leaves of *Persea obovatifolia*. Chinese Pharmaceutical Journal, Vol. 51, págs. 335-345.
- Valdivielso Serna, A. 1998. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. Asociación Española de Pediatría. 48:183-194.
- Van der Werff, C. A. Zanotti & J. C. Ospina. 2015 FAMILIA LAURACEAE JUSS. A. L. de Jussieu, Gen. Pl.: 80. 1789, nom. cons. DOI: [10.2307/j.ctt17mvk7d.10](https://doi.org/10.2307/j.ctt17mvk7d.10)
- Viacava Sánchez, A.P. 2005. Efecto Del L-Name en la analgesia experimental inducida por Dexketoprofeno y Ketoprofeno. Trabajo de investigación para optar

al título de Cirujano-Dentista. Universidad de Chile. Facultad de Odontología. Santiago, Chile. 69 pp.

- Villalta, I.I. 2007. REFLEXIONES SOBRE LA MEDICINA NATURAL EN EL SALVADOR Por: Lic. Igor Villalta, Biólogo. Profesor de Botánica Farmacéutica y Farmacognosia. Artículo de la revista SOMOS, Año VIII; Núm. 26; páginas 10 – 11.
- WHITTLE BA. 1964. Release of a kinin by intraperitoneal injection of chemical agents in mice. *Int J Neuropharmacol* 3: 369-378.
- Wilson, P. 1995. Mecanismos del dolor: Anatomía y Fisiología. Dolor, Editorial Musby. 2da Edición. Madrid, España. Pág. 65-77.
- Widyastuti, S. M.; Nonaka, F. y Watanabe, K. 1996: Isolation and characterisation of two Aucuporimrelated phytoalexins from *Phatima glabra* Maxim. *Ann. Phytopath. Soc. Japan*, 1996, vol. 58, p. 228-233.
- Yan S, Tang J, Zhang Y, Wang Y, Zuo S, Shen Y. 2017 Prostaglandin E (2) promotes hepatic bile acid synthesis by an E prostanoid receptor 3-mediated hepatocyte nuclear receptor 4 α /cholesterol 7 α -hydroxylase pathway in mice. *Hepatology*.;65(3):999-1014. doi: 10.1002/hep.28928.
- Yeager, M.P. (1987) Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*.
- Zheng Xi-long, Wei Jian-he, Wei Sun, Rong-tao Li, Shou-bai Liu, Hao-fu Dai, 2013. Ethnobotanical study on medicinal plants around Limu Mountains of Hainan Island, China, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 148, Issue 3, Pages 964-974, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.051>.

ANEXO.

Anexo 1. Tabla para recolectar datos de la prueba de ácido acético.

LABORATORIO DE EXPERIMENTACION ANIMAL CENTRO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO EN SALUD UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR		TABLA PARA EL METODO DE ESTIRAMIENTO POR INYECCION DE AC. ACETICO HOJA DE OBSERVACIONES		
DESCRIPCION GENERAL				
SUSTANCIA TRATAMIENTO: _____ VIA ADMINISTRACION: _____ CONCENTRACION O DOSIS: _____ ESPECIE: _____ SEXO _____ CEPA: _____				
SUSTANCIA INDUCTORA A DOLOR: _____ VIA ADMINISTRACION: _____ CONCENTRACION O DOSIS: _____				
N° ratón	Peso (g)	Administración de tratamiento (hora)	Inducción a dolor (hora)	Número de contorsiones