



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: ACEITES ESENCIALES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

**AUTOR: PEDRO CASTRO PUERTA**

**TUTORA: CLARA RUEDA DE LECEA**

**CONVOCATORIA: FEBRERO 2020**

## ÍNDICE

- Resumen.....	2
- Introducción.....	3
- Objetivos.....	6
- Material y métodos.....	6
- Resultados y discusión .....	6
• <i>Mentha piperita</i> .....	6
• Género <i>Gaultheria</i> ( <i>Gaultheria procumbens</i> y <i>Gaultheria yunnanensis</i> ).....	9
• <i>Helichrysum italicum</i> .....	11
• <i>Laurus nobilis</i> .....	13
- Conclusiones.....	15
- Bibliografía.....	16

## RESUMEN

La aromaterapia ha sido utilizada desde la antigüedad para el tratamiento de múltiples patologías, entre ellas las relacionadas con el dolor y la inflamación. En este trabajo, se ha hecho una revisión de estudios realizados por diferentes científicos analizando las propiedades que tienen determinadas plantas para provocar esa antinocicepción.

Estas plantas son:

*Mentha piperita*  
*Gaultheria procumbens*  
*Helichrysum italicum*.  
*Laurus nobilis*.

Todas ellas, permiten la extracción de los aceites esenciales que se podrán utilizar para el tratamiento del dolor. Su uso podrá ser por vía tópica o por vía oral, siendo en el primer caso, una buena alternativa a los medicamentos utilizados usualmente, ya que se absorben mejor que estos.

Las propiedades que tienen estos aceites esenciales han sido comparadas en los estudios revisados con fármacos y en otros casos con placebos, para así verificar la efectividad que tienen en el tratamiento del dolor.

Como resultado se concluye que aunque falta todavía mucho por estudiar y analizar, este tipo de terapia se presenta como un buen complemento a las terapias habituales, demostrando que tiene una alta efectividad en el tratamiento del dolor.

Palabras clave: aceite esencial, dolor, aromaterapia, *Mentha piperita*, *Gaultheria procumbens*, *Helichrysum italicum*, *Laurus nobilis*.

## INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de los tiempos, las plantas han sido empleadas como fuente indispensable de productos beneficiosos para el ser humano, en ámbitos tan relevantes como la alimentación o la medicina. Con el paso del tiempo, los avances tecnológicos han permitido que tanto la recolección como el proceso de extracción de productos evolucionen haciendo que resulte más sencillo y económicamente rentable la utilización de plantas en el ámbito sanitario. Esto ha hecho que se aprovechen al máximo las propiedades farmacológicas que estas puedan tener.

En el caso de ciertas plantas se pueden extraer aceites esenciales. Esta práctica se lleva utilizando en el arte de curar, desde hace miles de años, sobre todo en zonas como China, India, Egipto, África y Sudamérica. Esto es debido a que tienen unas propiedades terapéuticas muy potentes gracias a su composición. A raíz de estos aceites esenciales, aparece la aromaterapia (no porque sea una terapia relacionada con el aroma, sino porque está basada en compuestos que tienen ciclos aromáticos), que es la ciencia que engloba o combina a la Botánica, Medicina, Bioquímica y Farmacia. En la actualidad sirve como complemento de ciertas terapias que pueden mejorar drásticamente gracias a estos. (1)

La Comisión de la Farmacopea Europea ha adoptado una definición de aceite esencial muy similar a la de las normas sobre materias primas aromáticas naturales de la Organización Internacional de Normalización (ISO 9235:2013)

*Producto oloroso, generalmente de composición compleja, liposoluble, obtenido a partir de una materia prima vegetal definida botánicamente, por destilación con vapor, por destilación seca, o por un proceso mecánico apropiado sin calentamiento. Los aceites esenciales normalmente se separan de la fase acuosa mediante un proceso físico que no afecta significativamente a su composición.*

La elección del método por el cual se va a proceder a la extracción del aceite esencial depende del estado original y de las características de la materia prima a extraer.

Este método de extracción va a determinar ciertas características del aceite esencial como puede ser la viscosidad, el color, la solubilidad, la volatilidad y puede enriquecer o reducir la presencia de algunos componentes. Estos métodos se presentan a continuación:

Destilación por vapor: en un equipo adecuado, se hace pasar el vapor que sale de hervir la materia prima vegetal en agua. Después se condensa mediante un mecanismo de refrigeración y se obtiene el aceite esencial.

Destilación en seco: se calienta la materia prima vegetal sin introducirla en agua y se obtiene directamente el aceite esencial. No necesita ni arrastre por agua ni método de refrigeración como el anterior.

Proceso mecánico: el aceite esencial se obtiene mediante un proceso mecánico sin calentamiento, puede ser por raspado o por presión en frío. Esta técnica se utiliza sobre todo en frutos de citrus e implica la expresión del aceite del pericarpio y su posterior separación mediante medios físicos. (2)

Los aceites esenciales se van a localizar mayoritariamente en las plantas superiores. No todas las plantas van a poder desarrollar los componentes que tienen los aceites esenciales, sino que estarán presentes en un número limitado de familias. Entre ellas se encuentran: *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Cupressaceae*, *Lamiaceae*, *Lauraceae*, *Myrtaceae*, *Poaceae*, *Rutaceae*, etc.

Dentro de las plantas, los aceites esenciales se pueden localizar en cualquier tipo de órgano vegetal, siendo lo más común que se encuentren en los componentes de flores y hojas. A continuación se muestran algunos ejemplos de localización de estos:

- Fruto (anís, comino)
- Raíz (valeriana, angélica)
- Flores, (rosa, lavanda)
- Hojas (eucalipto, romero)
- Cáscaras de los frutos (bergamota, naranja).

Estos se almacenan en células individuales como ocurre en muchas flores como en *Rosa sp.*, *Jasminum sp.*, *Viola sp.*; en cavidades o en conductos extracelulares como se puede observar en familias como *Aspiaceas*, *Rutaceas*, *Mirtaceas* y *Pinaceas* o en glándulas o tricomas glandulares, esto último es típico de *Lamiaceas* o *Geraniaceas*.

Existen algunos casos en los que todos los órganos vegetales de la misma especie pueden contener aceites esenciales, sin embargo, en función de qué parte de la planta se utilice, su composición cualitativa y cuantitativa puede variar. Incluso dónde esté situada, geográficamente, la planta puede hacer que varíe la composición de los aceites esenciales. (3)

En función del origen de estos aceites esenciales se clasificarán como naturales, artificiales y sintéticos.

Los aceites esenciales **naturales** se obtienen directamente de la planta y no van a sufrir ninguna modificación posterior ya sea física o química. De estos, se obtiene poco rendimiento puesto que se necesitan grandes cantidades de la

parte de la que se extrae el aceite esencial para conseguir cantidades bajas de volumen de aceite, esto hace que sean muy costosos.

Los aceites esenciales **artificiales** se obtienen a través del enriquecimiento de la esencia con uno o varios componentes mediante diferentes procesos.

Los aceites esenciales **sintéticos** son producidos por la combinación de distintos componentes, que la mayoría de las veces se obtienen por síntesis química.

Estos últimos son los más económicos y por lo tanto van a ser los más utilizados como aromatizantes, y saborizantes. Estos no se usan en el ámbito sanitario, porque al alterar los componentes y combinarlos con otros, pueden perder parte de sus propiedades farmacológicas en comparación con los aceites esenciales naturales. (4)

Los componentes de dichos aceites son muy importantes, en función de ellos, serán utilizados para una patología u otra. Una de las principales ventajas que tienen los aceites esenciales es que son moléculas muy pequeñas, cuyos diámetros tienen pocos Dalton, lo que les permite que sean capaces de atravesar de manera sencilla la barrera de la piel y pasar a sangre rápidamente, haciendo que su efecto aparezca a corto plazo. Esto da una clara ventaja en el tratamiento del dolor en comparación con el tratamiento farmacológico químico habitual. También son sustancias lipófilas, lo que hace que puedan atravesar fácilmente las barreras fisiológicas, esto les convierte en unas sustancias que pueden tener efectos muy potentes, tanto beneficiosos como perjudiciales o tóxicos.

Dado que los aceites esenciales, están formados por más de un componente, no tienen una única diana terapéutica. Gracias a esto, los aceites esenciales se suelen utilizar en sinergia unos con otros.

Con la tendencia de volver de nuevo a lo natural, a la búsqueda del uso de menos compuestos químicos, debido a sus múltiples efectos secundarios; la utilización de estos aceites esenciales se presenta, no como una alternativa, sino como un complemento para el tratamiento de distintas patologías.

Los aceites esenciales son prescritos como solución a diversas enfermedades y patologías. Entre sus propiedades farmacéuticas se encuentran: actividad antibacteriana, antifúngica, antimutagénica, antidiabética, antiviral, antiinflamatoria, antiprotozoaria, también en desórdenes del sueño o estrés. (5).

Esta terapia se diferencia de la terapia de olores en que las propiedades farmacológicas de los aceites esenciales no residen en el aroma como tal, sino en las propiedades de los principios activos y en cómo se comportan en nuestro organismo al unirse a las dianas fisiológicas que tienen. Además estas otras terapias con fragancias sintéticas pueden llegar a producir irritación en mucosas debido a los solventes que puedan llevar, aunque el tratamiento con aceites esenciales tampoco queda exento de efectos adversos en ciertos casos. (6)

## OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica de los aceites esenciales y su clasificación.
- Utilidad de los aceites esenciales en la patología del dolor y sus ventajas sobre otras moléculas farmacéuticas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia disponible en diferentes fuentes como son Pubmed, Google scholar, Cochrane y Scielo sobre la utilización de aceites esenciales en el tratamiento del dolor.

Para ello, se han seleccionado cuatro aceites esenciales provenientes de cuatro clases de plantas que, según la bibliografía analizada, se utilizan para dicho tratamiento.

Estos aceites esenciales son:

- 1- *Mentha piperita*,
- 2- *Gaultheria procumbens*.
- 3- *Helichrysum italicum*.
- 4- *Laurus nobilis*.

Para la búsqueda de dichos artículos se han utilizado los siguientes términos: “aceite esencial”, “*Mentha piperita*”, “*Helichrysum italicum*”, “*Gaultheria procumbens*”, “*Laurus nobilis*”, “dolor”, “fitoterapia”, “tratamiento del dolor”, “siempre viva amarilla”, “menta”, “laurel”, “gaulteria”, “aromaterapia”, “extracción”, “historia de aceites esenciales”, “contractura”, “artritis”

Además se ha utilizado información transmitida por un laboratorio de aceites esenciales en relación con los métodos de extracción utilizados, de estudios en los que se han empleado los aceites a estudiar y de los mecanismos que estos pueden tener.

La información y los ensayos clínicos se han buscado en inglés, en español y otros idiomas menos comunes. También se han consultados otras páginas científicas como revisiones sistemáticas y el metanálisis.

Se han descartado aquellos artículos con conflictos de interés, de opinión, de recomendaciones y aquellos estudios en los que se utiliza una marca de aceites en particular y no son estudios clínicos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ***Mentha piperita*** es una planta de la familia de las *Lamiaceae*, está compuesta de monoterpenos principalmente, además tiene otros compuestos químicos, como los enunciados en la tabla 1. De entre todos ellos, los que más nos van a importar son el mentol, que es el que se encuentra en mayor concentración y va a tener un efecto refrescante, antiinflamatorio y calmante del dolor, también el 1,8-cineol que tiene propiedades de alivio del dolor y como

antiinflamatorio. Otra de las propiedades que va a tener el aceite esencial de menta es que permite relajar el esófago, ayudando a difundir los espasmos esofágicos (7). Este aceite esencial se obtiene mediante hidrodestilación de las hojas de dicha planta. (8).

<b>COMPUESTO QUÍMICO</b>	<b>% en aceite esencial</b>
α-Pineno	0.32
Sabineno	0.26
B-Pineno	0.58
1,8-Cineol	6.69
cis-sabineno hidratado	0.50
Mentano	2.45
Mentofurano	11.18
Neomentol	2.79
Mentol	53.28
Neomentil acetato	0.65
Mentil acetato	15.10
Isometil acetato	0.61
β-Bourbonene	0.37
(z)-Cariofileno	2.06
E-β-farnesano	0.30
Germacreno-D	2.01
Biciclogermacreno	0.22

Tabla 1. Composición química del aceite esencial de *Mentha piperita*.

(9)

En el estudio realizado por Göbel H et al, se quiere demostrar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de una preparación de aceite esencial de menta aplicada localmente para el dolor de cabeza de tipo tensional clínico. Para ello, se compara el efecto que tiene la aplicación de aceite esencial en la zona de la frente y las sienes con el efecto que tiene la administración de paracetamol de 1 g y también con el efecto de una sustancia placebo. Como resultado se descubrió que el 10% de aceite de menta en una solución etanólica fue capaz de lograr una reducción significativa del dolor de cabeza en comparación con el placebo y que no hubo diferencias significativas con respecto al grupo de pacientes que fueron tratados con paracetamol. Además para aquellos que fueron tratados con el aceite esencial de menta y con el paracetamol se pudo determinar un efecto aditivo potenciándose ese efecto analgésico, aunque sin embargo, no excedió el límite de importancia. (10).

Asgarshirzi et al hicieron un estudio clínico en el que investigan el efecto de Lactol (*Bacillus coagulans* + fructooligosacarido), aceite esencial de menta o un placebo (ácido fólico) durante un mes en pacientes con dolores gastrointestinales y cólicos. En función del peso, se trató con dos cápsulas de aceite esencial de menta durante 3 veces al día si el peso era mayor de 45 kg en los pacientes adultos que se utilizaron. Para elaborar los resultados se utiliza una escala de cero a diez y la duración se midió en minutos en los que aparecía el dolor por día. Al final del estudio se observa que se redujeron significativamente la duración, la frecuencia y la gravedad del dolor. (11)

En el estudio realizado por Merat et al se prueba que la administración de una cápsula de aceite esencial de menta tres veces al día durante ocho semanas es útil para controlar los síntomas del síndrome del intestino irritable haciendo que disminuya el dolor. Para ello, se compara con la administración a otros pacientes de un placebo, demostrando que mejora y es efectivo el uso del aceite esencial de menta. Se encuesta a los pacientes en función del grado dolor para observar los resultados, viendo cómo disminuye con la utilización de la cápsula de aceite esencial. (12).

En el siguiente estudio, fueron Belemkar et al los que con su estudio en animales (ratas) demostraron la actividad antiinflamatoria y analgésica de la *Mentha piperita*. Para ello, lo que hicieron fue, junto con el extracto metanólico de *Adhoda vesica*, evaluar individualmente y en combinación las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de dichas plantas. La actividad analgésica se estudió mediante el uso del carragenano para provocar edema y la actividad analgésica se evaluó utilizando un método de placa caliente y de inmersión de cola de ratas albinas. La administración de ambos extractos inhibió la inflamación inducida por el carragenano en concentraciones de 200, 400 y 600 mg/kg significativamente. También la administración de ambos extractos redujo el dolor, provocando una analgesia en el ensayo de la inmersión de cola y dolor inducido por placa caliente.

Esta evaluación se hizo tras la administración por vía oral del extracto de *Mentha piperita*. Como referencia en el estudio de analgesia en la placa caliente, se utilizó el diclofenaco como medicamento de referencia y en los resultados se puede observar que mejora la analgesia producida al compararlo con el medicamento de referencia ( $p < 0,01$ ). Además demuestra que tanto la combinación de ambos extractos, como la combinación del extracto de *Mentha piperita* con el medicamento de referencia (diclofenaco) mejora el efecto analgésico significativamente debido a un efecto sinérgico entre ambos. (13)

En el estudio realizado por Taguchi et, al quieren demostrar los efectos antinociceptivos de ciertas sustancias, entre ellas se encuentra el L-mentol, sustancia principal del aceite esencial de *Mentha piperita*. Para ello, lo que hicieron fue mediante el test de la formalina en ratones demostrar que el L-mentol en una concentración de etanol del 1-30% tiene un efecto mayor en las fases iniciales de la respuesta al dolor. En este estudio se propone que los efectos antinociceptivos del L-mentol se producen por la activación del sistema endógeno opiáceo y/o parcialmente por la acción de la anestesia local sin efectos antiinflamatorios, ya que el mentol produce una sensación de frío que anestesia la zona en la que se ha aplicado, lo que puede producir por tanto, analgesia. En este estudio por otro lado, no se demuestra que el L-mentol inhibiese la inflamación que va a producir la carragenina en las ratas ni la síntesis de prostaglandinas E2 in-vitro. (14)

En cuanto a las contraindicaciones:



No hay que olvidar que aunque el aceite esencial de menta es una sustancia natural y que en dosis comúnmente recomendadas no tiene efectos malignos para el paciente sano, a dosis más altas se sabe que tiene efectos secundarios que pueden llegar a ser preocupantes. Por ejemplo, está contraindicado, en pacientes con hernia de hiato o enfermedad por reflujo gastroesofágico ya que podría empeorar los síntomas afectando al esfínter esofágico inferior.

El género **Gaultheria** engloba a distintas variedades de las cuales se pueden obtener aceites esenciales utilizados para el tratamiento del dolor ya que producen analgesia y como antiinflamatorios. Esto se debe a que el principal compuesto volátil de dicha especie es el salicilato de metilo. Al comparar los AINEs con los salicilatos de las plantas se observan ventajas por parte de las segundas, ya que ofrecen un perfil de seguridad mejor en aplicaciones internas y como precursores y fármacos de liberación lenta no se hidrolizan en el estómago, por lo que no producen esa toxicidad a nivel gastrointestinal ni efectos ulcerogénicos que sí que posee la molécula de ácido salicílico. El estudio se va a centrar en recopilar información de la variedad **Gaultheria procumbens** y también de la variedad **Gaultheria yunnanensis**. (15).

La composición del género *Gaultheria* varía de una especie a otra, en este trabajo se recoge en la tabla 2 la composición de *G. procumbens*, especie más empleada en el tratamiento del dolor, junto con *G. yunnanensis*.

COMPUESTO QUÍMICO	% en aceite esencial
α-Thujeno	0.08
α-Pineno	2.66
Camfeno	1.02
Limoneno	5.54
Fenchol	1.43
p-Menta-1,3,8-trieno	2.65
cis-tagetona	6.16
Etil-3-octanoato	0.53
salicilato de metilo	61.14
Ácido n-butanoico	7.06
7-hidroxi-3,7-dimetil octanal	2.24
Eugenol	1.73
1-Etínil 3,5-dimetil benceno	0.51
Etil cuminaldehído	2.08
1,2-dihidrocibutanil 4-1',2',4'-trimetil benceno	0.06
o-metilfenoxi-2,3-dimetil benceno	2.70
2-butenil ispulegol	1.16
o-metilfenoxi-2-propenil tolueno	1.25

Tabla 2. Composición química del aceite esencial de *G.procumbens* (16)

El ácido salicílico ha sido y es utilizado como antiinflamatorio, como se ha visto, el principal compuesto de la familia de la *Gaultheria* es el salicilato de metilo. Ambos compuestos lo que hacen es inhibir el proceso inflamatorio y el

proceso de transmisión del dolor. Diversos estudios, han reflejado que el salicilato de metilo se va a absorber fácilmente a través de la piel y que al aplicarlo sobre músculos y articulaciones doloridas se va a experimentar un alivio comparable al que se siente al tomar ácido salicílico. Como se ha visto también, la acción tóxica del ácido salicílico en forma oral no la va a tener, ya que no va a ser causante de úlcera esofágicas o del tracto gastrointestinal, como sí que las provoca el segundo.

En el estudio realizado por Zhang et al se quería investigar el mecanismo de acción de la gaultherina (principio activo de la *Gaultheria yunnanensis*) que produce analgesia. También se quería investigar si la acción que esta provoca, podía depender del metabolito activo, además de probar el mecanismo responsable ya que se había observado que no tenía una acción ulcerogénica. El método de este estudio, consistía en la provocación en los ratones de un fuerte dolor a nivel abdominal, ya que se les inyectaba ácido acético causando fuertes contracciones. Se determinó que el efecto analgésico de la gaultherina a concentraciones de 200 mg/kg, inhibieron significativamente las contracciones abdominales en dicha prueba haciendo que el dolor cesase y se volviese a una condición normal pasado un tiempo determinado. Por último se analizó el metabolismo in vitro y mostró que la gaultherina se metabolizaba por bacterias intestinales humanas, concretamente, por la  $\beta$ -glicosidasa y esterases en intestino, sangre e hígado que iban a liberar el salicilato poco a poco. El estudio sugirió que la gaultherina no causaba úlcera gástrica por la razón de que liberaba salicilato en el intestino lentamente, no en el estómago, y no afectaba a la ciclooxigenasa-1, que era la fuente de prostaglandinas. La manera de administración del extracto extraído de la planta, consistía en la administración por vía oral. (17).

En otro estudio que realizó Zhang utilizó una fracción de derivados de salicilato de *Gaultheria yunnanensis* demostrando sus mecanismos de analgesia y antiinflamación. Pudieron observar que el componente principal del derivado de salicilato, en hasta un 50% de este, era un diglicósido de salicilato de metilo llamado gaultherina. Para probar su efectividad, lo que hicieron fue realizar dos pruebas en ratas, una con carragenina y otra con aceite de croton que producían edema e hinchazón respectivamente. El derivado de salicilato mostró una inhibición significativa en el edema de la pata trasera en ratas y de la hinchazón de las orejas de las ratas.

Mediante la prueba de la formalina, se observó que el principio activo inhibió la segunda fase de esta, es decir la fase inflamatoria y que no mostró ningún resultado en la prueba de la placa caliente. De estos resultados se extrae que la actividad antinociceptiva no tiene que ver con el sistema opioide sino que es principalmente periférica. También se observó que las actividades analgésicas y antiinflamatorias pueden estar mediadas, por lo menos en parte, por la supresión de mediadores inflamatorios. (18).

Se ha visto que las variedades de *Gaultheria* tienen compuestos, que van a actuar a nivel de los radicales libres centrados en el oxígeno (ROS). Estos ROS van a activar la expresión de genes proinflamatorios o van a iniciar una cadena de reacciones de radicales libres que pueden causar daño celular y deteriorar la función de las biomoléculas. Por lo tanto, al inhibir la acción de ROS se va a

producir una mejoría en el proceso de la inflamación, haciendo que esta cese y por lo tanto, cese el dolor.

También en este estudio, se observaron los efectos inhibitorios sobre un modelo de hialuronidasa y lipooxigenasa (enzimas controladoras de estímulos nocivos y que al inhibirlas se pueden usar como criterio de potencial antiinflamatorio). Se prueba in vitro los efectos inhibitorios sobre dichas enzimas en función de la dosis para los extractos de hojas de *Gaultheria procumbens* y se determinó que los extractos fueron más efectivos como inhibidores de la lipooxigenasa que de la hialurodinasa, aunque demostraron un alto índice de inhibición en ambas. Esto refleja que al utilizar los extractos sacados de las hojas de la planta, se pueden utilizar para el tratamiento del dolor y como antiinflamatorios. (19)

En el estudio realizado por Xiong et al se proporciona una base experimental para *G. yunnanensis* ya que es muy utilizada en la medicina china como tratamiento de la artritis. Para ello, en lo que se van a basar es en la preparación de distintos extractos (de agua, etanol, n-butanol y de acetato de etilo) y en la administración de adyuvante completo de Freund en ratas Wistar, lo que les va a provocar artritis. Para poder comparar los distintos tipos de extractos que se han formado de *Gaultheria* lo que se hace es administrar a un grupo control una solución salina normal.

Como resultado se observa que los extractos disminuyen significativamente el edema causado por la administración intravenosa del adyuvante, en comparación con el grupo control, lo que demuestra que puede ser utilizado para el tratamiento del dolor. Los extractos diluidos en etanol son un 30% más fuertes que los diluidos en agua. Por lo tanto, en concordancia con la práctica clínica, estos extractos de *Gaultheria* van a disminuir el edema y van a ser eficaces para el tratamiento de la artritis demostrando que tiene un poder antiinflamatorio y analgésico. (20).

***Helichrysum italicum*** es la tercera planta escogida en el trabajo para ver su efectividad en el tratamiento del dolor. Se llama también “siempreviva amarilla”. En este caso, los componentes principales de dicha planta son: geraniol, acetato de geraniol,  $\alpha$ -pineno y nerolidol. También tiene sesquiterpenos como por ejemplo:  $\beta$ -selineno,  $\beta$ -bisaboleno entre otros.

Los estudios in vitro han reflejado que las principales propiedades que esta tiene es la de antimicrobiano y como antiinflamatorio, lo que le hace una planta de uso para tratamientos que cursen con dolor por inflamación. Esto es debido a la composición que tiene. Las acetofenonas, flavonoides y floroglucinoles que tiene han demostrado una acción inhibitoria en diferentes vías del metabolismo del ácido araquidónico y otros mediadores proinflamatorios, en distintos estudios con animales. Otra ventaja que tiene la utilización de esta planta es que no muestra niveles significativos de citotoxicidad ni genotoxicidad por lo que no presenta efectos adversos y es muy seguro de utilizar. Cabe informar, que sí que se han reflejado en algunas ocasiones casos de reacción alérgica a sus extractos o que alguno de los flavonoides que tiene pueda inhibir alguna de las isoformas del CYP.

Sala et al. estudiaron las actividades que tienen las partes aéreas de *Helichrysum italicum* y observaron que las que predominan son las actividades

antiinflamatorias y antioxidantes. Para ello, lo que hicieron fue a diferentes ratones, les provocaron un edema en el oído debido a la administración repetida de una sustancia nociva y también un edema en la pata debido a la acción de la serotonina y fosfolipasa A2. Se observó que el mecanismo utilizado para la inflamación por los extractos de dicha planta es similar al de los corticoides y que producen que la inflamación cese y que tenga un efecto antiinflamatorio. Además parece que la actividad antioxidante está muy relacionada con la actividad antiinflamatoria. Esto es debido a que inhibe la peroxidación lipídica enzimática y no enzimática y a que tiene la capacidad de captar radicales libres (21).

Yan Lv et al realizaron un estudio en el cual el objetivo era el de investigar el efecto terapéutico que tenía el geraniol (principal componente de *Helichrysum italicum*) sobre el dolor neuropático en ratas con lesión en la médula y de la recuperación de la función de esta.

Las ratas utilizadas recibieron una compresión de clip y después de 6 horas fueron tratadas con geraniol. Se pudo observar que después del tratamiento con este, la función locomotora mejoró notablemente y se redujo la sensibilidad a la alodinia mecánica y la hiperanalgesia térmica. En la región lesionada hubo una reducción de la actividad de la caspasa-3, además de que suprimió la expresión de la proteína ácida fibrilar glial y también la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible por la lesión originada. Por último, se pudo observar que el geraniol, redujo el número de células CD68 positivas y los niveles de proteína de TNF- $\alpha$  en la región lesionada.

Como resultado podemos decir que el geraniol redujo el dolor neuropático y promovió la recuperación de la función neuronal, después de haber causado una lesión en la médula de las ratas. (22)

En el reciente estudio realizado por La Roca et al, el geraniol, monoterpreno con diversas propiedades bioquímicas y farmacológicas, se utilizó en ratones suizos macho, para ver la actividad antinociceptiva que este tiene. Se observó que la aplicación de concentraciones de 12.5, 25 o 50 mg/kg por vía intravenosa o de 50 y 200 mg/kg por vía oral, redujo el número de retorcimientos provocados por la administración de ácido acético en los ratones.

Para intentar estudiar el mecanismo de acción del geraniol se administra el antagonista opioide naloxona y se ve que no se revierte el efecto del geraniol, lo que explica que el mecanismo de acción de este, no es el de la vía de los opioides.

También se estudia por medio de la prueba del glutamato el tratamiento del dolor y el comportamiento que tienen los animales a estudiar a la administración del geraniol. Para ello se divide a los ratones en tres grupos y se les administra o un vehículo (control), o geraniol, o un antagonista del receptor de NMDA. Treinta minutos después se les administra un volumen de 20  $\mu$ l de solución de glutamato en la superficie plantar de la pata trasera y se observa a cada individuo y el tiempo total de lamer las patas. Como resultado a esta prueba se observa que la administración de geraniol redujo significativamente el tiempo que dedicaron los ratones a lamerse la pata tras la administración de glutamato. Todo ello comparado con el tratamiento control y con el tratamiento con el antagonista del receptor NMDA. (23)

Por su composición, *Helichrysum italicum* es una planta medicinal que tiene numerosas ventajas y actividades que pueden ser utilizadas en el ámbito sanitario. El problema que tiene, es que todavía no tiene suficientes estudios que avalen sus principales aplicaciones que son tradicionalmente reclamadas. Es decir, faltan ensayos clínicos que demuestren que tiene dichas propiedades y que por tanto, demuestren que se puede utilizar dicha planta como tratamiento para múltiples enfermedades, sobre todo, las relacionadas con el dolor y con la inflamación que provocan los edemas.

La última planta a estudiar es ***Laurus nobilis*** o Laurel en castellano. La composición química de este es muy variable, entre ellos están: monoterpenos bicíclicos, aldehídos y otros muchos más. Se muestran en la tabla a continuación.

Es cierto, que depende de en qué parte se encuentre dicha planta, la composición química, puede variar de unas partes de la zona mediterránea a otras, pero los principales compuestos, aunque variando la concentración en la que se encuentran, son siempre los mismos.

COMPUESTO QUÍMICO	% en aceite esencial
$\alpha$ -terpineno	2.12
terpinen-4-ol	2.56
linalol	1.98
1,8-cineol	52.43
$\alpha$ -terpineol	1.56
sabineno	6.13
acetato de bornil	1.89
terpinoleno	0.11
mentil-eugenol	1.70
$\alpha$ -terpinil acetato	8.96
germacreno D	0.10
limoneno	5.25
$\alpha$ -felandreno	1.28
$\alpha$ -pineno	3.72
$\beta$ -pineno	3.14
mirceol	1.13
(Z)-hexenol	0.20
camfeno	0.05
$\sigma$ -terpineno	0.98
p-cimeno	0.94
eugenol	0.56
sabineno	0.58
3-careol	0.48
acetato de isobornil	0.34
$\alpha$ -tujeno	0.21
$\beta$ -elemol	0.19

Tabla 4. Composición química del aceite esencial de *Laurus nobilis* L. (24)

En el trabajo de Estenos F. se elaboró un dentífrico a base de un extracto hidroalcohólico de las hojas de laurel para comprobar su actividad antibacteriana y antiinflamatoria. Para ello, lo que se hizo fue una extracción del aceite esencial del laurel y llevarlo a una mezcla hidroalcohólica, conociendo los principios activos que este tiene y también conociendo las propiedades farmacodinámicas. Entre ellas se encuentra que es un antiinflamatorio de uso tópico exclusivo, dado que este ejerce un efecto rubefaciente y puede disminuir la inflamación al ser aplicado en la zona afectada. Tradicionalmente, el laurel se ha utilizado para el tratamiento de artritis y artralgias.

Gracias a los principios activos que este tiene, se pudo comprobar que los monoterpenos van a hacer que se produzca un efecto de inhibición del dolor producido por la inflamación, es decir, el efecto rubefaciente que tiene el extracto obtenido va a hacer que desaparezca esa inflamación y que tenga un efecto en el tratamiento del dolor. Al utilizar el dentífrico, los problemas de placa dental, gingivitis e inflamación desaparecían. (25).

En un estudio, realizado por Sayyah et al, se utilizaron ratones y ratas para evaluar la actividad antinociceptiva y antiinflamatoria del aceite esencial de laurel. En este estudio se realizaron diferentes pruebas para ver las propiedades que dicho aceite esencial tiene, entre ellas está la prueba del edema inducido por formalina y la prueba de la retirada de la cola. En esta última se va a ejercer un efecto nociceptivo sobre la cola de ratas y ratones y se va a observar el tiempo que tarda en retirarla del lugar que está provocando el dolor. Por ello, primero se hace sin la aplicación de ningún tratamiento y poco a poco, se va aumentando la dosis de, en este caso, aceite esencial de laurel.

En dicho estudio el aceite esencial demostró un efecto analgésico significativo en la prueba de la retirada de cola además de la prueba de la formalina, con la que se va a provocar un edema. En la prueba de la formalina también reflejó un efecto antiinflamatorio, haciendo que el edema se reabsorbiese y fuese desapareciendo. Por último, también demostró un efecto sedante moderado a concentraciones antiinflamatorias.

Como conclusión y en comparación con los tratamientos con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que se utilizaron "morfina" y "piroxicam", tiene un efecto analgésico y antiinflamatorio comparable a estos, lo que hace que el estudio de este aceite esencial sea digno de nuevos estudios e investigaciones. (26)

En el estudio realizado por Santos et al, se observa la capacidad del 1,8-cineol (principio activo presente en el aceite esencial de laurel) de producir efectos antiinflamatorios y antinociceptivos.

Para ello, lo que se utilizaron fueron ratas Wistar y ratones suizos y se realizaron pruebas para ver los efectos que tiene el 1,8-cineol frente a distintos agentes. Se cogieron grupos de ocho ratas y ratones y en una de las pruebas se les causó un edema en la pata por medio de carragenina y en otra de las pruebas, se quería analizar la capacidad del 1,8-cineol para inhibir la nocicepción. Esto se hizo con la prueba de la formalina intraplantar y ácido acético intraperitoneal.

En los resultados se pudo observar que con concentraciones entre 100-400 mg/kg eran eficaces en la prueba de la formalina y ácido acético para el control del dolor. Se compararon con la respuesta obtenida en un grupo de

ratones control a los que se les había administrado morfina. Se vio que el nivel de inhibición era comparable entre ambos grupos. Además el efecto nociceptivo del 1,8-cineol no se pudo revertir con la administración de naloxona, como sí que ocurre con la morfina, lo que sugiere que el mecanismo de acción no es a través de los receptores  $\mu$ .

En la prueba de la aparición de edema en la pata de ratas por acción de la administración de carragenina por vía intraplantar refirió que en concentraciones entre 100 y 400 mg/kg de 1,8-cineol, en comparación con la administración de indometacina (fármaco estándar que produce antiinflamación), produce menor antiinflamación que esta en el edema producido por carragenina.

En la prueba del ácido acético a grupos de entre 6 y 8 ratones se les aplicó una dosis oral de 1,8-cineol de entre 100 y 400mg/kg o ácido acetil salicílico (250 mg/kg) 45 minutos antes de una inyección de ácido acético y midieron el número de veces que se producían movimientos en los que se retorcían cada veinte minutos, diez minutos después de la aplicación de la inyección. Se observó que el ácido acetil salicílico producía una inhibición del 40% del líquido vertido del edema mientras que el cineol a dosis de 200 y 400 mg/kg producía una inhibición del 35% y 38% respectivamente. Por lo tanto, aunque en menor medida que con los fármacos químicos, el cineol sí que producía un efecto antiinflamatorio en su administración vía oral. (27).

En el estudio realizado por Kupeli et al, se evaluaron diferentes plantas que son utilizadas en la medicina popular turca debido a sus actividades antiinflamatorias y antinociceptivas, entre ellas, se encontraba *Laurus nobilis*. El estudio se realizó con extractos de plantas recolectadas de diferentes localidades de Turquía. Se prepararon dos extractos con las plantas, el extracto acuoso y el extracto etanólico en dosis estándar de 250 y 500 mg/kg. Para ver la efectividad de los extractos preparados se compararon los animales tratados con extractos de plantas, con los tratados con una muestra control, en la que había un vehículo de dosificación y también se compararon con fármacos de referencia como son la indometacina (10 mg/kg) y el ácido acetil salicílico (100 y 200 mg/kg)

Para este estudio se utilizaron ratones machos suizos, en el test del poder antinociceptivo se realizó el test de la *p*-Benzoquinona-inducida que es capaz de producir retortijones a nivel abdominal. Los resultados reflejaron que el extracto extraído del *Laurus nobilis* produjo antiinflamación y dio buenos resultados en el test del poder de antinocicepción en comparación con los grupos control y de igual medida que los grupos tratados con los fármacos de referencia. Todo ello debido a la acción del 1,8-cineol que este posee. (28)

## **CONCLUSIONES.**

Ya desde la antigüedad se ha utilizado la aromaterapia como tratamiento de diversas patologías. Las propiedades de los aceites esenciales son conocidas y se han aplicado en el tratamiento del dolor.

La fitoterapia, y concretamente la aromaterapia, está en un momento donde cada vez adquiere mayor importancia y prestigio, presentándose como una terapia alternativa en ciertos casos donde el tratamiento con otros fármacos no resulta del todo satisfactorio o donde se puede potenciar el efecto que estos tienen.

Aunque en la sociedad de hoy en día se piensa que las propiedades de los aceites esenciales son meramente psicológicas o placebo, los estudios han demostrado que tienen un efecto real en el tratamiento del dolor.

Es cierto que queda mucho por analizar y profundizar, la mayoría de estudios se han realizado en animales y quedaría por estudiar clínicamente la utilización de los aceites esenciales en los seres humanos, puesto que no son muchos los estudios que lo hacen.

Los aceites esenciales no han resultado ser un compuesto especialmente tóxico, aunque el hecho de que sea una sustancia natural no le exime de tener efectos adversos o de que esté contraindicado en una cierta población de pacientes. Cabe destacar que hay que tener cuidado con la utilización de estos en mujeres embarazadas y hay que disminuir la dosis o incluso evitar su utilización en niños y ancianos, ya que por vía tópica la absorción de esta sustancia es distinta que en persona adultas (en niños es mayor y en ancianos es menor).

En definitiva, la utilización de los aceites esenciales de *M. piperita*, *G. procumbens*, *H. italicum* y *L. nobilis* pueden suponer un complemento al tratamiento de las patologías del dolor debido a los mecanismos de acción que tienen los principios activos que las componen. Por lo tanto, esto hace que sea un ámbito de interés de estudio y de avance en el tratamiento en patologías que cursen con dolor e inflamación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. (2008): Biological effects of essential oils. Food Chem Toxicol.
2. Guía sobre aceites esenciales en productos cosméticos (2018) AEMPS
3. Franz C, Novak J.(2010) Sources of essential oils. Handbook of essential oils
4. Shankar Raut, J., & Mohan Karuppaiyil, S. (2014). A status review on the medicinal properties of essential oils.
5. Peredo-Luna, H. A., Palou-García, E., & López-Malo, A. (2009). Aceites esenciales: métodos de extracción.
6. Ali, B., Ali Al-Wabel, N., Shams, S., Ahamad, A., Alam Khan, S., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: a systemic review.
7. Grigoleit H.G., Grigoleit P. (2004) Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil.
8. Wu Z., Tan B., Liu Y., Dunn J., Martorell Guerola P., Tortajada M., Cao Z., and Ji P. (2019): Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native Spearmint and Scotch Spearmint.



9. Saharkhiz M.J., Motamedi M., Zomorodian K., Pakshir K., Miri R., and Hemyari K.,(2012): Chemical Composition, Antifungal and Antibiofilm Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L.
10. Göbel H, Fresenius J, Heinze A, Dworschak M, Soyka D. (1996). Effectiveness of *Oleum menthae piperitae* and paracetamol in therapy of headache of the tension type.
11. Asgarshirazi M., Shariat M., Dalili H., (2015). Comparison of the effects of pH-dependent peppermint oil and synbiotic lactol (*Bacillus coagulans* + fructooligosaccharides) on childhood functional abdominal pain: a randomized placebo-controlled study.
12. Merat S., Khalili S., Mostajabi P., Ghorbani A., Ansari R., Malekzadeh R. (2009) The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome.
13. Belemkar S., Thakre S., Pata M.K., (2013): Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of methanolic extract of *Adhatoda vasica* and *Mentha piperita* Linn.
14. Taniguchi Y., Deguchi Y., Saita M., Noda K. (1994): Antinociceptive effects of counterirritants.
15. Liu W.R., Qiao W.L., Liu Z.Z., Wang X.H., Jiang R., Li S.Y., Shi R.B., She G.M. (2013) *Gaultheria*: phytochemical and pharmacological characteristics
16. Singh V.m Gunjan, Ali M. (2008): Isolation of volatile constituents and biological studies of aerial parts of *Gaultheria procumbens* L.
17. Zhang B., He X.L., Ding Y., Du G.H., (2005): Gaultherin, a natural salicylate derivate from *Gaultheria yunnanensis*: towards a better non-steroidal anti-inflammatory drug.
18. Zhan B., Li J.B., Zhang D.M., Ding Y., Du G.H. (2007): Analgesic and anti-inflammatory activities of a fraction rich in gaultherin isolated from *Gaultheria yunnanensis* (FRANCH.) REHDER.
19. Michel P., Dobrowolska A., Kicel A., Owczarek A.m Bazylo A., Granica S., Piwowarski J.P., Olszewska A. (2014) Polyphenolic profile, antioxidant and antiinflammatory activity of Eastern teaberry (*Gaultheria procumbens* L.) leaf extracts.
20. Xiong Y., Xiao B., Ma X., Li C., Zheng J., Ye J. (2009): Effects of *Gaultheria yunnanensis* on adjuvant arthritis in rats.
21. Sala A., Recio M.C., Giner R.M., Máñez S., Tournier H., Schinella G., Ríos J.L., (2010): Antiinflammatory and antioxidant properties of *Helichrysum italicum*.
22. Lv Y., Zhang L., Li N, Mai N., Zhang Y., Pan S., (2017): Geraniol promotes functional recovery and attenuates neuropathic pain in rats with spinal cord injury.
23. La Rocca V., Vilar da Fonsêca D., Silva-Alves K.S., Ferreira-da-Silva F.W., Pergentino de Sousa D., Santos P.L., Quintans-Júnior L.J., Leal-Cardoso J.H., Nóbrega de Almeida R., (2016) Geraniol induces antinociceptive effect in mice evaluated in behavioural and electrophysiological models.
24. Benziane Z. (2009): Chemical composition and antibacterial activity of leaves essential oil from *Laurus nobilis* from Morocco
25. Estenos F.S., (2018): Elaboración de un dentífrico a base del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de laurel (*Laurus nobilis* L.) con actividad antibacteriana y antiinflamatoria.

26. Sayyah M., Sae;roukhani G., Peirovi A., Kamalinejad M., (2003): Analgesic and antiinflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* Linn.
27. Santos F.A., Rao V.S.N., (2000): Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineol a terpenoid oxide present in many plant essential oils.
28. Kupeli E., Orhan I., Yesilada E., (2007); Evaluation of some plants used in Turkis folk medicine for their antiinflammatory and antinociceptive activities.