



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DEL EFECTO ANTINOCICEPTIVO DEL EXTRACTO  
ETANÓLICO DE *Rosmarinus officinalis* L.  
(ROMERO) EN ROEDORES

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :  
ERIKA IRAIZ PEÑA FAJARDO



MÉXICO, D.F. EXAMENES PROFESIONALES 2005  
FACULTAD DE QUÍMICA



0350257



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Ana María Vázquez Álvarez
Vocal	Prof. Rafael Rion Arriola
Secretario	Prof. María Eva González Trujano
1er. Suplente	Prof. Marco Antonio Esquivel Pichardo
2º. Suplente	Prof. Ruth Bustamante García

El trabajo de investigación experimental de esta tesis se desarrollo en el laboratorio de Microdiálisis del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y en el Departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Coapa.



---

Dra. en C. María Eva González Trujano  
Asesor del tema



---

Erika Iraiz Peña Fajardo  
Sustentante

## *Dedicatorias*

*A mi familia y amigos que han estado y están conmigo en la culminación de esta gran etapa de mi vida y en el inicio de una más maravillosa aún.*

*A ti Maricela, por ser mi amiga, mi ángel, pero sobre todo por ser mi mami porque sin ti nada de esto hubiera sido posible, porque gracias a tu amor, a tu eterno apoyo, a tu compañía y comprensión los días difíciles pasaron más rápido y fue más fácil llegar hasta aquí. Gracias por hacerme más grande con tu amor. ¡Eres mi vida mami!*

*A ti Heriberto, gracias por TODO papi, porque eres el hombre detrás de todo esto, porque gracias a ti siempre he tenido más de lo que alguien debería. Gracias por dejarme ser, por inspirarme y retarme a ser más grande cada día. Porque no imagino ser como alguien más y porque todavía nos falta mucho por vivir juntos.*

*A ti Yarabi, porque todo siempre ha sido más fácil entre dos, porque crecer de la mano contigo ha sido una bendición, porque en este proyecto y en todos siempre has estado presente con tu gran apoyo. Gracias por ser mi estrella hermanita.*

*A ti Erick, gracias por existir e iluminar mi vida, porque contigo todo ha sido mejor y más divertido. Porque este y todos mis logros serán por ti y para ti. Te amo hermanito.*

*Una dedicatoria especial a tres grandes personas en mi vida.*

*A mis abuelitas, Julia y Margarita, por ser un ejemplo de fortaleza, gracias porque sentir su amor siempre me ha hecho recordar lo afortunada que soy y gracias por mis maravillosos padres.*

*A ti José, porque siempre ha sido bueno saber de ti, gracias por tu amor y por regalarme algo tan preciado para ti, ha sido el regalo más bonito de mi vida. Me hubiera encantado que estuvieras aquí.*

## *Agradecimientos*

*A mi asesora de tesis la Dra. Eva mil GRACIAS por su gran dedicación, dirección y apoyo en este trabajo.*

*Un agradecimiento muy especial al Dr. Francisco J. López Muñoz y a los técnicos Antonio y Luis del Departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Coapa, por su colaboración y apoyo en este trabajo.*

*"El destino no es cuestión de oportunidades, es cuestión de elección: no es algo que se espera, es algo que se logra"*

*William Jennings Bryan*

# ÍNDICE

	Página
Resumen.....	i
Abreviaturas.....	ii
Índice de figuras.....	iv
Índice de tablas.....	vii
1. Antecedentes.....	1
1.1 Sistema Nervioso.....	1
1.1.1 Organización.....	2
1.1.2 La neurona.....	3
1.2 Fisiología Sensorial.....	6
1.3 Dolor.....	8
1.3.1 Dolor agudo y dolor crónico.....	9
1.3.2 Dolor nociceptivo y dolor neuropático.....	10
1.3.3 Dolor inflamatorio.....	10
1.4 Nocicepción.....	11
1.4.1 Nociceptores.....	11
1.4.2 Tipos de nociceptores.....	12
1.5 Neurotransmisores y sistemas neuromoduladores.....	14
1.6 Activación de los nociceptores.....	15
1.7 Otros posibles agentes hiperalgésicos.....	16
1.8 Tratamiento farmacológico del dolor.....	17
1.8.1 Analgésicos de tipo opioide.....	18
1.8.1.1 Actividad farmacológica de los fármacos opioides.....	19
1.8.1.2 Potencia analgésica de algunos opioides.....	20
1.8.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.....	21
1.8.2.1 Clasificación.....	22
1.8.3 Fármacos adyuvantes en el tratamiento del dolor.....	23

1.9 Modelos animales de dolor.....	23
1.9.1 Criterios para la validación de los modelos animales de dolor.....	24
1.9.2 Consideraciones éticas en la experimentación animal.....	25
1.9.3 Características de algunos modelos animales de dolor.....	26
1.9.3.1 Modelos reflejos.....	27
1.9.3.2 Modelos de conductas organizadas.....	28
1.9.3.3 Modelos de dolor artrítico.....	29
1.9.3.3.1 La gota.....	31
1.10 Herbolaria.....	32
1.10.1 Romero ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.).....	33
2. Planteamiento del problema.....	37
3. Hipótesis.....	38
4. Objetivos.....	39
5. Metodología.....	40
6. Resultados.....	45
6.1 Actividad antinociceptiva en el modelo del estiramiento abdominal.....	45
6.2 Actividad antinociceptiva en la prueba de la formalina.....	45
6.3 Actividad antinociceptiva en el modelo PIFIR.....	49
6.4 Sinergismo extracto romero-tramadol en el modelo PIFIR.....	55
7. Discusión .....	57
8. Conclusión .....	60
9. Perspectivas .....	61
10. Bibliografía .....	62

## ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidónico
AAEs	Aminoácidos excitadores
AAINES	Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos
AAS	Ácido acetil salicílico
ABC	Area bajo la curva
AMPA	Acido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
AMPC	Adenosín monofosfato cíclico
ANADEVA	Análisis de varianza
BK	Bradicina
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (por sus siglas en Inglés “ Calcitonin-gene related peptide”)
cm	Centímetros
COX	Ciclooxigenasa
Fig	Figura
FNT- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral- $\alpha$
g	Gramos
GABA	Ácido $\gamma$ amino butírico
GCs	Guanilato ciclasa soluble
CMPC	Guanosín monofosfato cíclico
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
i.art.	Vía de administración intraarticular
IASP	International Association for the Study of Pain
I.F.	Índice de funcionalidad
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
i.p.	Vía de administración intraperitoneal
IP <sub>3</sub>	Inositol trifosfato
Kg	Kilogramo



LTs	Leucotrienos
LTB <sub>4</sub>	Leucotrieno B <sub>4</sub>
LTC <sub>4</sub>	Leucotrieno C <sub>4</sub>
μL	Microlitro
Ml	Mililitro
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido nítrico
PGs	Prostaglandinas
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub> (Prostaciclina)
pH	Potencial de hidrógeno
PIFIR	“Pain induced-functional impairment in rats” (modelo para medir analgesia: disfunción inducida por dolor en ratas)
p.o.	Vía de administración esofágica
8R,15S-diHETE	Ácido 8R,15S-dihidroxi-eicosa-5-cis-9,11,13-trans-tetraenóico.
SN	Sistema Nervioso
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SNS	Sistema Nervioso Somático
SON	Sintasa de óxido nítrico
SP	Sustancia P
s.s.	Solución salina

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Sistema Nervioso	1
Figura 2. Organización del Sistema Nervioso	2
Figura 3. Neurona	4
Figura 4. Vías de transmisión del dolor	7
Figura 5. Dolor	8
Figura 6. Esquema de los mediadores derivados del ácido araquidónico y sitios de acción del fármaco	22
Figura 7. Romero ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	35
Figura 8. Sitio de la administración intraarticular (i.art.) de la suspensión de ácido úrico en la extremidad posterior derecha de la rata para producir nocicepción en el modelo PIFIR.	43
Figura 9. Esquema del sistema de registro del tiempo de contacto de las extremidades traseras de la rata.	44
Figura 10. Curvas de curso temporal del efecto del extracto etanólico de <i>R. officinalis</i> p.o. en comparación con el vehículo tween 80 al 0.2% en s.s. en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6%.	46

Figura 11. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del extracto de <i>R. officinalis</i> en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6%.	46
Figura 12. Curvas de curso temporal del efecto del tramadol i.p. en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6%.	47
Figura 13. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del tramadol en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6%.	47
Figura 14. Curvas de curso temporal del efecto de la dosis de 300 mg/kg del extracto etanólico de <i>R. officinalis</i> p.o. en presencia de 0.1 y 1 mg/kg de naloxona y en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6%.	48
Figura 15. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo de la dosis de 300 mg/kg de extracto de <i>R. officinalis</i> en presencia de 0.1 y 1 mg/kg de naloxona i.p. en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6%.	48
Figura 16. Curvas de curso temporal del efecto del extracto etanólico de <i>R. officinalis</i> p.o. en comparación con el vehículo en la disfunción inducida por el ácido úrico al 20%.	51
Figura 17. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del extracto de <i>R. officinalis</i> en comparación con el vehículo en la disfunción inducida por ácido úrico al 20%.	51
Figura 18. Curvas de curso temporal del efecto del tramadol en comparación con el vehículo en la disfunción inducida por el ácido úrico al 20%.	52

Figura 19. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del tramadol en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido úrico al 20%.	52
Figura 20. Curvas de curso temporal del efecto de la dosis de 3000 mg/kg del extracto de <i>R. officinalis</i> p.o. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico.	53
Figura 21. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo de la dosis de 3000 mg/kg del extracto de <i>R. officinalis</i> p.o. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico.	53
Figura 22. Curvas de curso temporal del efecto de la dosis de 31.62 del tramadol i.p. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico.	54
Figura 23. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo de la dosis de 31.62 del tramadol i.p. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico.	54
Figura 24. Curvas de curso temporal del efecto de las DE <sub>50</sub> del extracto de <i>R. officinalis</i> p.o. y el tramadol i.p., así como de la combinación de éstas en la disfunción inducida por el ácido úrico.	56
Figura 25. Curva dosis respuesta del efecto del efecto de las DE <sub>50</sub> del extracto de <i>R. officinalis</i> p.o. y el tramadol i.p., así como de la combinación de éstas en la disfunción inducida por el ácido úrico.	56

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Plantas medicinales de uso tradicional en México	33
Tabla 2. Cernimiento fitoquímico de los extractos acuoso y etanólico de las partes aéreas de <i>R. officinalis</i>	36
Tabla 3. Efecto del extracto etanólico de <i>Rosmarinus officinalis</i> L. en la prueba de formalina en ratones.	49

## RESUMEN

De acuerdo a la Asociación Internacional para el estudio del dolor, el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial. El alivio del dolor se logra principalmente mediante la terapia farmacológica, la cual consiste en la administración de analgésicos. Otra estrategia es la herbolaria o uso de plantas con actividad analgésica. En México, la infusión de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L. (romero) se usa en la medicina tradicional para el tratamiento de la cefalea o neuralgia, cólicos, dolor reumático o muscular y en general para dolores diversos. En estudios fitoquímicos se han aislado e identificado aceites esenciales, alcaloides, flavonas, taninos, entre otros. Sin embargo, no existe información de estudios científicos que comprueben su actividad analgésica. En el presente estudio se describe la evaluación del efecto antinociceptivo producido por el extracto etanólico de las partes aéreas del *R. officinalis* L. utilizando ratones Taconic (25-30 g) para los modelos experimentales de nocicepción inducida con ácido acético (writhing) y la prueba de la formalina y, ratas Wistar (180-200 g) en el modelo de disfunción inducida por artritis gotosa (PIFIR, por sus siglas en inglés). El extracto se resuspendió con el vehículo (tween 80 al 0.2% en solución salina) para evaluar dosis de 30, 100 y 300 mg/Kg, p.o. para el "Writhing" y la prueba de la formalina, o bien, dosis de 100, 300, 1000 y 3000 mg/Kg, p.o. para el PIFIR. En el modelo de "Writhing", el extracto disminuyó de manera significativa y dosis-dependiente el número de estiramientos abdominales a partir de la dosis de 100 mg/Kg. En el modelo de la formalina, el extracto disminuyó de manera dosis-dependiente las conductas evaluadas, siendo significativo el efecto en la frecuencia de sacudidas a partir de la dosis de 30 mg/Kg en la 1er etapa. El efecto antinociceptivo en ambos modelos se revirtió en presencia del antagonista naloxona en dosis de 0.1 y/o 1 mg/kg, i.p. En cuanto al modelo PIFIR, también se observó un efecto antinociceptivo significativo y dosis dependiente a partir de la dosis de 100 mg/kg, sin embargo este efecto no fue revertido por la naloxona 1 y 3.16 mg/kg. La combinación de la  $DE_{50}=767.5$  mg/Kg del extracto y 7.67 mg/kg del tramadol permitieron observar el inicio del efecto antinociceptivo más rápido y con una mayor eficacia, aunque cabe señalar que ésta no fue aditiva o de potenciación. Los resultados en este estudio sugieren que el extracto de romero produce efecto analgésico mediado por un mecanismo de acción opioide dependiendo del tipo de dolor inducido y refuerzan el uso que se le da a esta planta en la medicina tradicional.

## 1. ANTECEDENTES

## 1.1 SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso (SN) es uno de los centros de integración principales del cuerpo. El otro es el sistema endocrino. En los seres humanos, el SN sirve para llevar a cabo tres funciones amplias: sensoria, integrativa y motora. A través de la sensación, la integración y la respuesta, el SN representa el medio más rápido del cuerpo para mantener la homeostasis. Sus reacciones de respuesta secundaria, y el llevar a cabo los impulsos nerviosos pueden de manera normal hacer los ajustes necesarios para mantener el funcionamiento del cuerpo de manera eficiente (fig. 1).

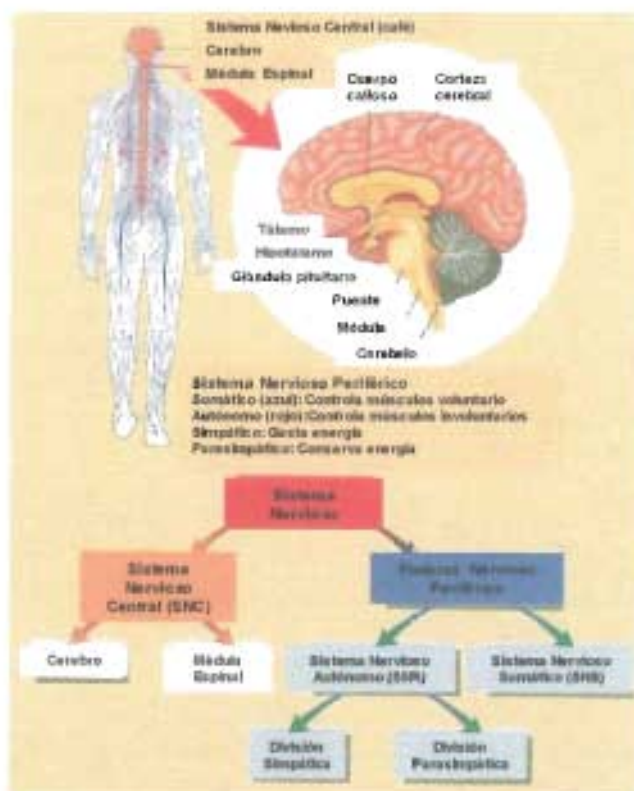


Figura 1. Sistema Nervioso

## 1.1.1 ORGANIZACIÓN

El SN se puede dividir en dos grandes ramas, el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El sistema nervioso central (SNC) es el centro de control para todo el sistema nervioso y consiste de cerebro y médula espinal (fig. 2).

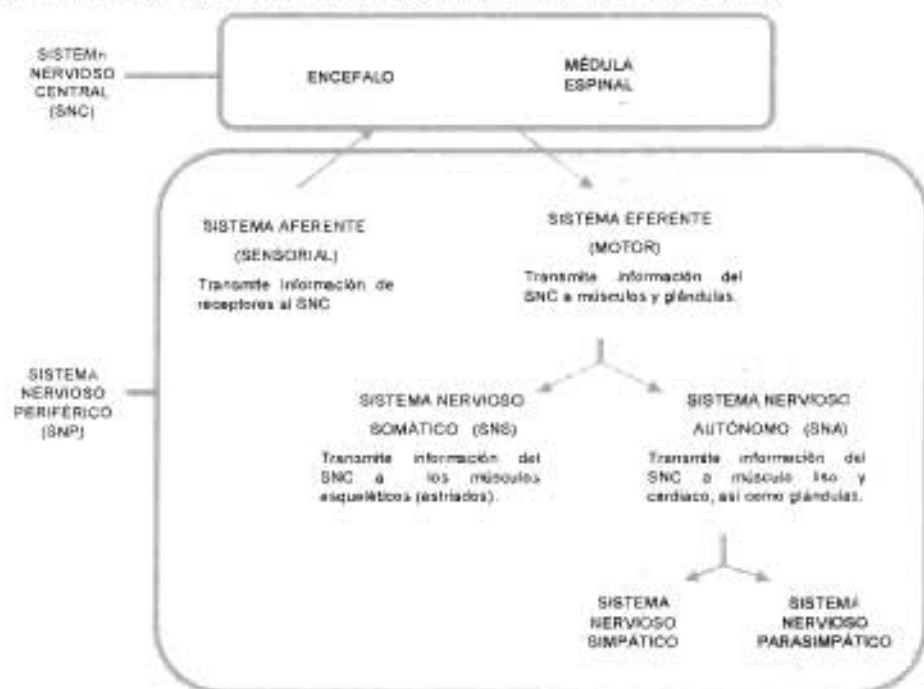


Figura 2. Organización del Sistema Nervioso

Los diversos procesos nerviosos que conectan al cerebro y a la médula espinal con los receptores, los músculos y las glándulas constituyen el SNP. El SNP se puede dividir en sistema aferente y en sistema eferente. El sistema aferente (*ad* = hacia; *fer* = llevar) consiste de células nerviosas que se encargan de la información de los receptores en la periferia del cuerpo hacia el SNC. Estas células nerviosas, denominadas neuronas aferentes (sensoriales) son las primeras células que recogen la información que llega. El sistema eferente (*efer* = llevar hacia fuera) consiste de células nerviosas que llevan información del



sistema nervioso central hacia los músculos y las glándulas. Estas células nerviosas se denominan neuronas eferentes (motoras).

El sistema eferente se subdivide en sistema nervioso somático (SNS) y en sistema nervioso autonómico o autónomo (SNA). El SNS (*soma* = cuerpo) consiste de neuronas eferentes que conducen impulsos del SNC hacia el tejido muscular esquelético. El SNS produce movimientos sólo en el tejido muscular esquelético. Se encuentra bajo control consciente; y por lo tanto, voluntario. El SNA (*auto* = por si mismo; *nomos* = ley), en contraste, contiene neuronas eferentes que conducen impulsos del SNC hacia el tejido muscular liso, el cardíaco y las glándulas. Puesto que produce respuestas a los músculos involuntarios y en las glándulas, por lo general se considera involuntario.

Con pocas excepciones, las vísceras reciben fibras nerviosas de dos divisiones del SNA; la división simpática y la división parasimpática. En general, las fibras de una división estimulan o aumentan la actividad del órgano, en tanto que las fibras del otro inhiben o disminuyen dicha actividad.

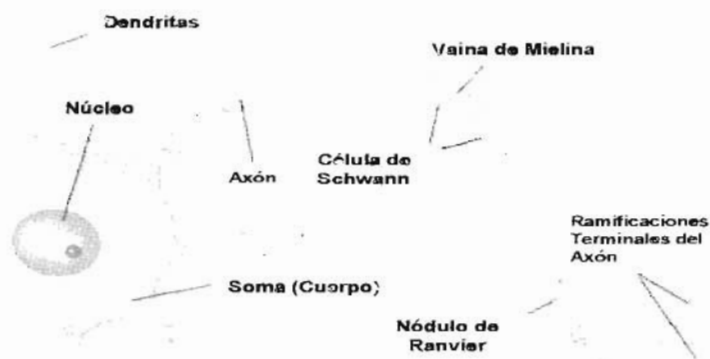
### 1.1.2 LA NEURONA

A pesar de la compleja organización del sistema nervioso, consiste sólo de dos tipos principales de células: neuronas y neuroglia. Las neuronas son células altamente especializadas para la conducción del impulso nervioso y para todas las funciones especiales atribuidas al sistema nervioso: pensamiento, actividad de control de músculos, regulación de las glándulas. La neuroglia sirve como un soporte especial y componente protector del sistema nervioso.

Las células nerviosas denominadas neuronas, son responsables de la conducción de impulsos nerviosos de una parte del cuerpo a otra. Constituyen la información básica y las unidades de procesamiento del sistema nervioso [1]. La mayor parte de las neuronas consiste de tres porciones distintas: 1) cuerpo, 2) dendritas y 3) axón (fig.3). El cuerpo celular es la parte de la neurona que contiene el núcleo y organelos típicos tales como mitocondrias, aparato de Golgi y cuerpos de Nissl, que sintetizan proteínas para el crecimiento neuronal o reparación de axones dañados en el SNP. El axón es una prolongación cilíndrica delgada que conduce impulso eléctrico hasta otras neuronas. Éste

cuenta con una zona de activación pegada al cuerpo neuronal y varias terminales axónicas. Las dendritas son prolongaciones neuronales encargadas de recibir los impulsos, son cortas, ahusadas y muy ramificadas, generalmente son amielínicas y también contienen algunos organelos [2].

De acuerdo a su estructura las neuronas pueden clasificarse en multipolares, bipolares y unipolares. Las neuronas multipolares poseen varias dendritas y un axón y están presentes principalmente en el encéfalo y médula espinal. Las neuronas bipolares poseen una dendrita principal y un axón, se localizan en la retina, en oído interno y área olfatoria del cerebro. Las neuronas unipolares son sensoriales, su axón y dendritas se fusionan durante su desarrollo, en una sola prolongación que a su vez se divide en 2 ramas (axónicas), una distal con ramas dendríticas amielínicas y otra que se dirige al SNC llegando hasta los lóbulos terminales. Aproximadamente el 90% de las neuronas del cuerpo son interneuronas. Existen muchos tipos de neuronas, a las cuales se les denomina con el apellido del histólogo que las descubrió, como por ejemplo las células de Purkinje presentes en el cerebelo [3].



**Figura 3.** Neurona

Las señales de entrada llegan a la neurona a través de las sinapsis que establecen, sobre todo, las dendritas, aunque también el cuerpo celular. Según los distintos tipos de neuronas, el número de conexiones sinápticas que mantiene esas fibras de entrada oscila

entre unos cientos y doscientos mil. Por el contrario, la señal de salida se transmite por el único axón de la neurona, pero dicho axón tiene muchas ramas separadas destinadas a otras partes del sistema nervioso o a la periferia del cuerpo. .

Existen dos clases fundamentales de sinapsis: 1) la sinapsis química y 2) la sinapsis eléctrica. Casi todas las sinapsis que se utilizan para transmitir señales en el sistema nervioso central del ser humano son sinapsis químicas. En ellas, la primera neurona secreta en la sinapsis una sustancia química llamada neurotransmisor; éste, a su vez, actúa sobre las proteínas receptoras de membrana de la siguiente neurona para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad de alguna otra manera. Hasta la fecha se han descubierto más de 40 sustancias transmisoras. Algunas de las más conocidas son: acetilcolina, adrenalina, histamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina, serotonina y glutamato.

Las sinapsis eléctricas, en cambio se caracterizan por ser canales directos que transmiten impulsos eléctricos desde una célula a la siguiente. La mayoría de ellas consta de pequeñas estructuras tubulares formadas por proteínas y que se llaman uniones comunicantes, las cuales permiten el paso libre de los iones desde dentro de una célula al interior de la siguiente. En el SNC sólo se han encontrado algunas uniones laxas. No obstante es a través de las uniones comunicantes y de otras similares por donde se transmiten los potenciales de acción de una fibra muscular lisa a la siguiente en las capas de músculo liso de las vísceras y desde una célula muscular cardíaca a la siguiente en el músculo cardíaco.

Las sinapsis químicas presentan un rasgo sumamente importante que las hace idóneas para efectuar la transmisión de las señales en el SN. Siempre transmiten las señales en una dirección, es decir, desde la neurona que secreta la sustancia transmisora, llamada neurona presináptica, a la neurona postsináptica. Ésta es la base de la conducción unidireccional propia de las sinapsis químicas; difieren bastante de la conducción que tiene lugar en las sinapsis eléctricas, que, de ordinario, transmiten las señales en cualquier dirección. Así, el mecanismo unidireccional de conducción permite que las señales se dirijan hacia objetivos específicos. Es esa transmisión específica de las señales hacia áreas diferenciales y muy localizadas del SN y hacia las terminales de los nervios periféricos la que permite que el SN efectúe sus innumerables funciones: sensibilidad, control de los movimientos, memoria y otras muchas.

En las sinapsis eléctricas la comunicación es más rápida dado que el potencial de acción se conduce directamente a través de las uniones de abertura. También se hace posible que se sincronice la actividad de un grupo de neuronas o fibras musculares. En las sinapsis eléctricas también, es posible la transmisión bidireccional de los potenciales de acción mientras que en las químicas sólo es posible la transmisión unidireccional [4].

## 1.2 FISIOLOGÍA SENSORIAL

La capacidad para sentir estímulos es vital para la supervivencia. Si no se percibe el dolor, se hacen frecuentes las quemaduras. Un apéndice inflamado o una úlcera estomacal pueden progresar sin que uno se de cuenta. La ausencia de visión puede aumentar el riesgo de lesiones al chocar con objetos que no vemos, la pérdida del olfato puede permitirnos inhalar un gas venenoso, la pérdida de la audición evita que reconozcamos el ruido de un automóvil, la ausencia del gusto nos haría ingerir sustancias tóxicas. En resumen, si no se puede “sentir” el ambiente y hacer los ajustes homeostáticos necesarios, no es posible sobrevivir en ese medio [1].

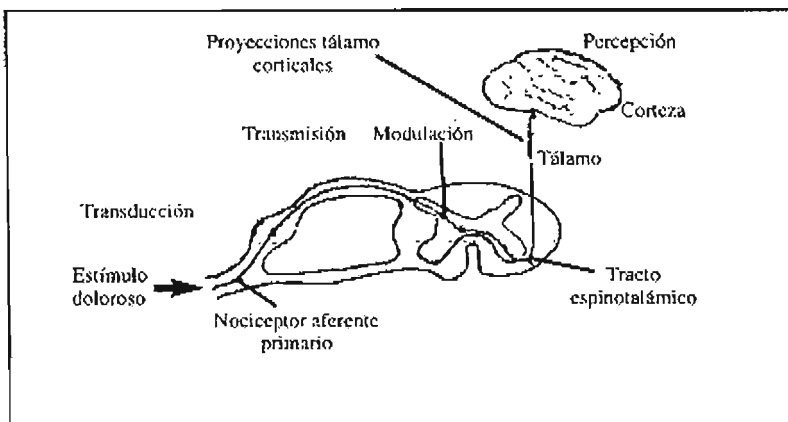
El ser humano se conecta con el medio externo a través de los sentidos. Las sensaciones que se pueden percibir se denominan sensaciones sensoriales: vista, olfato, oído y gusto; hay otras sensaciones a las que se denomina sensaciones sensibles, que constituyen la sensibilidad somatoestésica [5].

### SENSACIONES SENSIBLES

- a) Sensibilidad superficial: son los esteroceptores y receptores localizados superficialmente. Los cuales captan:
  - ❖ El tacto ligero
  - ❖ Presión
  - ❖ Temperatura
  - ❖ Dolor superficial
  
- b) Sensibilidad profunda: existen receptores a nivel más interno, se les llama propioceptores. Hay de varios tipos. Los cuales captan:

- ❖ Dolor más profundo
  - ❖ Presión
  - ❖ Prociepción. Sentido de la posición de las articulaciones y músculos
- c) Sensibilidad de los órganos: los receptores se llaman interceptores, captan:
- ❖ Dolor
  - ❖ Compresión

La sensibilidad corporal o somestesia nos permite ser conscientes de la postura y movimiento de nuestro cuerpo, de la textura, forma, temperatura y peso aproximado de los objetos y de los posibles daños o lesiones que podemos sufrir. Los receptores somestésicos están distribuidos por toda la piel y muchos otros tejidos y son los encargados de detectar, traducir y transmitir los cambios de energía o estímulos que van a generar todas esas sensaciones. El mensaje somestésico se procesa en la médula espinal, el tronco del encéfalo y el tálamo, y las señales procedentes de estos centros se distribuyen por la corteza somestésica primaria y asociativa. Allí se evocan las distintas sensaciones y se produce el fenómeno de percepción o interpretación de la sensación en función de la experiencia y condiciones personales de cada individuo (fig. 4).



**Figura 4.** Vías de transmisión del dolor

El dolor es la modalidad somestésica más importante para nuestra propia supervivencia. Es un sistema de alarma que se dispara en situaciones de peligro y quizá por ello los mecanismos implicados en su procesamiento son muy variados y complejos. Las bases moleculares del sistema nociceptivo comprenden tanto la liberación de mediadores químicos en el lugar de la lesión como el control medular y supramedular de su procesamiento [6].

### 1.3 DOLOR

En el dolor se conjugan mecanismos neurofisiológicos, psicológicos, de comportamiento y culturales, de modo que cada paciente que tenga un Síndrome doloroso debe recibir una atención personalizada y adecuada a su problema particular [7].

El dolor es el concepto psicológico debido a la sucesión de emociones que acompañan a la sensación dolorosa [5]. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión mística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión” (fig. 5).



**Figura 5.** Dolor

La experiencia del dolor se ha dividido en dos componentes: uno localizante y discriminativo, y otro afectivo y de alerta. Debido al componente localizante, el informe del paciente sobre la naturaleza, intensidad y localización del dolor proporciona claves para el diagnóstico del estado patológico que lo causa [17]. Debido a su componente afectivo, el dolor tiene un papel protector, ya que interrumpe las conductas y demanda atención; su naturaleza aversiva lo hace un gran motivador de aprendizaje al suprimir las conductas que lo causaron. Estos aspectos afectivos son de valor crucial en la supervivencia; pero cuando el dolor se vuelve crónico, no ofrece ventajas biológicas y causa sufrimiento, convirtiéndose en un problema clínico serio [18].

Estudios conductuales y fisiológicos han demostrado que la plasticidad o aprendizaje, tiene un papel importante en el dolor. Se puede facilitar potenciación sináptica por estimulación nociva repetida, y a nivel central, las influencias ambientales alteran la respuesta al estímulo nocivo, así como la historia de dolor del individuo y algunas condiciones neuropatológicas pueden hacer que el cerebro genere dolor en ausencia de señal en los nociceptores periféricos o de la médula espinal [8].

### 1.3.1 DOLOR AGUDO Y DOLOR CRÓNICO

El dolor se ha dividido en dos clases principales: dolor agudo y dolor sordo. El dolor agudo se percibe alrededor de 0.1 segundos después de aplicar un estímulo doloroso, mientras que el sordo tarda 1 segundo o más en aparecer y luego aumenta lentamente de intensidad durante muchos segundos o incluso minutos. El dolor agudo recibe también otros nombres, como dolor intenso, dolor punzante y dolor eléctrico. Esta clase de dolor es la que se percibe al clavar una aguja en la piel, cuando se corta la piel con un cuchillo o al producirse una quemadura aguda. Asimismo, se siente cuando la piel recibe una descarga eléctrica. El dolor agudo no se percibe en casi ningún tejido profundo del cuerpo. El dolor sordo también se conoce por otros muchos nombres, como dolor pulsátil, dolor nauseoso y dolor crónico. Esta clase de dolor suele acompañarse de destrucción de los tejidos y provoca a veces un sufrimiento prolongado e insoportable que puede observarse en la piel y en casi todos los órganos o tejidos profundos [4].

La diferencia entre el dolor agudo y crónico se realiza más que en función del factor de tiempo en base a los distintos mecanismos fisiopatológicos que los originan. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo, generalmente por un daño tisular somático o visceral, desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. El dolor crónico es aquel que persiste en ausencia de la lesión periférica inicial.

### 1.3.2 DOLOR NOCICEPTIVO Y DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor nociceptivo, también llamado dolor normal, aparece en todos los individuos y se produce por un daño somático o visceral. El dolor somático afecta a piel, músculo, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado y circunscrito a la zona dañada. No suele ir acompañado de reacciones vegetativas. El dolor visceral afecta a órganos internos; aunque no todas las vísceras son sensibles al dolor. Se caracteriza por ser un dolor mal localizado que se extiende más allá del órgano lesionado. En clínica, el dolor procedente de las distintas vísceras abdominales o torácicas representa uno de los pocos criterios que se pueden utilizar para diagnosticar la inflamación, las enfermedades infecciosas y otras dolencias viscerales. En general, las vísceras sólo poseen receptores sensoriales para el dolor. Suele acompañarse de reacciones vegetativas (náusea, vómito, diaforesis, etc.) [9].

El dolor neuropático, llamado anormal o patológico, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión o enfermedad del SNP o SNC. El sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, existiendo una falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor. Una de sus características más típicas, patognomónica, es la aparición de alodinia: aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos (ej: el roce de las sábanas produce dolor sobre una zona con neuralgia post-herpética) [9].

### 1.3.3 DOLOR INFLAMATORIO

En los procesos inflamatorios, una compleja serie de eventos bioquímicos y celulares, son activados en respuesta al daño tisular o a la presencia de sustancias extrañas [19]. A la



señal de la respuesta inflamatoria, los macrófagos señalizan la presencia del estímulo nocivo vía la liberación de citocinas o mediadores inflamatorios clásicos. Con el desarrollo de la respuesta inflamatoria, migran células tipo leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, eosinófilos y linfocitos que juegan un papel de amplificadores [20]. El primer mediador inflamatorio reconocido con propiedades hiperalgésicas potentes fue la bradicina [21], desde entonces, varias citocinas y otros mediadores han sido identificados como hiperalgésicos. Algunos de estos mediadores inflamatorios actúan directamente en el nociceptor disminuyendo el umbral de excitación y los otros se asume que producen hiperalgesia indirectamente por actuar primero en otras células, tales como las neuronas post-ganglionares simpáticas o en los neutrófilos [19].

### 1.4 NOCICEPCIÓN

El mecanismo neurofisiológico del dolor es conocido como nocicepción y se refiere a los mecanismos neurales por los cuales se detectan los estímulos nocivos. La nocicepción comprende cuatro procesos neurofisiológicos que involucra la activación del receptor y la traducción de los estímulos nocivos por las terminales de los nervios periféricos (transducción); el relevo de la información desde la periferia al SNC (transmisión) y, la actividad neural que lleva al control de la vía de la transmisión del dolor (modulación) y finalmente la percepción, la cual se refiere al proceso por el que los tres anteriores interactúan con la psique del individuo, para crear la experiencia emocional y ; como tal subjetiva que se percibe como dolor. Así, la nocicepción no es sinónimo de dolor, aunque es un proceso necesario para que el dolor ocurra [22]. La percepción del estímulo nociceptivo puede ser modulada a cualquier nivel de la vía sensitiva aferente, desde el nervio periférico hasta la corteza cerebral [23].

#### 1.4.1 NOCICEPTORES

La mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo están inervados por un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término nocirreceptor). La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar

entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja, si bien, el valor absoluto de las intensidades nocivas no es constante entre todos los tejidos, dependiendo de las características de los nociceptores del órgano inervado.

Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”, lo cual no es muy correcto ya que no todas las sensaciones dolorosas son debidas a la activación de este grupo de receptores, ni toda estimulación de los nociceptores conlleva siempre la producción de una sensación dolorosa, por estos motivos es más correcto utilizar el término “nociceptores”.

### 1.4.2 TIPOS DE NOCICEPTORES

En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares y articulares y viscerales [15].

**NOCICEPTORES CUTÁNEOS.**- Hasta el momento han sido los más estudiados, por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales: 1) un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan frente a estímulos intensos, 2) capacidad para codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo y 3) falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de sus fibras aferentes:

**Nociceptores A- $\delta$  (a-delta).**- Son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/segundo, responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el sentido del tacto. Los nociceptores A-delta responden especialmente bien a pinchazos y pellizcos aplicados a la piel, o a penetraciones de objetos punzantes.

**Nociceptores C.-** Son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1.5 metros/segundo. Son simples terminaciones libres en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos, se les ha denominado “nociceptores polimodales”, es decir que se estimulan por energías de diferentes tipos, energía térmica, mecánica, química, eléctrica, etc.

**NOCICEPTORES MUSCULARES Y ARTICULARES.-** A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A-delta (llamadas fibras del grupo III en nervios musculares) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV en nervios musculares). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular.

Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y son las terminaciones de fibras aferentes amielínicas. Se estimulan en presencia de factores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por una inflamación local de la articulación [11].

**NOCICEPTORES VISCERALES.-** Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio. Se ha documentado su existencia en el corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter y útero. Otras vísceras, especialmente las del tracto gastrointestinal están inervadas por receptores sensoriales no específicos. Los nociceptores viscerales responden a estímulos capaces de causar dolor visceral, pero solamente a intensidades de estimulación por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, irritación del árbol traqueobronquial, congestión, embolismo pulmonar, lesiones testiculares, cólicos renales y biliares y en el dolor del parto [14].

Los cuerpos celulares de los nociceptores periféricos se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal, y la primera sinapsis se realiza a nivel del asta dorsal de la médula espinal, tanto con las interneuronas locales como con las neuronas de proyección que llevan la

---

---

información nociceptiva hacia centros superiores en el tronco cerebral y en el tálamo (fig. 4) [10].

### 1.5 NEUROTRANSMISORES Y SISTEMAS NEUROMODULADORES

Durante su transmisión el impulso doloroso puede ser modulado por numerosos mecanismos, ya sea a nivel periférico, medular o cerebral. Existe un gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras implicados en el dolor, tanto a nivel periférico (en el lugar de la lesión) como en el SNC. La sensación final del dolor dependerá por tanto de la interacción entre estos transmisores y su receptor. Algunos receptores son excitadores y otros inhibidores. Los excitadores producen una activación neuronal, aumentando la liberación de transmisor o aumentando la excitabilidad neuronal. Por el contrario, la estimulación de receptores inhibidores disminuye la actividad neural, reduciendo la liberación de transmisor y haciendo las neuronas menos excitables. Los receptores excitadores son claves en la generación de dolor y en su transmisión, mientras que la analgesia puede ser producida tanto por activación de sistemas inhibidores como por el bloqueo de los sistemas excitadores [14].

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son: iones (hidrógeno y potasio), neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), mediadores (bradicina, prostaglandinas, citocinas) y péptidos (sustancia P y CGRP). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modulan su sensibilidad nociceptiva.

La activación e inactivación de los nociceptores es consecuencia de los flujos iónicos a través de sus membranas e implican cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio, cambios derivados de la apertura de canales asociados a receptores de membrana o al efecto sobre los mismos de la activación de cascadas de segundos mensajeros.

---

---

## 1.6 ACTIVACION DE LOS NOCICEPTORES

La activación de los nociceptores aferentes primarios y su terminal periférica requieren una intensa estimulación mecánica, térmica o química. La concentración de muchos químicos endógenos que pueden activar a los nociceptores aferentes primarios (por ejemplo: serotonina e histamina) se incrementa en el área de tejido dañado, además de que se estimula la síntesis de bradicina [24].

**La bradicina (BK)** es un nonapéptido generado en el plasma y en algunos tejidos en respuesta a daño tisular [25]. Tiene la capacidad de estimular la producción de mediadores inflamatorios tales como prostaglandinas desde fibroblastos y células endoteliales, y citocinas desde macrófagos [26]. Existen dos tipos conocidos de receptores a BK, B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>, que se encuentran distribuidos tanto en el SNC como en la periferia [27]. Estudios bioquímicos y farmacológicos han sugerido que la BK está involucrada en el dolor inflamatorio, actuando principalmente por la activación de receptores B<sub>2</sub> [28]. La BK desempeña dos papeles en el desarrollo del dolor inflamatorio: activación y sensibilización de nociceptores [20]. La activación de los nociceptores aferentes primarios por BK se da a través del receptor B<sub>2</sub> e involucra la generación de fosfatos de inositol y diacilglicerol por la activación de una fosfolipasa C, llevando a un incremento en la conductancia de sodio por la activación de una proteína cinasa C y por lo tanto a una despolarización [29].

La sensibilización de los nociceptores aferentes primarios por BK se da por activación de una fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) e incremento de ácido araquidónico (AA) libre con la subsecuente síntesis de prostaglandinas [30].

**La serotonina (5-HT)** interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, facilitando la activación de nociceptores periféricos. En el SNC las neuronas serotoninérgicas están implicadas en la transmisión nociceptiva y en la inhibición del dolor inducida por agonistas opiáceos. También tiene un efecto inhibitorio en la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal y en el cerebro; la mayor parte de este efecto inhibitorio está en relación a la activación de receptores 5-HT<sub>1</sub>, y más concretamente los 5-HT<sub>1B</sub>, ya que los 5-HT<sub>1A</sub>, parece que facilitan la respuesta nociceptiva. Los receptores 5-HT<sub>2</sub> tienen una localización supraespinal e influyen sistemas inhibitorios descendentes [15].

---

La **histamina** es liberada desde los mastocitos y basófilos por un proceso secretor durante reacciones de inflamación. En general se sabe que bajas concentraciones de histamina inducen prurito mientras que altas concentraciones causan dolor [36]; aunque se conoce poco sobre el mecanismo por el cual la histamina ejerce sus efectos.

La histamina actúa por medio de tres receptores los  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$ , los cuales median una variedad de respuestas. Los receptores  $H_1$ , son importantes para la contracción del músculo liso y para el incremento de la permeabilidad vascular, los receptores  $H_2$ , median la secreción de ácido gástrico y los  $H_3$  modulan la neurotransmisión colinérgica intestinal [37]. Los receptores involucrados en dolor e inflamación son los  $H_1$ , que ejercen su efecto por medio de la estimulación de la actividad intracelular del ciclo del fosfatidilinositol [38], con la subsecuente formación de inositol trifosfato ( $IP_3$ ) y liberación de calcio desde almacenes intracelulares [39], además de un incremento en la permeabilidad de calcio en el ganglio trigeminal y neuronas ganglionares del asta dorsal y liberación de taquicinas [40, 41]. Por otro lado la sustancia P liberada desde las terminales nerviosas sensoriales puede producir degranulación de mastocitos y liberación de histamina. La liberación de histamina es también estimulada por la interleucina-1, la cual a su vez puede potenciar los efectos estimulatorios de la histamina en su liberación desde células endoteliales [42].

Su acción es nula sobre nociceptores intactos, en cambio, su papel es importante cuando entra en contacto con nociceptores lesionados, que expresan en sus membranas receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, cuya activación conduce a la excitación de los nervios lesionados o a la sensibilización de nociceptores a través de la síntesis de prostaglandina  $I_2$  [15].

## 1.7 OTROS POSIBLES AGENTES HIPERALGÉSICOS

La **sustancia P** (SP) es un undecapéptido perteneciente a la familia de las taquicininas, que está presente en cerca del 20% de las neuronas del asta dorsal. Su liberación por las terminales periféricas de los nociceptores activados por estímulos nociceptivos produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de los mediadores

---

---

inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Estos efectos contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de nociceptores [24].

La SP es transportada a las terminales aferentes primarias periféricas, y ha sido implicada como uno de los neurotransmisores que participan en la transmisión nociceptiva desde las fibras aferentes C. La SP activa a los receptores de neurocinina 1 (NK) en la médula espinal contribuyendo a producir un incremento en la excitabilidad de la médula espinal, como la producida por la inflamación, donde se sabe que el daño periférico puede sobre regular la síntesis y consecuentemente la liberación espinal de SP [24].

**Los aminoácidos excitadores** (AAEs); el glutamato y el aspartato, despolarizan neuronas sensoriales por apertura directa de canales iónicos [58]. Existen tres clases de receptores a AAEs que se encuentran acoplados a canales iónicos y han sido caracterizados basándose en su activación preferencial por ciertos agonistas. Los receptores NMDA son activados por N-metil-D-aspartato, los receptores AMPA por el ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasol-propiónico y los receptores a kainato por el ácido kaínico [59]. Existe evidencia que indica que la continua estimulación de las fibras C lleva a una liberación espinal de glutamato, el cual activa a receptores espinales NMDA. Su activación produce un incremento intracelular de calcio con la formación posterior de algunos intermediarios espinales, incluyendo prostanoïdes y óxido nítrico, los cuales facilitan el procesamiento nociceptivo por incremento de la liberación espinal de neurotransmisores [60].

**El óxido nítrico** (ON) es una molécula inestable considerada importante para la comunicación intercelular en tejido periférico y el SN, incluyendo vías nociceptivas. El ON es formado de la L-arginina seguido de la activación de la sintasa de ON (SON) por calcio y otros cofactores, y altera los procesos celulares vía la activación de guanilato ciclasa soluble (GCs) y la subsecuente producción de guanósín monofosfato cíclico (GMP<sub>c</sub>) [61].

## 1.8 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

Ciertos fármacos que tiene la capacidad de aliviar el dolor sin alterar otro tipo de sensaciones son denominados analgésicos según la palabra griega que significa “sin dolor”. El tipo de analgésico empleado en cada caso depende del origen, intensidad y evolución del dolor [67]. Existen dos grupos importantes entre ellos los analgésicos opioides y los

---

---

analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs). La transmisión del dolor implica múltiples vías, mecanismos y sistemas de transmisión, por lo tanto es poco probable que una sola clase de analgésicos proporcione analgesia completa independientemente de la dosis usada. Según numerosas experiencias clínicas, es mucho más eficaz la combinación de dos analgésicos, por ejemplo opioides y AINEs. A menudo, el efecto de estos fármacos es exponencial, pudiendo usarse dosis menores de los mismos reduciendo la probabilidad de los efectos secundarios [68,69].

### 1.8.1 ANALGÉSICOS DE TIPO OPIOIDE

Los analgésicos tipo opioide actúan principalmente sobre la percepción del dolor en el SNC actuando sobre receptores específicos [70]. Son un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Por su actividad sobre estos receptores inducen analgesia de elevada intensidad (son los fármacos analgésicos más potentes). Generalmente son considerados de elección para tratar el dolor de intensidad media o alta, tanto agudo como crónico, oncológico y no oncológico. Su representante principal es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la planta *Papaver somniferum*.

Los opioides actúan interaccionando con los receptores situados tanto en el SNC como en el SNP, pertenecientes al sistema opioide endógeno, que fisiológicamente a través de péptidos opioides endógenos, regulan la transmisión nociceptiva [71].

Los opioides ejercen su acción mediante ocupación y posterior activación de los receptores opioides situados en el SNC y SNP aunque existen numerosos receptores, hasta el momento los más reconocidos son los tipos: mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ), los cuales median diferentes efectos [71]. La analgesia a nivel supraespinal, así como las propiedades euforizantes, la depresión respiratoria y la dependencia física de la morfina y algunos otros opioides son consecuencia principalmente de su unión a los receptores  $\mu$ . Los receptores  $\kappa$  son los principales responsables de la analgesia a nivel espinal, de la miosis y de la sedación producida por la administración de los compuestos opioides. Los receptores  $\delta$  están relacionados a los efectos disfóricos, alucinógenos y de estimulación cardíaca producidos por los analgésicos opioides en diferentes especies [72].



---

Los opioides actúan por tres mecanismos comunes: 1) Una acción presináptica, en donde la activación de los receptores opioides reduce la liberación de transmisores de las terminales nerviosas, como la sustancia P, por la apertura de canales de potasio o el cierre de canales de calcio, lo que lleva a una reducción en el flujo de calcio; 2) una hiperpolarización postsináptica que puede reducir la actividad evocada en las vías nerviosas. 3) y, una desinhibición en un circuito de dos neuronas-inhedoras [73].

Los analgésicos opioides se clasifican según diversos parámetros:

- ❖ Según su origen: naturales, semisintéticos, sintéticos y endógenos.
- ❖ Según la potencia analgésica: mayores, de acción mixta y menores.
- ❖ Según su actividad sobre el receptor: agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros.
- ❖ Según su estructura química: pentacíclicos, hexacíclicos, tricíclicos, bicíclicos o fenilpiperidinas, derivados de 3,3-difenilpropilamina y ciclohexanos.
- ❖ Según su duración de acción: corta, ultracorta y retardada [71,74].

#### 1.8.1.1 ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS FÁRMACOS TIPO OPIOIDE

**Agonistas puros.** - Son los opioides que poseen una alta afinidad por el receptor y una actividad intrínseca completa, es decir, que se unen al receptor y lo activan. Este grupo incluye los más típicos compuestos tipo morfina. Algunos fármacos de este tipo son: morfina, heroína, meperidina, metadona, fentanil, sulfentanil, tramadol y oxicodona.

**Agonistas-antagonistas.** Son aquellos opioides capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, de forma tal que sobre uno de ellos se comporta como agonista y sobre el otro como antagonista. Estos compuestos están tipificados por nalbufina, buprenorfina, nalorfina, pentazocina y butorfanol. Por ejemplo: la pentazocina actúa como antagonista de los receptores  $\mu$ , pero como agonista parcial de los receptores kappa y delta.

**Agonistas parciales.** - Estos fármacos poseen afinidad pero poca actividad intrínseca. Esto requiere decir que nunca alcanzarán el máximo efecto producido por un agonista puro con la morfina. Como ejemplo de estos se encuentra la codeína, oxicodona, hidrocodona y propoxifeno.

---

---

**Antagonistas puros.-** Son compuestos que tienen afinidad por los receptores pero carecen de actividad intrínseca. Los más importantes ejemplos son naloxona y naltrexona [68,69,74].

#### 1.8.1.2 POTENCIA ANALGÉSICA DE ALGUNOS FÁRMACOS TIPO OPIOIDE

**Opioides Menores.-** Están especialmente indicados en pacientes con dolor leve-moderado que no se controlan con analgésicos menores y en los que se desea posponer el uso de opiáceos, así como una alternativa a los AAINES cuando se requiere evitar el efecto gastrolesivo o antipirético. Constituyen el segundo escalón analgésico en la escala de la OMS, siendo los más representativos la codeína y el tramadol. No presentan techo analgésico, por lo que el empleo de altas dosis está limitado por la aparición de efectos adversos [71].

**TRAMADOL .-** El tramadol es un analgésico opiáceo, agonista puro que ejerce su acción analgésica al unirse a los receptores opiáceos  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . Otro mecanismo que contribuye al efecto analgésico es mediante la unión a receptores monoaminérgicos, bloqueando la recaptación de noradrenalina y serotonina. Presenta una potencia analgésica de 5 a 10 veces menor que la morfina. El tramadol está indicado en el dolor agudo y crónico, moderado a intenso, lo que equivale al segundo escalón de la OMS, así como en el dolor neuropático, por actuar al igual que los antidepresivos tricíclicos, inhibiendo la recaptación de monoaminas, aunque su efectividad es algo menor.

En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al SNC y al aparato digestivo y respiratorio. Los efectos adversos más característicos son náuseas, somnolencia, vértigo, cefalea, estreñimiento y vómitos. Aunque el riesgo de dependencia y abuso es menor que con otros opioides, no debe descartarse que tras la administración repetida durante periodos prolongados y con dosis elevadas, pueda ocasionar dependencia [71].

**Opioides Mayores.-** Constituyen al tercer escalón analgésico en la escala de la OMS. Son de elección en pacientes con dolor leve-moderado que no se controla con fármacos del segundo nivel y en pacientes con dolor grave en cualquier momento. Este grupo de medicamentos actúa fundamentalmente sobre el SNC y el intestino por medio de

---

---

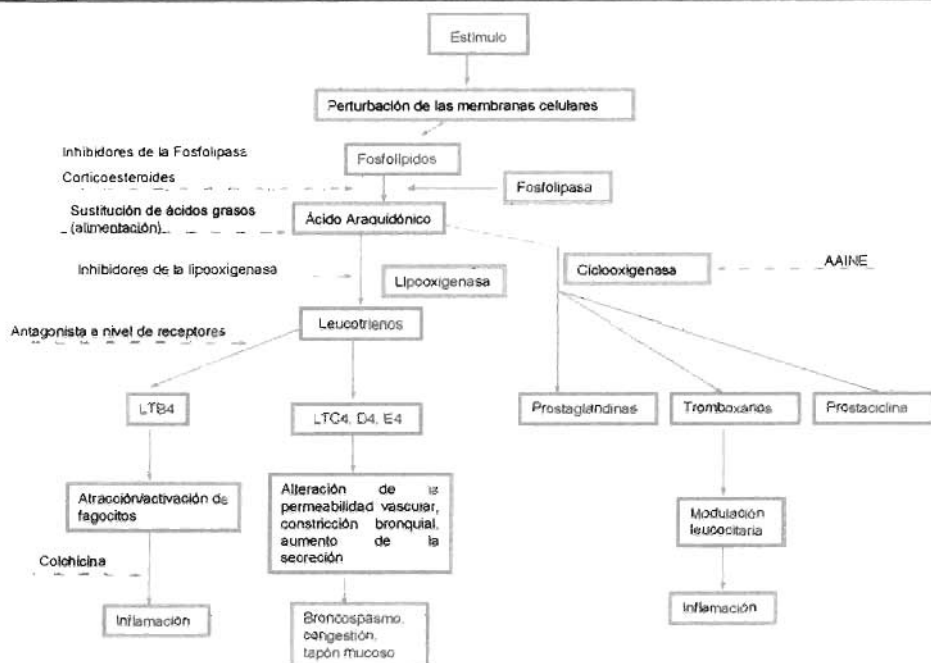
los receptores mu. Los efectos son diversos e incluyen analgesia, somnolencia, depresión respiratoria, náuseas, alteraciones del sistema endocrino, etc [71].

**MORFINA.-** Es el principal alcaloide del opio prototipo del resto de agonistas opiáceos. Posee numerosas acciones farmacológicas adicionales (sedación, euforia, antitusígeno, miótico, emético, antidiarreico, etc) que en ocasiones hay que encuadrarlas como efectos adversos ligados a la actividad analgésica buscada, mientras que otras veces son coadyuvantes de la acción fundamental. Está indicada en el tratamiento del dolor intenso, en la disnea asociada e insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar y en la ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos. Es de elección en el dolor crónico sobre todo en el de origen neoplásico, si bien hay determinados tipos de este último que no mejoran con la administración de morfina, como son el producido por lesión nerviosa, el dolor simpático, por espasmo muscular, así como por metástasis óseas.

**Opioides de Acción Mixta.-** También se denominan agonistas-antagonistas. Se denominan así porque se unen a los receptores opiáceos para producir analgesia pero a la vez invierten también parcialmente los efectos de los opioides agonistas puros. Los de uso más frecuente son la pentazocina y la buprenorfina [71].

## 1.8.2 ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AAINES)

El tratamiento de los pacientes con inflamación incluye dos objetivos principales: en primer lugar, el alivio del dolor que con frecuencia constituye el síntoma de presentación y la principal queja continua del enfermo; en segundo lugar, la disminución o, en teoría, la suspensión del proceso lesivo tisular. La reducción de la inflamación con AAINES a menudo genera alivio del dolor durante periodos significativos. Los AAINES son los compuestos más comúnmente usados para el tratamiento del dolor inflamatorio. Su mecanismo de acción primario es por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en sitios periféricos de inflamación [44]. Son fármacos que no han demostrado tolerancia y tienen efecto techo analgésico, por lo que aunque se aumente la dosis por encima de las máximas, no se obtiene mayor analgesia y sí se potencian sus efectos tóxicos (fig. 6).



**Figura 6** Esquema de los mediadores derivados del ácido araquidónico y sitios de acción del fármaco (flechas discontinuas). LTB<sub>4</sub>, leucotrieno B; LTC<sub>4</sub>, leucotrieno C

### 1.8.2.1 CLASIFICACIÓN

Se clasifican habitualmente en función de su estructura química o en función de su actividad antiinflamatoria: baja actividad (paracetamol, metamizol), actividad leve-moderada (ibuprofeno, nabumetona, etc) y actividad elevada (AAS, piroxicam)

Si se tiene en cuenta la clasificación por grupos destaca:

- ❖ Derivados del ácido acetilsalicílico: AAS, acetilsalicilato de lisina, diflunisal.
- ❖ Derivados del ácido acético:
  - Derivados del ácido pirrolacetico: ketorolaco, tolmetina.
  - Derivados indolacéticos: indometacina, proglumida.
  - Derivados del ácido arilacético: diclofenaco, aceclofenaco, sulindac.
- ❖ Derivados del ácido antranílico: ácido mefenámico, meclofenámico, morniflunato

- 
- 
- ❖ Derivados del ácido nicotínico: Clonixinato de lisina
  - ❖ Derivados del ácido arilpropiónico: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, desketoprofeno trometamol, flurbiprofeno.
  - ❖ Derivados pirazólicos: metamizol, fenilbutazona, propifenazona
  - ❖ Derivados del oxicam: meloxicam, nimesulida, piroxicam, tenoxicam
  - ❖ Derivados del paraaminofenol: paracetamol, propacetamol
  - ❖ Inhibidores selectivos de la COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib.
  - ❖ Otros: nefopam, oxipizona.

### 1.8.3 FÁRMACOS ADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Se corresponde a un grupo de fármacos no relacionados estructuralmente que se utilizan de manera específica en determinados tipos de dolor. Se pueden administrar en monoterapia o en politerapia asociados a opiáceos o a AAINES. Cuando se asocian a estos puede ser para potenciar sus efectos analgésicos o para paliar los efectos adversos de los mismos.

Los fármacos adyuvantes en el tratamiento del dolor pueden clasificarse en:

- ❖ Psicotrópicos: neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, psicoestimulantes y anticonvulsiantes.
- ❖ Otros: corticoesteroides, antieméticos, agonistas alfa 2, calcitonina y anestésicos locales [71].

### 1.9 MODELOS ANIMALES DE DOLOR

La investigación básica y clínica ha avanzado mucho en los últimos años en su intento de conocer a fondo los mecanismos íntimos de la nocicepción. Esto ha sido posible gracias a los modelos animales de dolor [77]. Los modelos animales de enfermedades humanas son utilizados para determinar rápida y económicamente los potenciales efectos terapéuticos de una sustancia o producto [76].

Se debe tener en cuenta que el dolor se describe en humanos como una sensación compleja. En la actualidad, no se pueden conocer las sensaciones de un animal, ya que

obviamente no las puede comunicar, sólo es posible estudiar las reacciones de éstos ante estímulos nocivos de muy diversa naturaleza.

### 1.9.1 CRITERIOS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS MODELOS ANIMALES DE DOLOR

Básicamente, los modelos animales de dolor deben tratar de reproducir situaciones clínicas o fisiopatológicas que permitan el estudio de alternativas terapéuticas aplicables a la clínica humana o, al menos, el mejor conocimiento de las mismas. Las características que deberían cumplir estos modelos son las siguientes [78,79]:

1. El modelo ha de tener utilidad clínica. El modelo debe reproducir situaciones de dolor que se presentan en la práctica clínica o, en todo caso, reproducir aspectos concretos de algún tipo de dolor clínico. Sólo de esta forma los resultados obtenidos de la experimentación animal pueden eventualmente transportarse a la clínica humana.
2. El modelo debe ser cuantificable. Aunque el dolor es una experiencia subjetiva y puede discutirse si los animales de hasta determinado grado de evolución son capaces de sentir dolor, lo cierto es que tanto en la experimentación clínica como animal, lo último que puede medirse son respuestas objetivas del individuo sometido a la agresión nociceptiva. Es un principio reconocido que cuanto más sencillo es el estímulo aplicado más fácil es la cuantificación de la respuesta. Habitualmente, los modelos animales de dolor agudo inducen cambios motores reflejos o conductuales muy elementales (reflejo de retirada, vocalización, cambios vasomotores), mientras que los modelos de dolor crónico producen cambios de conducta más elaborados (autoagresión en forma de rascado, mordisqueo o autotomía; alteraciones en el patrón de ganancia ponderal, de sueño, actividad sexual o aprendizaje).
3. El modelo debe ser fácilmente reproducible. Esta es una condición que asegura la fiabilidad de los resultados permitiendo la comparación de los diversos tratamientos o de las experiencias de diferentes grupos o laboratorios. Algunos modelos se encuentran disponibles comercialmente y existen catálogos de aparatos de analgesiometría.

4. El modelo debe tener coherencia interna. Esto se refiere a que debe haber una concordancia entre los aspectos conductuales, neuroquímicos, neurofisiológicos y anatomopatológicos. Este requisito implica un trabajo previo al de la proposición del modelo para su eventual experimentación en el campo del dolor, que consiste en el estudio del propio modelo experimental.
5. El modelo debe estar validado. Para ello se pueden usar una serie de procedimientos, como puede ser la utilización de tratamientos de reconocida eficacia en la clínica o buscando en el animal respuestas o cambios conductuales semejantes a los que clínicamente presentan los pacientes con este tipo de dolor que se intenta reproducir. La situación ideal sería el modelo que reprodujera todas las condiciones fisiopatológicas de la forma de dolor clínico a reproducir y que tuviera uno o varios patrones de respuesta modificables por un tratamiento de reconocida eficacia en la clínica.
6. El modelo debe cumplir determinados requerimientos de tipo ético [78].

### 1.9.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS EN LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Una de las primeras guías acerca de los cuidados especiales que hay que tener en cuenta en la experimentación con animales sobre el dolor fue dada por la International Association for the Study of Pain (IASP) en 1983 [80]. En una reciente editorial de la revista *Pain*, Patrik D. Wall [81] hace un recordatorio de los elementos fundamentales que han de valorarse a la hora de planificar experimentos con modelos animales de dolor y que deben ser especificados por los autores que deseen ver publicados sus artículos en dicha revista, órgano de la IASP. Este editorial surge como respuesta a una serie de comentarios expresados por la Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals respecto a determinados artículos publicados en dicha revista.

En resumen, los elementos a considerar son:

- ❖ **Justificación.** Los experimentos con animales en dolor son sólo justificables cuando resulta evidente que puede resultar de la información recogida un beneficio concreto para la salud. Esto es diferente al empleo de los animales en la experimentación

---

---

general, donde puede ser una justificación suficiente el conseguir un aumento del conocimiento científico.

- ❖ Procedimientos. Detallas anestesia, monitorización, técnica quirúrgica, analgesia postoperatoria, razones para emplear drogas inusuales, métodos de observación conductual y método de sacrificio. Siempre que sea posible el animal debe poder eludir el estímulo nociceptivo, por lo que debe evitarse el empleo de animales no anestesiados pero paralizados farmacológicamente y que consecuentemente no pueden escapar del estímulo doloroso.
- ❖ Duración e intensidad del estímulo doloroso. Deben ser los mínimos. Idealmente, los estímulos nociceptivos a aplicar sobre el animal deberían haber sido previamente aplicados sobre el investigador.
- ❖ Número de animales. También debe ser el mínimo para demostrar o rechazar la hipótesis de trabajo utilizando métodos estadísticos adecuados. Durante el desarrollo de una técnica nueva el número de animales empleados puede ser más alto [78,81].

### 1.9.3 CARACTERÍSTICAS Y UTILIDAD DE ALGUNOS MODELOS ANIMALES DE DOLOR

Existen una gran variedad de modelos experimentales, los cuales difieren principalmente en el tipo (mecánico, químico, eléctrico térmico), duración (fásico o tónico) e intensidad (mediana o severa) del estímulo nocivo empleado. Otra diferencia fundamental de éstos es el tipo de respuesta que se cuantifica, para los diferentes tipos de estímulo, y la respuesta final, que puede ser un reflejo o una conducta organizada. Además, también difieren respecto al tipo de datos que se obtienen (cuantales o graduales), al uso de mediciones repetidas en el mismo animal, a la especie que se utiliza y a su eficiencia [82].

En la mayoría de estos modelos, el estímulo nocivo es fácilmente cuantificado y de intensidad conocida. Las mediciones de las respuestas a los estímulos nocivos usualmente requieren sólo un mínimo de entrenamiento del personal y una mínima preparación de los animales. Debido a la relativa facilidad y rapidez con la cual se realizan estas mediciones (segundos o minutos), se pueden estudiar un gran número de animales por unidad de tiempo. Además, la eficacia de algunos modelos se incrementa por la capacidad de usar a



---

---

los mismos animales como sus propios controles. Por otra parte, con la apropiada selección de los intervalos de medición y los tiempos finales de experimentación se previene el daño tisular y se pueden hacer mediciones repetidas en el mismo animal. Estas ventajas incrementan la cantidad de información que se obtiene en cada experimento con la consecuente reducción del número de animales. Sin embargo, en la mayoría de los casos los estímulos nocivos son aplicados a animales sanos, en la ausencia de desórdenes clínicos que comúnmente padecen los pacientes que buscan ayuda médica debe seleccionar cuidadosamente el modelo adecuado, ya que cada uno tiene tanto ventajas como limitaciones y se pueden influenciar las condiciones de un experimento [83].

### 1.9.3.1 MODELOS REFLEJOS.

Las pruebas de sacudida de cola (tail flick) [84], retirada de la pata (foot withdrawal) [87], inmersión de la cola (tail immersion) [85] y temblor de la piel (skin twitch) [86] son pruebas que utilizan un estímulo térmico de origen cutáneo y de corta duración (segundos) y que producen un movimiento reflejo.

En cuanto a modelos mecánicos, el modelo de Randall-Sellito emplea un estímulo nocivo mecánico de origen cutáneo y corta duración. En el modelo introducido por Yanagisawa y col., en 1984 se utiliza un estímulo nocivo mecánico de origen cutáneo y corta duración, en el que se aísla la columna vertebral y la porción lumbosacral de la médula espinal en ratas de 0 a 3 días de edad junto con la cola y se perfunde *in vitro* con fluido cerebroespinal artificial. El pinzamiento mecánico de la cola (tail clip) es de una intensidad que produce vocalización en ratas no anestesiadas, es deprimida por analgésicos como morfina [93]. Este modelo particularmente útil para detectar el potencial de actividad antinociceptiva de compuestos que actúan a nivel de la médula espinal [88]. Con respecto a modelos de estimulación eléctrica, existen el de la pulpa dentaria (tooth pulp), entre otros [78,89,94,95].

En lo que se refiere a modelos químicos, la prueba del estiramiento abdominal (**Writhing**) es incluida en los modelos reflejos de nocicepción. En este modelo el estímulo nocivo es de origen visceral; y, en contraste con los otros modelos, la duración del estímulo puede ser prolongada (mayor de 60 minutos). Por esta razón, es considerado un modelo de

---

---

dolor tónico. La inyección intraperitoneal de un irritante tal como el ácido acético, fenilbenzoquinona, acetilcolina o aire en los roedores produce un síndrome característico llamado “estiramiento” [90]. En el ratón, un estiramiento consiste en la dorsoflexión de la espalda, la extensión de las extremidades traseras, y la fuerte contracción de la musculatura abdominal. El estiramiento en ratas es más difícil de observar debido a que las ratas normalmente se apoyan sobre su costado, haciendo la contracción abdominal más difícil de evaluar. Los datos se analizan cuantitativamente, evaluando la presencia o ausencia de estiramientos, o gradualmente, por conteo del número de estiramientos que ocurre en un intervalo fijo de tiempo. Alternativamente, se puede emplear una combinación de análisis cuantitativo y gradual, en el que la conducta de un animal es considerada como antinociceptiva si el número de estiramientos es menor o igual al 50% de la media que se obtiene del grupo control del día. El estímulo nocivo que se utiliza en este modelo es inescapable y de duración prolongada; además, los animales no vocalizan después de la inyección de fenilbenzoquinona o ácido acético y la gran mayoría no muestra conductas de escape.

Otro modelo de dolor visceral es el llamado distensión colon-rectal, en el que se produce la distensión del colon descendente y del recto por inflar un globo con aire dentro del colon. El estímulo es de corta duración, escapable y cuantificable. En este modelo se producen conductas de evitación y provocan reflejos visceromotores y cardiovasculares cuantificables. En este modelo se determina la presión de aire a la cual se produce la contracción de la musculatura abdominal o de las extremidades posteriores. A diferencia del modelo del estiramiento abdominal, éste tiene una correspondencia con una experiencia humana ya que se sabe que la distensión de las vísceras huecas en humanos produce dolor [91].

### 1.9.3.2 MODELOS DE CONDUCTAS ORGANIZADAS

Cada uno de los modelos de conductas organizadas de nocicepción tiene una contraparte en un modelo reflejo. Estos modelos miden las conductas producidas en respuesta a un estímulo nocivo, tal como vocalización o movimientos intencionales directamente a través del sitio de estimulación. Generalmente son usados en conjunto con un modelo reflejo en el

---

---

mismo experimento (por ejemplo, el de sacudida de la cola y el de la plancha caliente) [78,92].

La **prueba de la formalina** (“test del formol”) fue diseñada por Dubuisson y Denno en 1977 [97] y revisado profundamente por Tjolsen y cols [98]. El modelo consiste en la inyección de una solución de formol, generalmente en el espacio subcutáneo de la cara dorsal de la pata de la rata o ratón. El volumen y concentración del formol varía en las diferentes experiencias, aunque se recomiendan pequeños volúmenes y concentraciones del 1% o menores con el fin de evitar daños titulares a largo plazo. Lo más interesante de este modelo es que se produce una respuesta bifásica. La primera fase se inicia inmediatamente después de la inyección, dura 3-5 minutos, se debe a la acción directa del formol y estaría mediada por la actividad de las fibras C. La segunda fase se produce tras un periodo de latencia de unos 10-15 minutos y dura entre 15-20 minutos, aunque puede extenderse más de una hora y se debería al desarrollo de un proceso inflamatorio local con liberación de sustancias algógenas así como a la puesta en marcha de mecanismos a nivel medular inducidos en la primera fase. El modelo es fácilmente cuantificable con una escala de tres grados: reducción del apoyo sobre la pata inyectada (1 punto), elevación total de la pata inyectada evitando totalmente el apoyo (2 puntos) y lameteo, mordisqueo o sacudida de la pata inyectada (3 puntos). La cuantificación se hace midiendo el tiempo que el animal está en cada situación durante un periodo de observación [78]. Se considera una contraparte de las conductas organizadas en la prueba del estiramiento abdominal, ya que también se emplea un estímulo químico de prolongada duración como estímulo nocivo. Es también considerado un modelo de dolor tónico [97].

### 1.9.3.3 MODELOS DE DOLOR ARTRÍTICO

En 1956, Pearson reportó la producción de una forma de artritis autoinmune en ratas después de la inoculación con el adyuvante completo de Freund, el cual consiste en una suspensión de *Micobacteria tuberculosis* (*Mycobacterium butyricum*) en aceite mineral.

El modelo consiste en administrar 0.4 mL del adyuvante de Freund intradermalmente en la base de la cola de ratas jóvenes. Posteriormente, entre la 1ª y la 2ª semana aparecen signos de una respuesta local y sistémica. Se produce un proceso

---

---

inflamatorio y degenerativo primario en las articulaciones de los tobillos, muñecas y columna vertebral, incluyendo la cola; provocando cambios reversibles e irreversibles en hueso y cartilago. Las manifestaciones sistémicas incluyen: pérdida de peso, irritabilidad, languidez y evidencias de balanitis, iritis y sangrado del tracto respiratorio.

El curso de este proceso degenerativo ha sido dividido en 4 fases [99,100] por diversos estudios basado en hallazgos conductuales, clínicos y radiológicos, las cuales son:

- |                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1. Preclínica o latente           | 0-2 semanas |
| 2. Aguda                          | 2-4 semanas |
| 3. Pos-aguda o sub-aguda          | 4-8 semanas |
| 4. Recuperación, crónica o tardía | 8- semanas  |

Este modelo animal presenta evidencia fisiológica y conductual que lleva a la nocicepción, ya que se induce un proceso inflamatorio que cuenta con elementos de dolor tónico y fásico, y que permanece por algunas semanas.

Este modelo tiene similitudes a un dolor clínico muy importante: la artritis reumatoide y puede también aplicar a la osteoartritis en la cuarta fase del modelo. Es un proceso predecible con ciertas limitantes en la cual la mayoría de las ratas responde similarmente, por lo que los estudios realizados en este modelo se consideran reproducibles.

En el modelo experimental de disfunción inducida por dolor en rata (**PIFIR** por sus siglas en inglés) [101], se produce una disfunción de tipo artritis gotosa por la inyección intraarticular (i.art) de ácido úrico en la pata posterior derecha de la rata. El análisis histopatológico muestra que el ácido úrico induce una respuesta aguda de inflamación comparable a la que se observa con una inyección intra-articular de cristales de urato de sodio [102]. Después de la administración del ácido úrico se genera una disfunción motora en la extremidad inyectada, ya que las ratas evitan utilizarla cuando son forzadas a caminar. La disfunción que se genera en el modelo es gradual con un máximo del 100% en 2.5 horas aproximadamente. Se ha discutido que la disfunción inducida en este modelo es producida por un proceso inflamatorio, ya que es reversible por agentes anti-inflamatorios; sin embargo se ha observado que fármacos, sin actividad anti-inflamatoria, como la morfina y el paracetamol, muestran una alta eficiencia y potencia; controversialmente, agentes anti-inflamatorios puros como la hidrocortisona, muestran un efecto mucho más lento que la indometacina, la cual tiene propiedades tanto antiinflamatorias como analgésicas. Estos

resultados concuerdan con los obtenidos por Okuda y col en 1984, en donde sugieren que la disfunción de la pata se debe a la nocicepción causada por la inflamación aguda.

En este modelo la extremidad no inyectada sirve como control de la extremidad inyectada en la misma rata y se ha comprobado que se pueden inducir diferentes niveles de nocicepción variando las concentraciones de ácido úrico [103]. Además, permite que el tratamiento analgésico se de cuando el dolor ya se encuentra instalado, a diferencia de los modelos reflejos en donde generalmente el tratamiento analgésico se tiene que dar antes del estímulo nocivo. El procedimiento puede ser considerado como un modelo de nocicepción tónico y puede simular un dolor clínico que aqueja por temporadas, como por ejemplo la gota.

### 1.9.3.3.1 LA GOTA

La gota es un desorden metabólico caracterizado por altos niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia). Esta hiperuricemia induce el depósito de cristales de urato de sodio en algunos tejidos, especialmente en el riñón y en las articulaciones. La hiperuricemia no siempre produce gota, pero la gota siempre es precedida por hiperuricemia [38]. El ácido úrico es el principal metabolito de las purinas de las nucleoproteínas, de los nucleóticos y de las purinas sintetizadas *de novo* por el organismo humano y en algunas especies animales [102].

La causa de la hiperuricemia es una sobreproducción de ácido úrico relativo a la capacidad de los pacientes para excretarlo. Los ataques agudos son tratados con colchicina, que provoca un decremento en el movimiento de granulocitos dentro del área afectada, y por AAINES, que se reducen el dolor y la inflamación [38].

La deposición de cristales de urato de sodio inicia un proceso inflamatorio que involucra la infiltración de granulocitos que fagocitan a los cristales de ácido úrico. De hecho, existe un incremento en la producción de lactato en los tejidos sinoviales, produciendo un decremento local del pH que fomenta más la deposición de cristales de ácido úrico [38]. La deposición de cristales en el fluido sinovial promueve la liberación de citocinas (entre otros mediadores proinflamatorios). Con la contribución de factores humorales, también activados por los cristales, la IL-1 y FNT- $\alpha$  activan notablemente las

células endoteliales permitiendo la extravasación de leucocitos y la IL-8 promueve la atracción y activación masiva de leucocitos polimorfos nucleares (neutrófilos) en el sitio de inflamación [104]. Estas citocinas se cree que estimulan la producción de enzimas degradativas y perturban el equilibrio entre tales enzimas y sus inhibidores, produciendo daño al tejido [105].

### 1.10 HERBOLARIA

A partir de la Declaración de Alma Ata, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso apoyar la utilización tanto de los recursos tradicionales como de los propios de la medicina generada en el modelo biomédico. Así, hoy en día se aprecia una aceptación parcial de las medicinas alternativas por parte del modelo hegemónico médico de atención, así como un incremento en su uso por la población [106].

La herbolaria, como se conoce a la práctica terapéutica que utiliza plantas medicinales, continúa vigente y tiene gran arraigo en nuestro país. Las plantas medicinales aún constituyen el recurso más conocido y accesible para grandes núcleos de la población mexicana (tabla I). La OMS reconoce el valor de esta práctica terapéutica y le otorga gran importancia en los esquemas o sistemas públicos para la salud [107].

De acuerdo a los datos difundidos por la OMS, las plantas medicinales siguen siendo la principal fuente de medicación para el cuidado general de la salud de la mayoría de la población mundial (el 80%). Este fenómeno se refleja también en la medicina moderna actual, en la que se utilizan cerca de 121 entidades químicas de origen natural, derivadas todas de 95 plantas diferentes y de las cuales, aproximadamente el 60% son de origen tradicional latinoamericano. Se estima que el recientemente integrado mercado mundial de fitofármacos (basados en extractos de plantas medicinales de origen tradicional) asciende ya a unos 50 mil millones de dólares anuales, e incluye tanto a los países en vías de desarrollo como a las naciones más industrializadas. Todos estos parámetros justifican la aparición de un fenómeno mundial que ha sido interpretado como el “regreso” de la investigación científica al campo de las plantas medicinales y, con ello, al surgimiento de nuevos conceptos teóricos tanto en la farmacología como en la química que, finalmente han dado origen a una nueva época en la investigación de las plantas medicinales.

**Tabla 1** Plantas medicinales de uso tradicional en México

Nombre común	Nombre científico	Origen	Grado de manejo	Principales usos medicinales
Ajo	<i>Allium stivum</i> L.	E	C	Control de presión arterial; antiparasitario; desinfectante
Cola de Caballo	<i>Equisetum robustum</i> A. Br.	N	S	Infecciones de las vías urinarias y los riñones. Eliminación de cálculos renales.
Epazote	<i>Teuocrys graveolens</i> L.	N	S y C	Antihelmíntica. trastornos digestivos.
Hierbabuena	<i>Mentha arvensis</i> L.	E	C	Trastornos digestivos (cólicos, espasmos)
Nopal	<i>Opuntia Picus indica</i> L. Mill	N	C	Antidiabético: control de peso; control de colesterol
Ronero	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.		C	Trastornos digestivos, desinfectante de la piel y protector del hígado
Ruda	<i>Ruta chalepensis</i> L.	E	C	Trastornos digestivos: regulador menstrual; antidiabético

N= PLANTA NATIVA; E= PLANTA EXTRANJERA; S=SILVESTRE; C= CULTIVADA

Del conjunto de plantas que están siendo más utilizadas a nivel mundial, sobresalen aquellas cuyas propiedades curativas se aplican a enfermedades neurológicas, especialmente de tipo degenerativo. Indudablemente, esto se debe a que es un reflejo del estado que guarda la medicina de los países industrializados, donde los actuales problemas de salud se relacionan con el alargamiento promedio del periodo de la vejez y el consecuente predominio de enfermedades crónico-degenerativas entre la población. De las enfermedades del SNC son: la ansiedad, la depresión, la epilepsia y el dolor las que más aquejan a la población.

Las plantas medicinales se comercializan en las principales ciudades y en algunas regiones del país. Aproximadamente, 350 especies medicinales –frescas y secas- enteras, partes de ellas o en mezclas diversas resultan un producto que se vende en los puestos de

---

---

herbolaria de los mercados. Actualmente, los principales laboratorios y consorcios farmacéuticos cuentan con grupos de especialistas (botánicos, antropólogos, químicos y otros) cuyas principales líneas de investigación están dirigidas a la exploración etnobotánica y quimiotaenómica, es decir, a la clasificación de las características químicas de las plantas con propiedades medicinales. Esta combinación fue estudiada y aplicada desde el siglo XVI y sirvió para clasificar un gran número de plantas con base en su composición química y sus efectos.

Según las estimaciones más recientes, alrededor de 15% de la riqueza florística mundial (37000 especies), posee virtudes curativas, por lo que cabe esperar nuevos y extraordinarios descubrimientos de sustancias que coadyuven a resolver las principales enfermedades que aquejan a la humanidad [107-114].

Sobre el tema de la herbolaria es satisfactorio señalar que en México existen instituciones con una larga tradición que coadyuvan con sus investigaciones a conocer cada vez mejor este universo del conocimiento, como por ejemplo el Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social, el Botánico de Plantas Medicinales “Maximo Martínez” de la Universidad; el Programa de Flora Medicinal México del Instituto Nacional Indigenista, el Museo y Jardín Etnobotánico de Medicina Tradicional Herbolaria del Estado de Morelos y el Jardín Botánico Universitario de la Universidad de Tlaxcala.

La extraordinaria riqueza florística (26500 especies de las cuales aproximadamente 9500 son endémicas), ubica a México en el cuarto lugar mundial, y ha permitido que la herbolaria floreciera desde la época prehispánica, además de que una buena parte de esos conocimientos han perdurado en invaluables documentos, entre ellos el Códice De la Cruz-Badiano (*Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*, de 1552) que fue dictado en náhuatl por el médico indígena Martín de la Cruz, traducido al latín por Juan Badiano e ilustrado con dibujos de las plantas en un estilo típicamente indígena. Estos conocimientos empíricos han sido transmitidos durante siglos por los indígenas, que integran 56 grupos étnicos y que continúan siendo los depositarios de este legado. El rescate y la validación de estos conocimientos y recursos biológicos son recientes, pues datan apenas de hace 25 años.

Actualmente se han registrado en México alrededor de 4000 especies con atributos medicinales (15% de la flora total). Este número coincide con lo informado en varias regiones del mundo por especialistas en la materia, quienes consideran que una de cada



siete especies posee alguna propiedad curativa. Sin embargo, se calcula que en México, y en todo el mundo, la validación química farmacológica y biomédica sólo se ha llevado a cabo en 5% de estas especies. En nuestro país de las numerosas especies utilizadas en medicina popular, se puede citar a *Rosmarinus officinalis* L. (romero).

#### 1.10.1 ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L. )

El romero es una especie nativa de la región mediterránea, muy conocida como planta de los jardines, sus hojas son aromáticas (fig. 7). Es un arbusto de 1 a 1.5 metros de longitud; hay una variedad prostrada: hojas numerosas lineares, de 1.5 centímetros de longitud, gruesas, puntiagudas, tomentosas por abajo y con márgenes resolutos. Sus flores son largas, lilas o azulosas, cerca de 0.5 centímetros de longitud, en racimos auxiliares cortos, tomentosos, estambres exertos [115]. Es originaria del sur de Europa [116].



FIGURA 7 ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L.)

*Rosmarinus officinalis* es una Labiada y una planta doméstica común que crece en muchas partes del mundo [117]. Es usado como condimento para la comida, bebidas y en cosméticos. En la medicina tradicional, es usado como antiespasmódico para cólicos renales y dismenorrea [117]. Se ha reportado que posee múltiples actividades farmacológicas, como lo son su efecto antimicrobiano [118], actividad hiperglicémica [119], efecto diurético [120], su acción antioxidante [121,122], actividad hepatoprotectora y antimutagénica [123].

En cuanto su composición química, las hojas de romero contienen tanino, un principio amargo (0.15%) de saponina ácida y pequeñas cantidades de un glucósido pero el más importante de sus componentes, aparte de una pequeña cantidad de resina, es la esencia de romero, que se obtiene de las hojas floridas y en cantidades variables, según las localidades en donde crece y la poca en que se recolecta. En general, las hojas la contienen en la proporción de 1.2 a 2%. Es un líquido incoloro o con un ligero tinte entre amarillo y verdoso, de olor alcanforado y sabor amargo. Esta esencia está formada principalmente por alfa pineno, cafeño, cíñelo, alcanfor de romero y borneol. Según la época del año en que se obtiene varía también la composición de la esencia, destilada en primavera tiene sobre todo pineno levógiro y la que se obtiene en otoño da el pineno dextrógiro [116].

En general, diversos compuestos, tales como: diterpenos fenólicos y abietánicos, flavonoides, flavonas, alcanos, alquenos, alcaloides, taninos, glicósidos, abietanos y ácido rosmarínico se han encontrado distribuidos en las hojas, tallos, raíces y por toda la planta [124]. Un cernimiento fitoquímico de los extractos acuoso y etanólico de las partes aéreas de *R. officinalis*, realizado por Hosseinzadeh y col, indicó la presencia de flavonoides, taninos y saponinas. Los alcaloides sólo fueron detectados en el extracto acuoso (tabla 2) [125].

**Tabla 2** Cernimiento fitoquímico de los extractos acuoso y etanólico de las partes aéreas de *R. officinalis*

Extracto	Alcaloide	Flavonoide	Tanino	Saponina
Acuoso	+	+	++	+
Etanólico	-	++	+	++

---

---

### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El control del dolor en el ser humano tiene varios aspectos. El alivio del dolor se puede lograr mediante diferentes estrategias. La más común y efectiva la farmacológica con la administración de analgésicos. Aparte del aspecto humanitario y ético, el alivio del dolor permite disminuir la incidencia de complicaciones asociadas a él. De ahí la búsqueda exhaustiva de fármacos que puedan aliviar el dolor.

Tanto la herbolaria como la medicina alopática son prácticas terapéuticas que coexisten en grandes núcleos de población, y su aplicación oportuna y equilibrada puede ayudar a curar un grupo de enfermedades frecuentes que aquejan a la humanidad, entre ellas el alivio del dolor. Así un estudio realizado por el IMSS en la República Mexicana acerca de la herbolaria concuerda con los informes previos de Lozoya y col, en que el uso de la herbolaria es una práctica sociocultural que la comunidad, y ahora algunos médicos de las instituciones de salud, aceptan y utilizan este recurso aún cuando hayan sido formados teórica y prácticamente con un modelo biomédico-farmacológico de atención. Esto implica considerar que no se trata de una moda, sino de la utilización de un amplio abanico de recursos terapéuticos entre los que se encuentra la herbolaria.

De 1930 a 1970 se produjo una disminución en el uso de sustancias naturales con propiedades medicinales. Esto fue provocado por la producción, a gran escala, de productos sintéticos con características similares o aparentemente de mayor eficacia curativa. Sin embargo, al presentarse un resurgimiento de enfermedades que se creían erradicadas (malaria, parasitosis diversas, tuberculosis, etc), así como la creciente incidencia de cáncer y la aparición del mortal SIDA, se ha considerado necesario y urgente intensificar la búsqueda de nuevas sustancias particulares en las plantas de las que sólo se tienen pruebas empíricas de sus virtudes medicinales.

Con base en estos antecedentes y a que hasta el momento no se han realizado estudios farmacológicos enfocados a demostrar los efectos analgésicos de la especie *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae), en el presente trabajo de tesis se realizó el estudio de los efectos antinociceptivos producidos por un extracto etanólico de las partes aéreas del romero utilizando diferentes modelos experimentales de dolor.

### 3. HIPÓTESIS

La administración del extracto etanólico de las partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. (Romero) producirá una acción antinociceptiva dependiente de la dosis en diferentes modelos experimentales.

---

---

#### 4 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto antinociceptivo del extracto etanólico de las partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. (Romero) en diferentes modelos experimentales en roedores.

##### 4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Preparar el extracto etanólico de las partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. (Romero).
- ❖ Evaluar el efecto antinociceptivo del extracto etanólico de las partes aéreas de *R. officinalis* L. en ratones utilizando los modelos experimentales del estiramiento abdominal (“writhing”) y formalina.
- ❖ Evaluar el efecto antinociceptivo del extracto etanólico de las partes aéreas de *R. officinalis* L. en ratas utilizando el modelo experimental PIFIR (por sus siglas en inglés pain induced-functional impairment in rats).
- ❖ Evaluar el efecto antinociceptivo de diferentes dosis del tramadol (fármaco de referencia).
- ❖ Determinar la Dosis Efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) del extracto etanólico de las partes aéreas de *R. officinalis* L., así como la dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) del fármaco de referencia.
- ❖ Evaluar el efecto antinociceptivo que produce la combinación de las DE<sub>50</sub> del extracto etanólico de las partes aéreas de *R. officinalis* L. y el tramadol en ratas utilizando el modelo experimental PIFIR.

---

---

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 REACTIVOS

- ❖ Extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* L.
- ❖ Tramadol (Tradol®)
- ❖ Ácido acético (J.T. Baker)
- ❖ Formalina (J.T. Baker)
- ❖ Ácido úrico (Sigma)
- ❖ Cloruro de Sodio (Merck)
- ❖ Tween 80 (Sigma)
- ❖ Etanol (J.T. Baker)
- ❖ Naloxona (J.T. Baker)

### 5.2 EQUIPO

- ❖ Evaporador rotatorio (Buchi RE 111)
- ❖ Balanza analítica (Sartorius BL 2105)
- ❖ Balanza para el pesado de animales (Chaus triple beam 700/800 series)
- ❖ Cronómetros (Diagger)
- ❖ Cilindros de vidrio (20 x 13 x 5 cm)
- ❖ Cajas de acrílico (20 x 30 x 15 cm)
- ❖ Cajas de acrílico (22 x 40 x 20 cm)
- ❖ Jeringas y agujas de diferentes calibres (Terumo)

### 5.3 MATERIAL BIOLÓGICO

Ratones machos Taconic (SW) y ratas machos Wistar de 25-30 g y de 180 a 200 g de peso corporal, respectivamente, mantenidos a temperatura controlada de  $25^{\circ} \pm 2^{\circ}$  C con ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y libre acceso al alimento y agua (*ad libitum*). A las cuales se les retiró el alimento 15 horas antes del experimento y se les dejó solamente acceso al agua. Todo el protocolo experimental siguió las recomendaciones del “Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor”

(publicadas en: Pain 9, 1980) y los Lineamientos y Estándares Éticos para la Investigación del Dolor Experimental en Animales, así como del Comité de Ética del Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV-IPN y del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

### 5.4 MATERIAL VEGETAL

Las partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. se colectaron en la región de Tlaxiquipan, Edo. de Morelos, México en junio del 2004. La identificación de la planta se realizó por la M. en C. Abigail Aguilar y una muestra de referencia fue depositada en el Herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social con número de identificación IMSSM-15005.

#### 5.4.1 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO

Las partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. secas y molidas (330g) se colocaron en maceración a temperatura ambiente con 1200 mL de etanol absoluto. El extracto obtenido se filtró por gravedad para posteriormente ser concentrado en el evaporador rotatorio hasta la eliminación del disolvente. El rendimiento de extracto etanólico crudo fue 33.6% (111g).

### 5.5 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO Y LOS FÁRMACOS

Las sustancias administradas se suspendieron en el vehículo que consistió en tween 80 al 0.2% en solución salina (s.s.) o s.s. sola. El extracto crudo se resuspendió en el vehículo para su administración por vía esofágica (p.o). El fármaco de prueba: tramadol (Grünenthal de México, S.A. de C.V.) se preparó a partir de una solución de 100mg/mL diluido con s.s. y se administró por vía intraperitoneal (i.p.). Las soluciones se administraron siempre de reciente preparación y se administraron en un volumen de 10mL/Kg para ratón y de 1mL/Kg para rata.

---

---

## 5.6 ANTINOCICEPCION

Para la evaluación del efecto antinociceptivo se utilizaron tres modelos experimentales: el estiramiento abdominal inducido por ácido acético y la prueba de la formalina en ratones, y el modelo PIFIR en ratas. En todos los experimentos se utilizaron grupos de 6 ratones o ratas, respectivamente. En el caso de los ratones, los grupos control recibieron el vehículo o s.s. sola, mientras que los grupos tratamiento recibieron la administración del extracto etanólico de romero 30, 100 y 300 mg/Kg ó el tramadol (fármaco de referencia) en dosis de 3, 10, 30 y 50 mg/Kg i.p., treinta minutos después se indujo la nocicepción. Mientras que para las ratas, los grupos control recibieron el vehículo o s.s. sola, mientras que los grupos tratamiento recibieron la administración del extracto etanólico de romero 30, 100, 300, 1000 y 3000 mg/Kg p.o. ó el tramadol (fármaco de referencia) en dosis de 1, 5.62, 10, 17.78, 31.62 mg/Kg i.p., aproximadamente dos horas después de la administración del ácido úrico.

**Modelo del estiramiento abdominal inducido por ácido acético “Writhing”.** La nocicepción se indujo por la inyección i.p. de ácido acético al 0.6% en un volumen de 10 ml/Kg. Los parámetros que se registraron fueron la latencia al primer estiramiento abdominal y la frecuencia de estiramientos abdominales realizados cada 5 minutos durante 30 minutos.

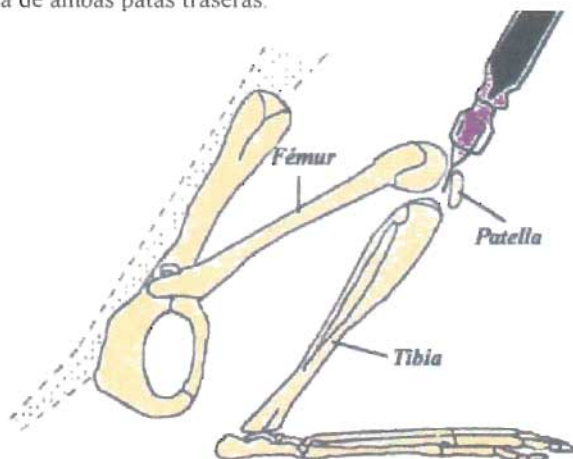
**Prueba de la formalina.** La nocicepción se indujo mediante la administración de 20 µL de formalina al 1% en el dorso de la pata trasera derecha del ratón. En este modelo la medición de la actividad nociceptiva consistió en registrar el tiempo que el animal invierte en lamerse la pata administrada y el número de veces que sacude la misma en dos fases de 0-5 minutos (primera fase) y de 20-25 minutos (segunda fase).

La reducción de las conductas o un aumento en la latencia fueron indicativos de antinocicepción en estos dos modelos.

En el **modelo PIFIR**, como ya se mencionó se utilizaron grupos de 6 ratas, las cuales se anestesiaron con éter inhalado y la nocicepción se indujo por la administración intraarticular (pata posterior derecha) de una inyección de 50 µL de ácido úrico al 20% (fig. 8). Éste se preparó agregando 2.0 g de ácido úrico con 10 mL de aceite mineral en un mortero mezclando hasta obtener una composición homogénea a temperatura



ambiente. La inyección intraarticular se realizó a través de un ligamento patelar usando una jeringa de 1 mL y con una aguja No. 24 de 5 mm. Inmediatamente, un electrodo se colocó en cada planta de ambas patas traseras.



**Figura 8.** Sitio de la administración intraarticular (i.art.) de la suspensión de ácido úrico en la extremidad posterior derecha de la ratona para producir nocicepción en el modelo PIFIR.

Después de la recuperación completa de la anestesia, los animales se colocaron en cilindros rotatorios de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. Los cilindros rotan a 4 rpm forzando a las ratas a caminar. La medida variable fue el tiempo de contacto entre cada una de las patas traseras del animal y el cilindro. Cada vez que el electrodo colocado en la pata trasera del animal realiza contacto con el piso del cilindro un circuito cerrado registra el tiempo de contacto de la pata lesionada con respecto a la no lesionada en una computadora (Apple II plus, con tarjeta convertidora AD/DA "Mountain") (fig. 9).

Posteriormente, con estos datos se obtienen los índices de funcionalidad en porcentaje con la siguiente fórmula:

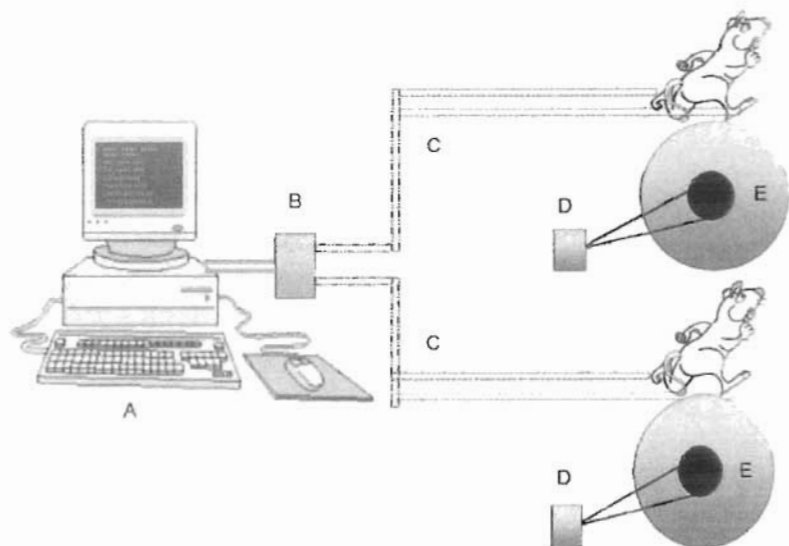
$$\% \text{ I.F.} = ( \text{TCPD} / \text{TCPI} ) (100)$$

En donde:

% I.F. = porcentaje de índice de funcionalidad.

TCPD = tiempo de contacto de la pata derecha (con ácido úrico), y

TCPI = tiempo de contacto de la pata izquierda (sin ácido úrico)



**Figura 9.** Esquema del sistema de registro del tiempo de contacto de las extremidades traseras de la rata, en donde: A es el dispositivo contador de tiempo, B es la caja con switch de dos posiciones, C son los electrodos, D es el motor que mueve a los tambores y E son los tambores o cilindros de acero inoxidable.

### 5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como la media  $\pm$  error estándar de la media. Para determinar la diferencia entre los tratamientos, tanto para los datos obtenidos en el modelo del "Writhing" como los obtenidos en el modelo PIFIR se calculó el área bajo la curva (ABC) utilizando el método de los trapecios [126]. Se aplicó un análisis de varianza (ANADEVA) seguido por una prueba de Dunnet para la comparación de varias medias contra el control o la prueba *t* de Student no pareada para la comparación entre pares de medias. El criterio de aceptación para considerar diferencia estadística fue una  $p < 0.05$ .

---

---

## 6. RESULTADOS

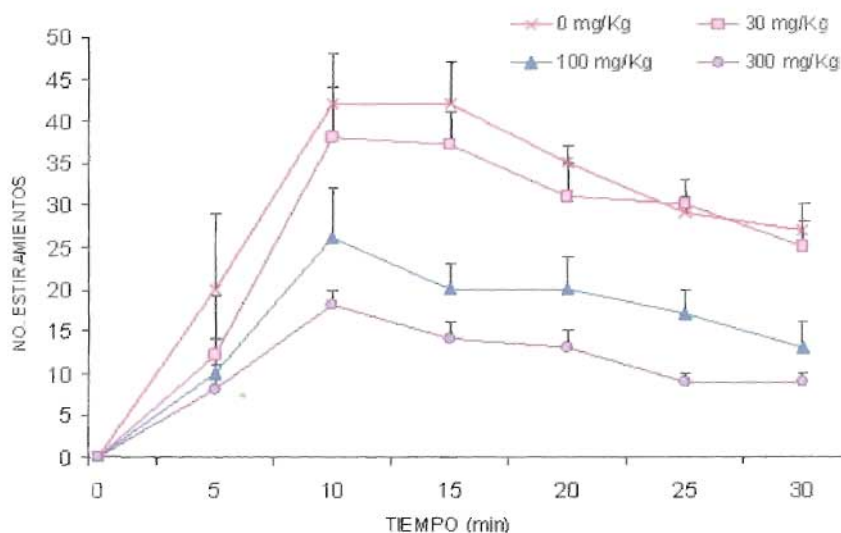
### 6.1 ACTIVIDAD ANTINOCICEPTIVA EN EL MODELO DEL ESTIRAMIENTO ABDOMINAL

En las figuras 10 y 12 se muestran las curvas de curso temporal del efecto de la administración del extracto de *R. officinalis* y el analgésico tramadol en comparación con el vehículo, respectivamente. En ambas gráficas se observa una nocicepción máxima, de aproximadamente 40 estiramientos abdominales, a los diez minutos de la administración del ácido acético 0.6% para los respectivos controles, la cual presenta una reducción a cerca de 30 estiramientos al final de la prueba. En ambas gráficas se observa una disminución en el número de estiramientos que al cuantificarse como el ABC se puede evidenciar un comportamiento dosis dependiente y significativo a partir de la dosis de 100 mg/Kg para el extracto (fig. 11) y de 3 mg/Kg para el tramadol (fig. 13).

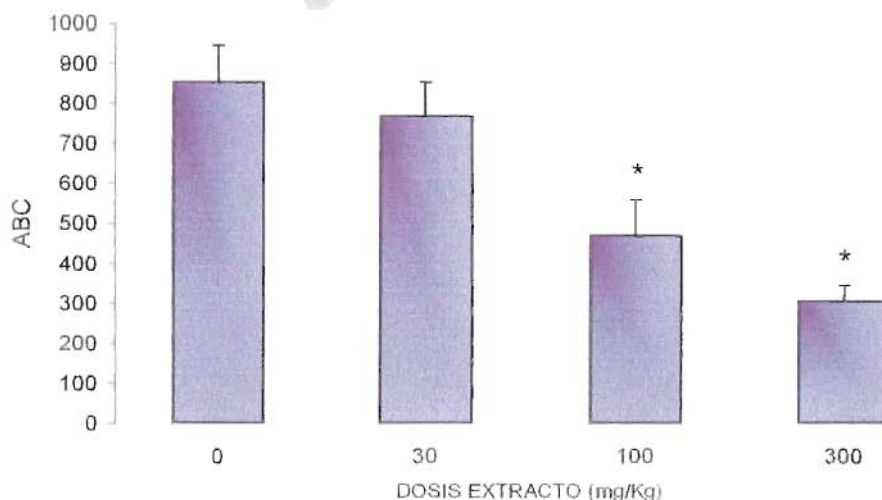
En la figura 14 se muestra el efecto antinociceptivo producido por la dosis de 300 mg/Kg del extracto en ausencia y en presencia de 0.1 y 1 mg/Kg, i.p. de naloxona. Como se puede observar, el número de estiramientos en los ratones tratados con el extracto disminuye, sin embargo cuando los animales son pretratados con el antagonista opioide naloxona, este efecto se revierte tanto en la dosis de 1 mg/Kg como en la dosis de 0.1 mg/Kg.

### 6.2 ACTIVIDAD ANTINOCICEPTIVA EN LA PRUEBA DE LA FORMALINA

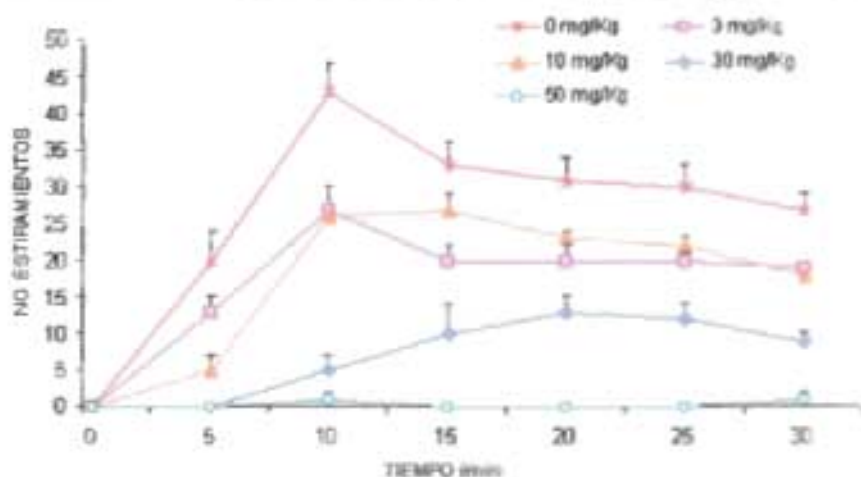
Los resultados obtenidos en la prueba de la formalina se resumen en la tabla 3, donde se describe que el extracto de *R. officinalis* disminuye el tiempo que los ratones invierten en lamer la pata, este efecto fue significativo a la dosis de 300 mg/Kg en ambas fases, aunque cabe señalar que el efecto se observó más pronunciado en la primera fase. Con respecto al número de sacudidas se obtuvo una reducción en ambas fases, la cual fue significativa en todas las dosis probadas en el caso de la primera fase. Al igual que en el “writhing”, la administración de naloxona (1 mg/Kg, i.p.) revirtió el efecto antinociceptivo de la dosis de 300 mg/Kg del extracto en ambas conductas evaluadas y en ambas fases.



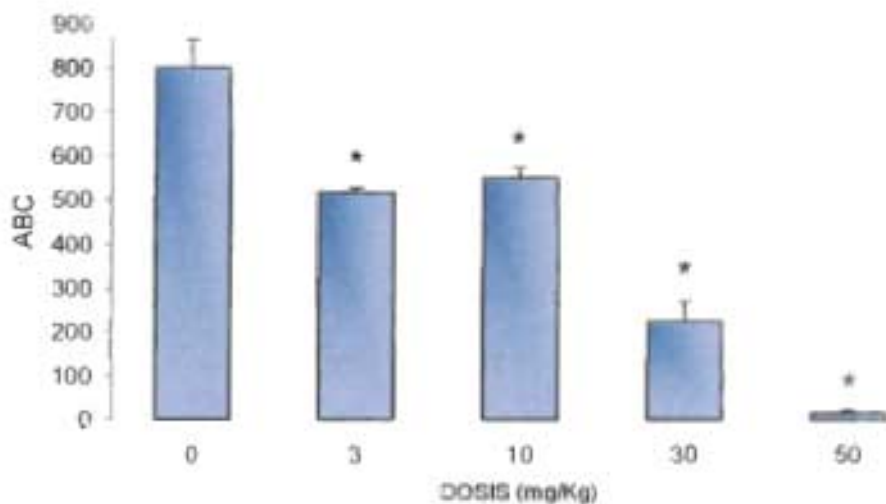
**Figura 10.** Curvas de curso temporal del efecto del extracto etanólico de *R. officinalis* p.o. en comparación con el vehículo tween 80 al 0.2% en s.s. en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6% i.p. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



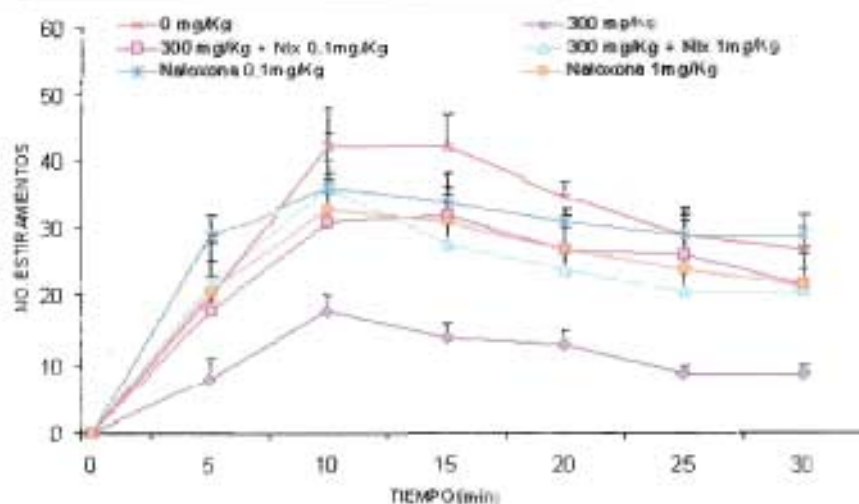
**Figura 11.** Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del extracto de *R. officinalis* en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6% i.p. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0.05$  ANADEVIA seguida de la prueba de Dunnett.



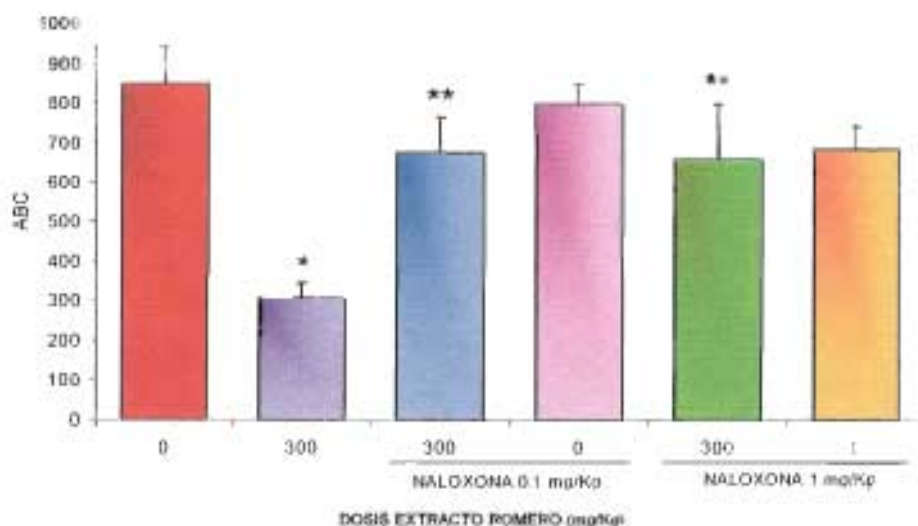
**Figura 12.** Curvas de curso temporal del efecto del tramadol i.p. en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6% i.p. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



**Figura 13.** Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del tramadol en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0.6% i.p. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0.05$  ANADEVIA seguida de la prueba de Dunnett.



**Figura 14.** Curvas de curso temporal del efecto de la dosis de 300 mg/Kg del extracto etanólico de *R. officinalis* p.o. en presencia de 0,1 y 1 mg/Kg de naloxona, vs. comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido acético al 0,6% i.p. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



**Figura 15.** Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo de la dosis de 300 mg/Kg de extracto de *R. officinalis* en presencia de 0,1 y 1 mg/Kg de naloxona i.p. en la nocicepción inducida con ácido acético al 0,6% i.p. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0.05$  ANADEVIA seguida de la prueba de Dunnett, en comparación con el control. \*\* $p < 0.05$  t student en comparación con el extracto.

**TABLA 3.** Efecto del extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. en la prueba de la formalina en ratones.

	Dosis (mg/Kg)	Primera Fase (media + EE)				Segunda Fase (media + EE)			
		Tiempo invertido en lamers (s)	Inhibición (%)	No Sacudidas	Inhibición (%)	Tiempo invertido en lamers (s)	Inhibición (%)	No Sacudidas	Inhibición (%)
Control	SSI + Tween 80 al 0.2%	68.8 ± 12.4	—	25 ± 6	—	8.0 ± 3.9	—	2 ± 1	—
Extracto de Romero	30	58.8 ± 3.6	15	11 ± 3 *	56	21.7 ± 5.5	0	2 ± 1	0
Extracto de Romero	100	49.2 ± 11	29	14 ± 3 *	44	6.0 ± 5	25	2 ± 1	0
Extracto de Romero	300	25.0 ± 10 *	49	10 ± 2 *	60	1.2 ± 1 *	85	0 ± 0	100
Extracto de Romero y Naloxona	300 y 1	59.5 ± 2.1	14	18 ± 3 *	28	40.3 ± 4.12	0	8 ± 3	0

\*p < 0.05 prueba t de student en comparación con el grupo control.

### 6.3 ACTIVIDAD ANTINOCICEPTIVA EN EL MODELO PIFIR

En las figuras 16 y 17 se muestra el %I.F del efecto antinociceptivo producido por la administración del extracto y del tramadol. En estas gráficas se observa que en el control no hubo recuperación espontánea de la funcionalidad durante las 4 h de evaluación. Lo anterior, permite demostrar el efecto antinociceptivo del extracto y del tramadol por la recuperación de la funcionalidad observada en los experimentos.

En la figura 16 se observó un máximo efecto antinociceptivo a los 15 minutos de la administración del extracto en dosis de 100, 300 y 1000 mg/Kg, donde el %I.F.=  $33 \pm 12$ ,  $62 \pm 8$  y  $64 \pm 11$ , respectivamente. Este efecto máximo se redujo a 5%, 28% y 40%

---

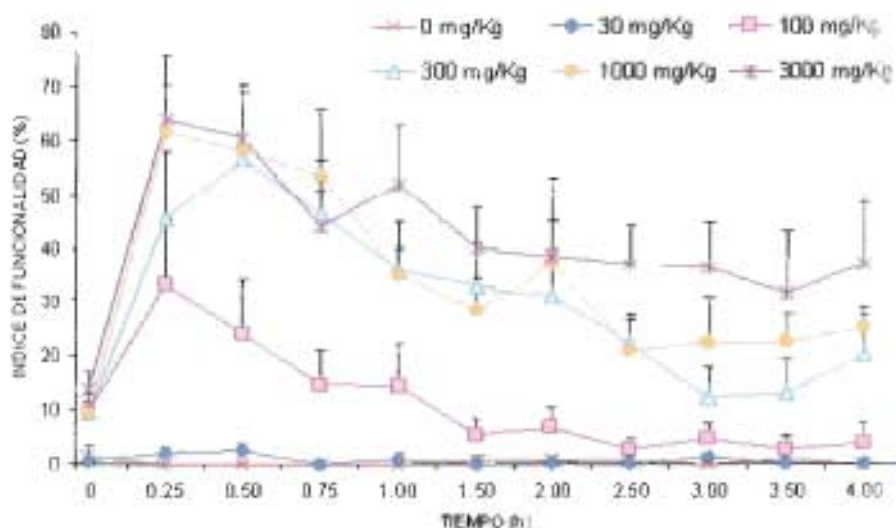
---

respectivamente al paso de una 1.5 h manteniéndose así hasta el final del experimento. Cabe señalar que a esta dosis no se observó manifestación alguna de efectos secundarios tales como disminución de la actividad exploratoria o de la coordinación motora en las ratas. En el caso de la dosis de 3000 mg/Kg del extracto, el efecto antinociceptivo máximo empezó a aparecer desde los 15 minutos posteriores a la administración, alcanzando a los 30 min un %I.F. =  $56 \pm 10$ . Posteriormente la reducción de este efecto fue progresiva hasta alcanzar un %I.F. =  $22 \pm 4$  al transcurso de 2.5 h y manteniéndose así hasta el final del experimento. Como se observa en esta gráfica, la dosis de 30 mg/Kg de extracto no modificó el %I.F. en comparación con el vehículo. En la gráfica 17 se representa el ABC donde se puede observar que el efecto antinociceptivo del extracto presenta un comportamiento dosis dependiente y significativo a partir de la dosis de 100 mg/Kg.

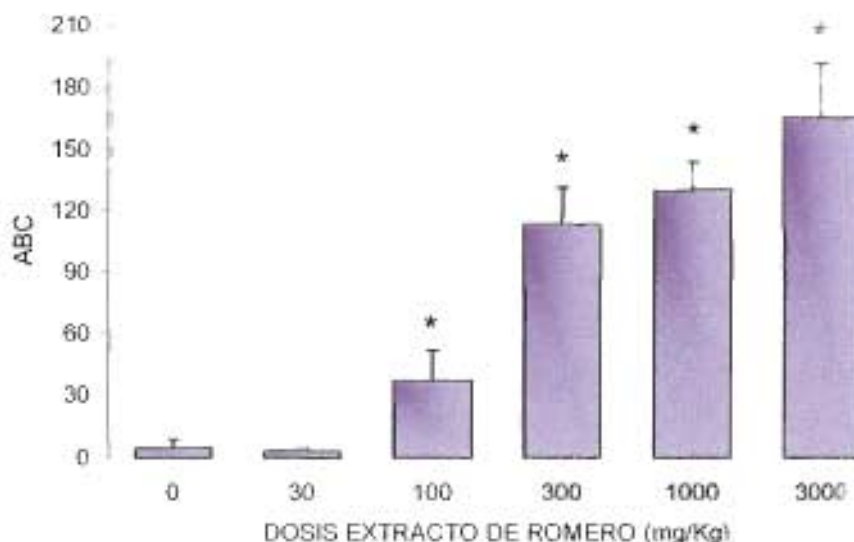
En lo que respecta al tramadol en la figura 18 se muestran las curvas del curso temporal donde se observa que éste produjo un máximo efecto analgésico a los 45 min de su administración. En la dosis de 5.62, 10 y 17.78 mg/Kg, el tramadol indujo un máximo de %I.F. =  $60 \pm 10$ ,  $81 \pm 10$  y  $75 \pm 10$ , respectivamente, a los 30 minutos después de la administración. Estos valores fueron disminuyendo progresivamente hasta alcanzar un %I.F. =  $7 \pm 4$ ,  $14 \pm 8$  y  $30 \pm 3$ , respectivamente, en el transcurso de 3 horas y se mantuvieron así hasta la conclusión del experimento. En la dosis de 31.62 mg/Kg, se observó un máximo %I.F. =  $86 \pm 5$  a los 60 min, el cual se redujo hasta alcanzar un %I.F. =  $57 \pm 11$  al final del experimento. En la figura 19 se representan las respectivas ABC donde se observa un efecto antinociceptivo dosis dependiente y significativo a partir de la dosis de 5.62 mg/Kg de tramadol.

En las figuras 20 y 21 se grafican los efectos antinociceptivos de la dosis de 3000 mg/Kg del extracto de romero y de 31.62 del tramadol, respectivamente en presencia y ausencia de las dosis de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona. Donde se observa que el efecto antinociceptivo del tramadol es parcialmente revertido en presencia de naloxona en las dosis de 1 y 3.16 mg/Kg, no así para el efecto producido por el extracto de romero.

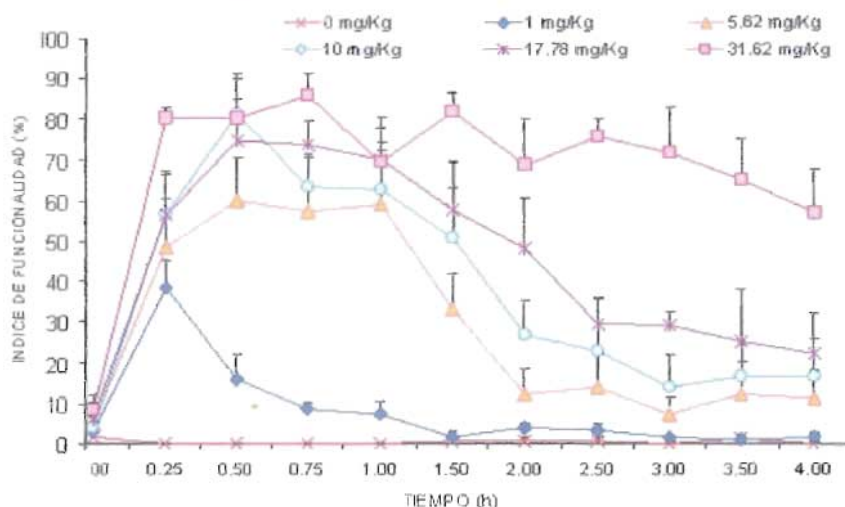




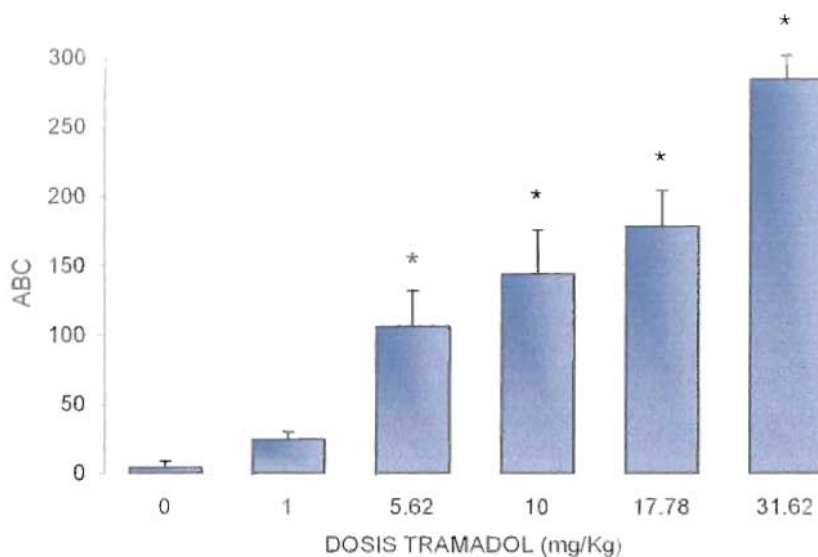
**Figura 16.** Curvas de curso temporal del efecto del extracto etanólico de *R. officinalis* p.o. en comparación con el vehículo en la disfunción inducida por el ácido úrico al 20%. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



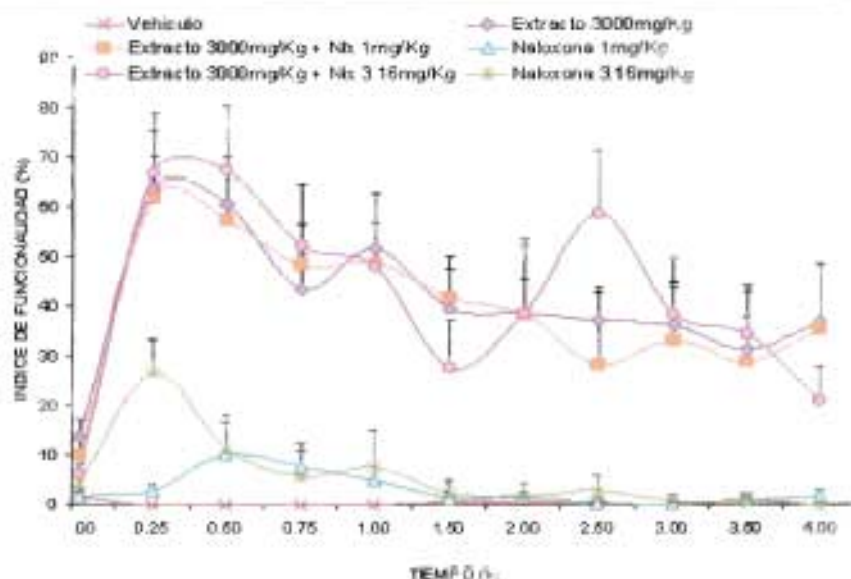
**Figura 17.** Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del extracto de *R. officinalis* en comparación con el vehículo en la disfunción inducida por ácido úrico al 20%. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0,05$  ANADEVIA seguida de la prueba de Dunnett.



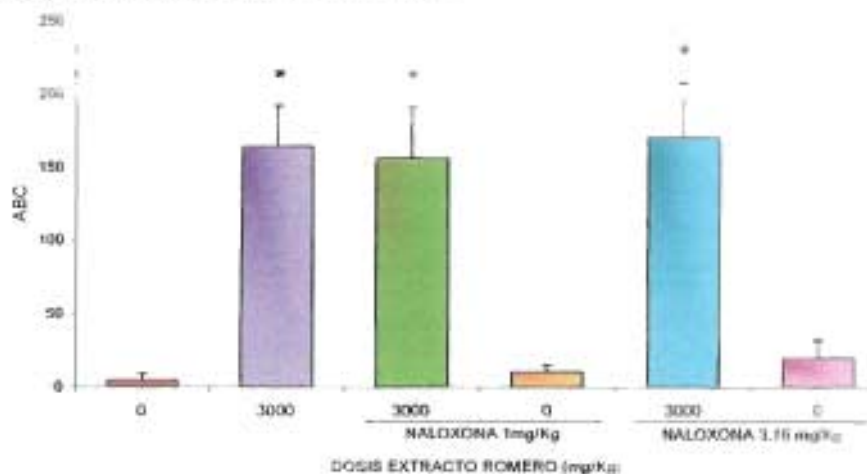
**Figura 18.** Curvas de curso temporal del efecto del tramadol en comparación con el vehículo en la disfunción inducida por el ácido úrico al 20%. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



**Figura 19.** Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo del tramadol en comparación con el vehículo en la nocicepción inducida con ácido úrico al 20%. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0.05$  ANADEVa seguida de la prueba de Dunnett.



**Figura 20.** Curvas de curso temporal del efecto de la dosis de 3000 mg/Kg del extracto de *R. officinalis* p.o. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico en comparación con el vehículo. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



**Figura 21.** Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo de la dosis de 3000 mg/Kg del extracto de *R. officinalis* p.o. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico en comparación con el vehículo. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0.05$  ANADEVa seguida de la prueba de Dunnett.

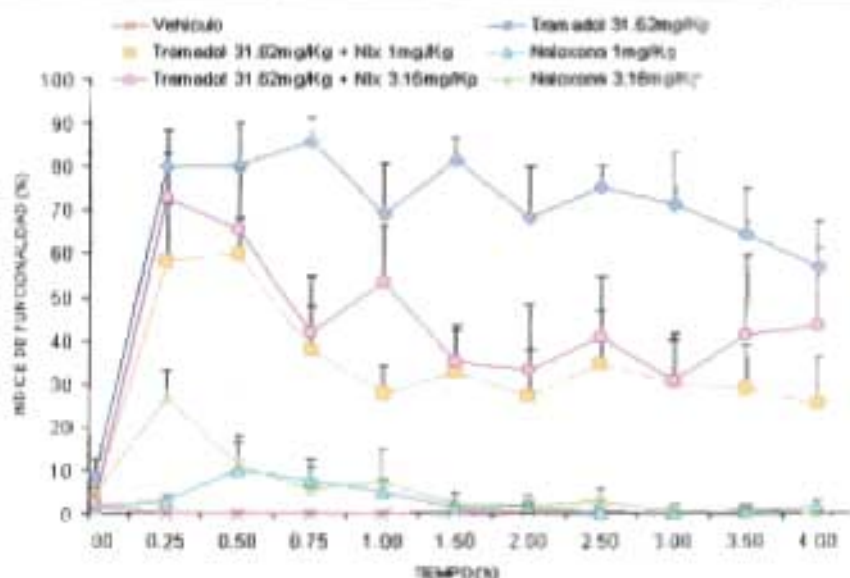


Figura 22. Curvas de curso temporal del efecto de la dosis de 31.62 del tramadol i.p. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico en comparación con el vehículo. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.

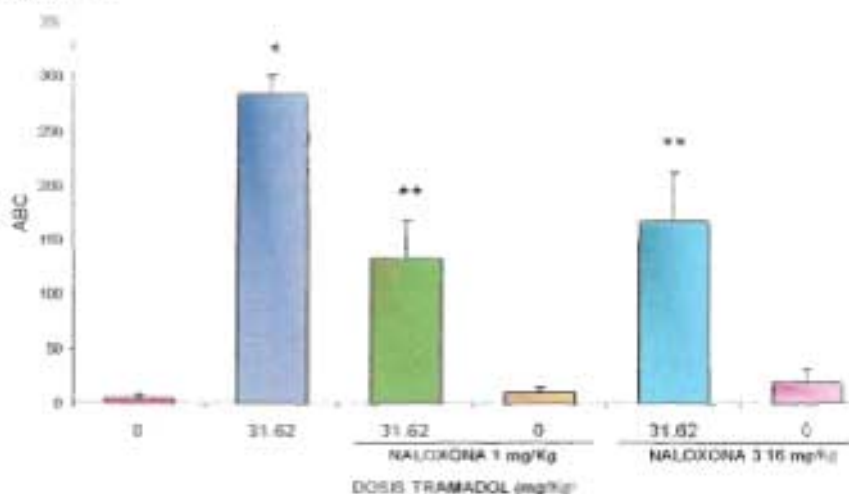


Figura 23. Curvas dosis respuesta del efecto antinociceptivo de la dosis de 31.62 del tramadol i.p. en ausencia y presencia de 1 y 3.16 mg/Kg de naloxona en la disfunción inducida por el ácido úrico. Las barras representan el promedio del ABC  $\pm$  EEM. \* $p < 0.05$  prueba  $t$  de student, en comparación con el control. \*\* $p < 0.05$  prueba  $t$  de student, en comparación con el extracto.

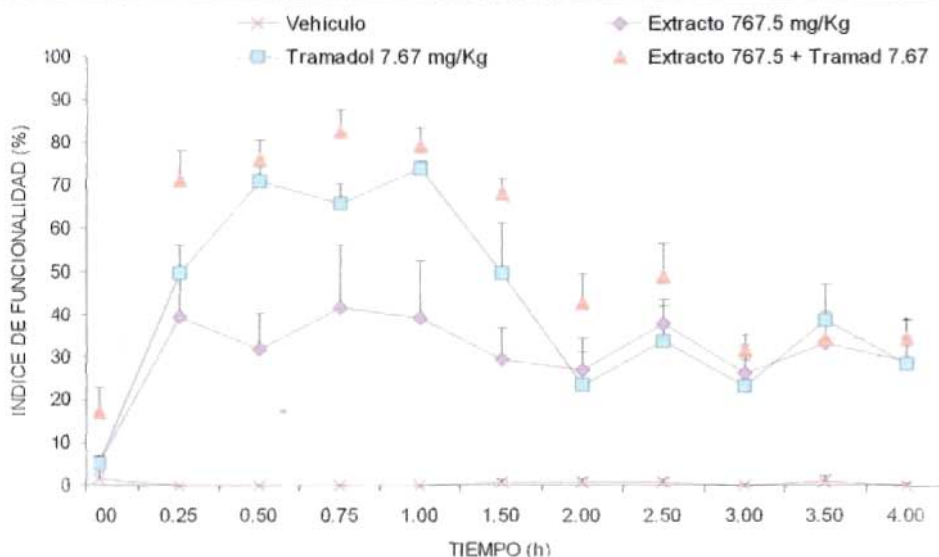
---

---

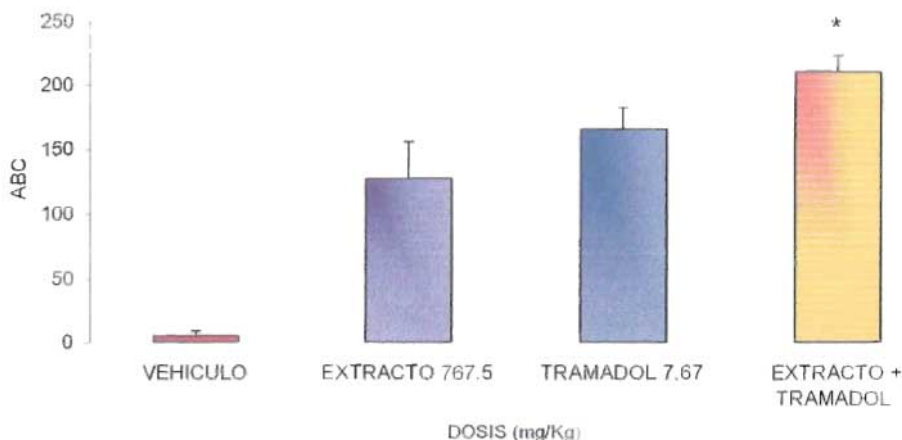
### 6.3.1 SINERGISMO EXTRACTO ROMERO-TRAMADOL

A partir de las curvas dosis respuestas presentadas anteriormente del extracto de romero y el tramadol en el modelo PIFIR, se calcularon las dosis efectivas cincuenta ( $DE_{50}$ ) de ambos compuestos, para posteriormente realizar experimentos preliminares para conocer el efecto de la combinación de las  $DE_{50}$  del tramadol y el extracto de romero en este modelo y así determinar que tipo de sinergismo se puede dar en la combinación de estos compuestos. La  $DE_{50}$  para el extracto de romero fue de 767.5 mg/Kg y para el tramadol fue de 7.67 mg/Kg.

En la figura 24 se muestra el curso temporal del efecto antinociceptivo de las  $DE_{50}$  por separado y de la combinación de las mismas. En esta gráfica se observa que el extracto produce su efecto máximo a los 15 minutos de la administración con un %I.F. =  $39 \pm 11$ , mientras que el tramadol lo presenta a los 60 minutos con un %I.F. =  $74 \pm 7$ . La combinación, por tanto presentó el efecto máximo a los 45 minutos con un %I.F. =  $83 \pm 7$ , estos máximos se redujeron a un %I.F. =  $27 \pm 8$ ,  $23 \pm 8$  y  $42 \pm 7$  al paso de 2 horas manteniéndose así hasta el final del experimento. En la figura 25 se muestran las respectivas ABC en la combinación del extracto de romero y el tramadol, donde se observa un aumento en el efecto antinociceptivo en comparación con los efectos producidos de manera individual, en esta gráfica también observamos que el efecto producido por el extracto tiene una diferencia significativa con el efecto producido por la combinación.



**Figura 24.** Curvas de curso temporal del efecto de las  $DE_{50}$  del extracto de *R. officinalis* p.o. y el tramadol i.p., así como de la combinación de éstas en la disfunción inducida por el ácido úrico en comparación con el vehículo. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 6 animales.



**Figura 25.** Curva dosis respuesta del efecto del efecto de las  $DE_{50}$  del extracto de *R. officinalis* p.o. y el tramadol i.p., así como de la combinación de éstas en la disfunción inducida por el ácido úrico. \* $p < 0.05$  prueba *t* de student, en comparación con el extracto

---

---

## 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio a nivel preclínico se demuestran las propiedades antinociceptivas del extracto etanólico de las partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L valorado en tres modelos de nocicepción, este efecto se comparó con el producido por el tramadol, un fármaco analgésico utilizado en la clínica.

En el modelo del estiramiento abdominal la actividad antinociceptiva se demostró por una disminución en la frecuencia de los estiramientos producidos por el ácido acético al 0.6%. La actividad antinociceptiva del extracto etanólico fue significativo para las dosis de 100 y 300 mg/Kg. El modelo del estiramiento abdominal es considerado como un modelo de nocicepción o de dolor visceral, donde se puede detectar analgesia mediada a nivel central y periférico, y en la cual se ha observado la participación de varios mediadores como la acetilcolina, la bradicinina, la sustancia P y las prostaglandinas, entre otros [127]. Sin embargo, debido a que la actividad antinociceptiva del extracto de romero fue revertida por el pretratamiento con naloxona, un antagonista opioide, esto nos permite evidenciar que en el efecto antinociceptivo del extracto hay participación del sistema opioide. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Hossein Hosseinzadeh y col., donde demuestran que el extracto de romero tiene utilidad en la disminución del síndrome de abstinencia a la morfina.

En la prueba de la formalina también se muestran los efectos antinociceptivos del extracto, siendo estos efectos más prominentes en la primera fase para ambos parámetros evaluados, el tiempo invertido en lamer y la frecuencia de las sacudidas. En ambas fases y para el caso de la evaluación del tiempo invertido en lamer, la dosis de 300 mg/Kg del extracto fue la que produjo una actividad antinociceptiva significativa. La prueba de la formalina esta considerada como un modelo que reproduce o representa con más acercamiento el dolor clínico [98]. En esta prueba, la primera fase o fase aguda se presenta en los primeros 5 min, se piensa que resulta de la activación química directa de las fibras nociceptivas aferentes; mientras que la segunda fase o fase tónica que se presenta entre los 20 y 25 min se considera el resultado del proceso inflamatorio [128,129]. En este modelo también se observó que el efecto antinociceptivo producido por el extracto de romero a la dosis de 300 mg/Kg fue revertido por el pretratamiento con

---

---

la naloxona, reforzando así la participación del sistema opioide en el efecto de *R. officinalis*.

Los estudios fitoquímicos en torno al extracto etanólico de *R. officinalis* L. demuestran que posee sustancias como flavonoides, taninos y saponinas [125]. Diversos estudios reportan que algunos de estos componentes tienen efectos analgésicos de tipo opioide [130, 132,133]. Asimismo, se ha demostrado que los fármacos del tipo opioide, los cuales actúan principalmente a nivel central, inhiben ambas fases en la prueba de la formalina, mientras que los fármacos, como la aspirina, hidrocortisona y dexametazona, los cuales actúan principalmente a nivel periférico, sólo inhiben la segunda fase. La presencia de sustancias como los flavonoides, taninos y saponinas indica que el extracto actúa por una interacción con el sistema opioide. Además, nuestros resultados permiten sugerir que el efecto antinociceptivo de *R. officinalis* está siendo mediado a nivel central y periférico.

En lo que respecta al modelo PIFIR, la administración del extracto de romero y del tramadol generó típicos y significativos efectos antinociceptivos de manera dosis dependiente. Cabe señalar que uno de los usos de *R. officinalis* en la medicina tradicional es para tratar el dolor músculo-esquelético [117]. En la clínica, los fármacos que se utilizan generalmente para tratar este tipo de dolor son los AAINES [134]. Sin embargo, considerando que el modelo PIFIR también ha sido útil en la evaluación de sustancias que pueden ejercer su acción a través del sistema de los opioides endógenos, en este estudio se comparó el efecto de este extracto de romero con el tramadol, un fármaco analgésico que se utiliza para tratar el dolor moderado a moderadamente severo [135]. Como demuestran los resultados en este estudio y en este modelo, el efecto antinociceptivo del extracto de romero en las dosis a partir de 300 mg/Kg fue muy similar al producido por la dosis de 10 mg/Kg del tramadol. El propio tramadol, incluso en la dosis de 31.62 mg/Kg, no revirtió completamente el efecto doloroso inducido con el modelo PIFIR. Cabe hacer mención que esta dosis de tramadol fue la máxima dosis evaluada debido a que ya empezaban a manifestar efectos colaterales en las ratas. Mientras que para el caso del extracto incluso en la dosis más alta que fue la 3000 mg/Kg no se observó algún efecto adverso. Estos datos refuerzan que el uso que se le da a esta



---

---

planta en la medicina tradicional es adecuado y seguro, al menos en su administración aguda.

En este modelo el efecto antinociceptivo producido por el extracto etanólico de romero, a diferencia del tramadol, no se revertió por el pretratamiento de naloxona. El mecanismo de acción del tramadol no ha sido totalmente dilucidado, sin embargo se ha establecido que actúa a través de la modulación de sistemas de monoaminas, noradrenalina y serotonina, y del GABA [136]. Además, se ha descrito una acción parcial a través de los receptores  $\mu$  a opioides [137]. En nuestros resultados se comprobó la participación parcial del sistema opioide en el efecto del tramadol, pero no así para el caso del extracto de romero, como se esperaba. Lo anterior sugiere que en el efecto antinociceptivo del romero están involucrados más de un sistema neurotransmisor o neuromodulador y que esto dependerá del tipo de dolor inducido.

En cuanto a la combinación del tramadol con el extracto de *R. officinalis* observamos que dicha combinación produce un ligero incremento en el efecto antinociceptivo en comparación con el producido por la administración individual; aunque este no fue muy significativo en cuanto a un aumento del efecto máximo, si se observa que hay un corrimiento en la llegada a este efecto máximo de aproximadamente 30 min. Lo anterior nos resulta interesante, pues se podría llegar a una terapia combinada que facilite el inicio del efecto y que disminuya las dosis que pueden producir efectos adversos, mejorando así la efectividad de los fármacos.

Estos datos nos permiten obtener un cernimiento preliminar de la eficacia y potencia del efecto analgésico del extracto de *R. officinalis*, además de permitimos reafirmar que el uso tradicional que se le da a esta planta es adecuado y que considerando que incluso a la dosis de 3000 mg/Kg no se observan efectos adversos en las ratas, se podría sugerir que al no alcanzar estas dosis en humanos su uso puede ser en cierto grado seguro. Sin embargo, habrá que determinar las  $DT_{50}$  y  $DL_{50}$  tanto en forma aguda como crónica, así como los análisis correspondientes para poder tener las medidas adecuadas de su perfil farmacológico y toxicológico.

---

---

## 8. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio permiten presentar un cernimiento preliminar de la eficacia y potencia antinociceptiva que posee el extracto de *R. officinalis* en situaciones de dolor visceral, inflamatorio y dolor agudo e inflamatorio de tipo artritis gotoso. Pues encontramos que el efecto antinociceptivo producido por el extracto de *R. officinalis* se presentó en los tres modelos de dolor en los que se evaluó, dos modelos en ratones: la prueba de la formalina y el modelo del estiramiento abdominal y un modelo en ratas: el modelo PIFIR.

El efecto antinociceptivo producido por el extracto de *R. officinalis* en el modelo del estiramiento abdominal y la prueba de la formalina está mediado por el sistema opioide. No así en la nocicepción inducida en el modelo de dolor tipo artritis gotosa (PIFIR).

La comparación de los efectos del extracto y los producidos por el tramadol, establece la importancia y eficacia antinociceptiva del extracto, siendo muy favorable y comparable con el efecto producido por dosis mínimas como 3 y 10 mg/Kg de tramadol en ratones y ratas, respectivamente.

La combinación del extracto de *R. officinalis* y el tramadol produjo un mejor efecto que en administración individual, reforzando la importancia de la combinación de terapias para aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos de los fármacos.

Los resultados presentados en éste trabajo de tesis proveen un soporte científico al uso de *R. officinalis* en la medicina tradicional como un remedio para el alivio del dolor y la inflamación.

---

---

## 9. PERSPECTIVAS

El presente cernimiento farmacológico muestra los efectos antinociceptivos del extracto de *Rosmarinus officinalis* L y permite sugerir estudios futuros que conlleven a aislar fracciones y/o compuestos puros que quizás sean de utilidad en la terapéutica. Los estudios a proponer son:

- ❖ Fitoquímica de *Rosmarinus officinalis* L. (romero)
- ❖ Fraccionamiento biodirigido
- ❖ Caracterización e identificación de compuestos activos
- ❖ Estudios de toxicidad aguda y crónica
- ❖ Búsqueda de mecanismos de acción en el efecto antinociceptivo
- ❖ Búsqueda de otras actividades farmacológicas

---

---

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gerard J.T, Nicholas P. Principios de Anatomía y Fisiología. Sexta edición. Anagnostakos. Ed. Harla. México. 1993, pp. 382-400.
2. Tortora J., Petti K. Principles of human anatomy. John Wiley & Sons. 2002, p.p. 499-514, 544.
3. Martini F.H., Timmons M.J. Human Anatomy. Prentice Hall. New Jersey. 1995, p.p. 328-329
4. Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. Décima edición. Mc Graw Hill Interamericana. México. 2001, p.p.621-627, 660-680
5. [www.fisiología\\_sensorial.com/sensibilidad\\_somatoestésica/tema\\_v.htm](http://www.fisiología_sensorial.com/sensibilidad_somatoestésica/tema_v.htm)
6. <http://www.viguera.com/maestria/course/viewnolog.php>
7. [http://www.prodigyweb.net.mx/galaxis/narcoticos\\_dolor\\_PO.htm](http://www.prodigyweb.net.mx/galaxis/narcoticos_dolor_PO.htm)
8. Loeser J.D. y Melzack R. Pain: an overview. Lancet.1999; 353(8): 1607-1609.
9. Core Curriculum for Professional Education in Pain. Fields HL (ed). Seattle: IASP Press, 1995: 1-8.
10. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
11. Feria M. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona MCR 1995: 27-40
12. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. En: Fields HL, liebeskind JC (eds). Pharmacological approaches to issues. Progress in pain research and management, Vol 1. Seattle: IASP Press, 1994: 173-187.
13. Petersen-Zeitz KR. Basbaum A. second messengers, the substantia gelatinosa and injury-induced persistent pain. Pain 1999; S6: S5-S12.
14. Dickenson AH. 1996. Pharmacology of pain transmission and control. Refresher course syllabus, IASP press: 113-121.
15. Dubner R y Ren K. Endogenous mechanisms of sensory modulation. Pain 1999; S6: S45-S53.

16. Alvares D y Fitzgerald M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurons during development and following peripheral axotomy. *PAIN* 1999; S6: S71-S85.
17. Hyman SE y Cassem NH. Dolor. En: *Neurología*. Editora Científica Médica Latinoamericana. 1995
18. Wolf CJ y Mannion. Neurophatic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999; 353 (5): 1959-1964.
19. Levine JD, Taiwo YO, Collins SD y Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neuron terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature*. 1986; 323: 158-160.
20. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*. 1993; 46: 1-9.
21. Armstrong D, Dry RML, Keele CA y Markham JW. Observations on chemical excitant of cutaneous pain in man. *J Physiol (London)*. 1953; 120: 326-351.
22. Turk DC y Okifuji A. Assessment of patients' reporting of pain: an integrated perspective. *Lancet*. 1999; 353 (8): 1784-1788.
23. Hyman SE y Cassem NH. Dolor. En: *Neurología*. Editora Científica Médica Latinoamericana. 1999
24. Levine JD, Fields HL y Basbaum. Peptides and primary afferent nociceptor. *J Neurosci*. 1993; 13: 2273-2286.
25. Gammon CHM, Allen AC y Morell. Bradykinin stimulates phosphoinositide hydrolysis and mobilization of arachidonic acid in dorsal root ganglion neurons. *J Neurochem*. 1989; 53: 95-101.
26. Davis AJ y Perkins MN. Induction of B1 receptors in vivo in a model of persistent inflammatory mechanical hyperalgesia in the rat. *Neuropharmacol*. 1994; 33: 127-133
27. Lembeck F, Griesbacher T, Eckhardt M, Henke S, Breipohl G y Knolle J. New, long-acting, potent bradykinin antagonists. *Br J Pharmacol*. 1991; 102: 297-304.
28. Wirth K, Hock FJ, Albus U, Linz W, Alpermann HG, Anagnostopoulos H, Henke St, Breipohl G, Köning W, Knolle J y Schölkens. HOE 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist in vivo studies. *Br J Pharmacol*. 1991; 102: 774-777
29. Dray A, Bettaney J, Forster P y Perkins MN. Activation of a bradykinin receptor in peripheral nerve and spinal cord in the neonatal rat in vitro. *Br J Pharmacol*. 1988; 95: 1008-101

30. MacEaechern AE, Shelton ER, Bhakta S, Obermolte R, Bach CH, Zuppan P, Fujisaki J, Aldrich RW y Jarnagin K. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 7724-7728
31. Richardson BP y Engle G. The pharmacology and function of 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Trends Neurosci*. 1986; 9: 424-428
32. Giordano J y Dyché J. Differential analgesic actions of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the mouse. *Neuropharmacology*. 1989; 28: 423-427
33. Giordano DW, Tomlinson A y Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol*. 1998; 21; 355(2-3): 211-217.
34. Sicuteri F, Franciullacci M, Franchi G y Del Bianco PL. Serotonin-bradykinin potentiation on the pain receptors in man. *Life Sci*. 1965; 4: 309-316.
35. Fozard JR. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacol*. 1984; 23: 1472-1478.
36. Simone DA, Alrejo M y LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin (allokinesis) produced by intercutaneous injection of histamine. *Somatosensory and Motor Res*. 1991; 8: 271-279.
37. Blandizzi C, Colucci R, Tognetti M, De paolis B y Del Tacca M. H<sub>3</sub> receptor-mediated inhibition of intestinal acetylcholine release: pharmacological characterization of signal transduction pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2001; 363: 193-202
38. Harvey RA y Champe PC. Autacoids and autacoid antagonists. En *Pharmacology. International*. JB Lippincott Company. 1992, p.p. 379-396
39. Rang HP, Dale MM, Ritter JM y Gardner P. Local hormones, inflammation and allergy. En *Pharmacology. International* Chucchill Livingstone. 1995, p.p. 214-245.
40. Tani E, Shiosaka S, Sato M, Ishikawa T y Tohyama M. Histamine acts directly on calcitonin gene-related peptide-and substance P-containing trigeminal ganglion neurons as assessed by calcium influx and immunocytochemistry. *Neurosci Lett*. 1990; 115: 171-176.
41. Vadder H y Otten U. Biosynthesis and release of tachykinins from rat sensory neurons in culture. *J. Neurosci Res*. 1991; 30: 288-299.
42. Falus A y Meretey K. Histamine: An early messenger in inflammatory and immune reactions. *Immunology Today*. 1992; 13: 154-156

43. Campbell WB y Halushka PV. Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and Platelet-activating factor. En Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> ed, International Ed McGraw Hill. 1996, p.p. 601-615
44. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature. New Biol.* 1971; 231: 232-234.
45. Taiwo YO y Levine JD. Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine. *Neuroscience.* 1990; 39: 757-762
46. Doak GJ y Sawynok J. Complex role of peripheral adenosine in the genesis of the response to subcutaneous formalin in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1995; 281: 311-318.
47. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol.* 1998; 347 (1): 1-11.
48. Kuehl FA y Egan RW. Prostaglandins, arachidonic acid and inflammation. *Science.* 1980; 210: 978-989.
49. Taiwo YO, Goetzl EJ y Levine JD. Hyperalgesia onset latency suggests a hierarchy of action. *Brain Res.* 1987; 423: 333-337.
50. Levine JD y Taiwo YO. Inflammatory pain. En: *Textbook of pain* by Wall PD and Melzack R, 3<sup>th</sup> ed. International Churchill Livingstone. 1994, p.p. 45-56.
51. Sato J y Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science.* 1991; 25: 1608-1610.
52. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of septic shock syndrome. *J Infect Dis.* 1991; 163: 1177-1184
53. Streiter RM, Kunkel SL, Showell HJ, Remick DG, Phan SH, Ward PA y Marks RM. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF- $\alpha$ , LPA, and IL-1. *Science.* 1989; 243: 1467-1469
54. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJC, Orencole SF, Lonnemann G, Cannon JG y Libby P. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol.* 1987; 139: 1902-1910
55. Van Damme J, Opdenakker G, Simpson RJ, Rubira MR, Cayphas S, Vink A, Billiau A y Van Snick J. Identification of the human 26 kD protein; interferon  $\beta$ 2 (INF- $\beta$ 2), as a B cell hybridoma/plasmacytoma growth factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med.* 1987; 165: 914-919

56. Griffiths RJ, Pettipher ER, Koch K, Farrel CA, Breslow R, Conklyn MJ, Smith MA, Hackman BC, Wimberly DJ, Milici AJ, Scmapoli DN, Cheng JB, Pillar JS, Pazoles CJ, Doherty NS, Elvin LS, Reiter LA, Biggars MS, Falkner FC, Mitchell DY, Listosn TE y Showell HJ. Leucotriene B4 plays a critical role in the progression of collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 517-521.
57. Martin HA, Basbaum AI, Kwiat GC, Goetzl EJ y Levine JD. Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanoreceptors in the hairy skin of rat hindlimbs. *Neurosci*. 1987; 22: 651-659.
58. Huettner JE. Glutamate receptor channels in rat DRG neurons: Activation by kainite and quisqualate and blockade of desensitization by Con A. *Neurosci*. 1990; 5: 255-266.
59. Young AB y Fagg GE. Excitatory amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches. *TIPS*. 1990; 11: 126-134.
60. Yañez AM, Peleteiro-Ramos R, Canba MA y Yaksh TL. Farmacología de la facilitación espinal: bases de la analgesia preventiva. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1998; 45 (1): 17-23.
61. Moncada S, Palmer RM y Higos EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 109-142
62. Granados-Soto V, Flores Murrieta FJ, Castañeda-Hernández G y López-Muñoz FJ. Evidence for the involvement of the nitric oxide-cGMP in the analgesic effect of ketorolac. *Eur J Pharmacol*. 1995; 277: 281-284
63. Islas-Cadena M, Aguirre Bañuelos P y Granados-Soto V. Evidence fo the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive effect of nimesulide. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999; 42 (2): 87-92.
64. Aguirre-Bañuelos P y Granados-Soto V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test. *Eur J Pharmacol*. 2000; 395 (1): 9-13.
65. Aley KO, McCarter G y Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci*. 1998; 18 (17): 7008-7014.
66. Duarte IDG, Lorenzetti B y Ferreira SH. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol*. 1990; 1986: 289-293
67. Lim RK. Possible mechanisms. *Anesthesiology*. 1967; 28: 106-110.
68. Katzung B, *Farmacología Básica y Clínica*. 8ª ed. México. El Manual Moderno. 2002, p.p. 405-435, 453-478.



- 
- 
69. Rang, HP, Ritter JM y Dale MM. Farmacología. 4a ed. Madrid. Harcourt. 1999, p.p. 621-655, 678-695.
  70. Aldrete JA. Manual clínico del dolor. 2ª edición. JGH editores. México D.F. 2000
  71. [http://www.azfarmacia.com/dolor\\_modulo2/contenido/contenido23.html](http://www.azfarmacia.com/dolor_modulo2/contenido/contenido23.html)
  72. Satoh M y Minami M. Molecular pharmacology of opioid receptors. *Pharmacol Ther.* 1995; 68: 343-364
  73. Dickinson AH. Where and How do opiates act. *Progress in pain research management.* 1994, Vol 2. p.p. 5525-5552
  74. Reisine T y Pasternak G. Opioid analgesic and antagonists. En: Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 9<sup>th</sup> ed, International Ed. McGraw Hill. 1996, p.p. 521
  75. Abbot FV, Hong Y y Blier P. Activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology.* 1996; 35: 99-110.
  76. [http://revista.sedolor.es/pdf/2002\\_07\\_05.pdf](http://revista.sedolor.es/pdf/2002_07_05.pdf)
  77. Ortega A, Roca A y Micó JA. Animal models of pain. A critical view. *Rev Soc Esp Dolor.* 2002; 9: 447-453.
  78. González-Darder JM. Animal Pain Models and Ethical issues regarding animal experimentation. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 313-318.
  79. González-Darder JM. Valor predictivo de los modelos experimentales de dolor crónico, En Carlos S y Baos JE (eds): *El Tratamiento del Dolor: del Laboratorio a la Clínica.* Doyma, Barcelona. 1994; 29-36
  80. International Association of the Study of Pain. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16: 109-110
  81. Wall PD. Editorial : Vigilance in defense of animal welfare. *Pain* 1993; 54: 239.
  82. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet.* 1999; 353 (8): 1610-1615
  83. Hammond DL. Interference of pain and its modulation from simple behaviors. In *Issues in Pain Measurement*, edited by CR Chapman y JD Loeser. Raven Press, New York. 1989, p.p. 69-91.
  84. D'Amour FE y Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 72: 74-79.

85. Luttinger D. Determination of antinociceptive efficacy of drugs in mice using different water temperatures in a tail immersion test. *J. Pharmacol Methods*. 13: 351-357.
86. Hardy JD, Jacobs I y Meixner MD. Thresholds of pain and reflex contractions as related to noxious stimulation. *J Appl Physiol*. 1953; 12: 725-739
87. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C y Joris J. A new and sensitive methods for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32: 77-88.
88. Yanagisawa M, Murakoshi T, Tamani S y Otsuka M. Tail pinch method in vitro and the effects of some antinociceptive compounds. *Eur J Pharmacol*. 1984; 106: 231-329.
89. Kerr DIB, Haugen FP y Melzack R. Responses evoked in the brain stem by tooth stimulation. *J. Physiol* 1955; 183: 253-258.
90. Siegmund E, Cadmus R y Lu G. A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1957; 95: 729-731.
91. Ness TJ y Gebhart GF. Colonrectal distension as a noxious visceral stimulus: Physiologic and pharmacologic characterization of pseudodffective reflexes in the rat. *Brain Res*. 1988; 450: 153-169.
92. Vyklicky L. Methods of testing pain mechanisms in animals. En Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone. Edinburgo. 1984, p.p. 178-185.
93. Takagi H, Inukai T y Nakama M. A modification of Haffner's method for testing analgesics. *Jpn J Pharmacol*. 1966; 16: 287-294
94. Bonnry KA y Peterson KE. A modification of the jump-flinch technique for measuring pain sensitivity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1975; 3: 47-55
95. Crocker AD y Russel RW. The up-and-down method for the determination of nociceptive thresholds in rats. *Pharmacol Physiol Behav*. 1984; 21: 133-136.
96. Levine JD, Feldmesser M, Tecott L, Gordon NC y Izdebski K. Pain induced vocalization in the rat and its modification by pharmacological agents. *Brain Res*. 1984; 296: 121-127.
97. Dubuisson D, Dennis SG. The formaline test: a quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 1977; 4: 161-174
98. Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, et al. The formaline test: an evaluation of the model. *Pain* 1992; 51: 5-17.

99. Baumgartner WA, Beck FWJ, Lorber A, Pearson CM y Whitehouse MW. Ajuvant disease in rats: biochemical criteria for distinguishing several phases of inflammation and arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1974; 145: 625-630.
100. Calvino B, Crepon-Bernard MO y LeBars D. Parallel clinical and behavioral studies of adjuvant-induced arthritis in the rat: Possible relationship with "chronic pain". *Behav Brain Res*. 1987; 649: 1-18.
101. López Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda-Hernández G y Villareal JE. A new model to assess analgesic activity: "Pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR)". *Drug Dev Res*. 1993; 28: 169-172.
102. Faires JS y McCarty DJ. Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. *Lancet*. 1962; 2: 682-686
103. López Muñoz FJ. Análisis de algunos factores que determinan la farmacodinamia de agents analgésicos. Tesis para obtener el grado de Maestro en ciencias. CINVESTAV-IPN. México.
104. Guerne PA. Mechanisms of microcrystalline inflammation. *Rev Prat*. 1994; 44 (2): 161-166.
105. Miller VE, Rogers K y Muirden KD. Detection of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in the rheumatoid osteoarthritic cartilage-pannus junction by immunohistochemical methods. *Reumatol Int*. 1993; 13(2): 77-82.
106. Taddel-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA y Romero-Téllez MB. Aceptación y uso de herbolaria en medicina familiar. *Salud Pública Mex* 1999; 41:216-220.
107. Argueta Villamar, Arturo. Atlas de las plantas medicinales tradicionales mexicanas. Instituto Indigenista. México. 1994
108. Font Quer, Pio. Plantas medicinales. El Dioscórides renovado. Labor. 1979
109. Lehner, Ernst y Johanna. Folklore and medicinal plants. Tudor. 1973
110. Linares, Edelmira y Robert Bye. Selección de plantas medicinales de México. Limusa. México. 1990
111. Lewis W.H. Medical Botany Plantas Affecting Man's Health. John Wiley. Nueva York. 1977
112. Martínez, Maximino. Las plantas medicinales de México. Botas. México. 1959
113. Romo de Vivar, Alfonso. Productos naturales de la flora mexicana. Editorial Limusa. México. 1985

- 
- 
114. Rzedowski, Jerzy y Graciela Calderón de Rzedowski. Flora fanerogámica del Valle de México. CECSA. México. 1979
  115. Bayley Hyde, Liberty. Hostorium Staff. Hortus third. Macmillan. Publishing Co. New York. 1976, p.p. 1177
  116. Font Quer, P. Diccionario de Botánica. Barcelona. Ed Labos. 1973.
  117. Al-Sereti MRm Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its therapeutic potentials. Indian J Exp Biol. 1999; 37:124-130.
  118. Panizzi L, Flamini G, Cioni PL, Morelli I. Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediteranean Lamiaceae. J. Ethnopharmacol. 1993; 39: 167-170.
  119. Hal-Hader AA, Hasan ZA y Aqel MB. Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*. J Ethnopharmacol.1994; 43: 217-221
  120. Haloui M, Loudec L, Michel J-B y Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. J. Ethnopharmacol. 2000; 71: 465-472.
  121. Sant'Ana LS, Mancini-Filho J. Antioxidant action of rosemary extract (*Rosmarinus officinalis* L.) in "Pacu" (*Piaractus mesopotamicus* Holmberg) filets. Rev Bras Planta Medica. 1999; 2: 27-31.
  122. Bicchi C, Binello A, Rubiolo P. Determination of phenolic diterpene antioxidants in Rosemary with diferent methods of extraction and análisis. Phytochem Anal. 2000; 11: 236-242.
  123. Fahim FA, Esmat AY, Fadel HM, Hassan KFS. Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L on experimental hepatotoxicity and mutagenesis. Int J Food Sci Nutr .1999; 50:413-427.
  124. Hoefler, C. et al., Biruniya. 1986; 2 (2): 79
  125. Hosseinzadeh H y Nourbakhsh M. Effect of *Rosmarinus officinalis* L. aerial parts extract on morphine withdrawal syndrome in mice. Phytother Res. 2003; 17: 938-941.
  126. Rowland M, Toser TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications, 2<sup>nd</sup> ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1989; 115-118.
  127. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet 1999; 353(9170):2145-8.

- 
- 
128. Coderre, T.J., Melzack, R. The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception alter formalin-induced tissue injury. *Journal of Neuroscience*. 1992; 12, 3665-3670.
  129. Abbadie, C., Taylor, B.K., Peterson, M.A., Basbaum, A.I. Differential contribution of the two phases of the formalin test to the pattern of *c-fos* expression in the rat spinal cord: studies with remifentanyl and lidocaine. *Pain*. 1997; 69, 101-110.
  130. Capasso A, Picacente S, Pizza C, De-Tommasi N, Jativa C, Sorrentino L. Isoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* reduce morphine withdrawal in guinea pig isolated ileum. *Planta Med*. 1997; 63: 326-328.
  131. Dzoljic ED, Kaplan CD, Dzoljic MR. Effect of ibogaine on naloxone precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1998; 294: 64-70.
  132. Lewin G, Le-Menex Rolland Y, Renouard A, Giesen-Crouse E. Akuammine and dihydroakuammine, two indolomonoterpene alkaloids displaying affinity for opioid receptors. *J Nat Prod*. 1992; 55: 380-384.
  133. Thirugnanasambantham P, Ramachandran S, Kameswaran L. Analgesic activity of certain flavone derivatives: a structure-activity study. *J Ethnopharmacol*. 1990; 28: 207-214.
  134. Insel PA. Analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos antigotosos. En: Hardman J.G., Limbird L.E., eds. *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Vol. 1. México; Mc Graw-Hill Interamericana, 1996: 682-683.
  135. Rojas-Corralles MO, Berrocoso E y Mico JA. Role of 5-HT1A and 5 HT1B receptors in the antinociceptive effect of tramadol. *Eur J Pharmacol*. 2005; 511:21-26.
  136. Hara K, Minami K y Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1400-1405.
  137. Koga A, Fujita T, Totoki T y Kumamoto E. Tramadol produces outward currents by activating mu-opioid receptors in adult rat substantia gelatinosa neurons. *Br J Pharmacol*. 2005; 145: 602-607.



# LA SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS A. C.

Extiende el presente reconocimiento a:

***PEÑA FAJARDO EI***

Por su participación con la ponencia:

***“ EFECTO ANTINOCICEPTIVO DE ROSMARINUS OFFICINALIS L.  
(LAMIACEAE) EN RATÓN “***

Durante el XLVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas celebrado del 4 al 8 de Septiembre de 2005 en la ciudad de Guadalajara, Jalisco.

**Dra. Luisa L. Rocha**  
Presidenta

**Dra. Carolina Escobar**  
Secretaria



EL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Otorga la presente

## **CONSTANCIA**

*Erika Iraíz Peña Fajardo*

Por su participación en el

### **4<sup>TO</sup>. CONCURSO DE CARTELES**

que se llevó a cabo del 3 al 5 de Octubre del 2005

Con el Cartel titulado:

Estudio del efecto antinociceptivo de  
*Rosmarinus officinalis* L. (LAMIACEAE) en  
un modelo experimental en ratas



Dra. Blanca E. Vargas Terrez  
Directora de Enseñanza

México, D. F., a 26 de Septiembre de 2005.

Dra. Ma. Eva González Trujado.  
Instituto Nacional de Psiquiatría  
" Ramón de la Fuente Muñiz "  
Presente.

Estimada Dra. González:

Nos dirigimos a usted con el fin de comunicarle que su trabajo titulado:


" Detección y comparación del efecto antinociceptivo de Rosmarinus Officinalis L. (romero) en el Modelo PIFIR "

Ha sido revisado y aceptado por el Comité Editorial.

Su trabajo será publicado en el Vol. 29 No. 2 ( Marzo-Abril ) 2006 de la *Revista Mexicana de Anestesiología*.

Agradeciendo su preferencia por nuestra revista, deseamos que persista en su afán de investigación.

Atentamente,

  
Dr. Raúl Carrillo Esper.  
Director Médico Editorial  
Revista Mexicana de Anestesiología.