



Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**“Evaluación del efecto antinociceptivo de la combinación de  
vitaminas del complejo B con extracto de *Rhodiola rosea*.”**

**Tesis**

Para obtener el Título de  
**Químico Farmacéutico Biólogo**

Presenta:

**Juan Eduardo Rivera Rodríguez**

Director: Dra. Myrna Déciga Campos

Asesor: M. en F. Idalia Leticia Flores Gómez.



México, D.F.

Mayo 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR PRESENTE.

Comunico a usted que el alumno RIVERA RODRÍGUEZ JUAN EDUARDO con número de cuenta 302216066 de la carrera de Q. F. B., se le ha fijado el día 13 del mes de Junio de 2011 a las 09:00 hrs., para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

- PRESIDENTE Q.F.I. ESTELA VALENCIA PLATA
VOCAL\* DRA. MYRNA DÉCIGA CAMPOS
SECRETARIO M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ
SUPLENTE M. en F. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ
SUPLENTE DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO

Handwritten signatures of the jury members on horizontal lines.

El título de la tesis que se presenta es: "Evaluación del efecto antiinociceptivo de la combinación de vitaminas del complejo B con extracto de Rhodiola rosea."

Opción de titulación: Tesis Experimental

Stamp: ATENTAMENTE "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" México, D.F. a, 09 de Mayo de 2011. ZARAGOZA DIRECCION DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ DIRECTOR

RECIBI:

OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES Y DE GRADO

Vo.Bo.

Handwritten signature and stamp of Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez, Jefa de la Carrera de Q.F.B.

Este trabajo se desarrolló bajo la asesoría de la

**Dra. Myrna Déciga Campos,**

Profesor Titular C de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

El presente trabajo fue apoyado por la **Secretaría de Investigación y Posgrado del IPN** en el proyecto “Evaluación del efecto antinociceptivo del extracto de *Rhodiola rosea* individual y en combinación de vitaminas del complejo B” clave SIP: 20110653.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



OTORGA LA PRESENTE

# CONSTANCIA

62

A

Montiel Ruiz Rosa Mariana, Rivera Rodríguez Juan Eduardo, Déciga Campos Myrna

Por su destacada participación con el trabajo

***“Interacción antinociceptiva del extracto etanólico de Rhodiola rosea y tiamina”***

En el marco del IX Congreso de Investigación en Medicina de la Escuela Superior de Medicina, celebrado del 9 al 11 de Marzo de 2011

**“La Técnica al Servicio de la Patria”**

  
**DRA. ROSA AMALIA BOBADILLA LUGO**  
**DIRECTORA DE LA ESCUELA**



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

Parte del presente trabajo se presento el IX Congreso de Investigación de Medicina de la Escuela Superior de Medicina celebrado del 9 al 11 de Marzo de 2011, con el título “Interacción antinociceptiva del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* y tiamina”.

## **AGRADECIMIENTOS.**

### ***A mi directora de tesis.***

Dra. Myrna Déciga Campos, por la confianza que deposito en mí y haberme permitido ser parte de su maravilloso equipo de trabajo, por el tiempo que dedico a este proyecto ya que sus comentarios y sugerencias fueron parte vital para llevarlo a cabo. También le agradezco la dedicación y apoyo incondicional que siempre me ha brindado. Gracias.

### ***A mi asesora de tesis.***

M. en F. Idalia Leticia Flores Gómez, le agradezco el haber confiado en mí y abrirme las puertas cuando más lo necesitaba, por que sin su ayuda este proyecto no se hubiera llevado a cabo, por sus comentarios y aportaciones a lo largo de este proyecto ya que ayudaron a enriquecerlo.

### ***A mis sinodales.***

Q.F.I. Estela Valencia Plata, M. en F. Ma. Martha Ugalde Hernández, Dra. Leticia Cruz Antonio, por el tiempo que dedicaron a la revisión de este trabajo, por sus críticas y atinadas sugerencias que ayudaron a mejorarlo y por compartirme sus valiosos conocimientos.

## **DEDICATORIAS.**

### ***A mis padres.***

Ma. Elena Rodríguez Godínez y Juan Rivera, por ayudarme siempre en las buenas y en las malas, por cachetear mi orgullo para salir siempre adelante y valerme por mi mismo, por su invaluable cariño y comprensión; también agradezco a Dios por que vean realizado este sueño, que no solo es mío sino de nosotros, en las buenas y en las malas siempre juntos. Los amo.

### ***A mis hermanas.***

Este trabajo también es suyo mis queridas hermanitas por que sin su cariño, apoyo moral y sus palabras de aliento no lo hubiera logrado y les agradezco el que siempre he podido contar con ustedes en todo momento de mi vida. Gracias.

### ***A mis tíos y primos***

Porque son parte de mi vida, y he recibido de ustedes cariño, consejos y regaños cuando ha sido necesario, además de pasar grandes e invaluable momentos con ustedes, y algo que es excepcional su incondicional apoyo.

### ***A Anita.***

Te agradezco tu comprensión, cariño y amor que me has brindado, porque en ti siempre encuentro el apoyo que necesito, por compartir conmigo alegrías y tristezas y ser la persona a la cual deposito toda mi confianza, por ser la fuerza que me impulsa a salir adelante y agradezco a Dios por ponerme en tu camino y el que me haya permitido ser parte de tu vida.

---



---

**ÍNDICE GENERAL**

<b>Índice de figuras</b> .....	i
<b>Índice de tablas</b> .....	iii
<b>Abreviaturas</b> .....	iv
<b>I. Introducción</b> .....	1
<b>II. Fundamento teórico</b> .....	2
A. Nocicepción .....	2
1. Proceso nociceptivo .....	3
a. Transducción.....	3
1) Nociceptor .....	3
a) Activación bioquímica del nociceptor .....	4
b. Transmisión.....	6
1) Ganglio dorsal de la médula espinal .....	7
2) Asta dorsal de la médula espinal .....	7
3) Vías ascendentes de la nocicepción .....	11
4) Sistema supra-espinal.....	13
c. Modulación.....	14
d. Percepción.....	18
2. Dolor .....	19
a. Clasificación del dolor.....	20
B. Fármacos antinociceptivos.....	24
1. Fármacos Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).....	25
a. Acciones farmacológicas de los AINE's .....	26
1) Acción antinociceptiva.....	26
2) Acción antiinflamatoria .....	27
b. Reacciones adversas .....	28
2. Fármacos analgésicos opioides .....	28
a. Clasificación .....	29
b. Mecanismo de acción .....	30
1) Péptidos opioides endógenos .....	31



---

2) Receptores opioides.....	31
c. Reacciones adversas.....	32
3. Combinación de analgésicos para contrarrestar la nocicepción.....	32
a. Opioides-AINE´s.....	33
4. Fármacos adyuvantes para contrarrestar la nocicepción.....	34
a. Anticonvulsivos.....	34
b. Antidepresivos.....	35
c. Corticoides.....	36
d. Antihistamínico.....	37
e. Caféina en combinación con AINE´s.....	38
5. Vitaminas del complejo B.....	38
1) Tiamina.....	39
a) Características químicas.....	39
b) Funciones biológicas.....	40
c) Características farmacocinéticas.....	41
d) Aplicaciones terapéuticas.....	41
2) Riboflavina.....	42
a) Característica químicas.....	42
b) Funciones biológicas.....	43
c) Características farmacocinéticas.....	43
3) Piridoxina.....	44
a) Característica químicas.....	44
b) Funciones biológicas.....	45
c) Características farmacocinéticas.....	45
d) Reacciones adversas.....	45
e) Aplicaciones terapéuticas.....	46
4) Cianocobalamina.....	46
a) Características químicas.....	46
b) Funciones biológicas.....	47
c) Aplicaciones terapéuticas.....	48

---

5) Acción de las vitamina del complejo B en el proceso nociceptivo .....	48
6. <i>Rhodiola Rosea</i> .....	51
a. Clasificación científica.....	51
b. Descripción .....	51
c. Propiedades químicas.....	52
d. Propiedades farmacológicas .....	52
e. Toxicidad, contraindicaciones y efectos adversos.....	56
C. Evaluación de las interacciones farmacológicas .....	57
1. Análisis de las interacciones.....	58
a. El isoblograma.....	58
1) Representación gráfica del isoblograma .....	61
<b>III. Planteamiento del problema</b> .....	<b>63</b>
<b>IV. Objetivo</b> .....	<b>64</b>
A. General .....	64
B. Específico.....	64
<b>V. Hipótesis</b> .....	<b>65</b>
<b>VI. Diagrama de flujo</b> .....	<b>66</b>
<b>VII. Metodología</b> .....	<b>67</b>
A. Material.....	67
1. Material biológico .....	67
2. Fármacos y reactivos .....	67
B. Modelo experimental.....	67
1. Medición de la respuesta nociceptiva .....	67
a. Prueba de la formalina.....	68
2. Evaluación del efecto antinociceptivo.....	68
3. Evaluación del efecto antinociceptivo del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> ...	69
4. Evaluación del efecto antinociceptivo de cada una de las vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) .....	69
5. Evaluación del efecto antinociceptivo de la combinación de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ).....	69

---

6. Evaluación del efecto antinociceptivo de la combinación de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) con extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> .....	69
7. Evaluación del efecto antinociceptivo de la coadministración de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) con extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> .....	70
8. Análisis estadístico .....	72
9. Análisis isobolográfico .....	72
10. Representación gráfica de la interacción .....	74
<b>VIII. Resultados</b> .....	75
A. Conducta nociceptiva inducida con formalina.....	75
B. Efecto antinociceptivo de la administración oral del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina .....	76
C. Efecto antinociceptivo de la administración oral de cada una de las vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.....	77
D. Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.....	81
E. Análisis isobolográfico de la coadministración del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> con: vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) y la combinación de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ).....	82
F. Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de cada una de las vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) con extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina .....	83
G. Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) con extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> sobre la conducta nociceptiva con formalina.....	87
H. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> y tiamina.....	88
I. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> y piridoxina .....	89
J. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> y riboflavina.....	90

---

K. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> y cianocobalamina.....	91
L. Representación gráfica de la interacción de la administración oral de la combinación de vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ) con extracto etanólico de <i>Rhodiola rosea</i> ....	92
M. Índices de interacción de las pruebas realizadas.....	93
<b>IX. Discusión de resultados.....</b>	<b>94</b>
<b>X. Conclusiones.....</b>	<b>101</b>
<b>XI. Sugerencias.....</b>	<b>102</b>
<b>XII. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>103</b>

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Proceso fisiológico de la nocicepción .....	2
<b>Figura 2.</b> Nociceptor activado por un estímulo nocivo.....	3
<b>Figura 3.</b> Activación bioquímica del nociceptor .....	5
<b>Figura 4.</b> Transmisión de los estímulos nociceptivos a la médula espinal.....	6
<b>Figura 5.</b> Entrada de las fibras aferentes por el ganglio dorsal de la médula espinal.....	7
<b>Figura 6.</b> Fibras aferentes primarias haciendo sinapsis a través del asta dorsal de la médula espinal .....	8
<b>Figura 7.</b> Organización del sistema aferente primario.....	9
<b>Figura 8.</b> Principales vías ascendentes de la nocicepción.....	11
<b>Figura 9.</b> Sistema supra-espinal.....	14
<b>Figura 10.</b> Corteza somatosensorial componente discriminativo sensorial del dolor.....	19
<b>Figura 11.</b> Proceso inflamatorio iniciado por neurotransmisores.....	22
<b>Figura 12.</b> Estructura molecular de la tiamina .....	40
<b>Figura 13.</b> Estructura molecular del pirofosfato de tiamina .....	40
<b>Figura 14.</b> Estructura molecular de riboflavina y sus principales cofactores .....	42
<b>Figura 15.</b> Estructura molecular de la piridoxina.....	44
<b>Figura 16.</b> Estructura molecular de las formas de cianocobalamina .....	47
<b>Figura 17.</b> Esquema de un isoblograma en términos de sinergia y antagonismo .....	60
<b>Figura 18.</b> Isoblograma de la combinación de fármacos A y B.....	62
<b>Figura 19.</b> Curso temporal del efecto de formalina .....	75
<b>Figura 20.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de <i>Rhodiola rosea</i> .....	76
<b>Figura 21.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de Tiamina.....	77
<b>Figura 22.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de Riboflavina .....	78
<b>Figura 23.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de Piridoxina.....	79
<b>Figura 24.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de Cianocobalamina.....	80
<b>Figura 25.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación de vitaminas (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ).....	81
<b>Figura 26.</b> antinociceptivo de la coadministración oral de <i>Rhodiola rosea</i> -Tiamina.....	83
<b>Figura 27.</b> antinociceptivo de la coadministración oral de <i>Rhodiola rosea</i> -Riboflavina .....	84

---

<b>Figura 28.</b> Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de <i>Rhodiola rosea</i> -Piridoxina .....	85
<b>Figura 29.</b> Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de <i>Rhodiola rosea</i> -Cianocobalamina.....	86
<b>Figura 30.</b> Efecto antinociceptivo de la administración oral de <i>Rhodiola rosea</i> -combinación de vitaminas (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ).....	87
<b>Figura 31.</b> Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> y tiamina .....	88
<b>Figura 32.</b> Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> y piridoxina.....	89
<b>Figura 33.</b> Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> y riboflavina .....	90
<b>Figura 34.</b> Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> y cianocobalamina .....	91
<b>Figura 35.</b> Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> y vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ).....	92

---

---

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Receptores opioides .....	31
<b>Tabla 2.</b> Dosis para determinar la interacción de la combinación <i>Rhodiola rosea</i> -vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> ).....	70
<b>Tabla 3.</b> Dosis para determinar la interacción de la combinación <i>Rhodiola rosea</i> -tiamina .....	70
<b>Tabla 4.</b> Dosis para determinar la interacción de la combinación <i>Rhodiola rosea</i> -piridoxina .....	71
<b>Tabla 5.</b> Dosis para determinar la interacción de la combinación <i>Rhodiola rosea</i> -Cianocobalamina.....	71
<b>Tabla 6.</b> Dosis para determinar la interacción de la combinación <i>Rhodiola rosea</i> -Riboflavina .....	71
<b>Tabla 7.</b> Dosis efectivas 40 y 30 del efecto antinociceptivo del extracto de <i>Rhodiola rosea</i> y vitaminas del complejo B.....	82
<b>Tabla 8.</b> Combinaciones para el análisis isobolográfico de acuerdo a su dosis efectiva máxima.....	82
<b>Tabla 9.</b> Dosis efectivas teóricas, dosis efectivas experimentales y su índice de interacción para cada combinación.....	93

---

**Abreviaturas**

$\mu$	Receptor opioide $\mu$
$\kappa$	Receptor opioide $\kappa$
$\delta$	Receptor opioide $\delta$
5-HT	5-Hidroxitriptina
5-HT	5-Hidroxitriptamina
A <sub>1</sub>	Adenosín
A <sub>2</sub>	Fosfolipasa A <sub>2</sub>
AAS	Ácido acetilsalicílico
ABC	Área bajo la curva
ADME	Asta dorsal del a médula espinal
AINE	Analgésico antiinflamatorio no estedoidal
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de varianza
ATP	Adenosín trifosfato
B <sub>1</sub>	Tiamina
B <sub>12</sub>	Cianocobalamina
B <sub>2</sub>	Riboflavina
B <sub>6</sub>	Piridoxina
Ca <sup>2+</sup>	Ion calcio
CO <sub>2</sub>	Bióxido de carbono
COX	Ciclooxigenasa
COX-1	Ciclooxigenasa-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
DE	Dosis efectiva
DE <sub>30</sub>	Dosis efectiva 30
DE <sub>40</sub>	Dosis efectiva 40
DE <sub>50</sub>	Dosis efectiva 50
DL	Dosis letal
DL <sub>50</sub>	Dosis letal 50
e.e	Error estándar de la media
FAD	Flavin adenin dinucleótido
FMN	Flavin mononucleotido



GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
H <sub>1</sub>	Histamina
H <sub>2</sub> O	Agua
i.p.	Intraperitoneal
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
IP <sub>3</sub>	Trifosfato de inositol
K <sup>+</sup>	Ion potasio
Na <sup>+</sup>	Ion sodio
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
NC	No especifica
NMDA	N-metil-D-aspatato
No-CN	no-nociceptivas
NPY	Neuropéptido Y
p.o.	Vía oral
P2X <sub>3</sub>	Receptores dependientes de ATP
PG	Prostaglandina
PG's	Prostaglandinas
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PLA2	Fosfolipasa A2
PPSE	Potenciales post sinápticos excitatorios
RDA	Rango dinámico amplio
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SP	Sustancia P
VR1	Receptor vanilloide

## I. Introducción

El dolor es una percepción consecuente a la activación del sistema nociceptivo el cual tiene por objetivo la protección del organismo, desencadenando reacciones o comportamientos que conllevan a la disminución de posibles daños.

En la actualidad existe una variedad de analgésicos que son indicados para contrarrestar los diferentes tipos de dolor, entre los que se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), estos son un grupo de fármacos que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente; ejerciendo su acción mediante la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, la inhibición de esta enzima ocasionando reacciones adversas tales como hemorragias y úlceras digestivas. Otro grupo de fármacos que poseen gran actividad analgésica son los opioides, los cuales son derivados naturales del opio, o bien derivados sintéticos y su acción esta mediada por la activación de receptores específicos en el sistema nervioso central y periférico; aunque tienden a presentar reacciones adversas tales como dependencia física y psicológica, depresión respiratoria, náuseas y vómito por mencionar algunas. Debido a las reacciones adversas que han presentado estos analgésicos, se ha tenido la necesidad de recurrir al estudio de plantas medicinales para conocer su acción farmacológica y saber si pueden ser utilizadas en el tratamiento, y alivio de los síntomas del dolor, como es el caso de *Rhodiola rosea* la cual ha sido probada en diferentes investigaciones atribuyéndosele propiedades antiinflamatorias por lo cual puede ser utilizada para el tratamiento del dolor. Otra de las estrategias para disminuir las reacciones adversas es la utilización de coadyuvantes, los cuales ayudan a potencializar el efecto analgésico de algunos fármacos; un ejemplo de éstos son las vitaminas del complejo B las cuales aumentan considerablemente el efecto de algunos AINE's, lo cual pudiera representar un avance en el manejo del dolor.

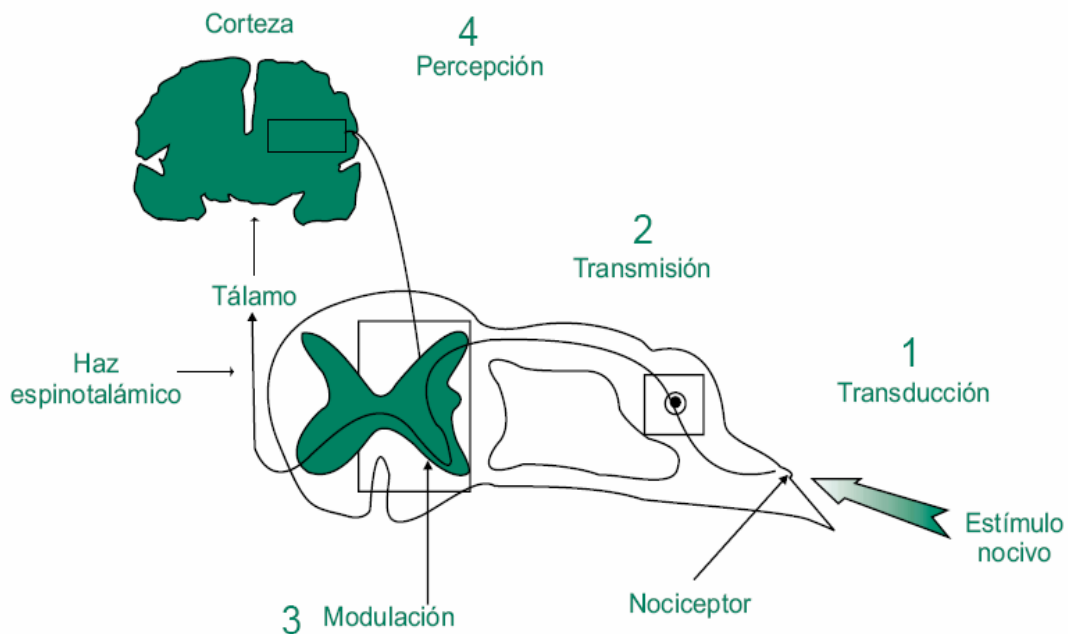
Con este proyecto se busca determinar la relación dosis-respuesta del efecto antinociceptivo así como su interacción farmacológica de la combinación del extracto de *Rhodiola rosea* con algunas vitaminas del complejo B (tiamina B<sub>1</sub>, riboflavina B<sub>2</sub>, piridoxina B<sub>6</sub>, cianocobalamina B<sub>12</sub>), con la finalidad de tener alternativas terapéuticas para el tratamiento del dolor.

## II. Fundamento teórico.

### A. Nocicepción.

La nocicepción es un mecanismo electroquímico que comprende cuatro procesos fisiológicos (figura 1):

1. Transducción: Es la conversión de los estímulos nocivos en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas.
2. Transmisión: Es la propagación de las señales eléctricas a lo largo de las vías nociceptivas.
3. Modulación: Es la alteración de las señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la médula espinal; aquí se puede inhibir o amplificar la señal sensorial.
4. Percepción: Es el proceso por el cual se integran los impulsos nociceptivos con factores cognoscitivos y emocionales para crear la experiencia subjetiva de dolor.



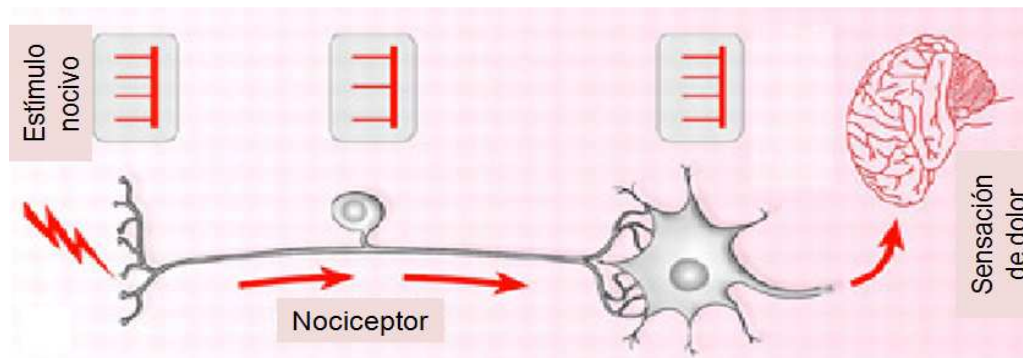
**Figura 1.** Proceso fisiológico de la nocicepción (Ducker, 2005).

Este proceso fisiológico tiene como objetivo la protección del organismo desencadenando reacciones o comportamientos (reflejos) que conllevan a la disminución de la actuación del agente causal y de los posibles daños (García et al., 2010).

## 1. Proceso nociceptivo.

### a. Transducción.

La transducción se lleva a cabo en el receptor del dolor, llamado nociceptor (figura 2), el cual no viene a ser sino la terminación periférica que activa el proceso nociceptivo para crear la sensación del dolor (Edmeads, 1983).



**Figura 2.** En estado normal, un nociceptor es activado por un estímulo nocivo, transmitiendo la información a través del sistema sensorial para crear la sensación de dolor (Goicochea y Martínez, 2006).

### 1) Nociceptor.

El nociceptor son fibras nerviosas especializadas, también conocidas como fibras aferentes primarias, que se caracterizan por tener un umbral alto a un estímulo adecuado, como un estímulo térmico (calor o frío), mecánico (presión, tacto, vibraciones, elongación de los vasos sanguíneos), químico e intensidad de luz (en la retina), estos receptores responden preferentemente a estímulos nocivos. La función primordial del nociceptor es la de poder distinguir entre un estímulo inocuo de otro potencialmente dañino. Esto se logra con un umbral alto de estimulación y la capacidad de codificar la intensidad del estímulo en una frecuencia de impulsos (Goicochea y Martínez, 2006).

A diferencia de los receptores no nociceptivos, los nociceptores no suelen adaptarse al estímulo; por lo contrario, tienden a sensibilizarse, es decir, disminuye el umbral a medida que el estímulo lesivo persiste, lo cual en parte explica el fenómeno de hiperalgesia (Goicochea y Martínez, 2006).

Otra característica es que dependiendo del lugar en el que se encuentre los nociceptores pueden ser clasificados en: exteroceptores (cerca de la superficie corporal, sensible a estímulos de presión, térmica y química); interoceptores (en los vasos sanguíneos, órganos, viscerales y sistema nervioso) y propioceptores (en músculos, tendones y articulaciones) (Goicochea y Martínez, 2006).

Se han identificado tres clases de nociceptores, que responden exclusivamente a un tipo de estímulo, ya sea mecánico, térmico o químico; de tal manera que no todos los nociceptores son polimodales. El nociceptor se clasifica de acuerdo al tipo de fibra que constituye, distinguiéndose (Boitana et al., 2010):

1) Fibras C: delgadas de 0.4-1.2  $\mu\text{m}$  de diámetro, no mielinizadas de conducción lenta (0.5-2 m/seg); representan el 70% de todos los nociceptores periféricos y transmiten información nociceptiva mecánica, térmica y química.

2) Fibras A $\delta$  : medianas de 2-6  $\mu\text{m}$  de diámetro, mielinizadas y de conducción intermedia (12-30 m/seg); representan el 10% de los nociceptores periféricos.

3) Fibras A $\beta$  : gruesas de más de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, mielinizadas y de conducción rápida (30-100 m/seg); representan el 20% de los nociceptores periféricos.

a) Activación bioquímica del nociceptor.

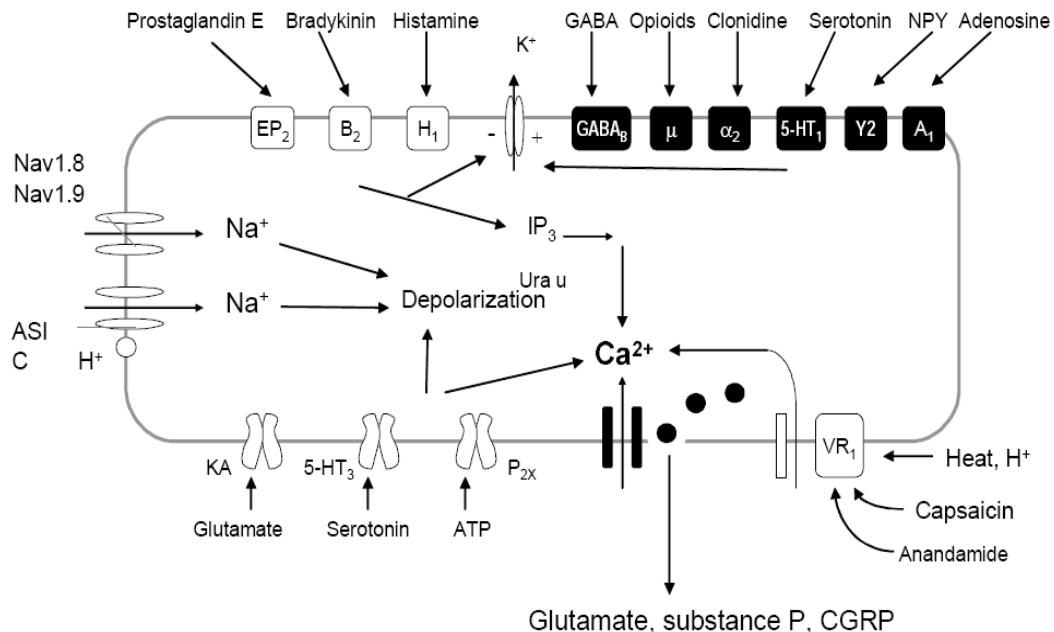
Los estímulos específicos capaces de activar el nociceptor provocan a nivel moléculo-funcional dos tipos de procesos de transducción: la activación y la modificación de la sensibilidad del receptor (Woolf y Costigan, 1999).

La activación desencadena la estimulación del receptor y la generación de un potencial de acción, mientras que la modificación en la sensibilidad puede ser en dos sentidos: disminuyendo el umbral de excitación y aumentando el número de receptores, proceso

denominado regulación hacia arriba o supra-regulación (up-regulation), o aumentando el umbral de excitación y disminuyendo el número de receptores, proceso denominado regulación hacia abajo o infra-regulación (down-regulation). (Taylor y Dawson, 2003).

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad de producir dolor en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son: iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), mediadores químicos (bradicinina, prostaglandina  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) leucotrieno  $\text{B}_4$ , prostaciclina, purinas, indolaminas, interleucinas citocinas aminoácidos, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , factor de crecimiento nervioso) y péptidos (sustancia P y gen de calcitonina CGRP) (Goicochea y Martínez, 2006).

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 (figura 3) (Delgado et al., 1991).

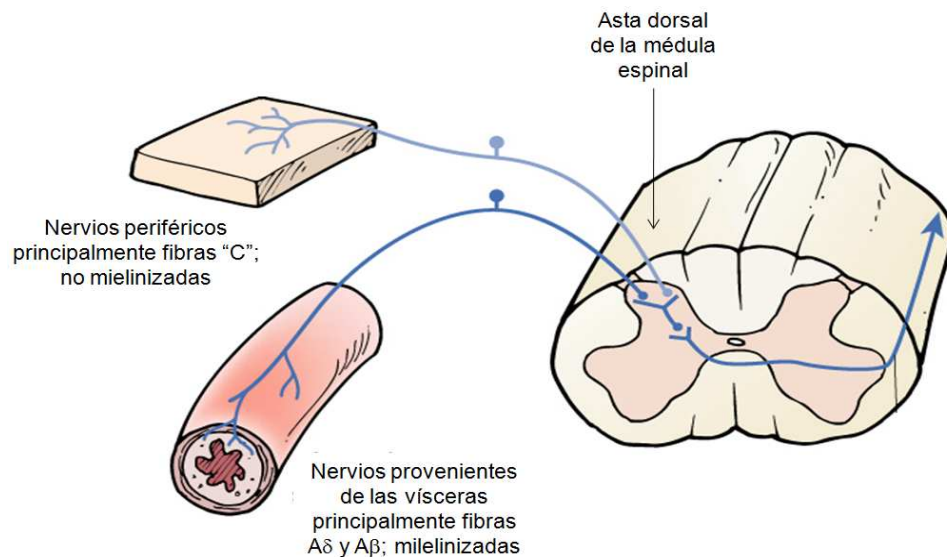


**Figura 3.** Canales iónicos y receptores para las fibras aferentes primarias. Estos incluye canales de  $\text{Na}^+$  resistentes a la tetrodotoxina  $\text{Na}_v$  1.8 y  $\text{Na}_v$  1.9; canales de  $\text{Na}^+$  sensibles al

amiloride (ASIC); receptor al kainato activado por glutamato (KA); receptores P2X<sub>3</sub> dependientes de ATP; receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3</sub> y el receptor vanilloide 1 (VR1). La activación de todos estos canales, lleva a la despolarización de los aferente primarios y al influjo de Ca<sup>2+</sup>, que da como resultado la liberación de glutamato, sustancia P (SP), y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP). Diversos productos de la inflamación, incluyendo prostaglandina, bradiquinina e histamina. Actuando mediante receptores específicos, sensibilizan al nociceptor incrementando niveles de trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>), que libera Ca<sup>2+</sup> de los depocitos intracelulares y cierra los canales de K<sup>+</sup>. Otras influencias neuroquímicas, que incluyen al ácido gama amino butírico (GABA), opioides, agonistas alfa-2 (como la clonidina), serotonina, neuropéptido Y (NPY) y adenosina, puede actuar por medio de sus respectivos receptores para incrementar la permeabilidad al K<sup>+</sup> y disminuir la excitabilidad de los nociceptores (Goicochea y Martínez, 2006).

#### b. Transmisión.

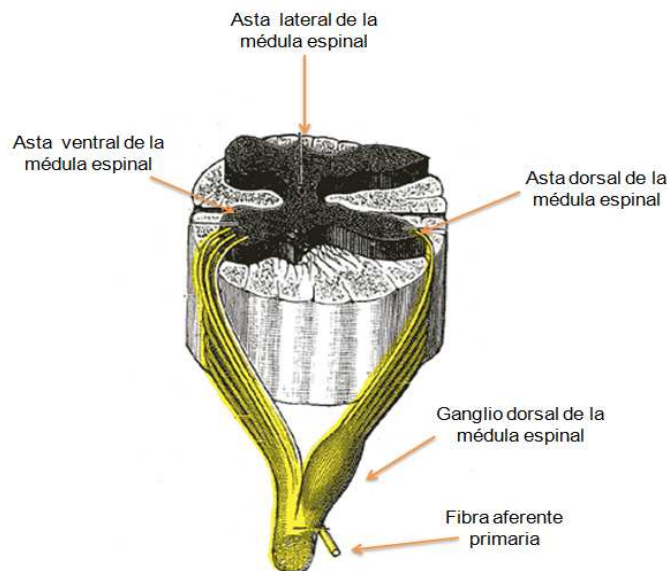
Al nivel de los nervios periféricos, las fibras no mielinizada (fibras C) son tres veces más numerosas que las fibras mielinizadas (fibras A $\delta$  y A $\beta$ ) provenientes de las vísceras; las cuales ingresan por los ganglios de la asta dorsal de la médula espinal y terminan en la sustancia gris del asta dorsal; la cual está dividida en una serie de láminas que forman parte de una compleja red de circuitos que no sólo transmiten la información proveniente de la periferia, sino que esta señal también puede ser modulada durante y a lo largo de la médula espinal (figura 4) (Salas et al., 1997).



**Figura 4.** Transmisión de los estímulos nociceptivos a la médula espinal (Salas et al., 1997).

### 1) Ganglio dorsal de la médula espinal.

Los cuerpos celulares de las fibras aferentes primarias se localizan de manera estratégica en los ganglios de la raíz dorsal (figura 5), de donde se envía una rama (centrípeta) que entra en la médula espinal a través de las raíces dorsales y termina en la sustancia gris del asta posterior y otra rama (centrífuga) dirigida hacia los tejidos corporales inervados (Zegarra, 2007). Su principal función es recoger la información sensorial de las porciones distales hacia el interior de la médula espinal la cual posteriormente enviará la información hacia vía superiores o descartando la información (Delgado et al., 1991).



**Figura 5.** Entrada de las fibras aferentes por el ganglio dorsal de la médula espinal (Delgado et al., 1991).

### 2) Asta dorsal de la médula espinal (ADME).

El ADME tiene extraordinaria importancia porque es un centro fundamental de integración de la información nociceptiva por cuatro razones:

1.- Constituye el primer eslabón de conexión dentro del sistema nervioso central (SNC), pero por su propia arquitectura y función no se limita a ser un simple eslabón pasivo de la información para transmitirla a centros superiores, sino que es sometida a profundas



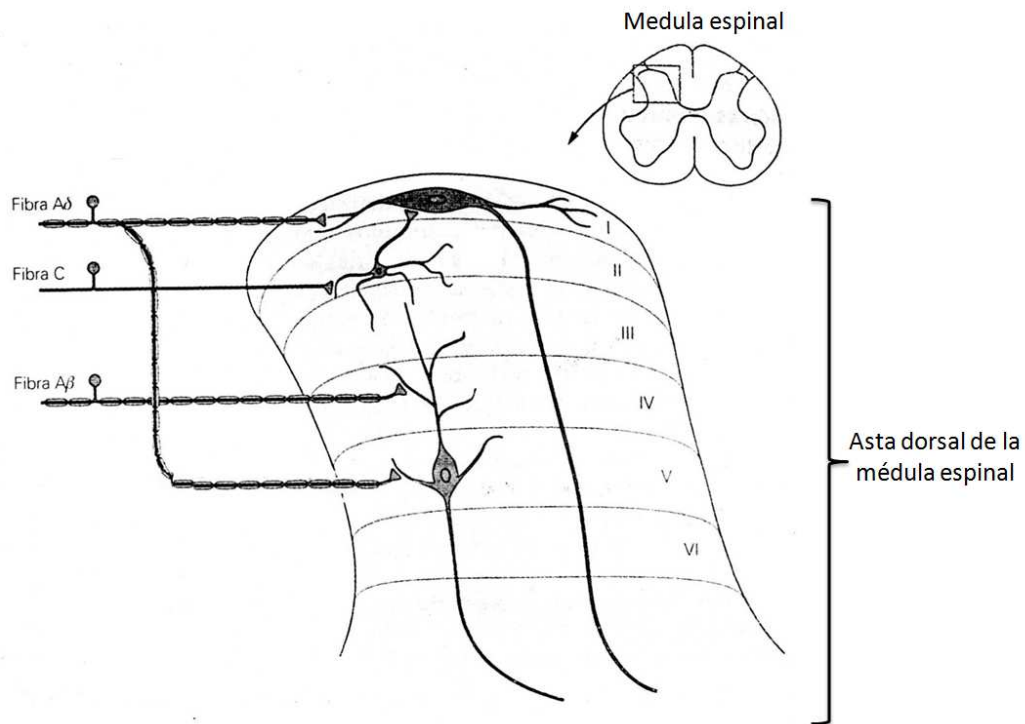
transformaciones mediante las cuales la información nociceptiva va a ser filtrada, discriminada, integrada y codificada (Guevara, 2005).

2.- Distribuye y dirige la información hacia una u otras vías ascendentes que implicarán a estructuras y funciones nerviosas diferentes (Guevara, 2005).

3.- Es el centro que integra y elabora importantes respuestas reflejas, tanto vegetativas como sómato-motoras (Guevara, 2005).

4.- Es una región preferente donde estructuras superiores emiten sus prolongaciones axónicas para modular estímulos nociceptivos (Guevara, 2005).

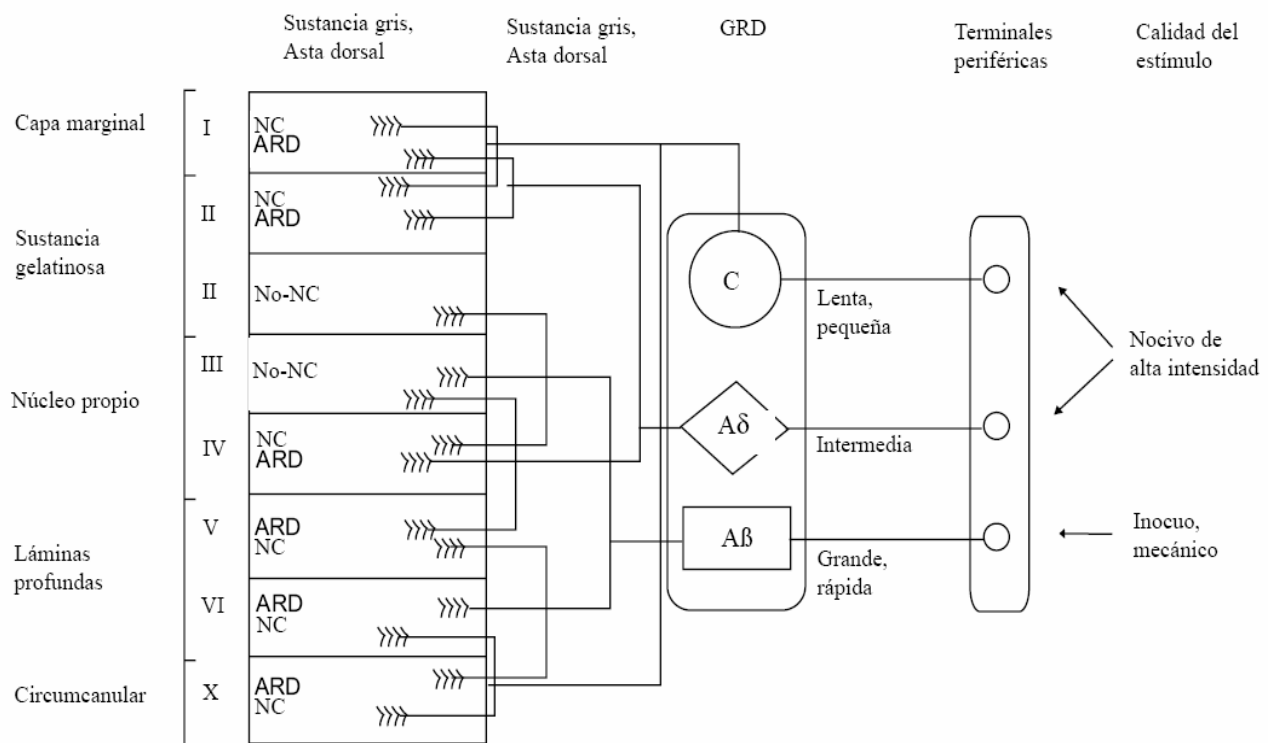
Para su estudio, la sustancia gris de la médula espinal se divide en diez láminas; correspondiendo al ADME las laminas I a VI. Las láminas más superficiales (I y II) junto con las profundas (V y VI) y la X constituyen las regiones principalmente implicadas en la recepción, procesamiento y transmisión de la información nociceptiva (figura 6).



**Figura 6.** Se muestra la llegada de las fibras aferentes primarias haciendo sinapsis a través del asta dorsal de la médula espinal (ADME) (Guevara, 2005).

Las terminales centrales de las fibras aferentes primarias ocupan una localización espacial altamente ordenada en el ADME, las láminas I (capa marginal), II (sustancia gelatinosa), III y IV (núcleos propios), así como las V y VI (capas profundas) conforman el asta dorsal de la médula espinal. Las láminas más superficiales (I y II), junto con las profundas (V y VI) y la X constituyen las regiones principalmente implicadas en la recepción, procesamiento y transmisión de la información nociceptiva.

Las fibras C proyectan principalmente a la lámina IIe (cara externa de la lamina II) y en menor grado hacia las laminas I, V y X. Por otra parte, las fibras A $\delta$  de alto umbral inervan de manera predominante la lamina I, y en menor grado, las laminas IIe y X. Las aferencias desmielinizadas viscerales, de articulaciones y de los músculos, proyectan sus axones principalmente hacia las laminas I, V/VI y X. Existe un grado notable de convergencia, ya que las aferencias de diversas regiones del organismo proyectan hacia una sola neurona espinal (figura 7) (Villanueva, 1998).



**Figura 7.** Organización del sistema aferente primario que transmite la información nociceptiva en el ADME (Guevara, 2005).

### *Neuronas del ADME.*

Basando en las proyecciones de sus axones, las neuronas del ADME se dividen en tres clases: Las neuronas de proyección, las neuronas propio-espinales y las interneuronas locales (Hunt S y Mantyh, 2001).

Las *neuronas de proyección* transfieren información sensitiva desde la médula espinal a los centros cerebrales superiores que están relacionados con la percepción, atención y aprendizaje, conducta, emoción y respuestas autonómicas; además están comprometidas en la activación de los sistemas ascendentes moduladores, que a su turno controlan el estado de excitabilidad de las neuronas del ADME a través de mecanismos excitatorios o inhibitorios (Walter, 2005). Se dividen funcionalmente en tres grandes grupos:

1. Neuronas nociceptivas específicas (NC); típicamente silenciosas, que se activan sólo con estímulos nocivos de alta intensidad mediados por fibras C y A $\delta$ .
2. Neuronas multirreceptoras o de amplio rango dinámico (RDA); que manifiesta una convergencia de los estímulos cutáneos, musculares, y viscerales. Responden a la estimulación térmica, mecánica y química mediadas por fibras C y A $\delta$ , así como A $\beta$ .
3. Las neuronas no-nociceptivas (No-NC) que se encuentran principalmente en las láminas II, III y IV, y algunas en la I.

Estas neuronas hacen sinapsis con una serie de neuronas secundarias que transmiten la información al cerebro, activando principalmente los sistemas neuronales ascendentes (Hunt y Mantyh, 2001).

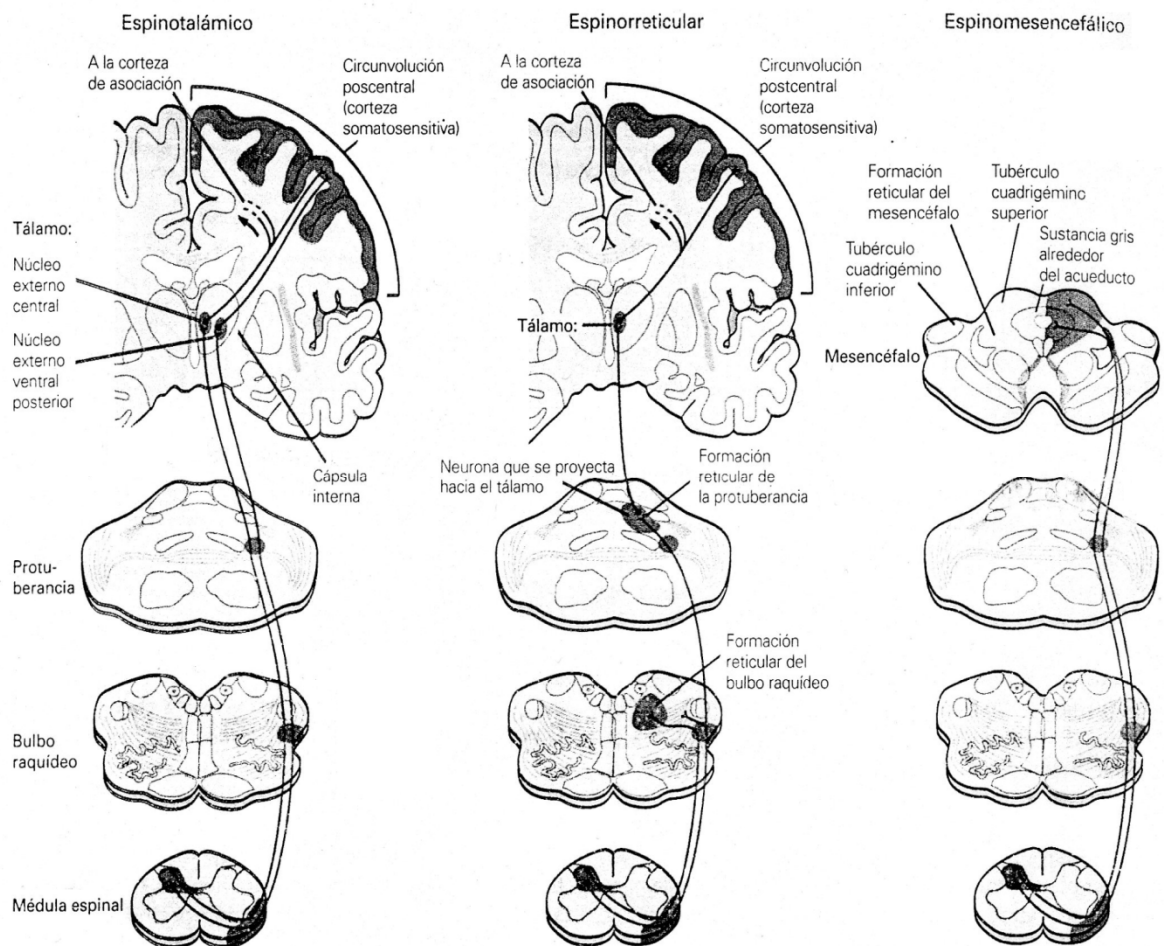
Las *neuronas propio-espinales* transfieren la información de un segmento medular a otro. Su rol en la nocicepción es funcionar como una vía multisináptica que eventualmente puede transmitir la información al cerebro (Walter, 2005).

Las *interneuronas* pueden ser de dos tipos; inhibitorias y excitatorias, las cuales juegan un rol homeostático en el mantenimiento de los campos receptivos del ADME. La actividad de la sinapsis de las fibras aferentes primarias y las interneuronas puede

inducir potenciales post sinápticos excitatorios (PPSE) acumulando la excitabilidad neuronal, y puede ser utilizada cuando la transmisión sensorial necesita ser incrementada (Hunt y Mantyh, 2001).

### 3) Vías ascendentes de la nocicepción

Después de la integración de la información nociceptiva en el asta dorsal, la información es transmitida por medio de neuronas de la médula espinal hacia centros superiores en el cerebro a través de cinco vías ascendentes principales: la de los tractos espinotalámico, espinoreticular, espinomesencefálico, cervicotalámico y espinohipotálamico (figura 8) (Almeida, 2004).



**Figura 8.** Principales vías ascendentes de la nocicepción (Hunt y Mantyh, 2001).

*Tracto espinotalámico.*

El tracto espinotalámico es la vía ascendente más importante en la transmisión del estímulo nociceptivo y se localiza en el cuadrante anterolateral de la médula espinal. Las neuronas que se encuentran en este tracto están divididas en:

*Neuronas que se proyectan hacia el tálamo lateral*, involucradas en los aspectos sensoriales y discriminativos del dolor (Taylor et al., 2010).

*Neuronas que se proyectan hacia el tálamo medial*, relacionadas con las respuestas reflejas autónomas, el estado de excitación y los aspectos emocionales del dolor (Taylor et al., 2010).

Estas neuronas comprenden una gama dinámica de las láminas I y V-VII del asta posterior de la médula espinal. Los axones de estas neuronas se proyectan al lado contralateral de la médula espinal y ascienden a la sustancia blanca antero externa, para terminar en el tálamo. La estimulación eléctrica del tracto espinotalámico generados por estímulos de las fibras A son interpretados por el SNC como un dolor agudo bien localizado, en contraste con las fibras C, que se asocian con el dolor sordo, mal localizado y de aparición lenta con respecto al daño (Taylor et al., 2010).

*Tracto espinorreticular.*

El tracto espinorreticular está formado por los axones de las neuronas provenientes de las láminas VII y VIII. Ascendiendo por el cuadrante anteroexterno de la médula espinal y termina en la formación reticular como el tálamo. En contraste con el tracto espinotalámico, muchos de sus axones no cruzan la línea media (Silbernagl y Despopoulus, 2001).

*Tracto espinomesencefálico.*

El tracto espinomesencefálico comprende los axones de las neuronas de las láminas I y V. Se proyecta al cuadrante antero externo de la médula espinal hasta la formación reticular del mesencéfalo y la sustancia gris que rodea al acueducto, y por la vía del tracto espinobranquial se proyecta a los núcleos parabraquiales. A su vez, las

neuronas de estos núcleos parabrancuiales se proyectan al núcleo amigdalico, que es componente principal del sistema límbico, o sea, del sistema nervioso implicado en las emociones. Por eso, se piensa que el tracto espinomesencefálico contribuye al componente afectivo del dolor (Walter F, 2005).

*Tracto espinohipotálamico.*

El tracto cervicotalámico surge de las neuronas del núcleo cervical externo, localizado en la sustancia blanca externa de los dos segmentos cervicales superiores de la médula espinal. El núcleo cervical externo recibe señales de las neuronas nociceptivas de las láminas III y IV. La mayoría de los axones del tracto cervicotalámico cruza la línea media y asciende por el lemnisco medio del tronco encefálico a los núcleos del mesencéfalo y los núcleos externos ventroposteriores y posteromediales del tálamo. Algunos axones de las láminas III y IV se proyectan a través de las columnas dorsales de la médula espinal (junto con los axones aferentes primarias mielínicas de diámetro grande) y terminan en los núcleos cuneiforme y grácil del bulbo raquídeo.

4) Sistema supra-espinal.

La señal nociceptiva llega hacia centros superiores en el cerebro a través de las vías ascendentes, las cuales van a permitir la conexión anatómica entre la médula espinal y el sistema supra-espinal (figura 9) relevante en la nocicepción, el cual se encuentra constituido por (Walter, 2005):

*Tálamo:* actúa como centro de relevo para los estímulos nociceptivos aferentes.

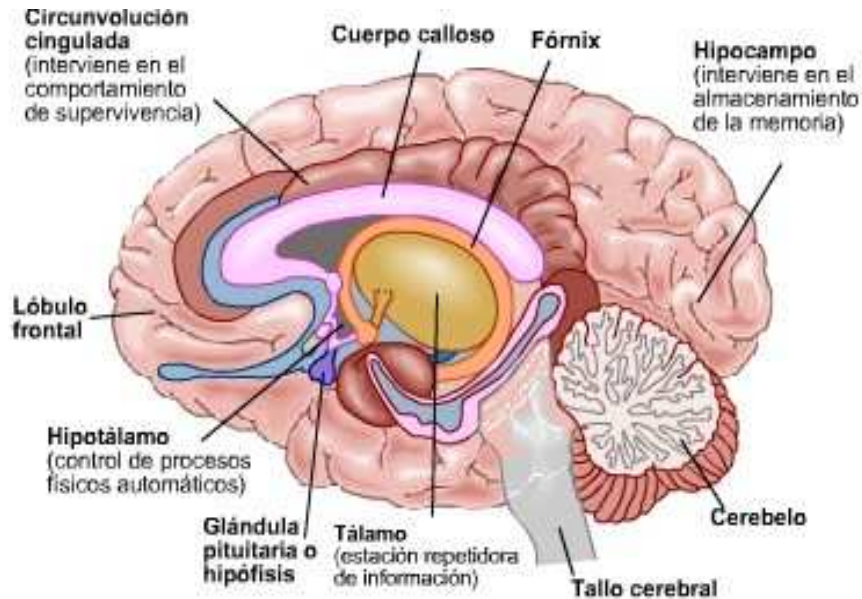
*Hipotálamo:* receptor de estímulos nociceptivos e inocuos de todo el organismo, incluyendo tejidos profundos como las vísceras.

*Sistema límbico:* relacionado con los aspectos emotivos del dolor a través de las partes subcorticales del telencéfalo, mesencéfalo y diencefalo.

*Corteza cerebral:* juega un papel importante en aspectos como la discriminación y localización del dolor.



*Corteza cingular*: parte cortical del sistema límbico que contribuye a la expresión fisiológica de la emoción y del comportamiento (Serrano et al., 2002).



**Figura 9.** Sistema supra-espinal (Serrano et al., 2002).

### c. Modulación.

Para comprender la participación de las vías ascendentes y los mecanismos supraespinales en la modulación y experiencia del dolor, es importante distinguir dos componentes fundamentales (Walter, 2005):

- 1) Sensorial-discriminativo: que participa en la percepción y detección del estímulo nocivo *per se*, en cuanto a su intensidad, localización, duración, patrón de temporalidad y calidad. En este componente están involucrados de manera importante los núcleos ventroposterior medial y lateral del tálamo (Walter, 2005).
- 2) Afectivo-cognoscitivo: la relación entre el dolor y el estado de ánimo, la atención y memoria del dolor, la capacidad para soportarlo y su racionalización. En este componente participan de manera importante las cortezas insular, cingular y prefrontal, teniendo interconexiones con regiones límbicas como son la amígdala, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial y núcleo lenticular (Walter, 2005).

Dependiendo del sitio preciso del dolor, la duración, el tipo de estímulo nocivo y muchos otros factores, pueden existir canales múltiples de la información nociceptiva, los cuales convergen e interactúan a nivel supraespinal para dar una sensación global del dolor.

La transmisión de impulso doloroso desde los nociceptores hasta los centros superiores no se realiza de forma pasiva, sino que va a ser modificada (modulada) en tres niveles distintos: periférico, medular y supramedular (Walter, 2005).

#### *Modulación periférica.*

En la periferia del SNC el impulso nociceptivo puede verse modulado por cambios en la temperatura, vascularización y alteraciones químicas del lugar donde se produce la activación nociceptiva. Así determinados estímulos, generalmente inocuos, pueden provocar dolor en ciertas circunstancias debido a la sensibilización de los correspondientes receptores o a la activación de un sustrato neuronal no involucrado habitualmente en la transmisión nociceptiva (Serrano et al, 2002; Walter, 2005).

#### *Modulación medular.*

A nivel medular la transmisión nociceptiva puede modularse por impulsos procedentes de otros canales sensitivos (inhibición de carácter segmentario), o por la influencia de los centros superiores a través de las vías descendentes inhibitorias. En cualquiera de los dos casos el papel de la sustancia gelatinosa de Rolando es fundamental para provocar cambios en el impulso nociceptivo. Todo este mecanismo se encuentra albergado en la Teoría de Compuerta de Control (*Control Gate*) del dolor. La teoría se basa en lo siguiente (Walter, 2005):

1. La transmisión de los impulsos nerviosos de las fibras aferentes hacia las neuronas de segundo orden, en la médula espinal, es modulada por un mecanismo de compuerta en las astas dorsales.
2. El mecanismo de control está influenciado por la actividad de las fibras aferentes. La actividad en las fibras A $\delta$ , de tacto discriminativo, tiende a inhibir la transmisión (cierran la compuerta), mientras que la actividad en las fibras nociceptivas A $\delta$ , A $\beta$  y C tiende a facilitar la transmisión (abren la compuerta).



3. El mecanismo de compuerta espinal está influenciado por estímulos que descienden de niveles superiores del SNC entre los que se incluyen, además, procesos de origen cognoscitivo.
4. Cuando la actividad de las neuronas transmisoras de segundo orden de la médula espinal sobrepasa un nivel crítico, se activa el sistema nociceptivo supraespinal.

Respecto a la modulación de los sistemas inhibitorios descendentes, se considera que los distintos sistemas descendentes pueden ser clasificados dentro de tres grandes grupos (Peggy, 2005):

1. *Sistema corticofugal*: dentro de este sistema podemos considerar otros dos subsistemas de modulación:

- a) Cortical directo: formado por las proyecciones de las neuronas de las regiones paracentral y parietal inferior del córtex que descienden, fundamentalmente, por la vía piramidal contralateral para terminar en el asta posterior de la médula. Su mecanismo de modulación parece estar relacionado con la influencia presináptica sobre las aferencias primarias del tipo que describe la Teoría de la Puerta (Peggy, 2005).
- b) Cortical indirecto: incluye, como mínimo, dos vías descendentes paralelas, una actuando a través de las neuronas reticuloespinales y otra a través de las neuronas endorfinicas de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. Su efecto parece estar relacionado con modificaciones en la apreciación de la estimulación nociceptiva ligadas a cambios de atención (Peggy, 2005).

2. *Sistema reticulofugal*: se origina en neuronas de gran tamaño, localizadas en la zona media de la formación reticular pontobulbar, que descienden a través de los haces dorsolaterales medulares y terminan en el asta posterior a nivel de las interneuronas. Estas interneuronas ejercen una acción inhibitoria sobre los aferentes nociceptivos periféricos a través de la liberación de adrenalina, dopamina y encefalinas. Se ha encontrado que este sistema de control descendente se activa ante la elevación de la

concentración de catecolaminas en plasma, así como cuando el individuo desvía la atención del punto donde le duele (Peggy, 2005).

3. *Sistema mesencefalofugal*: está integrado por un conjunto de neuronas dispuestas alrededor del acueducto de Silvio, cuyas proyecciones descendentes terminan a nivel bulbar, fundamentalmente en el núcleo del rafe magno. Desde allí los axones descienden a través de los cordones posterolaterales hasta el asta posterior medular, donde hacen sinapsis con las neuronas nociceptivas de las láminas I, II, V y VI, sobre las que ejercen una acción inhibitoria. Se ha visto que la acción analgésica de la morfina y fármacos afines depende, en gran parte, de la activación de este sistema como resultado de la excitación que se produce en la sustancia gris periacueductal (Goicochea y Martínez, 2006).

Se puede afirmar la existencia de un sistema endógeno capaz de activarse ante la presencia de estímulos nociceptivos, estimulación eléctrica, administración de opiáceos, situaciones de estrés y otros factores responsables de la modulación normal del dolor. Dicha modulación tendría lugar a varios niveles (bulbar, mesencefálico, cortical y medular) interviniendo en ella neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina, encefalina y probablemente el sistema colinérgico (Serrano et al., 2002).

#### *Modulación tálamo-cortical.*

A nivel supramedular la información nociceptiva está influenciada por las neuronas talámicas y corticales. A nivel intratalámico este proceso se realiza a través de las proyecciones corticotálamicas procedentes de las neuronas localizadas en las regiones paracentrales de la corteza cerebral. Estas descienden a través de la cápsula interna hasta el núcleo ventroposterolateral del tálamo donde ejercen su acción inhibitoria. Además, existe otro grupo de fibras originadas en las regiones frontal, parietal y temporal (incluida una parte del sistema límbico) que contribuyen a la modulación nociceptiva ejercida en otras partes del tálamo (Serrano et al., 2002).

Parece existir un circuito de retroalimentación entre las neuronas talámicas y las zonas corticales subsidiarias, que contribuye a modular y amortiguar la sensación dolorosa (Serrano et al., 2002).

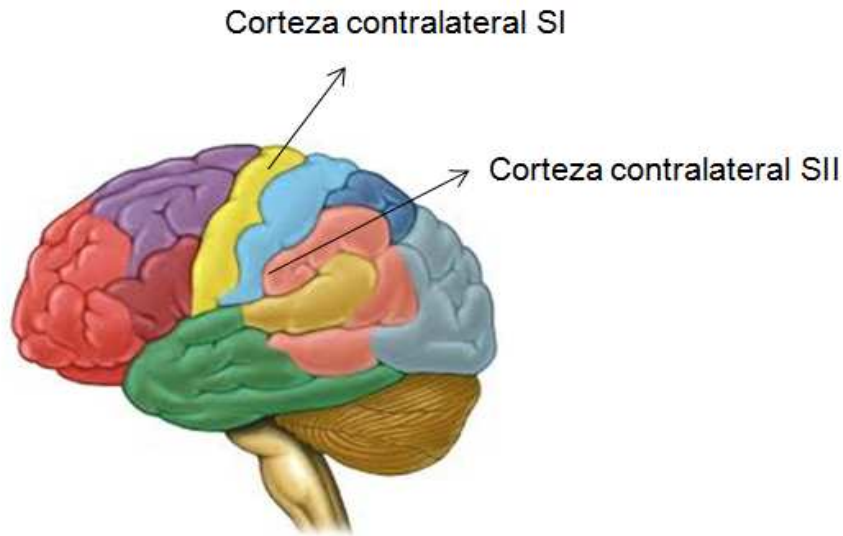
#### d. Percepción.

El efecto de las lesiones o de las estimulaciones de la corteza cerebral sobre la percepción del dolor es variable. Pacientes que han sido sometidos a una hemisferectomía, pueden tener una percepción del dolor prácticamente normal.

Las lesiones destructivas de las áreas 1 y 2 de Brodmann no siempre suprimen la capacidad de percibir el dolor. Las lesiones del lóbulo frontal y de la corteza del cíngulo, por su parte, ocasionan un estado en el cual se presenta una disociación de los componentes afectivos, con una marcada disminución del sufrimiento por dolor, pero no de la discriminación del dolor (Walter, 2005).

Penfield y Boldrey, en 1937, estimularon directamente la corteza cerebral de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas bajo anestesia local. Los pacientes experimentaron percepciones dolorosas referidas a partes del hemicuerpo contralateral en sólo 11 de cerca de 800 respuestas. En ocasiones hay pacientes epilépticos que manifiestan dolor durante sus crisis. En la mayoría de estos casos se ha podido comprobar el compromiso de la corteza contralateral SI (Serrano et al, 2002).

Mediante el uso combinado de imágenes de tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética en humanos se ha mostrado que la estimulación dolorosa ocasiona una activación significativa de las cortezas contralaterales del cíngulo en su porción anterior, SI y SII. Por todo lo anterior, se considera que las dos zonas de la corteza cerebral que están particularmente implicadas en el procesamiento de la información nociceptiva son: la corteza parietal somatosensorial (SI y SII), que estaría relacionada con el componente de discriminación sensorial del dolor, y la corteza del cíngulo, asociada al componente afectivo-emocional del dolor (figura10) (Moreno y Prada, 2004).



**Figura 10.** Corteza somatosensorial componente discriminativo sensorial del dolor (Serrano et al., 2002).

## 2. Dolor.

El dolor es una percepción consecuente a la activación del sistema nociceptivo que es uno de los responsables de la homeostasis del organismo. Su función es la protección del organismo, se pone de manifiesto en que desencadena reacciones e induce comportamientos que conllevan a la disminución de la actuación del agente causal y de los posibles daños (González, 2009).

Sin embargo, en las enfermedades inflamatorias las neuropatías y el cáncer, entre otras patologías, el dolor deja de ser un signo de alerta y pasa a ser un signo de enfermedad (Ortega et al., 2002).

El dolor puede tener múltiples causas, así como características anatómicas y fisiopatológicas e interrelaciones con aspectos afectivos y motivacionales heterogéneas. Esto hace que su definición sea difícil y que la terminología usada en relación con él sea fuente permanente de confusiones. Debido a ello la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) después de un consenso definió al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión”. (IASP,

2010). Esta definición evita decir claramente que el dolor está producido únicamente por el daño tisular, pudiendo aparecer sin causa somática que lo justifique.

a. Clasificación del dolor.

El dolor es una experiencia sensorial que es multidimensional intrínsecamente desagradable y se asocia principalmente con algún daño.

Este mismo puede variar de acuerdo a su intensidad (leve, moderado o grave), calidad (punzante, ardor o sordo), remisión (superficial o profundo; localizada o difusa), duración (transitorio, intermitente o persistente), evolución (agudo o crónico) (Clifford y Woolf, 2004).

Aunque el dolor es esencialmente una sensación, tiene fuertes componentes cognitivos y emocionales, que están vinculados o descritos en términos de sufrimiento. Lo que también se asocia con reflejos motores de producción autonómica para evitar lesiones graves por lo cual esencialmente el dolor es dividido en dos grandes categorías:

a) Adaptativa: El dolor contribuye a la adaptación de la supervivencia mediante la protección del organismo de una lesión o la promoción de la curación cuando se produce la lesión.

b) Maladaptativa: Por el contrario de la adaptativa, es una expresión patológica del sistema nervioso, produciendo dolor de enfermedad.

Aunque regularmente se piensa que el dolor es un grupo homogéneo de entidad sensorial existen varios tipos distintos: nociceptivo, neuropático, inflamatorio, funcional (Clifford y Woolf, 2004).

*Dolor nociceptivo.*

También llamado dolor “normal” o “fisiológico”, se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de los individuos forma parte de una reacción normal frente a dicha lesión, su principal objetivo es la protección (García et al., 2010).

El *Dolor Somático*. Es producido por un traumatismo o por la torsión de una articulación afectando la piel, músculo, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado y circunscrito a la zona dañada y no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, etc.). Se subdivide en dos tipos (Salas et al., 1997):

- Dolor somático superficial que resulta de la estimulación de receptores de la piel.
- Dolor Somático profundo a través de los receptores localizados en las articulaciones, músculo esquelético, tendones y fascias.

El *Dolor Visceral* Se produce en órganos internos y se asocia a fuertes contracciones musculoviserales tipo “retortijón” o a su deformación o inflamación por la distensión de las vísceras huecas. El dolor se agrava por la contracción del órgano afectado; 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. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina (García et al., 2010).

#### *Dolor Inflamatorio.*

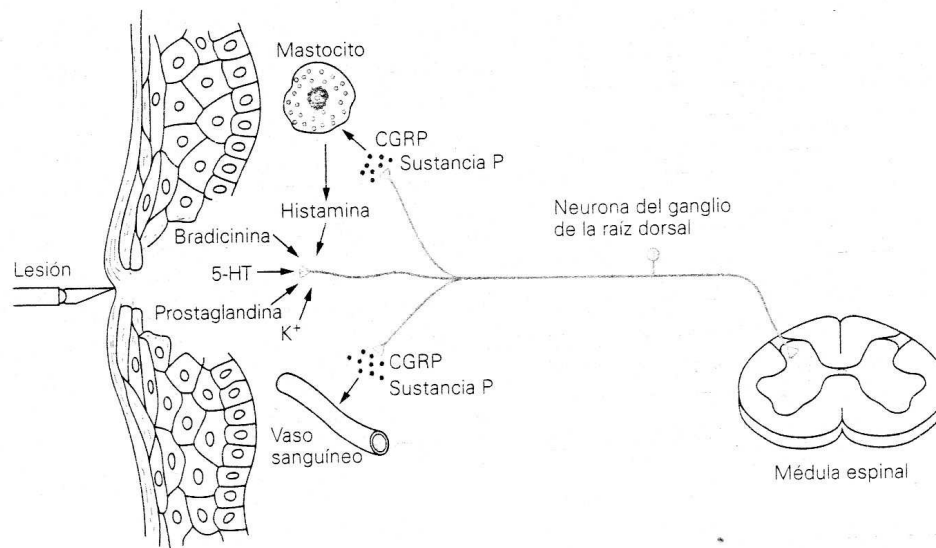
Cuando ocurre un daño a los tejidos vascularizados, ya sea por causa de una infección bacteriana, un golpe, una quemadura, la irritación por agentes químicos, o cualquier otro fenómeno, los tejidos dañados secretan múltiples sustancias que causan cambios secundarios dramáticos en la apariencia y estructura de la zona afectada. Estas alteraciones son consecuencia del daño (desgarre, abrasión, ruptura). Al conjunto de modificaciones observadas desde que el daño ocurre hasta que el tejido recobra la normalidad, o se remodela para resistir el daño continuo, se le conoce con el nombre de inflamación (Scholz y Woolf, 2002).

La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es un proceso de corta duración, que usualmente aparece en los primeros minutos u horas después del daño y cesar una vez que es retirado el estímulo dañino. La inflamación prolongada, o crónica, lleva a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio inflamado y es caracterizada por una destrucción tisular,

acompañada de la remodelación del tejido que continúa aún cuando el estímulo inicial haya desaparecido (Scholz y Woolf, 2002).

La inflamación presenta cuatro signos cardinales característicos: Rubor (enrojecimiento de la zona), calor (aumento de la temperatura local), tumor (edema) y dolor (hiperalgesia) y en algunos casos graves provoca pérdida de la función (Scholz y Woolf, 2002).

El proceso de inflamación es iniciado por las células dañadas de los tejidos y por las células del sistema inmune residente en el lugar, secretando diversos mediadores (bradicina, factor C3, factor C5, Factor XII, plasmina, trombina, triptasa, histamina, factor de crecimiento tumoral, interleucinas, PG's, leucotrienos, tromboxanos, serotonina, SP, neuropeptidos) responsables de la respuesta inflamatoria (figura11) (Scholz y Woolf, 2002).



**Figura 11.** Proceso inflamatorio iniciado por neurotransmisores presentes en la lesión (Scholz y Woolf, 2002).

La vasodilatación y el aumento concomitante del flujo sanguíneo causan el rubor y el calor. El incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos causa la salida del plasma y de proteínas desde los capilares hacia los tejidos, ocasionando el edema. Algunos mediadores liberados (como la bradicina) producen un incremento en la

sensibilidad al dolor, alterando al sistema nervioso acerca del daño producido (Scholz y Woolf, 2002).

### *Dolor neuropático*

Las enfermedades neurológicas que afectan a la vía sensitiva pueden producir un dolor crónico intenso, denominado dolor neuropático, que no depende de lesión tisular real en los tejidos periféricos pero sí es el resultado de una anomalía en el sistema nervioso periférico (SNP) o SNC (Rang y Dale, 2008).

Las alteraciones de las fibras nerviosas, tanto centrales como periféricas, no sólo afectan la comunicación interneuronal; además, dan lugar a una verdadera cascada de respuestas que llevan a desmielinización, retracción axonal, gemación y muerte celular. Por otra parte, mientras algunos axones de los nervios periféricos pueden recuperarse funcionalmente después de la lesión, las neuronas centrales no se recuperan funcionalmente después de un daño (Scholz y Woolf, 2002).

En el dolor neuropático se ha descrito disminución de SP y de péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) en las astas dorsales de la médula espinal, mientras que los niveles de galanina y neuropéptido Y se hallan marcadamente elevados en las neuronas sensoriales (Scholz y Woolf, 2002).

Una de sus características más típicas, es la aparición de alodinia: aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos (ejemplo: el roce de las sábanas) y se presenta una sensación de quemadura, hormigueo, punzada o simulando una descarga eléctrica; por ejemplo en pacientes a los cuales se les amputo un miembro y se les seccionó un nervio (dolor fantasma), radiculopatías, la neuralgia del trigémino, los síndromes del dolor regional completo y distintas neuropatías periféricas (diabética, urémica)(García, 2010).

Sensación quemante, lacinante o semejante a descargas eléctricas, acompañada de disestesias (sensibilidad alterada dolorosa). Se produce por una descarga ectópica espontánea en un sistema nervioso dañado e hipersensible (Scholz y Woolf C, 2002).



### *Dolor funcional*

El dolor funcional es cuando se presenta una anomalía en la sensibilidad al dolor, sin déficit neurológico o periférico. El dolor se debe a respuesta anormal o función del nociceptor o del aparato sensorial y hay alteración de la función con respuesta aumentada de los impulsos dolorosos amplificando los síntomas. Varias condiciones comunes tienen características que puedan ponerlos en esta categoría, por ejemplo, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, algunas formas de dolor torácico no cardíaco, y dolor de cabeza de tipo tensional. Aún es desconocido por que el SNC de los pacientes con dolor funcional muestra una sensibilidad anormal o hiperreactividad (Scholz y Woolf, 2002).

#### B. Fármacos antinociceptivos

El alivio del dolor es un principio básico fundamental en la buena práctica médica. Demanda un análisis cuidadoso de su origen, del nivel de sufrimiento que experimenta el paciente y los procedimientos más apropiados para su alivio. El alivio del dolor depende en gran medida de la comprensión de los elementos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y psicológicos subyacentes a esta experiencia sensorial. En presencia de dolor lo ideal es eliminar la causa; una vez que se identifica su localización y característica. En la mayor parte de los casos el dolor se puede controlar con fármacos capaces de inducir un estado de analgesia, es decir insensibilidad o disminución de la sensación de dolor. A los fármacos capaces de aliviar el dolor, sin alterar significativamente el estado de conciencia, se les denominan analgésicos (López y Granados, 1998).

Los fármacos pueden aliviar el dolor por mecanismos muy diversos; sin embargo, tradicionalmente sólo se consideran analgésicos a los medicamentos que pertenecen a alguno de los siguientes grupos (Rodríguez et al., 2009):

- 1) Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico.
- 2) Analgésicos opioides cuyo prototipo es la morfina.

Los AINE's y los opioides se distinguen claramente entre sí por sus propiedades farmacológicas y por su utilidad clínica.

#### 1. Fármacos Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).

Los fármacos AINE's están constituidos por un numeroso grupo, de los cuales, se destacan el ácido acetilsalicílico (AAS), acetaminofén, diclofenaco, dipirona, flurbiprofén, ketorolaco, naproxén y tolmetín entre otros. A estos fármacos se les denomina como analgésicos periféricos (Rodríguez et al., 2009).

Su sitio de acción principal es donde se genera el estímulo doloroso y sus propiedades farmacológicas se derivan de su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) y en consecuencia, evita la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos; sin evitar la formación de leucotrienos (Rodríguez et al., 2009).

Es importante mencionar que se han identificado dos isoformas de la COX. La COX1 se expresa en la mayoría de los tejidos y su función es homeostásica, ya que regula procesos fisiológicos normales, como la secreción gástrica, la homeostasia vascular, la agregación plaquetaria y la función renal. En contraste, la COX2 no se detecta en la mayoría de los tejidos, es inducida durante la inflamación y tiende a facilitar la respuesta inflamatoria. La mayor parte de los miembros de este grupo inhiben ambas isoenzimas. Recientemente se desarrollaron algunos fármacos con acción más selectiva sobre la COX2 (Rofecoxib, Celecoxib y Etoricoxib). Se anticipa que los inhibidores de la COX2 minimizan las reacciones adversas; particularmente gastrointestinales (Mycek et al., 2004).

Todos los inhibidores de la COX tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, pero hay diferencia entre ellos; por ejemplo, el acetaminofén es analgésico y antipirético pero su actividad antiinflamatoria es mínima; mientras que el AAS tiene las tres propiedades (Mycek et al., 2004).

Los AINE son muy efectivos para aliviar el dolor de intensidad baja a moderada; también son eficaces en el dolor de origen periférico ligado a un proceso inflamatorio; aunque en dosis terapéuticas no son eficaces en el dolor de origen visceral. Su eficacia

analgésica es menor que la observada con los opioides, pero no inducen depresión respiratoria ni dependencia física (Mycek et al., 2004).

El AAS ha sido el prototipo terapéutico de este grupo y fármaco de elección cuando no está contraindicado. Se usa principalmente para controlar el dolor leve a moderado que acompaña a los padecimientos neuromusculares, cefalea, dolor menstrual y otras condiciones autolimitadas, incluido el dolor post-operatorio (Rodríguez et al., 2009).

Los AINES de introducción más reciente son, en general, más potentes (solo implica empleo de dosis menores) que el ASS, pero no son clínicamente más eficaces. Su única ventaja sobre el AAS es la duración más prolongada de su efecto, lo que disminuye la frecuencia de administración y favorece la adherencia terapéutica; en algunos casos también se observa una menor incidencia de efectos gastrointestinales.

a. Acciones farmacológicas de los AINE´s.

1) Acción antinociceptiva.

La actividad analgésica de los AINES es de intensidad moderada o media, alcanzándose un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a éstos presentan la ventaja de no alterar la percepción, lo cual redundo, en conjunto, en una utilización clínica menos comprometida. Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversa etiología, incluidas las formas moderadas de migraña (Rang y Dale, 2008).

A dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolor postoperatorio y postraumáticos, ciertos cólicos y dolores de origen canceroso en sus primeras etapas. Los AINE están indicados especialmente en dismenorreas o situaciones de metástasis ósea, que cursan con intensa actividad osteoclástica (Rodríguez et al., 2009).

Clásicamente se ha aceptado que la acción analgésica de los AINE tiene lugar a nivel periférico, mediante la inhibición de la síntesis de las PG's producidas en respuesta a una agresión o lesión tisular, impidiendo, por lo tanto, que los eicosanoides contribuyan, con su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, al

augmentar la acción estimulante del dolor de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.) (Rang y Dale, 2008).

## 2) Acción antiinflamatoria.

La capacidad de los AINE's para reducir la inflamación es variable (en general son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas), dependiendo del tipo de proceso inflamatorio, participación relativa de algunos eicosanoides en él y también de la posibilidad de que actúen, además, por mecanismos de acción independientes de la inhibición de las ciclooxigenasas. Al inhibir la síntesis de PG's y tromboxanos, los AINE's reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación (Flórez, 2008).

Sin embargo, la actividad sobre la enzima COX no explica el conjunto de la acción antiinflamatoria de los AINE's. De hecho, las concentraciones tisulares eficaces para reducir la inflamación son más elevadas que las necesarias para inhibir la actividad de la enzima, en consonancia quizá con la expresión preferente de la COX-2 (menos sensible a la inhibición por los AINE's que la COX-1) en focos inflamatorios. Los AINE's pueden interferir en diversas funciones de los neutrófilos, que son las células más abundantes en la inflamación aguda: su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres; muchos de estos efectos son independientes de la inhibición de la síntesis de PG's y es posible que tengan que ver con otras acciones biológicas de los AINE's, como su capacidad de interferir en el metabolismo de nucleótidos cíclicos, la actividad de la fosfolipasa A2, la incorporación de precursores del ácido araquidónico a la membrana de monocitos y macrófagos, la integridad de la membrana lisosómica o el acoplamiento entre ciertos receptores y sus moléculas efectoras, incluyendo aquéllos regulados por proteínas G (Flórez, 2008).

b. Reacciones adversas comunes.

*Gastrointestinal.*

Como grupo, los AINE's se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras; estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones. Los AINE's lesionan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes (Flórez, 2008):

- a) un efecto local agudo, que es dependiente del pH que varía con el fármaco utilizado.
- b) un efecto sistémico, que es menos específico que la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE's con la mucosa.

A estos efectos pueden sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración leucocitaria en vasos de la mucosa o la existencia de otros agentes ulcerógenos, como el alcohol, el tabaco o el propio estrés producido por el dolor crónico (Rang y Dale, 2008).

2. Fármacos analgésicos opioides.

Los opiáceos naturales (derivados del opio) incluyen a la morfina y la codeína. La morfina es el componente mayoritario de las sustancias químicas (alcaloides) que se extraen de la planta de la amapola. En la actualidad, el término opioide se usa para cualquier molécula natural o sintética que actúa en los receptores de los opioides. La morfina es el analgésico opioide prototipo o estándar; debido a que se ha usado durante siglos como sustancia medicinal, sus efectos clínicos se conocen bien y la respuesta a la dosis se ha verificado adecuadamente. Esto último permite establecer que la morfina sea un estándar de la potencia de todos los demás analgésicos opioides (Rodríguez et al., 2009).

Los analgésicos opioides son los fármacos de elección para el tratamiento de dolor post-operatorio agudo, incluido el dolor dental (analgesia oral). Los analgésicos opioides

son la terapia de primera línea para el dolor relacionado con intervenciones quirúrgicas, dolor por traumatismo y dolor de cáncer o visceral (Rodríguez et al., 2009).

La tolerancia y la dependencia física son factores que influyen en el uso de los medicamentos. La tolerancia se presenta con todos los opioides, aun cuando al inicio el efecto puede variar; la tolerancia a los efectos secundarios resulta ser un beneficio terapéutico, tal es el caso de la sedación. Sin embargo cuando la tolerancia dá por resultado la necesidad de una dosis más grande para producir acción del SNC (euforia, analgesia), no se considera adecuado (Katzung y Masters, 2010).

La dependencia física implica que, con el uso constante, el cuerpo reacciona a la eliminación repentina o reducción rápida de la dosis del medicamento; esto se desarrolla a largo plazo con el uso cotidiano de los opioides potentes. Esta reacción se reduce al mínimo con la disminución gradual de la dosis durante el transcurso de varios días hasta interrumpir la administración del medicamento (Kolesnikov y Soritsa, 2008).

#### a. Clasificación.

La clasificación de los fármacos opioides es compleja, se puede realizar según varios criterios:

- Origen: natural, sintético y semi-sintético.
- Estructura química: fenantrenos, fenilpiperidinas, fenilheptilaminas, benzomorfanos y morfanos.
- Intensidad del dolor que son capaces de suprimir: débiles y potentes.
- Tipo de interacción con el receptor: afinidad por receptores  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y eficacia (agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas antagonistas).
- Duración de acción: retardada, corta y ultracorta.

b. Mecanismo de acción.

Con extraordinaria frecuencia, la respuesta de una neurona a la acción de un opioide se caracteriza por (Kolesnikov y Soritsa, 2008):

a) inhibición de la actividad bioeléctrica.

b) inhibición de la liberación del neurotransmisor en que esa neurona se ha especializado, sea cual fuere su naturaleza, activadora o inhibidora.

Los receptores opioides se encuentran acoplados a diversas formas de proteínas Gi/Go según la localización neuronal del receptor. La activación de las proteínas  $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$  provoca inhibición de la adenililciclase con reducción del AMPc, apertura de canales de  $K^+$  y cierre de canales de  $Ca^{2+}$ . El aumento de la conductancia del  $K^+$  produce hiperpolarización de membrana, reducción de la duración del potencial de acción e inhibición de la actividad de descarga de potenciales de acción por parte de la neurona. La consecuencia es una clara inhibición de la actividad bioeléctrica de la neurona y, en la terminación nerviosa, una reducción de la capacidad de liberar el neurotransmisor. Se ha comprobado este tipo de respuesta en múltiples sitios del SNC y el SNP: *locus coeruleus*, hipotálamo, médula espinal, núcleo parabraquial, ganglios raquídeos y plexo submucoso de la pared intestinal (Kolesnikov y Soritsa, 2008).

Es importante señalar que el mismo tipo de canales de  $K^+$  afectados por los opioides es también inhibido por los fármacos que activan los  $\alpha_2$ -adrenoceptores.

La inhibición de los canales de  $Ca^{2+}$  (algunos de los cuales son de tipo N), ocasiona cambios de potencial de membrana y una inhibición de la liberación de neurotransmisores (Katzung y Masters, 2010).

El efecto analgésico es debido a la activación del sistema opioide endógeno, el cual es el principal sistema inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva. El sistema opioide endógeno está compuesto por receptores (receptores opioides) y transmisores (péptidos opioides endógenos), ampliamente distribuidos en el

SNC y SNP, en relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva.

### 1) Péptidos opioides endógenos.

Los alcaloides opioides como la morfina produce analgesia a través de acciones sobre receptores en el SNC, la cual contiene péptidos con propiedades farmacológicas similares a opioides. El término actual para estas sustancias endógenas es péptidos opioides endógenos de las cuales se han descrito tres familias: las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas (Katzung y Masters, 2010).

### 2) Receptores opioides.

Los receptores para los opioides endógenos se encuentran en diversas partes del SNC, especialmente en el área periacueductal, el tálamo y la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Una de las áreas más importantes es esta última, la cual posee una alta concentración de receptores opioides (Katzung y Masters, 2010).

Existen tres tipos de receptores opioideos, denominados  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  (todos ellos receptores acoplados a las proteínas G) que intervienen en los principales efectos farmacológicos (tabla 1).

**Tabla 1.** Receptores opioides (Katzung y Masters, 2010).

Receptor	Funciones	Afinidad por péptidos opioides endógenos
$\mu$	Anestesia raquídea y suprarraquídea; sedación; inhibición de la respiración; disminución de la velocidad de tránsito intestinal, regulación de la secreción de hormonas y neurotransmisores.	Endorfinas > encefalinas > dinorfinas.
$\delta$	Analgesia suprarraquídea y raquídea; regulación de la secreción de hormonas y neurotransmisores.	Encefalinas > que endorfinas y dinorfinas.
$\kappa$	Analgesia suprarraquídea y raquídea; efectos psicomiméticos; disminución del tránsito gastro intestinal	Dinorfinas >> que endorfinas y encefalinas.



### c. Reacciones adversas

Los efectos tóxicos directos de los analgésicos opioides incluyen:

- Inquietud conductual, temblores, hiperactividad.
- Depresión respiratoria.
- Náusea y vómito.
- Aumento de la presión intracraneal.
- Hipotensión postural acentuada por la hipovolemia.
- Estreñimiento.
- Retención urinaria.
- Prurito, urticaria

### 3. Combinaciones de analgésicos para contrarrestar la nocicepción.

Una alternativa más para aliviar el dolor es la utilización de las combinaciones de analgésicos. Generalmente se trata de evitar la administración simultánea de fármacos debido a las posibles interacciones que pudieran presentarse y a que algunas interacciones de fármacos han resultado peligrosas (López y Granados, 1998).

En el caso particular de los analgésicos, los diferentes grupos de fármacos actúan en diferentes sitios y por diferentes mecanismos de acción, por lo que la administración combinada de analgésicos con diferente mecanismo de acción en dosis adecuadas puede ser una vía para obtener una buena eficacia analgésica con un mínimo de efectos adversos. En la práctica clínica es frecuente el uso de mezclas de analgésicos, pero existe poca evidencia experimental que demuestre la eficacia de las combinaciones en comparación con el uso de los compuestos individuales, tanto en el hombre como en animales (Katzung y Masters, 2010).

Sólo algunas combinaciones, entre ellas la de aspirina con fenacetina y cafeína, habían sido sometidas a varios ensayos analgésicos clínicos y de laboratorio. Sin embargo, los resultados obtenidos eran contradictorios, y en algunos estudios se encontraba que el efecto de la combinación no era mejor que el de la administración de aspirina sola, mientras que en otras referencias se indicaba potenciación (Granados y Castañeda, 1999).

La escasez de este tipo de estudios se debía a las dificultades asociadas con la medición de la nocicepción y analgesia en animales de laboratorio y a la dificultad de establecer diseños adecuados en esos modelos de nocicepción. En muchos de los modelos experimentales a nivel preclínico, el compuesto es administrado antes de que exista algún tipo de dolor y el estímulo nocivo que se establece para producir nocicepción es de tipo agudo, ya sea calor, electricidad, presión mecánica o de tipo químico, y pueden ser muy diferentes a las alteraciones que sufre un paciente y que lo llevan a buscar ayuda médica. En estos modelos lo que se interpreta como analgesia es la prolongación de un tiempo de reacción o la supresión de una conducta dada y es frecuente que se generen respuestas de aprendizaje y condicionamiento si se aplica el estímulo más de una vez sobre el mismo sujeto experimental.

a. Opioides-AINE's.

Los fármacos con mecanismos divergentes se pueden combinar para utilizar el fenómeno de las sinergias con el objetivo de aumentar la eficacia más allá de las eficacias de los componentes por separado.

Los opioides se utilizan a menudo en combinación con AINE's en el tratamiento del dolor moderado a severo. Se han realizado estudios que demuestran la interacción entre potentes combinaciones seleccionadas de opioides y AINE's que pueden ayudar a explicar la utilidad clínica de combinaciones (Hama y Sagen, 2009).

La ventaja potencial de usar terapia de combinación es que los efectos analgésicos se pueden maximizar mientras que la incidencia de efectos adversos se reducen al mínimo. Por lo tanto, utilizando combinaciones de medicamentos que ofrecen sinergismo analgésico se debería permitir una reducción de la dosis necesaria y reducir la incidencia de efectos adversos (Hama y Sagen, 2009).

Estudios realizados en modelos animales han demostrado que existe evidencia de sinergia entre los opioides y los AINE's en el tratamiento de dolor neuropático e inflamatorio; recientemente, se han demostrado interacciones sinérgicas entre ibuprofeno e hidrocodona en un modelo térmico (Shayna y Yuri, 2005).

El paracetamol es un analgésico no opiáceo el cual se ha utilizado como un complemento con opiáceos para el tratamiento de dolor moderado a grave, la disminución del consumo de los opiáceos ha ayudado a disminuir sus efectos secundarios (Shayna y Yuri, 2005).

Un fármaco analgésico con múltiples mecanismos que actualmente se ha comercializado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo es la combinación de paracetamol y tramadol (Shayna y Yuri, 2005). El tramadol es el único que posee por lo menos tres mecanismos que podrían estar trabajando en conjunto: la inhibición de la norepinefrina y la captación neuronal de serotonina, similar a un antidepresivo tricíclico y un metabolito con alta potencia para el receptor opiáceo  $\mu$  (López et al., 2004).

#### 4. Fármacos adyuvantes para contrarrestar la nocicepción.

Otro método frecuente en el tratamiento del dolor es combinar analgésicos con fármacos adyuvantes, los cuales no tienen efecto analgésico intrínseco pero mejoran la acción de los propiamente indicados para el dolor o bien minimizar o evitar los efectos secundarios (Carrasco y Ayuso, 2006).

##### a. Anticonvulsivantes.

Los fármacos anticonvulsivantes actúan en la inhibición de algunos neurotransmisores e inhiben los canales de sodio y gracias a esto se permite que se puedan utilizar también como analgésicos para ciertos tipos de dolores. A continuación se mencionan algunos ejemplos (Carrasco y Ayuso, 2006).

##### *Carbamacepina.*

La carbamacepina se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaníaco. Es eficaz frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, pero no frente a ausencias típicas, mioclonías y convulsiones febriles. En algunos pacientes puede empeorar las ausencias y las mioclonías. Tanto la carbamacepina como su metabolito activo, la 10,11-epoxi-carbamazepina inhiben la entrada de sodio bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Es más eficaz frente a las

convulsiones que se inician en el sistema límbico que en la corteza. Afecta más las neuronas normales que propagan la descarga que las del foco epiléptico y, a su vez, inhibe las descargas paroxísticas más que la transmisión fisiológica, por lo que no interfiere con las funciones cognitivas ni tiene acción sedante. A dosis altas es posible que su acción presináptica reduzca la entrada de calcio e inhiba la liberación de neurotransmisores (Carrasco y Ayuso, 2006).

### *Fenitoina*

Parece ser eficaz en el control de la neuralgia glossofaríngea, el dolor tabélico, la neuralgia postherpética, el dolor talámico, el dolor postsimpatectomia y la neuralgia postraumática. Algunos casos de neuralgia del trigémino, que no responden a carbamacepina o en los que hay intolerancia a ella, pueden beneficiarse del uso de la fenitoina. Ciertos ensayos demuestran una mejoría en la neuropatía diabética. Aunque se ha propuesto su uso para tratamientos de cefaleas vasculare, así como en el dolor canceroso, los resultados no son definitivos (López et al., 2004).

### *Valproato*

El valproato se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaníaco. Inhibe los canales de sodio, facilita la acción de GABA aumentando su síntesis (por estímulo del ácido glutámico-descarboxilasa) y reduciendo su degradación (por inhibición del ácido succínico-deshidrogenasa y de la GABA-transaminasa). Estos efectos GABAérgicos aumentan la concentración cerebral de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis; también bloquea la vía caudado-tálamo-cortical que facilita la generalización de las descargas tanto de baja como de alta frecuencia ayudando de este modo a su efecto analgésico (López et al., 2004).

#### b. Antidepresivos

Varios antidepresivos, como amitriptilina, clomipramina o trimipramina, se emplean con frecuencia en el tratamiento de distintas formas de dolor crónico, sea éste de índole neurogénica (neuralgia postherpética, dolor de miembro fantasma, etc.) o no (dolor

oncológico, en el dolor artrítico y en cefaleas). Su acción es independiente del efecto antidepresivo o sedante y se utilizan tanto solos como en combinación con otros analgésicos, incluidos los opioides. Obviamente, también son de gran utilidad en situaciones en las que el dolor forma parte de la somatización de la depresión (López et al., 2004).

En relación con el mecanismo de esta acción analgésica, se considera que una parte importante debe estar mediada por la potenciación de las acciones de las vías serotoninérgicas que descienden desde los núcleos del rafe hasta el asta dorsal de la médula, las cuales tienen un papel muy importante en los mecanismos endógenos de antinocicepción.

No existe, sin embargo, una correlación directa entre la potencia bloqueante de la recaptación de serotonina por los antidepresivos y su potencia analgésica. Algunos resultados experimentales sugieren que los antidepresivos potencian los sistemas de opioides endógenos, lo que daría una base racional a su utilización conjunta con analgésicos opioides, aunque esta sinergia no es siempre demostrable en la clínica (López et al., 2004).

#### c. Corticoides.

Los corticoides son agentes terapéuticos eficaces en el tratamiento de algunos síndromes dolorosos, sobre todo en el alivio del dolor canceroso, sea por su efecto analgésico directo o como adyuvante de los analgésicos. Son más efectivos en las situaciones en las que existe un componente inflamatorio y/o adematoso asociado al dolor; esto es frecuente, por ejemplo, en los pacientes con infiltraciones tumorales o compresiones nerviosas o de la médula espinal. Su acción antiinflamatoria se debe a la suma de varios mecanismos que incluyen: la reducción de la acumulación de los leucocitos y monocitos macrófagos en el foco inflamatorio, la inhibición de la producción de sustancias quimiotácticas, y factores que incrementan la permeabilidad capilar, la reducción de liberación de histamina y la inhibición de la síntesis y secreción de interleucinas. Para la mayoría de los pacientes suele ser aconsejable una dosis inicial de prednisolona de 30 a 60 mg/día (dexametasona 4 a 8 mg/día) (López et al., 2004).

#### d. Antihistaminicos.

Algunos de los histaminicos han sido propuestos como analgésicos o adyuvantes analgésicos. Entre los más utilizados por su eficiencia destacan:

##### *Ketamina.*

Es un agente utilizado para el alivio del dolor postoperatorio, cáncer terminal. Sujetos con tolerancia opioide y dolor del miembro fantasma. Parece actuar a través de su lugar de unión en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Debe utilizarse con precaución, dada la amplia distribución central de este receptor, puede originar confusión, alucinaciones y delirio (Carrasco y Ayuso, 2006).

##### *Capsaicina.*

Esta sustancia origina una depleción de SP en las fibras sensoriales no mielínicas y, posiblemente, en esta acción radique su potencial analgésico. Se aplica por vía tópica en pacientes con dolor tras mastectomía, neuropatía diabética o radiculopatía. Su aplicación se ve limitada por la desagradable sensación de quemazón en el lugar de aplicación (López et al., 2004).

##### *Sumatriptán.*

Es un agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT localizados en los vasos craneales, particularmente efectivo en el tratamiento del ataque de migraña, Se bloquea la dilatación y disminuye la extravasación de mediadores de inflamación. Su principal problema radica en los efectos vasculares serotoninérgicos, responsables del aumento de la presión arterial y vasoconstricción, que pueden ser particularmente peligrosos en pacientes de edad avanzada, hipertensos o con problemas coronarios. Se reserva para migrañas intensas que no respondan al tratamiento convencional (López et al., 2004).

##### *L-triptofano.*

Como precursor de la serotonina, puede ser útil como analgésico, dada la implicación básica de esta amina en la neurotransmisión nociceptiva. Sus principales problemas

son la sedación y náusea, así como el ocasional desarrollo de un síndrome eosinofilia-mialgia (López et al., 2004).

#### e. Cafeína.

La cafeína ha sido ampliamente utilizada como coadyuvante analgésico. Las formulaciones que contienen combinaciones de cafeína con una variedad de fármacos de tipo AINE's han sido comercializados. Sin embargo, la capacidad de la cafeína para aumentar realmente la respuesta analgésica de los AINE's no ha sido universalmente aceptada. Los estudios clínicos realizados en los años 1960 y 1970 arrojaron como resultado que las combinaciones de cafeína-AINE's producen efectos analgésicos similares a la de los AINE's solos (Díaz et al., 2001). No obstante, otros autores han demostrado que la cafeína es de hecho capaz de potenciar el efecto analgésico de los AINE's. Sobre la base de un creciente número de ensayos clínicos controlados, la cafeína está aceptada como un coadyuvante analgésico efectivo. Por otra parte, los hallazgos recientes indican que la cafeína puede inhibir el desarrollo de la lesión aguda de la mucosa gástrica asociada con el uso de los AINE's. La evidencia disponible indica que la adición de cafeína a los AINE's no sólo aumenta el efecto antinociceptivo, sino que también mejora el perfil de efectos secundarios (Granados y Castañeda, 1999).

Aunque el papel de la cafeína como coadyuvante analgésico está bien establecido, en algunos estudios clínicos, no fue capaz de aumentar el efecto analgésico de los AINE's. Por lo tanto, ahora se acepta que la cafeína aumenta la respuesta analgésica de los AINE's, pero sólo en ciertos estados de dolor y en relaciones de cierta dosis (Bañuelos et al., 1999).

#### 5. Vitaminas del complejo B.

Las vitaminas son moléculas orgánicas necesarias en una gran variedad de funciones metabólicas; forman parte del grupo de nutrientes esenciales como los aminoácidos, minerales y ácidos grasos que no pueden ser sintetizados por el organismo. Las vitaminas se utilizan en las células como precursores de coenzimas, a partir de las cuales se elaboran enzimas que regulan las reacciones químicas que mantienen la vida celular; otras actúan como hormonas y algunas como antioxidantes. La mayor parte de

ellas están directa o indirectamente involucradas en la expresión de genes. Aunque no aportan energía, sin vitaminas el organismo no es capaz de aprovechar los elementos constructivos y energéticos suministrados por la alimentación (Flórez, 2008).

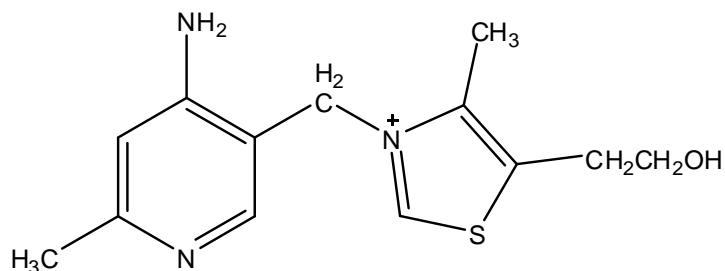
Por sus características químicas, las vitaminas se agrupan en dos categorías: a) hidrosolubles como tiamina (B<sub>1</sub>), riboflavina (B<sub>2</sub>), niacina (ácido nicotínico, B<sub>3</sub>), ácido pantoténico (B<sub>5</sub>), piridoxina (B<sub>6</sub>), biotina (B<sub>8</sub>), cobalamina (B<sub>12</sub>), ácido fólico y ácido ascórbico (vitamina C) y b) liposolubles como las vitaminas A, D, E y K. Con excepción de la vitamina D, formada en la piel expuesta al sol, y niacina, formada a partir del triptófano, prácticamente todas deben ser aportadas a través de la alimentación (Flórez, 2008).

El complejo B es un grupo constituido por varias vitaminas hidrosolubles que difieren en estructura química y actividad biológica como lo son la tiamina, riboflavina, niacina (ácido nicotínico, B<sub>3</sub>), ácido pantoténico (B<sub>5</sub>), piridoxina (B<sub>6</sub>), biotina (B<sub>8</sub>), cobalamina (B<sub>12</sub>), ácido fólico y ácido ascórbico (vitamina C) (Flórez, 2008).

### 1) Tiamina.

#### a) Características químicas.

La Tiamina (figura 12) se aisló y caracterizó en 1926. Fue la primera estructura caracterizada como vitamina hidrosoluble y se institucionalizó con la designación de vitamina B<sub>1</sub> en 1927 por la British Medical Research Council. La tiamina es el factor cuya deficiencia provoca el *beriberi*. En su forma natural está formada por un núcleo pirimidínico y otro tiazolico unidos por un puente metilénico, si bien en el organismo se encuentra en la forma de coenzima como pirofosfato de tiamina (Flórez, 2008).



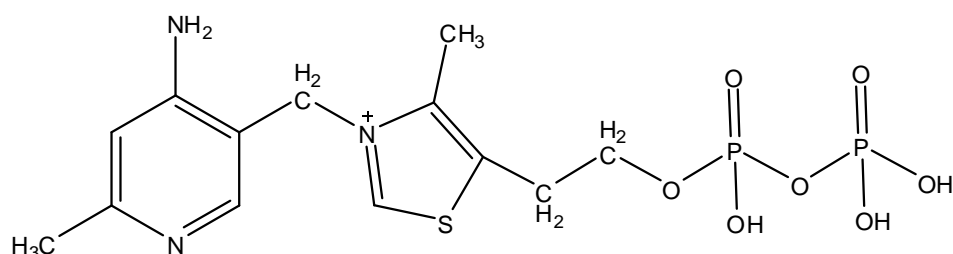
**Figura 12.** Estructura molecular de la tiamina (Flórez, 2008).



Son varias las formas comerciales; las más corrientes son el clorhidrato y el nitrato, pero se han obtenido otros análogos agonistas en los que el anillo tiazólico está abierto y contiene diversos radicales: bisbentiamina y benfotiamina (O-benzoil y S-benzoiltiamina-disulfuro, respectivamente), sulbutiamina (bisbutiamina: O-isobutiriltiamina-disulfuro), prosultiamina (tiamina-propil-disulfuro) (Robert et al., 2001).

#### b) Funciones biológicas.

En su forma activa la tiamina se encuentra en los tejidos como pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa (figura 13) la cual actúa como coenzima en las siguientes reacciones:



**Figura 13.** Estructura molecular del pirofosfato de tiamina (Flórez, 2008).

a) Descarboxilación oxidativa de  $\alpha$ -cetoácidos. Principalmente actúa sobre el ácido pirúvico cuya descarboxilación origina acetilcoenzima A que entra en el ciclo de Krebs, donde el acetato sufre la oxidación completa a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . En realidad, la descarboxilación oxidativa se realiza por un complejo multienzimático de la membrana mitocondrial, denominado piruvato-deshidrogenasa; está compuesto por tres enzimas: la piruvato-descarboxilasa cuya coenzima es la tiamín-pirofosfato, la dihidrolipoiltransacetilasa asociada al ácido lipoico, y la dihidrolipoildeshidrogenasa asociada al flavín-adenín-dinucleótido y encargada de reoxidar el ácido lipoico (Robert et al., 2001).

También interviene en la descarboxilación del ácido  $\alpha$ -cetoglutárico para convertirse en succinil-CoA. Más recientemente se ha demostrado que tres  $\alpha$ -cetoácidos ramificados, derivados de la desaminación de la leucina, la isoleucina y la valina, son también descarboxilados oxidativamente por un complejo multienzimático específico, análogo al del ácido pirúvico (Flórez, 2008).

b) Reacción transcetolasa. Se lleva a cabo en la vía metabólica de las pentosas (o hexosa-monofosfato), como vía derivada o alternativa de la oxidación de la glucosa. La tiamín-transcetolasa reacciona con los cetoazúcares para romper el enlace entre C2 y C3, formar el producto intermedio tiamina-pirofosfato-glicolaldehído, el cual es transformado después al correspondiente aldehído aceptor (Robert et al., 2001).

c) La tiamina parece que está presente en ciertas terminaciones nerviosas, en grados diversos de fosfatación; el propio impulso nervioso libera tiamina, llegándose a pensar que puede formar parte integrante de los mecanismos moduladores de transmisión nerviosa. Los enfermos con encefalomielopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh) tienen deficiencia de tiamina-trifosfato, pero no de difosfato (Flórez, 2008).

#### c) Características farmacocinéticas.

La tiamina se absorbe en el tracto digestivo mediante un transporte activo cuando se administra en dosis bajas y por difusión pasiva cuando la ingesta es menor que 5 mg/día. Durante el proceso de absorción la tiamina experimenta una pirofosforilación, siendo transportada hasta el hígado. En el plasma, la tiamina se encuentra en un 10% en estado libre o en forma de monofosfato de tiamina, unida a albumina y en un 90% en forma de trifosfato, siendo transportada en esta forma en los eritrocitos hasta las células de los tejidos periféricos (Robert et al., 2001).

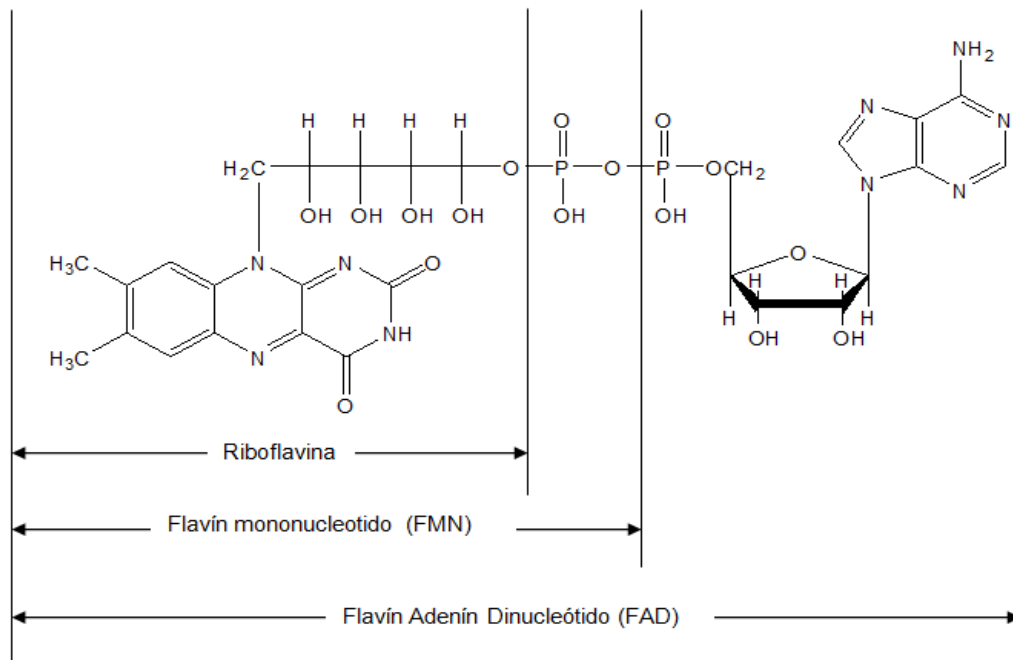
#### d) Aplicaciones terapéuticas.

La *deficiencia* en tiamina produce beriberi en sus diversas formas: «seca» o neurítica, «húmeda» o edematosa por afectación cardíaca, e infantil. En los países desarrollados puede aparecer si la dieta es escasa o insuficientemente enriquecida; un caso especial lo constituye la neuritis alcohólica que puede evolucionar hasta la encefalopatía de Wernicke. Debe cuidarse en especial a niños, ancianos y embarazadas. Las necesidades diarias oscilan entre 0,5 y 1 mg por cada 1000 calorías (Flórez, 2008).

## 2) Riboflavina.

## a) Características químicas.

La vitamina B<sub>2</sub> o riboflavina (figura14) es un pigmento de color anaranjado-amarillo, muy sensible a la luz, sobre todo a pH ácido; es una aloxazina que contiene una molécula de ribosa. Sus derivados principales son dos: las coenzimas riboflavina-5'-fosfato (FMN) y flavín-adenín-dinucleótido (FAD). El producto comercial puede ser la riboflavina como tal o el FMN, cuya solubilidad es mayor. (Flórez, 2008).



**Figura 14.** Estructura molecular de riboflavina y sus principales cofactores (Flórez, 2008).

Se encuentra en levaduras, leche, carne, huevos, algunos pescados (sardinas) y verduras de hoja verde (espinacas, *broccoli*, etc.).

#### b) Funciones biológicas.

El FMN y el FAD son coenzimas que actúan como elementos intermediarios en la transferencia de electrones de las reacciones biológicas de oxidación y reducción.

Como tales se encuentran asociadas a las flavoproteínas que pueden formar parte de las oxidasas, si su funcionamiento es aerobio, o de las deshidrogenasas, si es anaerobio (Ronald et al., 2008).

Las oxidasas transfieren directamente el hidrógeno al oxígeno molecular para formar peróxido de hidrógeno. En las reacciones anaerobias, las flavoproteínas forman parte de una cadena que asocia la oxidación del sustrato con la fosforilación y síntesis de ATP; esta reacción requiere frecuentemente nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y citocromos, y el hidrógeno resultante de la oxidación del sustrato se convierte en H<sub>2</sub>O (Ronald et al., 2008).

Las oxidasas y las deshidrogenasas son muy numerosas e intervienen en importantes reacciones del metabolismo intermediario de principios inmediatos, oxidaciones de fármacos, etc. Los signos más característicos de la deficiencia de riboflavina aparecen en forma de estomatitis, glositis, queilosis, dermatitis seborreica en cara, tronco y extremidades, anemia normocrómica y normocítica con reticulocitopenia y neuropatías periféricas; es fácil que se acompañen o combinen con otros síntomas por deficiencias de otras vitaminas (Robert et al., 2001).

#### e) Características farmacocinéticas.

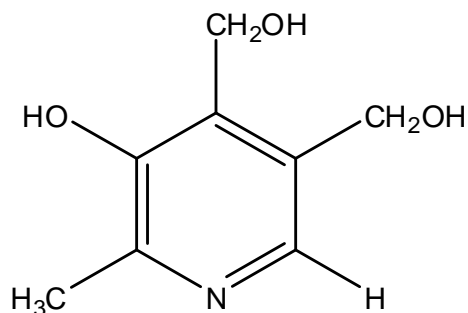
La riboflavina se absorbe como tal en el intestino por transporte activo; el FMN es previamente hidrolizado en riboflavina libre, pero en las células de la mucosa se vuelve a fosforilar mediante la flavín-cinasa. El FMN en el hígado es transformado en FAD; existe una fluida interconversión entre las tres formas de riboflavina. La capacidad de almacenamiento en los tejidos es pequeña, por lo que la administración en exceso se pierde con facilidad (Robert et al., 2001).

La tiroxina regula la flavín-cinasa de los tejidos, facilitando su actividad. La clorpromazina, análogo estructural de la riboflavina, impide la incorporación de la vitamina al FAD (Ronald et al., 2008).

### 3) Piridoxina.

#### a) Características químicas.

La vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina (figura 15) comprende tres formas derivadas de la 3-hidroxi-2-metilpiridina: piridoxina (o piridoxol), piridoxal y piridoxamina. El piridoxal y la piridoxamina se encuentran habitualmente en los tejidos animales, mientras que la piridoxina es la forma predominante en las plantas; su actividad es similar. Las formas activas de estos compuestos son el piridoxal-5-fosfato y la piridoxamina-5-fosfato, que se forman mediante la acción de las correspondientes cinasas, y funcionan como coenzimas de numerosas enzimas. El producto comercialmente disponible es el clorhidrato de piridoxina (Ronald et al., 2008; Flórez, 2008).



**Figura 15.** Estructura molecular de la piridoxina (Flórez, 2008).

Existen varios análogos con capacidad antagonista que compiten con los sitios de fijación o bien reaccionan con el piridoxal-5-fosfato para formar compuestos inactivos. El antagonista más usado es la desoxipiridina, pero también lo son la L-dopa, la cicloserina, la isoniazida, la penicilamina y otros productos naturales. Las fuentes naturales más abundantes en piridoxina son la carne, el hígado, harinas y cereales integrales, verduras, semillas y frutos secos, pero el producto es lábil y se puede inactivar parcialmente con la cocción de alimentos, la luz ultravioleta y la oxidación (Ronald et al., 2008).

#### b) Funciones biológicas.

El piridoxal-5-fosfato actúa en prácticamente todas las reacciones metabólicas de los aminoácidos: transaminación por aminotransferasas, desaminación no oxidativa, descarboxilación y desulfuración. Por ello, el número de reacciones en que interviene es amplísimo. Además, actúa en la síntesis de la 5-hidroxitriptamina a partir del triptófano, de la noradrenalina (descarboxilación de la dopa), en la conversión del triptófano en ácido nicotínico, en la desulfuración de la cisteína y la homocisteína, en la biosíntesis de porfirinas, en la fosforilación del glucógeno, etc. (Ronald et al., 2008).

La deficiencia de vitamina B6 se manifiesta en múltiples sistemas, predominando la anemia hipocrómica microcítica, la pérdida de peso, los vómitos, la hiperirritabilidad, las convulsiones epileptiformes (niños), los signos de depresión y confusión (adultos), las neuritis periféricas y diversas alteraciones de la piel (Flórez, 2008).

#### c) Características farmacocinéticas.

Se absorben bien todas las formas en el yeyuno; en el plasma se fijan a proteínas. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, en particular como piridoxal-5-fosfato y piridoxamina-5-fosfato; el depósito de mayor tamaño es la masa muscular, por estar unido el piridoxal-5-fosfato a la glucógeno-fosforilasa. El principal metabolito que se elimina por orina es el ácido 4-piridóxico, inactivo. Incrementa la metabolización periférica de la L-dopa, reduciendo su actividad; ello no ocurre cuando la L-dopa es administrada en asociación con inhibidores de la descarboxilasa (Ronald et al., 2008).

#### d) Reacciones adversas.

En dosis muy altas (0.5-2 g/día durante períodos prolongados), la piridoxina provoca una neuropatía sensorial o síndromes neuropáticos, con inestabilidad de la marcha, adormecimiento de pies, manos y región perioral (Ronald et al., 2008; Flórez, 2008).

#### e) Aplicaciones terapéuticas.

Las necesidades diarias de piridoxina se cubren suficientemente con 2-3 mg/día; los requerimientos aumentan durante el embarazo y la lactancia. Con toda seguridad, su aporte es menor en el alcohólico con problemas de nutrición (Robert et al., 2001).

Debe administrarse a pacientes que reciben tratamiento con fármacos que alteran la actividad de la piridoxina: isoniazida, cicloserina, penicilamina, hidralazina y estrógenos, aumentando la dosis a 50 mg/día. Hay una anemia sideroblástica que responde a la piridoxina, requiriendo dosis muy altas: 50-5000 mg/día. En los errores congénitos del metabolismo caracterizados por homocistinuria, aciduria xantínica y cistationinuria, se necesitan también dosis altas de piridoxina (Ronald et al., 2008).

Se ha recomendado abundantemente la prescripción de vitamina B6 en múltiples cuadros de carácter neurológico (central y periférico) o en cuadros que cursan con deficiencia mental de diversos tipos (Ronald et al., 2008).

Actualmente se ha evaluado la actividad de la tiamina en el tratamiento de síndrome premenstrual donde los resultados sugieren que las dosis de hasta 100mg/día alivia los síntomas depresivos (Wyatt et al., 2005).

#### 4) Cianocobalamina.

##### a) Características químicas.

La vitamina B<sub>12</sub> o cianocobalamina (figura16) de la dieta se halla en forma de hidroxicobalamina y adenosilcobalamina (o de cianocobalamina si se administra como tal). El ácido gástrico y las enzimas proteolíticas separan las cobalaminas presentes en los tejidos y, una vez liberadas, se fijan al factor intrínseco del estómago, una glucoproteína segregada por las células parietales. La formación de este complejo es indispensable para la absorción de la cobalamina: por una parte, queda protegido de la acción ulterior de enzimas digestivas y, por la otra, reconoce específicamente al receptor situado en la mucosa del íleon, al cual se une con gran afinidad y es transportado en forma activa. Este tipo de absorción activa, que requiere la existencia de factor intrínseco, tiene una importancia decisiva para la absorción de dosis





La eliminación urinaria aumenta cuando se administra cobalamina exógena: tras la inyección de 0.1-1 mg de cianocobalamina se elimina el 50-90 % en 48 horas; con la hidroxicobalamina, la eliminación urinaria es más lenta porque se fija más a proteínas (Wyatt et al., 2005).

#### c) Aplicaciones terapéuticas.

La aplicación fundamental es en la anemia megaloblástica; puesto que sus características hematológicas son similares, tanto si se debe a una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> como de ácido fólico, es preciso asegurarse primero del factor responsable porque no son intercambiables (Wyatt et al., 2005).

Ciertamente, dosis altas de ácido fólico corrigen la anemia causada por deficiencia de cobalamina, pero no la alteración neurológica, por lo que si sólo se da ácido fólico, la lesión neurológica puede progresar hasta hacerse irreversible, de ahí la necesidad obligada de conocer la etiología de toda anemia megaloblástica (Wyatt et al., 2005).

En los casos graves (trombocitopenia intensa con peligro de hemorragia, leucopenia intensa con riesgo de infección, anemia grave u otras complicaciones), está justificado iniciar el tratamiento sin esperar a establecer el diagnóstico exacto: 1 mg de vitamina B<sub>12</sub> junto con 15 mg de ácido fólico por vía intramuscular o intravenosa. Fuera de estos casos, es preciso establecer el diagnóstico previamente y administrar sólo el elemento deficitario (Ronald et al., 2008).

#### 5) Acción de las vitaminas del complejo B en el proceso nociceptivo.

La deficiencia de vitaminas del complejo B, especialmente la de tiamina, piridoxina, riboflavina y cianocobalamina, puede resultar en condiciones patológicas, como convulsiones, síndrome del túnel carpiano, dolor crónico; lo que indica que estas sustancias son esenciales para la función normal del sistema nervioso. Como era de esperarse, las vitaminas del complejo B han sido utilizadas principalmente en el tratamiento de los trastornos derivados de su deficiencia.; sin embargo, las vitaminas del complejo B han sido recientemente evaluadas como fármaco útiles para tratar

condiciones patológicas, en particular trastornos dolorosos, no necesariamente relacionados con su deficiencia (Franca et al., 2001).

El suministro de piridoxina y tiamina puede aliviar el dolor asociado con trastornos neuropáticos como lo es el síndrome del túnel carpiano y la tensión premenstrual, mientras que la riboflavina puede ser eficaz en la migraña (Wyatt et al., 2005).

También se ha demostrado que el efecto de los analgésicos AINE's como el diclofenaco (Reyes et al., 1999; Bartoszyk y Wild, 1989), ketoprofeno (Rodriguez et al., 2005; Medina et al., 2004) es mayor, sin embargo, existen estudios experimentales realizados en animales con el objetivo de caracterizar el efecto antinociceptivo inducido por las vitaminas del complejo B y también los mecanismos posibles implicados.

Se ha demostrado que la mezcla de tiamina/piridoxina/cianocobalamina induce un efecto antinociceptivo en modelos de placa caliente y en pruebas con benzoquinona (contracciones abdominales en ratones y ratas). El efecto antinociceptivo inducido por las vitaminas del complejo B puede depender de su actuación en el SNC (Fu et al., 1988). El aumento de la actividad de las neuronas del asta dorsal y el tálamo inducida por la estimulación eléctrica de las fibras C de la piel o de temperatura, se reduce con una mezcla de tiamina/piridoxina/cianocobalamina. Estos efectos pueden estar relacionados con cambios en la síntesis de neurotransmisores que tienen un papel importante en la modulación de la respuesta nociceptiva en el SNC (Wang et al., 2005).

El efecto antinociceptivo de las vitaminas del complejo B también puede involucrar la inhibición de la síntesis de mediadores inflamatorios que puede activar o sensibilizar las fibras aferentes primarias, pero no la hiperalgesia mecánica (Wang et al., 2005).

Un efecto se ha observado en modelos animales de la nocicepción asociado con la inflamación que las vitaminas del complejo B redujeron al dolor asociado con las condiciones inflamatorias en los seres humanos. A pesar de la evidencia clínica que indica el efecto analgésico de algunas de las vitaminas B, hay menos estudios que muestran su efecto sobre diferentes aspectos de respuesta inflamatoria incluyendo la nocicepción y el edema (Wang et al., 2005).

El incremento en el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos en ratas tratadas con piridoxina también ha sido demostrado en la hiperalgesia inducida por el modelo de carragenina (Granados et al., 2004).


La cianocobalamina produce un efecto antialodinia en ratas y se sugiere que esta vitamina podría ser un tratamiento potencial del dolor neuropático en humanos (Granados et al., 2004; Jolival et al., 2009; Koike et al., 2003).

En estudios realizados con riboflavina se demostró que tiene potencial para el tratamiento de diferentes afecciones dolorosas e inflamatorias ya que dió respuesta anti inflamatoria en la prueba de carragenina a altas dosis (25-100 mg/kg, i.p.), además de que disminuyó la piresis (Bertollo et al. 2006), pero no dio efecto en la alodinia táctil (Granados et al., 2004).

En una prueba con un daño isquémico experimental se demostró que el aumento de la presencia de piridoxina en su forma activa (piridoxal 5´-fosfato) disminuyó la cantidad de ácido amino-butirico GABA en el hipocampo cerebral protegiendo las neuronas del daño isquémico, lo cual podría ser el mecanismo de acción de la piridoxina en los neurotransmisores del SNC (Hwang et al., 2007; Dakshinamurrti et al., 2003).

6. *Rhodiola rosea*.

## a. Clasificación científica.

	Superreino	<i>Eukayota</i>
	Reino	<i>Plantae</i>
	División	<i>Magnoliophyta</i>
	Clase	<i>Magnoliopsida</i>
	Orden	<i>Saxifragales</i>
	Familia	<i>Crassuleceae</i>
	Género	<i>Rhodiola</i>
	Especie	<i>Rhodiola rosea</i>
Sinónimos	<i>Sedum rosea</i> . <i>Rhodiola arctica</i> . <i>Rhodiola elongate</i> . <i>Rhodiola hideoi</i> . <i>Rhodiola iremelica</i> . <i>Rhodiola maxima</i> <i>Rhodiola minor</i> . <i>Rhodiola odora</i> . <i>Rhodiola odorata</i> . <i>Rhodiola roanensis</i> . <i>Rhodiola sachaliensis</i> . <i>Rhodiola scopolii</i> . <i>Rhodiola sibirica</i> . <i>Rhodiola tachiroei</i> . <i>Sedum altaicum</i> . <i>Sedum dioicum</i> . <i>Sedum elongatum</i> . <i>Sedum rhodiola</i> . <i>Sedum rhodiola</i> . <i>Sedum rhodiola</i> . <i>Sedum roseum</i> . <i>Sedum rosea</i> . <i>Sedum roseum</i> . <i>Sedum scopolii</i> . <i>Tetradium odoratum</i> .	

## b. Descripción.

*Rhodiola rosea* es una especie de planta con flor, dentro de la familia *Crassulaceae* que se desarrolla en las regiones frías del mundo. Éstas comprenden la mayor parte del Ártico, las montañas de Asia Central, las Montañas Rocosas, y las zonas montañosas de gran parte de Europa, tal como los Alpes, Pirineos, Cárpatos, islas Británicas, Escandinavia e Islandia (Kelly, 2001; Panossian et al., 2010).

En Rusia, *Rhodiola rosea*, también conocida como raíz del Ártico ó raíz de oro, se ha utilizado durante cientos de años en la medicina tradicional para sobre llevar el frío clima de Siberia y como tónico en general (Perfumi y Matioli, 2006). La planta llega a vivir tres años o más y alcanza una altura de 30-70 cm, produce flores de color amarillo, su rizoma es grueso y tienen fragancia de rosa cuando se corta (Diermen et al., 2009).

*Rhodiola rosea* es efectiva para mejorar el ánimo y la depresión. Investigadores rusos han demostrado que mejoran los parámetros de rendimiento del individuo, tanto físicos como mentales, reduce la fatiga mental, y mejora las respuestas inmunitarias ante las enfermedades. Los efectos de *Rhodiola rosea* se atribuyen a su propiedad de mejorar la disponibilidad de serotonina y de dopamina en los receptores opioides tal como las beta-endorfinas; y la producción de cambios favorables en una variedad de funciones fisiológicas, incluyendo los niveles de actividad de neurotransmisores y del SNC (Diermen et al., 2009).

c. Propiedades químicas.

La investigación fitoquímica de la raíz de la *Rodiola rosea* ha revelado la presencia de seis grupos diferentes de compuestos químicos: (Diermen et al., 2009).

- 1) Fenilpropanoides: rosavin, rosin , rosarin. (especificas de *Rodiola rosea*).
- 2) Derivados del fenil-etanol: Salisrosida (salidro) y Tirosool.
- 3) Flavonoides: rodiolin,rodionin, rodiosin,tricin, acetilrodalgin.
- 4) Monoterpenos: rosaridin, rosiridol.
- 5) Triterpenos: Daucoesterol, beta-sitosterol.
- 6) Ácidos fenólicos: clorogénico y hidroxicinámicos, ácido galico.

d. Propiedades farmacológicas.

Tradicionalmente *Rhodiola rosea* ha sido utilizada para aumentar la productividad física y la resistencia al trabajo, longevidad, depresión, anemia, impotencia, enfermedades gastrointestinales, infecciones, trastornos en el sistema nervioso, resfriado, tuberculosis, cáncer, hernia, histeria, amenorreas, insomnio, esquizofrenia, trastornos sexuales, dolor de cabeza, escorbuto, hemorroides, inflamaciones; debido a esto actualmente *Rhodiola rosea* ha llamado la atención por sus propiedades terapéuticas diferentes ya que no ha sido completamente explorada por sus efectos benéficos para

la salud (Khanum et al., 2005). Algunas de las propiedades farmacológicas que se han estudiado destacan las siguientes:

*Efecto antiinflamatorio.*

Se realizó un estudio para evaluar la eficacia anti-inflamatoria del extracto de la raíz de *Rhodiola rosea*; mediante una prueba de inflamación inducida con carragenina en la pata de rata, presentando efecto inhibitor frente a la inflamación aguda y subaguda a una dosis de 250 mg/kg de peso, lo que demostró tener un efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis. Los efectos de *Rhodiola rosea* fueron evaluados en pruebas *in vitro* del extracto junto con enzimas relacionada con la inflamación (COX-1, COX-2 y la fosfolipasa A2 (PLA2)). Se encontró que bloquea la COX-2 y la PLA2, lo cual sugiere que el mecanismo de acción más probable del efecto antiinflamatorio es la estabilización de los mediadores participantes en el proceso inflamatorio (Pooja et al., 2009). Debido a que tiene propiedades antiinflamatorias *Rhodiola rosea* puede ser utilizada para el tratamiento del dolor.

*Efecto en el sistema nervioso central.*

Estudios sistemáticos de los efectos de *Rodiola rosea* revelaron que puede estimular: neurotransmisores presentes en el SNC como lo son la adrenalina, dopamina, serotonina y colinérgicos nicotínicos. Los efectos de estos neurotransmisores en el cerebro están relacionados con el aumento de la permeabilidad de la barrera sanguínea del cerebro a los precursores de serotonina.

La liberación de noradrenalina, serotonina y dopamina en las vías ascendentes del tronco cerebral activan la corteza del sistema límbico. En consecuencia, la cognocitiva (pensar, analizar, evaluar, el cálculo y la planificación), la atención y la memoria se beneficia con la ingesta de *Rhodiola rosea*. Aparte de esto, los otros sistemas neuronales, como el colinérgico también se ha visto activado (Chen et al., 2009; Calin, 2003).

*Efecto sobre la capacidad de trabajo físico.*

*Rodiola rosea* ha demostrado que tiene la capacidad de reducir el tiempo de recuperación después de haberse realizado ejercicio exhaustivo, también de tener la capacidad de mantener el trabajo a pesar de la fatiga. Se realizó un estudio con 42 esquiadores de gran altura en una competencia de 20 km con rifles y blancos de tiro en la espalda los cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos. Un grupo recibió una dosis de *Rhodiola rosea* y la otra un placebo una hora antes de la competencia. El grupo que recibió *Rhodiola rosea* presentó una diferencia estadística significativa en la precisión del disparo, presentando menos temblor en los brazos y una mejor coordinación; además la frecuencia cardíaca se mantuvo dentro de los parámetros normales (Gregory, 2001).

Otros estudios en animales sugieren que los mecanismos que pueden estar involucrados en estos efectos positivos para manejar la fatiga con *Rhodiola rosea* es el aumento de metabolitos esenciales para la energía, el adenosin trifosfato (ATP), el ácido ribonucleico (ARN), proteínas, y la síntesis de aminoácidos (Gregory, 2001; Walker et al., 2007).

*Efecto adaptogénico y anti-estrés.*

El termino adaptógeno data de 1947 por el científico ruso Nicolai Lazarev, el cual definió un “adaptógeno” como un agente que permite a un organismo contrarrestar los efectos físicos, químicos, biológicos o los factores de estrés mediante la generación de resistencia no específica. En 1969 Brekhman y Dardymov proponen criterios específicos que deben cumplirse para calificar a una sustancia como un adaptógeno (Gregory, 2001).

- 1) Debe ser seguro, y causar el menor trastorno posible a las funciones fisiológicas normales del organismo.
- 2) La acción de un adaptógeno debe ser inespecífica es decir, debe aumentar la resistencia a las influencias negativas de una amplia gama de factores nocivos de naturaleza física, química o biológica (Gregory, 2001).

3) Puede poseer la acción de normalizar con independencia (Es decir, si un parámetro del cuerpo es alto, el adaptógeno hace bajarlo a la normalidad y viceversa).

Al someter animales de experimentación a estrés; se mostraron cambios en el SNC y el eje hipotálamo-hipófisis que incluye un aumento de cortisol, causando agotamiento de los neurotransmisores de catecolaminas como la noradrenalina y la dopamina; por otra parte la *Rhodiola rosea* reduce la activación de varios componentes del sistema de respuesta de estrés; incrementando ligeramente los sistemas séricos de las Beta endorfinas además de la liberación de péptidos opioides que producen una respuesta en el eje hipotalámico reduciendo de ese modo el estrés (Schrine et al., 2009).

#### *Efectos sobre el aprendizaje y la memoria.*

Estudios han sugerido beneficios en diversos aspectos de aprendizaje y de memoria en pruebas donde la administración de *Rhodiola rosea* mostró mejoras significativas en pruebas de laberinto con ratas comparándose con ratas sin administración de *Rhodiola rosea* obteniendo como resultado una mejora en la memoria a largo plazo (Khanum et al., 2005).

Una prueba más fue realizada a un grupo de 56 médicos jóvenes y saludables del turno nocturno a los cuales les dieron a tomar un comprimido de *Rhodiola rosea* a una concentración aproximada de 170 mg; el efecto fue medido por medio de pruebas de rendimiento mental, procesamiento asociativo, memoria a corto y largo plazo, cálculos, y la capacidad de concentración. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en estas pruebas que demostraron que el empleo de *Rhodiola rosea* no tiene efectos secundarios además de que reduce la fatiga general, bajo ciertas condiciones de estrés (Darbinyan et al., 2000).

#### *Efecto cardioprotector.*

Los efectos cardioprotectores de *Rhodiola rosea* incluyen la prevención del estrés inducido por daño cardiaco; disminuyendo los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la reducción en la liberación de catecolamidas que provocan daño al miocardio. Por otra, parte *Rodiola rosea* activa los receptores opioides  $\mu$  en los



músculos del corazón previniendo arritmias; esta acción se ve reducida por la administración de Naloxona (conocida por inhibir a los receptores opioides  $\mu$ ), lo que confirma que el efecto antiarritmico (Khanum et al., 2005).

Otro mecanismo es la reserva de energía en el sistema nervioso autónomo, *Rhodiola rosea* pone más energía durante periodos de estrés, proporcionando al organismo reservas de energía (Wu et al., 2009).

#### Efecto anticancerígeno.

Los estudios han demostrado que disminuye la toxicidad de la ciclofosfamida, rubomycin y bradicina (medicamentos contra el cáncer), mientras que aumenta su efecto anticancerígeno. Muchos agentes de la quimioterapia son hematotóxicos (reducen el número de precursores de las células sanguíneas en la médula ósea) o hepatotóxicos. Estos efectos secundarios graves fueron significativamente disminuidos por la utilización del extracto de la raíz de *Rhodiola rosea*. Por lo tanto, se sugiere que se puede mejorar tanto la inhibición del tumor por quimioterapia y aliviar los efectos secundarios (Khanum et al., 2005).

#### e. Toxicidad, contraindicaciones y efectos adversos.

*Rhodiola rosea* tiene un nivel muy bajo de toxicidad, la  $DL_{50} = 3360$  mg/kg en rata (Khanum et al., 2005).

Debido a que las dosis clínicas habituales son de 200 a 600 mg/día, hay un amplio margen de seguridad. En general la *Rhodiola rosea* tiene muy pocos efectos secundarios (Khanum et al., 2005).

La mayoría de los consumidores mejoran su estado de ánimo, nivel de energía y claridad mental. Algunos individuos, en particular aquellos que tienden a ser ansiosos, se puede sentir demasiado activados, nerviosos o agitados. Si esto ocurre, entonces una dosis más pequeña con un aumento muy gradual puede ser necesaria. Se contraindica en estados excitados (Khanum et al., 2005).

Debido a que la *Rhodiola rosea* tiene una activación en el efecto antidepresivo, no debe utilizarse en personas con trastorno bipolar, debido a que son vulnerables a convertirse en manía cuando se administra antidepresivos o estimulantes (Khanum et al., 2005).

El extracto de *Rhodiola rosea* no parece interactuar con otros medicamentos, aunque puede tener efectos acumulativos junto con otros estimulantes. Es mejor absorbido cuando se toma con el estómago vacío (Khanum et al., 2005).

### C. Evaluaciones de las interacciones farmacológicas.

Cuando dos o más fármacos se administran simultáneamente sus efectos farmacológicos pueden manifestarse de forma independiente y en este caso no existe interacción, es decir sus efectos son aditivos (sumación de efectos o interacciones cero). Sin embargo, los efectos observados pueden ser de mayor o menor magnitud a los esperados (diferentes) y en esta circunstancia se considera que existe sinergia o antagonismo, respectivamente (Tallarida, 2000).

El concepto más aceptado de interacción farmacológica es cuando el efecto de la asociación es diferente del esperado: si el efecto es mayor al esperado la interacción se denomina sinergismo (más que aditivo), y si el efecto es menor se denomina antagonismo (menos que aditivo). En consecuencia lo que define el sinergismo o el antagonismo en una asociación farmacológica, es la desviación del efecto observado con respecto al efecto esperado (Tallarida, 2000).

- Aditividad: El efecto observado es la suma de los efectos por separado.
- Sinergia: El efecto observado es superior a la suma de los efectos esperados.
- Antagonismo: El efecto observado es inferior a la suma de los efectos esperados.

Determinar si existe o no interacción, y el tipo de interacción, es de gran importancia para poder realizar combinaciones con las cuales se obtengan los mayores efectos beneficiosos con el menor número de efectos indeseables (Montes y Puig, 2003).

### 1. Análisis de las interacciones.

Para el estudio de las interacciones en cualquier combinación de dos fármacos A y B hay 4 parámetros relevantes que influyen en su evaluación:

- Dosis de cada uno de los componentes que por separado son equiefectivas con la combinación, DA y DB.
- Dosis de cada uno de ellos, da y db utilizados en combinación.
- Efectos de los fármacos por separado, DA y DB.
- Efecto de la combinación, E(da,db).

De estos cuatro parámetros dos se refieren a la dosis y otros dos a los efectos que producen esas dosis. Dependiendo de si se han relacionado los parámetros de dosis entre sí o los de efectos entre sí, han surgido diversos métodos de cálculo de interacciones (Montes y Puig, 2003).

Cuando se relacionan entre sí las dosis de los constituyentes en la combinación, **da** y **db**, y las dosis de los agentes que individualmente producen el mismo efecto que la combinación, **DA** y **DB**. Esta relación dio lugar al método gráfico conocido como isobogramas (Montes y Puig, 2003).

#### a. El isobograma.

Los isobolos son representaciones gráficas en un eje de coordenadas de dosis isoeffectivas (para determinado nivel de efecto) de cada uno de los fármacos utilizados individualmente (A,B) y de su combinación (a,b), y son válidas sólo para el nivel de efecto determinado. Permite evaluar si existe sinergia o antagonismo (Tallarida, 2000).

En el isobograma en cada uno de los ejes se presenta la dosis isoeffectiva de uno de los fármacos que se estudia (DA) y (DB) respectivamente. Estos dos puntos se unen mediante una línea (isobolo) que también se conoce como línea de aditividad o de no interacción (Tallarida, 2007).

Cuando los agentes no interactúan (interacción cero) los dos puntos que representan las dosis isoeffectivas de la combinación están situados sobre el isobolo formando una línea recta (Tallarida, 2006).

Cada uno de los puntos de esta línea representa una combinación A y B en la que las sustancias se comportan de modo aditivo, es decir, no se produce interacción. La ecuación que la define es la siguiente (Tallarida, 2007):

Si la ecuación de la línea de interacción cero para dos agentes es:

$$\text{Ecuación (1) ..... } da/DA + db/DB = 1$$

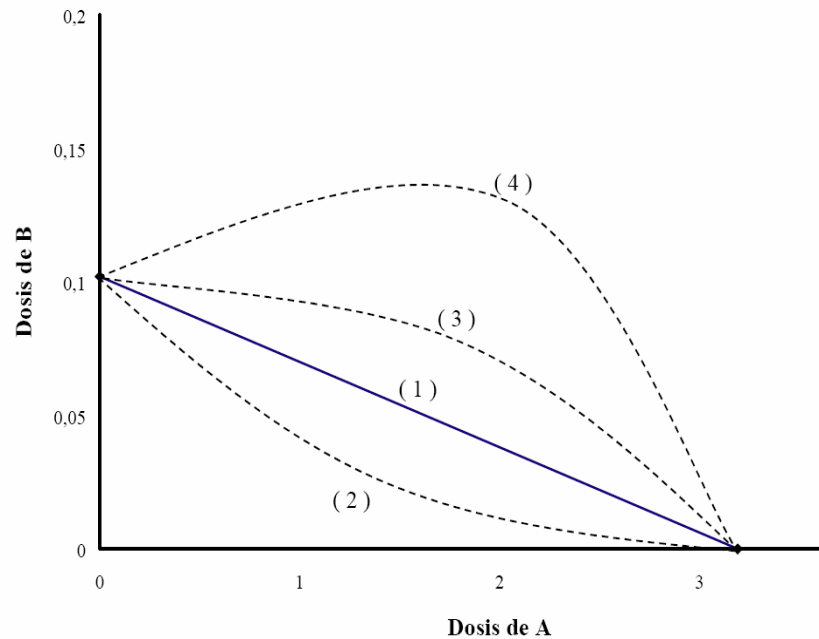
Cuando la combinación es más efectiva de lo que se espera se requieren menos cantidades de **da** o de **db** para producir el mismo efecto, mientras que **DA** y **DB** permanecen inalteradas, con lo que la ecuación se transforma en una desigualdad y define un isobolograma cóncavo (sinergia). (Tallarida R.J; 2000) La ecuación que la define es:

$$\text{Ecuación (2) ..... } da/DA + db/DB < 1$$

Por otra parte, cuando los agentes en combinación son menos efectivos que lo esperado **da** y/o **db** deberían ser incrementados con el fin de obtener el mismo efecto (antagonismo). La ecuación en este caso describe un isobolo convexo.

$$\text{Ecuación (3) ..... } da/DA + db/DB > 1$$

La representación gráfica de un isobolo (figura17), donde se muestra el efecto sinérgico entre los efectos de la combinación de A y B se definen como una línea recta diagonal que une las dosis isoeffectivas de los dos fármacos usados de forma aislada, se utilizan los términos sinergia y antagonismo para describir la dirección de la desviación de los isobolos respecto a la línea de aditividad Tallarida, 2006).



**Figura 17.** Esquema de un isoblograma en términos de sinergia y antagonismo. Las dosis A y B son isoefectivas. La línea diagonal (1) indica la combinación teórica aditiva. El isobolo (2) muestra una asociación isoefectiva obtenida con dosis inferiores a las aditivas (sinergia). Los isobolos (3, 4) muestran asociaciones isoefectivas con dosis superiores a las aditivas (antagonismo) (Tallarida, 2000).

La solución de las ecuaciones 1-3 se define como “índice de interacción”, el cual evalúa la divergencia entre las dosis de dos o más sustancias que producen un efecto en combinación y aquellas dosis que sería esperado que produjeran al mismo efecto al utilizarse de forma individual. Es un factor matemático que indica el grado de desviación entre las dosis observadas experimentalmente y las dosis esperadas en el caso de que no existiese interacción y los efectos son aditivos. Cuando el índice de interacción es mayor que uno se produce una interacción de tipo antagónico e inversamente, cuando es menor que uno se produce sinergia (Tallarida, 2000).

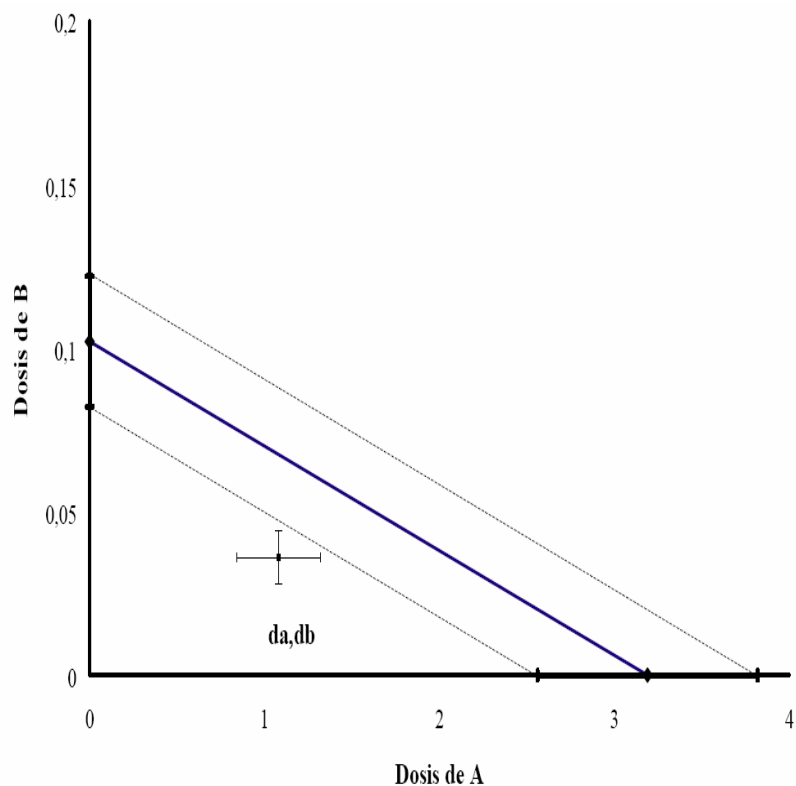
Si  $da/DA + db/DB$  es:

1.  $< 1$  Sinergia
2.  $= 1$  Aditividad
3.  $> 1$  Antagonismo

Si bien, estos índices reflejan como varían las dosis para conseguir un determinado efecto, no reflejan la magnitud en la potenciación o disminución de los efectos. Para describir la magnitud en las desviaciones de los efectos combinados se ha descrito el “coeficiente de interacción” que se obtiene dividiendo 1 (actividad aditiva) por el “índice de interacción” (Montes y Puig, 2003).

#### 1) Representación gráfica del isoblograma.

La forma más habitual de representación del isoblograma, es dibujar un isobolo de dos fármacos A y B para un efecto determinado (por ejemplo disminución de la intensidad del dolor en un 50%), con su intervalo de confianza o con su error estándar (figura 18). Para ello, en los ejes se representan las dosis medias de cada fármaco ( $DA$  y  $DB$ ) para obtener un efecto determinado, con sus correspondientes errores estándar. La línea recta que conecta las dosis mediadas  $DA$  y  $DB$  representa la aditividad teórica (isobolo), las líneas que unen los errores estándar de ambas dosis medias delimitan un área, de tal forma que si la dosis de una combinación de ambos fármacos ( $da,db$ ) queda fuera (arriba o debajo) de este área, existe interacción, pero si el punto que representa estas dosis o las líneas que representan su error estándar están comprendidas en parte dentro de este área, no existe interacción o existe una “interacción cero” (Tallarida, 2000).



**Figura 18.** Isoblograma de la combinación de fármacos A y B. En los ejes se representan las dosis medias de cada fármaco para obtener un efecto determinado (DA y DB), la línea recta continua que las conecta representa la aditividad teórica al asociar A y B (isobolo). Las líneas más claras unen los errores estándar de ambas dosis. En un ejemplo la combinación da/db, muestra que existe una interacción sinérgica, ya que tanto el punto que la representa como la línea del error estándar está por debajo del área de aditividad teórica (Tallarida, 2000).

### III. Planteamiento del problema

En la actualidad existe una gran variedad de analgésicos para los diferentes tipos de dolor, sin embargo, todos ellos presentan reacciones adversas. Por lo cual, es necesario buscar estrategias terapéuticas para el tratamiento del dolor. El empleo de coadyuvantes como las vitaminas ha sido de gran utilidad en la clínica para el tratamiento del dolor. Otra estrategia es el empleo de plantas medicinales, por lo cual en este proyecto se plantea determinar la interacción del efecto antinociceptivo de la administración oral de un extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con vitaminas, ya que hasta el momento no se tienen evidencias científicas que demuestren que las vitaminas del complejo B presenten interacción antinociceptiva con extractos de plantas medicinales; y debido a que el extracto de *Rhodiola rosea* se comporta como un adaptogeno, podría ser de gran utilidad terapéutica para el tratamiento del dolor agudo en humano.



## IV. Objetivo

### A. General

Evaluar el efecto antinociceptivo de la combinación del extracto de *Rhodiola rosea* con algunas vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) en la prueba de la formalina en ratón.

### B. Específicos

Determinar la relación dosis-respuesta del efecto antinociceptivo del extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

Determinar la relación dosis-respuesta del efecto antinociceptivo de cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>).

Determinar la relación dosis-respuesta del efecto antinociceptivo de cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

Determinar la relación dosis-respuesta del efecto antinociceptivo de la combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>).

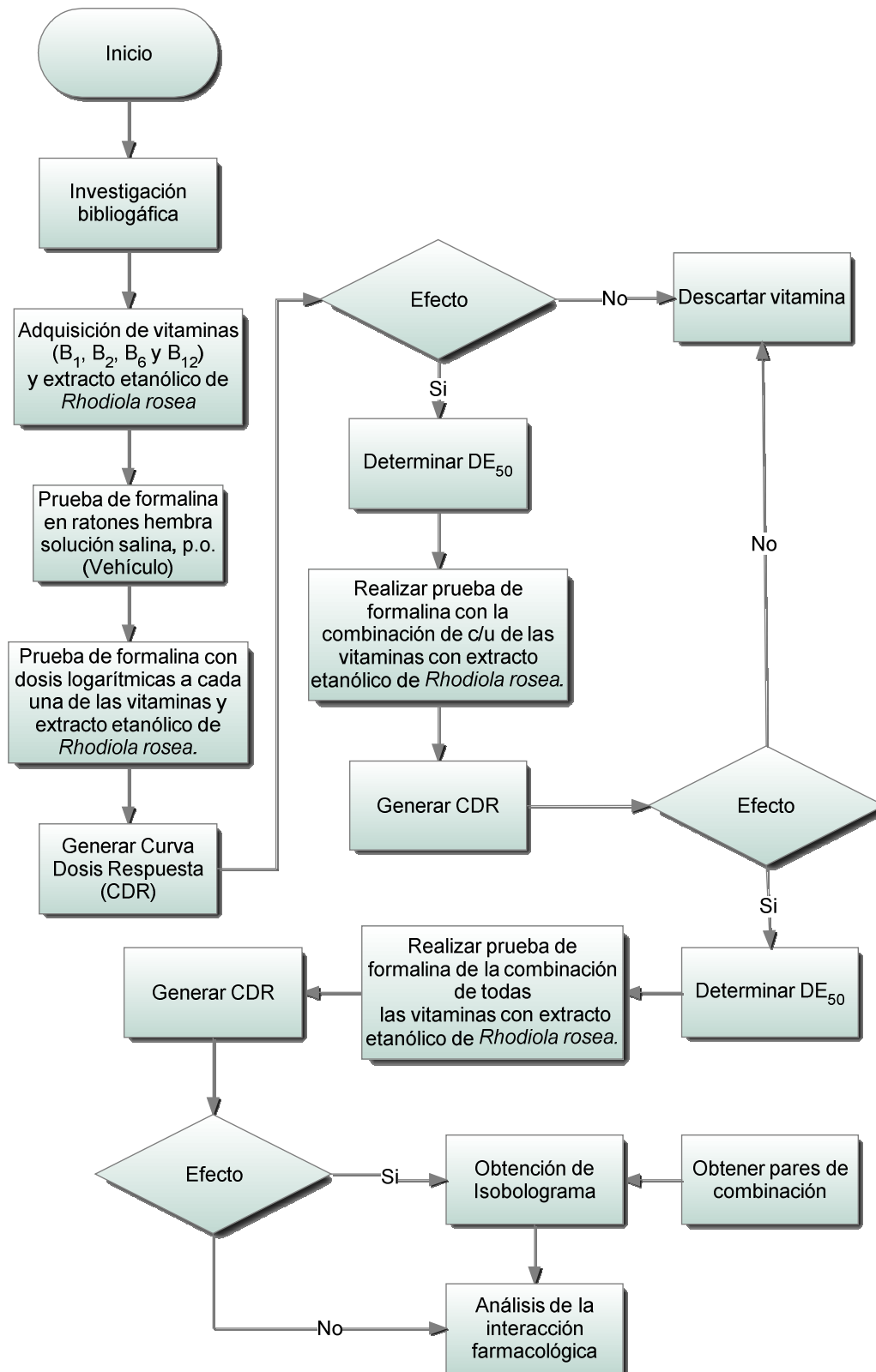
Determinar la relación dosis-respuesta del efecto antinociceptivo de la combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

Determinar el tipo de interacción farmacológica de cada una de las combinaciones evaluadas por el método isobolográfico.

## V. Hipótesis

La combinación de vitaminas del complejo B (tiamina B<sub>1</sub>, riboflavina B<sub>2</sub>, piridoxina B<sub>6</sub>, cianocobalamina B<sub>12</sub>) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea* potencia el efecto antinociceptivo.

## VI. Diagrama de flujo



## VII. Metodología

### A. Material.

#### 1. Material biológico.

Se utilizaron ratones hembra de la cepa ICR con un peso entre 25 y 35 gramos procedentes del bioterio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la S.S.A. Los animales permanecieron en condiciones ambientales del laboratorio (23-25°C) con ciclos de 12 horas luz/oscuridad con acceso libre a comida y agua. El experimento se desarrolló a una temperatura de 27-28°C; los animales utilizados se sacrificaron por decapitación terminado el experimento de acuerdo a lo establecido en la NOM-062-ZOO-1999 que establece las especificaciones técnicas para la producción y uso de los animales de laboratorio.

#### 2. Fármacos y reactivos.

Las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) así como el extracto etanólico de *Rhodiola rosea* (certificados confidenciales) fueron donados por el Dr. Gerardo Reyes García de los laboratorios Olnatura S.A. de C.V. ubicado en Jiutepec, Morelos, México. Para la prueba de formalina, el formaldehído (3.7%) se adquirió de Baker T.J. Tween 80 grado industrial y solución salina fisiológica.

### B. Modelo experimental.

#### 1. Medición de la de respuesta nociceptiva.

Entre los modelos de dolor-inflamatorio utilizados se encuentra la prueba de la formalina descrita entre los modelos agudos y crónicos. En esta prueba, la primera fase del mismo refleja un dolor nociceptivo debido a la irritación química de la formalina subcutánea y su segunda fase presenta un dolor de origen inflamatorio. La ventaja de este modelo es que produce una serie de conductas que son contabilizadas (lamidos, sacudidas etc.) y se cuantifican como efecto nociceptivo (Ortega et al., 2002), para este proyecto se contabilizaron las dos fases del comportamiento nociceptivo, las cuales se presentan en un periodo de evaluación de 30 min. La disminución de la conducta nociceptiva de fase I y fase II representa el efecto el efecto antinociceptivo total.

#### a. Prueba de formalina.

El efecto antinociceptivo de la administración oral del extracto etanólico de *Rhodiola rosea*, así como cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>), la coadministración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) y la combinación de algunas vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) se evaluó con la prueba de la formalina.

El ratón se colocó en una cámara de observación transparente de acrílico de 20 cm de diámetro y 30 cm de altura; provisto de dos espejos en la parte trasera formando un ángulo de 45° entre ellos para una mejor observación. El ratón se dejó 15 minutos en ambientación, transcurrido este tiempo se le administró el tratamiento a evaluar (extracto y/o vitaminas). Terminando la administración se regresó el ratón a la cámara de observación por otro periodo de 15 minutos. Posteriormente, se administró de manera subcutánea 50 µL de formalina en el dorso de la pata a una concentración de 2% v/v. Inmediatamente después de la inyección se volvió a colocar el ratón dentro de la cámara de observación. Con ayuda de un cronómetro se contó el tiempo acumulativo de lamida de la pata, pierna o cola (Licking, en inglés). El conteo se realizó por intervalos de 5 minutos hasta completar 30 minutos de evaluación. Terminada la prueba se retiró el ratón del cilindro y se sacrificó.

#### 2. Evaluación del efecto antinociceptivo.

Se realizó una prueba inicial del modelo de respuesta nociceptiva de formalina; en un grupo de 6 ratones, administrándose solución salina fisiológica (vehículo) por vía oral (p.o.) 15 minutos antes de la inyección de formalina para observar la conducta típica de sacudidas y el lamido de la pata inyectada. Se seleccionó el ketorolaco debido a su eficacia antinociceptiva (Medina et al., 2004)

Posteriormente, se realizó otra prueba del modelo de respuesta nociceptiva de formalina en un grupo de 6 ratones administrando un AINE (ketorolaco) con la finalidad de observar el comportamiento antinociceptivo o la disminución de la conducta típica de

la prueba bajo nuestras condiciones experimentales y demostrar que este modelo es útil para el presente proyecto.

### 3. Evaluación del efecto antinociceptivo del extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

El extracto etanólico de *Rhodiola rosea* se administró por vía oral (p.o.) a un grupo de 6 ratones en dosis crecientes (10-177 mg/kg) 15 minutos antes de la inyección de 50 µL de formalina a una concentración de 2% v/v en el dorso de la pata derecha del ratón iniciando la prueba nociceptiva.

### 4. Evaluación del efecto antinociceptivo de cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>).

Cada una de las vitaminas del complejo B fueron administradas por vía oral (p.o.) a grupos de 6 ratones con las siguientes dosis respectivamente; B<sub>1</sub> (30-704 mg/kg), B<sub>2</sub> (1-56.3 mg/kg), B<sub>6</sub>, (30-707 mg/kg) y B<sub>12</sub> (1-177 mg/kg), 15 minutos antes de la inyección de 50 µL de formalina a una concentración de 2% v/v en el dorso de la pata derecha del ratón iniciando la prueba nociceptiva.

### 5. Evaluación del efecto antinociceptivo de la combinación entre las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>).

La combinación de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, y B<sub>12</sub>, en proporciones 100:100:1 respectivamente se administró por vía oral (p.o.) a un grupo de 6 ratones en dosis crecientes (30-562 mg/kg) 15 minutos antes de la inyección de 50 µL de formalina a una concentración de 2% v/v en el dorso de la pata derecha del ratón iniciando la prueba nociceptiva.

### 6. Evaluación del efecto antinociceptivo de la combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

La administración de la combinación entre B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, y B<sub>12</sub>, en proporciones 100:100:1–*Rhodiola rosea* fue administrada por vía oral (p.o.) a grupos de 6 ratones en dosis crecientes (tabla 2) 15 minutos antes de la inyección de 50 µL de formalina a una concentración de 2% v/v en el dorso de la pata derecha del ratón iniciando la prueba nociceptiva.

**Tabla 2.** Dosis para determinar la interacción de la combinación *Rhodiola. rosea* - vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, y B<sub>12</sub>).

<i>R. rosea</i> (mg/kg, p.o.)	vitaminas del complejo B (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> , y B <sub>12</sub> ) (mg/kg, p.o.)	Dosis total de la combinación (mg/kg, p.o.)
1.69	9.24	10.9
3.38	18.48	21.8
6.77	36.96	43.7
13.54	73.92	87.4

7. Evaluación de efecto antinociceptivo de la coadministración de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, y B<sub>12</sub>) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

La coadministración de cada una de las vitaminas del complejo B – *Rhodiola rosea* fue administrada por vía oral (p.o.) a grupos de 6 ratones en dosis crecientes (tabla 3-6) 15 minutos antes de la inyección de 50 µL de formalina a una concentración de 2% v/v en el dorso de la pata del ratón iniciando la prueba nociceptiva. El grupo control empleado en la evaluación del efecto nociceptivo fue empleado también como grupo control de este experimento.

**Tabla 3.** Dosis para determinar la interacción de la mezcla de *Rhodiola. rosea* - B<sub>1</sub>.

<i>R. rosea</i> (mg/kg, p.o.)	B <sub>1</sub> (mg/kg, p.o.)	Dosis total de la combinación (mg/kg, p.o.)
1.34	17.22	18.6
2.67	34.43	37.1
5.35	68.87	74.2
10.70	137.74	148.4

**Tabla 4.** Dosis para determinar la interacción de la mezcla *Rhodiola. rosea* - B<sub>6</sub>.

<i>R. rosea</i> (mg/kg, p.o.)	B <sub>6</sub> (mg/kg, p.o.)	Dosis total de la combinación (mg/kg, p.o.)
5.35	34.59	39.9
10.70	69.19	79.9
21.39	138.37	159.8
42.78	276.75	319.5

**Tabla 5.** Dosis para determinar la interacción de la mezcla *Rhodiola. rosea* - B<sub>12</sub>.

<i>R. rosea</i> (mg/kg, p.o.)	B <sub>12</sub> (mg/kg, p.o.)	Dosis total de la combinación (mg/kg, p.o.)
1.67	3.97	5.6
3.34	7.93	11.3
6.69	15.87	22.6
13.38	31.73	45.1

**Tabla 6.** Dosis para determinar la interacción de la mezcla *Rhodiola. rosea* - B<sub>2</sub>.

<i>R. rosea</i> (mg/kg, p.o.)	B <sub>2</sub> (mg/kg, p.o.)	Dosis total de la combinación (mg/kg, p.o.)
0.84	0.17	1.0
1.67	0.34	2.0
3.34	0.67	4.0
*6.69	1.34	8.0



## 8. Análisis estadístico.

Del curso temporal obtenido de cada uno de los tratamientos [la administración de extracto etanólico de *Rhodiola rosea*, la administración de cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>), la administración de la combinación de vitaminas de complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>), la coadministración de extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con cada una de las vitaminas del complejo B y la administración de extracto etanólico de *Rhodiola rosea* entre la combinación de vitaminas de complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>)], se construyeron curvas dosis-respuesta (CDR), graficando el tiempo de lamida vs tiempo. Los resultados se expresan como el promedio ± el error estándar medio (e.e.m) de cada grupo experimental (6 ratones).

Del curso temporal se calculó el área bajo la curva (ABC) de las dos fases del comportamiento nociceptivo mediante el método de los trapezoides. La disminución del ABC del grupo en tratamiento representa el efecto antinociceptivo, el cual se calculó con la siguiente fórmula.

$$\% \text{ de antinocicepción} = \frac{\text{ABC promedio del grupo control} - \text{ABC del grupo en tratamiento}}{\text{ABC promedio del grupo control}} \times 100$$

Cada una de las columnas se compararon con respecto al vehículo mediante el análisis de varianza (ANOVA) seguida de una prueba de Post-hoc Dunnett con una  $P \leq 0.05$ .

Para evaluar la interacción del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con cada una de las vitaminas del complejo B y la combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) en una relación de 100:100:1 respectivamente, se construyeron isobogramas en los cuales se consideró su dosis efectiva (DE) de acuerdo al efecto máximo generado por cada tratamiento como a continuación se describe.

## 9. Análisis isoblográfico.

A continuación se detalla el método por medio del cual se realiza un análisis isoblográfico, considerando la DE<sub>50</sub> para explicar el método. Cabe mencionar que en presente proyecto se utilizaron DE<sub>30</sub>, DE<sub>40</sub>, DE<sub>50</sub> de acuerdo al efecto máximo obtenido en cada evaluación individual tanto del extracto como de las vitaminas.

---

Para el análisis isoblográfico sólo se consideraron las dosis efectivas 50 ( $DE_{50}$ ) de cada fármaco individual y de sus combinaciones obtenidas de la curva dosis-respuesta. Las dosis aditivas teóricas ( $Zad$ ) con su error estándar medio (e.e.m.) para cada combinación y en la misma proporción (1:1) se calcularon de las  $DE_{50}$  de los fármacos individuales y de acuerdo con lo descrito por Tallarida (2000) para satisfacer la ecuación  $Zad = fDA + (1-f)DB$ , en donde  $DA$  fue la  $DE_{50}$  del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* y  $DB$  fue la  $DE_{50}$  del fármaco en tratamiento. Para mantener la proporción fija 1:1,  $f$  y  $f-1$  fue de 0.5 cada uno. El valor  $fA = da$  representa la fracción de la  $DE_{50}$  del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* en la combinación  $(1-f)B = db$  representa la fracción de la  $DE_{50}$  del fármaco en tratamiento en la combinación.  $Zad$  representa la dosis aditiva total de los fármacos que teóricamente provocan la reducción del tiempo de lamida al 50% con respecto al vehículo utilizado. La  $Zex$  es la  $DE_{50}$  determinada experimentalmente de una combinación del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con cada una de las vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) y también la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) que se administraron en una proporción fija 1:1 en una cantidad suficiente para reducir el tiempo de lamida en un 50% con respecto al vehículo utilizado.

Para obtener un valor que describa la magnitud de la interacción (índice de interacción), se realizó un análisis fraccional para cada combinación, utilizando los valores de la  $DE_{50}$  del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* en combinación con el tratamiento que corresponda, de acuerdo a la relación  $da/DA + db/DB$ , donde  $DA$  y  $DB$  son los valores de las  $DE_{50}$  de cada fármaco (extracto etanólico de *Rhodiola rosea*, cada una de las vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) y la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) actúa solo y  $da$  y  $db$  son las cantidades cuando el fármaco actúa en combinación. Este valor de la fracción total mide la divergencia entre el valor de la dosis experimental ( $Zex$ ) de la combinación y el valor de la dosis teórica ( $Zad$ ). La interpretación del índice de interacción obtenido esta dado por su resultado ya que si  $da/DA + db/DB = 1$  denota una interacción superaditiva; si  $da/DA + db/DB \geq 1$  denota una interacción antagónica mientras que si  $da/DA + db/DB \leq 1$  denota una interacción sinérgica.

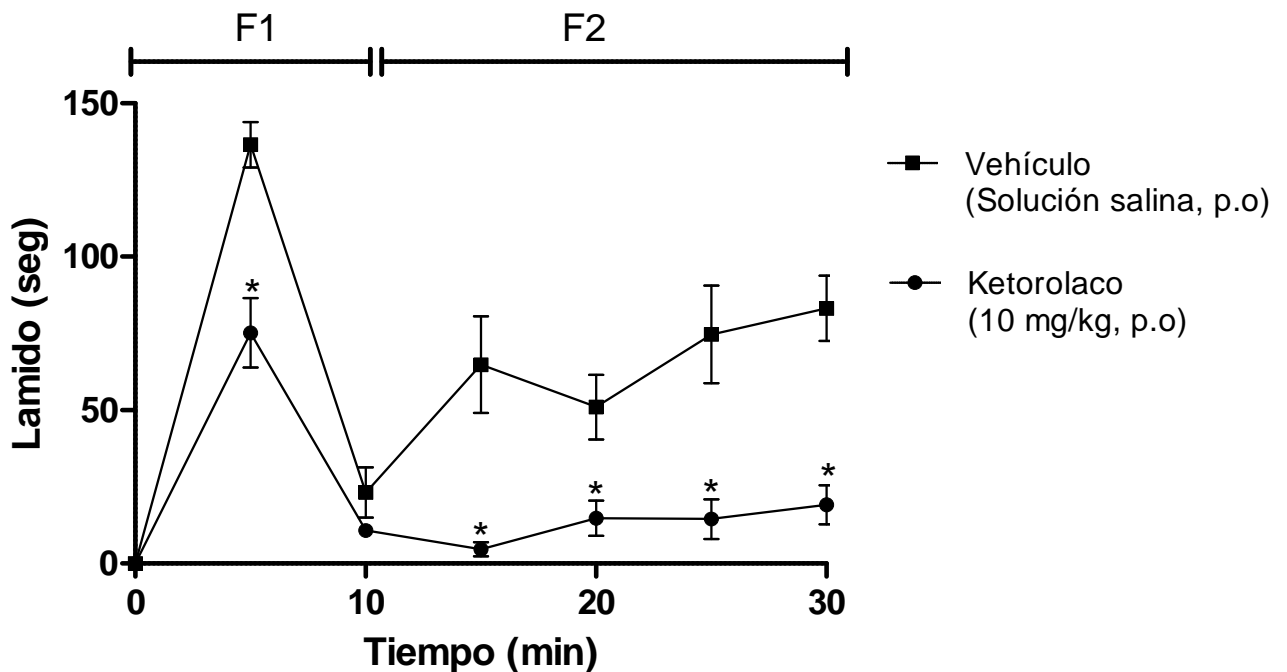
## 10. Representación gráfica de la interacción

El isoblograma fue construido conectando el valor de la dosis efectiva máxima obtenida experimentalmente del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* en el eje de las abscisas con el valor de la dosis efectiva máxima obtenida del fármaco en tratamiento [cada una de las vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) así como la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ )] en el eje de las ordenadas para obtener la línea de aditividad al unir estos dos datos. La dosis efectiva de cada componente de la combinación Zex y Zad se representan en la misma gráfica. Los valores de Zex que cayeron debajo de la línea de aditividad se consideraron para indicar un efecto sinérgico.

## VIII. Resultados

### A. Conducta nociceptiva inducida con formalina

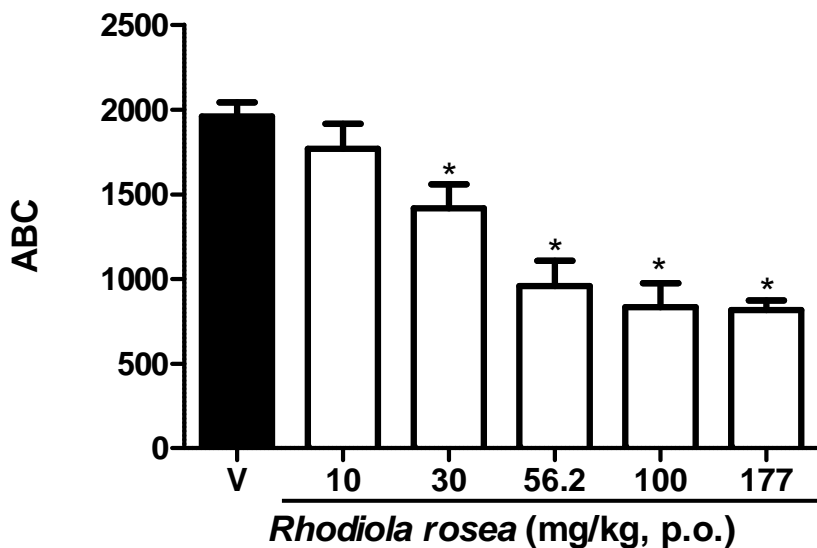
La administración de formalina al 2% v/v en el dorso de la pata del ratón produce la conducta típica nociceptiva después de la inyección intraplantar produciendo una serie de conductas contabilizables (licking) lamido de pata, pierna o cola, obteniendo un comportamiento difásico. La fase I inició inmediatamente después de la inyección de formalina comprendiendo un periodo de tiempo de 0 a 10 minutos, mientras que la fase II se presentó en un periodo de tiempo de 10 a 30 minutos de iniciada la prueba; el tiempo que requiere la prueba es el suficiente para observar el efecto antinociceptivo del fármaco que se prueba. Con la finalidad de demostrar que se genera una respuesta antinociceptiva se administró un fármaco de referencia conocido (ketorolaco). En la (figura 19) se observa una disminución de la conducta típica nociceptiva de formalina en presencia de ketorolaco.



**Figura 19.** Curso temporal de fase 1 (F1) y fase 2 (F2) del efecto de formalina al 2% v/v en ratones administrados con solución salina i.p. (vehículo) y ketorolaco (10mg/kg, p.o. 15 minutos antes de la inyección de formalina). Los datos representan el promedio de (n=6) ratones  $\pm$  e.e.m.

B. Efecto antinociceptivo de la administración oral del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.

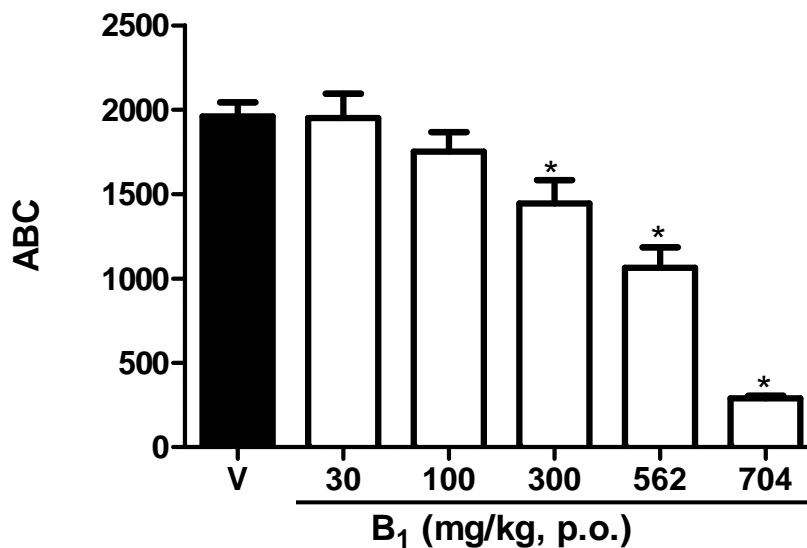
La administración del extracto de *Rhodiola rosea* por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 30 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 58.37% a una dosis de 177 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>40</sub> (47.23 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de *Rhodiola rosea* utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 20).



**Figura 20.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de *Rhodiola rosea* (10-177 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

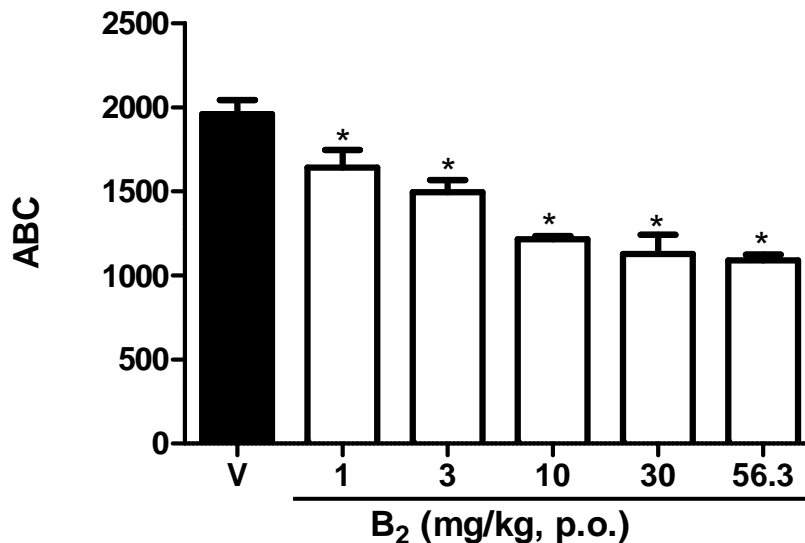
C. Efecto antinociceptivo de la administración oral de cada una de las vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.

La administración de  $B_1$  por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 30 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 85.24% a una dosis de 704 mg/kg. Por lo cual, se determinó la  $DE_{40}$  (271.86 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de  $B_1$  utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 21).



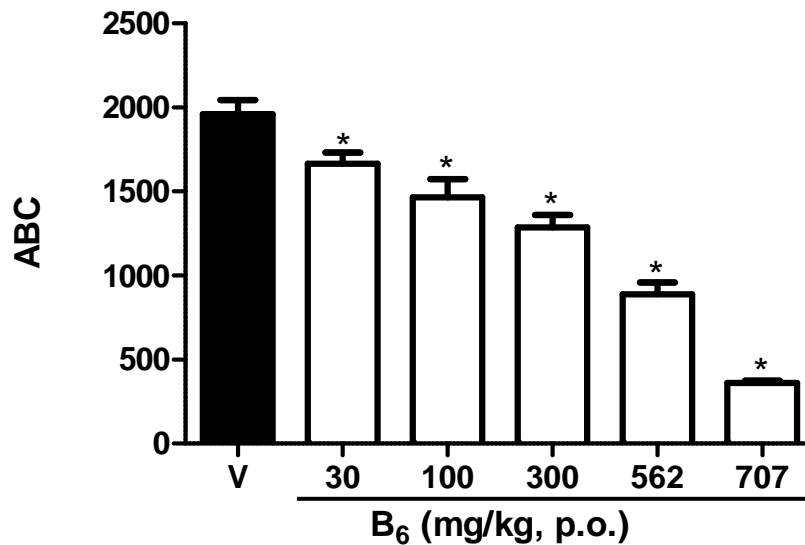
**Figura 21.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de  $B_1$  (30-704 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

La administración de B<sub>2</sub> por vía oral reduce de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 1 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 44.39% a una dosis de 56.3 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>30</sub> (5.80 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de B<sub>2</sub> utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 22).



**Figura 22.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de B<sub>2</sub> (1-56.3 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

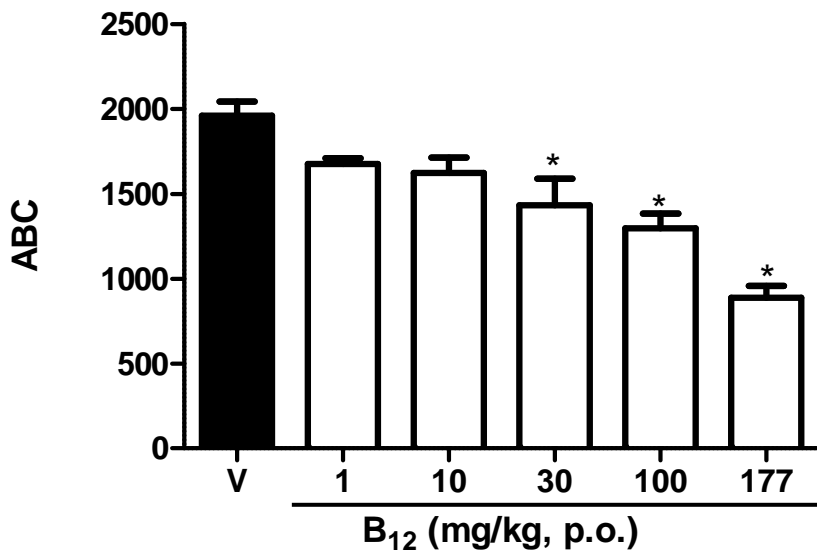
La administración de B<sub>6</sub> por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 30 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 81.62% a una dosis de 707 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>40</sub> (180.28 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de B<sub>6</sub> utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 23).



**Figura 23.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de B<sub>6</sub> (30-707 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.



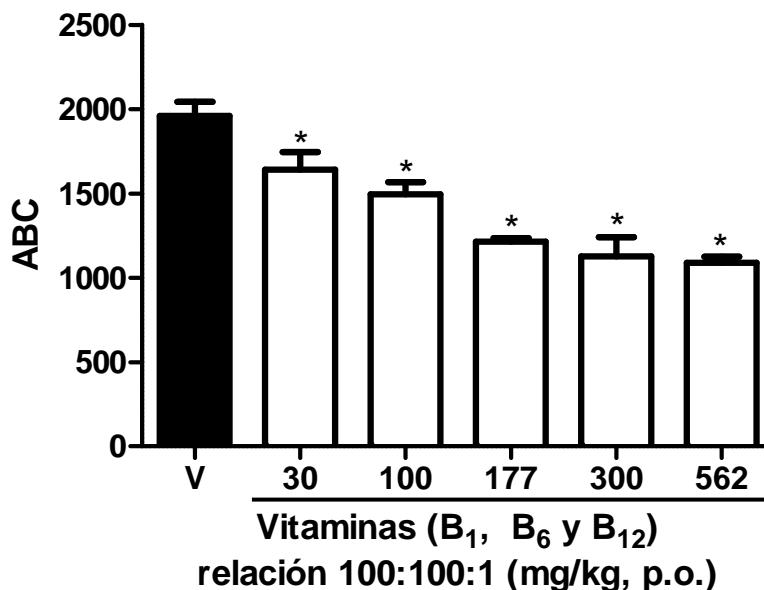
La administración de B<sub>12</sub> por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 1 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 44.39% a una dosis de 54.8 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>30</sub> (24.04 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de B<sub>12</sub> utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 24).



**Figura 24.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de B<sub>12</sub> (1-177 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

D. Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación entre las vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.

La administración de la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) en una relación de 100:100:1 respectivamente) por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 30 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 50.31% a una dosis de 562 mg/kg. Por lo cual, se determinó la  $DE_{40}$  (507.52 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de *Rhodiola rosea* utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 25).



**Figura 25.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación de vitaminas ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) en una relación de 100:100:1 respectivamente (30-562 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

E. Análisis isobolográfico de la coadministración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con: vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) y la combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>).

Las dosis efectivas para el análisis isobolográfico se determinaron de acuerdo al efecto máximo que se presentó cada tratamiento. En la tabla 7 se muestran las dosis efectivas (DE<sub>x</sub>) calculadas y sus respectivos errores estándar medio (e.e.m.)

**Tabla 7.** Dosis efectivas 40 y 30 del efecto antinociceptivo del extracto de *Rhodiola rosea* y vitaminas del complejo B

Fármaco	DE <sub>x</sub>	(mg/kg)	e.e DE <sub>x</sub>
<i>Rhodiola rosea</i>	DE <sub>40</sub>	47.23	7.68
B <sub>1</sub>	DE <sub>40</sub>	271.86	47.08
B <sub>6</sub>	DE <sub>40</sub>	180.28	26.76
<i>Rhodiola rosea</i>	DE <sub>30</sub>	27.55	5.20
B <sub>2</sub>	DE <sub>30</sub>	5.80	1.44
B <sub>12</sub>	DE <sub>30</sub>	24.04	8.86
Combinación de vitaminas (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> )	DE <sub>30</sub>	18.76	2.88

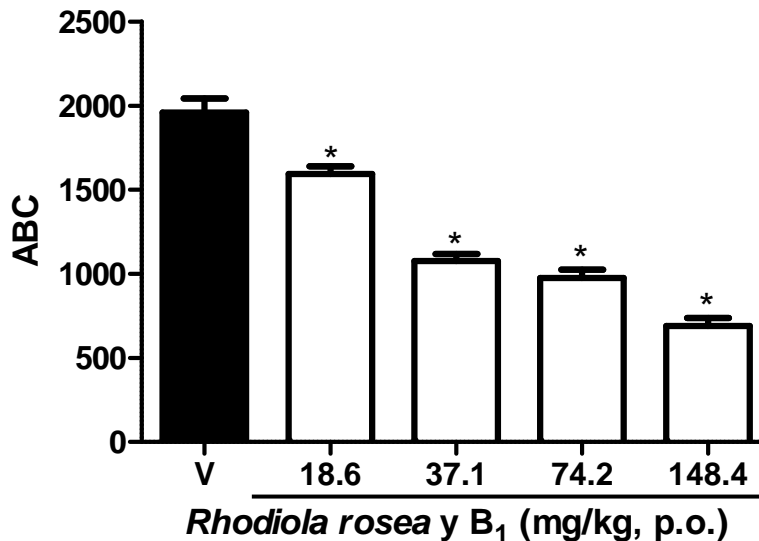
De acuerdo a las dosis efectivas calculadas se realizaron las siguientes combinaciones tabla 8.

**Tabla 8.** Combinaciones para el análisis isobolográfico de acuerdo a su dosis efectiva máxima.

DE <sub>40</sub>	<i>Rhodiola rosea</i>	B <sub>1</sub>
		B <sub>6</sub>
DE <sub>30</sub>	<i>Rhodiola rosea</i>	B <sub>2</sub>
		B <sub>12</sub>
		Combinación de vitaminas (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> )

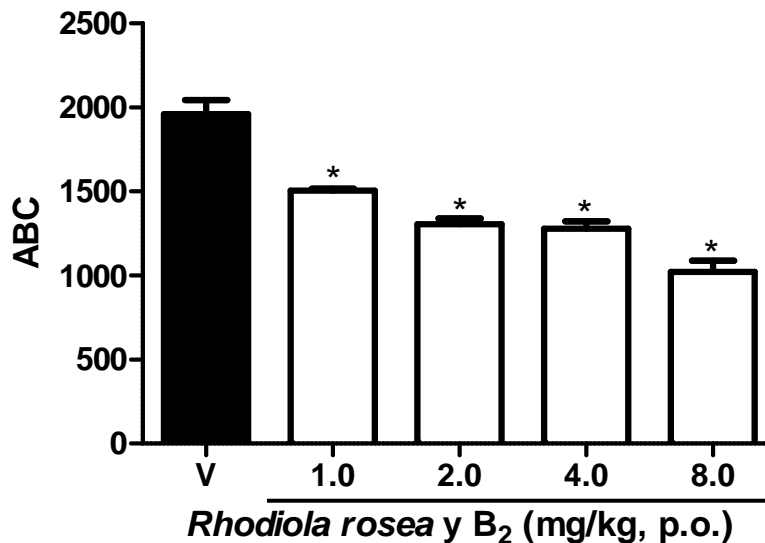
F. Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de cada una de las vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea* sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.

La administración de *Rhodiola rosea* –  $B_1$  por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis en combinación de 18.6 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 64.79% a una dosis de 148.4 mg/kg. Por lo cual, se determinó la  $DE_{40}$  (41.82 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de  $B_1$  utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 26).



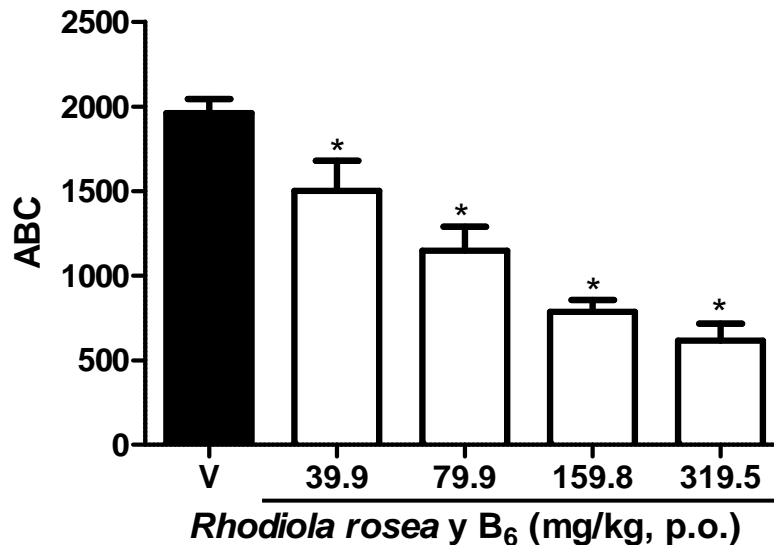
**Figura 26.** Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de *Rhodiola rosea* –  $B_1$  (18.6-108.4 mg/kg) evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

La administración de *Rhodiola rosea* – B<sub>2</sub> por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis en combinación de 1 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 47.93% a una dosis de 8.0 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>30</sub> (1.81 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de B<sub>2</sub> utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 27).



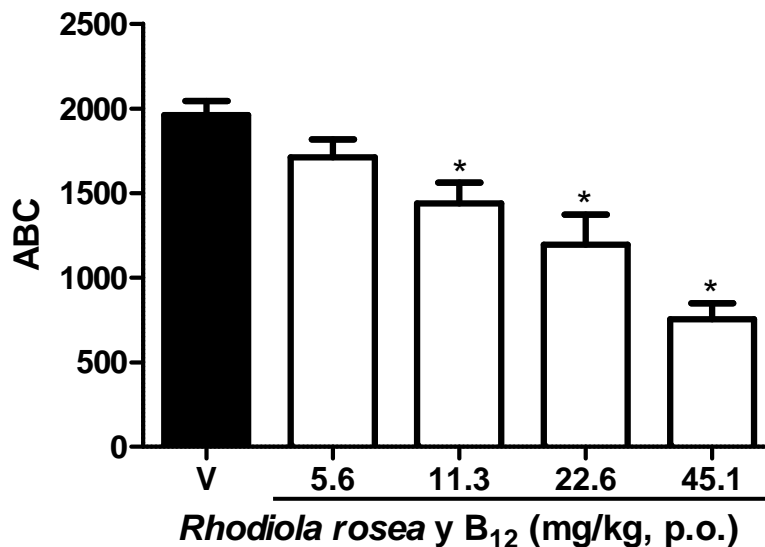
**Figura 27.** Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de *Rhodiola rosea* – B<sub>2</sub> (1.0-8.0 mg/kg) evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

La administración de *Rhodiola rosea* – B<sub>6</sub> por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis en combinación de 39.9 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 68.54% a una dosis de 319.5 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>40</sub> (90.03 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de B<sub>6</sub> utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 28).



**Figura 28.** Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de *Rhodiola rosea* – B<sub>6</sub> (39.9-319.5 mg/kg) evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

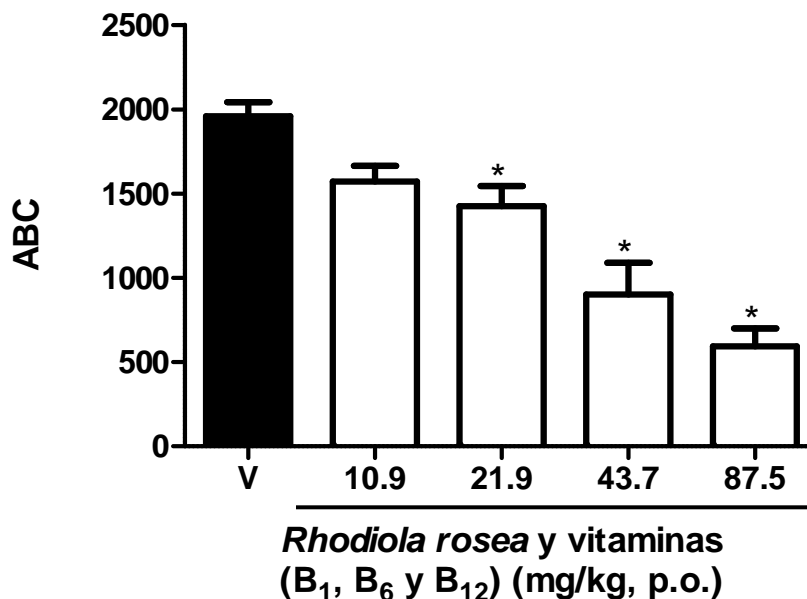
La administración de *Rhodiola rosea* – B<sub>12</sub> por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis en combinación de 1 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 61.54% a una dosis de 45.1 mg/kg. Por lo cual, se determinó la DE<sub>30</sub> (12.87 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de B<sub>12</sub> utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 29).



**Figura 29.** Efecto antinociceptivo de la coadministración oral de *Rhodiola rosea* - B<sub>12</sub> (5.6-45.1 mg/kg) evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.

G. Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea* sobre la conducta nociceptiva inducida con formalina.

La administración de la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) en una relación de 100:100:1 respectivamente con *Rhodiola rosea* por vía oral redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de lamida en la prueba de formalina, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 21.9 mg/kg con respecto al vehículo y un efecto máximo de antinocicepción del 69.79% a una dosis de 87.5 mg/kg. Por lo cual, se determinó la  $DE_{30}$  (18.76 mg/kg) con respecto al efecto máximo generado por la administración oral de *Rhodiola rosea* utilizando un modelo lineal logarítmico (figura 30).



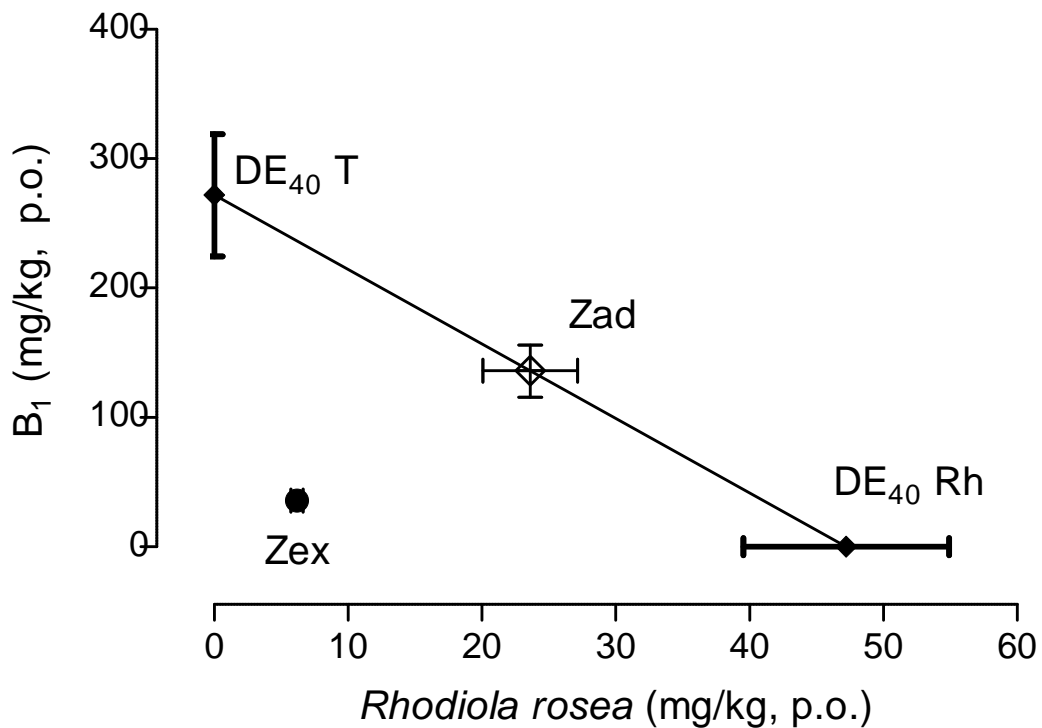
**Figura 30.** Efecto antinociceptivo de la administración oral de la combinación de vitaminas ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) en una relación de 100:100:1 respectivamente con *Rhodiola rosea* (10.9-87.5 mg/kg), evaluado durante la prueba de formalina. La diferencia estadística significativa \* se determinó por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba Post-hoc de Dunnett con una  $P \leq 0.05$  con respecto al vehículo. Cada barra representa el ABC del curso temporal correspondiente al promedio de 6 animales  $\pm$  e.e.m.



H. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* y B<sub>1</sub>.

### 1. Isoblograma

DE <sub>40</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> .	DE <sub>40</sub> (mg/kg) B <sub>1</sub>	DE <sub>40</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> - B <sub>1</sub>
47.23 ± 7.68	271.86 ± 47.08	41.82 ± 3.11

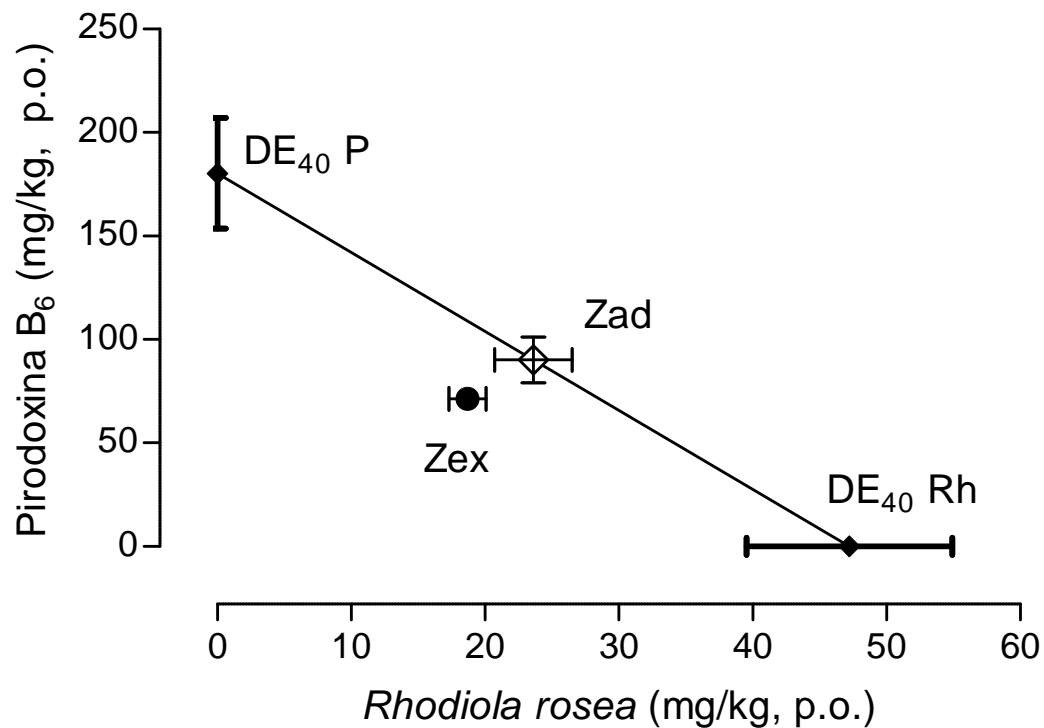


**Figura 31.** Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de *Rhodiola rosea* (Rh) y B<sub>1</sub> (T). En la gráfica se representan los valores de las DE<sub>40</sub> individual de cada combinación (♦), la DE<sub>40</sub> teórica calculada para un efecto aditivo (Zad) en una proporción fija 1:1 (◇) y los valores de la DE<sub>40</sub> encontrados experimentalmente (Zex, ●). Las barras horizontales y verticales indican el e.e.m. El valor de Zex se encuentra por debajo de la línea de aditividad lo que indica un sinergismo significativo.

I. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* y B<sub>6</sub>.

1. Isoblograma

DE <sub>40</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> .	DE <sub>40</sub> (mg/kg) B <sub>6</sub>	DE <sub>40</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> – B <sub>6</sub>
47.23 ± 7.68	180.28 ± 26.76	90.03 ± 6.70

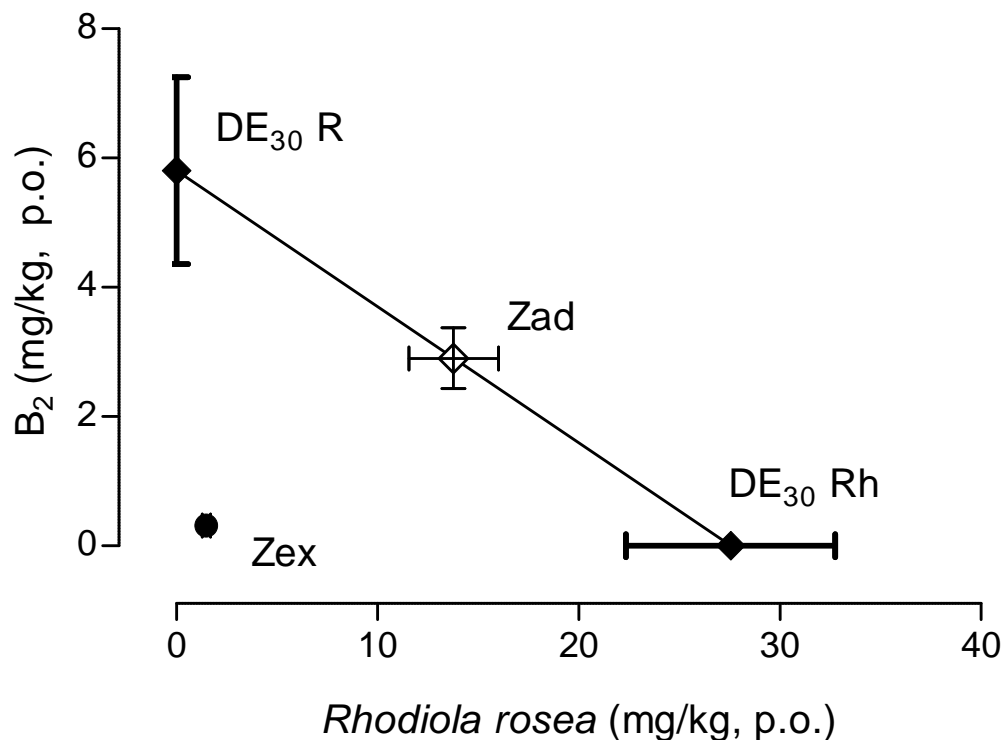


**Figura 32.** Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de *Rhodiola rosea* (Rh) y B<sub>6</sub> (P). En la gráfica se representan los valores de las DE<sub>40</sub> individual de cada combinación (♦), la DE<sub>40</sub> teórica calculada para un efecto aditivo (Zad) en una proporción fija 1:1 (◇) y los valores de la DE<sub>40</sub> encontrados experimentalmente (Zex, ●). Las barras horizontales y verticales indican el e.e.m. El valor de Zex se encuentra por debajo de la línea de aditividad lo que indica un sinergismo significativo.

J. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* y B<sub>2</sub>.

### 1. Isoblograma

DE <sub>30</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> .	DE <sub>30</sub> (mg/kg) B <sub>2</sub>	DE <sub>30</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> - B <sub>2</sub>
27.55 ± 5.20	580 ± 1.44	1.81 ± 0.23

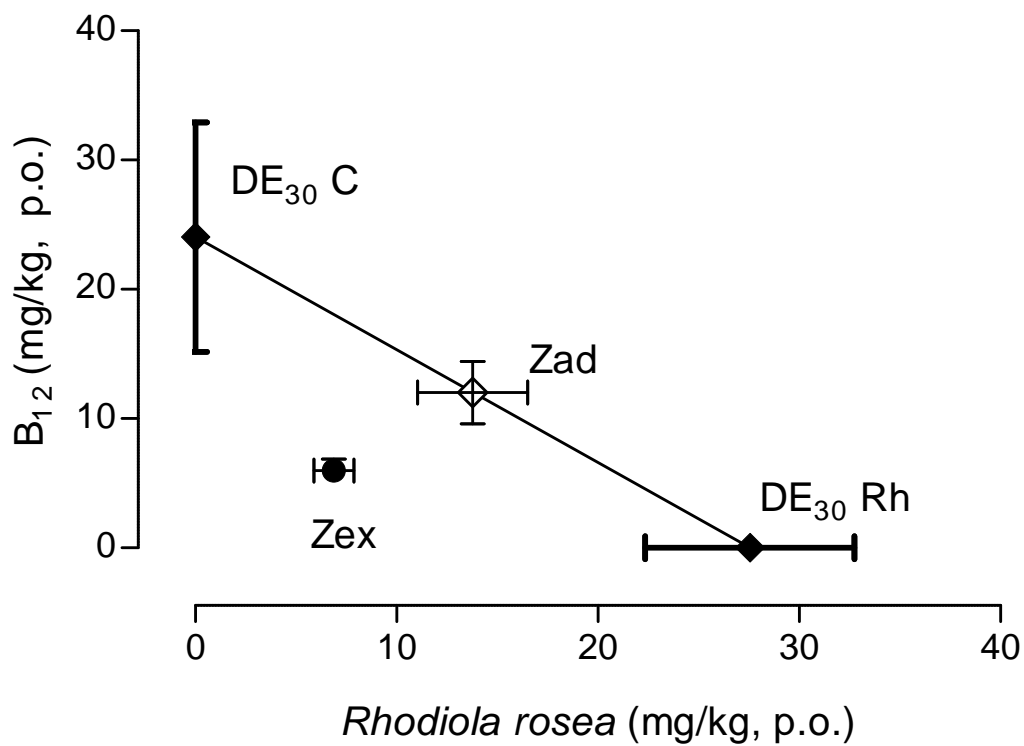


**Figura 33.** Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de *Rhodiola rosea* (Rh) y B<sub>2</sub> (R). En la gráfica se representan los valores de las DE<sub>30</sub> individual de cada combinación (◆), la DE<sub>30</sub> teórica calculada para un efecto aditivo (Zad) en una proporción fija 1:1 (◇) y los valores de la DE<sub>30</sub> encontrados experimentalmente (Zex, ●). Las barras horizontales y verticales indican el e.e.m. El valor de Zex se encuentra por debajo de la línea de aditividad lo que indica un sinergismo significativo.

K. Representación gráfica de la interacción de la coadministración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* y B<sub>12</sub>.

### 1. Isoblograma

DE <sub>30</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> .	DE <sub>30</sub> (mg/kg) B <sub>12</sub>	DE <sub>30</sub> (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> – B <sub>12</sub>
27.55 ± 5.20	24.04 ± 8.86	12.87 ± 1.85

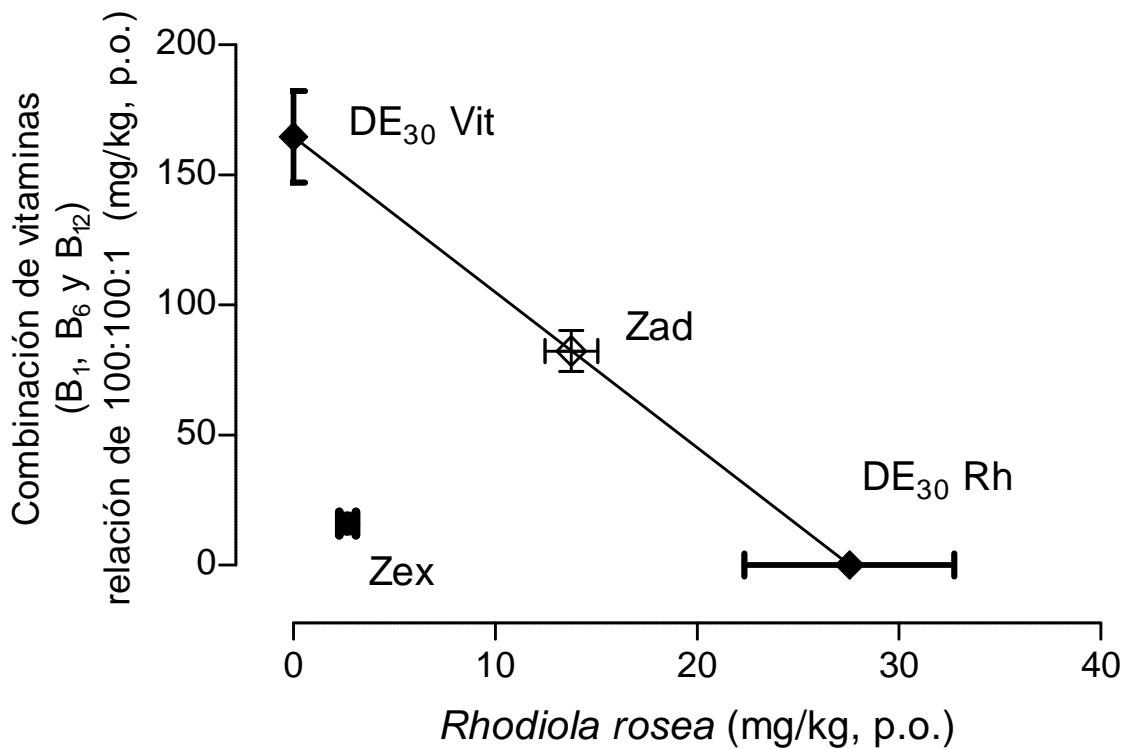


**Figura 34.** Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de *Rhodiola rosea* (Rh) y B<sub>12</sub> (C). En la gráfica se representan los valores de las DE<sub>30</sub> individual de cada combinación (♦), la DE<sub>30</sub> teórica calculada para un efecto aditivo (Zad) en una proporción fija 1:1 (◇) y los valores de la DE<sub>30</sub> encontrados experimentalmente (Zex, •). Las barras horizontales y verticales indican el e.e.m. El valor de Zex se encuentra por debajo de la línea de aditividad lo que indica un sinergismo significativo.

L. Representación gráfica de la interacción de la de la administración oral de la combinación de vitaminas del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ) con extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.

### 1. Isoblograma

$DE_{30}$ (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> .	$DE_{30}$ (mg/kg) vitaminas ( $B_1$ , $B_6$ y $B_{12}$ )	$DE_{30}$ (mg/kg) <i>Rhodiola rosea</i> - vitaminas ( $B_1$ , $B_6$ y $B_{12}$ )
$27.55 \pm 5.20$	$164.75 \pm 17.53$	$18.76 \pm 2.88$



**Figura 35.** Isoblograma del efecto antinociceptivo de la administración del extracto de *Rhodiola rosea* (Rh) y vitaminas (Vit) del complejo B ( $B_1$ ,  $B_6$  y  $B_{12}$ ). En la gráfica se representan los valores de las  $DE_{30}$  individual de cada combinación (◆), la  $DE_{30}$  teórica calculada para un efecto aditivo (Zad) en una proporción fija 1:1 (◇) y los valores de la  $DE_{30}$  encontrados experimentalmente (Zex, ●). Las barras horizontales y verticales indican el e.e.m. El valor de Zex se encuentra por debajo de la línea de aditividad lo que indica un sinergismo significativo.

### M. Índice de interacción de las pruebas realizadas

De acuerdo con los valores obtenidos de las DE de cada una de los tratamientos (extracto de *Rhodiola rosea* con: cada una de las vitaminas del complejo B y la combinación de algunas de ellas) se calcularon las dosis aditivas teóricas (Zad), por medio de la relación  $Zad = fA + (1-f)B$ . Con base en los resultados obtenidos experimentalmente de la combinación de cada uno de los tratamientos se procedió a calcular dosis experimental (Zex). Con la relación de los valores de Zad y Zex se obtuvo el índice de interacción. Los valores de Zad, Zex y el índice de interacción para cada combinación se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9.** Dosis aditivas teóricas (Zad) junto con las dosis efectiva determinadas experimentalmente (Zex)  $\pm$  el error estándar medio (e.e.m.) y su índice de interacción (i.i) para cada combinación

	<i>Rhodiola rosea</i> - B <sub>1</sub> DE <sub>40</sub> mg/kg	<i>Rhodiola rosea</i> - B <sub>6</sub> DE <sub>40</sub> mg/kg	<i>Rhodiola rosea</i> - B <sub>2</sub> DE <sub>30</sub> mg/kg	<i>Rhodiola rosea</i> - B <sub>12</sub> DE <sub>30</sub> mg/kg	<i>Rhodiola rosea</i> - Vitaminas B <sub>1</sub> ,B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> DE <sub>30</sub> mg/kg
<b>Zad (mg/kg)</b>	159.55 $\pm$ 23.85	113.76 $\pm$ 13.92	16.67 $\pm$ 2.69	25.80 $\pm$ 5.13	96.15 $\pm$ 9.14
<b>Zex (mg/kg)</b>	41.82 $\pm$ 3.11	90.03 $\pm$ 6.70	1.81 $\pm$ 0.23	12.87 $\pm$ 1.85	18.76 $\pm$ 2.88
<b>i.i</b>	0.26	0.79	0.11	0.50	0.20

## IX. Discusión de resultados

### *Conducta dolorosa inducida con formalina*

La prueba de formalina es un modelo útil para el estudio del dolor (Dickenson y Sullivan, 1987). La evidencia experimental farmacológica sugiere que la fase I refleja un dolor nociceptivo debido a la irritación química de la formalina sobre los nociceptores y la fase II presenta un dolor de origen inflamatorio (Ortega et al., 2002), el cual es una combinación de eventos periféricos y centrales donde hay cambios en la actividad neuronal en el asta dorsal de la medula espinal, asociados con la liberación de diferentes mediadores inflamatorios a nivel periférico y espinal (Graham et al., 2002). La eficiencia de diferentes fármacos antinociceptivos recae en la disminución de cada una de sus fases, así la disminución de la fase I indica el dolor agudo y la disminución de la fase II el dolor crónico, en el presente estudio se demostró que el modelo de nocicepción de formalina que utilizamos, es adecuado debido a que la administración de un AINE tradicional como el ketorolaco disminuyó el tiempo de lamida.

### *Efecto antinociceptivo de la administración del extracto etanólico de *Rhodiola rosea*.*

La administración por vía oral del extracto de *Rhodiola rosea* disminuyó el tiempo de lamida (licking) de la pata inyectada de manera dependiente de la dosis en la prueba de formalina. Este es el primer reporte en donde se demuestra el efecto antinociceptivo de esta especie vegetal en la prueba de formalina; anteriormente se habían reportado estudios del modelo de inflamación aguda inducida por carragenina en la superficie plantar de la pata trasera de la rata, para evaluar la eficacia anti-inflamatoria del extracto de *Rhodiola rosea*; presentando efecto inhibitor frente a la inflamación aguda y subaguda a una dosis de 250 mg/kg de peso, lo que demostró tener un efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis. Los efectos de *Rhodiola rosea* fueron evaluados en pruebas *in vitro* del extracto junto con enzimas relacionada con la inflamación (COX-1, COX-2) responsables de la síntesis de prostaglandinas y la fosfolipasa A2 (PLA2) responsable de catalizar la síntesis de ácido araquidónico; se encontró que el extracto de *Rhodiola rosea* participaba en la inhibición de la síntesis de PLA2 en dosis dependientes y la inhibición significativa de COX-2 mientras que

presentaba una inhibición moderada de COX-1 lo cual sugiere que el mecanismo de acción más probable del efecto antiinflamatorio es la estabilización de estos mediadores participantes en el proceso nociceptivo e inflamatorio (Pooja et al., 2009).

Hans Selye (1937,1938) propuso el termino adaptógeno, el cual se refiere a la capacidad que tienen un fármaco de adaptar un organismo poco saludable a la agresión del medio ambiente y hacer que el organismo resista a efectos nocivos aumentando la resistencia física, química y biológica normalizando los parámetros independientemente de la naturaleza del estado nocivo sin influir en las funciones del cuerpo (inocuo), estos efectos están directamente mediados a través del SNC y el sistema endocrino (Calin, 2003); tomando en cuenta esto Gregory (2001) confirma que *Rhodiola rosea* se comporta como un adaptógeno; debido a la presencia de una cantidad significativa de compuestos químicos que se encuentran en el extracto como los fenilpropanoides, flavinoides, monoterpenos, ácidos fenólicos y derivados del fenil-etanol (Dimen et al., 2009) los cuales podrían tener participación en la actividad antinociceptiva en el estímulo o disminución de los neurotransmisores presentes en el SNC (Chen et al., 2009; Calin, 2003) o en el proceso de transducción: la activación y la modificación de la sensibilidad del receptor (Woolf y Costigan, 1999).

#### *Efecto antinociceptivo de la administración de vitaminas del complejo B*

La administración oral del cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) por vía oral redujo el tiempo de lamida (licking) de la pata inyectada de manera dependiente de la dosis en la prueba de formalina. Aunque la deficiencia de las vitaminas del complejo B, especialmente la de B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>12</sub>, puede resultar en condiciones patológicas, como convulsiones, síndrome del túnel carpiano, dolor crónico; indica que estas sustancias son esenciales para la función normal del sistema nervioso, de esta manera las vitaminas del complejo B han sido utilizadas principalmente en el tratamiento de los trastornos derivados de su deficiencia; sin embargo, las vitaminas del complejo B han sido recientemente evaluadas como fármacos útiles para tratar condiciones patológicas, en particular trastornos dolorosos, no necesariamente relacionados con su deficiencia (Franca et al., 2001). El efecto antinociceptivo de las



vitaminas del complejo B se puede explicar por la activación de diferentes mecanismos. Algunos estudios indican que la administración de B<sub>6</sub> (Drakshnamuti et al., 2003) y la del complejo B producen la activación de la transmisión serotoninérgica del sistema inhibitorio descendente endógeno. También se ha sugerido que el efecto antinociceptivo del complejo B está asociado a un incremento del control inhibitorio aferente a nivel espinal (Fu et al., 1988; 1990) y que esta inhibición es provocada posiblemente por el incremento en la síntesis de neurotransmisores inhibitorios a nivel central (Fu et al., 1990). Otros reportes sugieren que la administración de B<sub>6</sub> (Sharma et al., 1990) y la del complejo B (Jurna y Bonke, 1988; Jurna et al., 1990) producen supresión de la respuesta neuronal a nivel talámico y espinotalámico, respectivamente. En otros estudios que se han realizado para demostrar la acción de las vitaminas del complejo B y su utilización para el tratamiento del dolor neuropático, donde la administración individual de B<sub>1</sub> (5 -100 mg/kg i.p), B<sub>6</sub> (33-100 mg/kg i.p) y B<sub>12</sub> (0.5-2 mg/kg i.p) demuestran la reducción significativa de hiperalgesia térmica principalmente y se sugiere la utilización de las mismas en el caso de lesiones, inflamación, degeneración o trastornos en el sistema nervioso (Wang et al., 2005).

Entre las vitaminas de complejo B de las cuales se ha estudiado por sus propiedades nociceptivas se encuentra la B<sub>2</sub>, la cual demostró tener propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas en la prueba de formalina obteniendo mejor resultado con dosis más altas (50 y 100 mg/kg i.p.), uno de los posibles mecanismos de acción es la participación de las coenzimas que se derivan de la B<sub>2</sub> en las que se encuentran el flavin mononucleotido (FMN) y el flavin adenin dinucleotido (FAD) (Bertollo et al., 2006) pero al desarrollar pruebas de alodina táctil con el método de carragenina no dió efecto (Granados et al., 2004).

Experimentos realizados con B<sub>12</sub> reportan que reduce la alodina táctil inducida por el ligamento de los nervios de la médula espinal; además de reducir los síntomas de la neuropatía periférica en humanos (Granados et al., 2004). Evidencia muy reciente sugiere que las vitaminas del complejo B producen antinocicepción a través de la liberación de opioides endógenos o la activación directa de receptores opioides, ya que su efecto antinociceptivo en la prueba de la formalina fue parcialmente bloqueado por el

---

pretratamiento de ratas con naloxona (Reyes-García et al., 2002). Más aún, se ha sugerido que la activación del sistema L-arginina-óxido nítrico-GMPc también participa en el efecto antinociceptivo del complejo B, ya que su administración produce un incremento de los niveles de GMPc a través de la activación de guanilato ciclasa (Vesely, 1985) ya que su actividad antinociceptiva fue revertida por la administración de un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico (L-NAME), pero no por su enantiómero inactivo (D-NAME). Por otra parte, se ha sugerido que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es otro mecanismo que está involucrado en el efecto antinociceptivo de las vitaminas del complejo B, ya que la administración de B<sub>6</sub> en humanos inhibe la síntesis de prostaglandinas E<sub>2</sub> (Saareks et al., 1998).

*Efecto antinociceptivo de la administración de la combinación de vitaminas (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>)*

La administración oral de complejo B (mezcla de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en proporción 100:100:1) por vía oral redujo el tiempo de lamida (licking) de la pata inyectada de manera dependiente de la dosis en la prueba de formalina. Estos resultados son congruentes con los resultados obtenidos por (Reyes et al., 2001) quienes reportan que la administración oral del complejo B reduce de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la prueba de formalina. También el comportamiento es congruente con otros modelos de nocicepción. En el modelo de hiperalgesia inducida por carragenina en rata, la administración de una dosis alta del complejo B (667 mg/kg B<sub>1</sub> y B<sub>6</sub>, 6.7 mg/kg, p.o B<sub>12</sub>) tiene un efecto antinociceptivo (Bartoszy y Wild, 1989). En un modelo de estimulación térmica en gato, la administración intratecal del complejo B redujo de manera dependiente de la dosis la respuesta inducida por el calentamiento de la piel de la pata trasera (Fu et al., 1988) e incremento el efecto inhibitorio de la estimulación eléctrica en ratas anestesiadas con pentobarbital (Fu et al., 1988). En un modelo de estimulación eléctrica en rata, la administración i.p. del complejo B redujo de manera dependiente de la dosis la actividad nociceptiva provocada en el tálamo (Jolivalt et al., 2009). En la prueba de formalina en ratón la administración i.p. crónica del complejo B (50 o 100 mg/kg/día) redujo el número de lamidas de la pata cuando se administró una hora antes (Franca et al., 2001). En el modelo de contorción abdominal en ratón, la administración oral crónica (Leuscher, 1992) e i.p. aguda (Franca et al.,

2001) del complejo B redujo de manera dependiente de la dosis el número de contorciones inducidas por ácido acético. Sin embargo, estos resultados contrastan con los resultados obtenidos en otros modelos de nocicepción. En un modelo basado en estimulación térmica en ratón, la administración aguda o crónica del complejo B no tuvo ningún efecto (Franca et al., 2001). En un modelo de disfunción articular en rata (Reyes et al. 1999) y en uno de hiperalgesia térmica inducida por carragenina en rata la administración oral del complejo B no tuvo ningún efecto, pero tiene la habilidad de potenciar el efecto antinociceptivo y anti-hiperalgésico del diclofenaco, respectivamente. la mezcla de B<sub>1</sub>/B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> induce un efecto antinociceptivo en modelos de placa caliente y en pruebas con benzoquinona (contracciones abdominales en ratones y ratas). El efecto antinociceptivo inducido por las vitaminas del complejo B puede depender de su actuación en el SNC (Fu et al., 1988). El aumento de la actividad de las neuronas del asta dorsal y el tálamo inducida por la estimulación eléctrica de las fibras C de la piel o de temperatura, se reduce con una mezcla de B<sub>1</sub>/B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub>. Estos efectos pueden estar relacionados con cambios en la síntesis de neurotransmisores que tienen un papel importante en la modulación de la respuesta nociceptiva en el SNC (Wang et al., 2005). También se ha demostrado que el efecto de los analgésico AINE's como el diclofenaco (Reyes et al., 1999; Bartoszyk y Wild, 1989) y ketoprofeno (Rodriguez et al., 2005; Medina et al., 2004) es mayor. Sin embargo, existen estudios experimentales realizados en animales con el objetivo de caracterizar el efecto antinociceptivo inducido por las vitaminas del complejo B y también los mecanismos posibles implicados. Las discrepancias entre los resultados obtenidos en los diferentes estudios posiblemente se deben a que el efecto de la administración del complejo B se ha evaluado en diferentes especies, modelos de dolor, vías de administración y concentraciones. Sin embargo, la mayoría de los reportes sugieren que su administración oral produce antinocicepción.

#### *Análisis isobolográfico*

Cuando dos fármacos son administrados conjuntamente existe la necesidad de caracterizar el efecto de la combinación ya que puede aumentar o disminuir su acción farmacológica cuando se usan simultáneamente. El análisis isobolográfico es un método que permite determinar el tipo de interacción que existe al combinar dos

---

fármacos que comparten el mismo efecto farmacológico con el menor número de animales y tiempo de experimentación, basándose en la comparación de la equiefectividad de la dosis de los fármacos cuando son administrados de manera individual con respecto a su administración de manera combinada (Tallarida y Raffa 1997). Este análisis no sólo se emplea para identificar el tipo de interacción entre analgésicos (Heughan y Sawynok, 2002; Miranda et al., 2002; Yoon y Yaksh, 1999), sino también para otro tipo de fármacos, como antiepilépticos (Borowicz et al., 2002), fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades inmunes (Chakraborty y Jusko, 2002) y actualmente de algunos extractos herbolarios (Balderas et al. 2008; Ugalde et al. 2005) lo cual indica la búsqueda de nuevos fármacos naturales que tengan algún efecto terapéutico como es el caso de *Rhodiola rosea* (Franca et al. 2001).

Los resultados obtenidos indicaron que la coadministración oral del extracto de *Rhodiola rosea* con: cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) y en combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) producen antinocicepción de manera dependiente de la dosis y una interacción de tipo sinergista de acuerdo a su índice de interacción ya que el valor menor a uno refleja mayor potencia obteniendo el siguiente orden. *Rhodiola rosea*-B<sub>2</sub> (0.11) > *Rhodiola rosea*-vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> (0.20) > *Rhodiola rosea*-B<sub>1</sub> (0.26) > *Rhodiola rosea*-B<sub>12</sub> (0.50) > *Rhodiola rosea*-B<sub>6</sub> (0.79). Este efecto aditivo de las combinaciones realizadas sugieren la activación entre el extracto de *Rhodiola rosea* y las vitaminas del complejo B ya que se demuestra un comportamiento sinergista hacia la antinocicepción y también se sugiere que actúan en diferentes sitios y por diferentes mecanismos de acción, por lo que la administración combinada del extracto de *Rhodiola rosea* con vitaminas del complejo B poseen diferente mecanismo de acción los cuales en dosis adecuadas puede ser una vía para obtener una buena eficacia analgésica con un mínimo de efectos adversos.

A pesar de que se han aislado los principales constituyentes de *Rhodiola rosea* que incluyen fenilpropanoides, flavinoides, monoterpenos, ácidos fenólicos y derivados del fenil-etano y en algunos casos que se han investigado su actividad farmacológica, el mecanismo de acción molecular aun no está claro (Panossian et al. 2010). Además los diferentes compuestos encontrados tienen diferentes efectos en el SNC. Cuando los

mecanismos de acción no se entienden bien, el efecto de la combinación puede ser inesperada (Ugalde et al. 2005) tal es el caso de *Rhodiola rosea* para el cual no se conoce bien su mecanismo de acción antinociceptiva, aún así demostró que al ser combinada con vitaminas del complejo B ya sea cada una de ellas o en combinación redujo significativamente el comportamiento nociceptivo lo que nos hace pensar que las vitaminas se están comportando como un fármaco coadyuvante que potencializa la acción antinociceptiva del extracto de *Rhodiola rosea*, no sería la primera vez que se demuestra este comportamiento. La evidencia disponible indica que la adición de cafeína a los AINE's no sólo aumenta el efecto antinociceptivo, sino que también mejora el perfil de efectos secundarios (Granados y Castañeda, 1999) ó que la utilización de vitaminas del complejo B potencian la acción farmacológica de algunos AINE's como lo son el diclofenaco (Reyes et al., 1999; Bartoszyk y Wild, 1989) y el ketoprofeno (Rodriguez et al., 2005; Medina et al., 2004). Esto convierte la acción farmacológica de la combinación vitaminas del complejo B con extracto de *Rhodiola rosea* en una alternativa más para aliviar el dolor tratando de evitar la administración fármacos que al ser utilizados por un cierto periodo de tiempo generen reacciones adversas, a demás que la administración simultánea de fármacos pudieran generar ciertas interacciones peligrosas (López y Granados, 1998).

En resumen, la administración oral del extracto de *Rhodiola rosea*, las vitaminas del complejo B así como la administración entre ellas producen un efecto antinociceptivo de manera dependiente de la dosis en la prueba de formalina. El análisis isoblográfico sugiere que las vitaminas del complejo B producen un efecto sinergista del efecto antinociceptivo en mayor o menor medida si son combinadas con extracto de *Rhodiola rosea*.

## X. Conclusiones

- La administración oral del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* produce antinocicepción de manera dependiente de la dosis en la prueba de formalina
- La administración oral de cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) así como la combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) produce antinocicepción de manera dependiente de la dosis en la prueba de formalina
- La coadministración oral del extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con: cada una de las vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) y en combinación de vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) produce antinocicepción de manera dependiente de la dosis y una interacción de tipo potenciación en el siguiente orden de acuerdo al índice de interacción obtenido. *Rhodiola rosea*-B<sub>2</sub> > *Rhodiola rosea*-vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> > *Rhodiola rosea*-B<sub>1</sub> > *Rhodiola rosea*-B<sub>12</sub> > *Rhodiola rosea*-B<sub>6</sub>.

## **XI. Sugerencias**

- Continuar con las investigaciones pertinentes para dar explicación al posible mecanismo de acción por el cual el extracto etanólico de *Rhodiola rosea* tiene efecto antinociceptivo.
- Identificar el componente activo del extracto de *Rhodiola rosea* por el cual se da el efecto antinociceptivo.
- Realizar estudios para determinar el mecanismo por el cual se da la potenciación de la combinación de vitaminas del complejo B con extracto etanólico de *Rhodiola rosea* para dar efecto antinociceptivo.
- Realizar estudios para determinar interacción farmacológica de extracto etanólico de *Rhodiola rosea* con otros coadyuvantes o fármacos.

---

## XII. Referencias bibliográficas

**Almeida T, Roizenblatt S, Tufik S.** Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*; 2004 (1000):40-56.

**Balderas J, Reza V, Ugalde M, Gúzman L, Serrano M, Aguilar A, Navarrete A.** Pharmacodynamic interaction of the sedative effects of *Ternstroemia pringlei* (rose) standl with six central nervous system depressant drugs in mice. *Journal Ethnopharmacology*; 2008 (119):47-52.

**Bañuelos P, Castañeda G, López F, Granados V.** Effect of coadministration of caffeine and either adenosine agonist or cyclic nucleotides on ketorolac analgesia. *European Journal of Pharmacology*; 1999 (377):175-182.

**Bartoszyk G, Wild A.** B-vitamin potentiate the antinociceptive affect of diclofenac in carrageenin-induced hiperalgesia in the rat tail pressure test. *Journal Pharmacology Toxicology*; 1989 (101):95-100.

**Ben H, Tosse A, Hoybakk A, Rohloff J, Nilsen O.** Potent *in vitro* Inhibition of CYP3A4 and P-Glycoprotein by *Rhodiola rosea*. *Planta Med*; 2010 (76):331-338.

**Benarroch E.** Dolor: conceptos emergentes en fisiología y fisiopatología. *Revista Neurológica Argentina*; 2005 (30):70-82.

**Bertollo C, Oliveira A, Rocha L, Costa K, Nascimento E, Coelho M.** Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of riboflavin in different axperimental models. *European Journal of Pharmacology*; 2006 (54):184-191.

**Blomkvist J, Taube A, Larhammar D.** Perspective on Roseroot (*Rhodiola rosea*) Studies. *Planta Med*; 2009 (75):1187-1190.

**Boitanao S, Kim E, Barrett.** Fisiología médica. Mc Graw Hill; 23<sup>a</sup> ed. México, 2010 49-65.

**Brow R, Gerbarg P, Ramazarov Z.** *Rhodiola rosea* a phytomedicinal overview. *Herval Gram American Botanical Council*; 2002 (56):40-52.



---

**Calcabrini C, Bellis R, Mancini U, Cucchiarini L, Potenza L, Sanctis R, Patrone V, Scesa C, Cachá M.** *Rhodiola rosea* ability to enrich cellular antioxidant defences of cultured human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res*; 2010 (302):191-200.

**Calini E.** Plants and the central nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 2003 (75): 501-512.

**Carrasco M, Ayuso F.** Fundamentos básicos de anestesia y reanimación en medicina de urgencias, emergencias y catástrofes. Vol. II; Ed. Aran; Madrid; 2006 95-113.

**Chen Q, Zeng Y, Qu Z, Tang J, Qin Y, Chung P, Wong R, Hägg U.** The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine*; 2009 (16):830-838.

**Clifford J, Woolf.** Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals Internal Medicine*; 2004 (140):441-451.

**Dakshinamurrti K, Sharma S, Geiger J.** Neuroprotective action of pyridoxine. *Biochimical Biophysica Acta*; 2003 (1647):225-229.

**Dalbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G, Wagner H.** *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue-A double blind cross-over study of standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*; 2000 5(7):365-371.

**Delgado B, Bravo J, Solis H.** La transmisión del dolor y el papel de la sustancia P. *Rev. Méx. Anest*; 1991 (14):127-137.

**Díaz M, Ventura R, Hernandez G, Domínguez A, López F.** Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rat. *Archives of Medical Reseach*; 2001(32):13-20.

**Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrup P, Hostettman K.** Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *Jurnal of Ethnopharmacology*; 2009 (122):397-401.

**Ducker R.** Fisiología médica; Manual moderno; México; 2005 45-96.

**Edmeads J.** The physiology of pain: a review. Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat; 1983 (7):413-419.

**Franca D, Souza A, Almeida K, Dolabella S, Martinelli C, Coelho M.** B vitamins induce and antinociceptive effects in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. European Journal of Pharmacology; 2001 (421):157-164.

**Fu Q, Carstens E, Stelzr B, Zimmerman M.** B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. Neuroscience Letters; 1988 (95):192.

**Furmanowa M, Hatwich M, Alferman A, Kozminski W.** Rosavim a product of glycosylation by *Rhodiola rosea* (roserrot) cell cultures. Plant Cell, Tissue and Organ Culture; 1999 (56):105-110.

**Gancedo C, Hernández C, Peñarrocha J, Reinosos F, Malmierca F.** Neurofisiología del dolor. Sociedad Española de Pediatría y Atención Primaria. Revista de Educación Integral del Pediatra Extra Hospitalario. Madrid; 2008

**Ganzer M, Yayla Y, Khan I.** Analysis of the marker compounds of *Rhodiola rosea* L (Golden Root) Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography; Chem. Pharm. Bull 2001 49(4): 465-467.

**García M, Tendillo F.** Actividad perioperatoria del meloxicam durante la analgesia preventiva equilibrada en perra. Tesis Doctoral de la Universidad Complutense de Madrid Facultad de Veterinaria Departamento de patología Animal II; Madrid 2004.

**García S, Gijon E, Prieto B.** Fisiología médica. Ed. Inter Sistemas; México; 2010 (10)76-77.

**Goicochea C, Martínez M.** Mecanismos periféricos y centrales del dolor. Reumatol Clin; 2006 (2):5-9.

**González C.** La inflamación: respuesta del organismo al daño tisular. Avance y perspectiva; 2009 13-23.

**Grabovsky Y, Tallarida R.** Isobolographic analysis for combinations of a full and partial agonist: Curved isoboles. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 2004 (310):981-986.

**Granados V, Castañeda G.** A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *Journal Pharmacology and Toxicology*; 1999 (42):67-72.

**Granados V, Sánchez G, Rosas M, Caram N, Medina R, Reyes G.** Effect of diclofenac on the antiallodynic Activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 2004 (47):92-94

**Granados V, Terán F; Rocha H, Reyes G, Medina R, Rodríguez J, Flores F.** Riboflavin reduces hyperalgesia and inflammation but not tactile allodynia in the rat. *European Journal of Pharmacology*; 2004 (492):35-40.

**Gregory S.** *Rhodiola rosea*: a possible adaptogen. *Alternative Medicine Review*; 2001 3(6):293-302.

**Guevara U.** Dolor mixto, cambiando paradigmas. *Anestesia en México*; 2005 (17) Sup 1 12-20.

**Hama A, Sagen J.** Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. *Neuropharmacology*; 2009:758-776.

**Hitner H, Nagle B.** *Introducción a la farmacología*; 5ª ed. Ed. Mc Graw Hill, México; 2007 115-126.

**Hunt S, Mantyh P.** The molecular dynamics of pain control. *Nature reviews neuroscience*; 2001 (2):83-91.

**Hwang I, Yoo K, Kim D, Lee B, Kwon Y, Won M.** Time course of changes in pyridoxal 5'-phosphate (vitamin B6 active form) and its neuroprotection in experimental ischemic damage. *Experimental Neurology*; 2007 (206):114-125.

---

**IASP** International Association for the Study of Pain 2010 [En línea] <<http://www.iasp-pain.org>> 13:30 / [17-Septiembre-2010]

**Jolivalt C, Mizisin L, Nelson S, Cunha J, Ramos K, Bonke D, Caulcutt N.** B vitamins alleviate of neuropathic pain in diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*; 2009 (612): 41-47.

**Julius D, Basbaum A.** Molecular mechanisms of nociception. *Nature insight review articles*; 2001 (413):203-210.

**Katzung B, Masters S.** *Farmacología básica y clínica*; 11a ed. Ed. Mac Graw Hill; México; 2010 56-89.

**Khanum F, Singh A, Singh B.** Rhodiola rosea: a versatile adaptogen; *Comprehensive reviews in food science and food safety*. Institute of food and thechnologist; 2005 (4):55-62.

**Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G.** Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distict from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann. Neurol*; 2003 (54):19-29.

**Kolesnikov Y, Soritsa D.** Analgesic synergy between topical opioids and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the mouse model of thermal pain. *European Journal of Pharmacology*; 2008 (579):126-133.

**Lima G, Aldama L, Casanova P, Casanova C.** Inducción y medición del dolor experimental. *Rev. Cuv. Med. Milit.* 2003 32(1):49-56.

**López F, Díaz I, Terron J, Deciga M.** Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. *European Journal of Pharmacology*; 2004 157-165.

**López F, Granados V.** Emplear o no fármacos para el alivio del dolor. *Avance y perspectiva*; México 1998 219-225.

---

**Medina R, Reyes G, Rocha H, Granados V.** B vitamins increase the analgesic effect of ketorolac in the formalin test in the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2004 (47):95-99.

**Micó J; Ortega A.** Modelos animales de dolor. *Reumatol Clinc.* 2006 (2) Supl 1: S2-4.

**Montes A, Puig M, Rodríguez B,** Tratamiento del dolor agudo postoperatorio utilizando combinación de tramadol y metanizol análisis de la interacción; Tesis doctoral; Universidad Autónoma de Barcelona; Departamento de farmacología y terapéutica; Barcelona 2003.

**Moreno C, Prada D.** Fisiología del dolor clínico. *Asociación Colombiana de Neurología;* 2004 (15):9-21.

**Mycek M, Harvey R, Champe P.** *Farmacología;* 2ª ed. Ed. Mc Graw Hill; México; 2004 100-120.

**Ortega A, Roca A, Micó J.** Modelos animales de dolor, una visión crítica. *Rev.Soc.Esp. Dolor;* 2002 (9):447-453.

**Panossian A, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman G.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytother. Res.* 2009 (23):351-357.

**Panossian A, Wikman G, Sarris J.** Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine;* 2010 (17):481-493.

**Peggy Mason.** Deconstructing endogenous pain modulation. *J. Neurophysiol;* 2005 (94):1659-1663.

**Perfumi M, Mattioli L.** Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice. *Phytother. Res.* 2007 (21):37-43.

**Pooja A, Khanum F.** Anti-inflammatory activity of *Rhodiola rosea*- “a second-generation adaptogen”. *Phytother. Res.* 2009 (23):1099-1102.

---

**Pooja K, Bawa A, Khanum F.** Anti-inflammatory activity of *Rhodiola rosea* “a second-generation adaptogen”. *Phytother Res.* 2009 (8):1099-102.

**Pooja K, Khanum F.** Phytoconstituents and antioxidant potency of *Rhodiola rosea* –a versatile adaptogen. *Journal of Food Biochemistry*; 2006 (30):203-214.

**Rang H, Dale M.** *Farmacología.* Ed. Elsevier 10a ed. México 2008 588-609.

**Reyes G, Medina R, Terán F, Mateos E, Castillo C.** Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J. Pharmacol. Toxicol.*, 1999 (42):73-77.

**Robert K, Murray, Daryl K, Granner.** *Bioquímica de Harper,* Ed. El manual moderno 15a ed. México 2001

**Rodríguez C, Vidrio H, Campos S.** *Guía de farmacología y terapéutica.* 2a ed. Ed. Mc Graw Hill; México; 2009

**Rodríguez J, Aguilar J, Reyes G, Medina R, Flores F.** Antinociceptive and antiinflammatory effect of ketoprofen are potentiated by a vitamin B mixture in the rat. *Drug Development Research*; 2005 (70):64-70.

**Ronal R, Eitenmiller, Lin Y.** *Vitamin analysis for the health and food science.* CRC Press Taylor & Francis Group; U.S. 2008

**Salas I, Chan K, Wu W.** *Manejo del dolor en el cáncer;* Universidad de Costa Rica, Costa Rica; 1997 (1)21-27.

**Scholz J, Woolf C.** Can we conquer pain? *Nature publishing group*; 2002 (5):1062-1067.

**Schriner S, Avanesian A, Liu Y, Luesch H, Jafari M.** Protection of human culture cell against oxidative stress by *Rhodiola rosea* without activation of antioxidant defenses. *Free Radical Biology & Medicine*; 2009 (47): 577-584.

**Serrano M, Peramo F, Cañas A, García P, Serrano P, Caballero J.** Modulación descendente de la información nociceptiva. *Rev. Soc. Esp. Dolor*; 2002 (9):382-390.

---

**Shayna Z, Yuri K.** Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Research*; 2005: 151-156.

**Silbernagl S, Despopoulos A.** Atlas de bolsillo de fisiología; Ed. Harcourt; 5a ed. Madrid, 2001.

**Tallarida R, Stone D, Raffa R.** Efficient designs for studying synergistic drug combination. *Life Sciences*; 1997 (61): 417-425.

**Tallarida R.** An overview of drug combination analysis with isobolograms. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 2006 (319):1-7.

**Tallarida R.** Drug Synergism and dose-effect data analysis; Ed Chapman y Hall/CRC; E.U; New York; 2000

**Tallarida R.** Drug synergism: its detection and application. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 2001 (298):865-872.

**Tallarida R.** Interaction between drugs and occupied receptors. *Pharmacology y therapeutics*; 2007 (113):197-209.

**Tallarida R.** The interaction index: a measure of drug synergism. *Pain*; 2002 (98):163-168.

**Taylor M, Dawson J.** Lo esencial de la farmacología, Elsevier; España; 2003 (4) 55-64

**Ugalde M, Reza V, González E, Avula B, Khan I, Navarrete A.** Isobolographic analysis of the sedative interaction between six central nervous system depressant drugs and *Valeriana edulis* hidroalcoholic extract in mice. *Journal of pharmacy and pharmacology*; 2005 (57):631-639.

**Villanueva L.** Asta dorsal medular ¿Cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev. Soc. Esp. Dolor*; 1998 (5): 52-69.

**Walker T, Altobelli S, Caprihan A, Robergs R.** Failure of *Rhodiola roseata* alter skeletal muscle phosphate kinetics in trained men. *Metabolism Clinical and Experimental*; 2007 (56):1111-1117.

**Walter F.** The pathophysiology of cute pain. *Emerg. Med. Clin*; 2005 (23): 277-284.

**Wang Z, Gan Q, Ruper R, Zeng Y, Song X.** Thiamin, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*; 2005 (114):266-277.

**Woolf J, Costigan M.** Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 1999 (96):7723-7730.

**Wu T, Zhou H, Jin Z, Bi S, Yang X, Yi D, Liu W.** Cardioprotection of salidroside from ischemia/reperfusion injury by increasing N-acetyl glucosamine linkage to cellular proteins. *European Journal of Pharmacology*; 2009 (613): 93-99.

**Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Shaughn P.** Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome. *Systematic review*; 1999 (318):1375-1381.

**Zegarra J.** Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Med Per*; 2007 24 (2):105-108.