

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato GLT-1 en el dolor de tipo neuropático inducido por la ligadura de los nervios espinales en la rata”

**Tesis que para obtener el grado de:
Maestro en Ciencias Biomédicas**

Presenta:

Itzel Irene Ramos Rodríguez

Directores:

Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Dr. Jorge Elías Torres López

Villahermosa, Tabasco

Febrero, 2022



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud



Dirección

Of. No. 00121/DACS/JAEP

10 de febrero de 2022

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Itzel Irene Ramos Rodríguez
Maestría en Ciencias Biomédicas
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores, Dra. en C. Isela Esther Juárez Rojop, Dr. Jorge Luis Blé Castillo, Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego, Dra. en C. Nancy patricia Gómez Crisóstomo, Dr. en C. Eduardo Martínez Abundis, impresión de la tesis titulada: "EFECTO DE LA CEFTRIAXONA EN LA PARTICIPACIÓN DEL TRANSPORTADOR DE GLUTAMATO GLT-1 EN EL DOLOR DE TIPO NEUROPÁTICO INDUCIDO POR LA LIGADURA DE LOS NERVIOS ESPINALES EN LA RATA", para sustento de su trabajo recepcional de la Maestría en Ciencias Biomédicas, donde funge como Director de Tesis la Dra. en C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego y el Dr. Jorge Elías Torres López.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



- C.c.p.- C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego.- Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Jorge Elías Torres López.- Director de tesis
- C.c.p.- Dra. en C. Isela Esther Juárez Rojop.- sinodal
- C.c.p.- Dr. Jorge Luis Blé Castillo.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. en C. Nancy patricia Gómez Crisóstomo.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. en C. Eduardo Martínez Abundis.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MCE/XME/mgcc*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6300, e-mail: direccion.dacs@ujat.mx



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 10:00 horas del día 01 del mes de febrero de 2022 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"EFECTO DE LA CEFTRIAXONA EN LA PARTICIPACIÓN DEL TRANSPORTADOR DE GLUTAMATO GLT-1 EN EL DOLOR DE TIPO NEUROPÁTICO INDUCIDO POR LA LIGADURA DE LOS NERVIOS ESPINALES EN LA RATA"

Presentada por el alumno (a):

Ramos	Rodríguez	Itzel Irene
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Con Matricula

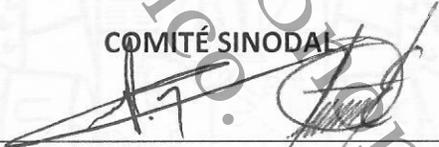
2	0	1	E	5	7	0	0	6
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Grado de:

Maestro en Ciencias Biomédicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL


 Dra. en C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego
 Dr. Jorge Elías Torres López
 Directores de Tesis

Dra. en C. Isela Esther Juárez Rojop

Dr. Jorge Luis Blá Castillo

Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Dra. en C. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo

Dr. en C. Eduardo Martínez Abundis

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 27 del mes de enero del año 2022, el que suscribe, Itzel Irene Ramos Rodríguez, alumna del programa de la Maestría en Ciencias Biomédicas, con número de matrícula 201E57006 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato GLT-1 en el dolor de tipo neuropático inducido por la ligadura de los nervios espinales en la rata”** bajo la Dirección de la Dra. en C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego y el Dr. en C. Jorge Elías Torres López, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: Itzel-medi@outlook.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Itzel Irene Ramos Rodríguez

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello



AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por otorgarme la beca con número de apoyo 769624 durante el curso de la maestría, a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y en especial a la División Académica de Ciencias de la Salud por permitirme ser parte del programa de la Maestría en Ciencias Biomédicas.

A mi asesora la Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego por confiar en mi, por su paciencia, por impulsarme a seguir adelante en este proyecto, gracias por todo el interés y apoyo durante estos dos años, por brindarme sus enseñanzas y compartirme sus conocimientos científicos.

Al Dr. Vinicio Granados Soto por recibirme en su laboratorio durante mi estancia académica y permitirme realizar mi experimentación, principalmente al Dr. Erick Josué Rodríguez Palma, por su tiempo, paciencia, amabilidad, enseñanza y por cada una de sus aportaciones para este proyecto, gracias a todos los integrantes del Laboratorio de Neurobiología del Dolor del CINVESTAV sede sur, por su confianza y amabilidad.

A la Dra. Isela Esther Juárez Rojop, al Dr. Jorge Luis Ble Castillo, a la Dra. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo y al Dr. Eduardo Martínez Abundis, por impulsarme y guiarme en este proyecto, por sus acertadas aportaciones durante mis seminarios, sin duda enriquecieron mi trabajo gracias a su experiencia en la investigación.



DEDICATORIAS

Con mucho cariño:

A mi madre:

Por su amor incondicional, por su paciencia, apoyo, esfuerzo y dedicación durante mi formación profesional, por estar conmigo en cada paso. Eres especial y mi ejemplo a seguir, sin ti nada sería igual.

A mi hermana:

Por su cariño, por cada palabra de aliento para seguir adelante en todo lo que me proponga, eres la mejor hermana que la vida me dio y estoy muy orgullosa de tenerte.

A mis amigos:

Por su amistad, por su compañía en el laboratorio y por estar siempre conmigo en los buenos y malos momentos.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	I
RESUMEN	II
ABSTRAC	III
GLOSARIO	IV
ABREVIATURAS	VI
INTRODUCCIÓN	1
DOLOR	1
ACTIVACIÓN DE LOS NOCICEPTORES	1
NOCICEPCIÓN	4
MOLECULAS IMPLICADAS EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR	6
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR	8
DOLOR NEUROPÁTICO	9
DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL (DNC)	9
DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO (DNP)	9
MECANISMOS DE DOLOR NEUROPÁTICO	11
ALODINIA E HIPERALGESIA	14
MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	15
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL ALIVIO DEL DOLOR	17
EVIDENCIA DEL USO DE CEFTRIAXONA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR	18
USO DEL DIHIDROKAINATO (DHK) EN EL DOLOR	19
GLUTAMATO Y DOLOR	19
TRANSPORTADORES DE GLUTAMATO Y DOLOR	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	27
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS	28
ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	28



FÁRMACOS.....	28
LIGADURA DE NERVIOS ESPINALES (LNE).....	29
PRUEBA DE ALODINIA TÁCTIL	30
DISEÑO EXPERIMENTAL	32
1. OBJETIVO 1.....	33
2. OBJETIVO 2.....	34
3. OBJETIVO 3.....	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
RESULTADOS	37
ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO DE LIGADURA DE NERVIOS ESPINALES.....	37
ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DE PREGABALINA Y GABAPENTINA	38
ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DE CEFTRIAXONA	39
EFFECTO ANTIALODÍNICO DE CEFTRIAXONA	40
EFFECTO ANTIALODÍNICO DE CEFTRIAXONA – PREGABALINA	42
EFFECTO ANTIALODÍNICO DE CEFTRIAXONA – GABAPENTINA.....	43
ADMINISTRACIÓN DE DIHIDROKAINATO (DHK).....	44
ADMINISTRACIÓN DEL DIHIDROKAINATO (DHK) Y CEFTRIAXONA (CFX)	45
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIÓN	53
REFERENCIAS.....	55
ANEXOS.....	64



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las fibras nerviosas.	4
Figura 2. Proceso nociceptivo.	5
Figura 3 Moléculas implicadas en el procesamiento del dolor.	8
Figura 4. Representación esquemática de la fisiopatología del dolor neuropático.	13
Figura 5. Hiperalgnesia y alodinia.	14
Figura 6. Modelos animales para la inducción de dolor neuropático por daño a nervios.	16
Figura 7. Síntesis y ciclado del glutamato.	21
Figura 8. Ligadura de nervios espinales en la rata.	30
Figura 9. Evaluación de la conducta nociceptiva. Evaluación de la conducta nociceptiva mediante la prueba de alodinia táctil con filamentos de Von Frey.	32
Figura 10. Diagrama metodológico para evaluación del efecto de ceftriaxona	33
Figura 11. Diagrama metodológico para la evaluación del efecto del dihidrokainato	34
Figura 12. Diagrama metodológico para la evaluación del efecto del dihidrokainato y ceftriaxona	35
Figura 13. Curso temporal del establecimiento de la conducta alodínica táctil inducida por la ligadura de nervios espinales.	37
Figura 14. Administración del tratamiento con pregabalina y gabapentina	38
Figura 15. Administración del tratamiento de ceftriaxona.	40
Figura 16. Efecto antialodínico de ceftriaxona	41
Figura 17. Efecto antilodínico de ceftriaxona-pregabalina	42
Figura 18. Efecto antialodínico de ceftriaxona-gabapentina	43
Figura 19. Administración de DHK	44
Figura 20. Administración de DHK y ceftriaxona	46
Figura 21 Comparación entre los grupos (CFX), (DHK) y (DHK + CFX)	48



RESUMEN

Introducción: La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (AIED), define el dolor como “una experiencia *sensorial* y *emocional* desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o que se asemeja a ese daño”. De acuerdo con su mecanismo neurofisiológico el dolor se puede clasificar en nociceptivo, inflamatorio, disfuncional y neuropático. La AIED define al dolor neuropático (DN) como "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial" y se puede clasificar de acuerdo con su localización anatómica en central o periférico. Se ha descrito que los fármacos betalactámicos como la ceftriaxona actúan como analgésico e inducen un efecto antinociceptivo. En el caso del dolor inflamatorio la administración de fármacos betalactámicos como la ceftriaxona han mostrado efectos antialodínicos, antihiperálgicos y antinociceptivos y se sugiere su participación en el dolor de origen neuropático. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato (GLT-1) en el dolor de tipo neuropático inducido por la ligadura de los nervios espinales en la rata. **Material y métodos:** Estudio experimental, de 72 ratas cepa Wistar hembras de 140-160 g, que se utilizaron en los siguientes grupos: Naive, sham, ratas LNE tratadas con solución salina, ratas LNE tratadas con pregabalina 30 mg/kg v.o., ratas LNE tratadas con gabapentina 300 mg/kg v.o., ratas LNE tratadas con ceftriaxona a dosis de 30, 50, 100, 200, 400 y 800 mg/kg i.p. Las conductas nociceptivas se determinaron mediante el método de *up and down*. Estos experimentos se realizaron de acuerdo con las guías internacionales sobre aspectos éticos para la investigación del dolor experimental en animales. **Resultados:** La administración de ceftriaxona aumenta el umbral de retiro de la pata en la prueba de alodinia táctil, en ratas sometidas a la ligadura de nervios espinales, pero la administración de dihidrokainato (DHK) reduce el umbral de retiro en las ratas, por otro lado la administración de ceftriaxona (CFX) de 30 a 800 mg/kg generó un efecto antialodínico significativo disminuyendo la alodinia en un mínimo de 11.11 % (a 50 mg/kg) y un máximo de 32.75 % (a 100 mg/kg), pero la administración de DHK redujo el efecto antialodínico al 23.59%. **Conclusiones:** La administración de ceftriaxona tiene un efecto antialodínico en ratas sometidas a ligadura de nervios espinales, sin embargo el DHK como inhibidor de GLT-1 redujo el efecto antialodínico de la CFX lo que sugiere la relación de la CFX con los transportadores de GLT-1 y su uso como inductor, sin embargo se deben de realizar estudios moleculares que contribuyan con la evidencia farmacológica sobre el efecto de los betalactámicos sobre la inducción del transportador de GLT-1 en la rata.



ABSTRAC

Introduction: The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or resembling such damage". According to its neurophysiological mechanism, pain can be classified as nociceptive, inflammatory, dysfunctional, and neuropathic. The IASP defines neuropathic pain (NP) as "pain caused by injury or disease of the somatosensory nervous system" and can be classified according to its anatomical location as central or peripheral. It has been described that beta-lactam drugs such as ceftriaxone act as analgesic and induce an antinociceptive effect. In the case of inflammatory pain, the administration of beta-lactam drugs such as ceftriaxone have shown antiallodynic, antihyperalgesic and antinociceptive effects and their involvement in pain of neuropathic origin is suggested. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the effect of ceftriaxone on the involvement of the glutamate transporter GLT-1 in neuropathic-type pain induced by spinal nerve ligation the rat. **Material and methods:** Experimental study, 72 female Wistar strain rats weighing 140-160 g, were divided into the following groups: naive, sham, LNE rats treated with saline, LNE rats treated with pregabalin 30 mg/kg p.o., LNE rats treated with pregabalin 30 mg/kg p.o., LNE rats treated with gabapentin 300 mg/kg p.o., LNE rats treated with ceftriaxone at doses of 30, 50, 100, 200, 400 and 800 mg/kg i.p, nociceptive behaviors were determined by the up and down method. These experiments were performed according to international guidelines on ethical aspects for experimental pain research in animals. **Results:** The administration of ceftriaxone increases the paw withdrawal threshold in the tactile allodynia test, in rats subjected to spinal nerve ligation, but the administration of DHK reduces the withdrawal threshold in rats, on the other hand the administration of CFX from 30 to 800 mg/kg generated a significant anti-allodynia effect decreasing allodynia by a minimum of 11.11 % (at 50 mg/kg) and a maximum of 32.75 % (at 100 mg/kg), but DHK administration reduced the anti-allodynic effect to 23.59%. **Conclusions:** Ceftriaxone administration has an antiallodynic effect in rats subjected to spinal nerve ligation, however DHK as a GLT-1 inhibitor reduced the antiallodynic effect of Ceftriaxone, suggesting the relationship of CFX with GLT-1 transporters and its use as an inducer, however molecular studies should be performed to contribute with pharmacological evidence on the effect of beta-lactams on GLT-1 transporter induction in the rat.



GLOSARIO

Analgesia:	Pérdida de la sensación de dolor.
Anestesia:	Pérdida de la sensibilidad.
Alodinia:	Dolor debido a un estímulo que generalmente no provoca dolor.
Disestesia:	Sensación anormalmente molesta, espontánea o evocada.
Dolor:	Sensación desagradable provocada por la estimulación perjudicial de las terminaciones nerviosas sensitivas. Es un síntoma fundamental de la inflamación y resulta valioso para el diagnóstico de muchos trastornos y enfermedades.
Dolor central:	Asociado con lesiones en el Sistema Nervioso Central.
Dolor fisiológico:	En el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.
Dolor patológico:	Respuestas anormales a la estimulación dolorosa.
Hiperalgnesia:	Mayor respuesta a una estimulación que normalmente es dolorosa.
Hiperestesia:	Aumento de la sensibilidad a la estimulación.
Hipoalgnesia:	Dolor disminuido en respuesta a un estímulo normalmente doloroso.
Hipoestesia:	Disminución de la sensibilidad a la estimulación.
Neurotransmisor:	Mediador químico que modifica o produce impulsos nerviosos entre la sinapsis.



- Nocivo:** Daño, lesivo o que afecta negativamente sobre la salud.
- Parestesia:** Sensación anormal, espontánea o evocada, no desagradable. .
- Receptor:** Estructura química. Proteína celular específica a la que se debe unir una molécula antes de desencadenar la respuesta celular.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ABREVIATURAS

AIED	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés)
SNC	Sistema Nervioso Central
GDR	Ganglio de la Raíz Dorsal
NMDA	N-metil-D-aspartato
AMPA	α -amino-3-hidroxil- 5- metil-4-isoxazol-propionato
mGLU	Glutamato metabotrópico
NF-κB	Factor nuclear kappa B
LNE	Ligadura de Nervios Espinales
GLT-1	Transportador de Glutamato 1 de Alta Afinidad Glial
EAAT	Transportador Aminoácido Excitador
ANOVA	Análisis de la varianza
DHK	Dihidroquinato



INTRODUCCIÓN

DOLOR

El dolor es un sistema fisiológico de protección de alerta temprana, esencial para detectar y minimizar el contacto con estímulos dañinos o nocivos (Basbaum et al., 2009). El dolor nociceptivo se presenta de la amenaza o daño real al tejido no neural provocado por la activación de nociceptores, dado que este dolor está relacionado con la percepción de estímulos nocivos (Swieboda et al., 2013).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como “una experiencia *sensorial* y *emocional* desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o que se asemeja a el” (Raja et al., 2020).

ACTIVACIÓN DE LOS NOCICEPTORES

La integración sensorial y emocional del dolor requiere de procesos eléctricos y químicos simultáneos en respuesta a un estímulo inocuo o nocivo detectado por un subconjunto de neuronas periféricas de alto umbral o terminales nerviosas libres especializadas, conocidas como nociceptores (Costigan & Woolf, 2000; Dubin & Patapoutian, 2010).

Los nociceptores transmiten la información sensorial al asta dorsal de la médula espinal, las fibras nerviosas se clasifican en C, A δ y A β (Millan, 1999) y se caracterizan de acuerdo a las diferencias en su estructura, diámetro y velocidad de conducción del estímulo [Figura 1].



- Fibras A β , mielinizadas, de mayor diámetro (>10 μ m) y velocidad de conducción entre 30-100 m/s. No tienen participación en la conducción dolorosa, pero se asocian con mecanismos de supresión segmentaria (Ellison, 2017).
- Las fibras A δ , son poco mielinizadas, con un diámetro de 2-6 μ m, su velocidad de conducción es rápida, entre 12 y 30 m/s (Beaulieu & Rice, 2003). Están asociadas al dolor agudo. Las tipo I se asocian a mecanorreceptores de alto umbral y responden a estímulos mecánicos de alta intensidad y débilmente a estímulos térmicos y químicos. Las tipo II se asocian a receptores térmicos que responden a estímulos de altas y bajas temperaturas (Steeds, 2009).
- Las fibras C, son amielínicas, con un diámetro de 0,4-1,2 μ m, su velocidad de conducción es lenta de 0,5 a 2 m/s. Un gran número de fibras tipo C están vinculadas con receptores de alto umbral para estímulos térmicos, mecánicos y químicos, llamados receptores polimodales, debido a que responden de igual manera a los diferentes estímulos (Zegarra Piérola, 2007).



Los nociceptores detectan una gran variedad de estímulos en presencia de los receptores transitorios de potencial por canal (TRP), tales como TRPV1, TRPM8 y TRPA1, estos son detectores moleculares de estímulos térmicos y químicos que activan las neuronas sensoriales para producir dolor agudo o persistente, la presencia de los TRPV1 permiten detectar los cambios en la temperatura, dando sensación de quemadura por frío o se activan por temperaturas hasta de 42°C, en el caso de los TRPM8 que se activan con el frío (Bandell et al., 2004; Bautista et al., 2007; Colburn et al., 2007; Julius, 2013).

Además entre los principales mediadores del dolor encontramos a las prostaglandinas (PGs) y sus activaciones pueden deberse a receptores específicos como la (5-hidroxitriptamina (5-HT) o por activación de la fosforilación secundaria de canales de sodio dependientes de voltaje debido a la función metabotrópica de las prostaglandinas. La prostaglandinas son un grupo de eicosanoides que son sintetizados a partir del ácido araquidónico (AA) por la vía de la ciclooxigenasa (COX), estos se liberan cuando hay daño tisular producido por un golpe o una lesión al tejido y a través de sus vías de señalización específicas, que activan a los nociceptores. Se conocen dos isoformas de la ciclooxigenasa, una constitutiva (COX1) y una inducible (COX2). Otros mediadores químicos que activan a los nociceptores y que son liberados por el sistema inmune son la Bradicinina (Dray y Perkins 1993), el factor de necrosis tumoral (TNF), la serotonina, y la adenosina trifosfato (ATP) (Cashman, 1996; Czeschik et al., 2008; Dray & Perkins, 1993; Loyd et al., 2013; Zhang & An, 2007).

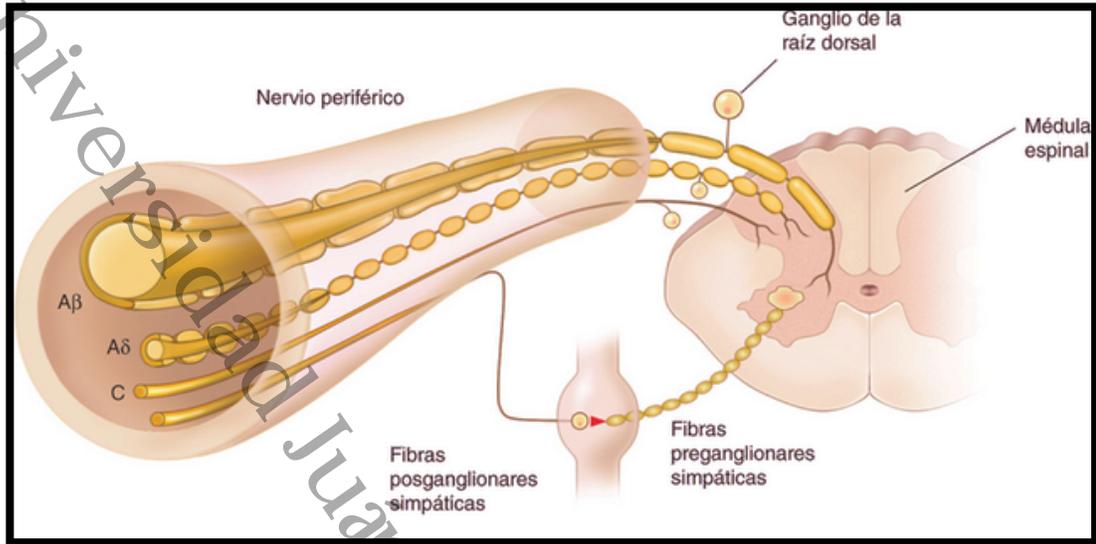


Figura 1. Clasificación de las fibras nerviosas. Entre los aferentes primarios están los axones de gran diámetro mielínico (A β) de conducción rápida, los mielínicos de diámetro fino (A δ) de conducción intermedia, y los amielínicos (C) de conducción lenta. Tomado de (Harrison & Fauci, 2009).

NOCICEPCIÓN

La nocicepción es el componente sensorial del dolor y se refiere a la respuesta generada por el sistema nervioso cuando los nociceptores son estimulados (Le Bars et al., 2018). La nocicepción está conformada por 4 mecanismos [Figura 2]:

- **Transducción.** Este proceso involucra la conversión de los estímulos nocivos detectados en las terminaciones libres periféricas (Vanderah, 2007).
- **Transmisión.** Es la propagación de potenciales de acción a lo largo de las fibras nociceptivas de las aferentes primarias (Woolf, 2004).
- **Modulación:** Las vías eferentes (descendentes) ayudan a modificar la información aferente (ascendente) nociceptiva (Basbaum et al., 2009). La estimulación de las vías eferentes pueden modular la transmisión nociceptiva

en la periferia, en la médula espinal por alteración de la liberación de neurotransmisores o por activación de vías inhibitorias supraespinales (Kelly et al., 2001; Zegarra Piérola, 2007).

- **Percepción:** Es el proceso final en el que se integran los impulsos nociceptivos con factores cognositivos y emocionales, para crear la experiencia subjetiva del dolor (Kelly et al., 2001).

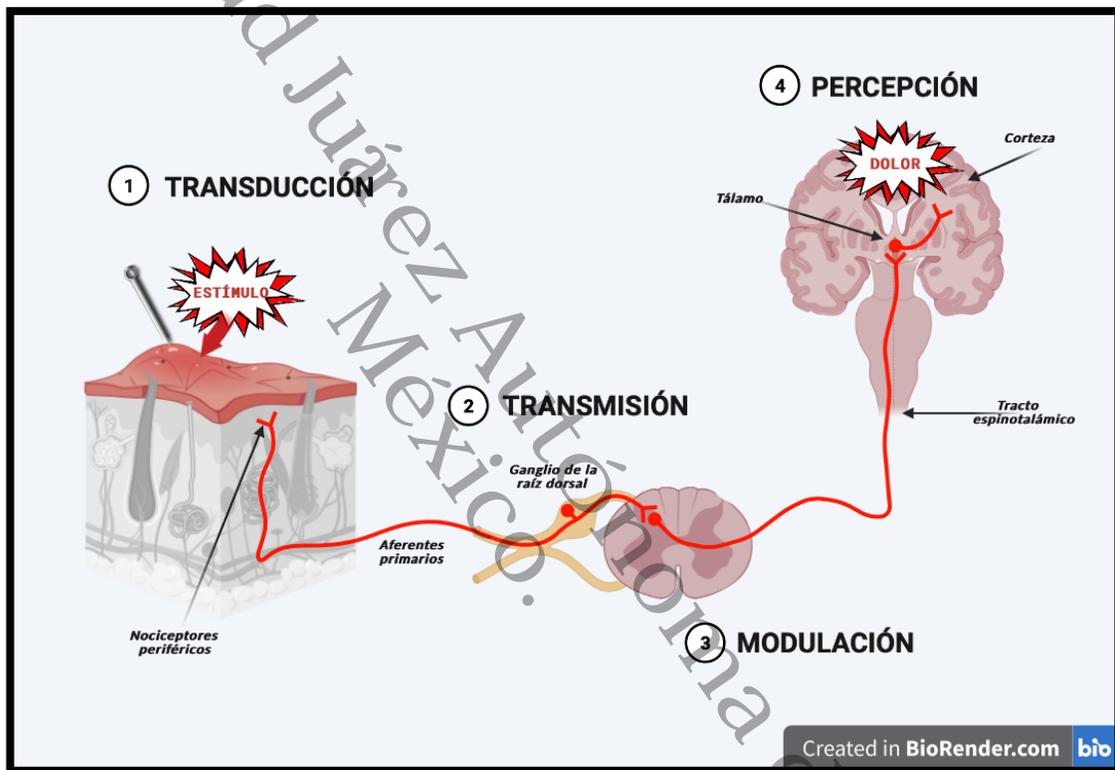


Figura 2. Proceso nociceptivo. Se inicia al detectarse un estímulo nocivo en la terminal periférica de la aferente primaria que se convierte en potenciales de acción (transducción) y se propaga hasta la terminal central de la aferente primaria (transmisión), la estimulación de las vías eferentes libera neurotransmisores que inhiben, alteran o amplifican la señal sensorial (modulación), finalmente los impulsos nociceptivos se integran con factores cognositivos y emocionales, para crear la experiencia subjetiva del dolor. (Modificado de: Arévalo et al., 2007).



MOLECULAS IMPLICADAS EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR

En condiciones fisiológicas, la señalización de las neuronas de proyección del dolor en el asta dorsal proporciona información sobre el momento de inicio, la duración e intensidad de los estímulos nocivos procedentes de la periferia. Tanto los astrocitos como la microglía permanecen inalterados por estos eventos sinápticos (Milligan & Watkins, 2009). La activación de los nociceptores de las fibras A y C por estímulos nocivos leves conduce a la liberación de glutamato (Glu) de las terminales nerviosas aferentes presinápticas centrales en el asta dorsal de la médula espinal. Activando a corto plazo de los subtipos, ácido α -amino-3-hidroxi- 5-metil-4-isoxazol-propio (AMPA) y kainato de los receptores de glutamato ionotrópicos, además se encuentra presente, el subtipo de receptor de glutamato ionotrópico N-metil-d-aspartato (NMDA) (Fundytus, 2001; MacDermott et al., 1986; Zhou & Danbolt, 2014) [Figura 3A]. Sin embargo, tras la comunicación sináptica repetitiva, se produce un aumento de la capacidad de respuesta de las neuronas de proyección del dolor del asta dorsal a los estímulos posteriores (Hucho & Levine, 2007). La liberación conjunta de glutamato y neurotransmisores como la sustancia P (sub P) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) median la activación del NMDA (Bennett, 2001), lo que da lugar a corrientes de Ca^{2+} activadas por voltaje (VGCC) (Gonda, 2012; Milligan & Watkins, 2009), además se activan la señalización del inositol-1,4,5-trifosfato (Ins(1,4,5)P3) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos, como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), la p38 (Hide et al., 2000) y la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) (Suzuki et al., 2004). En las neuronas, la ERK puede sensibilizar los receptores AMPA excitados y los NMDA.



La activación de los purinorreceptores (P2X3) por el adenosín trifosfato (ATP), la activación de los receptores sub P (el receptor de neuroquinina 1 (NK1R)) , la activación de los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) y la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Pezet et al., 2002), contribuye a mejorar la transmisión nociceptiva. Los astrocitos y la microglía expresan varios receptores de neurotransmisores y son activados por el glutamato, el ATP y el sub P (McMahon et al., 2005). En las sinapsis, los transportadores de glutamato, el transportador de glutamato 1 (GLT1) y el transportador de glutamato-aspartato (GLAST), que son cruciales para eliminar el glutamato sináptico, se desregulan después de una exposición prolongada a altos niveles de glutamato sináptico (Gegelashvili & Schousboe, 1997). La excitación continua puede inducir la activación de ERK, p38 y JNK en la microglía y los astrocitos. Cada una de estas quinasas puede activar el factor de transcripción factor nuclear- κ B (NF- κ B), que induce la síntesis de factores inflamatorios. La regulación del canal de potencial receptor transitorio V1 (TRPV1) (Bandell et al., 2004) después de la inflamación contribuye aún más a la sensibilización a las señales nocivas. Durante este tiempo, las fibras A β normalmente no nociceptivas también pueden activar las neuronas de proyección del dolor [Figura 3B].

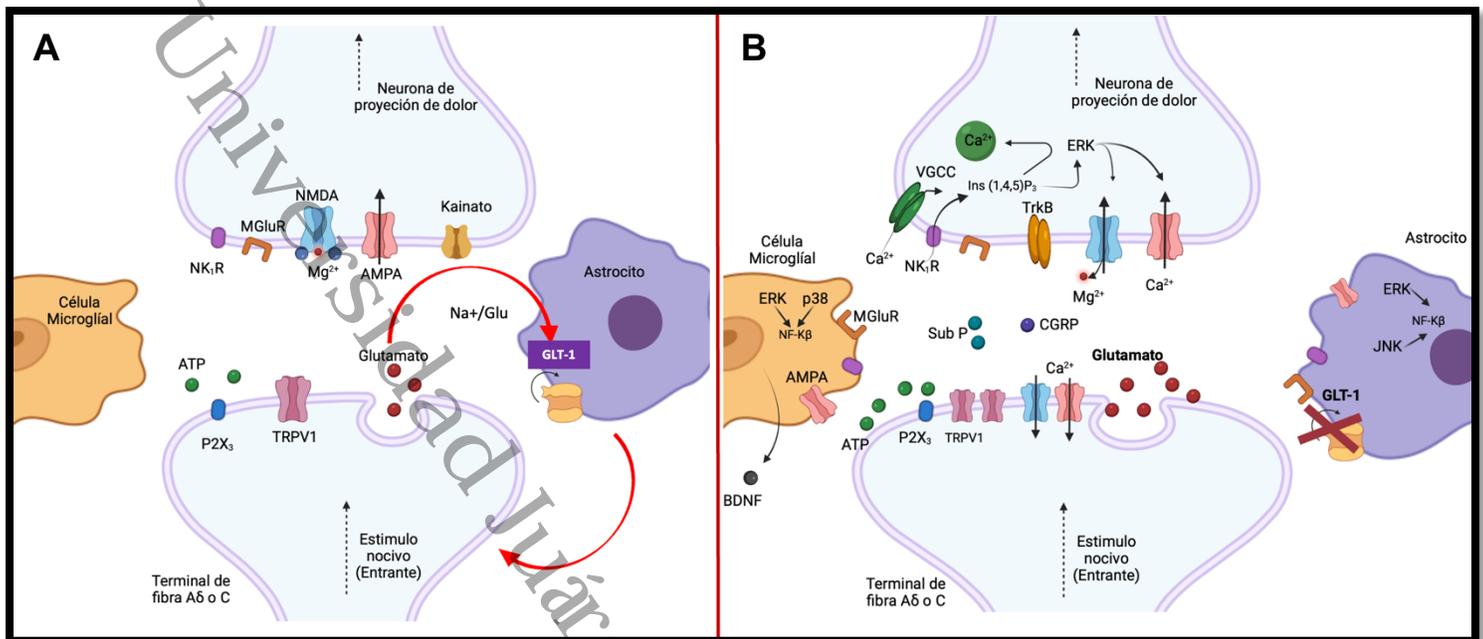


Figura 3 Moléculas implicadas en el procesamiento del dolor. A: sinapsis medular. Ocurre liberación de glutamato (Glu) en hendidura sináptica. Se puede observar a los receptores en la neurona postsináptica ionotrópicos como (AMPA, Kainato y NMDA) y metabotrópicos como (mGluR). La regulación de la concentración de glutamato se da por la presencia de transportadores (GLT-1). En condiciones fisiológicas, el estado de las células gliales (microglía y astrocito) es de inactividad. **B:** sinapsis medular en condiciones patológicas. La comunicación sináptica repetitiva, produce un aumento de la capacidad de respuesta de las neuronas de proyección del dolor del asta dorsal, lo que da lugar a la activación de moléculas como (sub P y CGRP) provocando la activación de (VGCC), y dando lugar a la desregulación de GLT-1 en los astrocitos. (Modificado de: Milligan y Watkins, 2009).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor se puede clasificar de acuerdo con su duración, la etiología, la ubicación anatómica, frecuencia e intensidad (Cole, 2002). De acuerdo con su mecanismo neurofisiológico el dolor se puede clasificar en nociceptivo, inflamatorio, disfuncional y neuropático (Woolf, 2010).

El dolor neuropático se clasifica en dos grandes categorías, dolor de tipo adaptativo, que incluye al dolor nociceptivo y al dolor inflamatorio (Abrahamsen et al., 2008; Woolf & Ma, 2007) y el dolor de tipo mal adaptativo (Costigan et al., 2009) que incluye, fibromialgia (Staud & Rodriguez, 2006), síndrome de colon irritable (Nielsen



et al., 2008), dolor inducido por estrés (Ferdousi & Finn, 2018) y dolor neuropático (Baron et al., 2010).

DOLOR NEUROPÁTICO

La AIED define el dolor neuropático como un "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial" (Meacham et al., 2017)

DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL (DNC)

El dolor neuropático se puede clasificar de acuerdo a su localización anatómica en central o periférico (Zilliox, 2017).

El dolor neuropático central (DNC) es causado por una lesión o alteración a las vías somatosensoriales del SNC (Galhardoni et al., 2019). Las principales causas del dolor neuropático de tipo central incluyen lesiones en la médula espinal, esclerosis múltiple (EM), quimioterapia (Smith et al., 2013), lesiones cerebrales traumáticas y accidentes cerebrovasculares (Kim et al., 2020). Por otra parte, el daño a los nervios espinales induce cambios en células gliales localizadas en los ganglios de la raíz dorsal (GDR) o en la médula espinal lo cual promueve un estado de dolor (Meacham et al., 2017).

DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO (DNP)

El DNP, se desarrolla en tres procesos importantes: la reacción inflamatoria (Sommer et al., 2018) e inmunológica (Baron et al., 2010), la neurogénesis anormal y las alteraciones en las estructuras moleculares de las neuronas primarias nociceptivas, que afectan esencialmente a canales iónicos y receptores de membrana. Como respuesta inflamatoria se produce una serie de cambios histoquímicos humorales y vasogénicos, que producen una estimulación repetitiva



del nociceptor en el sitio de la lesión que perdura, reduciendo el umbral de activación de los nociceptores, y aumentando en su respuesta ante cualquier estímulo que incluso, puede llegar a generarse espontáneamente (Amir et al., 2005; Linley et al., 2010). Algunas de las causas del dolor neuropático periférico son, la neuropatía diabética (Vinik et al., 2013), neuralgia post-herpética (Hadley et al., 2016), neuralgia del trigémino (Al-Quliti, 2015), el dolor de miembro fantasma (Smith et al., 2005), neuropatía por compresión de los nervios espinales (Zimmermann, 2001) entre otras. En la periferia se envía información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula. liberando sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) que posteriormente se unen a receptores localizados en distintas células relacionadas con el proceso inflamatorio, como son neutrófilos, mastocitos y basófilos que causan la liberación de una serie de sustancias proinflamatorias (citocinas, bradicinina, histamina), el incremento en estas sustancias actúan sobre receptores específicos, que en consecuencia aumentan el calcio intracelular y activan las cinasas que conllevan a una disminución del umbral de descarga y potenciación de las corrientes de sodio. Además, se favorece la síntesis de las ciclooxigenasas (COX), que a su vez promueven la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides. (Mattia & Coluzzi, 2005). También se liberan factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), la liberación de todas estas sustancias producen cambios de pH, liberación de ATP de las células lesionadas, síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), lo que induce la amplificación de la señalización hacia la médula espinal y los centros superiores causando una sensibilización periférica, que contribuye al mantenimiento del dolor crónico (Goicoechea & Martín, 2006; Szok et al., 2019).



MECANISMOS DE DOLOR NEUROPÁTICO

En el dolor neuropático los mecanismos implicados se clasifican en periféricos y centrales (Gómez-Barrios & Tortorici, 2009). Los mecanismos periféricos incluyen la generación de una actividad espontánea anormal en las fibras aferentes primarias, la disminución del umbral de activación de los nociceptores, la comunicación cruzada entre fibras de transmisión (Amir & Devor, 2000), la sobreactividad de los canales de sodio en los nervios periféricos (Wen et al., 2020) y la inflamación del nervio afectado (Baron, 2000; Campbell & Meyer, 2006).

El daño de las neuronas sensoriales puede desarrollar cambios en la excitabilidad de las neuronas vecinas, aún en las que no resultan inicialmente afectadas por la lesión, y estos cambios pueden generar potenciales de acción al aplicar cualquier tipo de estimulación en la periferia, inclusive estimulación inocua (alodinia). Estos cambios pueden manifestarse a lo largo de la vía de transmisión nociceptiva. La alodinia mecánica es causada por la sensibilización de las neuronas sensoriales periféricas o por la amplificación de las señales nociceptivas a nivel de la médula espinal (Lolignier et al., 2015).

En condiciones como la diabetes mellitus (DM) hay un daño a los nervios periféricos, el daño a los nervios induce la liberación de citocinas, factores de crecimiento nervioso (NGF) entre otras sustancias algógenas que invaden la zona tisular lesionada. Lo anterior, induce cambios en la expresión de diferentes canales tales como sodio y potasio (Basbaum et al., 2009). Se ha reportado que los potenciales de acción espontáneos generados en las terminaciones nerviosas o en el sitio del daño son un factor que contribuye de manera importante a la presencia



de respuestas alodínicas. Posterior a una lesión nerviosa se modifica la expresión de los canales de sodio, especialmente las isoformas Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 y Nav 1.9 (Dib-Hajj et al., 2010), también los canales de cationes son activados por hiperpolarización neuronal (Biel et al., 2009) lo que contribuye a que las neuronas muestren patrones de disparo repetitivos en los potenciales de acción, causando una fuerza motriz importante para la sensibilización central, en la que están implicadas varias moléculas que incluyen varios tipos de receptores de glutamato, la sustancia P, las citoquinas proinflamatorias, los receptores de tirosina quinasa B y diferentes proteínas quinasas (Basbaum et al., 2009; von Hehn et al., 2012) [Figura 4] .

Los cambios postsinápticos también contribuyen a la alodinia, entre ellos se encuentra el aumento de la actividad de los receptores de glutamato, ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4 isoxazolpropiónico (AMPA) y metabólicos, diferentes quinasas y otros sistemas de señalización que aumentan la fuerza sináptica (Bardoni, 2013).

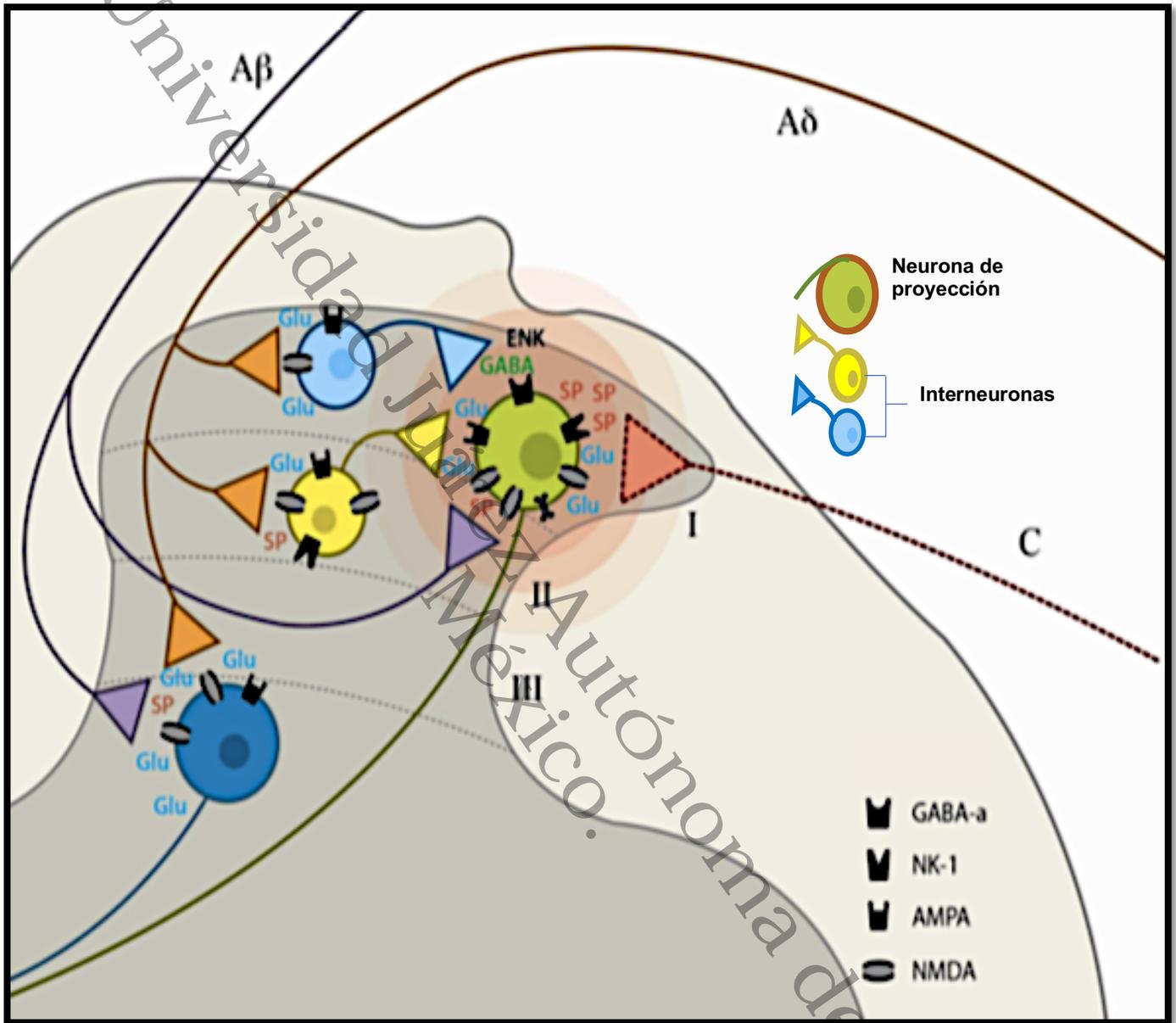


Figura 4. Representación esquemática de la fisiopatología del dolor neuropático. La sensibilización central, iniciada por la actividad de las fibras C, y las fibras Aδ lesionadas liberan glutamato y activan a los receptores lo que aumenta la excitación de neuronas de proyección y estos mecanismos son los responsables de la hiperalgesia. Las fibras Aβ táctiles, que normalmente transmiten información inocua son capaces de transmitir información nociceptiva a la médula espinal, liberan glutamato y producen el fenómeno de la alodinia. (Recuperado y modificado de: Miki et al., 1998).

ALODINIA E HIPERALGESIA

La alodinia se define como una respuesta dolorosa a un estímulo que habitualmente no se percibía como doloroso [Figura 5A] (Jensen & Finnerup, 2014; Sandkühler, 2009). Por otra parte, la hiperalgesia se define como un estímulo que normalmente era doloroso y que ahora se percibe con mayor intensidad (Sandkühler, 2009) [Figura 5B].

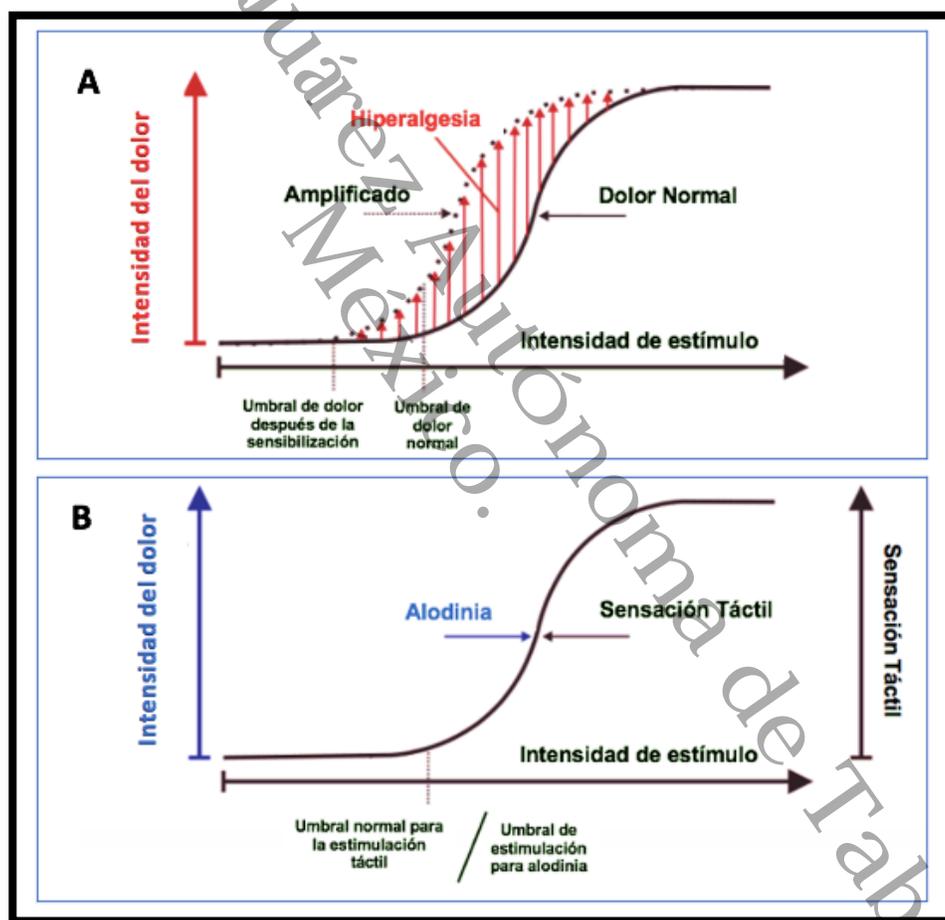


Figura 5. Hiperálgesia y alodinia. Representación gráfica del cambio de los umbrales de dolor durante un estado de dolor. Respuesta aumentada a los estímulos nocivos; normalmente dolorosos (hiperalgesia) (A). Dolor provocado por estímulos no nocivos (alodinia); como la sensación táctil (B). (Modificado de: Sandkühler, 2009.)



MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Existen una serie de modelos animales que se basan en la constricción, compresión y constricción completa o parcial de estructuras nerviosas. Todos estos modelos de dolor experimental reproducen conductas nociceptivas como hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo [Figura 6].

Entre los modelos de dolor neuropático experimental más utilizados se encuentran:

- **La constricción crónica del nervio ciático:** Se realiza exponiendo el nervio ciático de un lado mediante una incisión en la piel y cortando el tejido conectivo entre los músculos glúteo superficial y bíceps femoral, se atan cuatro ligaduras alrededor del nervio ciático a intervalos de 1 mm, para ocluir, pero no detener el flujo sanguíneo epineural. Se ha demostrado que es un modelo que produce dolor espontáneo y la alodinia, este modelo es usado en estudios de comportamiento (Austin et al., 2012; Bennett & Xie, 1988).
- **Sección parcial del nervio ciático:** Se realiza en una ligadura apretada de un tercio a la mitad del nervio ciático con lo que rápidamente da inicio a la hiperalgesia y alodinia (Seltzer et al., 1990).
- **Lesión de ramas aisladas del nervio ciático:** Consiste en producir una rompimiento de los nervios peroneal y tibial, y el nervio sural se intacto. Los individuos sometidos a este tipo de lesión neuropática presentan alteraciones posturales de la pata en posición elevada y con los dedos flexionados. Induce una conducta de hiperalgesia y alodinia desde las 24 horas posteriores a la

operación, alcanza su pico máximo a las 2 semanas y continúa a lo largo de toda la vida del animal (Decosterd & Woolf, 2000).

- **La ligadura del nervio espinal (LNE):** Consiste en realizar una ligadura apretada en el nervio espinal L5, L6 ó ambos, con lo que la rata desarrolla hiperalgesia y alodinia a largo plazo en la pata trasera afectada. En este modelo, la rata muestra hiperalgesia a estímulos nocivos mecánicos, así como a estímulos de calor y frío que llegan a tener una duración de hasta 2 meses (Ho Kim & Mo Chung, 1992).

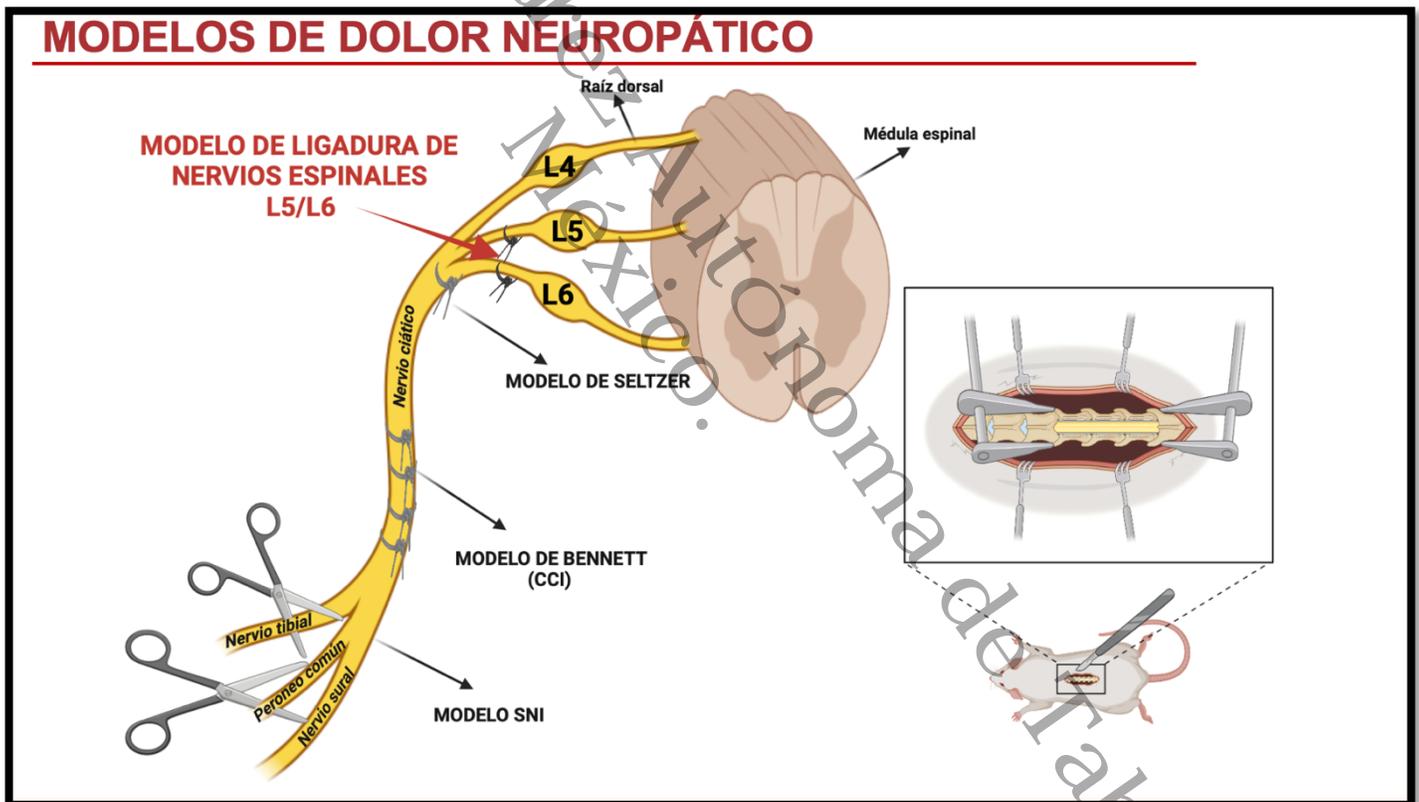


Figura 6. Modelos animales para la inducción de dolor neuropático por daño a nervios. Ligadura de nervio espinal (LNE); se ligan los nervios L5 y L6. Ligadura parcial del nervio ciático; se realiza una ligadura en la mitad del nervio ciático. Constricción crónica del nervio; se realizan cuatro ligaduras laxas antes de la trifurcación del nervio ciático. Ligadura parcial del nervio ciático; se ligan o cortan los nervios peroneal y tibial, dejando intacto el nervio sural (Modificado de: Gómez-Barros y cols., 2009).



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL ALIVIO DEL DOLOR

Los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) fueron el pilar del tratamiento del dolor durante mucho tiempo, sin embargo, sus efectos adversos y su insuficiente eficacia en muchos tipos de dolor fueron los principales impulsores del desarrollo de nuevos analgésicos (Kissin, 2010). Los AINES tienen efectos antiinflamatorios, antipiréticos y antiplaquetarios (Vane, 2000), dentro de esta clasificación se encuentran todos los que producen su efecto analgésico por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) que es la responsable de la síntesis de prostaglandinas, los efectos analgésicos de estos fármacos se atribuyen a la inhibición de la COX-2, a los que pertenecen fármacos como el naproxeno, la indometacina, el diclofenaco, el ketorolaco, el metamizol y el ibuprofeno (Cashman, 1996; Gan, 2010; Kissin, 2010) y los efectos adversos se atribuyen a la inhibición de la COX-1, en este sentido se sintetizaron moléculas selectivas como el celecoxib y el rofecoxib (Mattia & Coluzzi, 2005). Por otro lado los analgésicos opioides también son utilizados para el alivio del dolor, su prototipo farmacológico es la morfina (Inturrisi, 2002), a este grupo también pertenecen la buprenorfina, la oxicodona, la metadona, el fentanilo, la pentazocina y el tramadol (Gal, 1989; Kissin, 2010). También existen adyuvantes analgésicos, tal como los antidepresivos, como la amitriptilina (Boyle et al., 2012; Rico-Villademoros et al., 2015) y la duloxetina (Lian et al., 2020); y los anticonvulsivos, como la gabapentina y la pregabalina (Bockbrader et al., 2010; Sills, 2006) que son fármacos que tienen un efecto inhibidor de la liberación de glutamato ya que bloquean de manera parcial los canales de calcio voltaje dependientes de las neuronas presinápticas, disminuyendo



la frecuencia de estímulos de las neuronas centrales, bloqueando así la transmisión y la percepción del dolor (Kukkar et al., 2013). En este sentido, y tomando como referencia la participación del glutamato en el dolor crónico, con la finalidad de un tratamiento que disminuya los niveles de glutamato en el espacio sináptico, diversos autores han sugerido a las moléculas betalactámicas ya que han demostrado aumentar la expresión de los transportadores GLT-1 (Hakami & Sari, 2017; Rothstein et al., 2005; Smaga et al., 2020).

EVIDENCIA DEL USO DE CEFTRIAXONA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Existe evidencia del uso de fármacos betalactámicos, tal es el caso de ceftriaxona en el proceso doloroso, donde se mostró la función antihiperalgésica a dosis de 200 mg/kg en un modelo de constricción crónica del nervio ciático (CCI) en ratones (Hu et al., 2010).

Roman y colaboradores (2013) demostraron que la actividad protectora de la ceftriaxona en un modelo de nocicepción visceral disminuyó en cerca del 70% la respuesta vísceromotora, otros estudios sugieren que las dosis bajas de ceftriaxona alcanzan un efecto antinociceptivo en las pruebas realizadas a ratas en un modelo de tolerancia a la morfina (Rawls et al., 2007; Roman et al., 2013), además se ha demostrado que el pretratamiento con ceftriaxona en ratas sometidas a prueba de formalina, induce un efecto antinociceptivo (Baeza-Flores et al., 2020).

Resulta interesante que a nivel preclínico utilizando modelos experimentales se ha demostrado el efecto analgésico de la ceftriaxona en dolor de tipo neuropático, visceral e inflamatorio agudo (Lin et al., 2011; Stepanovic-Petrovic et al., 2014).



USO DEL DIHIDROKAINATO (DHK) EN EL DOLOR.

En diferentes estudios de dolor para demostrar el efecto de ceftriaxona como inductor de los transportadores de GLT1, utilizan como antagonista selectivo al dihidrokainato (DHK) un inhibidor del transportador de glutamato (GLT-1), revirtiendo eficazmente el efecto antinociceptivo de la ceftriaxona (Rasmussen et al., 2011; Yang et al., 2011). El DHK favorece la muerte de las células neuronales, modula los comportamientos de ansiedad y depresión y concentraciones más elevadas, el dihidrokainato es un débil inhibidor de los receptores de ácido glutámico AMPA/kainato, sin embargo, en modelos de dolor inflamatorio y visceral se han destruido dosis efectivas de 10 mg/kg administradas intraperitonealmente (Alotaibi & Rahman, 2019; Tallarida et al., 2013).

GLUTAMATO Y DOLOR

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante dentro del sistema nervioso central (SNC). El glutamato es almacenado en vesículas sinápticas dentro de la neurona presináptica y liberado por exocitosis, una vez en la hendidura sináptica el glutamato difunde y activa a los receptores postsinápticos N-metil-D-Aspartato (NMDA) y a receptores No-NMDA, que incluye los receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA) y kainato (KA) (Fundytus, 2001; Iwata et al., 2011; Zhou & Danbolt, 2014).

La activación de los receptores a glutamato, induce una corriente despolarizante en la neurona postsináptica, la acción del glutamato sobre sus receptores termina debido a su recaptura por los transportadores de glutamato de alta afinidad



denominados GLT-1 localizados en la membrana citoplasmática de los astrocitos, oligodendrocitos y microglía (Niederberger et al., 2006; Niederberger et al., 2003). El glutamato recapturado en los astrocitos mediante el transportador GLT-1, toma 3 rutas metabólicas; 1) su incorporación en el ciclo del ácido tricarboxílico o Krebs, 2) la síntesis de proteínas o 3) la transformación a glutamina (Hsu et al., 2015; Zhou & Danbolt, 2014). Los astrocitos, son capaces de metabolizar el glutamato en glutamina, mediante la enzima glutamina sintasa. La glutamina es liberada del astrocito y recapturada por la neurona presináptica donde se reconvierte a glutamato a través de la enzima glutaminasa para ser almacenada en vesículas presinápticas (Bonet & Grau, 2007; Gegelashvili & Bjerrum, 2019). La regulación de glutamato se realiza por 3 familias de proteínas o transportadores; los Transportadores Aminoácido Excitadores (EAAT's), los Transportadores de Glutamato Vesicular (VGLUT's) y el Intercambiador Glutamato-Cisteína (Vandenberg & Ryan, 2013) [Figura 7].

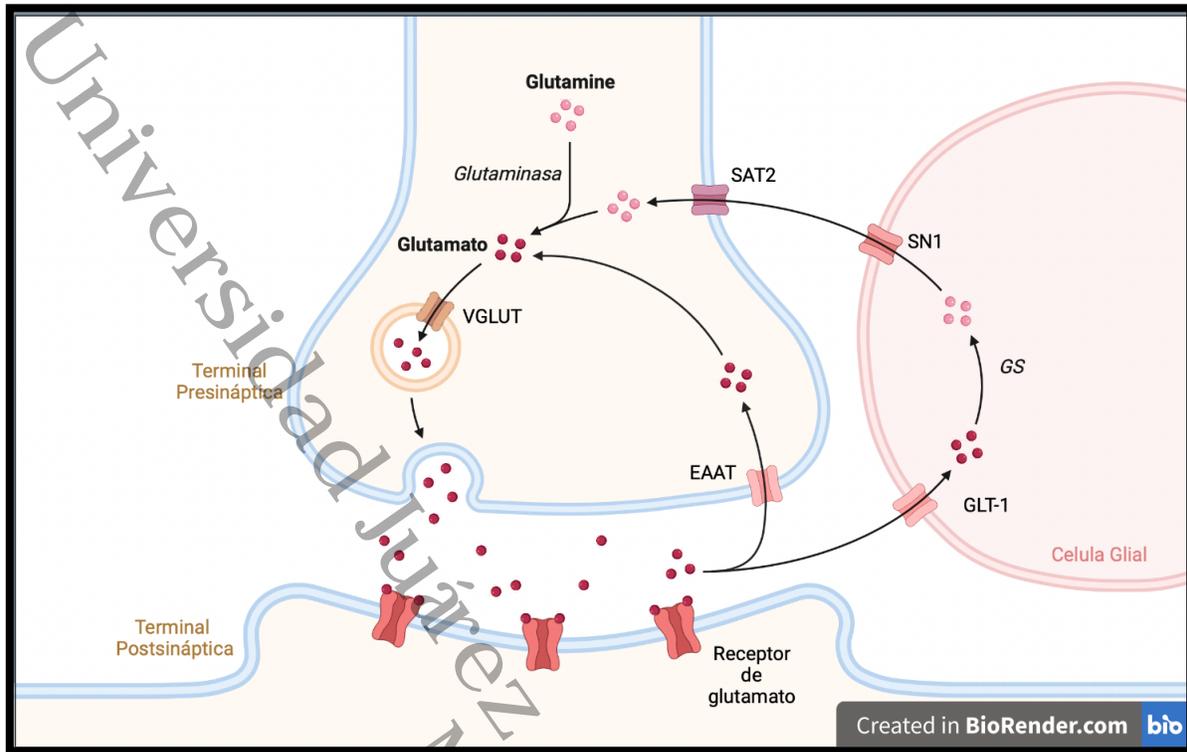


Figura 7. Síntesis y ciclado del glutamato. El glutamato absorbido por los astrocitos puede ser transformado a glutamina. La glutamina es exportada a las neuronas y transformada a glutamato por acción de la enzima mitocondrial glutaminasa sintasa, empaquetado en vesículas, liberado por acción de los transportadores VGLUT y difundido a la terminal sináptica como resultado a estímulos específicos. (Niederberger et al, 2006; Vandenberg et al., 2013).

La baja regulación de GLT-1 se encuentra asociada a lesión nerviosa. En el modelo animal de neuropatía diabética inducida por estreptozotocina se demostró tras la administración repetida de ceftriaxona (fármaco inductor) se obtuvieron efectos antialodínicos y antihiperálgicos a partir del día 3 de tratamiento (Gunduz et al., 2011). Se ha descrito en diversos modelos de dolor, que la administración de ceftriaxona aumenta la expresión de GLT-1 a nivel espinal (Lin et al., 2011; Yang et al., 2011) y que reduce efectivamente la concentración de glutamato extracelular (Rasmussen et al., 2011). Hu y colaboradores en 2010 reportaron que administración intraperitoneal preventiva y terapéutica de ceftriaxona previno el desarrollo de la hiperálgia térmica, la alodinia mecánica y la regulación a la baja



de GLT-1 en la asta dorsal espinal (Hu et al., 2010). Además, Eljaja y colaboradores en 2018 en un modelo de dolor neuropático inducido por ligadura de los nervios espinales presentó cambios en las respuestas tanto mecánicas como térmicas, observando aumento significativo del umbral de retirada mecánica en ratas tratadas con ceftriaxona (Eljaja et al., 2018). De acuerdo con los estudios realizados por Hajhashemi y colaboradores en 2012 muestran que el uso de ceftriaxona como modulador de la captación de glutamato proporcionan efectos benéficos en el tratamiento del dolor neuropático crónico, especialmente en la alodinia (Hajhashemi et al., 2013). Debido a que el dolor neuropático es altamente refractario a los tratamientos actuales, se han buscado nuevos blancos y fármacos que puedan ser útiles para el tratamiento del dolor neuropático. Se ha propuesto que los antibióticos betaláctamico como ceftriaxona y ampicilina, tienen la capacidad de incrementar la expresión preoteica del transportador de glutamato (GLT-1) (Ochoa-Aguilar et al., 2018; Rothstein et al., 2005). Además la sobreexpresión espinal de GLT-1 a través de la administración intratecal de un vector viral reduce la hiperalgesia mecánica y alodinia en la rata (Maeda et al., 2008).

TRANSPORTADORES DE GLUTAMATO Y DOLOR

Los transportadores de glutamato pertenecen a la familia de transportadores de aminoácidos. Se conocen cinco subtipos de los transportadores de glutamato GLAST / EAAT1, GLT-1 / EAAT2, EAAC1 / EAAT3, EAAT4, ASCT2 (Gegelashvili y Bjerrum, 2014). El GLT-1 es el responsable del 95% de la recaptura del glutamato liberado a la hendidura sináptica (Gegelashvili & Bjerrum, 2019). El transportador GLT-1 desempeña un papel esencial en el mantenimiento fisiológico del glutamato



y participa en el desarrollo y mantenimiento del dolor patológico (Hu et al., 2010). La reducción en la actividad de captación de los transportadores de glutamato (GLT-1) incrementa la disponibilidad de glutamato en la hendidura sináptica. Lo anterior en consecuencia incrementa la sensibilización central y con ello el desarrollo de estados de dolor crónico (Chiang et al., 2012). Se ha demostrado que los receptores metabotrópicos (mGlu1 y mGlu5) y los receptores NMDA tienen un papel clave en los mecanismos implicados en dolor crónico (Christoph et al., 2005). La activación del receptor NMDA, inducen la estimulación de factores transcripcionales como el factor nuclear kappa B (NF- κ B). La activación de NF- κ B induce la producción de citocinas pro-inflamatorias en el asta dorsal de la médula espinal. Lo cual resulta en una estimulación constante de las neuronas sensoriales de la médula espinal contribuyendo al desarrollo dolor neuropático (Caviedes & Herranz, 2002). Diversos estudios han implicado una asociación entre el GLT-1 y el desarrollo y/o mantenimiento del dolor dolor crónico.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En modelos experimentales se ha identificado que la disminución del transporte de glutamato se asocia con hiperalgesia y alodinia (Rawls et al., 2010). Algunos autores han propuesto que la disminución de la concentración de glutamato, incrementaría el transporte y eliminación en el espacio sináptico y resultaría en el buen funcionamiento del sistema nervioso (Kim et al., 2011) y por lo tanto aliviar algunas enfermedades del SNC (Takahashi et al., 2015). Por otra lado, se ha descrito que los fármacos betalactámicos tales como la ceftriaxona, ampicilina y ácido clavulánico aumentan la expresión del transportador GLT-1 (Rothstein et al., 2005), además la ceftriaxona actúa como analgésico, y se ha demostrado que el pretratamiento con este fármaco en roedores sometidos a prueba de formalina, induce un efecto antinociceptivo (Baeza-Flores et al., 2020), por lo cual, se demostró que la ceftriaxona reduce la nocicepción inducida por formalina, bajo condición de dolor de origen inflamatorio, lo que sugiere que la administración periférica y local de ceftriaxona puede activar este mecanismo en las neuronas aferentes primarias. En modelos experimentales bajo condición de dolor neuropático, se demostró que tras la administración repetida de ceftriaxona utilizado como fármaco inductor, se obtuvieron efectos antialodínico y antihiperalgésico a partir del tercer día de tratamiento (Gunduz et al., 2011). ¿El aumento de la expresión del transportador GLT-1 disminuye la conducta dolorosa inducida por la ligadura de nervios espinales?



JUSTIFICACIÓN

El transportador GLT-1 que se localiza en la glía desempeña un papel importante en mantener las concentraciones fisiológicas de glutamato en el espacio sináptico que entre la terminal central de la aferente primaria y la segunda neurona, por lo tanto, existe una estrecha relación entre la concentración de glutamato liberado al espacio sináptico y la recaptura por GLT-1. En este sentido se ha descrito que fármacos betaláctámicos como ceftriaxona, ampicilina y ácido clavulánico, inducen la expresión del GLT-1 y por lo tanto disminuye la concentración de glutamato en el espacio sináptico. Bajo condiciones patológicas como el dolor, existe una excesiva liberación de glutamato y por lo tanto una sobre activación de los receptores N-Metil D-aspartato (NMDA). Este proceso aumenta la concentración del calcio en el espacio sináptico. Además, un disturbio en la transmisión glutamatergica se puede deber a cambios en los transportadores de glutamato y por lo tanto participar en el dolor. Los fármacos inductores aumentan la expresión del GLT-1 y por lo tanto disminuyen la concentración de glutamato en el espacio sináptico. En el caso particular del dolor de origen inflamatorio la administración de fármacos betalactámicos como la ceftriaxona han mostrado efectos antialodínicos, antihiperálgicos y antinociceptivos y se sugiere su participación en el dolor de origen neuropático.



HIPÓTESIS

La administración de ceftriaxona como inductor de la expresión del transportador de glutamato GLT-1 disminuye la conducta dolorosa inducida por la ligadura de nervios espinales.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato GLT-1 en el dolor de tipo neuropático inducido por la ligadura de los nervios espinales en la rata.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el efecto de ceftriaxona en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales.
- Evaluar el efecto de dihidrokainato en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales.
- Evaluar el efecto de dihidrokainato y ceftriaxona en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales.



MATERIAL Y MÉTODOS

ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron ratas hembra Wistar de 140-160 g. Las ratas se mantuvieron bajo condiciones medio ambientales controladas de temperatura ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) y ciclos de luz oscuridad 12:12, con acceso a agua purificada y alimento a libre demanda durante toda la fase experimental. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo a las guías internacionales sobre aspectos éticos para la investigación del dolor experimental en animales (Zimmermann, 1983). la norma mexicana (NOM-062-1999,2002). Este proyecto fue aprobado por el Comité interno para el uso y cuidado de animales de laboratorio (CICUAL 03-2019).

FÁRMACOS

La ceftriaxona (Laboratorio Siegfried Rhein México), se disolvió en solución salina (0.9%) para su administración en un volumen de 2ml/kg a la dosis de (30, 50, 100, 200, 400 y 800 mg/kg, i.p.). La pregabalina (Ultra Laboratorios México), se disolvió en solución salina (0.9%) para su administración en un volumen de 4ml/kg a la dosis de (30 mg/kg v.o.). Gabapentina (Laboratorio AMSA México), se disolvió en solución salina (0.9%) para su administración en un volumen de 4ml/kg a la dosis de (300 mg/kg v.o.). Dihidroquinato (DHK) (dihydroquinic acid; Sigma-Aldrich, México) se disolvió en solución salina (0.9%) a dosis de (10 mg/kg i.p.) en un volumen de 2 ml/kg.



LIGADURA DE NERVIOS ESPINALES (LNE)

Para la inducción de dolor neuropático experimental se utilizó el modelo de ligadura de los nervios espinales (LNE) descrito por Kim y Chung en 1992. De manera general, las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina (50 mg/kg, i.p.) y xilacina (10 mg/kg, i.p.) y se realizó una incisión en la línea media dorsal tomando como referencia las crestas iliacas. 0.5 cm en dirección cefálica, y 1 cm en dirección caudal.

Posteriormente se realizó una incisión en el músculo espinal, (1 cm en dirección cefálica y 0.5 cm en dirección caudal) se localizó la apófisis transversa de la vértebra lumbar L6 y se realizó la remoción de esta. Se expusieron y ligaron los nervios espinales L5 y L6 con sutura de seda de 6-0 [Figura 8].

Para las ratas falsamente operadas (SHAM), los nervios fueron expuestos, pero no se ligaron. Los animales que presentaron deficiencias motoras fueron descartados del estudio, estas representaron menos del 5% de los animales utilizados.

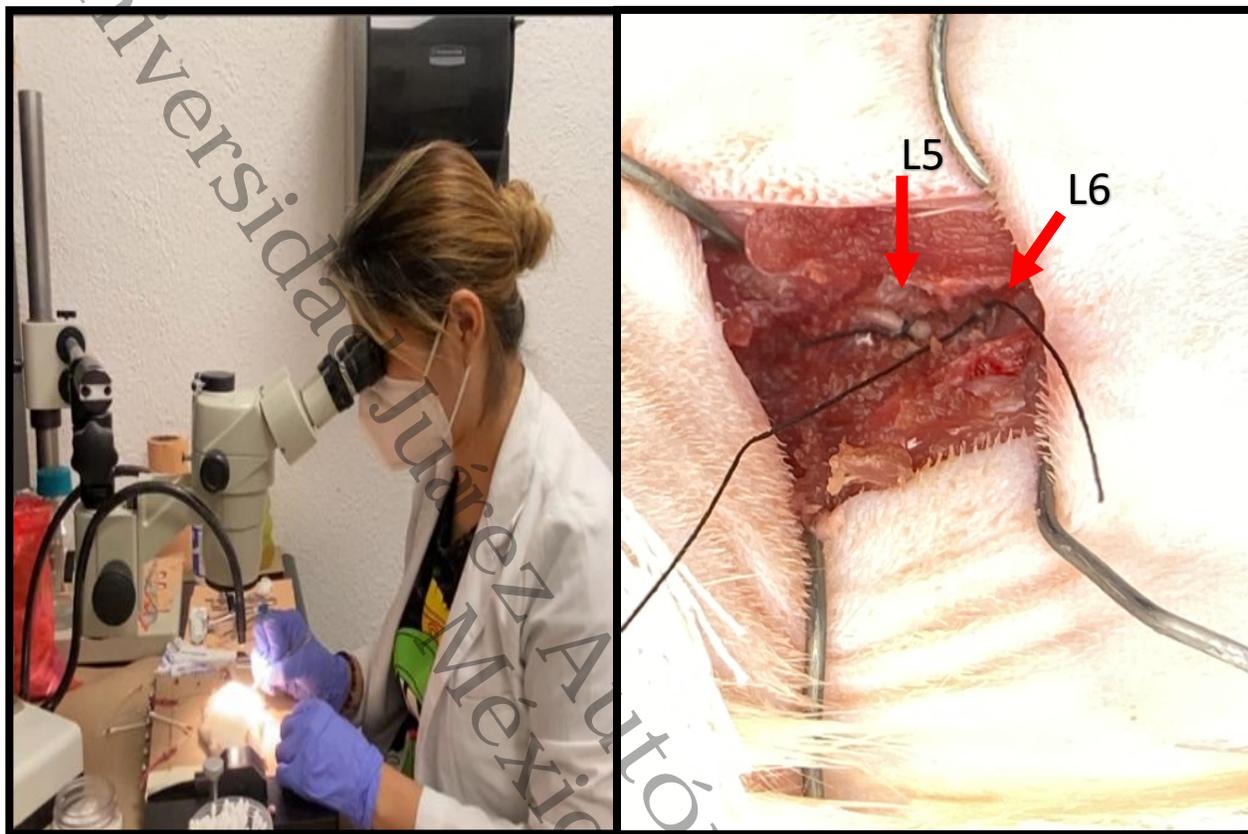


Figura 8. Ligadura de nervios espinales en la rata. En la foto de la derecha se observa claramente el nervio L5 ligado, el nervio L6 sin ligar (para apreciar el grosor del nervio). Los nervios L5 y L6 deben ligarse.

PRUEBA DE ALODINIA TÁCTIL

Los animales se trasladaron a cajas de plástico sobre una malla metálica durante 30 a 45 minutos para habituarse. La alodinia táctil se midió de acuerdo con el método de Chaplan y colaboradores (Chaplan et al., 1994), con filamentos de von Frey. (Stoelting, Wood Dale, IL, EUA). Esta prueba consistió en aplicar presión mecánica mediante filamentos calibrados (0.008 g a 300g) en la zona media de la región plantar de la pata posterior izquierda (ipsilateral).



La evaluación inició con el filamento de (2 g) y se mantuvo la presión por al menos 8 segundos. Cuando la rata retiró la pata ante la presión, se consideró como una respuesta positiva de alodinia y se continuó la evaluación con el filamento siguiente de inferior gramaje, las ratas que no retiraron la pata ante la presión; se consideraron como una respuesta negativa de alodinia y se continuó la evaluación con el filamento siguiente de superior gramaje, solo se contaron 6 respuestas, que empezaron a partir del primer cambio de negativo a positivo. La alodinia táctil se consideró presente cuando el 50 % de umbral de retiro de la pata fue menor a 4 gramos de fuerza. El 50 % del umbral de retiro de determinó empleando el método de *up and down* (Dixon, 1980). La evaluación de la alodinia con la administración de fármacos se evaluó a partir del (tiempo 0) seguido de la administración de los fármacos correspondientes, a los 30 min, cada hora, en la hora 4 los animales se trasladaron a su caja y se subieron a la malla metálica 30 minutos antes de cumplir las 6 horas para continuar con la evaluación hasta el término de las 6 h [Figura 9].

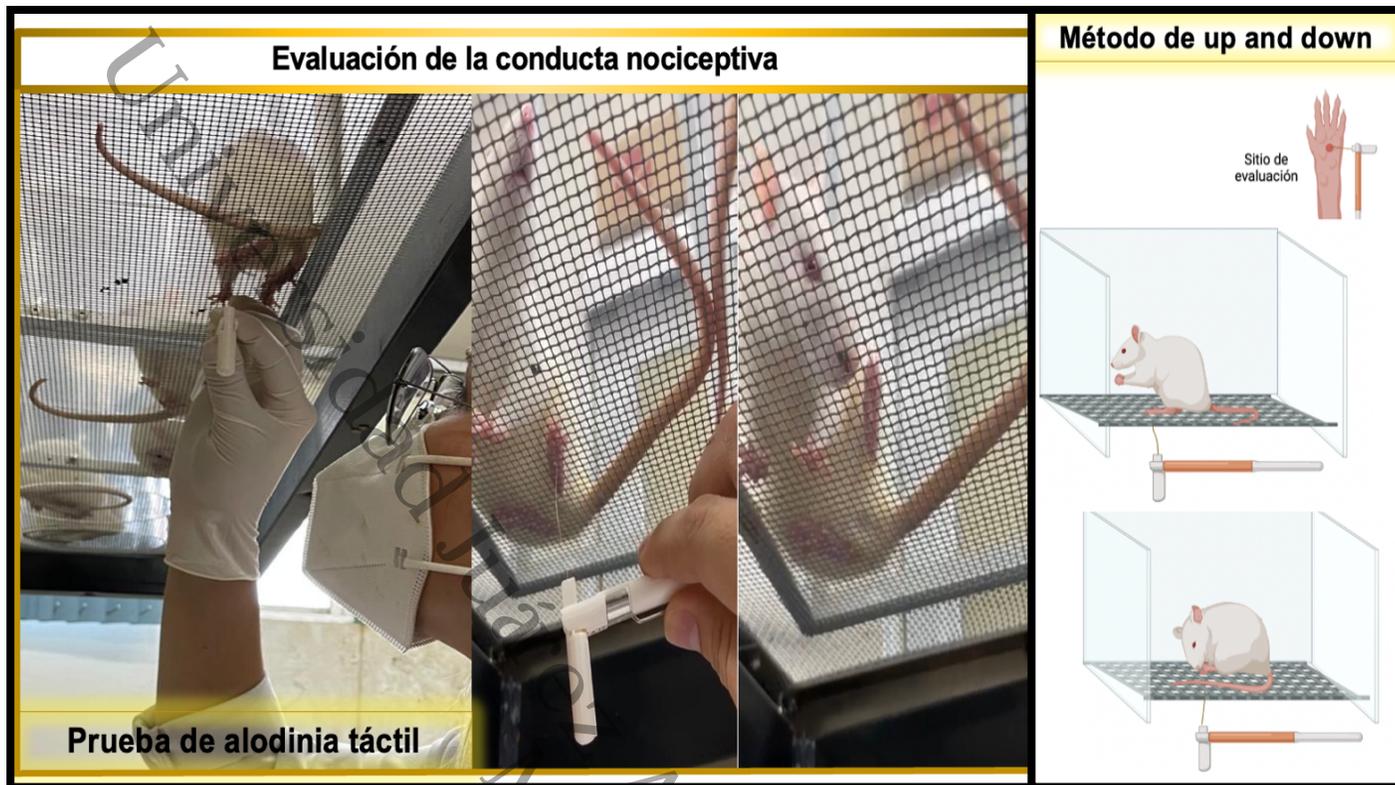


Figura 9. Evaluación de la conducta nociceptiva. Evaluación de la conducta nociceptiva mediante la prueba de alodinia táctil con filamentos de Von Frey.

DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental consistió en 12 grupos de experimentos (n=6). Se evaluó el efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato GLT-1 en el dolor de tipo neuropático inducido por la ligadura de los nervios espinales en la rata.



1. OBJETIVO 1

Para evaluar el efecto de ceftriaxona como inductor en la expresión del transportador de glutamato GLT-1 en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales, se evaluó la conducta el día 14 post-ligadura de nervios espinales mediante la prueba de alodinia táctil [Figura10].

- Se administró solución salina al 0.9% i.p, para el grupo vehículo.
- Para los controles positivos se administró pregabalina (30 mg/kg v.o.) y gabapentina (300 mg/kg v.o.).
- Se creó una curva dosis respuesta utilizando como fármaco inductor la ceftriaxona a dosis de (30, 50, 100, 200, 400 y 800 mg/kg i.p.).

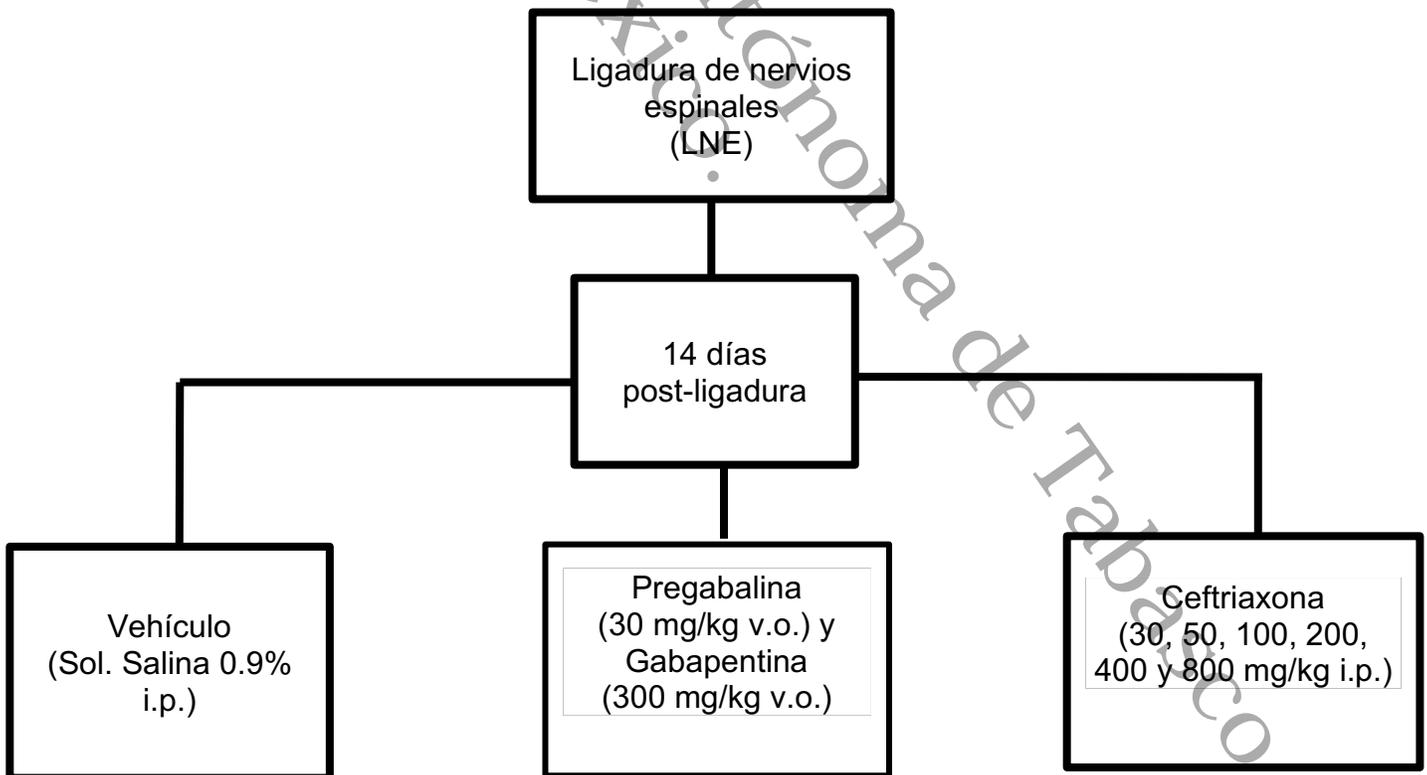


Figura 10. Diagrama metodológico para evaluación del efecto de ceftriaxona



2. OBJETIVO 2

Para evaluar el efecto del dihidrokainato como antagonista del transportador de glutamato GLT-1 en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales. Se evaluó la conducta el día 14 post-ligadura de nervios espinales mediante la prueba de alodinia táctil [Figura 11].

- Se administró solución salina al 0.9% i.p, para el grupo vehículo.
- Se administró el dihidrokainato (DHK) a 10mg/kg intraperitonealmente 30 minutos antes de la prueba de conducta.

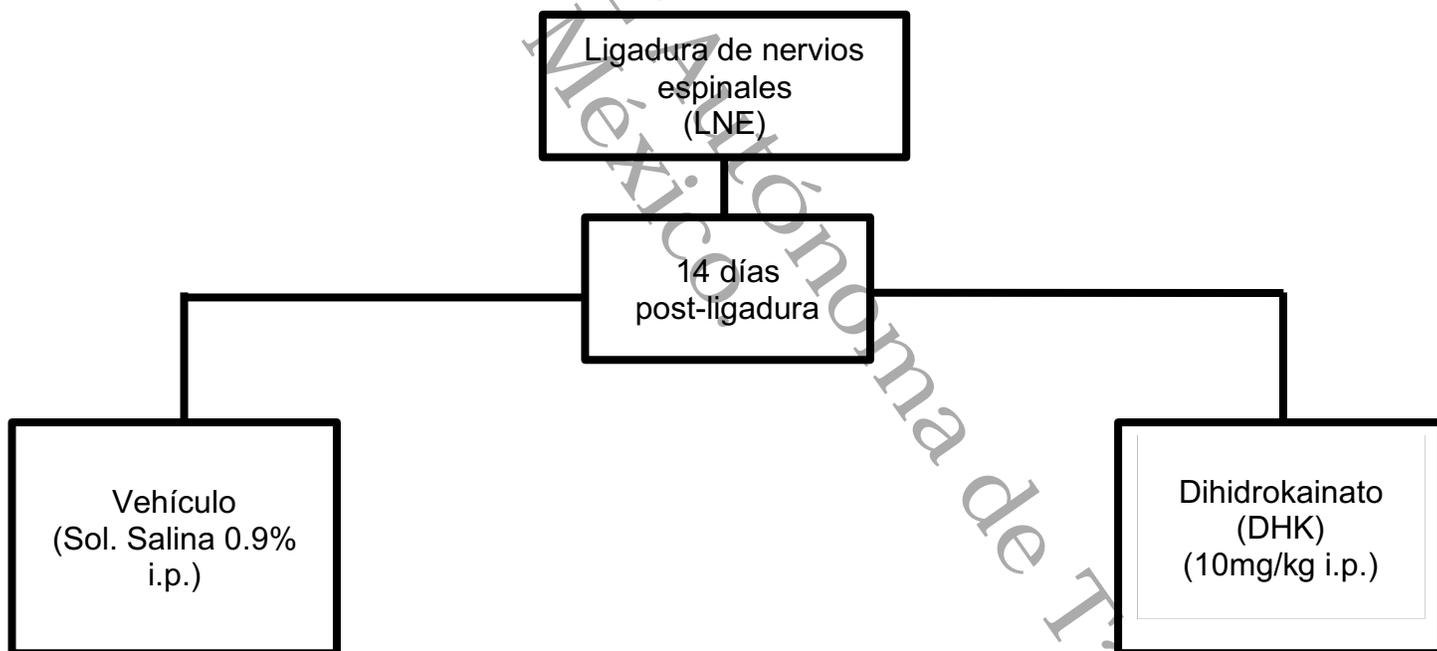


Figura 11. Diagrama metodológico para la evaluación del efecto del dihidrokainato



3. OBJETIVO 3

Para evaluar el efecto del dihidrokainato y ceftriaxona en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales. Se evaluó la conducta el día 14 post-ligadura de nervios espinales mediante la prueba de alodinia táctil [Figura 12].

- Se administró solución salina al 0.9% i.p, para el grupo vehículo.
- Se administró el dihidrokainato (DHK) a 10mg/kg intraperitonealmente 30 minutos antes de la prueba de conducta, posteriormente se administró la ceftriaxona y se evaluó la conducta durante 6 horas.

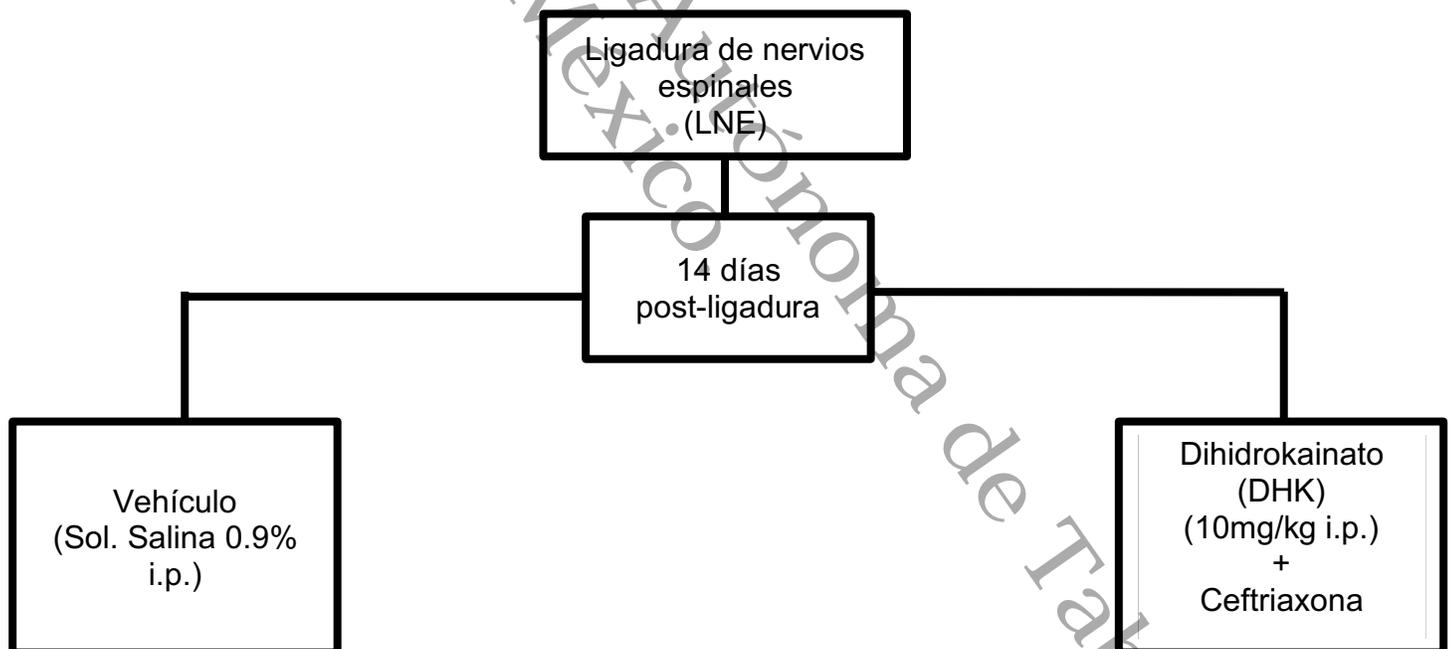


Figura 12. Diagrama metodológico para la evaluación del efecto del dihidrokainato y ceftriaxona



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados conductuales se presentaron como la media \pm error estándar (EE) de seis animales por grupo (n=6). El 50% de umbral de retiro se graficó en función del tiempo. Posteriormente, se determinó el área bajo la curva (ABC) de cada curso temporal mediante el método de los trapezoides y se graficó la media \pm EE de cada grupo.

El efecto antialodínico se expresó como el porcentaje de máximo efecto posible (% MPE) de las ABC de cada rata individual con la siguiente ecuación (Pineda-Farias et al., 2017):

$$\% \text{ MEP} = \frac{(ABC \text{ compuesto}) - (ABC \text{ vehículo})}{ABC \text{ vehículo} - ABC \text{ sham}} \times 100$$

Para determinar las diferencias entre grupos, se realizó análisis de varianza (ANOVA) de una o dos vías seguido por la prueba de Dunnett. Para todos los casos, un valor de p menor a 0.05 se consideró significativo. Todos los análisis y gráficos se realizaron con el programa estadístico GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Inc. San Diego, CA).



RESULTADOS

ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO DE LIGADURA DE NERVIOS ESPINALES.

En el curso temporal del establecimiento de la conducta alodínica inducida por la ligadura de los nervios espinales, se observó una reducción del umbral de retiro, la cual se presentó a partir del día 1 y se mantuvo durante 28 días post-ligadura [Figura 13].

Con base en estos datos, se decidió realizar el tratamiento farmacológico con los fármacos y/o vehículo 14 días post-ligadura de los nervios espinales.

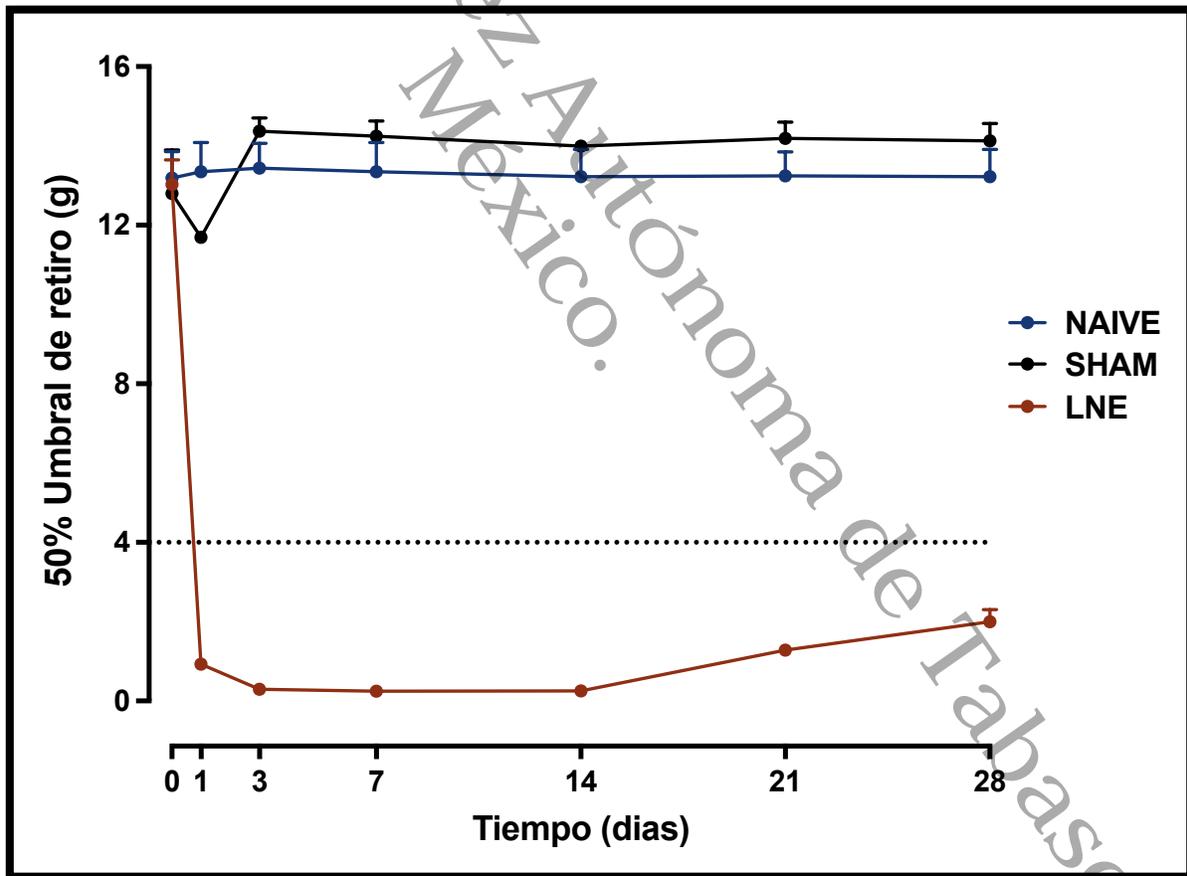


Figura 13. Curso temporal del establecimiento de la conducta alodínica táctil inducida por la ligadura de nervios espinales. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE.



ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DE PREGABALINA Y GABAPENTINA

En el curso temporal de la administración de pregabalina como controles positivos a dosis de 30 mg/kg y gabapentina a dosis de 300 mg/kg, se observó una conducta antialodínica de ambos fármacos [Figura 14A].

En las áreas bajo la curva, se observó diferencia significativa entre los grupos de pregabalina y gabapentina comparada con el vehículo ($p < 0,05$), determinado mediante ANOVA [Figura 14B].

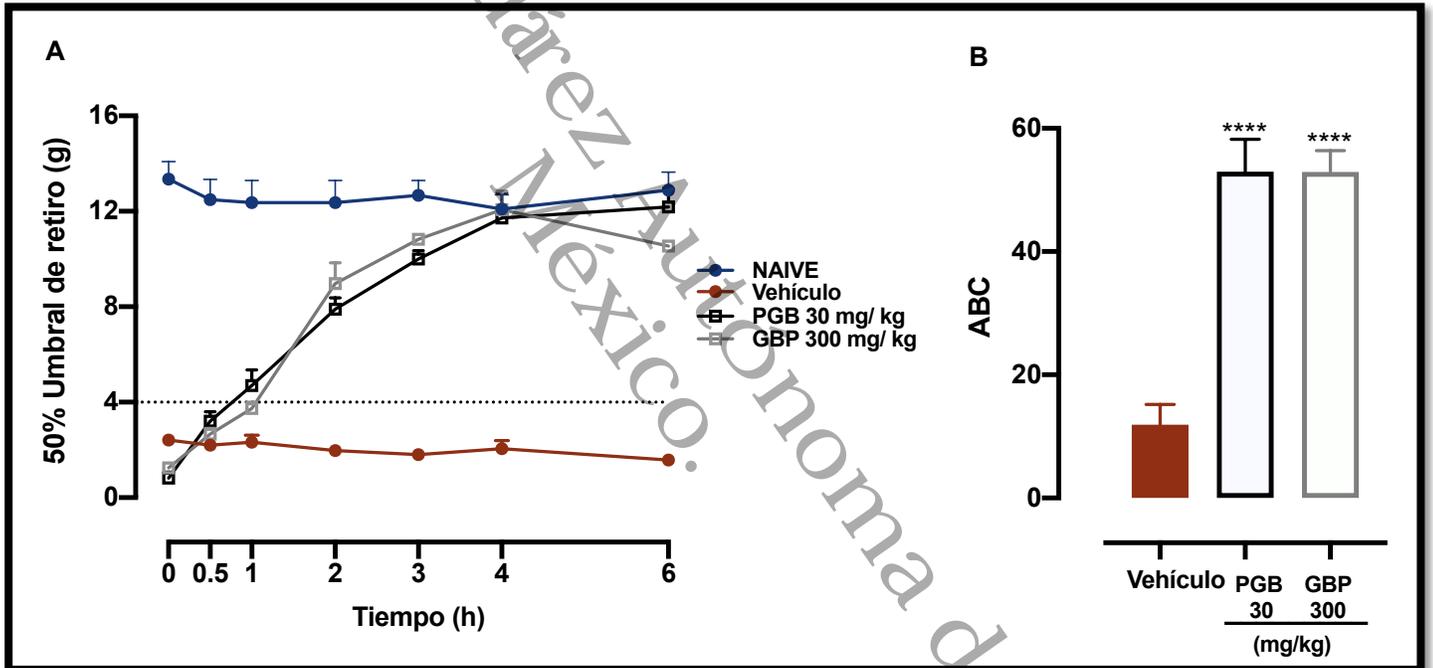


Figura 14. Administración del tratamiento con pregabalina y gabapentina. Panel A: Curso temporal las conductas nociceptivas post-administración de tratamiento de pregabalina y gabapentina por vía oral. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: dosis administradas de pregabalina y gabapentina por vía oral, en las ABC, **** representa la dosis estadísticamente significativo con respecto al grupo vehículo (salina) $p < 0.0001$.



ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DE CEFTRIAXONA

En respuesta al objetivo 1 para determinar el efecto de la ceftriaxona en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales, en el curso temporal de la administración de ceftriaxona (CFX) (30 y 50 mg/kg; i.p.) se observó una respuesta alodínica en comparación con la dosis de (100, 400 y 800 mg/kg) que mostraron una respuesta antialodínica.

En el caso de las dosis de (100 y 800 mg/kg) se observó un aumento del umbral de retiro de la pata, el cual se presentó a partir de la media hora y se mantuvo hasta la hora 4, para el caso de las dosis de (200 y 400 mg/kg) el aumento del umbral de retiro se presentó a partir de la hora 1 y se mantuvo hasta la hora 4, sin embargo la dosis de (400 mg/kg) alcanzó su pico máximo en la hora 3 [Figura 15A].

En las áreas bajo la curva se observó una conducta antialodínica dosis dependiente de CFX (30-100 mg/kg; i.p.) [Figura 15B].

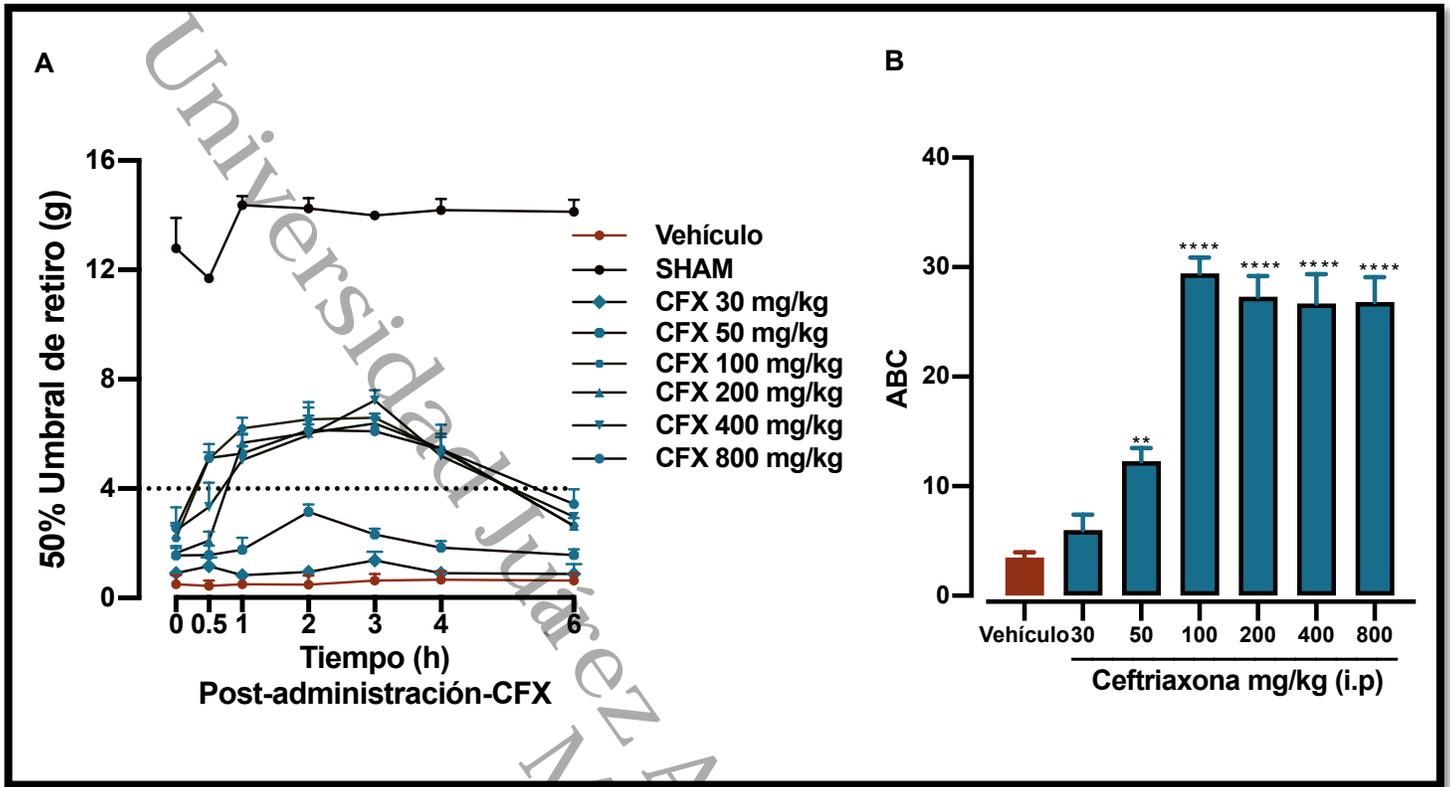


Figura 15. Administración del tratamiento de ceftriaxona. Panel A: curso temporal de conductas nociceptivas post-administración de tratamiento con CFX. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: curva dosis respuesta de CFX i.p. como ABC, ****representa la dosis estadísticamente significativo con respecto al grupo vehículo (salina) $p < 0.0001$. ** dosis estadísticamente significativo con respecto al grupo vehículo (salina) $p < 0.0071$. según lo determinado mediante ANOVA, seguido de la prueba de Dunnett.

EFFECTO ANTIALODÍNICO DE CEFTRIAOXONA

La administración intraperitoneal de ceftriaxona (CFX) a 100 mg/kg aumentó el umbral de retiro del 50% de las ratas alodínicas, el aumento se presentó a partir de la media hora y se mantuvo hasta la hora 4 [Figura 16A]. Para evaluar el efecto antialodínico de la ceftriaxona, los resultados se expresaron como el porcentaje de máximo efecto posible (% MEP) de las ABC de cada rata individual.



La administración de CFX de 30 a 800 mg/kg generó un efecto antialodínico significativo disminuyendo la alodinia a un mínimo de 11.11 % (a 50 mg/kg) y un máximo de 32.75 % (a 100 mg/kg) [Figura 16B]

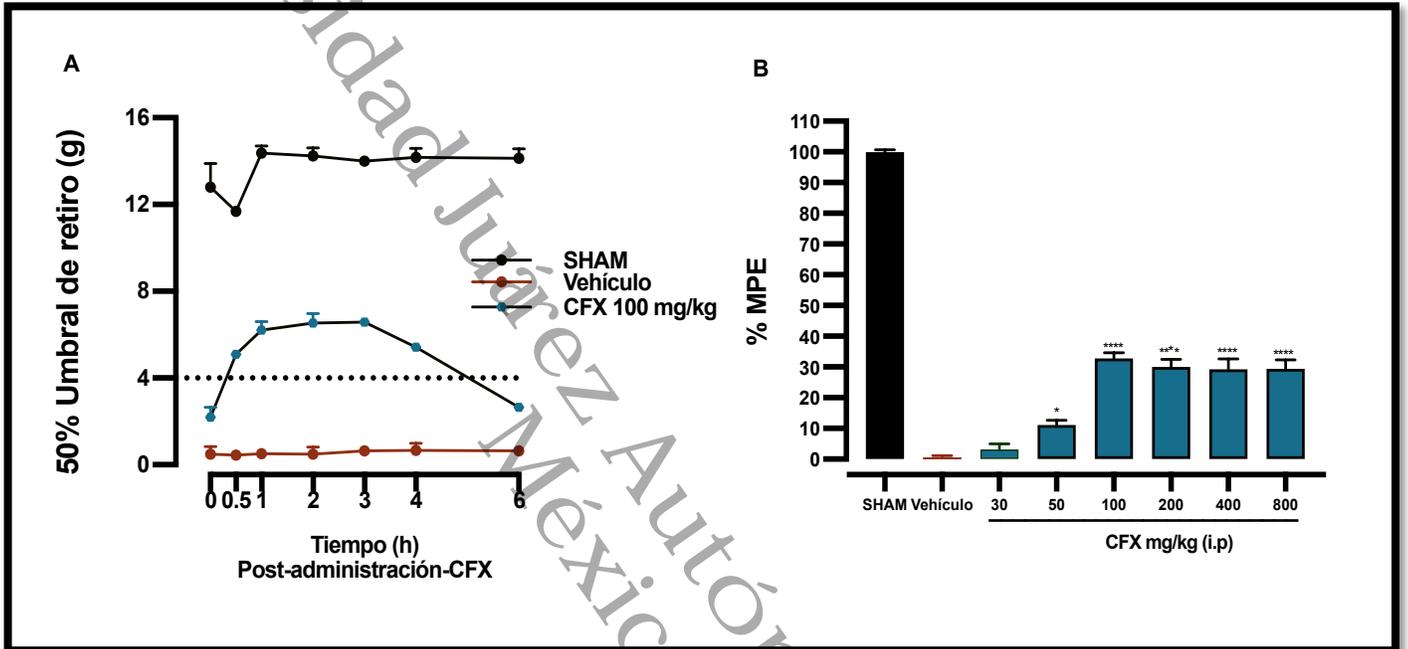


Figura 16. Efecto antialodínico de ceftriaxona. Panel A: curso temporal de la actividad antialodínica proporcionada por la administración intraperitoneal de ceftriaxona (100 mg/kg) de ratas con ligadura de nervios espinales L5/L6. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: Efecto antialodínico dosis dependiente (30 a 100 mg/kg) de ceftriaxona administrado de 30 a 800 mg/kg. Los datos se expresan como porcentaje de actividad contra la alodinia, considerando el máximo efecto posible (% MEP). Las barras representan la media \pm SEM (n = 6). **** p < 0.0001 frente al grupo del vehículo, * p 0.0175 frente al grupo del vehículo, según lo determinado por ANOVA seguido por la prueba de Dunnett.

EFFECTO ANTIALODÍNICO DE CEFTRIAXONA – PREGABALINA

La administración de PGB a 30 mg/kg mediante la vía oral aumentó el umbral de retiro del 50% de las ratas alodínicas, el aumento se presentó a partir de la hora 1 y se mantuvo hasta la hora 6, sin embargo, la administración intraperitoneal de CFX de 100 mg/kg administrada intraperitonealmente aumentó el umbral de retiro a partir de la media hora y se mantuvo hasta la hora 4 [Figura 17A]. La administración de CFX de 30 a 800 mg/kg generó un efecto antialodínico significativo disminuyendo la alodinia en un mínimo de 11.11 % (a 50 mg/kg) y un máximo de 32.75 % (a 100 mg/kg), sin embargo, del efecto antialodínico de la pregabalina fue del 62.51 % (control positivo, a 30 mg/kg, v.o). [Figura 17B].

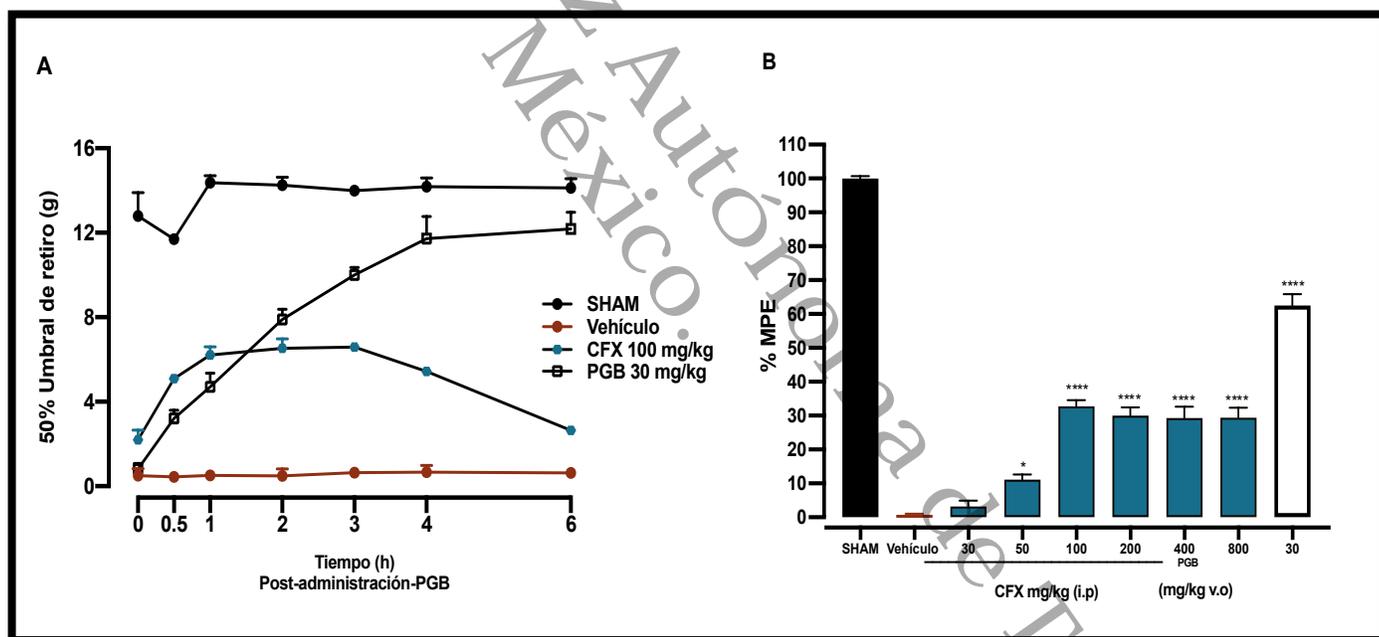


Figura 17. Efecto antialodínico de ceftriaxona-pregabalin. Panel A: curso temporal de la actividad antialodínica proporcionada por la administración intraperitoneal del grupo CFX (100 mg/kg) y la administración del grupo PGB (30 mg/kg) de ratas con ligadura de nervios espinales L5/L6. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: Efecto antialodínico dosis dependiente (30 a 100 mg/kg) de ceftriaxona administrado de 30 a 800 mg/kg. Los datos se expresan como porcentaje de actividad contra la alodinia, considerando el máximo efecto posible (% MEP). Las barras representan la media \pm SEM (n = 6). **** p < 0,0001 frente al grupo del vehículo, *p 0.0232 frente al grupo del vehículo, según lo determinado por el ANOVA seguido por la prueba de Dunnett.

EFFECTO ANTIALODÍNICO DE CEFTRIAXONA – GABAPENTINA

La administración de GBP a 300 mg/kg mediante la vía oral aumentó el umbral de retiro del 50% de las ratas alodínicas, el aumento se presentó a partir de la hora 2 y se mantuvo hasta la hora 6, sin embargo, la administración intraperitoneal de CFX de 100 mg/kg administrada intraperitonealmente aumentó el umbral de retiro a partir de la media hora y se mantuvo hasta la hora 4 [Figura 18A]. La administración de CFX de 30 a 800 mg/kg generó un efecto antialodínico significativo disminuyendo la alodinia en un mínimo de 11.11 % (a 50 mg/kg) y un máximo de 32.75 % (a 100 mg/kg), Sin embargo, el efecto de la GBP fue de 62.39 % (control positivo, a 300 mg/kg, v.o) [Figura 18B].

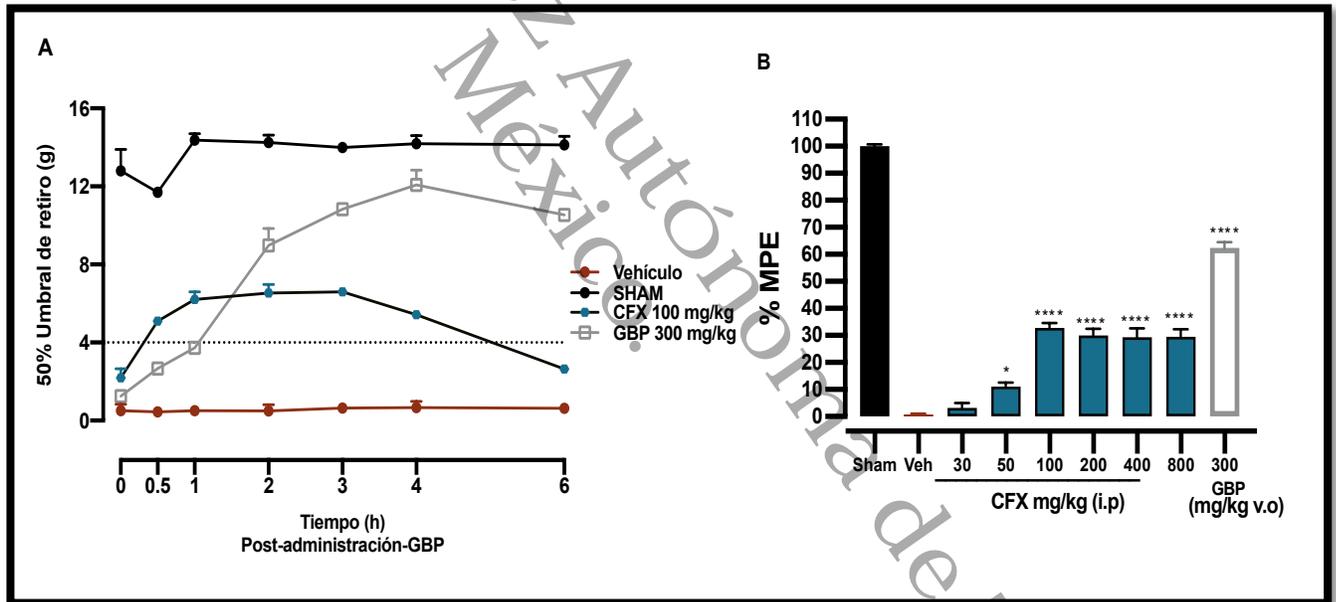


Figura 18. Efecto antialodínico de ceftriaxona-gabapentina. Panel A: curso temporal de la actividad antialodínica proporcionada por la administración intraperitoneal de CFX (100 mg/kg) y PGB (30 mg/kg) de ratas con ligadura de nervios espinales L5/L6. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: Efecto antialodínico dosis dependiente de ceftriaxona administrado de 30 a 800 mg/kg. Los datos se expresan como porcentaje de actividad contra la alodinia, considerando el máximo efecto posible (% MPE). Las barras representan la media \pm SEM (n = 6). **** p < 0.0001 frente al grupo del vehículo, *p 0.0165 frente al grupo del vehículo, según lo determinado por el ANOVA seguido por la prueba de Dunnett.



ADMINISTRACIÓN DE DIHIDROKAINATO (DHK)

En respuesta al objetivo 2 para evaluar el efecto del dihidrokainato en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales, se utilizó al DHK como antagonista del transportador de glutamato GLT-1. En el curso temporal de la administración de Dihidrokaínato (DHK) a (10 mg/kg; i.p.) se observó una reducción del umbral de retiro de la pata, la cual se presentó a partir del tiempo 0 y se mantuvo durante las 6 horas post-ligadura, en comparación con el vehículo [Figura 19A]. En el panel B se observan las áreas bajo la curva de las dosis de DHK frente al vehículo con una ($p < 0.05$), determinado mediante ANOVA [Figura 19B].

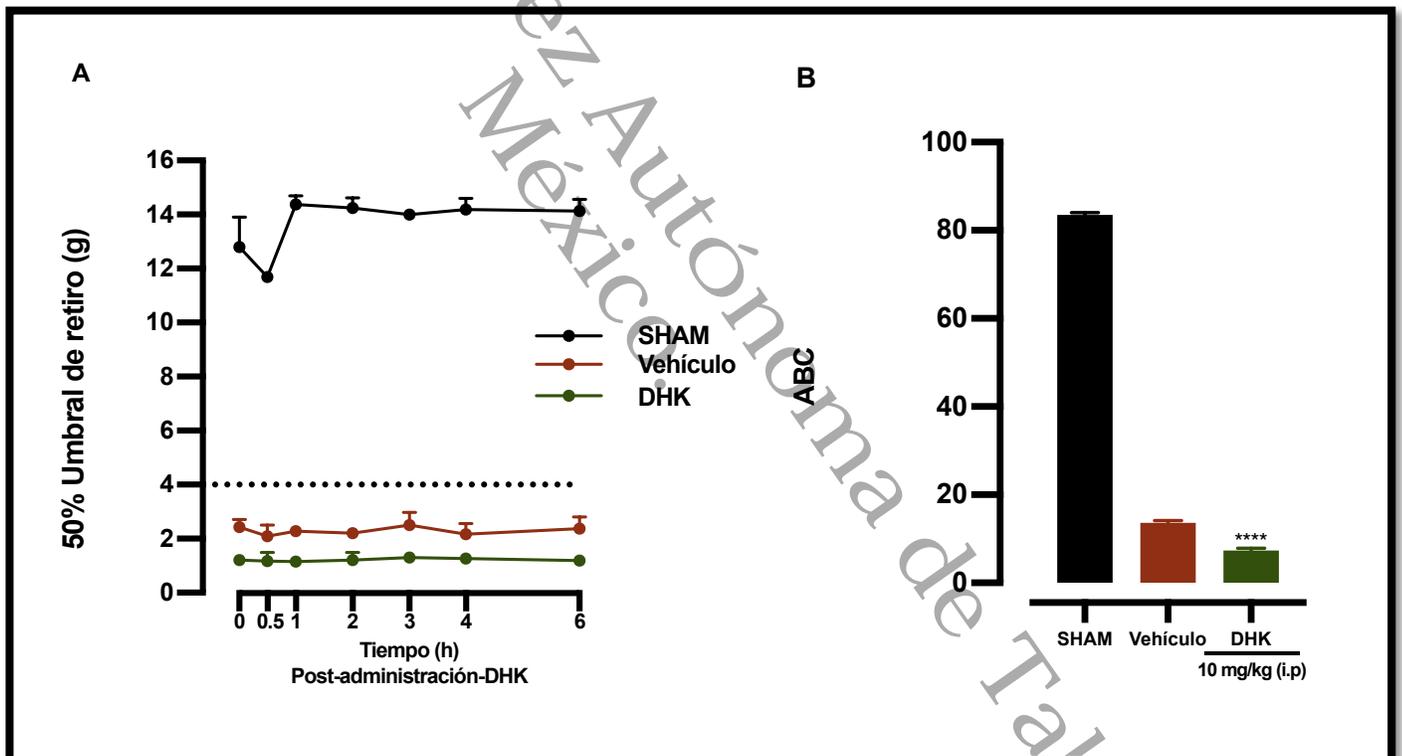


Figura 19. Administración de DHK. Panel A: curso temporal de conductas nociceptivas post-administración de DHK como inhibidor de GLT-1. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: áreas bajo la curva, ****representa la dosis estadísticamente significativo con respecto al grupo control vehículo (salina) $p < 0.0001$ determinado mediante ANOVA.



ADMINISTRACIÓN DEL DIHIDROKAINATO (DHK) Y CEFTRIAXONA (CFX)

En respuesta al objetivo 3 para evaluar el efecto del dihidrokainato y ceftriaxona en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de los nervios espinales. En el curso temporal se observó que la administración intraperitoneal de CFX de 100 mg/kg aumentó el umbral de retiro a partir de la media hora y se mantuvo hasta la hora 4, sin embargo, la administración de DHK 10 mg/kg; i.p., y CFX 100 mg/kg; i.p., redujo del umbral de retiro de la pata, y se presentó a partir del tiempo 0 y se mantuvo durante las 6 horas [Figura 20A].

En las áreas bajo la curva, se observó diferencia significativa entre el grupo de DHK 10 mg/kg + CFX 100 mg/kg; i.p., comparado con el grupo de CFX 100 mg/kg; i.p., con una ($p < 0.05$) (Figura 20B).

La administración de DHK 10 mg/kg + CFX 100 mg/kg redujo el efecto antialodínico a 23.59 % comparado con CFX 100 mg/kg de 32.75%, diferencia significativa con una ($P < 0.05$) según lo determinado mediante ANOVA y representado como el porcentaje de máximo efecto posible (% MPE) [Figura 20C].

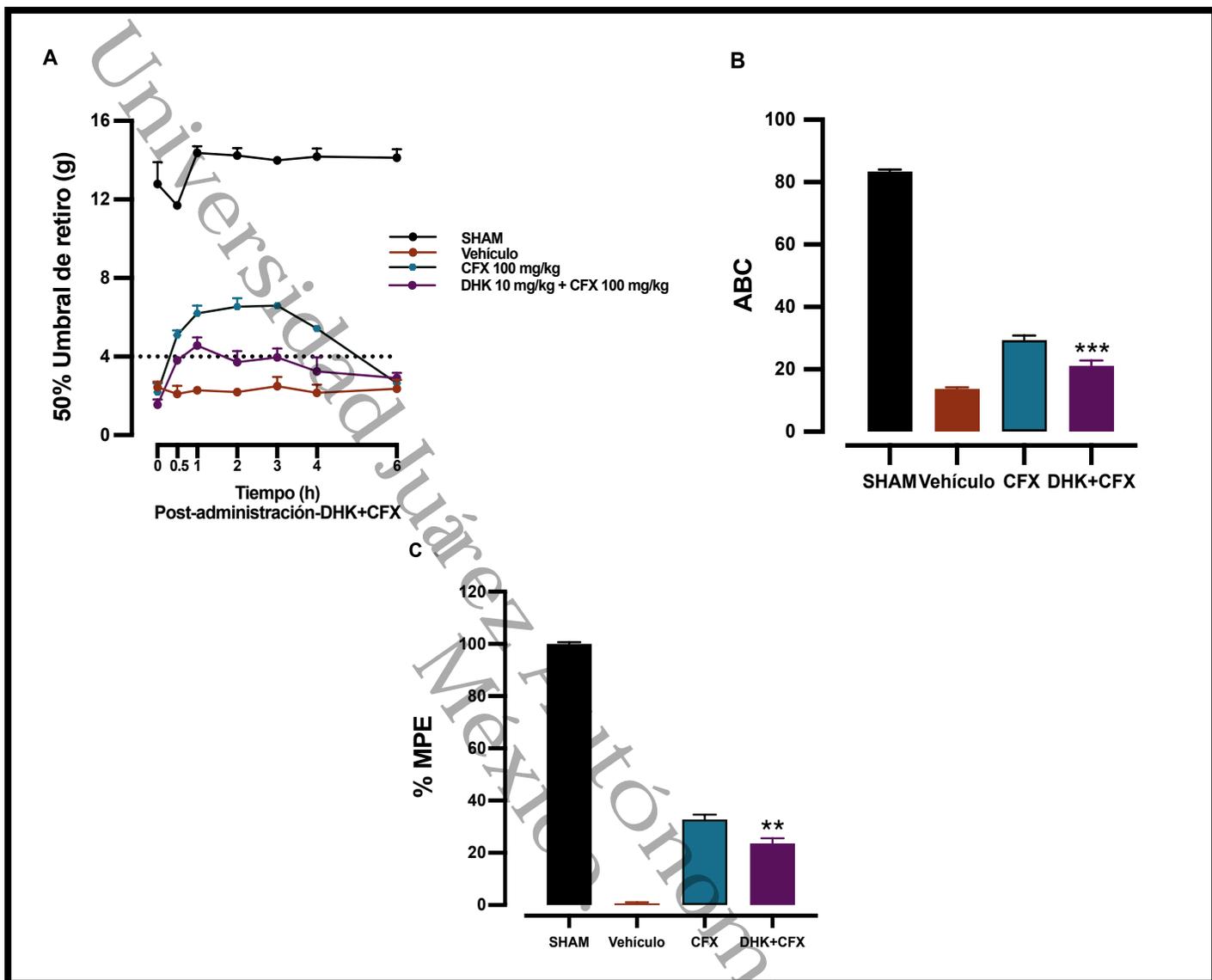


Figura 20. Administración de DHK y ceftriaxona. Panel A: curso temporal de conductas nociceptivas post-administración de DHK (10mg/kg) +CFX (100mg/kg). Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: en las áreas bajo la curva se observó una diferencia significativa entre el grupo DHK (10mg/kg) +CFX (100mg/kg) comparado contra el grupo CFX (100 mg/kg) con un valor de **** p 0.0008, determinado mediante ANOVA. Panel C: Los datos se expresan como porcentaje de actividad contra la alodinia, considerando el máximo efecto posible (% MPE). Las barras representan la media \pm SEM (n = 6), se observó una diferencia significativa entre el grupo DHK (10mg/kg) + CFX (100mg/kg) comparado contra el grupo CFX (100 mg/kg) con un valor de **** p 0.0021, según lo determinado por el ANOVA seguido por la prueba de Dunnett.



En el curso temporal de la administración intraperitoneal de DHK a (10 mg/kg; i.p.) como antagonista del transportador de glutamato GLT-1, se observó una reducción del umbral de retiro de la pata en comparación con el vehículo, la reducción se presentó a partir del tiempo 0 y se mantuvo durante las 6 horas post-administración, sin embargo la administración de CFX de 100 mg/kg como inductor del transportador de glutamato GLT-1 aumentó el umbral de retiro en comparación con el vehículo, el aumento se presentó a partir de la media hora y se mantuvo hasta la hora 4. Finalmente se observó que la administración intraperitoneal del grupo con DHK 10 mg/kg + CFX 100 mg/kg, redujo del umbral de retiro de la pata, comparado con el grupo que solo se administró con CFX a 100 mg/kg, dicha reducción se mantuvo durante las 6 horas post-administración [Figura 21A].

En las áreas bajo la curva, se observó diferencia significativa entre los grupos: DHK a 10 mg/kg y el grupo CFX de 100 mg/kg frente al vehículo, para ambos casos una ($p < 0.05$), de igual manera se observó diferencia significativa entre el grupo DHK 10 mg/kg + CFX 100 mg/kg; frente al grupo de CFX 100 mg/kg, con una ($p < 0.05$), determinado mediante ANOVA y seguido de la prueba de Tukey (Figura 21B).

En los datos expresados como porcentaje de actividad contra la alodinia, considerando el máximo efecto posible (% MPE) se observó diferencia significativa entre los grupos CFX de 100 mg/kg frente al vehículo y DHK 10 mg/kg + CFX 100 mg/kg frente al grupo de CFX 100 mg/kg, para todos los casos con ($p < 0.05$), determinado mediante ANOVA y seguido de la prueba de Tukey. El efecto antialodínico generado por la ceftriaxona fue de 32.75%, a diferencia del grupo DHK 10 mg/kg + CFX 100 mg/kg con un menor efecto de 23.59%. [Figura 21C].

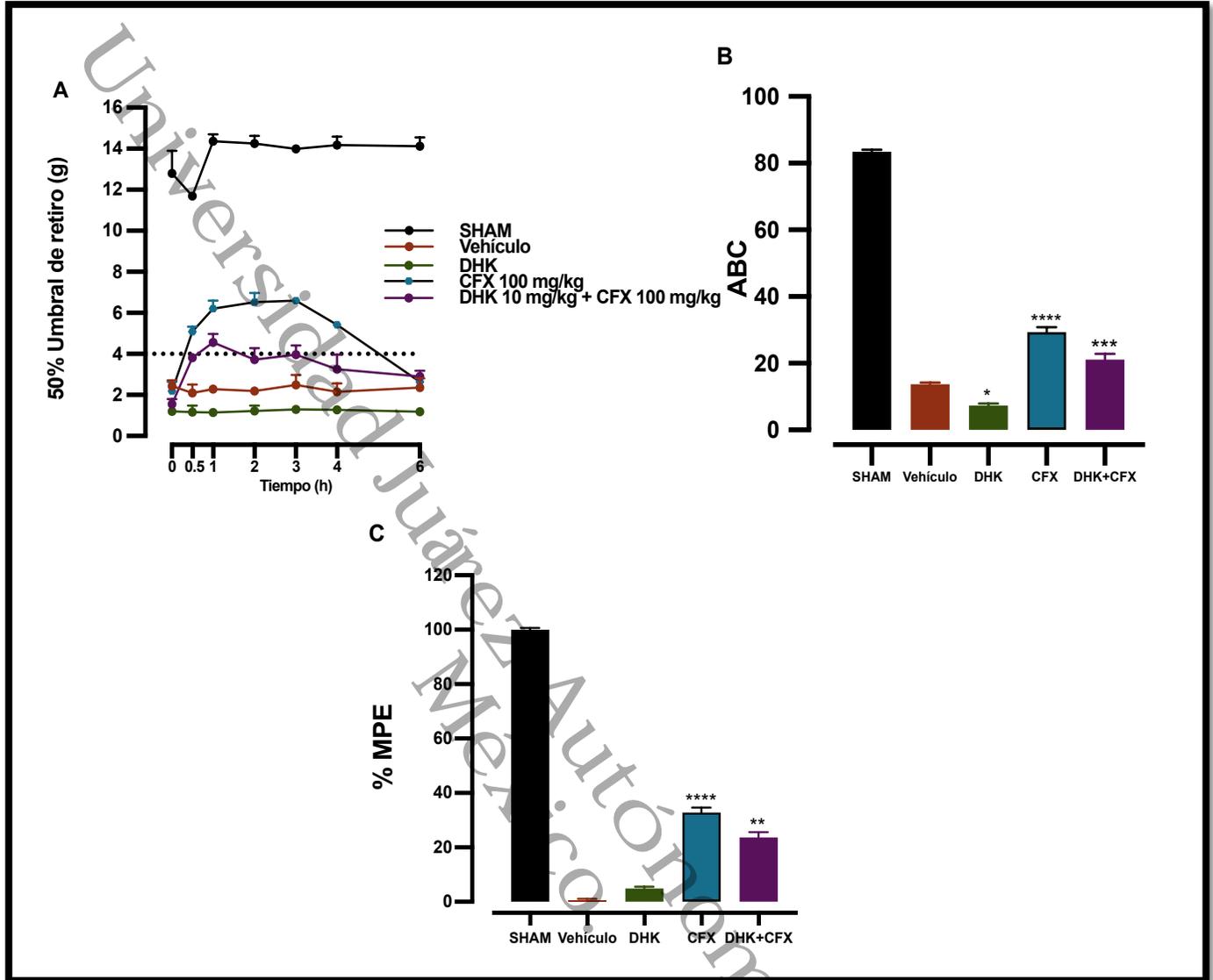


Figura 21. Comparación entre los grupos (CFX), (DHK) y (DHK + CFX). Panel A: curso temporal de conducta nociceptiva. Cada punto representa el promedio de 6 ratas \pm EE. Panel B: en áreas bajo la curva se observó un valor de *p de 0.0111 para DHK (10mg/kg) vs Vehículo (salina), **** p<0.0001 para CFX (100mg/kg) vs Vehículo (salina) y *** p de 0.0006 para DHK (10mg/kg) + CFX (100mg/kg) vs CFX (100mg/kg). Panel C: Los datos se expresan como porcentaje de actividad contra la alodinia, considerando el máximo efecto posible (% MPE). Las barras representan la media \pm SEM (n = 6), se observó una diferencia significativa entre los grupos CFX (100mg/kg) vs Vehículo (salina) con un valor de ****p<0.0001 y para los grupos DHK (10mg/kg) + CFX (100mg/kg) vs CFX (100mg/kg) se observó diferencia significativa con un valor de **p 0.0006, determinado por ANOVA seguido por la prueba de Tukey.



DISCUSIÓN

Existen pruebas convincentes que indican que la alodinia asociada a las lesiones nerviosas periféricas se debe a cambios especialmente importantes en los potenciales de acción, alterando la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias, la actividad anormal en los potenciales de acción contribuye al dolor neuropático, además puede inducir cambios en el sistema nervioso central que se consideran responsables de la alodinia o del dolor provocado por el tacto (Jänig, 2011; Torebjörk et al., 1992).

Kim y Chung (1992) desarrollaron un modelo de lesión nerviosa que ha permitido determinar la contribución relativa de las aferencias lesionadas y no lesionadas a los cambios de comportamiento observados tras la lesión. En este modelo, denominado modelo de lesión nerviosa por ligadura del nervio espinal (LNE), el nervio espinal (rama ventral) de uno o más ganglios espinales es ligado firmemente en un punto antes de que el nervio espinal se una a un nervio común. Así, las aferencias lesionadas y no lesionadas son inequívocamente identificables y, por tanto, relativamente fáciles de estudiar, por lo tanto el comportamiento inducido por la ligadura de nervios espinales se inicia y mantiene por la actividad originada en las aferencias lesionadas. (Han et al., 2000; Ho Kim & Mo Chung, 1992; Liu et al., 2000).

Este modelo experimental fue utilizado para obtener la evidencia farmacológica del transportador de glutamato GLT-1 y determinar el efecto del betalactámico ceftriaxona en la conducta nociceptiva inducida por la LNE y se demostró que



reduce el umbral de retiro de la pata en la prueba de alodinia táctil mediante el método de up and down. En el caso particular del dolor crónico, contribuyen una serie de procesos, tanto en los mecanismos excitadores como en los moduladores centrales en la médula espinal, al provocar una lesión nerviosa, se estimula de manera continua un nociceptor periférico provocando un aumento en la liberación de glutamato en las astas posteriores de la médula, excediendo la capacidad de los transportadores de GLT-1 para regularla. Por lo tanto al existir un aumento de glutamato en la hendidura sináptica, son activados los astrocitos, iniciando así la síntesis de factores inflamatorios como interleucinas, factor de necrosis tumoral y prostaglandinas, por ende la aparición de dichos factores disminuye la expresión de los transportadores de GLT-1 en la membrana del astrocito, contribuyendo al aumento de la concentración de glutamato, provocando altas concentraciones de calcio en la neurona postsináptica, dando como resultado una sobrerregulación de la expresión de los receptores AMPA con una variante transcripcional que modifica un codón que codifica para glutamina a uno que codifica para arginina en la subunidad GluA2. Este receptor variado, permite el paso tanto de sodio como de calcio al interior de la neurona postsináptica lo cual perpetúa el ciclo y facilita la transmisión del estímulo doloroso (Costigan et al., 2009; Thacker et al., 2007; Wei et al., 2008). La participación del transportador GLT-1 es importante para incrementar la antinocicepción y antialodinia, actualmente existen reportes en modelos de dolor neuropático como (CCI) que reduce la expresión de GLT-1 en un 50% y que condiciona a la aparición exagerada de estímulos no nocivos, sin embargo la administración intraperitoneal de dosis repetidas de ceftriaxona empleado como fármaco inductor de GLT-1 durante 7 días, tiene un efecto protector, y la



administración diaria durante 20 días atenúa de manera significativa la alodinia trasera en ratas (Rasmussen et al., 2011), además el efecto de la ceftriaxona ya sido reportado por otros autores, sin embargo en la mayoría de los reportes la ceftriaxona fue administrada de manera crónica (por siete días) previniendo el desarrollo de alodinia térmica y mecánica en ratas diabéticas (Gunduz et al., 2011) y en ratas con CCI (Hu et al., 2010).

Las implicaciones del tratamiento con ceftriaxona proporcionan una amplia gama de aspectos para discutir. La ceftriaxona una molécula que posee un núcleo conocido como 7-aminocefalosporínico además del anillo betalactámico y tiene una farmacocinética particular ya que debe administrarse parenteralmente, debido a que no se absorbe por vía digestiva, su vida media es de aproximadamente seis horas con una eliminación renal de hasta 399 ml/h, haciendo este fármaco uno con un tiempo de vida media prolongado y uno de los más utilizados en la clínica que constituyen el grupo más grande de fármacos utilizados para tratar infecciones para una amplia variedad de espectros antibacterianos (Nau et al., 2010; Yuk et al., 1989). Sin embargo, en este estudio la administración aguda de CFX generó un efecto antialodínico significativo, disminuyendo la alodinia en un máximo de 32.75 %, este efecto ha sido relacionado con una disminución de la concentración de glutamato en el espacio sináptico, debido quizá, a un aumento en la actividad y expresión de los transportadores de GLT-1, de igual manera tanto la pregabalina como la gabapentina, fármacos utilizados como controles positivos mostraron su efecto antialodínico. Aunque existe un amplio conocimiento científico sobre los fármacos betalactámicos, Rothstein y cols. (2005) demostraron que algunas



moléculas betalactámicas, entre ellas la ceftriaxona, incrementan la concentración de transportadores de glutamato (GLT-1) en cultivos de astrocitos murinos y de humanos 48 horas después de ser administradas (Rothstein et al., 2005).

Además, el efecto antinociceptivo de CFX fue revertido por el dihidrokainato (DHK), un inhibidor del transportador GLT-1, en nuestro estudio se administró el DHK 30 min antes de la evaluación de la conducta, al iniciar la evaluación de la conducta se administró la CFX y los resultados mostraron un efecto alodínico observado en la reducción del umbral de retiro en la conducta nociceptiva inducida por la ligadura de nervios espinales que se mantuvo durante 6 horas.

Se ha demostrado que el (DHK), un bloqueador del GLT-1, potenció la transmisión glutamatérgica a las neuronas de la Habenula lateral (LHb) lo que redujo la expresión de la proteína GLT-1, en ratas con abstinencia de etanol, dicha reducción se restableció mediante la administración sistémica de ceftriaxona, normalizando la hiperactividad de las neuronas de la LHb (Kang et al., 2018). Lo que explica la reducción del umbral de retiro de las ratas administradas con DHK a dosis de 10 mg/kg comparados con el grupo vehículo que se administraron con solución salina. Sin embargo, para comprobar la relación entre la ceftriaxona y la expresión del GLT-1, se debería considerar realizar estudios moleculares.



CONCLUSIÓN

Con base en los objetivos logrados se concluye:

- La administración de ceftriaxona reduce el umbral de retiro de la pata en la prueba de alodinia táctil, en ratas sometidas a la ligadura de nervios espinales.
- La ceftriaxona generó una conducta antialodínica dosis dependiente de (30-100 mg/kg; i.p.)
- La administración de ceftriaxona generó un efecto antialodínico significativo de 32.75 % a dosis de 100 mg/kg i.p.
- La administración de CFX de 30 a 800 mg/kg generó un efecto antialodínico significativo disminuyendo la alodinia en un mínimo de 11.11 % (a 50 mg/kg) y un máximo de 32.75 % (a 100 mg/kg), sin embargo del efecto producido por pregabalina fue del 62.51 % y gabapentina del 62.39 % (los controles positivos, a dosis de 30 y 300 mg/kg, v.o respectivamente).
- La administración de DHK reduce el umbral de retiro en la prueba de alodinia táctil, en ratas sometidas a la ligadura de nervios espinales.
- La administración de DHK reduce el efecto antialodínico de ceftriaxona a un 23.59%.

La administración de ceftriaxona a dosis de 100 mg/kg tiene un efecto antialodínico en ratas sometidas a ligadura de nervios espinales, sin embargo el DHK como inhibidor de GLT-1 redujo el efecto antialodínico de la Ceftriaxona, lo que sugiere la



relación de la CFX con los transportadores de GLT-1 y su uso como inductor, sin embargo se deben de realizar estudios moleculares que contribuyan con la evidencia farmacológica sobre el efecto de los betalactámicos sobre la inducción del transportados GLT-1 en la rata, lo que deja una vía abierta para continuar con la investigación.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



REFERENCIAS

- Abrahamsen, B., Zhao, J., Asante, C. O., Cendan, C. M., Marsh, S., Martinez-Barbera, J. P., Nassar, M. A., Dickenson, A. H., & Wood, J. N. (2008). The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science*, *321*(5889), 702-705. <https://doi.org/10.1126/science.1156916>
- Al-Quliti, K. W. (2015). Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh)*, *20*(2), 107-114. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140501>
- Alotaibi, G., & Rahman, S. (2019). Effects of glial glutamate transporter activator in formalin-induced pain behaviour in mice. *Eur J Pain*, *23*(4), 765-783. <https://doi.org/10.1002/ejp.1343>
- Amir, R., & Devor, M. (2000). Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. *Neuroscience*, *95*(1), 189-195. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00388-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00388-7)
- Amir, R., Kocsis, J. D., & Devor, M. (2005). Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci*, *25*(10), 2576-2585. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4118-04.2005>
- Austin, P. J., Wu, A., & Moalem-Taylor, G. (2012). Chronic constriction of the sciatic nerve and pain hypersensitivity testing in rats. *J Vis Exp*(61). <https://doi.org/10.3791/3393>
- Baeza-Flores, G. D. C., Guzmán-Priego, C. G., Parra-Flores, L. I., Murbartían, J., Torres-López, J. E., & Granados-Soto, V. (2020). Metformin: A Prospective Alternative for the Treatment of Chronic Pain. *Front Pharmacol*, *11*, 558474. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.558474>
- Bandell, M., Story, G. M., Hwang, S. W., Viswanath, V., Eid, S. R., Petrus, M. J., Earley, T. J., & Patapoutian, A. (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*, *41*(6), 849-857. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00150-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00150-3)
- Bardoni, R. (2013). Role of presynaptic glutamate receptors in pain transmission at the spinal cord level. *Curr Neuropharmacol*, *11*(5), 477-483. <https://doi.org/10.2174/1570159x11311050002>
- Baron, R. (2000). Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*, *16*(2 Suppl), S12-20. <https://doi.org/10.1097/00002508-200006001-00004>
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, *9*(8), 807-819. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70143-5)
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, *139*(2), 267-284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Bautista, D. M., Siemens, J., Glazer, J. M., Tsuruda, P. R., Basbaum, A. I., Stucky, C. L., Jordt, S. E., & Julius, D. (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, *448*(7150), 204-208. <https://doi.org/10.1038/nature05910>
- Bennett, D. L. (2001). Neurotrophic factors: important regulators of nociceptive function. *Neuroscientist*, *7*(1), 13-17. <https://doi.org/10.1177/107385840100700105>



- Bennett, G. J., & Xie, Y. K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33(1), 87-107. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90209-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6)
- Biel, M., Wahl-Schott, C., Michalakis, S., & Zong, X. (2009). Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev*, 89(3), 847-885. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2008>
- Bockbrader, H. N., Wesche, D., Miller, R., Chapel, S., Janiczek, N., & Burger, P. (2010). A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*, 49(10), 661-669. <https://doi.org/10.2165/11536200-000000000-00000>
- Bonet, A., & Grau, T. (2007). La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. *Medicina Intensiva*, 31, 402-406. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000700007&nrm=iso
- Boyle, J., Eriksson, M. E., Gribble, L., Gouni, R., Johnsen, S., Coppini, D. V., & Kerr, D. (2012). Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*, 35(12), 2451-2458. <https://doi.org/10.2337/dc12-0656>
- Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 52(1), 77-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.021>
- Cashman, J. N. (1996). The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*, 52 Suppl 5, 13-23. <https://doi.org/10.2165/00003495-199600525-00004>
- Caviedes, B. E., & Herranz, J. L. (2002). [Advances in physiopathology and the treatment of neuropathic pain]. *Rev Neurol*, 35(11), 1037-1048. (Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático.)
- Chaplan, S. R., Bach, F. W., Pogrel, J. W., Chung, J. M., & Yaksh, T. L. (1994). Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*, 53(1), 55-63. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(94)90144-9)
- Chiang, C. Y., Sessle, B. J., & Dostrovsky, J. O. (2012). Role of astrocytes in pain. *Neurochem Res*, 37(11), 2419-2431. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0801-6>
- Christoph, T., Reissmüller, E., Schiene, K., Englberger, W., & Chizh, B. A. (2005). Antiallodynic effects of NMDA glycine(B) antagonists in neuropathic pain: possible peripheral mechanisms. *Brain Res*, 1048(1-2), 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.081>
- Colburn, R. W., Lubin, M. L., Stone, D. J., Jr., Wang, Y., Lawrence, D., D'Andrea, M. R., Brandt, M. R., Liu, Y., Flores, C. M., & Qin, N. (2007). Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron*, 54(3), 379-386. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.04.017>
- Cole, B. E. (2002). Pain Management: Classifying, Understanding, and Treating Pain.
- Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. J. (2009). Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*, 32, 1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>
- Costigan, M., & Woolf, C. J. (2000). Pain: molecular mechanisms. *J Pain*, 1(3 Suppl), 35-44. <https://doi.org/10.1054/jpai.2000.9818>



- Czeschik, J. C., Hagenacker, T., Schäfers, M., & Büsselberg, D. (2008). TNF-alpha differentially modulates ion channels of nociceptive neurons. *Neurosci Lett*, 434(3), 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.01.070>
- Decosterd, I., & Woolf, C. J. (2000). Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*, 87(2), 149-158. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00276-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00276-1)
- Dib-Hajj, S. D., Cummins, T. R., Black, J. A., & Waxman, S. G. (2010). Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci*, 33, 325-347. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153234>
- Dixon, W. J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 20, 441-462. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.20.040180.002301>
- Dray, A., & Perkins, M. (1993). Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci*, 16(3), 99-104. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90133-7)
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*, 120(11), 3760-3772. <https://doi.org/10.1172/jci42843>
- Eljaja, L., Bjerrum, O. J., Honoré, P. H., & Abrahamsen, B. (2018). Effects of the excitatory amino acid transporter subtype 2 (EAAT-2) inducer ceftriaxone on different pain modalities in rat. *Scand J Pain*, 2(3), 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2011.03.003>
- Ellison, D. L. (2017). Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29(4), 397-406. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.001>
- Ferdousi, M., & Finn, D. P. (2018). Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res*, 239, 121-177. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.002>
- Fundytus, M. E. (2001). Glutamate receptors and nociception: implications for the drug treatment of pain. *CNS Drugs*, 15(1), 29-58. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115010-00004>
- Gal, T. J. (1989). Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther*, 45(1), 66-71. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.10>
- Galhardoni, R., Aparecida da Silva, V., García-Larrea, L., Dale, C., Baptista, A. F., Barbosa, L. M., Menezes, L. M. B., de Siqueira, S., Valério, F., Rosi, J., Jr., de Lima Rodrigues, A. L., Reis Mendes Fernandes, D. T., Lorencini Selingardi, P. M., Marcolin, M. A., Duran, F. L. S., Ono, C. R., Lucato, L. T., Fernandes, A., da Silva, F. E. F., . . . Ciampi de Andrade, D. (2019). Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. *Neurology*, 92(18), e2165-e2175. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007396>
- Gan, T. J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*, 26(7), 1715-1731. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.486301>
- Gegelashvili, G., & Bjerrum, O. J. (2019). Glutamate transport system as a key constituent of glutamosome: Molecular pathology and pharmacological modulation in chronic pain. *Neuropharmacology*, 161, 107623. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.029>
- Gegelashvili, G., & Schousboe, A. (1997). High Affinity Glutamate Transporters: Regulation of Expression and Activity. *Molecular Pharmacology*, 52(1), 6-15. <https://doi.org/10.1124/mol.52.1.6>



- Goicoechea, C., & Martín, M. I. (2006). [Not Available]. *Reumatol Clin*, 2 Suppl 1, S5-9. [https://doi.org/10.1016/s1699-258x\(06\)73075-3](https://doi.org/10.1016/s1699-258x(06)73075-3) (Mecanismos periféricos y centrales del dolor.)
- Gómez-Barrios, J. V., & Tortorici, V. (2009). Mecanismos del dolor neuropático: Del laboratorio a la clínica. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 28, 2-11. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642009000100002&nrm=iso
- Gonda, X. (2012). Basic pharmacology of NMDA receptors. *Curr Pharm Des*, 18(12), 1558-1567. <https://doi.org/10.2174/138161212799958521>
- Gunduz, O., Oltulu, C., Buldum, D., Guven, R., & Ulugol, A. (2011). Anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of ceftriaxone in streptozocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett*, 491(1), 23-25. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.063>
- Hadley, G. R., Gayle, J. A., Ripoll, J., Jones, M. R., Argoff, C. E., Kaye, R. J., & Kaye, A. D. (2016). Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Curr Pain Headache Rep*, 20(3), 17. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0548-x>
- Hajhashemi, V., Hosseinzadeh, H., & Amin, B. (2013). Antiallodynia and antihyperalgesia effects of ceftriaxone in treatment of chronic neuropathic pain in rats. *Acta Neuropsychiatr*, 25(1), 27-32. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2012.00656.x>
- Hakami, A. Y., & Sari, Y. (2017). β -Lactamase inhibitor, clavulanic acid, attenuates ethanol intake and increases glial glutamate transporters expression in alcohol preferring rats. *Neurosci Lett*, 657, 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.013>
- Han, H. C., Lee, D. H., & Chung, J. M. (2000). Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain*, 84(2-3), 253-261. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00219-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00219-5)
- Harrison, T. R., & Fauci, A. S. (2009). *Harrison, principios de medicina interna*.
- Hide, I., Tanaka, M., Inoue, A., Nakajima, K., Kohsaka, S., Inoue, K., & Nakata, Y. (2000). Extracellular ATP triggers tumor necrosis factor-alpha release from rat microglia. *J Neurochem*, 75(3), 965-972. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750965.x>
- Ho Kim, S., & Mo Chung, J. (1992). An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50(3), 355-363. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90041-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90041-9)
- Hsu, C. Y., Hung, C. S., Chang, H. M., Liao, W. C., Ho, S. C., & Ho, Y. J. (2015). Ceftriaxone prevents and reverses behavioral and neuronal deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia. *Neuropharmacology*, 91, 43-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.023>
- Hu, Y., Li, W., Lu, L., Cai, J., Xian, X., Zhang, M., Li, Q., & Li, L. (2010). An antinociceptive role for ceftriaxone in chronic neuropathic pain in rats. *Pain*, 148(2), 284-301. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.11.014>
- Hucho, T., & Levine, J. D. (2007). Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron*, 55(3), 365-376. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.008>
- Inturrisi, C. E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*, 18(4 Suppl), S3-13. <https://doi.org/10.1097/00002508-200207001-00002>
- Iwata, K., Imamura, Y., Honda, K., & Shinoda, M. (2011). Physiological mechanisms of neuropathic pain: the orofacial region. *Int Rev Neurobiol*, 97, 227-250. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385198-7.00009-6>



- Jänig, W. (2011). Mechanical allodynia generated by stimulation of unmyelinated afferent nerve fibres. *J Physiol*, 589(Pt 18), 4407-4408. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.217083>
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol*, 13(9), 924-935. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70102-4)
- Julius, D. (2013). TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 29, 355-384. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155833>
- Kang, S., Li, J., Bekker, A., & Ye, J. H. (2018). Rescue of glutamate transport in the lateral habenula alleviates depression- and anxiety-like behaviors in ethanol-withdrawn rats. *Neuropharmacology*, 129, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.013>
- Kelly, D. J., Ahmad, M., & Brull, S. J. (2001). Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*, 48(10), 1000-1010. <https://doi.org/10.1007/bf03016591>
- Kim, J. K., Park, H. S., Bae, J. S., Jeong, Y. S., Jung, K. J., & Lim, J. Y. (2020). Effects of multi-session intermittent theta burst stimulation on central neuropathic pain: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 46(1), 127-134. <https://doi.org/10.3233/nre-192958>
- Kim, K., Lee, S. G., Kegelman, T. P., Su, Z. Z., Das, S. K., Dash, R., Dasgupta, S., Barral, P. M., Hedvat, M., Diaz, P., Reed, J. C., Stebbins, J. L., Pellecchia, M., Sarkar, D., & Fisher, P. B. (2011). Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Physiol*, 226(10), 2484-2493. <https://doi.org/10.1002/jcp.22609>
- Kissin, I. (2010). The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg*, 110(3), 780-789. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cde882>
- Kukkar, A., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2013). Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res*, 36(3), 237-251. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0057-y>
- Le Bars, D., Mouraux, A., & Plaghki, L. (2018). Fisiología del dolor: aspectos psicofisiológicos y mecanismos periféricos. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 44(4), 1-21. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(18\)41252-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1280-4703(18)41252-2)
- Lian, Y. N., Wang, Y., Zhang, Y., & Yang, C. X. (2020). Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*, 130(1), 71-82. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1664510>
- Lin, Y., Roman, K., Foust, K. D., Kaspar, B. K., Bailey, M. T., & Stephens, R. L. (2011). Glutamate Transporter GLT-1 Upregulation Attenuates Visceral Nociception and Hyperalgesia via Spinal Mechanisms Not Related to Anti-Inflammatory or Probiotic Effects. *Pain Res Treat*, 2011, 507029. <https://doi.org/10.1155/2011/507029>
- Linley, J. E., Rose, K., Ooi, L., & Gamper, N. (2010). Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*, 459(5), 657-669. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0784-6>
- Liu, C. N., Wall, P. D., Ben-Dor, E., Michaelis, M., Amir, R., & Devor, M. (2000). Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain*, 85(3), 503-521. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00251-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00251-7)



- Lolignier, S., Eijkelkamp, N., & Wood, J. N. (2015). Mechanical allodynia. *Pflugers Arch*, 467(1), 133-139. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1532-0>
- Loyd, D. R., Henry, M. A., & Hargreaves, K. M. (2013). Serotonergic neuromodulation of peripheral nociceptors. *Semin Cell Dev Biol*, 24(1), 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.002>
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321(6069), 519-522. <https://doi.org/10.1038/321519a0>
- Maeda, S., Kawamoto, A., Yatani, Y., Shirakawa, H., Nakagawa, T., & Kaneko, S. (2008). Gene transfer of GLT-1, a glial glutamate transporter, into the spinal cord by recombinant adenovirus attenuates inflammatory and neuropathic pain in rats. *Mol Pain*, 4, 65. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-65>
- Mattia, C., & Coluzzi, F. (2005). COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiol*, 71(7-8), 461-470.
- McMahon, S. B., Cafferty, W. B., & Marchand, F. (2005). Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol*, 192(2), 444-462. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.11.001>
- Meacham, K., Shepherd, A., Mohapatra, D. P., & Haroutounian, S. (2017). Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, 21(6), 28. <https://doi.org/10.1007/s11946-017-0629-5>
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 57(1), 1-164. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00048-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00048-3)
- Milligan, E. D., & Watkins, L. R. (2009). Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 10(1), 23-36. <https://doi.org/10.1038/nrn2533>
- Nau, R., Sörgel, F., & Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*, 23(4), 858-883. <https://doi.org/10.1128/cmr.00007-10>
- Niederberger, E., Schmidtko, A., Coste, O., Marian, C., Ehnert, C., & Geisslinger, G. (2006). The glutamate transporter GLAST is involved in spinal nociceptive processing. *Biochem Biophys Res Commun*, 346(2), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.163>
- Niederberger, E., Schmidtko, A., Rothstein, J. D., Geisslinger, G., & Tegeder, I. (2003). Modulation of spinal nociceptive processing through the glutamate transporter GLT-1. *Neuroscience*, 116(1), 81-87. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00547-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00547-x)
- Nielsen, C. S., Stubhaug, A., Price, D. D., Vassend, O., Czajkowski, N., & Harris, J. R. (2008). Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain*, 136(1-2), 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.008>
- Ochoa-Aguilar, A., Ventura-Martinez, R., Sotomayor-Sobrino, M. A., Jaimez, R., Coffeen, U., Jiménez-González, A., Balcázar-Ochoa, L. G., Pérez-Medina-Carballo, R., Rodríguez, R., & Plancarte-Sánchez, R. (2018). Ceftriaxone and clavulanic acid induce antiallodynia and anti-inflammatory effects in rats using the carrageenan model. *J Pain Res*, 11, 977-985. <https://doi.org/10.2147/jpr.S154661>
- Pezet, S., Malcangio, M., & McMahon, S. B. (2002). BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Brain Res Rev*, 40(1-3), 240-249. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(02\)00206-0](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(02)00206-0)



- Pineda-Farias, J. B., Caram-Salas, N. L., Salinas-Abarca, A. B., Ocampo, J., & Granados-Soto, V. (2017). Ultra-Low Doses of Naltrexone Enhance the Antiallodynic Effect of Pregabalin or Gabapentin in Neuropathic Rats. *Drug Dev Res*, 78(8), 371-380. <https://doi.org/10.1002/ddr.21409>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rasmussen, B. A., Baron, D. A., Kim, J. K., Unterwald, E. M., & Rawls, S. M. (2011). β -Lactam antibiotic produces a sustained reduction in extracellular glutamate in the nucleus accumbens of rats. *Amino Acids*, 40(2), 761-764. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0589-0>
- Rawls, S. M., Tallarida, R., Robinson, W., & Amin, M. (2007). The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, attenuates morphine-evoked hyperthermia in rats. *Br J Pharmacol*, 151(7), 1095-1102. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707309>
- Rawls, S. M., Zielinski, M., Patel, H., Sacavage, S., Baron, D. A., & Patel, D. (2010). Beta-lactam antibiotic reduces morphine analgesic tolerance in rats through GLT-1 transporter activation. *Drug Alcohol Depend*, 107(2-3), 261-263. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.10.010>
- Rico-Villademoros, F., Slim, M., & Calandre, E. P. (2015). Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*, 15(10), 1123-1150. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1091726>
- Roman, K., Yang, M., & Stephens, R. L., Jr. (2013). Characterization of the Visceral Antinociceptive Effect of Glial Glutamate Transporter GLT-1 Upregulation by Ceftriaxone. *ISRN Pain*, 2013, 726891. <https://doi.org/10.1155/2013/726891>
- Rothstein, J. D., Patel, S., Regan, M. R., Haenggeli, C., Huang, Y. H., Bergles, D. E., Jin, L., Dykes Hoberg, M., Vidensky, S., Chung, D. S., Toan, S. V., Bruijn, L. I., Su, Z. Z., Gupta, P., & Fisher, P. B. (2005). Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 433(7021), 73-77. <https://doi.org/10.1038/nature03180>
- Sandkühler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*, 89(2), 707-758. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2008>
- Seltzer, Z., Dubner, R., & Shir, Y. (1990). A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*, 43(2), 205-218. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)91074-s](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)91074-s)
- Sills, G. J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*, 6(1), 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.11.003>
- Smaga, I., Fierro, D., Mesa, J., Filip, M., & Knackstedt, L. A. (2020). Molecular changes evoked by the beta-lactam antibiotic ceftriaxone across rodent models of substance use disorder and neurological disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 115, 116-130. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.016>
- Smith, B. H., Lee, J., Price, C., & Baranowski, A. P. (2013). Neuropathic pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth*, 111(1), 73-79. <https://doi.org/10.1093/bja/aet206>



- Smith, D. G., Ehde, D. M., Hanley, M. A., Campbell, K. M., Jensen, M. P., Hoffman, A. J., Awan, A. B., Czerniecki, J. M., & Robinson, L. R. (2005). Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*, 42(5), 645-654. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.05.0082>
- Sommer, C., Leinders, M., & Üçeyler, N. (2018). Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*, 159(3), 595-602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001122>
- Staud, R., & Rodriguez, M. E. (2006). Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2(2), 90-98. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0091>
- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 27(12), 507-511. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2009.10.013>
- Stepanovic-Petrovic, R. M., Micov, A. M., Tomic, M. A., Kovacevic, J. M., & Boškovic, B. D. (2014). Antihyperalgesic/antinociceptive effects of ceftriaxone and its synergistic interactions with different analgesics in inflammatory pain in rodents. *Anesthesiology*, 120(3), 737-750. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000435833.33515.ba>
- Suzuki, T., Hide, I., Ido, K., Kohsaka, S., Inoue, K., & Nakata, Y. (2004). Production and release of neuroprotective tumor necrosis factor by P2X7 receptor-activated microglia. *J Neurosci*, 24(1), 1-7. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3792-03.2004>
- Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., & Drozd, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med, Spec no. 1*, 2-7.
- Szok, D., Tajti, J., Nyári, A., & Vécsei, L. (2019). Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol*, 2019, 8685954. <https://doi.org/10.1155/2019/8685954>
- Takahashi, K., Foster, J. B., & Lin, C. L. (2015). Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease. *Cell Mol Life Sci*, 72(18), 3489-3506. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1937-8>
- Tallarida, C. S., Corley, G., Kovalevich, J., Yen, W., Langford, D., & Rawls, S. M. (2013). Ceftriaxone attenuates locomotor activity induced by acute and repeated cocaine exposure in mice. *Neurosci Lett*, 556, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.072>
- Thacker, M. A., Clark, A. K., Marchand, F., & McMahon, S. B. (2007). Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg*, 105(3), 838-847. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000275190.42912.37>
- Torebjörk, H. E., Lundberg, L. E., & LaMotte, R. H. (1992). Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol*, 448, 765-780. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019069>
- Vandenberg, R. J., & Ryan, R. M. (2013). Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev*, 93(4), 1621-1657. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2013>
- Vanderah, T. W. (2007). Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am*, 91(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.10.006>
- Vane, J. R. (2000). The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Ernst Schering Res Found Workshop*(31), 1-23.
- Vinik, A. I., Nevoret, M. L., Casellini, C., & Parson, H. (2013). Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42(4), 747-787. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.06.001>



- von Hehn, C. A., Baron, R., & Woolf, C. J. (2012). Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*, 73(4), 638-652. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.008>
- Wei, F., Guo, W., Zou, S., Ren, K., & Dubner, R. (2008). Spinal glial-neuronal interactions contribute to descending pain facilitation. *J Neurosci*, 28(42), 10482-10495. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3593-08.2008>
- Wen, S., Muñoz, J., Mancilla, M., Bornhardt, T., Riveros, A., & Iturriaga, V. (2020). Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura. *International Journal of Morphology*, 38, 1803-1809. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022020000601803&nrm=iso
- Woolf, C. J. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*, 140(6), 441-451. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010>
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? *J Clin Invest*, 120(11), 3742-3744. <https://doi.org/10.1172/jci45178>
- Woolf, C. J., & Ma, Q. (2007). Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*, 55(3), 353-364. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016>
- Yang, M., Roman, K., Chen, D. F., Wang, Z. G., Lin, Y., & Stephens, R. L., Jr. (2011). GLT-1 overexpression attenuates bladder nociception and local/cross-organ sensitization of bladder nociception. *Am J Physiol Renal Physiol*, 300(6), F1353-1359. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00009.2011>
- Yuk, J. H., Nightingale, C. H., & Quintiliani, R. (1989). Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet*, 17(4), 223-235. <https://doi.org/10.2165/00003088-198917040-00002>
- Zegarra Piérola, J. W. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Médica Peruana*, 24, 35-38. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200007&nrm=iso
- Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*, 45(2), 27-37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
- Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*, 121(8), 799-817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
- Zilliox, L. A. (2017). Neuropathic Pain. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology), 512-532. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000462>
- Zimmermann, M. (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 16(2), 109-110. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90201-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90201-4)
- Zimmermann, M. (2001). Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 429(1-3), 23-37. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01303-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01303-6)



ANEXOS

Participación en curso experimental: Ligadura de nervios espinales en la División Académica de Ciencias de la Salud impartido por el Dr. Erick Josué Rodríguez Palma del CINVESTAV sede sur.



Otorgan la presente

Constancia

A: Itzel Irene Ramos Rodríguez

Por su participación como **asistente** al Curso-Taller de Actualización Disciplinar "Dolor neuropático experimental: Ligadura de los nervios espinales" dirigido a docentes y alumnos, el cual fue impartido por el Dr. Erick Josué Rodríguez Palma, 23 al 30 de octubre del 2020, con una duración de 40 horas.

Villahermosa Tabasco, 19 de diciembre 2020
"Estudio en la duda. Acción en la fe"



Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora





Participación en curso- Taller: Evaluación del dolor neuropático con filamentos de Von Frey, en la División Académica de Ciencias de la Salud impartido por el Dr. Erick Josué Rodríguez Palma del CINVESTAV sede sur.



Otorgan la presente
Constancia

A: Itzel Irene Ramos Rodriguez

Por su participación como **asistente** al Curso-Taller de Actualización Disciplinar "Evaluación del dolor neuropático con filamentos de Von Frey" dirigido a docentes y alumnos, el cual fue impartido del 11 al 18 de noviembre del 2020, con una duración de 40 horas.

Villahermosa Tabasco, 19 de diciembre 2020
"Estudio en la duda. Acción en la fe"



Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora





Estancia académica en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional, unidad Coapa, sede sur, en el “Laboratorio de Neurobiología del Dolor”.





Participación como asistente en modalidad virtual en 4 cursos de “Redacción de textos y artículos científicos”, “Manejo de referencias bibliográficas estilo APA 7”, “Como defender una tesis” y “Estadística para la investigación”, impartidos por profesores investigadores de la universidad Juárez Autónoma de Tabasco, dirigido a estudiantes de posgrado del 2 de agosto al 3 de septiembre del 2021.

OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: Itzel Iréne Ramos Rodríguez

Por su participación en el Curso “Redacción de Textos y Artículos Científicos”, dirigido a estudiantes de posgrado de esta Casa de Estudios, llevado a cabo del 02 al 06 de agosto de 2021, a través de la Plataforma Microsoft Teams, con una duración de 30 horas.

06 de agosto de 2021, Villahermosa, Tabasco.

Dra. Laura Judith Quiñónez Díaz
Directora de Posgrado de la SIPyV UJAT

M.E. Luis Enrique Aguilar de la Cruz
Jefe del Departamento de Servicios al Estudiante de Posgrado

1 Redacción de Textos y Artículos Científicos.
2 Manejo de Referencias Bibliográficas Estilo APA 7.
3 Cómo Defender una Tesis.
4 Estadística para la Investigación.

OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: Itzel Iréne Ramos Rodríguez

Por su participación en el Curso “Manejo de Referencias Bibliográficas Estilo APA 7”, dirigido a estudiantes de posgrado de esta Casa de Estudios, llevado a cabo del 09 al 13 de agosto de 2021, a través de la Plataforma Microsoft Teams, con una duración de 30 horas.

13 de agosto de 2021, Villahermosa, Tabasco.

Dra. Laura Judith Quiñónez Díaz
Directora de Posgrado de la SIPyV UJAT

M.E. Luis Enrique Aguilar de la Cruz
Jefe del Departamento de Servicios al Estudiante de Posgrado

1 Redacción de Textos y Artículos Científicos.
2 Manejo de Referencias Bibliográficas Estilo APA 7.
3 Cómo Defender una Tesis.
4 Estadística para la Investigación.

OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: Itzel Iréne Ramos Rodríguez

Por su participación en el Curso “Cómo Defender una Tesis”, dirigido a estudiantes de posgrado de esta Casa de Estudios, llevado a cabo del 24 al 25 de agosto de 2021, a través de la Plataforma Microsoft Teams, con una duración de 30 horas.

25 de agosto de 2021, Villahermosa, Tabasco.

Dra. Laura Judith Quiñónez Díaz
Directora de Posgrado de la SIPyV UJAT

M.E. Luis Enrique Aguilar de la Cruz
Jefe del Departamento de Servicios al Estudiante de Posgrado

1 Redacción de Textos y Artículos Científicos.
2 Manejo de Referencias Bibliográficas Estilo APA 7.
3 Cómo Defender una Tesis.
4 Estadística para la Investigación.

OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: Itzel Iréne Ramos Rodríguez

Por su participación en el Curso “Estadística para la Investigación”, dirigido a estudiantes de posgrado de esta Casa de Estudios, llevado a cabo del 30 de agosto al 03 de septiembre de 2021, a través de la Plataforma Microsoft Teams, con una duración de 30 horas.

03 de septiembre de 2021, Villahermosa, Tabasco.

Dra. Laura Judith Quiñónez Díaz
Directora de Posgrado de la SIPyV UJAT

M.E. Luis Enrique Aguilar de la Cruz
Jefe del Departamento de Servicios al Estudiante de Posgrado

1 Redacción de Textos y Artículos Científicos.
2 Manejo de Referencias Bibliográficas Estilo APA 7.
3 Cómo Defender una Tesis.
4 Estadística para la Investigación.



Participación en curso-taller de actualización disciplinar “inducción, evaluación e interpretación del dolor experimental” en modalidad video virtual, impartido por maestros adscritos al CINVESTAV cede sur.



Otorgan la presente
Constancia

Itzel Irene Ramos Rodríguez

Por su participación como asistente al Curso – Taller de actualización disciplinar “Inducción, evaluación e interpretación del dolor experimental”, impartido por el Dr. Erick Josué Rodríguez Palma adscrito al Centro de Investigación de Estudios Avanzados del IPN, impartido del 27 de septiembre al 2 de octubre del 2021 con una duración de 35 horas.

Villahermosa Tabasco, septiembre de 2021.

“Estudio en la duda. Acción en la fe”

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

Libro:13 Foja:48 Curso:882 Folio:220201





Participación como ponente en modalidad video virtual en el VI Congreso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud con el tema “efecto de la pregabalina y la gabapentina en las conductas nociceptivas inducidas por la ligadura de nervios espinales”

VI CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
 06, 07 Y 08 DE OCTUBRE DE 2021
 “La Ciencia al Servicio de la Humanidad: COVID-19”

Otorgan el presente

Reconocimiento

ITZEL IRENE RAMOS RODRÍGUEZ, CRYSTELL GUADALUPE GÚZMAN PRIEGO, JORGE ELIAS TORRES LÓPEZ

Por su participación como Ponente en la modalidad de cartel, con el tema:
 “Efecto de la pregabalina y gabentina en las conductas nociceptivas inducidas por la ligadura de nervios espinales”.

Villahermosa Tabasco México, octubre de 2021.

Mg. Patricia Oliva Lagos, Decana Facultad de Ciencias Sociales y Económicas, Universidad Católica del Maule, República de Chile.
 Dra. Maritza Mercedes Bonilla Dimas, Profesora Decana de la Universidad de El Salvador.
 Dr. Guillermo Álvarez Osorio, Rector de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México.
 Dr. José Luján Alcaraz, Rector de la Universidad de Murcia, España.
 Dra. Julie Hempel, Directora de Centro de Estudios del Suroeste y Estudios Mexicanos, Austin College Texas, U.S.A.

Libro: 13 Foja: 50 Curso: 883 Folio: 4728

Participación como ponente en modalidad virtual en el VI Congreso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud con el tema “efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato GLT-1 en el dolor de tipo neuropático”

VI CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
 06, 07 Y 08 DE OCTUBRE DE 2021
 “La Ciencia al Servicio de la Humanidad: COVID-19”

Otorgan el presente

Reconocimiento

ITZEL IRENE RAMOS RODRÍGUEZ

Por haber obtenido el 3er lugar en el nivel de Posgrado con la ponencia titulada: Efecto de la ceftriaxona en la participación del transportador de glutamato GLT-1 en el dolor de tipo neuropático.

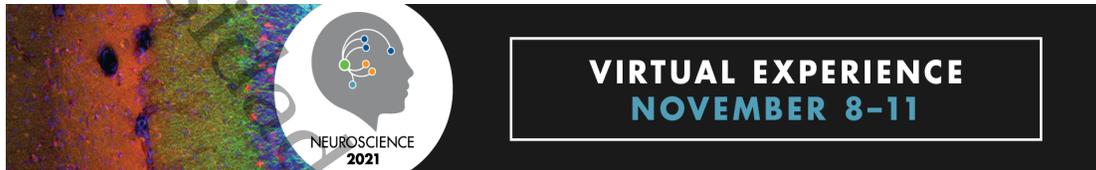
Villahermosa Tabasco México, octubre de 2021.

Mg. Patricia Oliva Lagos, Decana Facultad de Ciencias Sociales y Económicas, Universidad Católica del Maule, República de Chile.
 Dra. Maritza Mercedes Bonilla Dimas, Profesora Decana de la Universidad de El Salvador.
 Dr. Guillermo Álvarez Osorio, Rector de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México.
 Dr. José Luján Alcaraz, Rector de la Universidad de Murcia, España.
 Dra. Julie Hempel, Directora de Centro de Estudios del Suroeste y Estudios Mexicanos, Austin College Texas, U.S.A.

Libro: 13 Foja: 50 Curso: 883 Folio: 2855



Se envió un resumen que fue aceptado por la sociedad de neurociencias para la participación en el 50 congreso neurociencias 2021, en modalidad poster y video titulado "Effect of ceftriaxone on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation".



Congratulations! Your abstract, "**Effect of ceftriaxone on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation**" has been accepted for presentation at Neuroscience 2021 (Virtual: November 8-11, In-Person: November 13-16, Chicago, IL). Access the [OASIS Presenter Portal](#) to view more information regarding your presentation. Messages from SfN regarding your presentation will be posted in the portal as needed. You will need your SfN.org username and password to access the portal.

[Access the OASIS Presenter Portal Here](#)

Once in the portal, select the "Tasks" tab to view your notification.

You will only be able to access information for abstracts where you are listed as the presenting author in the portal. You may see abstracts where you are listed as a co-author, however, you will not be able to see presentation details for these abstracts. Contact the presenting author for these abstracts if you need more information.

If you are unable to access the portal, use [this link](#) to view your presentation information:

<https://www.abstractsonline.com/notify/notifyintro.asp?MKey={78B1BCCC-0FC0-41EA-8B3D-F9894F35780A}&NKey={903F0A5E-C038-42A7-BC26-C79A6FA5DDEEC}>

(If this link does not work, please copy and paste it into your browser.)

Best regards,

Meeting Programs and Attendee Services Staff
Society for Neuroscience
program@sfn.org



Encuentro en vivo vía zoom con los participantes de la categoría «Pain Models Behaviors II» para la discusión del tema y conocer sobre otros trabajos de investigación.

VIRTUAL EXPERIENCE
NOVEMBER 8-11

Conference Harvester™ | Log Out | **Tasks Completed** | Event Details | Technical Support

EVENT INFORMATION
Dates: Nov 8 – 11, 2021 (Mon – Thu)
More Information: [Website](#)
Contact the Event Organizer

YOUR INFORMATION
Itzel Ramos Rodriguez, MD (15 Logins)
[View / Edit Your Profile](#)

FEEDBACK
We always welcome feedback and want to hear what you like and your suggestions. [Give Feedback Now](#)

ATTENDEE ENGAGEMENT

Wednesday, November 10, 2021
3:00 PM – 4:00 PM
(P393.10) Effect of ceftriaxone on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation
No questions have been received yet.

Itzel Ramos Rodriguez, MD
Role: Poster Presenter
[Launch Video Chat](#)
[Respond to Questions](#)

This certificate serves as proof of participation at Neuroscience 2021

Certificate of Participation awarded to:

Itzel Irene Ramos Rodriguez, MD
itzel-medi@outlook.com
Villahermosa, Mexico

Presentation Details:

Poster
Pain Models: Behavior II
P393

Wednesday, November 10, 2021
3:00 PM–4:00 PM



Aceptación del artículo científico titulado “Effect of pregabalin and gabapentin on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation” en la revista Journal of Biosciences and Medicine.

7/2/22 22:08

Paper Submission System - Add Paper

Author List (* is a required field.)

Journal **Journal of Biosciences and Medicines (JBM)**

Manuscript Title **Effect of pregabalin and gabapentin on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation**

Add Author

Back

Sort	First Name Last Name	Title	Primary E-mail	Phone	Affiliation	Degree	Country/Region	Operation
↑	Itzel Irene Ramos Rodríguez	Ms	itzel-Medi@outlook.com	9933423236	Pain Mechanisms Laboratory, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco,	Master	Mexico	Edit Delete
↑	Guadalupe Crystell Guzmán-Priego	Professor	crystell_guzman@hotmail.com	9932428993	Centro de Investigación, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. MÉXICO	Doctor	Mexico	Edit
↑	Jorge Elías Torres López	Professor	jetorreslopez@hotmail.com	9932283058	Pain Mechanisms Laboratory, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco,	Doctor	Mexico	Edit Delete
↑	Guadalupe del Carmen Baeza Flores	Assistant Professor	balupitabaeza@hotmail.com		Pain Mechanisms Laboratory, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco,	Master	Mexico	Edit Delete
↑	Erick Josué Rodríguez Palma	Associate Professor	ejosue26@hotmail.com	5521069365	Neurobiology of Pain Laboratory, Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados	Master	Mexico	Edit Delete



Manuscript Information

Journal **Journal of Biosciences and Medicines (JBM)**

Paper ID 2151588

Paper Title Effect of pregabalin and gabapentin on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation

Paper page 1

Keywords "Tactile allodynia", "neuropathic pain", "pregabalin", "gabapentin".

Abstract Pain defined as an unpleasant sensory and emotional experience, associated with actual or potential tissue damage. According to its neurobiological mechanism it is classified into nociceptive, inflammatory, dysfunctional, and neuropathic. Neuropathic pain (NP) is caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system. Both pregabalin and gabapentin are used as validation drugs in experimental models of NP; in the case of pregabalin, it was shown to produce significant antihyperalgesic and antiallodynic effects. Gabapentin is also used as a reference compound for new analgesics, reducing tactile allodynia in rats. To evaluate the effect of pregabalin and gabapentin on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation (SNL). Female Wistar rats of 140-160 g were used, divided into groups: Naive, SHAM, SNL rats treated with saline solution, SNL rats treated with pregabalin 30 mg/kg p.o., SNL rats treated with gabapentin 300 mg/kg p.o. Nociceptive behaviors were determined by the up and down method. In the establishment of SNL-induced allodynic behavior, a reduction in paw withdrawal threshold was observed in the time course, which was present from day 1 and was maintained for 28 days post-ligation. With the administration of pregabalin and gabapentin, anti-allodynic behavior was observed in the time course and in the areas under the curve (AUC) of the time course of anti-allodynic behavior, significant difference was observed between pregabalin and gabapentin groups compared to vehicle with a value of $p < 0.0001$. Pregabalin and gabapentin were shown to induce an antinociceptive effect in rats subjected to SNL.

Medical Research

Fields Neurology/Neuroscience

Physiology/Biophysics

*Special Issue 69-Drug and Disease Management (May 2022)

[Back](#)

JBM: Acceptance Letter for Paper ID: 2151588



jbm@scirp.org

Lun 14/02/2022 05:52 PM

Para: itzel-Medi@outlook.com; crystell_guzman@hotmail.com; jetorreslopez@hotmail.com; balupitabaeza@hotmail.com; ejosue26@hotmail.com

Dear Dr. Crystell Guadalupe Guzmán-Priego,

Greetings from Journal of Biosciences and Medicines.

This is to inform you that your paper entitled "Effect of pregabalin and gabapentin on nociceptive behaviors induced by spinal nerve ligation" has been accepted for publication.