

Efectos terapéuticos del romero (*Rosmarinus officinalis* L.) y sus componentes activos sobre los trastornos del sistema nervioso

Mahboobeh Ghasemzadeh Rahbardar 1, Hossein Hosseinzadeh 1, 2*

¹ Centro de Investigación Farmacéutica, Instituto de Tecnología Farmacéutica, Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad, Mashhad, Irán

² Departamento de Farmacodinámica y Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad, Mashhad, Irán

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO	ABSTRACTO
<p>Tipo de artículo: Artículo de revisión</p> <p>Historial del artículo: Recibido: 23 de diciembre de 2019 Aceptado: 28 de abril de 2020</p> <p>Palabras clave: Adicción Anticonvulsivo Antinociceptivo Enfermedad neurodegenerativa Sistema nervioso Neuroprotector <i>Rosmarinus officinalis</i></p>	<p>El romero (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.) es un arbusto perenne que crece a lo largo del mar Mediterráneo y en zonas subhimalayas. En la medicina popular, se ha utilizado como antiespasmódico y analgésico suave para tratar la neuralgia intercostal, las cefaleas, la migraña, el insomnio, los trastornos emocionales y la depresión. Diversas investigaciones han destacado las propiedades neurofarmacológicas del romero como sus principales temas. El romero posee importantes propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, antiapoptóticas, antitumorígenas, antinociceptivas y neuroprotectoras. Además, muestra importantes efectos clínicos sobre el estado de ánimo, el aprendizaje, la memoria, el dolor, la ansiedad y el sueño. El objetivo del presente trabajo es revisar los posibles efectos neurofarmacológicos de diferentes extractos de romero y sus componentes activos en los trastornos del sistema nervioso, sus mecanismos relevantes y su aplicación preclínica para recordar el potencial terapéutico de esta hierba y orientar futuras investigaciones. Los datos se recopilaron mediante la búsqueda de artículos en inglés en PubMed, Scopus, Google Scholar y Web of Science. Las palabras clave utilizadas como términos de búsqueda fueron «<i>Rosmarinus officinalis</i>», «romero», «sistema nervioso», «depresión», «memoria», «enfermedad de Alzheimer», «epilepsia», «adicción», «dolor neuropático» y «trastornos». Se incluyeron todo tipo de artículos, resúmenes y libros relacionados. No se consideró límite de tiempo. Esta investigación se realizó mediante estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. Esta revisión confirma que el romero se ha convertido en una valiosa fuente para aliviar la inflamación, ser analgésico, ansiolítico y mejorar la memoria. Además, abre nuevas perspectivas para futuras investigaciones sobre componentes aislados, especialmente el ácido carnósico, el ácido rosmarínico y el aceite esencial, con el fin de encontrar terapias excepcionales y apoyar el descubrimiento de fármacos con menos efectos secundarios para ayudar a las personas que padecen trastornos del sistema nervioso.</p>

► Por favor, cite este artículo como:

Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Efectos terapéuticos del romero (*Rosmarinus officinalis* L.) y sus componentes activos en trastornos del sistema nervioso. Iran J Basic Med Sci 2020; 23:1100-1112. doi: 10.22038/ijbms.2020.45269.10541

Introducción

Los trastornos del sistema nervioso incluyen anomalías en la función o la estructura del sistema nervioso central o periférico (1). Estas enfermedades pueden ser consecuencia de traumatismos, disfunciones metabólicas, infecciones o afecciones genéticas. Numerosos estudios y descubrimientos científicos buscan reducir el impacto y la frecuencia de los trastornos neurológicos, la salud mental y el abuso de drogas.

Las hierbas medicinales y los productos naturales se utilizaban en terapias antiguas (2). Durante las últimas décadas, los investigadores se han centrado más en las hierbas para el descubrimiento de fármacos debido a sus limitados efectos secundarios y la reducción de complicaciones (3). Debido a la creciente demanda, los estudios medicinales y farmacológicos han aumentado en todo el mundo (4).

El romero, *Rosmarinus officinalis* L. (Labiatae), se ha utilizado en la medicina popular para aliviar diversas enfermedades, como cefalea, dismenorrea, dolor de estómago, epilepsia, dolor reumático, espasmos, agitación nerviosa, mejora de la memoria, histeria, depresión y fatiga física y mental (5, 6). Hoy en día, el romero se cultiva en todo el mundo, pero es un arbusto perenne originario del sur de Europa y Asia, especialmente de la región mediterránea (7). Recientemente, se ha despertado un notable interés científico en las propiedades terapéuticas beneficiosas de diferentes tipos de extractos de romero.

Sus principales componentes, como el ácido carnósico, el carnosol, el ácido rosmarínico, etc. Numerosos estudios, tanto en modelos animales como en cultivos celulares, indican la amplia gama de propiedades medicinales del romero y sus compuestos, como antiinflamatorios (8, 9), antioxidantes (10), antinociceptivos (11), neuroprotectores (12), antidepressivos, antihistéricos y mejoradores de la memoria y la fatiga mental (13-15) (Figura 1). Además, la seguridad del romero se ha demostrado en diversos estudios.

El valor de la dosis letal media (DL50) del extracto metanólico de hojas de romero prescrito por vía intraperitoneal a ratones fue de 4,125 g/kg de peso corporal (16).

El romero también ha sido clasificado como "generalmente seguro" o GRAS (CFR182.10; 182.20) por la FDA en Estados Unidos (17). Se observó una toxicidad muy baja del ácido rosmarínico, con una DL50 de 561 mg/kg en ratones (18). La DL50 oral del ácido carnósico fue de 7100 mg/kg en la toxicidad aguda en ratones (19).

Estudios fitoquímicos revelaron que el romero contiene terpenoides, aceites esenciales, alcaloides y flavonoides (20-22). El análisis químico de la composición de diferentes tipos de extractos de romero revela que los componentes activos más potentes son los triterpenos, los diterpenos fenólicos y los ácidos fenólicos, incluyendo el ácido rosmarínico, el ácido carnósico, el rosmanol, el carnosol, el ácido ursólico y el ácido betulínico (23, 24) (Figura 2). Según...

*Autor de correspondencia: Hossein Hosseinzadeh. Centro de Investigación Farmacéutica, Instituto de Tecnología Farmacéutica, Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad. Mashhad, Irán. Tel.: +98-51-38819042; Fax: +98-51-38823251; Correo electrónico: hosseinzadehh@mums.ac.ir

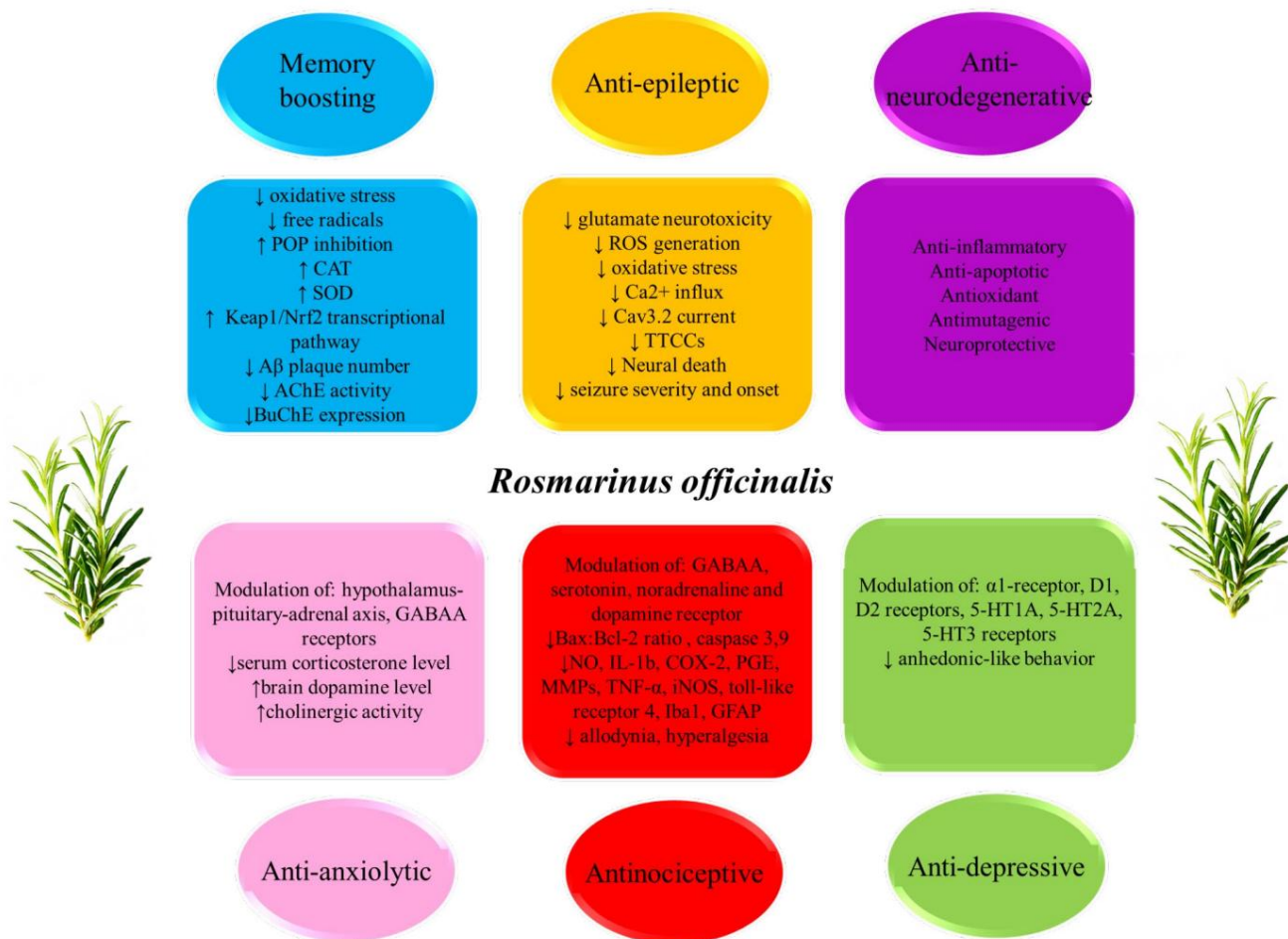


Figura 1. Propiedades neurofarmacológicas del romero sobre el sistema nervioso.

Según documentos, el ácido rosmarínico y el ácido carnósico poseen los mayores efectos medicinales entre los compuestos fenólicos mencionados, es decir, antiinflamatorios y antioxidantes (25-28). Actualmente, debido a la presencia de numerosos componentes beneficiosos e ineficaces en las plantas medicinales, es necesario centrarse en la determinación y la eficacia de las sustancias activas de los extractos, y no de los extractos crudos.

Métodos

Los datos se recopilaron mediante la búsqueda de artículos en inglés en PubMed, Scopus, Google Académico y Web of Science. Las palabras clave utilizadas fueron «Rosmarinus officinalis», «romero», «sistema nervioso», «depresión», «memoria», «enfermedad de Alzheimer», «epilepsia», «adicción» y «dolor neuropático». Se incluyeron todo tipo de artículos, resúmenes y libros relacionados. No se consideró ninguna limitación temporal en esta revisión. Tanto in vitro

se sometieron a esta investigación estudios in vivo.

Efectos terapéuticos de los componentes del romero sobre los trastornos del sistema nervioso

Depresión

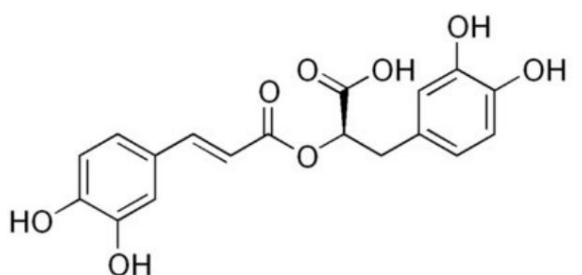
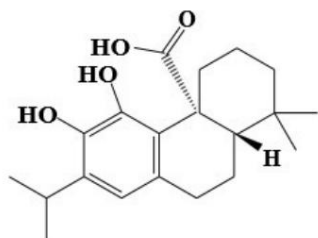
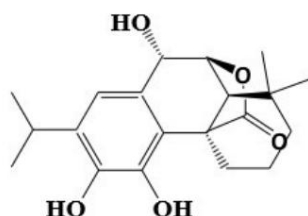
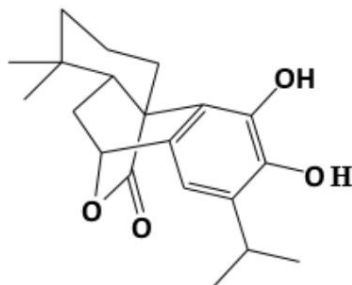
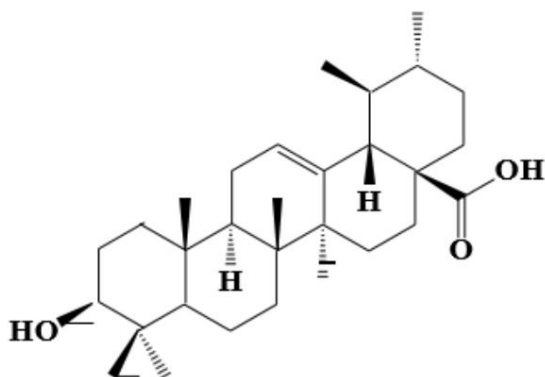
La depresión es una enfermedad psiquiátrica crónica grave (29). Estudios clínicos y experimentales han sugerido diversas alteraciones en la función neuronal noradrenérgica y serotoninérgica del sistema nervioso central.

(30). Otra hipótesis se centra en el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el cerebro (31).

Además, otros estudios apuntan a la participación de metabolitos endógenos o citocinas inflamatorias en la inducción de la depresión (32).

El efecto antidepresivo del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de romero (100 mg/kg, VO) durante 14 días se reveló en pruebas de comportamiento en ratones y también se demostró que su efecto antidepresivo depende de su interacción con los sistemas noradrenérgico (receptor α1), dopaminérgico (receptores D1 y D2) y serotoninérgico (receptores 5-HT1A, 5-HT2A y 5-HT3) (14). Este grupo de investigación también informó que la administración crónica del extracto hidroalcohólico de romero (10-300 mg/kg, VO) durante 14 días similar a la fluoxetina (10 mg/kg, VO) podría reducir el comportamiento anhedónico y la hiperactividad que se asociaron con la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) hipocámpal en ratones bulbectomizados olfativos (33). Si bien se necesitan más estudios para determinar qué compuestos aislados son responsables de los efectos antidepresivos de este extracto, este es un problema importante del uso de extractos crudos en medicina.

En el sistema extrapiramidal del cerebro, la dopamina es un precursor de la noradrenalina y la epinefrina y desempeña un papel importante en la regulación del comportamiento (32). Por lo tanto, la regulación de la cantidad de dopamina y dopaminérgicos...

**Rosmarinic acid****Carnosic acid****Rosmanol****Carnosol****Ursolic acid**

Las vías de señalización son un objetivo importante en el control de la depresión. También se reveló que el ácido ursólico, un triterpenoide pentacíclico derivado del romero, podría reducir el tiempo de inmovilidad tanto en la prueba de suspensión de la cola como en la prueba de natación forzada en ratones. El pretratamiento con SCH23390 (0,05 mg/kg, SC, un antagonista del receptor de dopamina D(1)) y sulpirida (50 mg/kg, IP, un antagonista del receptor de dopamina D(2)) previno los efectos del ácido ursólico (0,001–

10 mg/kg, PO) en la prueba de suspensión de la cola. Además, administrar la dosis subefectiva de ácido ursólico además de las dosis subefectivas de SKF38393 (0,1 mg/kg, SC, un agonista del receptor de dopamina D(1)), apomorfina (0,5 µg/kg, IP, un agonista preferencial del receptor de dopamina D(2)) o bupropión (1 mg/kg, IP, un inhibidor dual de la recaptación de dopamina/noradrenalina) disminuyó el tiempo de inmovilidad en la prueba de suspensión de la cola en comparación con cada uno de los fármacos solos. Estos resultados muestran que el efecto antidepresivo del ácido ursólico en la prueba de suspensión de la cola podría deberse a una interacción con la vía dopaminérgica y a través de la activación de los receptores de dopamina D1 y D2 (34). Este equipo también evaluó la propiedad antidepresiva de diferentes fracciones de romero, incluyendo hexano (0,1-10 mg/kg, PO), etanólico, acetato de etilo 1 y 2, y libre de aceite esencial (0,1-100 mg/kg, PO), y algunos compuestos aislados como ácido betulínico (10 mg/kg, PO) y carnosol (0,01-0,1 mg/kg, PO) en la suspensión de la cola, una prueba predictiva para investigar la actividad antidepresiva, en ratones.

Los resultados mostraron que todas las fracciones y componentes prescritos produjeron un efecto antidepresivo significativo (35). Este hallazgo podría evaluarse con mayor profundidad mediante pruebas moleculares y bioquímicas para determinar los mecanismos exactos implicados en sus propiedades antidepresivas.

Estos documentos sugieren que el efecto antidepresivo del romero podría deberse, al menos en parte, al carnosol, el ácido ursólico, el ácido betulínico y el 1,8-cineol, el principal compuesto del aceite esencial de romero. Algunos de estos estudios se presentan en la Tabla 1.

Memoria, aprendizaje y enfermedad de Alzheimer

Se supone que el número de adultos mayores, mayores de 65 años, en todo el mundo se duplicará para el año 2030 y para ayudar a las personas a permanecer en la fuerza laboral por más tiempo, la necesidad de mantenerse cognitivamente en forma está mejorando. Por lo tanto, el desarrollo de intervenciones naturales para ralentizar o prevenir el deterioro cognitivo naturalmente asociado con el envejecimiento es crucial. Los ingredientes y nutrientes herbales se han estudiado como una posible solución a esta creciente preocupación. Uno de los sellos distintivos importantes del proceso de envejecimiento es el daño oxidativo (36). Se cree que la disfunción neuronal observada en trastornos asociados con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer, se debe principalmente al estrés oxidativo y el envejecimiento (37). El envejecimiento y las enfermedades relacionadas revelan cuándo los antioxidantes endógenos no son capaces de contrarrestar el daño de los radicales libres a las células y moléculas celulares (38). Por lo tanto, los extractos de plantas con ingredientes antioxidantes podrían ser de gran ayuda. En este sentido, un estudio de Farr et al. En 2016, se investigaron los efectos del extracto de romero que contenía 60% o 10% de ácido carnósico y el extracto de menta verde que contenía 5% de ácido rosmarínico, componentes antioxidantes del romero durante 90 días.

Figura 2. Estructuras químicas de algunos componentes del romero (*Rosmarinus officinalis* L.)

Tabla 1. Estudios clínicos del romero y sus componentes activos sobre la depresión, la memoria y el aprendizaje.

Temas	Tipo de extracto, componentes/dosis/ Tiempo de exposición	Puntos finales	Ref. Núm.
Ratones	Extracto hidroalcohólico; 10–300 mg/kg; 14 días	- El extracto hidroalcohólico revirtió la bulbectomía olfativa inducida. hiperactividad, comportamiento exploratorio y anhedónico amplificado. - Mejoró el nivel de glucosa sérica y disminuyó la actividad de AChE en el hipocampo. en ratones bulbectomizados	30
Ratones	Ácido ursólico; 0,01 y 0,1 mg/kg,	- El ácido ursólico disminuyó el período de inmovilidad en la prueba de suspensión de la cola (0,01 y 0,1 mg/kg) y también en la prueba de natación forzada (10 mg/kg) - Se determinó el efecto del ácido ursólico (0,1 mg/kg) en la prueba de suspensión de la cola. prevenido por el pretratamiento de SCH23390 (0,05 mg/kg, una dopamina D 1 antagonista del receptor de dopamina) y sulpirida (50 mg/kg, un antagonista del receptor D 2 de dopamina)	31
ratas Wistar	Extracto (que contiene 40% de ácido carnósico) ácido); (50, 100 y 200 mg/kg/día); 12 semanas	- El extracto (100 mg/kg) recuperó la puntuación de recuperación de memoria espacial. - Las enzimas SOD, GPx y CAT aumentaron significativamente en comparación con las grupo normal	46
Ratones (hAPP)-J20 y (3xTg AD) ratones	Ácido carnósico; 3 meses	- El tratamiento con ácido carnósico de ratones hAPP-J20 alivió la memoria y el aprendizaje en La prueba del laberinto acuático de Morris - El ácido carnósico aumentó los marcadores dendríticos y sinápticos y redujo Astroglisis, número de placas Aβ y tinción de fosfo-tau en el hipocampo	52

memoria y aprendizaje en ratones y sus resultados mostraron los efectos positivos de estos ingredientes en la mejora de la memoria en un modelo de ratón (39).

Se sabe que la inhibición de la prolil oligopeptidasa (POP) podría ser eficaz en la función relacionada con la memoria (40). El ácido rosmarínico (1, 2, 4 u 8 mg/kg, por vía oral) durante períodos agudos (4 días de entrenamiento) o subcrónicos de 2 o 3 semanas inhibió la actividad de la POP y, por lo tanto, mostró un efecto de mejora cognitiva en ratones (41). Estos efectos de mejora cognitiva del ácido rosmarínico podrían ser beneficiosos para las poblaciones de edad avanzada.

Song y colegas, en 2016, también confirmaron el efecto del extracto de romero que contiene 20% de ácido carnósico en la mejora de los déficits cognitivos en ratas y podría estar mediado por las propiedades antioxidantes (disminución de ROS y aumento de superóxido dismutasa (SOD)) y antiinflamatorias (reducción del nivel de proteína de TNF- α , IL-6 e IL-1 β en el hipocampo) del romero (42).

Sin embargo, los mecanismos farmacológicos detrás de la mejora de los déficits cognitivos no están lo suficientemente claros y se necesitan más estudios para encontrar la relación exacta entre las diferentes dosis de extracto de romero y la mejora de los déficits cognitivos.

La inhalación de aceite de romero en 144 voluntarios sanos indujo efectos subjetivos en el estado de ánimo, así como efectos objetivos en el rendimiento cognitivo (43). En otro estudio, el aroma de aceite de romero mejoró el rendimiento en estudiantes de exámenes al potenciar la actividad de eliminación de radicales libres y disminuir los niveles de cortisol (44).

En un estudio de Pengelly et al. (2012), el romero en polvo (750 mg), la dosis más cercana al consumo culinario habitual, mostró efectos positivos en la velocidad de la memoria (el tiempo necesario para recuperar eficazmente la información de la memoria episódica y de trabajo) en 28 adultos mayores (edad media: 75 años), lo cual constituye un predictor útil de la función cognitiva durante el envejecimiento (45). Estos resultados indican la importancia de realizar más estudios sobre los efectos de diferentes dosis de romero en la memoria y la cognición.

durante un período de tiempo más largo.

El hipocampo es una parte del cerebro que desempeña un papel importante en el aprendizaje y la memoria, la regulación del estado de ánimo, la cognición y la respuesta al estrés (46). Es una de las partes del cerebro más vulnerables al estrés oxidativo (47). Existen numerosos sistemas de defensa antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos en las células para protegerlas de los daños causados por las reacciones de radicales libres (48). Dado que los sistemas de protección antioxidante endógenos no son 100% efectivos, asumimos que los antioxidantes nutricionales podrían tener efectos beneficiosos en la memoria, la neurogénesis y las actividades de la oxidación enzimática en el cerebro. Rasoolijazi y sus colegas, en 2015, evaluaron el efecto del extracto de romero en la memoria y el estado antioxidante del hipocampo en ratas de mediana edad. Informaron que la prescripción de extracto de romero (50, 100 y 200 mg/

kg/día, que contiene 40% de ácido carnósico, op) durante 12 semanas en ratas de mediana edad aumentó la memoria espacial y la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y cloranfenicol acetiltransferasa (CAT) (49).

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad compleja que implica la interacción entre factores de riesgo genéticos y ambientales, y se caracteriza por ovillos de tau, placas amiloides, pérdida de sinapsis y pérdida neuronal (50). La generación de estrés nitrosativo y oxidativo daña parcialmente las neuronas, ya que el péptido oligomérico amiloide- β (A β) desencadena la generación de especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS) (51, 52). La activación de la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch-like-ECH-Associated-Protein-1-Nuclear-Factor (eritroide-derivado 2)-like2 (Keap1/

La vía Nrf2 aumenta la transcripción de proteínas antiinflamatorias y antioxidantes de fase 2. Por lo tanto, podría ser un proceso terapéutico prometedor en diversas enfermedades neurodegenerativas. Se ha demostrado que el ácido carnósico se convierte a su forma activa por estrés oxidativo, y esta forma activa estimula la vía transcripcional Keap1/Nrf2 y, por lo tanto, produce enzimas antioxidantes de fase 2 en modelos in vitro e in vivo.

(53, 54). En otra investigación, se estudiaron los efectos protectores del ácido carnósico en neuronas primarias expuestas a A β oligomérico en modelos *in vitro* e *in vivo*. Los resultados histológicos revelaron que el ácido carnósico (10 mg/kg de peso corporal, vía transnasal) expandieron los marcadores sinápticos y dendríticos, y disminuyeron el número de placas A β , la astrogliosis y la tinción de fosfo-tau en el hipocampo (55) (Tabla 1). Dado que el ácido carnósico figura en la lista de sustancias generalmente consideradas seguras (GRAS) de la FDA, será útil realizar estudios similares en humanos para su aplicación clínica.

También se cree que la prolongación de la presencia de acetilcolina en la hendidura sináptica podría causar función colinérgica en la enfermedad de Alzheimer debido a la inhibición de la hidrólisis de acetilcolina (56). Se propone que las neuronas colinérgicas se degeneran en el prosencéfalo basal, lo que se asocia con la pérdida de neurotransmisión colinérgica en la parte cerebral de la corteza.

Esto podría ser terapéuticamente importante porque el sistema colinérgico del prosencéfalo basal está involucrado en la atención y el procesamiento cognitivo de la memoria (57). Hay dos formas principales de colinesterasas en el cerebro humano: butirilcolinesterasa (BuChE) y acetilcolinesterasa (AChE). En el cerebro humano, ambas se encuentran en neuronas, oligodendrocitos, astrocitos, ovillos en la enfermedad de Alzheimer y placas neuríticas (58). Se informa que la actividad de AChE se redujo en la corteza, pero la actividad de BuChE aumentó o permaneció sin cambios durante el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (59). Un grupo de investigadores evaluó la influencia de la administración subcrónica de extracto de romero (200 mg/kg, PO) en las actividades cognitivas y el comportamiento de ratas y evaluó el nivel de expresión génica de BuChE y AChE y la actividad en la corteza frontal y el hipocampo. Se observó que el extracto de romero alivió la memoria a largo plazo e inhibió la actividad de AChE. También tuvo un efecto estimulante sobre la BuChE en ambas partes del cerebro de la rata. Además, redujo la expresión de BuChE en la corteza cerebral y la incrementó en el hipocampo (60). Con base en los datos disponibles, se puede concluir que el extracto de romero podría mejorar la memoria a largo plazo al inhibir la actividad de la AChE en el cerebro de la rata.

Para comprobar los posibles efectos de la estimulación a través del sentido del olfato sobre la función cognitiva, otro equipo aplicó un tratamiento de aromaterapia en pacientes con Alzheimer y propuso que la aromaterapia podría mejorar la función cognitiva, especialmente en pacientes con Alzheimer (61).

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica que causa convulsiones espontáneas periódicas y déficits de memoria y aprendizaje (62). Las convulsiones provocan la muerte neuronal debido a la sobreactivación de los receptores de glutamato (63). El glutamato desempeña un papel importante en las acciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria, así como en la plasticidad sináptica; sin embargo, la mayor concentración de glutamato y la sobreactivación de su receptor provocan neurodegeneración en el sistema nervioso central (64). Según estudios previos, la neurotoxicidad del glutamato se debe a la generación de daños por ROS en orgánulos celulares como las mitocondrias (65). Por lo tanto, las sustancias capaces de neutralizar las ROS podrían proteger a las neuronas y prevenir la muerte posterior. Los componentes antioxidantes del extracto de romero (250, 500 y 750 mg/kg) redujeron la peroxidación lipídica e interactuaron con la reacción en cadena de radicales libres.

Donar hidrógeno y, finalmente, neutralizar los agentes nocivos en la cocción de paté de hígado (66). Otro estudio demostró que el extracto de romero (100 mg/kg/día, con un 40 % de ácido carnósico, por vía oral, durante 23 días) podría mejorar los déficits de memoria de trabajo y espacial, así como la degeneración neuronal inducida por la toxicidad del ácido kainico (9,5 mg/kg, por vía intraperitoneal) en el hipocampo de ratas, lo que podría deberse a sus propiedades antioxidantes. El romero también redujo significativamente la gravedad y la aparición de convulsiones en ratas. Además, se redujo la pérdida neuronal en la región CA1 (67).

Aunque los mecanismos de estos efectos mejoradores del romero no se comprenden bien y es necesario investigarlos más a fondo.

Estudios previos informaron que el estrés oxidativo aumentaba la entrada de Ca²⁺ desde el líquido extracelular hacia las neuronas (68, 69). El Ca²⁺ impulsado por el retículo endoplasmático también podría aumentar la concentración de Ca²⁺. El aumento de la concentración de Ca²⁺ aumenta la cantidad de Ca²⁺ en los núcleos y las mitocondrias, lo que finalmente provoca la alteración del metabolismo normal y la neurodegeneración. Los canales de calcio de tipo T (TTCC) desempeñan un papel importante en la neuroprotección, la excitabilidad neuronal, el sueño y los procesos sensoriales. También están involucrados en el dolor y la epilepsia. La diversidad en las propiedades funcionales de los canales de calcio de tipo T se ve respaldada por investigaciones moleculares que han explicado tres genes que codifican estos canales: las subunidades CaV3.1, CaV3.2 y CaV3.3 (70, 71). En una investigación realizada por El Alaoui, 2017, el aceite esencial y el extracto metanólico de romero, así como el ácido rosmarínico, inhiben la corriente Cav3.2 de manera dependiente de la concentración en células HEK-293T. Además, inducen un cambio negativo de la inactivación en estado estacionario de la corriente CaV3.2 sin cambios en las propiedades de activación. Estos resultados sugieren que la inhibición de los TTCC podría contribuir a los efectos neuroprotectores y ansiolíticos del romero (72). Tomados en conjunto, estos hallazgos respaldan una modulación farmacológica de los TTCC por el romero y sugieren que la inhibición de los TTCC podría contribuir a las propiedades anticonvulsivas y neuroprotectoras de esta planta medicinal. Por lo tanto, los TTCC podrían representar una nueva diana molecular para el ácido rosmarínico; aunque se necesitan más estudios para investigar la eficacia del ácido rosmarínico para posiblemente regular otros canales iónicos.

Algunos estudios realizados sobre la adicción se resumen en la Tabla 2.

Adicción

El consumo de opiáceos es una epidemia mundial que continúa propagándose. Encontrar un agente no adictivo para prevenir el proceso de adicción es una de las principales preocupaciones de los investigadores en este campo; sin embargo, aún no se ha resuelto por completo (73). Los síntomas de abstinencia de opiáceos incluyen náuseas o vómitos, rinorrea, estado de ánimo disfórico, dolores musculares, dilatación pupilar, lagrimeo, sudoración, piloerección, bostezos, diarrea, insomnio y fiebre (74). Estudios previos realizados en animales de laboratorio han informado que *R. officinalis* podría ser eficaz para reducir los síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos. Se ha observado que las propiedades analgésicas del alcohol (0,96 g/

Los extractos de romero (1,68 g/kg y 2,4 g/kg, IP, durante 4 días) y acuosos (1,68 g/kg y 2,4 g/kg, IP, durante 4 días) han sido antagonizados por la naloxona (5 mg/kg, SC). Por lo tanto, podría reforzar la interacción del romero con los receptores opiáceos (22,

Tabla 2. Estudios clínicos del romero y sus componentes activos sobre la epilepsia y la adicción.

Temas	Tipo de extracto, componentes/dosis/ Tiempo de exposición	Puntos finales	Ref. Núm.
Ratas	Extracto (que contiene 40% de ácido carnósico); 100 mg/kg; 23 días	- La pérdida neuronal en CA1 disminuyó notablemente en los animales del grupo de ácido kainico (9,5 mg/kg) + extracto. - El deterioro de la memoria espacial se redujo en los animales del grupo de ácido kainico (9,5 mg/kg) + extracto - La prueba de la caja lanzadera mostró que la discapacidad de aprendizaje de evitación pasiva obviamente aumentó en el animales del grupo mencionado	64
HEK-293T células	Extractos metanólicos y de aceites esenciales	- Tanto el extracto metanólico como el aceite esencial de romero inhiben la corriente Cav3.2 en un manera dependiente de la concentración - Estos extractos fuerzan un cambio negativo en la inactivación equilibrada de la corriente CaV3.2 sin alteración en las propiedades de activación.	69
Ratones	Extractos acuosos y etanólicos; (1,68, 2,4 g/kg) y (0,96 g/kg) respectivamente; 4 días	- Ambos extractos redujeron el número de saltos después de la inyección de naloxona.	18
Ratones	Acuoso, metanólico-acuoso y fracciones cloróformicas; (0,96 g/kg y 1,68 g/kg), 4 días	- Todas las fracciones redujeron el número de saltos cuando se inyectaron 1 h antes del último dosis de morfina	72

75) (Tabla 2). En otro estudio, realizado con 81 pacientes, se confirmó que el romero (8-16 cápsulas/día, con 300 mg de hojas secas de romero) podría utilizarse como fitoterapia para aliviar los síntomas de abstinencia durante el tratamiento de la adicción al opio y, posiblemente, a otros opioides. En este estudio, se demostró claramente la eficacia del romero para reducir el insomnio, el dolor musculoesquelético en opiáceos y mejorar el sueño durante 4 semanas (76). Es probable que los efectos anticonvulsivos observados en los estudios anteriores se produzcan mediante los mismos mecanismos que los efectos del romero en la reducción del insomnio en este estudio. Una investigación de Hosseinzadeh et al. (2006) demostró que el romero puede disminuir las contracciones musculares producidas por el síndrome de abstinencia a la morfina (75). Estas propiedades beneficiosas de la planta podrían atribuirse a sus efectos psicoestimulantes y antiinflamatorios (8, 77). Estos documentos revelaron que el romero podría utilizarse como un compuesto complementario electivo para modificar el síndrome de abstinencia a través del procedimiento de tratamiento para la adicción al opio y la posible adicción a otros opioides.

Dolor neuropático

El dolor neuropático se conoce como dolor causado por una enfermedad o lesión del sistema nervioso central o periférico con características como hiperalgesia y alodinia (78). Recientemente, se ha informado que las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1b (IL-1b), producidas por células inmunitarias, microglía y astrogliá en la médula espinal, desempeñan un papel importante en la patogénesis del dolor neuropático (79). Estos agentes pueden iniciar una cascada de eventos relacionados con la neuroinflamación que podrían prolongar y agravar la lesión original, lo que finalmente conduce al dolor y la cronicidad (80). Además, la inflamación induce la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y da lugar a la generación de prostaglandinas (PGE2) (81). La PGE2 es un factor inductor de dolor. Es capaz de sensibilizar las neuronas sensoriales primarias, lo que provoca sensibilización central y facilita la liberación de neuropéptidos relacionados con el dolor (82). Las metaloproteinasas (MMP) participan principalmente en la remodelación tisular y la inflamación asociadas con algunos trastornos neurodegenerativos (83). Estos agentes desempeñan un papel importante en la nocicepción y la hiperalgesia en la fase crónica del dolor neuropático (84). Estudios

En estos campos se ha demostrado que el extracto hidroalcohólico de romero (10-50 mg/kg, IP) y carnosol (0,5-2 mg/kg, IP) inhiben el dolor y la inflamación inducidos por formalina en ratones (88). En un estudio previo, se informó que diferentes triterpenos (ácidos micromérico, oleanólico y ursólico) presentes en *R. officinalis* mostraron propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas en modelos experimentales de dolor, incluyendo la prueba de contorsión inducida por ácido acético, la prueba de formalina y un modelo de dolor artrítico en ratones. Además, cada uno de los triterpenos mencionados reveló una capacidad similar a la observada con ketorolaco (10 mg/kg, IP), un medicamento antiinflamatorio no esteroideo y un analgésico clínico típico (86). González-Trujano y colegas, 2007, estudiaron el efecto antinociceptivo del extracto de etanol de partes aéreas de romero. Compararon la propiedad antinociceptiva de esta hierba con tramadol (3,16-50 mg/kg, IP en ratones, y 1,0-31,62 mg/kg, IP en ratas) o ácido acetilsalicílico (31,62-562,32 mg/kg, PO). Los datos obtenidos indican que las partes aéreas del romero tienen propiedades antinociceptivas y antiinflamatorias, y consolidan su uso en la medicina popular (11). En este sentido, Ghasemzadeh et al. En 2016, se realizó una investigación para investigar las posibles propiedades antiinflamatorias del extracto etanólico de *R. officinalis* (100, 200 y 400 mg/kg, IP) y ácido rosmarínico (10, 20 y 40 mg/kg, IP) en un modelo de rata de lesión por constricción crónica del nervio ciático (CCI).

Dolor neuropático inducido. En este estudio, se evaluaron los efectos de 14 días de prescripción intraperitoneal de extracto etanólico de romero y ácido rosmarínico sobre la expresión de estrés oxidativo y marcadores inflamatorios en la médula espinal lumbar, incluyendo PGE-2, IL-1b, COX2, NO y MMP2 (87). El análisis histológico del nervio ciático reveló que el extracto de romero enriquecido con terpenoides previno la alteración axonal y de la mielina, el edema y el infiltrado inflamatorio (88). Los datos obtenidos reforzaron el uso tradicional del romero como tratamiento eficaz para trastornos inflamatorios y alivio del dolor. Estos datos también sugieren que el extracto etanólico de romero y ácido rosmarínico podrían ser candidatos potenciales en el tratamiento de trastornos neurológicos acompañados de inflamación y dolor neuropático mediante la modulación de la neuroinflamación. Según los datos, se podría sugerir que el extracto y el ácido rosmarínico podrían tener un papel importante contra el estrés oxidativo y el dolor neuropático (84). Estudios

marcadores inflamatorios que incluyen IL-1b, PGE-2, NO, COX-2 y MMP2.

Como se ha reportado en estudios previos, el proceso de apoptosis se activa en el asta dorsal de la médula espinal tras la cirugía CCI del nervio ciático (89). Sin embargo, aún no se conoce con certeza la relación entre la apoptosis neuronal en la médula espinal y la aparición de hiperalgesia y alodinia. La apoptosis puede causar cambios estructurales en las neuronas, aumentar la sensibilidad del sistema nociceptivo y, finalmente, inducir hiperalgesia o alodinia (90).

Los astrocitos y la microglía podrían tener funciones reguladoras en el dolor neuropático al liberar quimiocinas y citocinas. La microglía y los astrocitos presentan diferente actividad neuronal. Sin embargo, en ocasiones sus actividades se superponen en la mediación de la respuesta inmunitaria innata del SNC. Ambas células se activan tras una lesión nerviosa y podrían provocar reacciones inflamatorias e impactos patológicos como inflamación crónica neuronal, toxicidad e hiperexcitabilidad (91). Por lo tanto, se podría concluir que las reacciones antiinflamatorias y antiapoptóticas podrían conducir a los efectos antihiperalgésicos y antialodínicos del romero tras una lesión nerviosa. Se han diseñado otros proyectos de investigación para investigar los mecanismos subyacentes del extracto alcohólico de romero y uno de sus principales componentes, el ácido rosmarínico, en el dolor neuropático en ratas. Los resultados sugieren que el extracto alcohólico de romero (100, 200 y 400 mg/kg, IP) y el ácido rosmarínico (10, 20 y 40 mg/kg, IP) redujeron las respuestas inflamatorias al disminuir los mediadores relacionados con la apoptosis (Bax, caspasa escindida-3 y 9), los factores inflamatorios (TNF- α , iNOS, receptor tipo Toll 4) y los niveles proteicos de los marcadores de activación glial (Iba1, GFAP) en la médula espinal de ratas. El ácido rosmarínico podría ser parcialmente responsable de los efectos protectores observados (92, 93). Estos estudios podrían ofrecer una nueva terapia potente y prometedora para aliviar el dolor neuropático; sin embargo, será obligatoria más investigación sobre los mecanismos antinociceptivos del romero y sus componentes, así como estudios clínicos en pacientes que padecen afecciones crónicas de dolor.

En otro estudio, se investigaron los efectos analgésicos del aceite esencial de romero (10, 20 mg/kg, PO) y sus interacciones farmacodinámicas con paracetamol (acetaminofén) (60 mg/kg, IP) y codeína (30 mg/kg, IP) en ratones. Sus resultados respaldan el uso del romero en el manejo del dolor y muestran un potencial terapéutico del aceite esencial de romero en combinación con medicamentos analgésicos (94). En línea con este estudio, los datos de otra investigación mostraron que el aceite esencial de romero (70, 125, 250 mg/kg) tuvo una influencia antinociceptiva significativa en la prueba de contorsión abdominal inducida por ácido acético (95). Por los datos obtenidos, se podría concluir que el aceite esencial de romero tiene actividad antiinflamatoria y antinociceptiva periférica. Una investigación examinó el efecto del aceite esencial de romero sobre el efecto analgésico y la absorción percutánea del gel tópico de diclofenaco en ratones y se observó que el aceite esencial de romero (0,1, 0,5 y 1,0 % p/p) mejoró la absorción percutánea de diclofenaco (96).

Abdelhalim y sus colegas, en 2015, estudiaron los efectos de los componentes no volátiles del romero, incluidos la cirsimarina, el rosmanol y la salvigenina (50-200 mg/kg) sobre la función del sistema nervioso central. Estos componentes muestran una modulación bifásica de

Receptores GABAA y actividad demostrada en el SNC en modelos murinos de antinocicepción (97) (Tabla 3). Sin embargo, se requieren más estudios para determinar los probables mecanismos antinociceptivos de estas sustancias e investigar su efecto sobre los subtipos de receptores GABAA.

Estudios previos informaron que el 54% de los pacientes de hemodiálisis sufren de dolor (98). Además, el 64% del dolor se debe a problemas musculoesqueléticos y se revela en las piernas (99). La experiencia del dolor crónico tiene efectos negativos en los pacientes; la inmovilidad resultante causa una alta prevalencia de depresión, irritabilidad, incapacidad para lidiar con el estrés, aumento de la fatiga y reducción de la calidad de vida (100). La aplicación tópica de romero fue capaz de aliviar la frecuencia y severidad de la recurrencia del dolor musculoesquelético en estos pacientes (101). Entonces, el romero induce sus propiedades analgésicas al afectar diferentes vías antinociceptivas. Pero investigaciones más detalladas son esenciales para determinar los mecanismos exactos involucrados a través de los cuales el romero exhibe sus actividades antinociceptivas tales como el número de células inflamatorias, marcadores de activación apoptótica y microglial o el probable efecto directo del romero en los músculos.

La diabetes mellitus también podría causar daño al tejido neuronal en el sistema nervioso central y periférico. Un estudio ha informado que más de la mitad de los pacientes diabéticos padecen neuropatía diabética y dolor debido a esta (102). En pacientes diabéticos, se ha reportado que la hiperglucemia es el principal factor subyacente de daño al sistema nervioso (103).

Algunos resultados previos han llevado a la propuesta de que la neuropatía diabética podría ocurrir debido a la producción constante de especies reactivas de oxígeno mediante la autooxidación de la glucosa y el desarrollo de productos finales de la glicación, la activación de la enzima nuclear poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y la reducción de la protección antioxidante (104). Además, se ha descrito que la apoptosis es otro mecanismo probable para el trastorno neuronal inducido por la hiperglucemia y la muerte celular (105).

Los efectos neuroprotectores y antihiperalgésicos del extracto de romero (100, 150 o 200 mg/kg, PO) en un modelo de rata de diabetes inducida por estreptozotocina se estudiaron durante 21 días. Se observó que el tratamiento con extracto de romero mejoró la hiperalgesia, la hiperglucemia y el déficit motor, disminuyó la activación de la caspasa-3 y la relación Bax: Bcl-2 (106). En otro estudio también se concluyó que diferentes extractos de romero y sus principales componentes fenólicos ejercen propiedades ventajosas contra la diabetes y el síndrome metabólico a través del aumento de la secreción y respuesta a la insulina, la inhibición de la generación de productos finales de la glicación avanzada, la supresión de la gluconeogénesis, las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antihiperlipidémicas. Estos magníficos efectos están sistemáticamente relacionados con la modulación enzimática, los factores de transcripción, varias vías de transducción de señales vitales y expresiones génicas importantes (107).

Si bien existen varios documentos que han examinado los efectos neuroprotectores y analgésicos de los extractos de romero en estudios con animales e investigaciones in vitro, es fundamental realizar más evaluaciones clínicas para respaldar la seguridad y la potencia de los agentes fenólicos del romero en humanos. Por lo tanto, se puede concluir que el extracto de romero posee propiedades antihiperalgésicas y neuroprotectoras.

Tabla 3. Estudios clínicos del romero y sus componentes activos sobre el dolor neuropático, el estrés y la ansiedad.

Temas	Tipo de extracto, componentes/dosis/tiempo de exposición	Puntos finales	Ref. Núm.
ratas	Extracto alcohólico; (100, 200 y 400 mg/kg); 14 días	- Las tres dosis mencionadas de extracto de romero redujeron los cambios de comportamiento neuropático en comparación con los animales CCI que recibieron el vehículo. - El extracto de romero, 400 mg/kg, redujo notablemente los niveles de Bax, caspasas escindidas 3 y 9, Iba1, TNF- α , iNOS y TLR4 en comparación con los animales CCI tratados con vehículo.	84
Ratones	Rosmanol, cirsimaritina y salvigenina; (50-200 mg/kg)	- Provocaron propiedades ansiolíticas, antinociceptivas y antidepresivas. - Se indicó que estos compuestos poseen una modulación bifásica de los receptores GABAA	95
Ratones	aceite esencial	- La inhalación de aceite esencial de romero minimizó considerablemente el tiempo de inmovilidad de los ratones y el nivel sérico de corticosterona, acompañado de un aumento del nivel de dopamina en el cerebro.	121
Ratones	Té de romero; (2% p/p); 4 semanas	- La actividad de las isoformas de la colinesterasa disminuyó en el cerebro del grupo tratado con romero.	124

diabetes.

Generalmente, el dolor tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Considerando la efectividad limitada de los medicamentos actuales, es necesario estudiar los efectos de diferentes terapias complementarias como el masaje de aromaterapia (terapia de masaje sueco con aceites esenciales herbales). Tras inhalar moléculas de aceite esencial o su absorción a través de la piel, estas moléculas estimulan el hipocampo y la amígdala e inician su impacto en la salud emocional, física y mental (108). Los efectos antinociceptivos de la aromaterapia podrían estar relacionados con los siguientes mecanismos: 1. la compleja mezcla de agentes químicos volátiles podría alcanzar los sitios de memoria de placer en el cerebro; 2. ciertos factores analgésicos presentes en los aceites esenciales podrían afectar a algunos neurotransmisores, como los receptores de serotonina, noradrenalina y dopamina en el cerebro; 3. la interacción del sentido del tacto con las neuronas sensoriales en la piel; y 4. el aumento de la tasa de absorción de aceites esenciales en el torrente sanguíneo (109). En este campo, un estudio tuvo como objetivo investigar los efectos del aceite esencial de romero en el masaje de aromaterapia sobre la calidad de vida y la gravedad del dolor neuropático en 46 pacientes con diabetes. Se reportó una reducción significativa en las puntuaciones de dolor neuropático y un aumento en la calidad de vida (110). Por lo tanto, el aceite esencial de romero podría ser utilizado con seguridad por el personal de enfermería en el ámbito clínico. Sin embargo, la experiencia y la capacitación son fundamentales para obtener resultados positivos.

Estrés y ansiedad

Los trastornos emocionales, como la ansiedad, suponen una enorme carga para la salud en todo el mundo. Diversos documentos sugieren que el estrés podría provocar la pérdida de células neuronales, atrofia y reducción del volumen de estructuras clave del cerebro. La exposición prolongada al estrés puede inducir degeneración neuronal, inflamación neuronal y microdaño cerebral (111). El estrés crónico se produce debido a los altos niveles de glucocorticoides y a la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que desencadena diversos mecanismos fisiológicos de regulación adaptativa por retroalimentación (112). Además, algunos documentos han demostrado que el estrés estimula la liberación de acetilcolina (ACh) de forma específica en ciertas regiones del cerebro (113, 114). En investigaciones previas se ha afirmado que *R. officinalis* contiene polifenoles como el ácido rosmarínico, la luteolina, el ácido carnósico y otros componentes que poseen diversos efectos sobre trastornos psiquiátricos o funciones neurológicas.

como propiedades antidepresivas y ansiolíticas y efectos neuroprotectores y cognitivos (15,115,116).

También se ha informado que el aceite esencial de romero mostró un mejor estado de ánimo y cognición en adultos sanos (43). La inhalación de aceite esencial de romero como terapia antiestrés (117, 118) y ansiolítica (117-121) tiene menos efectos secundarios (122). Los mecanismos detallados y la efectividad de este aceite esencial en la función neurológica y psicológica no se comprenden bien. En un estudio reciente, se evaluó el efecto de la inhalación de aceite esencial de romero en el mecanismo molecular que reduce el estrés in vitro utilizando células PC12 e in vivo utilizando ratones. Los resultados mostraron que la inhalación de aceite esencial de romero disminuyó el estrés al reducir el nivel sérico de corticosterona y aumentó el nivel de dopamina cerebral in vivo. Por lo tanto, este aceite esencial podría modular las actividades del sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). Además, se ha informado que el aceite esencial de romero regula la actividad de los neurotransmisores cerebrales y demuestra un efecto neurofisiológico relacionado con la síntesis y liberación de acetilcolina, además de inducir la diferenciación neuronal en ratones (123).

Además, se ha afirmado que *R. officinalis* L. activa la actividad colinérgica (actividad de AChE) en las células PC12 mediante la fosforilación de ERK1/2 (124). Sería útil realizar más investigaciones para examinar la validez de estos resultados en ensayos clínicos. Los resultados también refuerzan la idea de que el aceite esencial de romero tiene propiedades potenciales para ser utilizado como un tratamiento alternativo seguro para los trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés.

El análisis por cromatografía líquida-espectrometría de masas del té de romero mostró la presencia de 16 compuestos clasificados en las categorías de flavonoides, diterpenos y derivados hidroxycinámicos; se demostró que el ácido rosmarínico fue el principal compuesto bioactivo de la infusión, seguido de un derivado del ácido cafeico y el 7-O-glucuronido de luteolina. El ácido rosmarínico también fue el componente principal del extracto hidrosoluble de hoja de romero en el estudio de del Bano et al. 2003, pero solo se encontró en cantidades traza en los extractos de metanol y acetona (125). La prescripción de té de romero (2 % p/p) emplea propiedades ansiolíticas y antidepresivas en ratones e inhibe la actividad de la colinesterasa; sus principales fitoquímicos podrían afectar de forma similar a los inhibidores (126) (Tabla 3). Un estudio in vivo mostró que cuando se administró ácido rosmarínico por vía intraperitoneal a

En ratones machos adultos, redujo significativamente el tiempo de inmovilidad durante la prueba de natación forzada (127). El ácido cafeico también demostró efectos antidepressivos. Además, se observó una acción ansiolítica dependiente de la dosis del ácido rosmarínico (1, 2, 4 u 8 mg/kg) cuando se administró intraperitonealmente a ratones machos adultos (128). El romero (500 mg, dos veces al día, durante un mes), como hierba tradicional, podría usarse para mejorar la memoria prospectiva y retrospectiva, reducir la ansiedad y la depresión, y promover la calidad del sueño en estudiantes universitarios (129). Los extractos herbales son mezclas químicamente complejas que contienen varios compuestos con múltiples objetivos y mecanismos potenciales. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para explicar los mecanismos involucrados, aunque los efectos conductuales se han demostrado definitivamente en varios estudios.

enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Los síntomas clínicos de la EP se caracterizan por una combinación de bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural (130). El cerebro en la EP es más susceptible al daño oxidativo debido a su riqueza en ácidos grasos poliinsaturados y a su alta utilización de oxígeno. Estudios recientes han sugerido que el estrés oxidativo está implicado en la muerte celular neuronal dopaminérgica en la EP (131). En la neurotoxicidad inducida por rotenona en cultivos de células dopaminérgicas, el carnosol aumentó significativamente la cantidad de tirosina hidroxilasa, una enzima cuya regulación negativa se observa en la enfermedad de Parkinson (132).

El ácido carnósico protegió contra la neurotoxicidad inducida por 6-hidroxidopamina en un modelo de rata con enfermedad de Parkinson, probablemente atribuible a sus propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Estos datos podrían ayudar a identificar los posibles mecanismos del romero en la neuroprotección de la EP (133).

El ácido carnósico tenía potencial neuroprotector tanto in vivo como in vitro. Protegía contra la neurotoxicidad inducida por 6-hidroxidopamina al inducir enzimas antioxidantes e inhibir la apoptosis celular. Por lo tanto, el ácido carnósico podría ser un potente candidato para la protección contra la neurodegeneración en la EP.

Conclusión

La presente revisión demuestra que los principales usos etnofarmacológicos del romero (antiespasmódico, analgésico, antiinflamatorio, ansiolítico y potenciador de la memoria) han sido validados mediante investigaciones neurofarmacológicas. Tras revisar la literatura previa, se concluye que los componentes más importantes del romero con actividad medicinal y farmacológica son el ácido rosmarínico, el ácido carnósico y el aceite esencial. Estos compuestos pueden constituir prometedores medicamentos naturales para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso, como la ansiedad, la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson y el síndrome de abstinencia.

Cabe mencionar también que los estudios sobre medicinas herbales deben tomarse más en cuenta, ya que la seguridad y eficacia de muchas de ellas aún no están claras. Asimismo, es fundamental realizar ensayos clínicos fiables adicionales para evaluar la seguridad y eficacia de los diferentes componentes del romero en el tratamiento de diferentes enfermedades.

Trastornos del sistema nervioso. Además, es necesario examinar los probables mecanismos de acción y las posibles propiedades antagónicas y sinérgicas de las mezclas multicomponentes de romero mediante la integración de métodos fisiológicos, farmacológicos, de biodisponibilidad y farmacocinéticos. Se debe evitar el uso prolongado y en dosis altas de formulaciones tradicionales de romero y sus principios activos hasta que se disponga de investigaciones de toxicidad más exhaustivas.

Los nuevos hallazgos pueden ampliar la importancia terapéutica actual del romero y desarrollar su uso futuro en la medicina moderna.

Reconocimiento

No.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Referencias

- Knupp K, Parsons J. Trastornos del sistema nervioso. En: Feldman HM, editor. *Pediatría del desarrollo y la conducta*. 4.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2009. págs. 213-223.
- Li JW, Vederas JC. Descubrimiento de fármacos y productos naturales: ¿Fin de una era o una frontera infinita? *Science* 2009; 325:161-165.
- Boyd A, Bleakley C, Gill C, McDonough S, Hurley DA, Bell P, McVeigh JG, Hannon-Fletcher M. Productos o preparaciones medicinales a base de hierbas para el dolor neuropático y la fibromialgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD010528.
- Garg G, Adams JD. Tratamiento del dolor neuropático con plantas medicinales. *Chin J Integr Med* 2012; 18:565-570.
- Duke JA. *Manual de Hierbas Medicinales*. CRC Press, Florida. 2000. Págs. 630-632.
- Heinrich M, Kufer J, Leonti M, Pardo-de-Santayana M. 2006. *Etnobotánica y etnofarmacología: vínculos interdisciplinarios con las ciencias históricas*. *J Ethnopharmacol* 2006; 107:157-160.
- Al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Farmacología del romero (*Rosmarinus officinalis* Linn.) y sus potenciales terapéuticos. *Indian J Exp Biol* 1999; 37:124-130.
- Beninca JP, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, Frode TS. Análisis de las propiedades antiinflamatorias de *Rosmarinus officinalis* L. en ratones. *Food Chem* 2011; 124:468-475.
- Kayashima T, Matsubara K. Efecto antiangiogénico del ácido carnósico y el carnosol, compuestos neuroprotectores en hojas de romero. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012; 76:115-119.
- Bakirel T, Bakirel U, Keles OU, Ulgen SG, Yardibi H. Evaluación in vivo de las actividades antidiabéticas y antioxidantes del romero (*Rosmarinus officinalis*) en conejos diabéticos a la aloxana. *J Ethnopharmacol* 2008; 116:64-73.
- González-Trujano ME, Peña EI, Martínez AL, Moreno J, Guevara-Fefer P, Deciga-Campos M, et al. Evaluación del efecto antinociceptivo de *Rosmarinus officinalis* L. mediante tres modelos experimentales diferentes en roedores. *J Ethnopharmacol* 2007; 111:476-482.
- Hou CW, Lin YT, Chen YL, Wang YH, Chou JL, Ping LY, et al. Efectos neuroprotectores del ácido carnósico en células neuronales bajo estrés isquémico e hipóxico. *Nutr Neurosci* 2012; 15:257-263.
- Hosseinzadeh H, Karimi G, Noubakht M. Efectos del aceite esencial de partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. sobre la memoria intacta y los déficits de aprendizaje inducidos por escopolamina en ratas que realizan la prueba del laberinto acuático de Morris. *AJMP* 2004; 4:51-57.
- Machado DG, Bettio LEB, Cunha MP, Capra JC, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, et al. Efecto antidepressivo de la

- Extracto de *Rosmarinus officinalis* en ratones: afectación del sistema monoaminérgico. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:642-650.
15. Sasaki K, El Omri A, Kondo S, Han J, Isoda H. Los polifenoles de *Rosmarinus officinalis* producen un efecto similar al antidepressivo a través de la modulación de las funciones monoaminérgicas y colinérgicas. *Behav Brain Res* 2013;238:86-94.
 16. El-Naggar SA, Abdel-Farid IB, Germoush MO, Elgebaly HA, Alm-Eldeen AA. Eficacia del extracto de hojas de *Rosmarinus officinalis* contra la hepatotoxicidad inducida por ciclofosfamida. *Pharm Biol* 2016; 1:1-10.
 17. Aguilar F, Autrup H, Barlow S, Castle L, Crebelli R, Dekrant W, et al. Uso de extractos de romero como aditivo alimentario. Dictamen científico del panel sobre aditivos alimentarios, aromas, coadyuvantes tecnológicos y materiales en contacto con alimentos. *EFSA J* 2008; 721:1-29.
 18. Tal Friedman ND. El efecto del ácido rosmarínico sobre sistemas inmunológicos y neurológicos: una revisión científica básica y clínica. *JRM* 2015; 4:50-60.
 19. Wang QL, Li H, Li XX, Cui CY, Wang R, Yu NX, et al. Estudios de toxicidad oral aguda y de 30 días del ácido carnósico administrado. *Química alimentaria tóxica* 2012; 50:4348-4355.
 20. Okamura N, Haraguchi H, Hashimoto K, Yagi A. Flavonoides en las hojas de *Rosmarinus officinalis*. *Fitoquímica* 1994 a; 37:1463-1466.
 21. Zeng HH, Tu PF, Zhou K, Wang H, Wang BH, Lu JF. Propiedades antioxidantes de los diterpenos fenólicos de *Rosmarinus officinalis*. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22:1094-1098.
 22. Hosseinzadeh H, Nourbakhsh M. Efecto del extracto de partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. en el síndrome de abstinencia a la morfina en ratones. *Phytother Res* 2003; 17:938-941.
 23. Okamura N, Fujimoto Y, Kuwabara S, Yagi A. Determinación por cromatografía líquida de alta resolución de ácido carnósico y carnosol en *Rosmarinus officinalis* y *Salvia officinalis*. *J Chromatogr A* 1994 b; 679:381-386.
 24. Borrás-Linares I, Stojanovic Z, Quirantes-Pine R, Arraez-Roman D, Svarc-Gajic J, Fernández-Gutiérrez A, et al. Hojas de *Rosmarinus officinalis* como fuente natural de compuestos bioactivos. *Int J Mol Sci* 2014; 15:20585-20606.
 25. Jayanthi G, Subramanian S. El ácido rosmarínico, un polifenol, mejora la hiperglucemia al regular las enzimas clave del metabolismo de los carbohidratos en una dieta rica en grasas: diabetes mellitus experimental inducida por STZ. *Biomed Prev Nutr* 2014; 4:431-437.
 26. Lipina C, Hundal HS. El ácido carnósico estimula la captación de glucosa en las células del músculo esquelético mediante el eje de señalización PME-1/PP2A/PKB. *Cell Signal* 2014; 26:2343-2349.
 27. Birtic S, Dussort P, Pierre FX, Bily AC, Roller M. Ácido carnósico. *Fitoquímica* 2015; 115: 9-19.
 28. Sedighi R, Zhao Y, Yerke A, Sang S. Propiedades preventivas y protectoras del romero (*Rosmarinus officinalis* L.) en la obesidad y la diabetes mellitus de los trastornos metabólicos: una breve revisión. *Curr Opin Food Sci* 2015; 2:58-70.
 29. Lepine JP, Briley M. La creciente carga de la depresión. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:3-7.
 30. Nemeroff C. Avances recientes en la neurobiología de la depresión. *Psychopharmacol Bull.* 2001; 36:6-23.
 31. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Efecto del tratamiento sobre los niveles séricos de factor neurotrófico cerebral en pacientes con depresión. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:381-386.
 32. Peng GJ, Tian JS, Gao XX, Zhou YZ, Qin XM. Investigación sobre el mecanismo patológico y el mecanismo de tratamiento farmacológico de la depresión. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13:514-523.
 33. Machado DG, Cunha MP, Neis VB, Balen GO, Colla AR, Grando J, et al. El extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus officinalis* L., similar a la fluoxetina, revierte el comportamiento depresivo sin alterar el déficit de aprendizaje en ratones bulbectomizados olfativos. *J Ethnopharmacol* 2012 a; 143:158-169.
 34. Machado DG, Neis VB, Balen GO, Colla A, Cunha MP, Dalmarco JB, et al. Efecto antidepressivo del ácido ursólico aislado de *Rosmarinus officinalis* L. en ratones: evidencia de la participación del sistema dopaminérgico. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 b; 103:204-211.
 35. Machado DG, Cunha MP, Neis VB, Balen GO, Colla A, Bettio LE, et al. Efectos antidepressivos de fracciones, aceite esencial, carnosol y ácido betulínico aislados de *Rosmarinus officinalis*. *L. Química alimentaria* 2013;136:999-1005.
 36. Fallarini S, Miglio G, Paoletti T, Minassi A, Amoruso A, Bardelli C, et al. La clovamida y el ácido rosmarínico inducen efectos neuroprotectores en modelos in vitro de muerte neuronal. *Br J Pharmacol* 2009;157:1072-1084.
 37. Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford BC. Estrés oxidativo y envejecimiento cerebral: el cerebro de la teoría a la prevención. En *Envejecimiento cerebral: modelos, métodos y mecanismos* [DR Riddle, editor]. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.
 38. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer. *Bioquímica Biophys Acta* 2014;1842:1240-1247.
 39. Farr SA, Niehoff ML, Ceddia MA, Herrlinger KA, Lewis BJ, Feng S, et al. Efecto de extractos botánicos con ácido carnósico o ácido rosmarínico sobre el aprendizaje y la memoria en ratones SAMP8. *Physiol Behav* 2016; 15:328-338.
 40. Polgar L. La familia de las proil oligopeptidasas. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59:349-362.
 41. Park DH, Park SJ, Kim JM, Jung WY, Ryu JH. La administración subcrónica de ácido rosmarínico, un inhibidor natural de la proil oligopeptidasa, mejora el rendimiento cognitivo. *Fitoterapia* 2010; 81:644-648.
 42. Song H, Xu L, Zhang R, Cao Z, Zhang H, Yang L, et al. El extracto de romero mejora los déficits cognitivos en un modelo de rata con traumatismo craneoencefálico leve y repetitivo, asociado con la reducción de la astrocitosis y la degeneración neuronal en el hipocampo. *Neurosci Lett* 2016; 27:95-101.
 43. Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P. Los aromas de los aceites esenciales de romero y lavanda afectan de forma diferente la cognición y el estado de ánimo en adultos sanos. *Int J Neurosci* 2003; 113:15-38.
 44. McCaffrey R, Thomas DJ, Kinzelman AO. Efectos de los aceites esenciales de lavanda y romero en la ansiedad ante exámenes en estudiantes de posgrado de enfermería. *Holist Nurs Pract* 2009; 23:88-93.
 45. Pengelly A, Snow J, Mills SY, Scholey A, Wesnes K, Butler LR. Estudio a corto plazo sobre los efectos del romero en la función cognitiva en una población de edad avanzada. *J Med Food* 2012; 15:10-17.
 46. Balu DT, Lucki I. Neurogénesis hipocámpal adulta: regulación, implicaciones funcionales y contribución a la patología. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33:232-252.
 47. Candelario-Jalil E, Mhadu NH, Al-Dalain SM, Martinez G, Leon OS. Evolución temporal del daño oxidativo en diferentes regiones cerebrales tras isquemia cerebral transitoria en jerbos. *Neurosci Res* 2001;41:233-241.
 48. Evans WJ. Vitamina E, vitamina C y ejercicio. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:647s-652s.
 49. Rasoolijazi H, Mehdizadeh M, Soleimani M, Nikbakhte F, Eslami Farsani M, Ababzadeh S. Efecto del extracto de romero en la memoria espacial, el aprendizaje y la actividad de las enzimas antioxidantes en el hipocampo de ratas de mediana edad. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29:225-235.
 50. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Bases físicas de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer: la pérdida de sinapsis es el principal correlato del deterioro cognitivo. *Ann Neurol* 1991; 30:572-580.
 51. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA, et al. Oxidación excesiva de proteínas cerebrales y enzimas

- Disfunción en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10540-10543.
52. Cho DH, Nakamura T, Fang J, Cieplak P, Godzik A, Gu Z, Lipton SA. La S-nitrosilación de Drp1 media la fisión mitocondrial relacionada con beta-amiloide y la lesión neuronal. *Science* 2009; 324:102-105.
53. Satoh T, McKercher SR, Lipton SA. Acciones antioxidantes de fármacos proelectrófilos mediadas por Nrf2/ARE. *Free Radic Biol Med* 2013; 65:645-657.
54. Zhang D, Lee B, Nutter A, Song P, Dolatabadi N, Parker J, et al. Protección contra la lesión cerebral inducida por cianuro mediante el ácido carnósico, activador transcripcional de Nrf2. *J Neurochem* 2015; 133:898-908.
55. Lipton SA, Rezaie T, Nutter A, Lopez KM, Parker J, Kosaka K, et al. Ventaja terapéutica de los fármacos proelectrófilos para activar la vía Nrf2/ARE en modelos de enfermedad de Alzheimer. *Muerte Celular Dis* 2016;7:e2499.
56. Kwon SH, Lee HK, Kim JA, Hong SI, Kim HC, Jo TH, et al. Efectos neuroprotectores del ácido clorogénico sobre la amnesia inducida por escopolamina mediante actividades antiacetilcolinesterasa y antioxidantes en ratones. *Eur J Pharmacol* 2010; 649:210-217.
57. Francis PT, Palmer AM, Snape M. La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer: una revisión del progreso. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:137-147.
58. Darvesh S, Hopkins D, Geula C. Neurobiología de la butirilcolinesterasa. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:131-138.
59. Ciro A, Park J, Burkhard G, Yan N, Geula C. Diferenciación bioquímica de las colinesterasas de la corteza normal y de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9:138-143.
60. Ozarowski M, Mikolajczak PL, Bogacz A, Gryszczynska A, Kujawska M, Jodynis-Liebert J, et al. *Rosmarinus officinalis* El extracto de hoja de L. mejora el deterioro de la memoria y afecta la actividad de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa en el cerebro de ratas. *Fitoterapia* 2013; 91:261-271.
61. Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Efecto de la aromaterapia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Psicogeriatría* 2009; 9:173-179.
62. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsia refractaria: mecanismos y soluciones. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:397-406.
63. Lewerenz J, Maher P. Toxicidad crónica del glutamato en enfermedades neurodegenerativas: ¿Cuál es la evidencia? *Front Neurosci* 2015; 16:9:469.
64. Ribeiro FM, Vieira LB, Pires RG, Olmo RP, Ferguson SS. Receptores metabotrópicos de glutamato y enfermedades neurodegenerativas. *Pharmacol Res* 2017; 115:179-191.
65. Wang Q, Yu S, Simonyi A, Sun GY, Sun AY. Excitotoxicidad mediada por ácido kaínico como modelo de neurodegeneración. *Mol Neurobiol* 2005; 31:3-16.
66. Doolaee EH, Vossen E, Raes K, De Meulenaer B, Verhé R, Paelinck H, et al. Efecto de la dosis de extracto de romero sobre la oxidación lipídica, la estabilidad del color y la concentración de antioxidantes en patés de hígado con niveles reducidos de nitrato. *Meat Sci* 2012; 90:925-931.
67. Naderali E, Nikbakht F, Ofogh SN, Rasoolijazi H. El papel del extracto de romero en la degeneración de neuronas hipocámpicas inducida por ácido kaínico en ratas: Un enfoque conductual e histoquímico. *J Integr Neurosci* 2018; 17:31-43.
68. Ermak G, Davies KJ. Calcio y estrés oxidativo: de la señalización celular a la muerte celular. *Mol Immunol* 2002; 38:713-721.
69. Chan SL, Liu D, Kyriazis GA, Bagsiyao P, Ouyang X, Mattson MP. La proteína desacopladora mitocondrial 4 regula la homeostasis del calcio y la sensibilidad a la apoptosis inducida por la depleción de depósitos en células neuronales. *J Biol Chem* 2006; 281:37391-37403.
70. Pérez-Reyes E. Fisiología molecular de los canales de calcio de tipo T activados por bajo voltaje. *Physiol Rev* 2003; 83:117-161.
71. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. *Unión Internacional de Farmacología*. XLVII. Nomenclatura y relaciones estructura-función de los canales de sodio dependientes de voltaje. *Pharmacol Rev* 2005; 57:397-409.
72. El Alaoui C, Chemin J, Fechtali T, Lory P. Modulación de los canales de Ca²⁺ de tipo T mediante extractos de lavanda y romero. *PLoS One* 2017; 12:e0186864.
73. Ali R, Chiamwongpaet S, Mravcık V, Poznyak V, Uchtenhagen A. Estudio colaborativo de la OMS sobre la terapia de sustitución de la dependencia de opioides y el VIH/SIDA; 2005.
74. Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. *Sinopsis de psiquiatría de Kaplan y Sadock: ciencias del comportamiento/psiquiatría clínica*. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
75. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Shahsavand S. Efecto del extracto y fracciones de partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. sobre el síndrome de abstinencia a la morfina en ratones. *J Med Plants* 2006; 4:27-35.
76. Solhi H, Salehi B, Alimoradian A, Pazouki S, Taghizadeh M, Saleh AM, et al. Efectos beneficiosos del *Rosmarinus Officinalis* para el tratamiento del síndrome de abstinencia del opio durante programas de tratamiento de adicciones: Un ensayo clínico. *Addict Health* 2013; 5:90-94.
77. Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A, Cherrah Y. Actividad psicoestimulante de los aceites esenciales de *Rosmarinus officinalis*. *J Nat Prod* 2012; 5:83-92.
78. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Redefinición del dolor neuropático y un sistema de clasificación para fines clínicos y de investigación. *Neurología* 2008; 70:1630-1635.
79. Sacerdote P, Franchi S, Moretti S, Castellì M, Procacci P, Magnaghi V, et al. La modulación de citocinas es necesaria para el tratamiento eficaz del dolor neuropático experimental. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8:202-211.
80. Valsecchi AE, Franchi S, Panerai AE, Rossi A, Sacerdote P, Colleoni M. La isoflavona de soja genisteína revierte el dolor neuropático oxidativo e inflamatorio, así como los déficits neurotróficos y vasculares en un modelo murino con diabetes. *Eur J Pharmacol* 2011; 650:694-702.
81. Gao YJ, Ji RR. Focalización de la señalización de los astrocitos para el dolor crónico. *Neuroterapéutica* 2010; 7:482-493.
82. Hingtgen CM, Waite KJ, Vasko MR. Las prostaglandinas facilitan la liberación de péptidos de las neuronas sensoriales de rata al activar la cascada de transducción del monofosfato cíclico de adenosina 3' 5'. *J Neurosci* 1995; 15:5411-5419.
83. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Metaloproteinasas de matriz y regulación de la remodelación tisular. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:221-233.
84. Ji RR, Xu ZZ, Wang X, Lo EH. Regulación del dolor neuropático por metaloproteasas de matriz. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30:336-340.
85. Emami F, Ali-Beig H, Farahbakhsh S, Mojabi N, Rastegar-Moghadam B, Arbaban S, et al. El extracto hidroalcohólico de romero (*Rosmarinus officinalis* L.) y su componente carnosol inhiben el dolor y la inflamación inducidos por formalina en ratones. *Pak J Biol Sci* 2013; 16:309-316.
86. Martínez AL, González-Trujano ME, Chávez M, Pellicer F. Eficacia antinociceptiva de los triterpenos del romero en la nocicepción visceral. *J Ethnopharmacol* 2012; 142:28-34.
87. Ghasemzadeh MR, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh H. Efecto del extracto alcohólico de partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. sobre el dolor, la inflamación y la apoptosis inducidos por el modelo de lesión por constricción crónica (CCI) de dolor neuropático en ratas. *J Ethnopharmacol* 2016; 24:117-130.
88. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Maresca M, Cravotto G, Bellumori M, Innocenti M, et al. Efectos antineuropáticos de la fracción terpenoide de *Rosmarinus officinalis* L.: relevancia de los receptores nicotínicos. *Representante de ciencia* 2016; 7:6:34832.
89. Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, Ferraraccio F, Palazzo

- E, Luongo L, Rossi F, et al. Rol de las especies reactivas de oxígeno y los genes apoptóticos de la médula espinal en el desarrollo del dolor neuropático. *Pharmacol Res* 2007; 55:158-166.
90. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. La lesión de nervios periféricos desencadena la brotación central de aferentes mielinizados. *Naturaleza* 1992;355:75-78.
91. Milligan ED, Watkins LR. Funciones patológicas y protectoras de la glía en el dolor crónico. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:23-36.
92. Ghasemzadeh Rahbardar M, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh H. Efectos antiinflamatorios del extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. y del ácido rosmarínico en un modelo de dolor neuropático en ratas. *Biomed Pharmacother* 2017; 86:441-449.
93. Rahbardar MG, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh H. El ácido rosmarínico atenúa el dolor, tanto en desarrollo como preexistente, en un modelo de rata con dolor neuropático: Evidencia de efectos antioxidantes y antiinflamatorios. *Fitomedicina* 2018; 1:59-67.
94. Raskovic A, Milanovic I, Pavlovic N, Milijasevic B, Ubavic M, Mikov M. Efectos analgésicos del aceite esencial de romero y sus interacciones con codeína y paracetamol en ratones. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19:165-172.
95. Takaki I, Bersani-Amado LE, Vendruscolo A, Sartoretto SM, Diniz SP, Bersani-Amado CA, et al. Efectos antiinflamatorios y antinociceptivos del aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* L. en modelos animales experimentales. *J Med Alimentos* 2008; 11:741-746.
96. Akbari J, Saeedi M, Farzin D, Morteza-Semnani K, Esmaili Z. Efecto potenciador de la absorción transdérmica del aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* sobre la absorción percutánea de diclofenaco sódico a partir de gel tópico. *Pharm Biol* 2015; 53:1442-1447.
97. Abdelhalim A, Karim N, Chebib M, Aburjai T, Khan I, Johnston GA, et al. Actividades antidepressivas, ansiolíticas y antinociceptivas de los componentes de *Rosmarinus Officinalis*. *J Pharm Pharm Ciencias* 2015; 18:448-459.
98. Masajit Zagajewska A, Pietrasik P, Krawczyk J, Krakowska M, Jarzebski T, Pietrasiewicz B, et al. Prevalencia similar pero características diferentes del dolor en receptores de trasplante de riñón y pacientes en hemodiálisis crónica. *Trasplante Clin* 2011; 25:E144-151.
99. Gamondi C, Galli N, Schonholzer C, Marone C, Zwahlen H, Gabutti L, et al. Frecuencia y gravedad del dolor y la angustia sintomática en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis. *Swiss Med Wkly* 2013; 22:143:w13750.
100. Davison SN, Jhangri GS. Impacto del dolor y la carga sintomática en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes en hemodiálisis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39:477-485.
101. Keshavarzian S, Shahgholian N. Comparación del efecto de la aplicación tópica de romero y mentol para el dolor musculoesquelético en pacientes en hemodiálisis. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2017; 22:436-441.
102. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Neuropatía diabética: mecanismos para su manejo. *Pharmacol Ther* 2008; 120:1-34.
103. Shima T, Jesmin S, Matsui T, Soya M, Soya H. Efectos diferenciales de la diabetes tipo 2 sobre el glucometabolismo cerebral en ratas: enfoque en el transportador de glucógeno y monocarboxilato 2. *J Physiol Sci* 2018; 68:69-75.
104. Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moisés FP, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG. El papel del estrés oxidativo, la función mitocondrial y la autofagia en la polineuropatía diabética. *J Diabetes Res* 2017; 1:1-15.
105. Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, Mahendru P, Olzmann JA, Mentzer A, et al. Estrés oxidativo inducido por niveles altos de glucosa y disfunción mitocondrial en neuronas. *FASEB J* 2002; 16:1738-1748.
106. Rasouljan B, Hajjalizadeh Z, Esmaeili-Mahani S, Rashidipour M, Fatemi I, Kaeidi A. Neuroprotector y Efectos antinociceptivos del extracto de romero (*Rosmarinus officinalis* L.) en ratas con neuropatía diabética dolorosa. *J Physiol Sci* 2018; 12:1-8.
107. Hassani FV, Shirani K, Hosseinzadeh H. Romero (*Rosmarinus officinalis*) como posible planta terapéutica para el síndrome metabólico: una revisión. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2016; 389:931-949.
108. da Silveira e Sá R. Cáncer y aromaterapia: Una perspectiva sobre cómo el uso de aceites esenciales se aplica a los cuidados paliativos. En: de Sousa D. (eds.) *Aceites Esenciales Bioactivos y Cáncer*. Springer, Cham. 2015, págs. 251-266.
109. Buckle J. *Aromaterapia clínica: Aceites esenciales en la práctica*. 3.ª ed. St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences; 2016. págs. 15-36.
110. Gok Metin Z, Arkan Donmez A, Izgu N, Ozdemir L, Arslan IE. Masaje con aromaterapia para el dolor neuropático y la calidad de vida en pacientes diabéticos. *J Nurs Scholarsh* 2017; 49:379-388.
111. Chovatiya R, Medzhitov R. Estrés, inflamación y defensa de la homeostasis. *Mol Cell* 2014; 54:281-288.
112. Uchoa ET, Aguilera G, Herman JP, Fiedler JL, Deak T, de Sousa MB. Aspectos novedosos de las acciones de los glucocorticoides. *J Neuroendocrinol* 2014; 26:557-572.
113. Mark GP, Rada PV, Shors TJ. El estrés inevitable aumenta la acetilcolina extracelular en el hipocampo y la corteza prefrontal de ratas, pero no en el núcleo accumbens ni la amígdala. *Neurociencia* 1996; 74:767-774.
114. Kaufer D, Friedman A, Seidman S, Soreq H. El estrés agudo facilita cambios duraderos en la expresión de genes colinérgicos. *Naturaleza* 1998;393:373-377.
115. Akrouf A, Mighri H, Krid M, Thabet F, Turki H, El-Jani H, et al. Composición química y actividad antioxidante de extractos acuosos de algunas plantas medicinales silvestres en el sur de Túnez. *LSMR* 2012; 2:1-4.
116. Kondo S, mri AL, Han J, Isoda H. Efectos antidepressivos del ácido rosmarínico mediante la modulación de la fosfatasa-1 de la proteína quinasa activada por mitógenos y del factor neurotrófico derivado del cerebro. *J Funct Foods* 2015; 14:758-766.
117. Komiya M, Takeuchi T, Harada E. El vapor de aceite de limón produce un efecto antiestrés al modular la actividad de 5-HT y DA en ratones. *Behav Brain Res* 2006; 172:240-249.
118. Takahashi M, Yoshino A, Yamanaka A, Asanuma C, Satou T, Hayashi S, et al. Efectos de la inhalación de aceite esencial de lavanda en animales sometidos a estrés: cambios en el comportamiento relacionado con la ansiedad y niveles de expresión de ARNm y proteínas seleccionados. *Nat Prod Commun* 2012; 7:1539-1544.
119. Shaw D, Annett JM, Doherty B, Leslie JC. Efectos ansiolíticos de la inhalación de aceite de lavanda sobre el comportamiento en campo abierto en ratas. *Fitomedicina* 2007; 14:613-620.
120. Galdino PM, Nascimento MVM, Florentino IF, Campos Lino R, Fajemiroy JO, Abdallah Chaibub B, et al. El efecto ansiolítico de un aceite esencial derivado de a. San Hil. hojas y Su componente principal, el β -cariofileno, en ratones machos. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 38:276-284.
121. Sileniek LB, Koch E, Higgins GA. El silexán, un aceite esencial de las flores de *Lavandula angustifolia*, no se reconoce como similar a las benzodiazepinas en ratas entrenadas para discriminar una señal de diazepam. *Fitomedicina* 2013; 20:172-177.
122. Buchbauer G, Jirovetz L, Jäger W, Dietrich H, Plank C, Karamat E. Aromaterapia: evidencia de los efectos sedantes del aceite esencial de lavanda tras su inhalación. *Z Naturforsch CJ Biosci* 1991; 46:1067-1072.
123. Villareal MO, Ikeya A, Sasaki K, Arfa AB, Neffati M, Isoda H. Efectos antiestrés y de inducción de la diferenciación celular neuronal de aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* L. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 549.
124. Omri AL, Han J, Yamada P, Kawada K, Abdrabbah MB, Isoda H. Los polifenoles de *Rosmarinus officinalis* activan actividades colinérgicas en células PC12 a través de la fosforilación de ERK1/2. *J*

Etnofarmacol 2010; 131:451-458

125. del Bano MJ, Lorente J, Castillo J, Benavente-García O, del Río JA, Ortuño A, et al. Distribución de diterpenos fenólicos, flavonas y ácido rosmarínico durante el desarrollo de hojas, flores, tallos y raíces de *Rosmarinus officinalis*. Actividad antioxidante. J Agric Food Chem 2003; 51:4247-4253.

126. Ferlemi AV, Katsikoudi A, Kontogianni VG, Kellici TF, Iatrou G, Lamari FN, et al. El consumo de té de romero produce un comportamiento ansiolítico y antidepresivo en ratones machos adultos e inhibe toda la colinesterasa hepática y del área cerebral.

actividad; investigación fitoquímica y estudios in silico.

Interacción química y biológica 2015; 237:47-57.

127. Takeda H, Tsuji M, Miyamoto J, Matsumiya T. El ácido rosmarínico y el ácido cafeico reducen la conducta defensiva de congelación en ratones expuestos al estrés por miedo condicionado. Psychopharmacology (Berl) 2002; 64:233-235.

128. Pereira P, Tysca D, Oliveira P, da Silva Brum LF, Picada JN, Ardenghi P. Aspectos neuroconductuales y genotóxicos del ácido rosmarínico. Pharmacol Res 2005; 52:199-203.

129. Nematollahi P, Mehrabani M, Karami-Mohajeri S, Dabaghzadeh F. Efectos de *Rosmarinus officinalis* L. sobre la memoria

Rendimiento, ansiedad, depresión y calidad del sueño en estudiantes universitarios: Un ensayo clínico aleatorizado. Complement Ther Clin Pract 2018; 30:24-28.

130. Hwang O. Papel del estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson. Exp Neurobiol 2013;22:11-17.

131. Ham A, Kim DW, Kim KH, Lee SJ, Oh KB, Shin J, et al.

La reynosina protege contra la toxicidad neuronal en células SH-SY5Y inducidas por dopamina y ratas con lesión de 6-hidroxi-dopamina como modelos de enfermedad de Parkinson: regulación positiva recíproca de E6-AP y regulación negativa de alfa-sinucleína. Brain Res 2013; 1524:54-61.

132. Kim SJ, Kim JS, Cho HS, Lee HJ, Kim SY, Kim S, et al.

Carnosol, un componente del romero (*Rosmarinus officinalis* L.) protege las células neuronales dopaminérgicas de la sustancia negra. Neuroreport 2006; 17:1729-1733.

133. Wu CR, Tsai CW, Chang SW, Lin CY, Huang LC, Tsai CW.

El ácido carnósico protege contra la neurotoxicidad inducida por 6-hidroxi-dopamina en el modelo in vivo e in vitro de la enfermedad de Parkinson: participación de la inducción de enzimas antioxidantes.

Interacción química y biológica 2015;225:40-46.