

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROFARMACOLOGÍA

**SINERGIA ANTINOCICEPTIVA ENTRE PARACETAMOL Y
PIROXICAM EN DOLOR AGUDO VISCERAL EXPERIMENTAL**

ALFREDO TOLEDO GONZALEZ

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL
PROF. DR. HUGO MIRANDA G.

TUTOR ASOCIADO
PROF. DR. GIANNI PINARDI T.

SANTIAGO-CHILE
2006

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
HIPÓTESIS	31
OBJETIVOS	31
Objetivo general	31
Objetivo específico	31
MATERIALES Y MÉTODO	32
Animales y administración de fármacos	32
Método de las contorsiones o writhing test	34
Drogas	37
Análisis isobolográfico	37
Análisis estadístico	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	46
CONCLUSIONES	49
RESUMEN	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

INTRODUCCIÓN

El dolor es el sistema más primitivo de alarma frente a injurias que pudiesen comprometer la integridad del ámbito corporal. Ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño” (1). El término potencial indica que su mantención, implicará daño tisular. En los animales sólo puede ser observado, pues no existe método alguno que permita cuantificar las sensaciones percibidas por ellos. El dolor es una experiencia sensorial compleja debido a que es más bien una sensación aprendida a través de la experiencia personal; tiene múltiples causas, diversas características anatómicas y fisiopatológicas, y variadas interrelaciones con aspectos psicológicos y culturales (2).

MARCO TEÓRICO

CLASIFICACION DEL DOLOR.

Los tipos de dolor pueden clasificarse en:

1. Según su origen anatómico en:

1.1 Dolor nociceptivo somático: es aquel dolor que aparece luego que una noxa está afectando tejido vivo, ya sea piel, músculo, tejido conectivo, etc.

1.2 Dolor nociceptivo visceral: usualmente es denominado dolor profundo y se inicia en las vísceras, cavidades serosas y articulaciones.

1.3 Dolor neurogénico: tiene su origen en el sistema nervioso periférico (SNP) o en el sistema nervioso central (SNC). Estos dolores tienen la característica de ser espontáneos. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico.

2. Según sus características clínicas:

2.1 Dolor agudo: es aquel que incluye el tiempo necesario para que los tejidos sanen, constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los mecanismos de reparación. Su curso temporal es propio de la lesión que lo originó y puede presentarse con respuestas neurovegetativas como taquicardia, aumento de presión arterial, sudoración, palidez, cambios en el diámetro pupilar, estados nauseosos, llegando incluso a producir vómitos. Este dolor puede ser ocasional o previsible. *Dolor agudo ocasional*, aparece en forma espontánea y su duración es por lo general de algunas horas, como por ejemplo cefalea tensional. *Dolor agudo previsible*, puede establecerse con relativa seguridad el período que va a constituir un problema clínico, como por ejemplo dolores post operatorios, dismenorrea, extracción de terceros molares, etc. (3,4). También se puede subdividir el dolor, si es continuo o recurrente. El continuo, permanece estable en una cierta intensidad. En cambio el dolor agudo, recurrentemente experimenta períodos de alivio y períodos más intensos (1).

2.2 Dolor crónico: es el que se mantiene por un periodo mayor de tiempo después de la lesión que lo originó. Carece de propiedades fisiológicas reparadoras y es un síntoma de enfermedad continua o en brotes.

3. Según sus características somatosensoriales:

3.1 Dolor epicrítico: es aquel dolor de tipo superficial, de localización precisa y bien delimitada por el paciente, el que a su vez lo puede describir como punzante, lacerante, lancinante, quemante, opresivo, fulgurante o en ramalazo. Es por naturaleza no referido.

3.2 Dolor protopático: es difuso, mal localizado por el paciente, generalmente descrito como sordo. Este tipo de dolor es referido en varios cuadros clínicos, es decir, es localizado distante al sitio donde se genera.

Mecanismos y Vías del dolor.

El conocimiento de la neuroanatomía y de la neurofisiología del dolor constituyen las bases que sustentan su tratamiento racional. De ahí la importancia clínica de conocer estos procesos en forma general. La fisiopatología del dolor involucra interacciones muy complejas de diferentes estructuras periféricas y centrales. La nocicepción es un mecanismo a través del cual, estímulos nocivos son transmitidos al sistema nervioso central (5). Los fenómenos que participan en el proceso nociceptivo pueden esquematizarse en estos cuatro aspectos:

Transducción: Proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico.

Transmisión: Propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del SNC.

Modulación: Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la médula, pero aparentemente también a otros niveles (periférico, por ejemplo).

Percepción: Proceso final en que los tres primeros, interactuando con una

serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

Transducción.

Durante años se pensó que el proceso ocurría en terminaciones sensoriales específicas (corpúsculos de Ruffini, Meissner y otros), estructuras encapsuladas que están en contacto con fibras $A\beta$, que transmiten estímulos mecánicos de pequeña intensidad. Hoy se sabe que ocurre en las terminaciones nerviosas libres, ramificaciones distales de fibras C amielínicas y de fibras $A\delta$, que a este nivel han perdido su delgada capa de mielina. Allí se inicia la depolarización y la transmisión de los impulsos dolorosos hacia la médula. La respuesta de estos receptores periféricos puede ser modificada por factores que la sensibilizan, aumentando la respuesta (acidez del medio, presencia de sustancias alógenas como prostaglandinas o bradiquininas) o por otros que causan fatiga, disminuyendo su respuesta (estímulos mecánicos repetidos). Algunos receptores sólo responden a estímulos mecánicos intensos, otros a estímulos nocivos mecánicos y térmicos y otros tienen respuestas polimodales ante estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Estos receptores aumentan significativamente su respuesta eléctrica cuando los estímulos se hacen dolorosos.

Transmisión de la periferia a la médula.

Con algunas excepciones, todos los impulsos dolorosos se transmiten por fibras C amielínicas, con velocidad de conducción lenta (0,5-2 m/seg) y por las A δ mielínicas, con mayor velocidad de conducción (4-30 m/seg). Estas fibras, parten de la neurona en T o neurona periférica, tienen su soma en el ganglio espinal y penetran a la médula por el asta posterior (6,7). Las fibras de las astas anteriores, que se pensaba eran sólo eferentes y motoras, transmiten también impulsos sensoriales en más de un 15%.

En relación al dolor visceral, las vías aferentes son fibras simpáticas que, pasando por los plexos, llegan a la médula a través de las astas posteriores. Esta transmisión por fibras amielínicas y de conducción lenta, y que también puede ser somática, es responsable de una sensación dolorosa sorda, vaga y profunda. La sensación dolorosa más definida, intensa y breve, que se puede percibir ante un estímulo somático, es transmitida por las fibras A δ . Lo característico de las fibras sensitivas es su ingreso a la médula, siguiendo una cierta distribución topográfica, de manera que a cada dermatoma sensitivo le corresponde un metámero medular, aun cuando existe un cierto grado de superposición que hace que un dermatoma táctil propioceptivo no corresponda exactamente a uno térmico. En las astas posteriores de la médula se produce la

sinapsis con la segunda neurona en la sustancia gelatinosa de Rolando. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificada por Rexed en 6 láminas. La zona sináptica de las fibras polimodales corresponde a las láminas II y III. Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V o VI (6).

Es importante destacar que la segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de la piel o de una víscera, y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior(6). Aquí existen pequeñas neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, pues dan un sustrato anátomo-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores.

Vías ascendentes.

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el haz espinoreticulotalámico. Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo. El haz neo-espinotalámico, como su nombre lo indica, es el de desarrollo filogenético más reciente; sus fibras sinaptan en los núcleos específicos del tálamo. Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o corteza parietal, en las áreas S_I y S_{II} ; zona restringida de la corteza cerebral cuya función consiste en dar la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinotalámico, se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo, para luego proyectarse a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del

tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor (1).

Vías descendentes.

Desde hace cuarenta años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral. Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular. Existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por norepinefrina y otro por serotonina (5).

Modulación y control de dolor.

El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, que producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos o sensibilizar a los

receptores. El fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquinina, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor. La sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema.

ANALGÉSICOS ANTI- INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs)

En la actualidad existen múltiples fármacos para combatir los signos y síntomas de la inflamación, y manejar el dolor, entre éstos, los AINEs son de primera elección en el dolor leve a moderado. Por su efectividad, son ampliamente utilizados en dolores postoperatorios, cefaleas, cirugías odontológicas, etc. (1,8). Los AINEs comprenden un vasto grupo de moléculas que pertenecen a diferentes estructuras químicas, en su mayoría son ácidos orgánicos débiles derivados en general de los ácidos carboxílico y enólico, pero que poseen ciertas acciones farmacológicas en común, entre las que destacan sus propiedades antiinflamatorias, sus efectos analgésicos y antipiréticos; además, de efectos antiagregante plaquetario, anticancerígeno, anti-Alzheimer, etc. (9,10). Algunos de estos grupos tienen ciertas propiedades más acentuadas, en cambio otros, las poseen en forma equivalente. Como consecuencia de su mecanismo de acción común, también comparten algunas reacciones adversas a medicamento (RAM) por inhibir en menor o mayor grado a las ciclooxigenasas (COXs); la ciclooxigenasas constitutiva (COX-1) y la inducida (COX-2), enzimas que inician la cascada de transformación del ácido araquidónico en peróxidos cíclicos, los que darán origen a la formación de eicosanoides como las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Existe

evidencia de que los AINEs producen algunas de sus acciones analgésicas en el SNC, tanto por reacciones adversas centrales observadas en su uso clínico, como por la existencia de un componente central en la analgesia de los AINEs. Los AINEs pueden influir indirectamente en la función neuronal alterando la hemodinámica neuronal; ya que tienen un efecto inhibitorio en la síntesis central de prostaglandinas que podría ser relevante en esta analgesia central. Además, existen evidencias de que hay varios principales involucrados en el efecto antinociceptivo central de los AINEs: sistema serotoninérgico; noradrenérgico; opiodes y sistema nitridérgico (5,11, 12,13).

Los AINEs son fácilmente absorbidos desde el tracto gastrointestinal, sin embargo, existen factores capaces de intervenir en este proceso: la especie en cuestión, motilidad gastrointestinal, pH intragástrico, presencia de alimento, lesiones patológicas y concentración de la droga. La clásica distribución de los AINEs es extracelular, y al ser ácidos débiles, su eliminación se ve prolongada. El metabolismo AINEs generalmente es hepático y mediado por el sistema de oxidación y también reacciones de conjugación. La excreción es principalmente renal vía filtración glomerular y secreción tubular, y también es posible la eliminación biliar de conjugados. La velocidad de excreción renal es dependiente del pH, y la secreción tubular puede ser inhibida competitivamente

por otros ácidos débiles. Los AINEs se unen en una alta proporción (90%) a proteínas plasmáticas, por lo que su eliminación se ve prolongada (12).

FUNCIONES DE LOS AINEs. Estos fármacos constituyen un grupo que poseen propiedades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y además, de efectos antiagregante plaquetario, anticancerígeno, anti-Alzheimer, etc. (10,15).

1.- Efecto antipirético: la fiebre puede ser el resultado de un estado infeccioso o la secuela de un daño tisular, en ambos casos aumenta la formación de citoquinas tales como IL-1 β , IL-6, TNF α , interferones α y β , estimulando la síntesis de PGE₂ en los órganos circumventriculares y cerca del área preóptica hipotalámica, que a su vez, mediante el aumento del AMPc, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal aumentando la generación de calor y disminuyendo la pérdida del mismo. Los AINEs suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE₂ (12,15).

2.- Efecto anti-inflamatorio: debido a la inhibición de distintos pasos en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las ciclooxigenasas.

3.- Efecto analgésico: es importante para diversos tipos de dolores, debido principalmente a sus efectos inhibitorios de las COXs.

4.- Efecto antiagregante plaquetario: las drogas antiplaquetarias, son capaces de inhibir las COXs, especialmente la plaquetaria y entre ellas se encuentran los AINEs. La aspirina es la única capaz de realizar esta función de manera irreversible, con lo cual el efecto antiplaquetario de una sola dosis de esta droga puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario. Por ello es conocido el uso de dosis bajas de aspirina para la profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares. Estos beneficios terapéuticos se obtienen al favorecer el balance hacia la formación de prostaciclina en lugar de tromboxano, pues la formación de este último se ve disminuida mediante el bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria (15).

5.- Efecto antitumorigénico: estudios epidemiológicos han establecido un fuerte vínculo entre la ingestión crónica de aspirina y un reducido riesgo a desarrollar cáncer de colon. Hoy se cree también que los tumores gástricos y mamarios son susceptibles de ser tratados con inhibidores selectivos COX-2, dado que se han demostrado altos niveles de proteína COX-2 en dichos tumores a diferencia de los tejidos circundantes.

6.- Labor de parto: los AINEs retardan el parto prematuro al inhibir la síntesis de prostaglandinas.

7.- Enfermedad de Alzheimer: la correlación entre COXs, PGs, y la enfermedad de Alzheimer fue, así como en el cáncer colorectal, inicialmente epidemiológica.

Se propone como mecanismo de acción que los AINEs reducen la respuesta inflamatoria de la microglia al β - amiloide proteico causante de la enfermedad. El mayor beneficio puede ser el tratamiento temprano de individuos asintomáticos que poseen factores de riesgo genético, en quienes puede retardarse o incluso prevenirse la presentación clínica.

CLASIFICACIÓN DE LOS AINEs

Los AINEs son fármacos con estructuras químicas muy diversas, que tienen en común ser ácidos orgánicos débiles, se les clasifica (ver tabla I) según su grupo químico en:

Derivados del ácido salicílico, ej. Aspirina.

Derivados de la pirazolona, ej. Metamizol.

Derivados de la anilina, ej. Paracetamol.

Derivados del ácido acético, ej. Diclofenaco.

Derivados del ácido n-acetil antranilínico, ej. Clonixinato de lisina.

Derivados del ácido propiónico, ej. Naproxeno.

Derivados enólicos, ej. Piroxicam.

Derivados del metanosulfonamida, ej. Nimesulide.

Inhibidores selectivos COX-2, ej Celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib.

Tabla N° I. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas más representativas de los principales grupos de AINEs.

<i>Clase Nom. Genérico</i>	<i>Dosis VO (mg)</i>	<i>Duración</i>	Analgesia	<i>Anti Inflamatorio</i>	<i>Anti Pirético</i>
SALICILATOS					
Aspirina	325–1000	4 - 6	+++	+++	+++
PARAAMINOFENOLES					
Paracetamol	325–1000	4 – 6	+++	0	+++
DERIVADOS ACIDO INDOLACETICO					
Indometacina	25 – 76	6 – 8	+++	+++	+++
Diclofenaco	25 – 75	6 – 8	+++	+++	+++
DERIVADOS PIRAZOLONICOS					
Fenilbutazona	100 – 200	6 – 8	++	++++	++
Dipirona	300- 600	6 – 8	?	?	?
FENAMATOS					
Acido mefenámico	500	6 – 8	++	++	+
DERIVADOS ACIDO PIRROLACETICO					
Ketorolaco	15 – 30	4 – 6	+++?	+?	++++?
DERIVADOS ACIDO PROPIONICO					
Ibuprofeno	200 – 800	8 – 12	+++	+++	++
Naproxeno	250 – 500	8 – 12	+++	+++	++
Ketoprofeno	50 – 100	6 – 8	++	+++	+
DERIVADOS BENZOTIACINICOS					
Piroxicam	10 – 20	12 – 24	+++	+++	+
Tenoxicam	20	24	+++	+++	+
SULFONANILIDA					
Nimesulida	100 – 200	12	+++	?	?

Mecanismo de acción de los AINEs

Los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos de los AINEs se deben principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al bloquear las ciclooxigenasas, tanto a nivel central como periférico. El metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular genera ácido araquidónico, que en contacto con la ciclooxigenasa (COX), da origen a endoperóxidos cíclicos que rápidamente se convierten en prostaglandinas y tromboxano, como se observa en la figura 1.

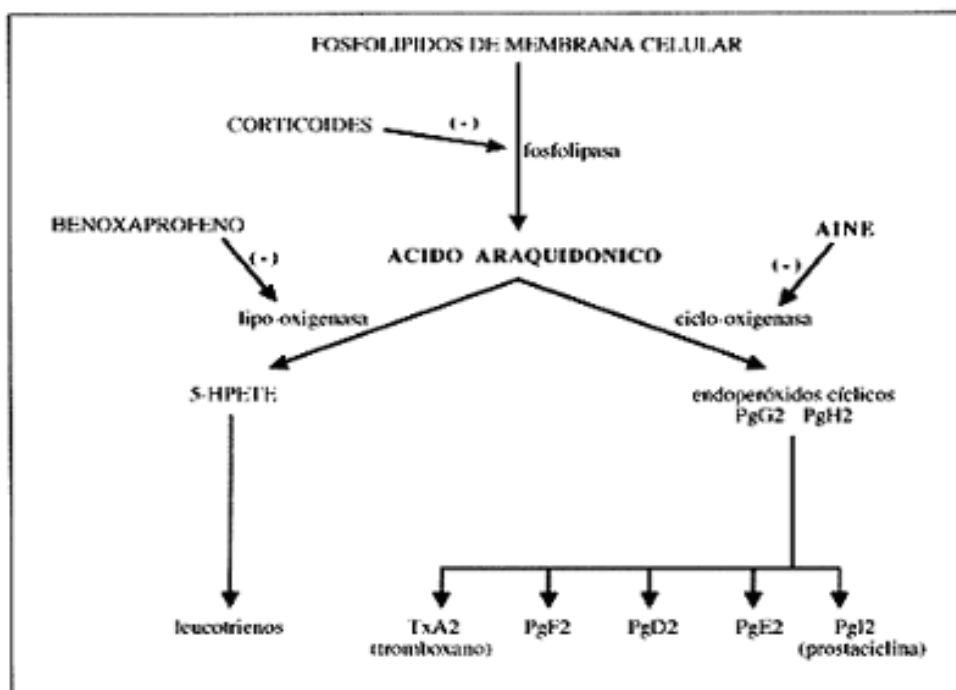


Figura 1. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas por AINEs

El bloqueo de las COXs producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINEs es reversible. Hay evidencia creciente que un mecanismo analgésico central, independiente de las acciones antiinflamatorias, se sumaría a los efectos periféricos descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural, inducida por aminoácidos o quininas y explicaría la disociación entre la acción analgésica y la acción antiinflamatoria de algunos AINEs. Las prostaglandinas, junto con la histamina, serotonina y bradicinina son los neuromedadores más destacados de la inflamación (5). Se han descrito tres isoformas de la enzima COX, las que son codificadas por genes distintos y se expresan bajo condiciones fisiológicas distintas. La COX-1 o ciclooxigenasa constitutiva, está presente en la mayoría de las células, y cataliza la síntesis de prostaglandinas fisiológicas, protectoras, necesarias para el correcto funcionamiento de distintos sistemas orgánicos: protección gástrica, función renal, homeostasis vascular, contracción del músculo liso, etc. La COX-2 o ciclooxigenasa inducible, que cataliza la síntesis de prostaglandinas inducidas en el sitio de la inflamación, que surgen en situaciones de estrés, comportándose como mediadores químicos de la inflamación, dolor y fiebre. Se ha visto que durante el proceso de la inflamación, la expresión de COX-2 puede aumentar más de 20 veces, en cambio la actividad de COX-1 se mantiene inalterada o es levemente

incrementada 2 a 3 veces (12,14,15). Es importante mencionar que la disponibilidad de AINEs que inhiben selectivamente COX-2 en relación a COX-1 podrá maximizar la actividad antiinflamatoria y al mismo tiempo minimizar los efectos adversos gástricos y renales. La mayoría de los AINEs, más frecuentemente usados, son inhibidores principalmente de COX-1, pero existen otros como el meloxicam, nimesulide, celecoxib, rofecoxib, parecoxib y lumiracoxib que poseen un perfil farmacológico que se caracteriza por una inhibición relativamente selectiva de COX-2. Existe una tercera isoforma, denominada COX-3. Esta enzima deriva del gen que codifica COX-1, pero conserva el intrón 1 en sus mRNA's y no tiene un sitio alternativo del poliadenilación. La COX-3 es entonces una proteína encuadrada de la membrana, sin embargo es glicosilada y activa. El péptido señal se excinde en las proteínas COX-1 y COX-2. El mRNA de COX-3 se expresa en corteza cerebral canina y en pocas cantidades en otros tejidos analizados. En los seres humanos, el mRNA de COX-3 es el más abundante de la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón, también se expresa en células de insecto. La actividad COX-3 es inhibida selectivamente por las drogas analgésicas y antipiréticas, como por ejemplo paracetamol, dipirona y otros AINEs, aunque es especialmente sensible al paracetamol y sus compuestos. Es así, que la

inhibición de COX-3 representa un mecanismo central primario, por el cual estas drogas disminuyen el dolor y la fiebre (14).

Farmacocinética compartidas por los AINEs:

Siendo la mayoría de ellos de administración oral, existen preparados de administración parenteral y tópica, con diferentes grados de absorción y de biodisponibilidad. Todos se unen en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y por lo tanto pueden desplazar a otros fármacos en esta unión, lo que tiene importancia clínica cuando se administran en forma simultánea con otros medicamentos como hipoglicemiantes orales, anticoagulantes, corticoides, etc. Particularmente frecuentes son las interacciones con drogas antihipertensivas, donde los AINEs pueden interferir con los antagonistas beta-adrenérgicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora en el control de la hipertensión e insuficiencia cardíaca. Los AINEs son fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan una concentración activa y prolongada en el líquido sinovial. La principal vía de transformación es la hepática, por hidroxilación y posterior conjugación, excretándose por el riñón tanto en forma libre como metabolizada, proceso que puede ser retardado por la administración simultánea de probencid y facilitado por la

alcalinización de la orina, importante en procesos de intoxicación aguda (20,21).

Reacciones adversas de los AINEs.

Las reacciones adversas de los AINEs (RAM), son extensiones de sus acciones farmacodinámicas que se expresan en todos aquellos sistemas en las que las prostaglandinas cumplen sus funciones fisiológicas (12,15,16,21). Estas RAM son:

Gastrointestinales: hasta un 60% de los pacientes que consumen AINEs por tiempo prolongado tienen un daño gastroduodenal silente, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragia. A excepción del paracetamol, todos los AINEs aumentan el riesgo de estos efectos adversos en la población general. Los mecanismos del daño de la mucosa gastroduodenal son complejos y no totalmente esclarecidos. Hay un efecto local, pero más importante es el efecto sistémico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que disminuye la secreción de mucus, lo hace menos viscoso y menos resistente al ácido, disminuye la secreción de bicarbonato, la velocidad de proliferación de la mucosa y el flujo sanguíneo a ésta. Como profilaxis del daño gástrico se ha usado antiácidos, sucralfato, bloqueadores H₂, omeprazol y misoprostol.

Renales: los AINES, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, pueden disminuir el flujo renal y la filtración glomerular, y

producir retención de sodio, agua y potasio. Todos los AINEs pueden producir una falla renal aguda, exceptuando el paracetamol, que sólo disminuye la filtración glomerular en dosis superiores a las terapéuticas.

Hematológicos: los AINEs prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A₂. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el de la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que ésta circule, aproximadamente 9 días, aunque el tiempo de sangría se normaliza a las 72 horas de suspendida la droga.

Hepáticos: aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad son la aspirina y el paracetamol. Otros AINEs que se han asociado a daño hepático grave son indometacina, sulindaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam

Agregación plaquetaria: Todos los AINEs inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, provocando hemorragias por interferir con función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por fallo medular.

Hipersensibilidad: algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINEs. El cuadro puede presentarse como una rinitis vasomotora,

edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión o choque.

Sistema nervioso central: los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas.

Embarazo: los AINEs pueden prolongar el embarazo. La administración prolongada de AINEs durante el tercer trimestre podría cerrar el ductus arteriosus *in útero* e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

PERFIL FARMACOLÓGICO DEL PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofeno, es el metabolito activo de fenacetina, y responsable de su efecto analgésico (16). Es un AINE atípico, ya que tiene escasa actividad antiinflamatoria. Sin embargo, como la mayoría de los AINEs inhibe el dolor y es una de las drogas analgésicas y antipiréticas más populares y usadas en todo el mundo. El paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es variable. La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de

la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucuronizar la droga. Una pequeña proporción de paracetamol sufre *N*-hidroxilación mediada por el citocromo P-450 para formar un intermediario de alta reactividad, que en forma normal reacciona con grupos sulfhidrilos del glutatión. El paracetamol en general es bien tolerado. No se ha descrito producción de irritación gástrica ni capacidad ulcerogénica. En raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas y metahemoglobinemia. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. Los pacientes que muestran hipersensibilidad a los salicilatos sólo rara vez la exhiben para el paracetamol. Otros efectos que pueden presentarse son la necrosis tubular renal y el coma hipoglucémico. Algunos metabolitos del paracetamol pueden producir metahemoglobinemia. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. A pesar de su intenso uso, por la carencia de efectos gastrointestinales indeseados y su baja acción antiinflamatoria que lo diferencia de otros AINEs, su mecanismo de acción es controversial. Sin embargo, trabajos recientes han establecido que el paracetamol tiene una acción específica en el cerebro, bloqueando una enzima altamente implicada en la transmisión del dolor, llamada COX-3 encontrada en

el cerebro y la médula espinal (14). Esta enzima es inhibida selectivamente por paracetamol, y es distinta de las dos enzimas ya conocidas COX-1 y COX-2 (14). Ahora se cree que esta inhibición selectiva de la enzima COX-3 en el cerebro y médula espinal explica la eficacia del paracetamol en reducir el dolor y la reducción de fiebre sin tener efectos secundarios gastrointestinales. La proteína tiene una inserción de 30-33 aminoácidos, dependiendo de la especie mamífera, en el péptido señal que dirige normalmente las proteínas COX en el lumen del retículo endoplasmico y de la membrana nuclear. Así, el péptido de señal no se corta. La COX-3 es entonces una proteína de la membrana, sin embargo es glicosilada y activa. El péptido señal se excinde en las proteínas COX-1 y COX-2. El mRNA de COX-3 se expresan en corteza cerebral canina y en pocas cantidades en otros tejidos analizados. En los seres humanos, el mRNA de la COX-3 es el más abundante de la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón. También se expresa en células de insecto. La actividad COX-3 es inhibida selectivamente por las drogas analgésicas y antipiréticas como por ejemplo paracetamol, dipirona y otros AINEs más. Es así, que la inhibición de COX-3 representa un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y la fiebre (14).

PERFIL FARMACOLÓGICO DEL PIROXICAM.

Es un AINE que bloquea la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa; inhibe la migración de polimorfonucleares y monocitos a las zonas inflamadas, disminuye la producción del factor reumatoide seropositiva. Actúa disminuyendo la hipercontractilidad del miometrio y es eficaz en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Se absorbe bien por la vía oral o rectal. La vida plasmática es de alrededor de 50 horas y las concentraciones plasmáticas se mantienen con una administración única al día; con dosis de 10 mg y 20 mg alcanza el máximo de 3 a 5 horas después de la administración. Por vía Intramuscular las concentraciones plasmáticas son más altas que por vía oral. Se metaboliza ampliamente, excretándose sin modificaciones por la orina y heces menos del 5% de la dosis diaria. Las reacciones adversas que induce más frecuentemente son gastrointestinales, pero en general no interfieren la marcha del tratamiento, como estomatitis, anorexia, molestias epigástricas, náuseas, constipación, flatulencia, diarrea, dispepsia. Se han observado hemorragias gastrointestinales, perforación y ulceración. Pueden aparecer edemas maleolares y raramente efectos sobre el SNC como mareos, cefaleas, somnolencia, insomnio, depresión, nerviosismo, alucinaciones. Se han descrito signos de hipersensibilidad cutánea como

anafilaxia, broncoespasmo, urticaria, edema angioneurótico y vasculitis. Con la presentación de supositorios se observó en algunos casos reacciones anorrectales en forma de dolor local, ardor, prurito o tenesmo. Se han producido descensos de los valores de hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia, leucopenia y eosinofilia. Se han observado variaciones en diversos parámetros de la función hepática, que de persistir o empeorar y aparecer signos y síntomas compatibles con enfermedad hepática deberá interrumpirse la administración de piroxicam. Son muy raras las alteraciones metabólicas como hipoglucemia, hiperglucemia o aumento o disminución de peso. La forma inyectable ocasionalmente puede provocar dolor transitorio en el sitio de la inyección, con reacciones adversas locales (sensación de quemadura) o lesiones hísticas (5,10,15,21).

PERFIL FARMACOLÓGICO DE NALTREXONA

Los analgésicos opioides producen sus efectos farmacológicos al estimular receptores específicos de la membrana celular. Existen tres sub-tipos de receptores opioides, mu (μ), kappa (κ) y delta (δ), los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, predominando en zonas relacionadas con la transmisión del dolor. Se ha

descrito que en la médula espinal la distribución de estos receptores, corresponde en un 70% a receptores del sub-tipo μ , 23% a δ y 7% a κ . (17).

Naltrexona, es un antagonista no selectivo de los receptores opioides, pero con mayor afinidad por el receptor del sub-tipo μ . Revierte todos los efectos producidos por los fármacos opioides y se usa principalmente para el tratamiento de intoxicaciones inducidas por opioides y alcohol (17).

INTERACCIONES ENTRE FARMACOS

El estudio farmacológico de las interacciones de fármacos, cuando ellos se coadministran, pueden corresponder a tres alternativas de efectos:

- (a) ADITIVOS:** corresponde a la suma de los efectos que producen cada una de ellas separadamente.
- (b) SUBADITIVO O ANTAGONICO:** corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
- (c) SINERGICO O SUPRA ADITIVO:** que es un efecto mayor que la suma de los efectos separados de cada droga.

De ellos las drogas que produzcan sinergismo, presentan un futuro más promisorio en el tratamiento del dolor, sobre todo si a ello se agrega que normalmente el sinergismo va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversas. La exploración de drogas que al ser aplicadas

conjuntamente produzcan una interacción sinérgica es de gran interés en Farmacología (11,13,18).

HIPÓTESIS

El efecto antinociceptivo de la coadministración de paracetamol y piroxicam genera una interacción de tipo sinérgico, que es modulada por el sistema opioide.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de paracetamol y de piroxicam en el modelo experimental de dolor agudo tónico visceral denominado test de las contorsiones.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal de paracetamol y piroxicam en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración intraperitoneal de ácido acético al 0.6% en ratones.
- Caracterizar la naturaleza de la interacción antinociceptiva, mediante el estudio isoblográfico, producida por la combinación i.p. de paracetamol y piroxicam, usando el método de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.
- Estudiar la participación del sistema opioide en la interacción i.p. de paracetamol y piroxicam, en el mismo modelo algiesiométrico.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales y administración de fármacos.

Se usarán ratones de la cepa CF/1, (*Mus musculus*), tanto machos como hembras de 28 a 30 gramos de peso, que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio por lo menos dos horas antes de la experimentación (Fig. 2). La experimentación se realizó de acuerdo a un protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, que en resumen consiste en que cada animal, seleccionado de manera aleatoria, fue usado sólo una vez y recibió una dosis de las drogas estudiadas. Las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y controladas con solución salina. El número de animales fue el mínimo necesario para obtener datos estadísticos reproducibles. Los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical, inmediatamente después de la experimentación.

Las drogas disueltas en solución salina se administraron intraperitonealmente (i.p.), y la dosis un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del test algesiométrico (Fig. 3), ya que experimentos preliminares demuestran que es el tiempo en que se alcanza el efecto analgésico máximo.

El grupo control, tratado con solución salina, fue realizado en forma simultánea con cada grupo de animales que recibió las drogas en estudio.



Fig. 2 Ratones de la cepa CF/1 aclimatándose al ambiente del laboratorio.



Fig. 3 Inyección intraperitoneal de las drogas disueltas en una solución salina.

Método de las contorsiones o writhing test

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó usando el método algiesiométrico writhing test o test de las contorsiones, en el cual el estímulo nociceptivo, químico irritativo, corresponde a la inyección i.p. de 10 ml/kg de solución de ácido acético al 0.6% (Fig. 4), que produce un dolor de tipo visceral. El cual, se midió, contando el número de contorsiones que presentó cada animal durante un período de 5 minutos, considerados a partir de los 5 minutos post inyección del ácido acético. Se entiende por contorsión a la contracción de la musculatura abdominal, junto con la elongación de una o ambas extremidades posteriores (Fig. 5, 6 y 7). Los resultados fueron expresados como porcentaje de antinocicepción (% AN) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\%AN = 100 - [WE / WC \times 100]$$

Donde; WE es el número de contorsiones de los animales inyectados con droga, y WC es el número de contorsiones en los animales inyectados con salino (controles).



Fig. 4 Administración i.p. de 10 ml/kg de solución de ácido acético al 0.6%.

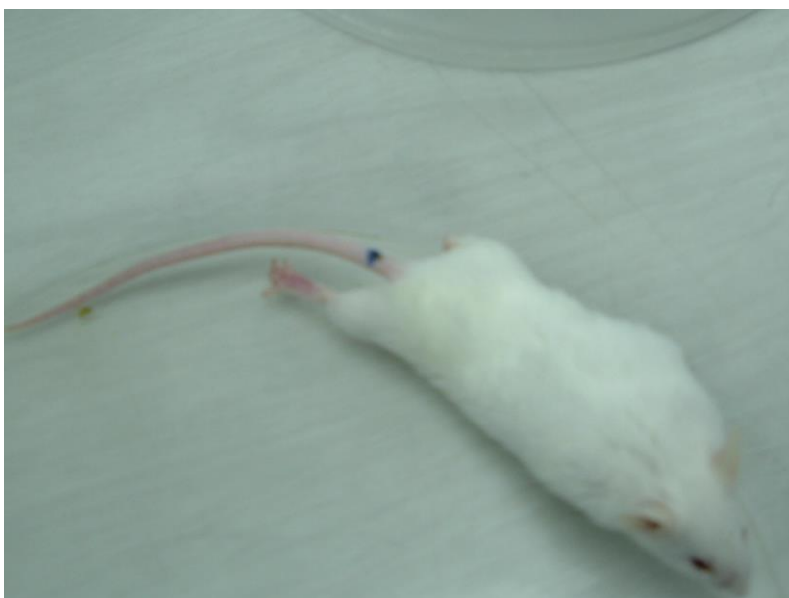


Fig. 5 Elongación de una extremidad ante la administración de ácido acético.

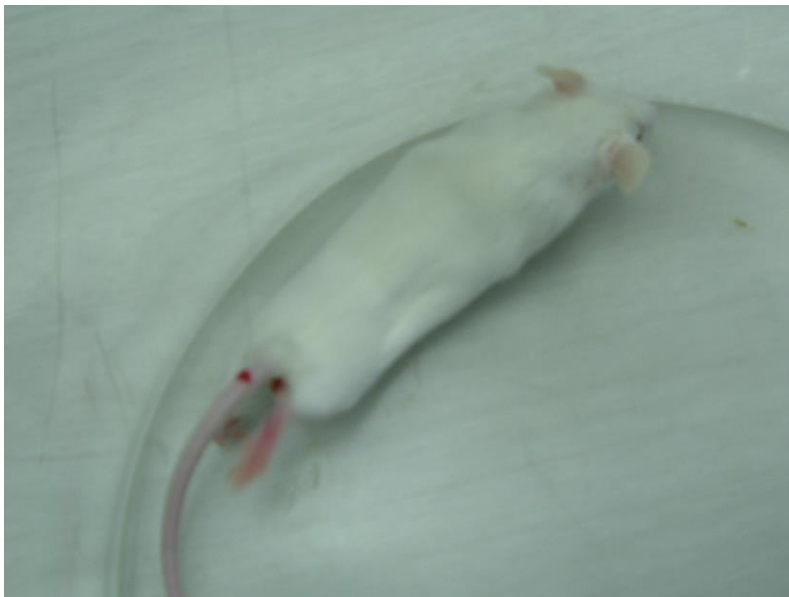


Fig. 6 Contracción de los músculos abdominales del ratón con la consecuente elongación de sus extremidades traseras.



Fig. 7 Elongación de sus extremidades ante dolor visceral.

Drogas

Las drogas usadas fueron: piroxicam, paracetamol y naltrexona.

Análisis isobolográfico

Para la evaluación de las interacciones, se usó el método isobolográfico previamente descrito (11). Para ello, se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía i.p., con un mínimo de seis animales por cada una de al menos 4 dosis. De la cual, se obtuvo, en forma computarizada, la DE_{50} , por análisis de regresión lineal, usando los cuadrados mínimos. Estas DE_{50} se usaron para el estudio de las interacciones entre las diferentes drogas, la que se evaluó mediante la coadministración i.p. de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE_{50} de cada una de las drogas. Para cada mezcla de drogas se determinó la dosis que produce un 50% del efecto máximo (DE_{50}), mediante análisis de regresión lineal, de las curvas log dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la simple adición de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE_{50} \text{ aditividad teórica} = DE_{50} \text{ droga } 1 / (P1 + R > P2)$$

Donde R, es la relación de potencia entre las drogas 1 y 2 administradas individualmente; P1, es la proporción de la droga 1 en la mezcla; y P2, es la proporción de la droga 2 en la mezcla.

De la curva dosis-respuesta de la combinación, se obtiene la ED_{50} experimental que se ubica sobre un sistema de coordenadas cartesianas que contienen la línea que conecta la ED_{50} de la droga 1 en la abscisa, con la ED_{50} de la droga 2 en la ordenada (línea de aditividad simple). La región del gráfico donde se ubica el valor experimental, en relación, al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el valor se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica (efecto mayor que la suma de los efectos individuales de las drogas) ; si se ubica próximo a la línea de aditividad y no estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de simple aditividad (efecto igual a la suma de cada una de las drogas). Por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica. Al mismo tiempo, el programa, calcula el índice de interacción (I.I.) entre drogas, que se obtiene de la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE_{50} \text{ experimental} / DE_{50} \text{ teórica}$$

Este índice cuando es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; que al resultar igual a 1 es la interacción aditiva y que al ser mayor que 1, es antagónica (18).

La participación del sistema opioide se evaluó con el pretratamiento de los animales con 1 mg/kg, vía i.p. de naltrexona.

Análisis estadístico

Los parámetros estadísticos necesarios de las curvas dosis-respuestas y los correspondientes a los isobogramas se calcularon con el programa computacional del Laboratorio, Program Pharm Tools Pro (Versión 1.27, The McCary Group Inc). La significación estadística fue determinada por análisis de varianza y pruebas *t* de Student y fue considerada al 5% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Grupo control writhing test:

El pretratamiento de los ratones con la administración de 10 mL/kg de solución salina fisiológica, vía i.p. 30 minutos antes del estímulo nociceptivo (ácido acético al 0,6%), no produjo efectos antinociceptivos, ya que se obtuvo un delta de antinocicepción de $19,8 \pm 0,30$ contorsiones (n = 30).

Grupo tratado con AINEs:

Paracetamol: La administración de paracetamol, i.p., en el ensayo algiesométrico de las contorsiones abdominales, produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, como se muestra en la figura 8. De esta curva se dedujo la DE_{50} que resultó ser de 49.38 ± 5.42 mg/kg.

Piroxicam: Al administrar piroxicam por igual vía, induce una respuesta antinociceptiva de naturaleza dosis-dependiente, como se observa en la figura 9. Al deducir la DE_{50} , de este AINE resultó ser 8.5 ± 1.2 mg/kg.

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuesta de la actividad antinociceptiva, entre piroxicam y paracetamol, demostró que dichas curvas no son estadísticamente paralelas. Estos resultados se observan en la figura 10.

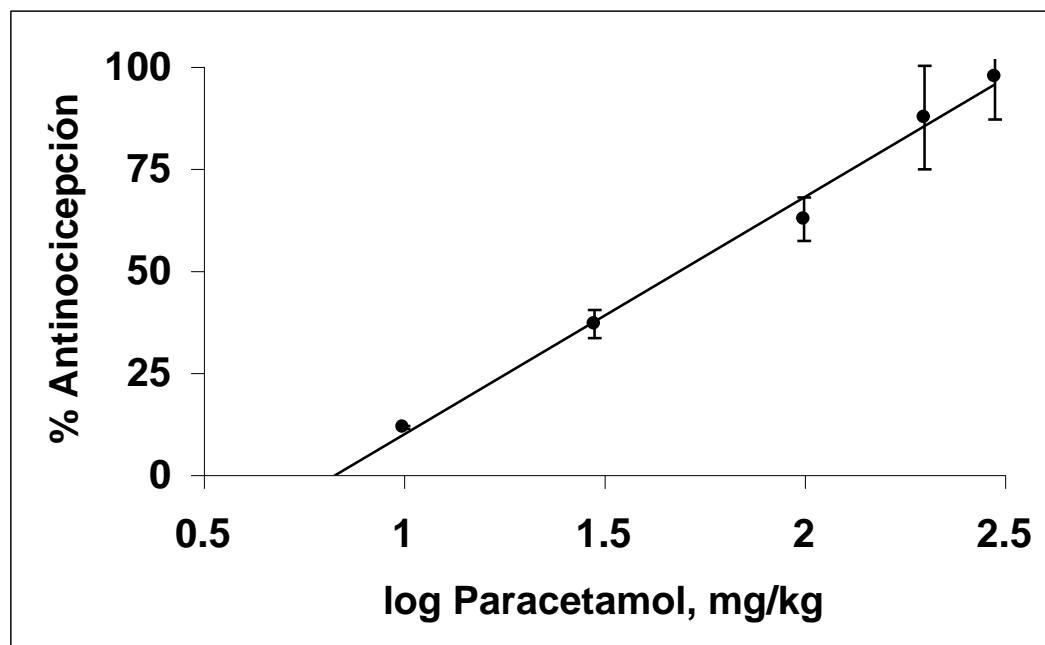


Figura 8. Curva dosis respuesta de paracetamol en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.

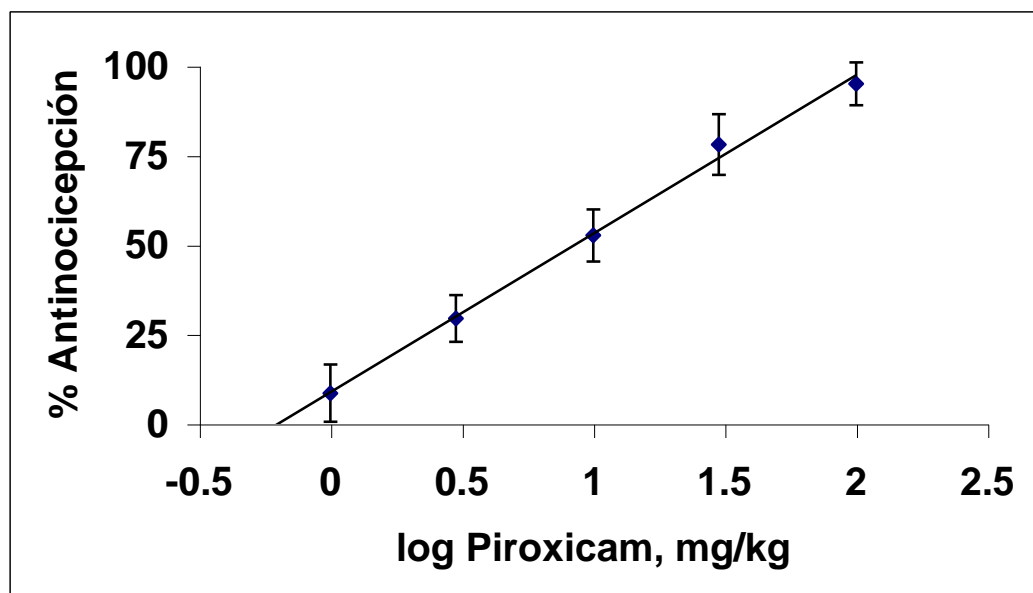
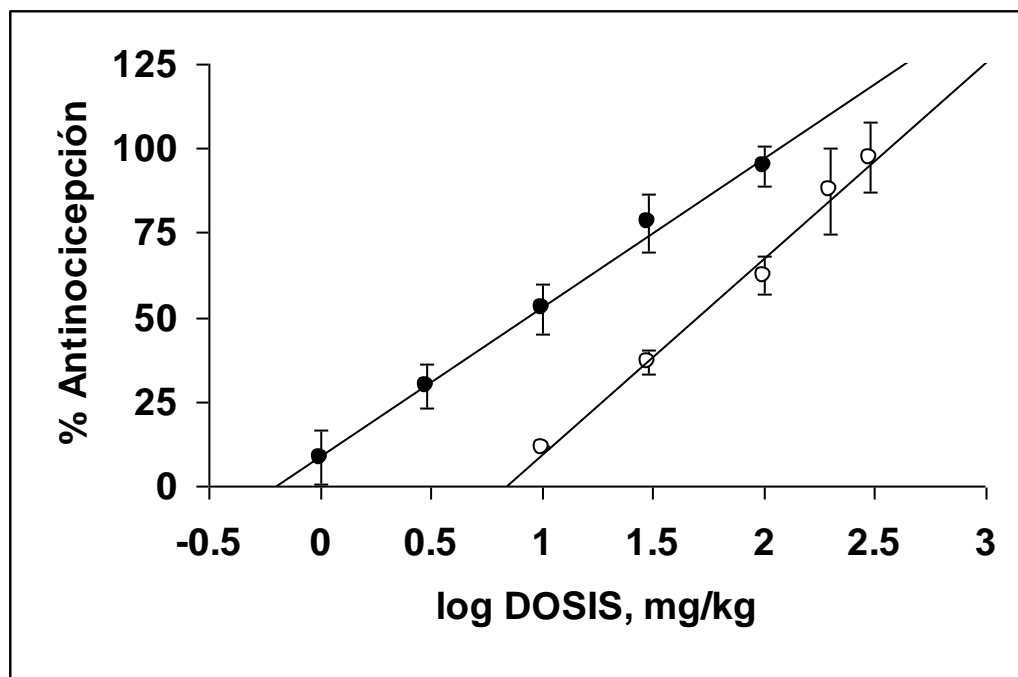


Figura 9. Curva dosis respuesta de piroxicam en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.



● = Piroxicam

○ = Paracetamol

Figura 10. Curvas dosis respuesta de paracetamol y piroxicam en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.

Grupo tratado con la asociación paracetamol/piroxicam.

La interacción analgésica entre paracetamol y piroxicam, al ser administrados por vía i.p., en proporciones fijas de sus ED₅₀s, fue estudiada mediante el análisis isoblográfico. Los resultados obtenidos demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de tipo supraaditiva o sinérgica, cuyo índice de interacción resultó ser de 0.413. El pretratamiento de los animales con naltrexona (1 mg/kg, i.p.) no modificó la naturaleza de dicha interacción, ya que el valor de la ED₅₀ de la mezcla no cambió significativamente en relación al obtenido sin naltrexona y tampoco varió la ubicación del punto que representa dicho valor. Estos resultados se observan en la figura 11. Por otra parte, el índice de interacción postratamiento con naltrexona, resultó ser de 0.356, que confirma la naturaleza sinérgica de la interacción.

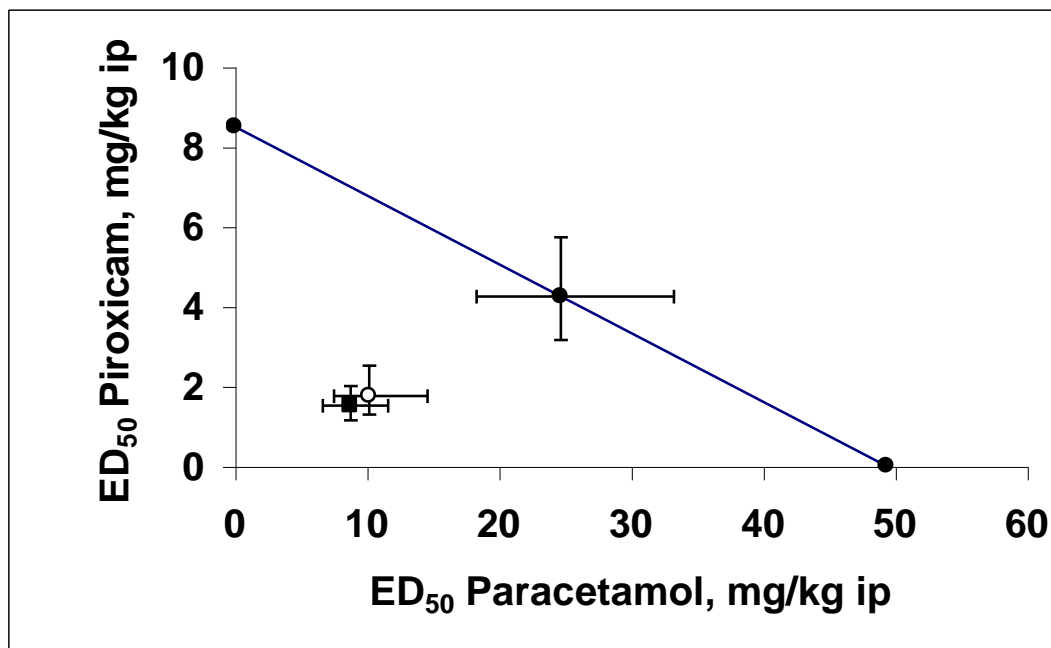


Figura 11. Isoblograma de la interacción paracetamol/piroxicam, administrados por vía i.p., en el test de las contorsiones. (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla; (○) corresponde al punto experimental y (■) representa el punto obtenido después del pretratamiento de los animales con naltrexona.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, demuestran que la administración de paracetamol o de piroxicam por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, utilizando el test algesiométrico de las contorsiones abdominales. Los resultados obtenidos son concordantes con los obtenidos en otros estudios algesiométricos (13,16,18). En el caso del piroxicam, se explica su acción al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa (15), y en consecuencia la biosíntesis de PG y tromboxanos. Para el caso del paracetamol, se ha postulado que la actividad analgésica estaría relacionada con la inhibición preferencial de la isoforma COX-3, especialmente a nivel del sistema nervioso central (14). El hecho, de que las curvas dosis-respuestas de paracetamol y piroxicam, resultaron ser estadísticamente no paralelas, confirman la posibilidad de un mecanismo de acción analgésico diferente.

La administración de la mezcla piroxicam y paracetamol por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente de tipo sinérgico, en el que el efecto analgésico producido con la mezcla es significativamente mayor que la suma de los efectos separados de cada droga. Este efecto analgésico mayor que la suma de los efectos individuales de cada droga, podría explicarse por la existencia de mecanismos analgésicos

complementarios o diferentes, que aumentarían el espectro de acción y con él, la actividad antinociceptiva. A nivel farmacocinético la sinergia puede deberse a un aumento de la concentración local en el sitio receptor, producido por acción de piroxicam sobre paracetamol o vice-versa, debido a que presentan efectos sobre isoformas diferentes de COX o también puede deberse a una disminución de la inactivación, por la misma razón sugerida para la interacción farmacocinética de cambio en la concentración local. El efecto sinérgico de la asociación paracetamol/piroxicam podría residir en alteraciones de tipo farmacodinámicas, en que la activación de mecanismos diferentes logre un efecto cooperativo, incrementando la actividad antinociceptiva. Los efectos sinérgicos también podrían ser explicados por interacciones funcionales resultantes de la acción de piroxicam y/o paracetamol en sitios anatómicos separados, ya sea a nivel pre o post sináptico, que podrían actuar en forma independiente o conjunta, incrementando así la inhibición de la nocicepción (19,20,21).

El pretratamiento de los animales con naltrexona (1 mg/kg, i.p.), no produjo cambios estadísticamente significativos en la sinergia antinociceptiva de la co-administración de piroxicam y paracetamol. Este hallazgo sugiere una escasa participación de los receptores opioides, especialmente los del subtipo μ -, principales responsables de los efectos antinociceptivos, en el

mecanismo de la interacción entre ambos fármacos. Sin embargo, estos hallazgos resultan difíciles de explicar, porque en el caso de la analgesia inducida por paracetamol se ha encontrado que este AINE presenta afinidad por receptores opiodes de tipo μ a altas concentraciones, por lo que se ha sugerido que el paracetamol produciría efecto antinociceptivo mediante la activación de receptores opiodes(22,23,24).

A través del presente estudio se pudo comprobar que se pueden administrar dosis inferiores a las terapéuticas de fármacos como el piroxicam y el paracetamol y de esta asociación se pueden obtener efectos analgésicos sinérgicos o supra-aditivos, con lo que se logra disminuir significativamente los efectos adversos de cada uno de ellos y se incrementa paralelamente la potencia analgésica. Estos resultados serían de gran utilidad, ya que representa una nueva vía terapéutica farmacológica de potencial utilidad en el manejo del dolor agudo así como también en tratamientos de dolor crónico.

CONCLUSIONES

- El piroxicam al ser administrado por vía i.p en el ensayo de las contorciones produce una actividad antinociceptiva que es dosis-dependiente.
- El paracetamol induce un efecto analgésico de naturaleza dosis-dependiente después de la administración sistémica en el mismo ensayo algésiométrico.
- La administración de la asociación piroxicam/paracetamol, vía i.p., produce una interacción de tipo sinérgica o supraditiva en el test de las contorciones.
- El pretratamiento de los ratones con naltrexona, no altera la naturaleza de la interacción sinérgica de la mezcla piroxicam y paracetamol.
- Los resultados del presente estudio sugieren que no existiría participación del sistema opioide en el efecto sinérgico de piroxicam y paracetamol.
- Los hallazgos del presente trabajo permiten explorar una vía alternativa para el tratamiento del dolor.

RESUMEN

Existe una gran variedad de fármacos capaces de inhibir la nocicepción o neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel experimental como a nivel clínico. De todos ellos los más utilizados sin duda son los anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) ya sea para el tratamiento del dolor crónico como agudo. Por ende son también los más estudiados a pesar de esto una evaluación sistemática de la acción combinada entre estos fármacos, no ha sido ampliamente realizada. Con tal fin, en este estudio se evaluó la interacción antinociceptiva entre paracetamol y piroxicam. Para ello, se utilizó el test algesiométrico llamado writhing test o test de las contorsiones, en el que se usa una solución de ácido acético al 0.6%, como estímulo químico irritativo. Se utilizaron ratones de la cepa CF-1, a los que se les administró por vía i.p., al tiempo del máximo efecto, proporciones fijas (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16) de la ED₅₀ de piroxicam y paracetamol y se determinó por análisis isoblográfico la naturaleza de la interacción que resultó ser de tipo supra-aditiva o sinérgica. La participación del sistema opioide en esta interacción, con el uso del antagonista opioide naltrexona, debe descartarse ya que no fue capaz de modificar la naturaleza de la interacción. Los resultados sostienen la utilidad de la combinación piroxicam-paracetamol, en la que no hay participación del sistema opioide, y confirman la participación de múltiples sistemas en la actividad cooperativa antinociceptiva de los AINEs.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paeile, C., Saavedra, H., "El dolor, aspectos básicos y clínicos". Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile 1990. cap. 1,21: 20-21, 21.
2. Dagnino, J., "Definiciones y clasificación del dolor", Boletín Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile 1994, 23:1448-151.
3. Aliaga L., Baños J.E., Barutel C.D.: Dolor y utilización clínica de los analgésicos, 1: 7-40; 1996.
4. Bjornsson MJ, Velschow S, Stoltze K, Havemose-Poulsen A, Schou S, Holmstrup P. Related Articles, Links Abstract The influence of diet consistence, drinking water and bedding on periodontal disease in Sprague-Dawley rats. J Periodontal Res. 2003 Dec;38(6):543-50.
5. Fürst, S., "Transmitters involved in antinocicepción in the spinal cord". Brain research bulletin, 1999, 48: 129-1415.
6. Torregosa, S., "Mecanismos y vías del dolor". Boletín Esc. de Medicina, p. universidad Católica de Chile 1994, 23: 202-206.
7. Guerrero, M., González, J., Lacassie, H. Dolor, Aspectos Básicos y Clínicos. Ediciones Universidad Católica de Chile. 2004. Capítulo 2. Págs 23-39.
8. Ciancio, S., Bourgault, P., "Farmacología clínica para Odontólogos". Ed. El manual moderno, S.A. de C.V. México, 3º edición 83- 104, 1990.
9. Loeffler, D., et al." "Using animal models to determine the significance of complement activation in Alzheimer's disease". J. of Neuroinflammation. 2004, 1: 1-12.
10. Bakhle, Y.S., "COX-2 and cancer: a new approach to an old problem". British J. of Pharmacology 2001, 134: 1137-1150
11. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. "An isobolographic análisis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception". Anesth. Analg. 93(2): 430-435. August 2001.

12. Vane, J., "Aspirin and other anti-inflammatory drugs". *Thorax* 200; 55: 3-9.
13. Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. "Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 74(3): 603-608. 2003.
14. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT et al. "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(21): 13926-13931. October 2002.
15. Warner TD and Mitchell JA.. Cyclooxygenases; new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 18: 790-840, 2004.
16. Bjorkman R. "Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat". *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 103:1-44. 1995.
17. Bodnar, R.J. Klein G.E. Endogenous opiates and behavior: 2004. *Peptides* 26(12): 2629-2711. 2005
18. Miranda, HF. Puig, MM. Prieto, JC. Pinardi, G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 12 : 26-28, 2006
19. Hamilton LC, Tomlinson, A.M., Warner. T., "Synergy between cyclooxygenase 2 induction and arachidonic acid supply in vivo: consequences for nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy", *Br. J. Pharmacol.* 1999.13:245-251.
20. Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 13 : 153-159, 2005.
21. Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;13: 1716-1725.
22. Pini L.A, Sandrini M, Vitale G. "Naloxone reversible antinociception by paracetamol in the rat". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208 (2): p.p 934-940.1997.

23. Sandrini M, Romualdi P, Capobianco A, et al. "The effect of paracetamol on nociception and dynorphin A levels in the rat brain". *Neuropeptides*. 35(2): 110-116. April 2001.
24. Sandrini M, Romualdi P, Vitale G, et al. "The effect of a paracetamol and morphine combination on dynorphin A levels in the rat brain". *Biochem. Pharmacol.* 61: 1409-1416. 2001.