

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**EVALUACION ANTINOCICEPTIVA ENTRE PARACETAMOL Y PARECOXIB EN DOLOR
AGUDO EXPERIMENTAL**

Edgardo Fuentes Anabalón

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda.**

**TUTOR ASOCIADO
Prof.Dr. Gianni Pinardi.**

**Santiago – Chile
2006**

INTRODUCCION

El dolor en la actualidad es un campo de estudio en pleno desarrollo, que integra conceptos teóricos, clínicos y psicológicos, dentro del campo teórico y clínico la analgesia o eliminación del dolor es eminentemente propiedad de la farmacología. Como campos de investigación respecto al dolor existen distintas áreas que lo abarcan y describen como sus orígenes, las vías que los transmiten a centros superiores y los centros integradores de dolor. La profesión odontológica históricamente ligada con el dolor, ha recurrido a la farmacología para subsanar las situaciones dolorosas que se presentan en su desarrollo clínico. El dolor propiamente tal es difícil de definir como concepto ya que el dolor mismo es un análisis subjetivo de la actividad del sistema nervioso central (SNC). Diversos estudios comparativos anatomofisiológicos y conductuales realizados en seres humanos y animales han revelado muchas más similitudes que diferencias en el mecanismo neurológico del dolor. (Ralph L, 1987).

Sherrington definió el dolor como una ayuda psíquica para un imperativo reflejo protectorio. Esto significa que el dolor propiamente tal es un mecanismo que nos ayuda a prevenir situaciones peligrosas, prevenir más daño y promover el proceso de cicatrización.

DEFINICION

De muchas formas, el dolor excede el intento de definirlo, y es mejor considerado como una experiencia que involucra una sensación fisiológica y emocional o, como en el caso de los animales, reacciones conductuales para esa sensación (Lamont et al, 2000).

Actualmente el dolor 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 real o potencial , o descrito en términos de dicho daño”** en esta definición el termino potencial indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, implicara que la permanencia de la noxa provocara un daño tisular (1).

El dolor es siempre subjetivo y desagradable por lo tanto es una experiencia emocional. En los animales, el dolor ha sido definido como una experiencia sensorial y emocional, la cual produce reacciones motoras protectoras, que resultan en evasiones aprendidas. Experiencias anormales desagradables (disestesias) pueden ser también dolor, pero no necesariamente, porque subjetivamente ellas pueden no tener las cualidades usuales de dolor (1). Existe también el dolor de origen psicológico que personas reportan en ausencia de daño tisular el cual debe ser aceptado como tal lo que desliga al dolor de algún estímulo puramente físico.

SEMIOLOGIA

. Semiológicamente el dolor debe ser evaluado tanto en su intensidad, duración, características somatosensoriales, lugar de origen y etiología .La intensidad del dolor es el elemento más llamativo para el paciente que lo motiva a la consulta medica.; según la característica somatosensorial dividimos al dolor en dos áreas dolor epicrítico y dolor protopático .El dolor epicrítico es superficial, preciso en ubicación y muy bien ubicado por el paciente nunca es referido.Como contraparte el dolor protopático es difuso, impreciso de ubicar, descrito como un dolor sordo, pesado Según el lugar de origen el dolor puede ser periférico (tegumentos), profundo o visceral (vísceras, cavidades serosas y articulaciones) y central (sistema nervioso central).Según la etiología del dolor, fundamental para la terapéutica, podemos dividirlo en traumático, físico, infeccioso, disfunción neurogenica o Psicógeno (2). La duración del dolor lo divide en dos áreas el dolor agudo y el dolor crónico:

DOLOR AGUDO:

El dolor agudo es aquel que dura el tiempo suficiente para que ocurra la reparación tisular , su curso temporal es propio de la lesión que lo originó y puede presentarse con

respuestas neurovegetativas como taquicardia, aumento de la presión arterial, sudoración, palidez, cambios en el diámetro pupilar, estados nauseosos, llegando incluso a producir vómitos. Podemos dividir el dolor agudo en dolor agudo ocasional y dolor agudo previsible, siendo el dolor agudo ocasional aquel que aparece de forma espontánea y dura por lo general algunas horas. El dolor agudo previsible es aquel que se establece con seguridad el periodo que durara un problema clínico en particular.

DOLOR CRÓNICO:

El dolor crónico es aquel que se define como un tipo de dolor que que persiste en ausencia de la lesión periférica inicial.

VIAS Y FISIOLÓGÍA

Fisiológicamente el dolor es el resultado de varios mecanismos que se caracterizan por su complejidad, interacción e integración en todos los niveles del neuroeje, desde la periferia hasta las más altos niveles de estructuras cerebrales. (3)

El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción que corresponde al proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales nerviosas que se

generan en respuesta a un estímulo nocivo y que son enviadas al sistema nervioso central (SNC). Este proceso resulta en la percepción consciente del dolor (4).

La manera más simple de esquematizar este sistema es graficarlo como una cadena de tres neuronas. Comienza el esquema con una neurona de primer orden ubicada en la periferia y proyecta su terminal a la médula espinal. Una neurona de segundo orden asciende en el trayecto medular y se asocia con una neurona de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral (Figura 1.) En una forma más compleja del sistema puede haber comunicación con otras neuronas sensitivas y neuronas descendentes inhibitorias que provienen del cerebro medio y que son capaces de modular el estímulo doloroso

(Lamont et al, 2000).

La distorsión entre estimulación y percepción dolorosa incluye todos los pasos de la información dolorosa, desde el nivel periférico a los sitios Supraespinales(5). Los receptores involucrados en la nocicepción-nociceptores- involucran receptores sensibles preferentemente a estímulos nocivos o que podrían ser nocivos si estos se prolongan .En estricto rigor se define como nociceptor un terminal nervioso especializado propio de los nervios sensitivos cuya acción es transformar la energía térmica, química o mecánica de los estímulos nociceptivos en potenciales de acción capaces de migrar a lo largo de las aferencias primarias para llegar al sistema nervioso central. Morfológicamente corresponde a la terminación periférica de neuronas bipolares cuyos somas se ubican en ganglios raquídeos y su axon penetra en el asta dorsal del cordón espinal (6).

Tercera neurona

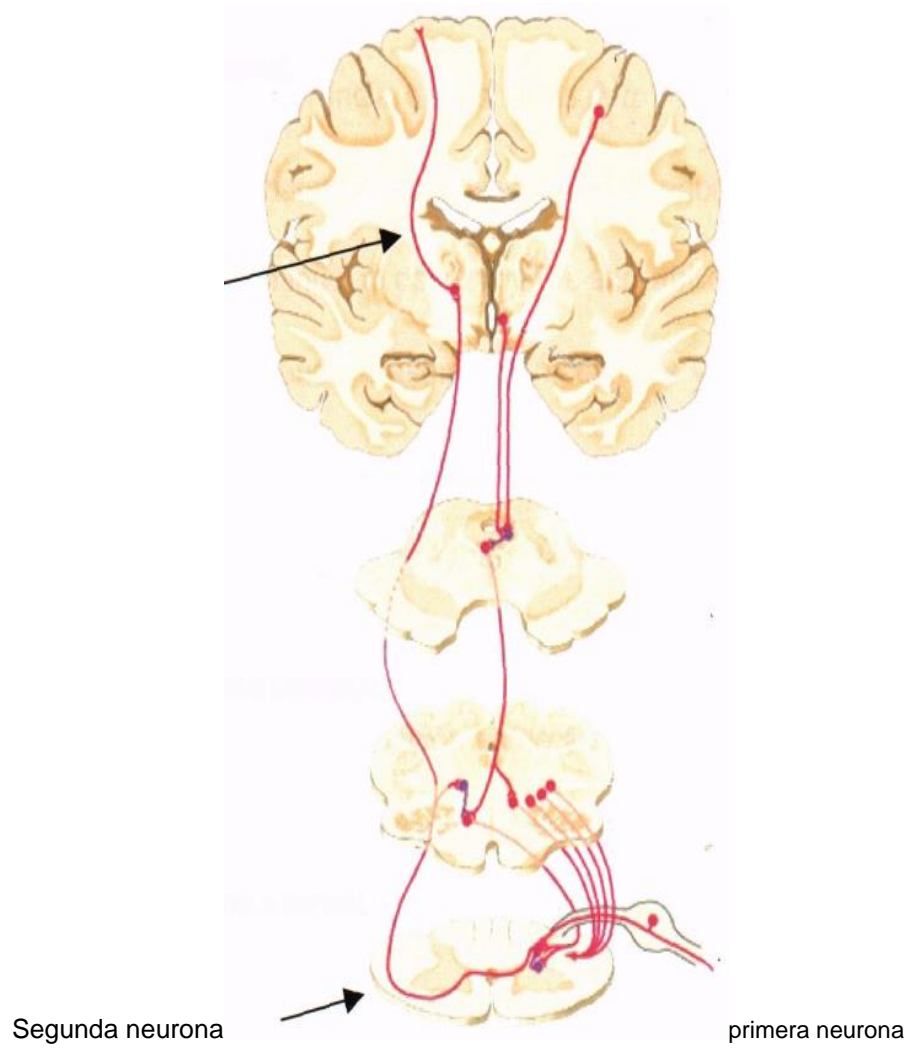


Figura1.- esquema básico de la vía del dolor

Dos categorías de nociceptores cutáneos han sido identificadas: fibras A δ y fibras C:

1) Fibras A δ

Este tipo de fibra tiene escasa capacidad de adaptación al dolor y a mayor intensidad del estímulo mayor es el efecto. Es capaz de transmitir el dolor agudo, punzante y localizado, tiene un diámetro de 1,0 a 5,0 micrones cubierta por una delgada capa de mielina a una velocidad relativamente alta de entre 4 a 30 m/s.

En general se describen dos tipos de nociceptores A δ :

Mecanoreceptor A δ de alto umbral:

Este tipo de nociceptor responde a estímulos de intensidad moderada o a noxas mecánicas, pero no es capaz de responder a la noxa térmica inicial (45 a 55° C), frío intenso, o químicos algógenos, sin embargo la aplicación repetitiva de una noxa térmica es capaz de generar el fenómeno de sensibilización de la terminal nociceptiva, haciéndose esta receptiva para un estímulo de menor umbral, La presencia de este tipo de fibras ha sido demostrada en la piel del cuerpo y rostro del gato y mono, así como también en el antebrazo humano. Estas finas fibras mielínicas envían procesos no-mielínicos a la epidermis, terminando cerca de los queratinocitos, y también al tejido subcutáneo (Bonica, 1990).

Termoreceptor A δ :

Es también conocido como Mecanotermoreceptor y es capaz de responder tanto a estímulos térmicos nocivos (mayores a 45° C) como a estímulos mecánicos intensos.

Este tipo de fibra es la responsable de la primera sensación dolorosa causada por la estimulación térmica y se las ha encontrado en el gato, mono y seres humanos (Bonica, 1990).

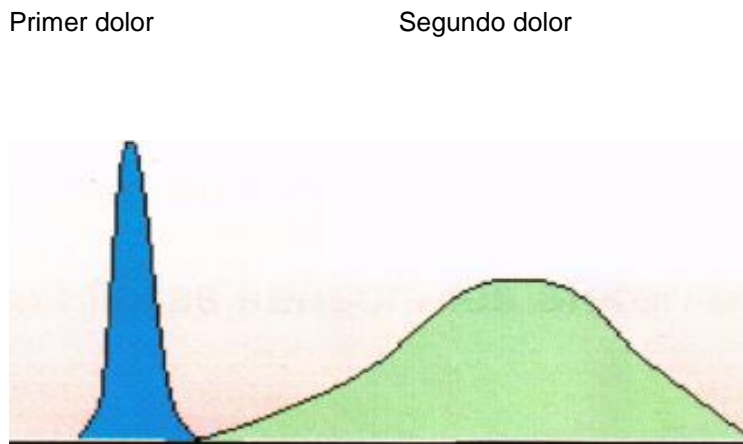
2) Fibra C polimodal

Se trata de fibras no-mielínicas que transmiten el dolor lento, sordo, quemante y mal localizado posee un diámetro de 0,3 a 1,5 micrones de diámetro y es capaz de transmitir el impulso a una velocidad de 0,5 a 2 m/s. Este tipo de nociceptor responde no solo a estímulos mecánicos intensos, sino que también a estímulos térmicos y químicos irritantes (Bernucci, 1994; Bjorkman, 1995; Kitchell, 1987; Lamont, 2000; Ortega, 1995).

Las fibras A δ y C transmiten a distintas velocidades por lo que esta diferencia explica la doble percepción de un estímulo doloroso, uno inicial breve llamado epicritico, transmitido por fibras A δ y otro profundo, difuso llamado protopatico transmitido por fibras C(2) (figura 2). Otra característica de estos receptores es que se localizan a través de la piel, peritoneo, pleura, periostio, hueso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascias, y viseras, aunque su distribución y densidad varía dependiendo de la especie en cuestión y de la localización anatómica (Lamont, 2000).

Estimulado el nociceptor se produce una liberación en el terminal axonal el cual actúa de una manera autocrina y paracrina para el nociceptor y aumentar su rango de estimulación (6). daño celular y la inflamación aumentan las concentraciones de otros químicos tales como la histamina y serotonina, que son liberadas por los mastocitos y desencadenan la síntesis de prostaglandinas, tales como la PGE₂ y ácidos

monohidroxiicosatetraenoicos (HETE'S) desde células endoteliales, que generan hiperalgesia y otros efectos proinflamatorios .



Esquema 2: Esquema de doble percepción dolorosa ante la injuria

También se produce la síntesis de bradiquinina, una de las sustancias más algógenas de este proceso, en conjunto con iones potasio e hidrógeno. Estos mediadores adicionales actúan sinérgicamente para aumentar la transmisión de impulsos nociceptivos a través de las fibras sensoriales aferentes (7). En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona ubicada 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 (8). 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 las láminas IV, V ó VI.

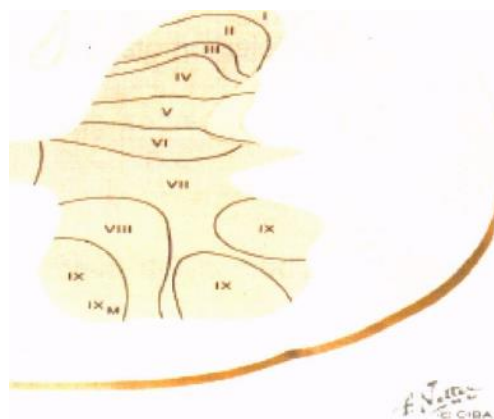


Figura 4.- Esquema de las laminas de Rexed

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. Aquí existen neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, ya que dan un sustrato anatómo-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores (8).

Al interior del asta dorsal de la médula la transmisión de información nociceptiva entre neuronas ocurre mediante señales químicas mediadas por aminoácidos y neuropéptidos excitatorios e inhibitorios, los cuales son producidos, almacenados y liberados en los terminales de aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y terminales de fibras

descendientes del sistema supraespinal. Los agentes en los terminales centrales de aferencias primarias incluyen aminoácidos como glutamato y aspartato, los cuales excitan terminales nerviosos de grandes fibras mielínicas, además estas terminales primarias son capaces de liberar sustancias consideradas como neuromoduladores, entre los que se pueden mencionar la somatostatina, péptido vasoactivo intestinal, colecistoquinina, ocitocina, galanina y angiotensina II.

En las neuronas propias del asta dorsal de la médula espinal se han encontrado neuroquímicos excitatorios de nociceptores, tales como sustancia P y neurotensina, como también algunas sustancias inhibitorias de nociceptores, como encefalinas y otras endorfinas, somatostatina, GABA y muchos otros.

Las segundas neuronas propias del asta dorsal dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, el haz espinoreticular y el haz espinomesencefálico (ver Figura 3). 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, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo. Esto puede explicar algunos de los fracasos de técnicas analgésicas, como la cordotomía anterolateral (destrucción de los cruces descritos).

El haz neoespinotalámico, hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y ventral pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal o somatosensorial, cuya función es entregar la ubicación topográfica del dolor (2,8). El haz paleoespinotalámico, inicialmente corre junto al neoespinotalámico en una ubicación medial, se proyecta en forma bilateral a

tas núcleos inespecíficos del tálamo, mediales e intralaminares (parafascicular, núcleo reticular, parte del centro mediano y la porción media magnocelular del geniculado medio) luego se proyecta a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, donde se conecta con el sistema límbico, hipotálamo, ganglios basales y córtex en general, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor. Es un sistema que transmite impulsos relacionados con dolor sordo, pobremente localizado y se asocia con algunos componentes afectivo-motivacionales del dolor. Los analgésicos centrales actúan específicamente sobre el tipo de dolor transmitido por este tracto (4). El haz espino-reticular, corresponde a la comunicación más directa entre la médula espinal y la formación reticular. La formación reticular desempeña un papel importante en los mecanismos nociceptivos, siendo sus principales funciones: desencadenar los mecanismos de alerta, contribuir a la actividad neuronal de los aspectos motivacionales y afectivos del dolor y participar en reflejos somáticos y autonómicos motores. Hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia y zona mesencefálica, tiene que ver con las respuestas autonómicas reflejas y el componente afectivo-motivacional de la respuesta dolorosa (4).

El haz espino mesencefálico asciende contralateralmente en un 60 a un 75% de sus fibras, junto a los tractos anteriores, para conectarse con el mesencefalo mediante la sustancia gris periacueductal, núcleos cuneiformes y parabraquiales, por esto los impulsos que ascienden por esta vía podrían desencadenar impulsos inhibitorios descendentes que resulten en analgesia. Dado que del mesencéfalo se proyectan fibras al tálamo medial, ventrobasal y al sistema límbico, es posible que algunas neuronas de este tracto estén relacionadas con el componente discriminativo del dolor y otras que provoquen reflejos autonómicos y respuestas afectivo-motivacionales. Estudios anatómicos y fisiológicos

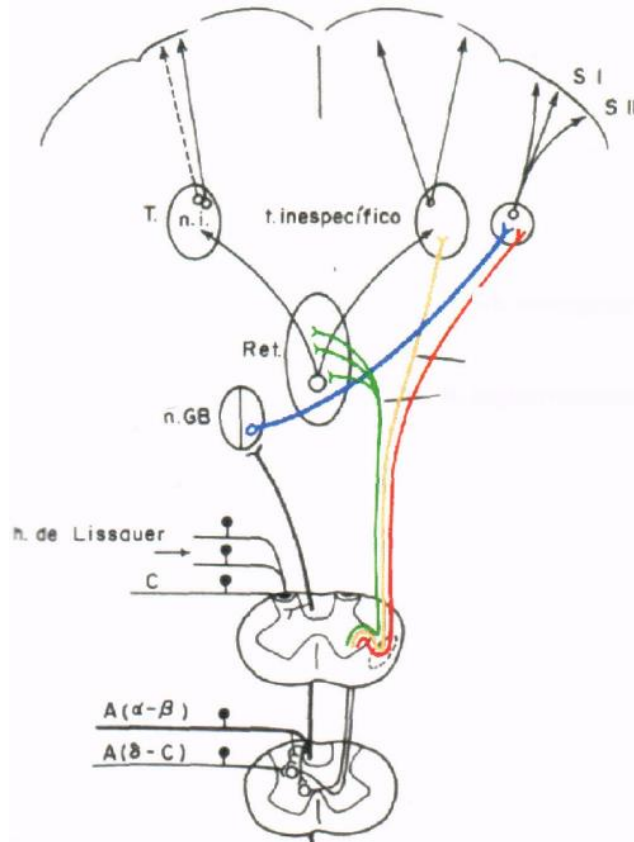


Figura 3 Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes.

Haz neoespinal - Haz espino-reticulotalámico - Haz paleoespinal

en animales, tal como estudios imagenológicos funcionales en humanos han mostrado que múltiples áreas son activadas por estímulos dolorosos. Las siguientes

áreas corticales han demostrado estar involucradas en el procesamiento del estímulo doloroso: corteza somatosensorial primaria, corteza somatosensorial secundaria y su vecindad en el opérculo parietal, ínsula, corteza cingular anterior y corteza prefrontal. Estas áreas procesan aspectos diferentes del dolor en paralelo. Se ha enfatizado en la importancia de separar la experiencia dolorosa en los componentes sensorial-discriminativo y afectivo-motivacional. El componente sensorial-discriminativo del dolor puede ser considerado una modalidad sensorial similar a la visión u olfacción. El componente afectivo emocional está cerca de que sea considerado " **sufrimiento del dolor**" ; está claramente relacionado con aspectos de la emoción, excitación y programación de la conducta (9).

MODULACION Y CONTROL DEL DOLOR

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. Experimentalmente se puede obtener analgesia con microinyecciones de morfina en estas zonas.

Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular. Es necesario dejar en claro que existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por noradrenalina y otro por serotonina (8).

En el asta dorsal del cordón espinal, la información nociceptiva (señal de dolor) proveniente de las vísceras, piel y otros órganos está sujeta a un extenso procesamiento por una diversidad de mecanismos, ya sea para reforzar, o bien para inhibir, su traslado a los centros más altos. En este respecto, una red de vías descendentes que se proyectan desde las estructuras cerebrales al asta dorsal juegan un papel complejo y crucial. Las vías centrífugas específicas pueden suprimir (inhibición descendente) o potenciar (facilitación descendente) el pasaje de mensajes nociceptivos al cerebro (9). En la médula rostral ventromedial, dos tipos de neuronas, células-on y células-off, han sido identificadas como neuronas moduladoras del dolor (10). Las células-on se caracterizan por un súbito aumento de su descarga inmediatamente antes de la iniciación de la respuesta nocifensiva, y las células-off, por el contrario, exhiben una pausa en su actividad justo previo a esta respuesta. Mientras las células-off son usualmente asociadas con la inhibición de la conducta nocifensiva, la actividad de las células-on está correlacionada con una facilitación de esta conducta.

La excitación y la inhibición de las neuronas del asta dorsal pueden ser producidas por estimulación del funículo dorsolateral del cordón espinal, núcleo rafe magnus y el núcleo gigantocelular reticular. Las neuronas de la médula rostral ventromedial pueden ejercer un control bidireccional de la nocicepción a través de vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas. Sumado a esto, estimulación aferente vagal produce facilitación e inhibición de la nocicepción y los relevos neurales, incluidos sitios dentro de la médula rostral ventromedial (11). Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las encefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La B-endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa; se encuentra en hipófisis, hipotálamo y en tejidos periféricos,

pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal.

La teoría de **Melzack y Wall** o teoría de la puerta de entrada, enfatiza el hecho que la percepción de la sensación dolorosa no sólo depende de la estimulación periférica y de la transmisión, sino que de la modulación medular y central. Su formulación ha estimulado el estudio de muchas drogas y técnicas analgésicas. La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica intrarraquídea, se basan en el hecho de que todas las fibras nerviosas aferentes tienen la capacidad de influenciar otros impulsos aferentes, principalmente a través de una inhibición presináptica. Estimulando un nervio mixto con impulsos no dolorosos, las primeras fibras en responder son las de mayor diámetro, y estas descargas a nivel medular serían capaces de inhibir la transmisión cefálica de los impulsos nociceptivos (10).

ASPECTOS TERAPÉUTICOS DEL DOLOR

La analgesia, definida como ausencia de dolor en respuesta a una estimulación la cual normalmente habría sido dolorosa, se puede producir desde el punto de vista farmacológico en 3 niveles distintos:

1. A nivel de la conducción del estímulo doloroso:

Anestésicos locales: fármacos que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma reversible, con un período de acción de 2-16 horas. Ej.: lidocaína y procaína (2).

Alcoholes y fenoles: sustancias que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma prolongada, su período de acción es de 3 o más meses (4).

2. A nivel central: mediante analgésicos que actúan a nivel del neuroeje, como son los opioides. Actualmente estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero su gran defecto son las reacciones adversas .

3. A nivel periférico: representados por los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), que corresponden a fármacos que pueden ejercer un efecto ya sea anti-inflamatorio, analgésico y /o antipirético (12). Varias drogas inducen analgesia o antinocicepción por interferencia con las vías neuronales involucradas en la recepción y la transmisión desde la periferia hasta los más altos centros en el SNC. Varios receptores, incluyendo a α -adrenoreceptores, subtipos de receptores de serotonina: 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃, receptores muscarínicos ,receptores nicotínicos, son expresados pre y postsinápticamente en neuronas en los niveles espinal y supraespinal, y pueden modular la información nociceptiva (13).

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico, en animales, como a nivel clínico, en el ser humano. Así, se pueden mencionar los fármacos α -adrenérgicos, serotonérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, anti-inflamatorios no esteroideos, opioides (8,14).

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

De todos los grupos de fármacos antes citados, sin duda que los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son de los más usados en los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, y por lo tanto también los más estudiados. Sin embargo, independientemente de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso. Los AINEs han sido conocidos por muchos años por actuar periféricamente reduciendo la producción de prostaglandinas, potentes mediadores hiperalgésicos, los cuales modulan múltiples sitios a lo largo de la vía nociceptiva e intensifican tanto el proceso de transducción: efecto de sensibilización periférica, como el de transmisión: efecto de sensibilización central (15).

Los AINEs actúan inhibiendo las cicloxigenasas (COXs), enzimas que convierten el ácido araquidónico, liberado desde los fosfolípidos de membrana por fosfolipasas, a prostanoïdes tales como las prostaglandinas (PG_s). Dos formas de COX están bien caracterizadas: COX-1, considerada una enzima constitutiva involucrada en la protección de la mucosa gástrica, en la manutención del flujo sanguíneo renal y en promover la agregación plaquetaria. La enzima COX-2, con un 60% de homología con la COX-1, pero que es codificada por un gen diferente, y que es inducida por estímulos inflamatorios y citoquinas liberadas por células migratorias y otras, y por el estrés en las células vasculares endoteliales (16).

Peroxidasas de COX-1 y COX-2 y sus sitios activos están estrechamente relacionados al de la mieloperoxidasa, la enzima del neutrófilo que cataliza la función peroxidasa de las

enzimas convierte PGG_2 a PGH_2 la cual es el punto de partida para la formación de varios prostanoïdes tales como PGE_2 , prostaciclina y tromboxano A_2 . Las funciones formación de ácido hipocloroso (17). La síntesis de PGs parece estar compartimentalizada. Según este esquema, concentraciones bajas de ácido araquidónico, ya sea principalmente convertido a PGH_2 por COX-2 cuando ambas isoenzimas están presentes en la célula. El intermedio, PGH_2 , se convierte entonces a PGE_2 . Esto se denomina respuesta tardía, porque esta senda requiere la inducción de citoquinas en las células inflamatorias, aunque es probable que sea constitutivo en las células del sistema nervioso central. Por el contrario, el sistema inmediato utiliza COX-1 cuando las concentraciones altas de ácido araquidónico están disponibles, o a través de concentraciones altas de material exógeno, o por la activación "explosiva" de fosfolipasa citosólica A2-® (cPLA2-®) por el ionóforo de calcio (18). Este esquema se ha desarrollado de los macrófagos y su validez general permanece establecida. Las acciones analgésicas de los AINEs pueden ser disociadas de los efectos antiinflamatorios, y esto puede reflejar acciones espinales y supraespinales adicionales de los AINEs para inhibir varios aspectos del procesamiento central del dolor. Ambas COX-1 y COX-2 contribuyen a la producción espinal y supraespinal de prostanoïdes que siguen a la injuria y la inflamación (19).

Clínicamente la significativa actividad anti-inflamatoria de los AINEs es enriquecida con un 80% o más de inhibición de la COX-2; los diferentes perfiles de efectos adversos de los AINEs son determinados por la magnitud en la que ellos inhiben la COX-1, en relación a la dosis. Sin embargo, la tasa de riesgo-beneficio de los AINEs no está determinada solamente por sus efectos en el tracto gastrointestinal, puesto que la inhibición de la COX-2 está también asociada con una reducción en la síntesis de prostaglandinas importantes en la preservación de la función renal. Actualmente, el descubrimiento que COX-2 es sobreexpresada en los cánceres colon rectal y de próstata, y que parece tener un rol en la patogénesis de la

enfermedad de Alzheimer, sugieren que los futuros roles de los AINEs se pueden extender para incluir la profilaxis de estas condiciones (16). Existe gran evidencia que los AINEs tienen un mecanismo de acción central agregado a los mecanismos periféricos. Este efecto puede ser el resultado de la interferencia en la formación de prostaglandinas en el SNC.

Alternativamente, la acción central puede estar mediada por péptidos opioides endógenos o bloqueo de la liberación de 5-HT. Además un mecanismo que involucra la inhibición de la activación del receptor NMDA o aminoácido excitatorio, ha sido también propuesto (7).

Muy recientemente, se ha identificado una variante de isoforma COX, llamada COX-3, está compuesta por el RNAm de COX-1 que retiene el intron-1. La proteína posee reducida actividad en la síntesis de prostaglandinas relativa a COX-1, pero drogas analgésicas/antipiréticas tales como paracetamol y metamizol preferencialmente inhiben su actividad. Comparaciones evolutivas muestran que el intrón-1 es de tamaño similar en todas las especies, pero no siempre en el mismo marco que en caninos (donde fue primariamente descubierta). Por ejemplo, está fuera del margen en humanos y roedores y requeriría mecanismos adicionales tales como el uso de sitios de unión alternativos, o un RNA modificado para fabricar una proteína funcional (17). En el hombre, el RNA mensajero de la COX-3 es más abundante en la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón. También se expresa en células de insecto.

PARACETAMOL

También llamado acetaminógeno, es metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina. Se clasifica dentro del grupo de los para-aminofenoles. Fue utilizado por primera vez por Von Mering en 1893 y se encuentra disponible como fármaco de venta libre desde 1955. Luego de la ingesta, se absorbe en forma rápida y completa, alcanzando el peak de la concentración plasmática entre los 30 y 60 minutos, con una vida media plasmática de 2 horas. Se une levemente a las proteínas plasmáticas y atraviesa sin problemas la barrera hematoencefálica. Con las dosis usuales (500mg. 3 ó 4 veces al día) administradas en un tiempo breve, el paracetamol posee pocos efectos colaterales. Sin embargo, cuando se emplean dosis masivas o durante un tiempo prolongado, se informa la aparición de severos efectos colaterales hepáticos o renales. Es por esto, una droga segura cuando se utiliza en buena forma y es efectiva para el alivio del dolor leve a moderado, por ejemplo: cefaleas, dismenorreas, mialgias, etc. Por otro lado, es una excelente alternativa para el tratamiento de la fiebre, especialmente en el caso de estar contraindicados otros AINEs como la aspirina, pues no posee efectos colaterales gastrointestinales, síntomas renales, ni trastornos hemorrágicos. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. La necrosis hepática y la tubular renal son el resultado de un desequilibrio entre la producción del metabolito altamente reactivo y la disponibilidad de glutatión (21). Con disponibilidad normal de glutatión, la dosis mortal de paracetamol es de 10 grs. aproximadamente, pero hay varias causas que pueden disminuir estas dosis (tratamiento concomitante con doxorubicina o el alcoholismo crónico). El tratamiento de sobredosis debe comenzarse con N-acetilcisteína por vía intravenosa sin esperar a que aparezcan los síntomas, pues la necrosis es irreversible. En pacientes alérgicos a la aspirina, el paracetamol puede producir reacciones alérgicas cruzadas tipo

broncoespasmo (22). Paracetamol es a menudo clasificado en el grupo de drogas tipo aspirina, o tipo AINEs. Sin embargo, no comparte los mismos perfiles de ambos, en términos de las actividades terapéuticas y sitios de acción. Estas marcadas diferencias, sugieren que sus mecanismos de acción pueden diferir (23). El mecanismo por el cual el paracetamol alivia el dolor no ha sido aún dilucidado. Por ejemplo, a diferencia de la morfina al paracetamol no se le han conocido sitios de unión de alta afinidad endógena. Además, el paracetamol no parece compartir con los AINEs la capacidad de inhibir la actividad de las COXs a nivel periférico, pero tiene un efecto más potente en las enzimas localizadas centralmente. Esto ha llevado a varios autores a proponer un mecanismo de acción central del paracetamol (24). Tal hipótesis está en línea con la capacidad de paracetamol de cruzar la barrera hematoencefálica tanto en ratas como en humanos y con su eficacia en modelos de dolor después de su administración central en ambos, y en modelos libres de cualquier inflamación y solo sensibles a drogas que actúan centralmente. Aunque varios estudios bioquímicos apuntan a la inhibición de actividad de COX-2 central, la existencia de una actividad COX que es selectivamente susceptible al paracetamol (COX-3) es una hipótesis alternativa. Sin embargo, análisis genómico y cinético indica que es improbable que esta interacción sea clínicamente relevante (25).

Por otra parte, para explicar el mecanismo de acción del paracetamol, la modulación del sistema serotoninérgico también se ha sugerido en base a estudios bioquímicos y conductuales que apoyan un efecto serotoninérgico indirecto. El paracetamol puede estimular la actividad de las vías 5-HT descendentes que inhiben la transmisión de señales nociceptivas en el cordón espinal. Esta posibilidad proviene de evidencia que antagonistas administrados espinalmente de varios subtipos de receptores 5-HT, anulan la actividad antinociceptiva de paracetamol. La acción de paracetamol a un nivel molecular es incierta pero podría relacionarse a la

producción de metabolitos reactivos por la función peroxidasa, función de COX-2, la cual podría agotar el glutatión, un cofactor de enzimas tales como la PGE-sintetaza (25,26).

Muchos sistemas de vías y receptores han sido propuestos, pero no se ha encontrado interacción significativa entre paracetamol y alguna vía involucrada en la transmisión del dolor. También se ha sugerido que paracetamol puede aliviar el dolor a través del sistema opioide (26). Además Raffa et al. (27) ha sugerido que la antinocicepción inducida por paracetamol incluye una interacción "auto-sinérgica" entre sitios espinales y supraespinales que ésta compromete una vía opioide endógena. Aunque ellos mostraron que al paracetamol en 10 uM no se une significativamente a receptores opioides *mu*, *delta* o *kappa*, otros han demostrado que el paracetamol tiene una baja afinidad por sitios de unión de naloxona [3H], sugiriendo que las interacciones receptor opioide directas pueden ocurrir en altas concentraciones. La adenosina es un autacóide ubicuo que también ha sido implicado en las vías del dolor. La administración periférica de adenosina se ha visto que produce un pronunciado efecto pro-nociceptivo, mientras que cuando es administrado centralmente produce efectos antinociceptivos. Los efectos analgésicos de la adenosina son mejorados por inhibidores de su captación o metabolismo y así la inhibición de la captación de la adenosina podría ser responsable de algunos de los efectos de paracetamol.

PARECOXIB

El parecoxib es un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 siendo este un precursor metabólico inactivo es decir una prodroga del valdecoxib, cuya vía de administración es parenteral sea esta intramuscular o intravenosa y es utilizado en el dolor a corto plazo. Por lo que alcanza niveles sanguíneos altos. (29, 30). Presenta al igual que otros AINEs, propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (30). La actividad analgésica no es inhibida naloxolona, y en los estudios in Vitro se ha demostrado que no compite por los receptores opioides (29,31). Después de su administración parenteral se convierte rápidamente en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa, y el ácido propiónico mediante hidrólisis enzimática en el hígado, in vivo, con una vida media plasmática de alrededor de 22 minutos (30).

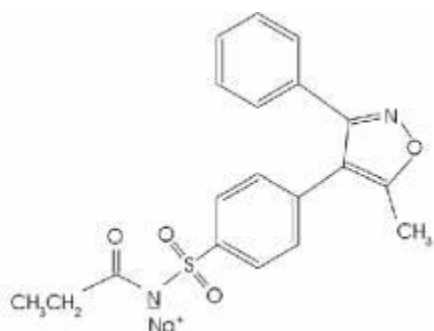


Figura 4.- Parecoxib sódico químicamente se identifica como la sal sódica de (N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) fenil] sulfonil] propanamida) con esta fórmula estructural

La eliminación del fármaco activo se realiza a través de un extenso metabolismo hepático. Parecoxib se elimina como valdecoxib y menos del 5% de valdecoxib activo se recupera en la orina y en las heces (30). Aproximadamente el 70% de las dosis se excreta en la orina en forma de metabolitos inactivos. El clearance plasmático del valdecoxib es aproximadamente 6 lt/hora. Después de la administración IM o IV de Parecoxib sódico, la vida media de eliminación del fármaco es aproximadamente 8 horas.

Presenta una notoria disminución de los efectos gastrointestinales. En relación a otros AINEs, no se han observado efectos de agregación plaquetaria ni en el efecto de sangrado (30).

Esta contraindicado durante el embarazo debido que como otros fármacos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar el cierre prematuro de los ductos arteriovenosos en el tercer trimestre del embarazo (30). Por su estructura similar a sulfonamidas no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a este grupo de medicamentos. Las RAM descritas para este fármaco son: sequedad bucal, hipertensión, edema periférico, saciedad abdominal, dolor abdominal, osteítis alveolar, diarrea, dispepsia, eructación, náuseas, insomnio, somnolencia, anemia, tos, faringitis, sinusitis, prurito, exantema e infección del tracto urinario (31). Estudios han demostrado que inhibidores selectivos COX-2 pueden ser usados eficientemente en el manejo de desordenes inflamatorios y dolor orofacial crónico (34), adicionalmente puede ser usado exitosamente en el tratamiento del dolor agudo post-quirúrgico (35). En otro estudio se demostró que una dosis de Valdecoxib 20 o 40 mg provee eficacia comparable al diclofenaco con una superior seguridad gastrointestinal en el tratamiento a largo plazo (36).

En un estudio realizado después de cirugía oral, el 68% de los pacientes que recibieron valdecoxib 40 mg preoperatoriamente no requirieron analgésico adicional por 24 horas (37). Una única dosis de parecoxib sodico, 20 mg y 40 mg, tiene efectos analgésicos satisfactorios y es mejor tolerado que otros AINEs (38). En un estudio comparativo entre los inhibidores de la COX-2 selectivos y los AINEs tradicionales, se observó que Parecoxib 40 mg tiene una potencia analgésica equivalente a los AINEs no selectivos en el dolor post operatorio después de una cirugía oral menor y mayor, sin

embargo, los COX-2 selectivos como el valdecoxib tienen una duración de acción mucho más prolongada (39).

Se ha observado que al comparar Parecoxib en cuanto a su eficacia y tolerancia, en un estudio randomizado y doble ciego, post exodoncia de terceros molares en pacientes con dolor moderado o severo, Parecoxib IV e IM presenta analgesia a una dosis de 40 mg comparable con ketorolaco 60 mg, pero con una duración de acción mucho más larga (39).

NALTREXONA

Es un antagonista no selectivo de los receptores opiodes, pero con mayor afinidad al receptor μ de tal modo que revierte todos los efectos producidos por los fármacos opiodes. Se utiliza clínicamente en el tratamiento de intoxicación inducida por opiodes y por alcohol. Tiene una mayor eficacia por vía oral que parenteral, alcanza su concentración máxima en el plasma en un plazo de dos horas, con una vida media de catorce horas (12).

.INTERACCIÓN DE FÁRMACOS.

La interacción farmacológica entre drogas se puede considerar desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico, por esto cuando dos drogas se administran en forma conjunta, sus efectos pueden ser:

1. Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.
2. Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
3. Sinérgico o supraditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separados de cada droga (43).

Es evidente que asociar drogas que produzcan sinergismo, mejor que simple aditividad, presenta un uso promisorio en el tratamiento del dolor y 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 alto interés en farmacología.

El estudio de la interacción analgésica a nivel preclínico no ha sido muy extenso, refiriéndose fundamentalmente a la interacción sinérgica entre ketorolaco y tramadol (VII), entre tramadol y metamizol (VIII), entre paracetamol y codeína (IX), y recientemente entre diversos AINEs y morfina (47).

Por ello en el presente trabajo se evaluará la interacción entre paracetamol y metamizol, en un modelo de dolor agudo térmico denominado tail-flick.

HIPÓTESIS

La coadministración de paracetamol y parecoxib produce una interacción antinociceptiva de naturaleza sinérgica.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de paracetamol y de parecoxib
en un ensayo experimental de dolor agudo térmico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida en ratones por la administración sistémica intraperitoneal (i.p) de paracetamol y de parecoxib en el modelo algesiométrico agudo térmico denominado "tail-flick o test de la cola".

2. Caracterizar la naturaleza de la interacción antinociceptiva inducida por la coadministración vía i.p de dosis bajas de paracetamol y parecoxib, usando el método algesiométrico de la cola.

3. Estudiar la participación del sistema opioide en la interacción de paracetamol y parecoxib vía i.p, en el mismo modelo algesiométrico.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Animales

Fueron utilizados ratones de la cepa CF/1 (*mus musculus*) machos, con un peso entre 25 a 30 gramos (ver foto 1). Los animales fueron aclimatados al ambiente del laboratorio durante al menos 2 horas antes de ser utilizados para experimentación y de acuerdo a las normas éticas aprobadas por la Comisión de Ética local de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile .

Cada animal recibió solamente una dosis de los fármacos, fue utilizado una vez y seleccionado en forma aleatoria. Todas las observaciones durante el experimento fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y usando como control suero fisiológico. Un mínimo de 6 animales fueron usados para cada tratamiento. Los animales fueron sacrificados en forma inmediata luego del experimento, mediante



Foto 1. Ratones machos CF1.

dislocación cervical.

2. Test de Tail-Flick

El método algiesiométrico fue el denominado tail-flick (movimiento de la cola), como un modelo de dolor agudo térmico, que utiliza un aparato diseñado y fabricado por Ugo Basile (Italia) de acuerdo al método originalmente descrito por D'Amour y Smith (1941) cuya finalidad es medir las latencias de respuesta del animal al estímulo nociceptivo. El ensayo consiste en colocar al ratón dentro de un dispositivo tipo contenedor especialmente diseñado por el mismo fabricante, para mantenerlo constreñido y en reposo (ver foto 2). Posteriormente, se aplica un estímulo de calor radiante regulable, proveniente de una fuente de poder infrarroja, sobre la cola del animal, a una distancia de alrededor de 4 cm. desde la punta. Al momento de iniciar la aplicación de calor se activa un cronómetro digital sensible al movimiento, para poder registrar el tiempo que demora el animal en retirar la cola del estímulo nociceptivo, también denominado tiempo de latencia del tail-flick, y que corresponde a la medida utilizada para evaluar el efecto analgésico de los fármacos utilizados en el estudio. La intensidad de la fuente calórica fue regulada en un valor constante durante todo el curso del experimento y el tiempo máximo de reacción (cut-off) se fijó en 8 segundos para no generar daño en la piel de la cola del animal. Primeramente, se determinaron los valores de las latencias controles. Para tal efecto, los animales fueron introducidos en los dispositivos contenedores previamente, durante 3 minutos, de modo de lograr la adaptación al espacio reducido y de esta manera evitar los momentos inespecíficos de la cola. Los valores de las latencias controles fueron registradas dos veces, siendo la segunda lectura similar a la primera.

3. Drogas

Todas las drogas usadas fueron suministradas por el laboratorio de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y correspondieron a: paracetamol y Parecoxib, naltrexona, antagonista opioide no selectivo, de mayor afinidad por los receptores μ

4. Administración de drogas

Por vía i.p. se administró paracetamol o parecoxib en un volumen de 10 ml/kg, realizando la algesiometria 30 minutos después para obtener la latencia experimental cuando se produjera el efecto máximo de cada droga.

Los resultados fueron expresados como variación de latencia \pm el error estándar o como el porcentaje del máximo efecto posible (MPE), calculado de la forma que sigue:

$$\%MPE=100x((LEx-LC)/(Cutt\ off-LC))$$

En relación a esta formula:

LEx corresponde a la latencia media del fármaco;

LC es la latencia control medida;

Cutt off se refiere al tiempo máximo de exposición de la cola del animal.

5. Análisis de las interacciones

La interacción entre los fármacos utilizados, fue evaluada llevando a cabo el análisis isobolográfico para las diferentes combinaciones, como fue descrito por Tallarida et al., modificado por el laboratorio (47).

Para ello se construyeron curvas dosis respuesta de los fármacos administrados por vía sistémica (i.p.) con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis. De las cuales, se obtuvieron, en forma computarizada, las DE₂₅, por análisis de regresión lineal, usando los cuadrados mínimos.

Las interacciones entre las diferentes drogas se efectuó coadministrando intraperitonealmente 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 de las DE₂₅ de paracetamol y parecoxib. La coadministración se efectuó antes y después del pretratamiento de ellos con 1 mg/kg, por vía i.p, de naltrexona. Para cada mezcla de drogas, la DE₂₅ fue determinada por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente a la aditividad teórica de la DE₂₅ obtenida de la siguiente fórmula:

$$\text{De25aditividad teórica} = \text{De25droga} / (\text{P1} + \text{R} \times \text{P2})$$

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

Así obtenidas las DE_{25} experimentales se gráfico en un sistema de coordenadas cartesianas (isoblograma) construido conectando la DE_{25} de la droga 1 trazada en la abscisa con la DE_{25} de la droga 2 trazada en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad. 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 o supraaditiva (el efecto de la combinación de las drogas es más alto y estadísticamente diferente que el efecto teórico calculado de la combinación con las mismas proporciones); cuando la combinación de las drogas da una DE_{25} experimental que no es estadísticamente diferente a la DE_{25} calculada en forma teórica, se determina que la interacción tiene un efecto de simple aditividad, lo que significa que cada constituyente contribuye con su propia potencia y la droga menos potente esta actuando como si fuera meramente una forma diluida de la otra. 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 computacional calcula el índice de interacción (I.I.), entre las drogas, a partir de la siguiente formula:

$$I.I. = DE_{25} \text{ experimental} / DE_{25} \text{ teórica}$$

Cuando el cuociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraditiva; si el resultado es igual a 1 la interacción es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (46).

6. Análisis estadístico

Los resultados son presentados como valores medios +/- el error estándar o los valores DE25 con un intervalo de confianza del 95%.

Los parámetros estadísticos relativos a los isobogramas se calcularon con un sistema computacional del laboratorio.

La significación estadística que se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student usadas para comparar los puntos experimental y teórico en el isobograma fue aceptada en un nivel del 5% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

1.-Efecto antinociceptivo del parecoxib:

La administración intraperitoneal (i.p.) de parecoxib (0.1 - 30 mg/kg), utilizando el método algesiometrico de tail-flick, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva respectiva se muestra en la figura 1. La DE25 del parecoxib por vía i.p. fue de 3.060,59 mg/kg (n=6) que corresponde a un MPE $47 \pm 0,18\%$.

2.- Efecto antinociceptivo de paracetamol:

La administración vía intraperitoneal (i.p) de paracetamol (10-300 mg/kg), utilizando el método algesiometrico del tail-flick, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva respectiva se muestra en la figura 2. La DE25 del paracetamol por vía i.p. fue de 99.84 ± 8.7 mg/kg (n=6) que corresponde a un MPE de $28,3 \pm 1.56\%$.

3.- Paralelismo de las curvas dosis respuesta de parecoxib-paracetamol

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuesta de parecoxib paracetamol, obtenidas del test de ensayo algesiometrico, resultaron ser no paralelas , como se puede observar en la figura 3.

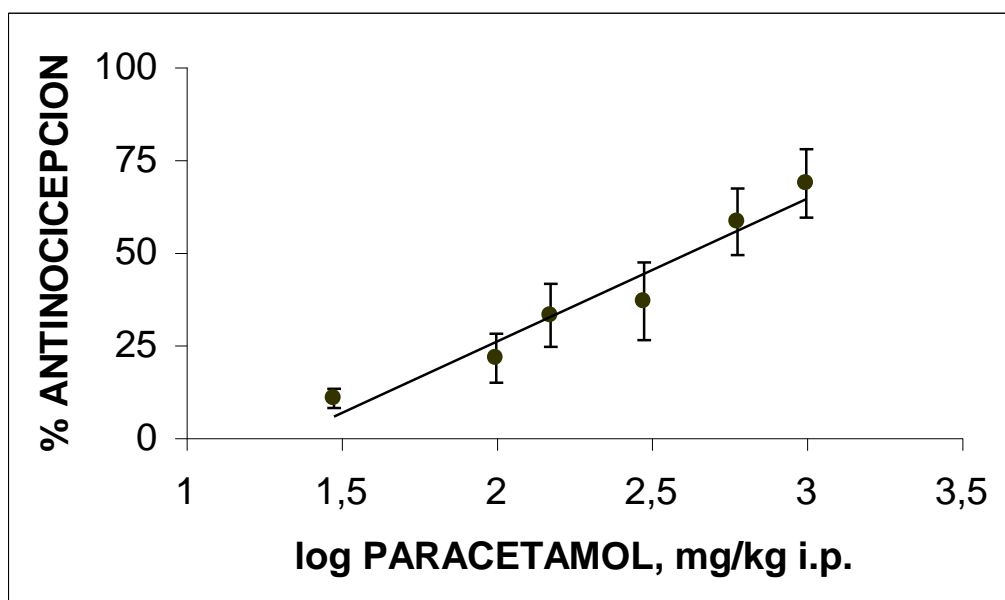


Figura 1.- Curva dosis-respuesta de paracetamol administrado i.p. en el ensayo de tail- flick en ratones

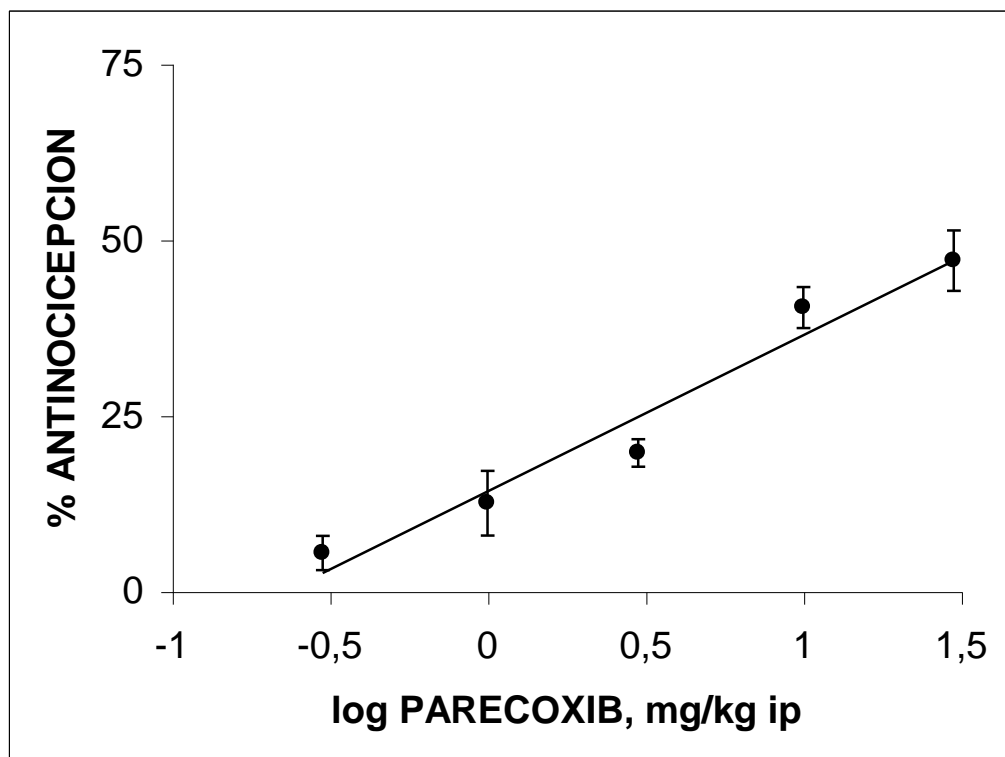


Figura 2 Curva dosis-respuesta de parecoxib después de la administración i.p.en el ensayo de tail flick en ratones

Figura 3.- Paralelismo de curvas dosis-respuesta de paracetamol-parecoxib

4.-Interacción de paracetamol y parecoxib

La actividad antinociceptiva inducida por la coadministración i.p. de proporciones fijas (1/2, 1/4, 1/8, y 1/16) de las DE25 de paracetamol y parecoxib fue evaluada por análisis isobolográfico. Los resultados demuestran que la interacción antinociceptiva es de tipo sinérgica o supraaditiva. El índice de interacción entre paracetamol y parecoxib fue de 0,353 que corresponde a un índice de interacción sinérgica ya que es menor que 1. El pretratamiento de los animales con 1 mg/Kg. i.p. de naltrexona no modificó la naturaleza de la interacción antinociceptiva de la mezcla paracetamol/parecoxib, ya que continuó siendo sinérgica, debido a que la ubicación del punto que representa la DE25 de la mezcla se encuentra bajo la línea de aditividad de los fármacos. Además el valor de la DE25 de la mezcla no es significativamente diferente del que se obtiene sin previa administración de naltrexona. Todos estos resultados se encuentran graficados en la figura 4.

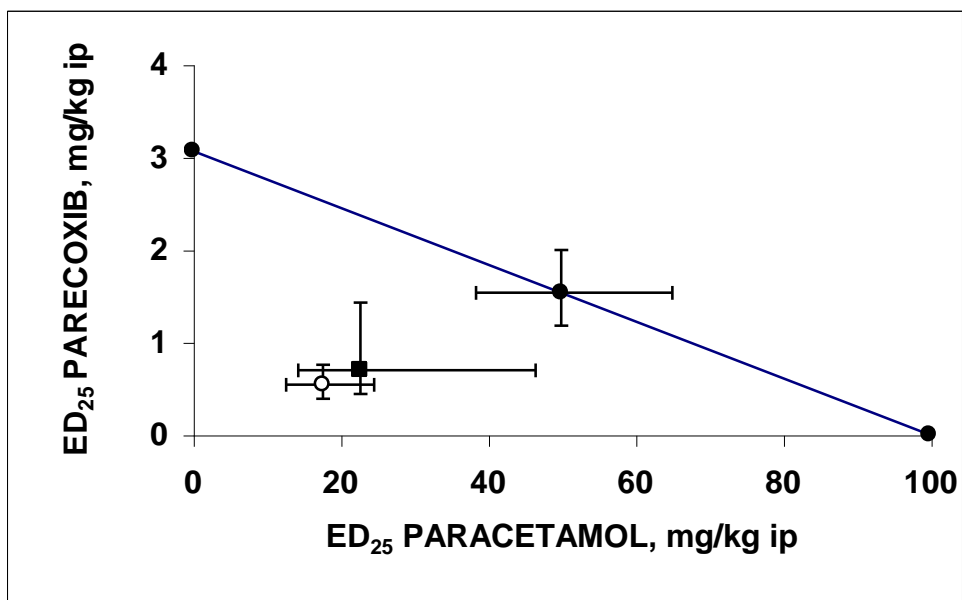


Figura 4 Isoblograma paracetamol-parecoxib, por vía i.p, en el modelo del tail-flick. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, el (O) corresponde al punto experimental y el (■) representa el punto obtenido después del pretratamiento de los animales con naltrexona (1 mg/kg).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo utilizando el ensayo del tail-flick, un test algesiométrico de dolor agudo térmico, demuestran que paracetamol o parecoxib por vía i.p, producen una actividad antinociceptiva que es dosis-dependiente. Estos resultados concuerdan con informes previos que demuestran que la administración sistémica de AINEs produce actividad antinociceptiva en diversos modelos algesiométricos utilizados en animales (49,50). La potencia analgésica relativa de parecoxib y de paracetamol, resultó ser distinta, ya que las DE₂₅, de cada uno de los AINEs son distintas. Esta diferencia de potencia podría deberse, fundamentalmente, a que ambos analgésicos presentan un mecanismo de acción distinto para desarrollar sus efectos farmacológicos. Además, por la no existencia de paralelismo entre las curvas dosis-respuestas, se sugiere que en la actividad analgésica de parecoxib y paracetamol, participarían otros mecanismos complementarios. El no paralelismo de las curvas, sugiere que la acción de dichos fármacos estaría producida por activación de diferentes vías, sin actuar en un receptor común (53). Esto se podría explicar a que el parecoxib inhibe específicamente a la enzima prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa-2: ciclooxigenasa-2; COX-2, a través de una interacción única con el sitio activo de COX-2. En cambio, el mecanismo analgésico del paracetamol no ha sido bien descrito, aunque diversos estudios al respecto han demostrado que el paracetamol actúa centralmente por inhibición de una variante de la COX 1, denominada COX3 y reduce las concentraciones de PGE₂ en el cerebro (59). También se ha sugerido que el paracetamol puede aliviar el dolor a través del sistema opioide y que su

antinocicepción involucra una interacción entre sitios espinales y supraespinales incluyendo una vía endógena opioide (26). No obstante se ha demostrado que paracetamol no se une significativamente a receptores μ , δ o κ (60), sin embargo otros estudios han propuesto que paracetamol tiene baja afinidad por sitios de unión a naloxolona, lo que sugiere que las interacciones con receptores opioides directas pueden ocurrir a altas concentraciones (61). Recientemente ha sido demostrado que el paracetamol es inhibido por administración intratecal de tropisetron, un antagonista de receptor 5-HT₃, lo que avala una relación con el sistema serotoninérgico. Todos estos antecedentes sugieren un complejo mecanismo de acción del paracetamol y que difiere significativamente del propuesto para parecoxib. El pretratamiento con naltrexona, no es capaz de modificar la naturaleza de la interacción sinérgica de la asociación paracetamol/parecoxib. Este hallazgo demuestra una débil participación de los receptores opioides, especialmente los del subtipo μ , principales responsables de los efectos antinociceptivos, tanto espinales como supraespinales-, en el mecanismo de la interacción de ambos fármacos. Este hecho, se contrapone a estudios previos que describen la participación del sistema opioide en el mecanismo de acción antinociceptivo del paracetamol (63). No obstante podría suponerse que las concentraciones del antagonista opioide no hayan alcanzado un nivel suficiente para modificar la interacción con los receptores opioides, o bien que la vía de administración no permitió una biodisponibilidad adecuada del fármaco para modificar la interacción cooperativa entre el paracetamol y parecoxib. Si bien, estos resultados han sido obtenidos utilizando solo un modelo de dolor animal, ellos son suficientemente positivos para estimular futuras

investigaciones con otros modelos nociceptivos u otras combinaciones de fármacos analgésicos, para encontrar interacciones positivas. Así mismo, los efectos sinérgicos obtenidos a partir de la asociación de paracetamol y parecoxib, son un hallazgo de

relevancia clínica, puesto que los efectos supraaditivos pueden alcanzar un nivel similar de analgesia, con una considerable reducción de las dosis individuales de cada uno de los fármacos, y en consecuencia una menor incidencia de efectos adversos. Estos resultados podrían constituir en el futuro, una nueva herramienta farmacológica para el odontólogo en el tratamiento del dolor y la analgesia preventiva.

CONCLUSIONES

1.- Parecoxib produce actividad antinociceptiva de tipo dosis dependiente, luego de su administración vía i.p. en el test algesiometrico de tail-flick.

2.-Paracetamol produce efecto antinociceptivo dosis dependiente administrado vía i.p.medido en el mismo test.

3.-Ambas drogas poseen distinta potencia analgésica.

4.-La coadministracion de paracetamol y parecoxib vía i.p. genera una interacción de tipo sinérgica o supraaditiva en el test de tail-flick.

5.- El pretratamiento con naltrexona no altera el tipo de interacción de la mezcla paracetamol-parecoxib en este ensayo experimental, lo que descarta a participación del sistema opioide, vía receptores opioides del subtipo μ principalmente.

6.-Este estudio sugiere que la co-administración de dos analgésicos que difieren en su mecanismo de acción, inducen sinergismo, la importancia clínica de este hallazgo, radica en el incremento de la efectividad analgésica con menores dosis de cada fármaco, y como consecuencia la disminución de reacciones adversas.

SUGERENCIAS

Del presente estudio se sugieren las siguientes actividades a futuro:

- 1) Estudiar otras combinaciones de paracetamol con AINEs, opioides y otros agentes analgésicos para determinar el tipo de interacción existentes entre ellos
- 2) Evaluar el efecto modulador de diversos sistemas comprometidos en la nocicepción en la interacción de paracetamol y AINEs o con opioides
- 3) Estudiar las posibles interacciones en otros ensayos algesiométricos: test de las contorsiones, de la formalina, Randall- Sellito; ligadura de ciático, ya sea parcial o total, estimulación por filamentos de von Frey; etc.

RESUMEN

La analgesia o antinocicepción puede ser realizada por varios fármacos que actúan en distintos niveles de la vía del dolor: receptores, vías y finalmente en los más altos niveles del SNC, esta inhibición de la transmisión dolorosa ocurre por variados fármacos, sean estos alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, anti-inflamatorios no esteroideos, nitridérgicos, cannabinoides, antidepresivos, anestésicos locales, antiepilépticos.

Los Aines son los fármacos más utilizados en todos los tipos de dolor, por lo que se requiere una evaluación sistemática de la acción combinada entre todos los tipos de Aines.

Si las drogas utilizadas producen sinergismo, al utilizar menores dosis de estos, disminuiríamos las RAM de la utilización decada uno por sí sólo.

El motivo suprayacente fue el motivo del trabajo anterior que evaluó la interacción antinociceptiva preclínica entre paracetamol y parecoxib utilizando el test algosiométrico de tail-flick, que consiste en la aplicación de un estímulo térmico nociceptivo en la cola del animal. Se utilizó la cepa de ratones CF-1, el cual se administró por vía intraperitoneal 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las ED₂₅ de cada fármaco. El isoblograma determinó una interacción supraaditiva o sinérgica de la combinación de paracetamol y parecoxib.

Se descartó la posibilidad de la participación del sistema opioide en esta interacción ya que al utilizar el antagonista opioide naltrexona, la naturaleza sinérgica de la combinación no varió. Los resultados confirman la utilidad de esta asociación como una nueva unidad cooperativa antinociceptiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Merskey H. And Bogduk. Classification of Chronic Pain. Segunda Edicion, impreso por IASP, 1994.
- 2.-Paeile C. El Dolor , Aspectos Basicos y Clinicos.Segunda Edicion.Santiago-Chile, Publicaciones Tecnicas Mediterraneo Ltda., pp. 20-21, 1997
- 3.-Millan M.The Induction of Pain: An Integrative Review.Neurobiology, 57:1, 1999.
- 4-Guirimand F. Recent data on the physiology of pain. Nephrologie. 7:401-407,2003.
- 5.-Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. The Management of pain. Segunda edicion.NY USA, Lea and Febiger , pp.28-94,1990.
- 6.-Mc Hugh JM, Mc Hugh WB. Pain:neuroanatomy, chemical mediators,and clinicals implications.AACN Clinical Issues,11: 168-78;2000
- 7.-Bjorkman R.Centra antinociceptive effects of non-steroidal anti- inflammatory drugs and paracetamol.Experimental studiesin the rat .Acta Anaesthesiol Scand.103 (Suppl):1-44,1995.

- 8.-**Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 52 (Suppl):13-23,1996.
- 9.-**Rolf-Detlef Treede, Kenshalo DR, Gracely R, Jones A. The cortical Representation of pain. *Pain*. 79: 105-111,1999.
- 10.-**Millan JM. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 66:355-474, 2000.
- 11.-**Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu. Rev. Neurosci*. 14:219-245,1991.
- 12.-** Goodman and Gilman . *Las Bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena Edición, Mc Graw-Hill Interamericana, pp.661-705, 1996.
- 13.-** Furst S. Transmitters involved in antinociception in the espinal chord. *Brain Research Bulletin*. 48:129-141, 1999.
- 14.-** Caterina MJ, Julius D. A molecular identity for nociceptors. *Curr. Opin. Neurobiol*. 9:525-530, 1999.
- 15.-** Burian M, Geisslinger G. COX-dependt mechanisms involved in the antinocieptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pherm. And Ther*. 107:139-154, 2005
- 16.-** Flower R. Studies on the mecanism of action of anti-inflammatory drugs. A paper in honour of Jhonn Vane. *Thromb Res*. 110.259-263, 2003.
- 17.-** Smith W L, Song I. The enzymology of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2. *Prostagland Lipid Med*. 68-69: 115-128, 2000.
- 18.-** Murakami M, Naraba H, Tanioka T. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2.*J.Biol. Chem*. 276: 32783- 32792, 2000.

- 19.-Yaksh TL, Dirig DM, and Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cáncer Investig.* 16:509- 527,1998.
- 20.- Simmons DL, Botting RM., and Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol. Rev.* 56:387-437, 2004.
- 21.- Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. Naproxen 500 mg bid versus acetaminophen 1000 mg qid: effect on swelling and other acute postoperative events after bilateral third molar surgery. *J Clin Pharmacol.* 43:849-58,2003.
- 22.- Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *European Journal of Pharmacol.* 443:71-77, 2002.
- 23.- Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalier A. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs.* 63:1-4, 2003.
- 24.- Graham GG., Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 12:46-55,2005.
- 25.- Sandrini M, Romualdi P, Capobianco A, Vítale G, Morelli G, Pini LA, Candelet S. The effect of paracetamol on nociception and dynorphin A levels in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.* 61:1409-1416, 2001.
- 26.- Raffa RB, Stone J, Tallarida RJ. Discovery of "self- synergistic" spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295: 291-294, 2000.

- 27.-** Godfrey L, Morselli A, Bennion P, Clarke GD, Hourani SM, Kitchen I. An investigation of binding sites for paracetamol in the mouse brain and spinal cord. *European Journal of Pharmacol.* 508: 99-106, 2005.
- 28.-** Carlsson KH, Helmreich J, Jurna I. Activation of μ inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). *Pain.* 27:373-90, 1986.
- 29.-** Schug SA, Zech D, Dórr U. Cáncer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J. Pain Symptom Manage.* 5:27-32, 1990.
- 30.-** Sciulli M., Patrignani P., Seta F., 11 th international conference on advances in prostaglandin and leukotriene research, Florence, Italy, 2000.
- 31.-** Cheer SM, Goa KL; Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001, 61:1133-1141.
- 32.-** Talley JJ, Brown DL, Carter JS; 4-(4-methyl-5-phenylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. *Med Chem* 2000, 9:775-777.
- 33.-** Daniel E. Baker, PharmD, FACP, FASHP Valdecoxib. *Reviews in Gastroenterological Disorders.* 2002, 23:116-125.
- 34.-** Chan CC, Boyce S, Bridea C. Rofecoxib; A potent and orally active cyclooxygenase-2- inhibitor pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 353:307-314.
- 35.-** Noveck RJ, Hubbard RC. Parecoxib sodium, an injectable COX-2- specific inhibitor, does not affect unfractionated heparin-regulated blood coagulation parameters. *J Clin Pharmacol.* 2004 .44: 474-80.

- 36.-** Bruñe K, Hinz B. Selectiva cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol.* 2004. 33:1-6.
- 37.-** Stichtenoth DO. The second generation of COX-2 inhibitors: clinical pharmacological point of view. *Med Chem.* 2004. 46:617-24.
- 38.-** Padi SS, Jain NK, Singh S, Kulkarni SK. Pharmacological profile of parecoxib: a novel, potent injectable selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Eur. J Pharmacol.* 2004. 491:69-76.
- 39.-** Moore PA, Hersh EV. Celecoxib and Rofecoxib. The role of COX-2 inhibitors in dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2001.132:451-456.
- 40.-** Hernández N, Vanegas H. Antinociception induced by PAG-microinjected dipyron (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids. *Brain Res.* 896: 175-178, 2001.
- 41.-** Tortorad V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyron) microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Eur. J. Neurosci.* 12: 4074-4080, 2000.
- 42.-** Laporte JR, Carne X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 337:85-89, 1991.
- 43.-** The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA,* 256:1749-57, 1986.

- 44.-Tallarida RJ, Murria R. Manual of Pharmacologic calculation with Computer Programs. 2° Edition, New York, Springer-Verlag, 1997.
- 45.- Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A. A statical análisis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci. 45: 947-961,1989.
- 46.- Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. J Pharmacol Exp Ther. 298:865-72, 2000
- 47.- Miranda HF, Silva E, Pinardi G. Synergy between the antinociceptive effects of morphine and NSAIDs. Can. J. Physiol. Pharmacol. 82: 331-338,2004.
- 48.- Miranda HF, Prieto JC, Pinardi G. Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice. Brain Res. 1049: 165-270,2005.
- 49.-Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. Previous administration of indomethacin of naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. Anesth. Analg. 77 :750-3, 1993.
- 50.- Miranda HF, Lemus I, Pinardi G. Effect of the inhibition of serotonin byosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Brain Res. Bull. 61:417-425, 2003.
- 51.- Fatma Sultán Kilic & Kevser Erol. Central components in the antinociceptive activity of dipyrono in mice Inflammopharmacology, 8:259-265, 2000[63] Akman, H., Aksu, F., Gültekin, y., et al. A possible central antinociceptive effect of dipyrono in mice, Pharmacology, 53:71-78, 1996.
- 52.- Bjórkman, R., Hedner, T. Henning, M. Central, naloxone-reversible antinociception by diclofenac in the rat, Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 342:171-176, 1990.

- 53.-** Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. Drug Action: The Basis of Pharmacology. Second Edition. New York: John Wiley & Sons, pp. 82-111,1974.
- 54.-** Abbate R, Gori AM, Pinto S, Attanasio M, Paniccia R, Coppo M, et al. Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite by polymorphonuclear neutrophils: in vitro effect of dipyron. Prostaglandins Leu Essent FatAcids, 41:89-93, 1990.
- 55.-** Granados-Soto V, Flores-Murrieta FJ, Castañeda-Hernández G, Lopez-Muñoz FJ. Evidence for the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. Eur. J. Pharmacol. 277 :281-4, 1995.
- 56.-** Lorenzetti BB, Ferreira SH. Activation of the arginine-nitric oxide pathway in primary sensory neurons contributes to dipyron-induced spinal and peripheral analgesia. Inflamm. Res. 45:308-11,1996.
- 57.** Dicke-nson AH. central acute pain mechanisms. Ann. Med. 27: 223- 227,1995. [78] Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (pyron), lisine acetylsalicylate and paracetamol of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. Pain 32:313-326, 1988.
- 58.-** Bannwarth, B., Demotes-Mainard, F., Schaefferbeke, T., et al. Central analgesic effects of aspirin-like drugs, Fundam. Clin. Pharmacol. 9:1-7,1995.
- 59.-** Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the COX-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. J. Pharmacol. Exp. Ther. 6,2005.
- 60.-** Pini, L. A., Vitale, G., Ottani, A., et al. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in rat, J. Pharmacol. Exp. Ther. 286 : 934-940, 1997.

- 61.-** Alloui, A., Pelissier, T., Dubray, C., et al. Tropisetron inhibits the antinociceptive effect of intrathecally administered paracetamol and serotonin, *Fundam. Clin. Pharm.* 10:40607, 1996.
- 62.-** Millan, M. The role of descending noradrenergic and serotonergic pathways in the modulation of nociception: Focus on receptor multiplicity. In: Born, G.V.R.; Cuatrecasas, P., Arbor, A; Ganten, D.; Herken, H.; Melmon, K.L., Starke, K. *Handbook of experimental pharmacology.* Springer-Verlag Berlín Heidelberg. Germany pp. 385-446, 1997.
- 63.-** Pini LA, et al. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280(2): 934-40, 1997.
- 64.-** Choi, S., Lee, J., Suh, H., Antinociceptive profiles of aspirin and acetaminophen in formalin, substance P and glutamate pain models. *Brain*