

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE PARACETAMOL Y MELOXICAM EN
DOLOR TERMICO AGUDO**

Marisol Alejandra Olguín Riadi

**TRABAJO DE INVESTIGACION
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile

2005

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE PARACETAMOL Y MELOXICAM EN
DOLOR TERMICO AGUDO**

Marisol Alejandra Olguín Riadi

**TRABAJO DE INVESTIGACION
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile

2005

DEDICATORIA

A mis padres, que durante todos estos años me han apoyado incondicionalmente y han estado a mi lado cada vez que los he necesitado. Nada me hace más feliz que poder darles esta alegría. Muchas gracias por todo. Los quiero mucho.

A mi abuelita Ester, por que sé que estás a mi lado siempre y muy orgullosa de lo que he logrado. Gracias por haberme entregado tu inmenso amor y dedicación.

AGRADECIMIENTOS

- A mis padres, hermanos y abuelita Orfilia, por entregarme diariamente su amor y cariño.
- A Javier, por acompañarme en mis momentos más importantes, y por hacer que los compartidos contigo sean aún mejores.
- A los doctores Hugo Miranda y Gianni Pinardi, por su tiempo, dedicación y sabiduría.
- A los señores J. López y A. Correa por su amabilidad y experta ayuda técnica.
- A mis amigos que hicieron de estos mis seis mejores años, especialmente a Sandra R. y Sandra B, Angelito, Claudita y Juan Luis, Tami y Dani L.

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	4
• DOLOR	4
• Definición	4
• Características	4
• Clasificación	5
• Fisiología del dolor	9
• Estructuras periféricas	9
• Estructuras centrales	11
• Vías ascendentes	14
• Bioquímica de la nocicepción	15
• Modulación inhibitoria de la nocicepción	16
• INFLAMACION	19
• Inflamación aguda	20
• Cascada de la coagulación	23
• Cascadas de las cininas	23
• Sistema del complemento	25

• Acido Araquidónico y sus derivados	28
• Citocinas	31
• TRATAMIENTO DEL DOLOR	35
• AINEs	35
• Clasificación	36
• Acciones	39
• Bloqueo COX-2	40
• MELOXICAM	42
• PARACETAMOL	48
• NALTREXONA	56
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	57
• Hipótesis	57
• Objetivo General	57
• Objetivos Específicos	57
MATERIAL Y METODO	58
• Protocolo experimental	58
• Método algésiométrico tail-flick	58

• Administración de drogas	65
• Evaluación de las interacciones	67
• Estudio estadístico	69
RESULTADOS	70
• Tratamiento con paracetamol	70
• Tratamiento con meloxicam	70
• Curvas dosis-respuesta	71
• Análisis Isobolográfico	75
DISCUSION	77
CONCLUSION	81
RESUMEN	82
BIBLIOGRAFÍA	84

INTRODUCCION

A través de la sensación y la percepción, el ser humano establece contacto con el ambiente que lo rodea captando sus rasgos y propiedades, y es capaz de conocer, interpretar y adaptarse a su realidad. Así como la información que percibimos por los sentidos nos relaciona con el medio externo, existe un sistema sensorial especializado en dar la señal de alarma ante el daño que se produce en el organismo, tanto interno como externo. Este sistema de alarma de contenido sensorial desagradable es lo que llamamos dolor. El dolor es una percepción que deriva de la activación del sistema nociceptivo que es uno de los responsables de la homeostasis del organismo ⁽¹⁾. Su función de protección se basa en el desencadenamiento e inducción de comportamientos de evitación aprendidos que llevan a una disminución de la exposición del agente causal y de los posibles daños.

La investigación básica está generando gran cantidad de información en lo que se refiere al conocimiento del sistema nociceptivo. En gran medida, estos avances se producen como consecuencia de la utilización de los modelos animales de dolor. Aunque no se puede conocer las sensaciones de un animal, ya que éste no las puede comunicar, se pueden estudiar las reacciones de éstos ante estímulos nocivos de diversa naturaleza. Es así como la

investigación se ha centrado en los últimos años en desarrollar fármacos que supriman el dolor ⁽¹⁾. Actualmente se dispone de una variedad de analgésicos con una potencia y eficacia suficiente para aliviar o eliminar cualquier tipo de dolor, el problema radica en que para conseguir una analgesia efectiva administrando un único fármaco, las dosis necesarias son, en general, muy elevadas por lo que pueden inducir efectos secundarios incompatibles con el bienestar y la seguridad del paciente ⁽²⁾.

Para intentar disminuir este inconveniente, una estrategia utilizada frecuentemente en el tratamiento de casi todos los tipos de dolor, es la administración simultánea de dos o más analgésicos. El fundamento para administrar este tipo de asociaciones es que, si los fármacos analgésicos actúan en distintos lugares o mediante diferentes mecanismos de acción, utilizando en combinación dosis menores de cada uno de ellos, es posible conseguir una analgesia similar o incluso superior, y disminuir así los efectos indeseables ⁽²⁾. Cuando dos o más fármacos se administran simultáneamente pueden presentar una acción independiente en cuyo caso sus efectos serán aditivos, por otro lado puede ocurrir que el efecto observado sea mayor que la suma de los efectos de los agentes individuales, llamado sinergia, o bien un efecto menor, denominado antagonismo y que demuestra que existe una interacción entre ambos fármacos.

Actualmente se disponen de preparados que combinan paracetamol y tramadol con efectos sinérgicos comprobados por diversos estudios. Otra combinación que ha sido motivo de investigaciones es la de dipirona con diclofenaco ⁽³⁾, como también el uso de paracetamol asociado a codeína ⁽⁴⁾.

En este estudio se analizará la relación que se produce entre dos AINEs de uso común, como son el paracetamol y el meloxicam en el tratamiento del dolor experimental agudo.

DOLOR

1. DEFINICION

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño existente o potencial, o descrita en término de ese daño”. En esta definición el término *potencial* indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, la permanencia de la noxa provocará un daño tisular efectivo ^(5 - 6). Esta definición aceptada universalmente considera que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva, sino que además incluye componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa.

2. CARACTERISTICAS

Según las características del dolor se puede conocer su origen o etiología y por lo tanto su diagnóstico, su gravedad o pronóstico y tratamiento. Estas características son ⁽⁵⁾:

- Inicio
- Localización

- Duración
- Frecuencia
- Intensidad
- Irradiación
- Carácter
- Factores asociados

En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, física, infecciosa, disfunción neurológica o psicógena ⁽⁵⁾.

3. CLASIFICACION

Los criterios de clasificación son múltiples. Entre ellos se destacan los siguientes:

3.1 Según el tiempo de evolución ⁽⁷⁾:

- Dolor crónico
- Dolor agudo

La diferencia entre el dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo como en los mecanismos fisiopatológicos que originan en dolor. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas

nociceptivos, que aparece por una estimulación térmica, química o mecánica, y se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica a nivel del tejido lesionado, porque indica que existe algún daño en éste. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve.

El dolor crónico no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión, se puede considerar como la enfermedad misma. Persiste al menos un mes después de la lesión causal, y puede perpetuarse por un período de tiempo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de ella. El dolor crónico suele ser refractario a variados tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos como depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento.

3.2 Según la fisiología del dolor⁽⁷⁾:

- Dolor nociceptivo o fisiológico: es el producido por una estimulación breve de los nociceptores somáticos o viscerales, lo que provoca una activación de las vías nociceptivas, manifestada por una sensación dolorosa de pocos minutos de duración, con poca lesión tisular.

- Dolor inflamatorio: el estímulo es más prolongado en el tiempo, provoca lesión tisular que conduce a una inflamación. Existe una activación permanente de las vías nociceptivas que puede evolucionar a la resolución del dolor cuando cesa la inflamación al cabo de días, a la cronicidad o a la transformación de un dolor neuropático.
- Dolor neuropático: es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del Sistema Nervioso Periférico o Central, de tal manera que el dolor no tiene relación con la lesión tisular y se manifiesta ante estímulos mínimos o sin ellos, lo que se conoce como alodinia.

3.3 Según la localización del dolor ⁽⁷⁾:

- Dolor periférico: está producido por la activación de los nociceptores de los tegumentos. Es un dolor sordo, continuo, bien localizado y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas. Suelen responder bien al tratamiento con analgésicos.
- Dolor visceral o profundo: está ocasionado por la activación de nociceptores por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras pélvicas, abdominales o torácicas, y en las articulaciones. Se

caracteriza por ser difuso, y es descrito a menudo como profundo y opresivo, con la excepción del dolor ulceroso duodenal que es localizado. Cuando es agudo se acompaña frecuentemente de manifestaciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia y aumento de la presión arterial. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo alejada de la víscera que lo origina, y en estos casos se denomina dolor referido.

- Dolor central: incluye el dolor que tiene su origen en el sistema nervioso central.

3.4 Según característica somatosensorial ⁽⁸⁾:

- Dolor epicrítico: es superficial, de localización precisa y bien delimitada por el paciente, descrito como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante.
- Dolor protopático: es difuso, mal localizado por el paciente, y descrito como un dolor sordo. Este tipo de dolor es referido en varios cuadros clínicos.

4. FISILOGIA DEL DOLOR

4.1 *Estructuras periféricas*

Las neuronas periféricas relacionadas con la transmisión del impulso nervioso son las fibras $A\alpha$, β , $A\delta$ y C, siendo éstas dos últimas las estructuras periféricas de las vías del dolor, que corresponden a las neuronas en T, neurona de primer orden o nociceptor. Tanto las fibras $A\delta$ y C, se diferencian de las $A\alpha$ y β , por tener un umbral de estimulación alto en comparación a éstas que son de umbral muy bajo por ser las encargadas de transmitir el tacto suave o ligero ⁽⁵⁾⁽⁹⁾.

Las fibras $A\delta$ son fibras de pequeño diámetro, variando entre 1.0 y 5.0 micrones, presentan una capa delgada de mielina, y conducen impulsos nerviosos relativamente rápidos variando de 4 a 30 metros por segundo. Responden a la estimulación química o térmica en forma proporcional con el grado de lesión tisular, y a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los mecanorreceptores de bajo umbral, lo que evidencia que se localizan en el lugar de la lesión ⁽⁵⁾.

Las fibras C son fibras nerviosas de 0.3 a 1.5 micrones de diámetro, carecen de mielina y poseen una velocidad de conducción lenta, de 0,5 a 2 metros por segundo. Responden a estímulos térmicos, mecánicos o químicos, y también se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, acetilcolina y el potasio. Por responder a una gran variedad de estímulos nocivos, se les ha denominado nociceptores polimodales. Esta diferencia de velocidad entre ambas fibras, explica la doble percepción de un estímulo doloroso: uno inicial leve, bien localizado, de tipo picazón o punzante que corresponde al dolor epicrítico transmitido por las fibras A δ , y otro profundo de tipo quemadura y difuso, que corresponde al protopático, transmitido por las fibras C⁽⁵⁾.

Los nociceptores son muy abundantes en la superficie del cuerpo humano, se calcula un promedio de 200 por cm², y generalmente están agrupadas en torno a arteriolas y vénulas, sin embargo, también están presentes en músculos, articulaciones y vísceras, pero sin presentar el grado de especificidad tan alto como las periféricas ⁽⁵⁾.

El sistema sensorial se organiza en el ser humano de acuerdo a regiones topográficas definidas embriológicamente llamadas dermatomas, que son dependientes de los metámeros, por lo que cada dermatoma tiene su

correspondiente metámero en la médula. El dermatoma posee una gradiente de sensibilidad, que es mayor en el centro y menor en la periferia. Existe entre los dermatomas sensitivos, a cargo de fibras A δ y C, y los dermatomas propioceptivos, a cargo de las fibras A α y β , un grado de sobreposición entre sí que llevaría a que los dermatomas propioceptivos cumplan un rol inhibitorio sobre el dermatoma excitatorio, que corresponde al sensitivo. La evidencia experimental de este rol inhibitorio es lo que llevó a Melzack y Wall (1965) a desarrollar la teoría de la compuerta o Gate Control ⁽⁵⁾.

4.2 *Estructuras Centrales*

Las fibras A δ y C que tienen su soma en el ganglio raquídeo ingresan al sistema nervioso central por el asta posterior, y ya dentro de la sustancia gris se ubican lateralmente en relación a ella y sinaptan con una segunda neurona, que pueden ser las activadas por estímulos nociceptivos de carácter específico, y otras que no presentan esta especificidad llamadas neuronas de rango dinámico amplio, convergentes, multirreceptivas o de segundo orden ⁽⁵⁾.

La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal, se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed. La sustancia gris está dividida en diez láminas o capas; las seis primeras (láminas I a VI) forman el

asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida ⁽⁷⁾.

La sinapsis de la neurona periférica y las neuronas cuyo soma se encuentra en el asta posterior se realiza en las láminas II (zona gelatinosa) y II y III (zona gelatinosa de Rolando).

Las fibras C al entrar a la sustancia blanca de la médula espinal, antes de su ingreso a la sustancia gris, emite colaterales ascendentes y descendentes que constituyen la parte más medial del haz de Lissauer, el que se ubica en posición dorsolateral en relación al extremo del asta posterior. Estas colaterales ascendentes y descendentes sinaptan entre sí y se prolongan varios segmentos medulares superiores e inferiores, lo que podría explicar en parte el dolor irradiado o referido ⁽⁵⁾.

El soma de la segunda neurona de esta vía puede estar ubicado en diferentes zonas del asta posterior, que pueden ser: la lámina marginal de Waldayer, que corresponde a la lámina I de Rexed y el núcleo propio, que corresponde a las láminas IV, V y VI de Rexed. Las neuronas de carácter nociceptivo específico, que responden a estímulos dolorosos aplicados en piel o estructuras profundas, tienen su soma en la lámina I, mientras que las neuronas polimodales que responden a estímulos nociceptivos, presión, tacto débil y

cambios térmicos, tienen su soma en el núcleo propio. Es de gran importancia el hecho de que la sinapsis entre la neurona periférica y la segunda neurona, cualquiera sea su distribución en el asta posterior, se realiza siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, y esta sinapsis está modulada por neuronas propias de esta región, llamadas interneuronas. En relación al V par, esta sinapsis se realiza en el subnúcleo caudal del núcleo espinal del trigémino, que es equivalente a los eventos sinápticos del asta dorsal de la médula. La participación de las interneuronas constituye el fundamento de la teoría de la compuerta ⁽⁵⁾.

A las láminas II y III llegan colaterales de las fibras de grueso calibre, propioceptivas $A\alpha$ y β , que entran al sistema nervioso central por el asta posterior, recorren la sustancia blanca y pasan a constituir los cordones posteriores o haces de Goll y Burdach. Estas colaterales ingresan a la sustancia gris y sinaptan también con interneuronas de la sustancia gelatinosa, las que modulan las sinapsis de las fibras $A\delta$ y C, con la segunda neurona. Las aferencias musculares sinaptan con neuronas de las láminas I, V y VI, y las aferencias viscerales lo hacen en las láminas I, V, VII y X ⁽⁵⁾.

La segunda neurona puede sinaptar con más de una neurona periférica, lo que se observa principalmente en neuronas de rango dinámico amplio, que

poseen campos receptivos más extendidos que las neuronas nociceptivas específicas. Estas neuronas se denominan neuronas convergentes. Por otro lado, también existe la bifurcación de una misma aferencia primaria que inerva distintos territorios, lo anterior más esto, es un hecho que explicaría en parte el por qué del dolor referido ⁽⁵⁾.

4.3 *Vías Ascendentes*

Las segundas neuronas que poseen sus somas en el asta posterior, pueden dar origen a uno de los tres haces ascendentes de ubicación contralateral, que cruzan la sustancia gris en la región comprendida entre el canal central de la médula y la comisura gris anterior. Las vías ascendentes en el hombre están constituidas por tres haces: el haz neoespinotalámico, el haz paleoespinotalámico y el haz espinoreticulotalámico. Todos estos hacen sinapsis en el tálamo. El haz neoespinotalámico hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y pósterolateral del tálamo, y de allí con la corteza parietal o somestésica, en las áreas SI y SII, zona restringida de la corteza cerebral que tiene por función dar la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinotalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico está

conformado por fibras que hacen sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, terminando en corteza inespecífica y distribuyéndose ampliamente en ella. Este haz por poseer abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular, es el que aporta el componente afectivo del dolor ⁽⁵⁾.

4.4 Neurotransmisores y neuromoduladores de la nocicepción

Cuando se produce una lesión o traumatismo directo sobre un tejido por estímulos mecánicos, térmicos o químicos, los nociceptores no solo tienen una función receptora sino que también producen la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas, entre estos, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el glutamato. Estas sustancias se liberan en las cercanías de los vasos sanguíneos de pequeño calibre lo que provoca una vasodilatación y extravasación plasmática de bradicinina lo que trae un aumento en la producción de histamina desde los mastocitos y de serotonina desde las plaquetas, con la consecuente aparición de edema ⁽¹⁰⁾.

Además frente a un daño celular, se desencadena una serie de sucesos que producen la activación de los terminales nociceptivos aferentes con

liberación de potasio, síntesis de bradicinina del plasma, y síntesis de prostaglandinas en la región del tejido dañado, que a la vez aumentan la sensibilidad del terminal a la bradicinina y otras sustancias productoras del dolor. Tanto la histamina como de serotonina son capaces de activar poderosos nociceptores ⁽¹⁰⁾.

La liberación de histamina combinada con liberación de sustancia P aumenta la permeabilidad vascular. El aumento local de histamina y serotonina, por la vía de activación de nociceptores ocasiona un incremento de la sustancia P que autoperpetúa el estímulo doloroso. Los niveles de histamina y serotonina aumentan en el espacio extracelular, sensibilizando secundariamente a otros nociceptores y es lo que produce la hiperalgesia ⁽¹⁰⁾.

4.5 Modulación inhibitoria de la nocicepción

Existen varios circuitos neuronales de tipo modulador cuya función consiste en la regulación de la percepción del dolor. Estos circuitos se encuentran en varios niveles del sistema nervioso, de tal forma que las vías nociceptivas aferentes son permanentemente moduladas por sistemas reguladores situados a distintos niveles del SNC ⁽¹¹⁾.

El primer nivel de modulación se encuentra en la médula espinal, donde las conexiones que se establecen entre las fibras aferentes nociceptivas y las fibras aferentes no nociceptivas controlan la información nociceptiva que se transmite hacia los centros nerviosos superiores. Este primer circuito modulador se conoce como la Teoría del Umbral del Dolor o de la Puerta de Control de Wall y Melzack ⁽¹⁰⁾, según la cual el dolor es la resultante del equilibrio de la actividad de las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas. A las láminas I y V del cuerno dorsal medular llegan estímulos de fibras nociceptivas, que corresponden a las fibras A δ y C, y fibras no nociceptivas, que corresponden a las A α y β . Estas últimas activan interneuronas inhibitorias de la lámina II, que inhiben la descarga de las neuronas de la lámina V y, por tanto, la salida de la información nociceptiva (“Puerta cerrada”). Las fibras A δ y C causan la excitación de las neuronas de la lámina V y al mismo tiempo inhiben las interneuronas inhibidoras de la lámina II, lo que permite la salida de la información nociceptiva (“Puerta abierta”) ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. La teoría de la puerta de control ha sufrido varias modificaciones posteriores (Melzack & Loeser, 1978; Loeser & Melzack, 1999), y actualmente se considera que la inhibición de la transmisión del dolor se produce tanto por fibras aferentes presinápticas como postsinápticas periféricas, y también por fibras descendentes que se originan en los niveles centrales del sistema nervioso⁽¹¹⁾.

A nivel central existen los sistemas inhibidores descendentes para el control de dolor. Estructuras espinales como es la sustancia gris periacueductal, la formación reticular y el núcleo magno del rafe, son zonas donde se originan las vías descendentes. Los axones de estos tractos actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias y postsinápticamente en las neuronas de segundo orden o en las interneuronas ⁽¹²⁾.

Estas vías median su acción antinociceptiva por mecanismos α 2-adrenérgicos, serotoninérgicos y mediante receptores opioides. La norepinefrina media en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y hacia la formación reticular. Las fibras serotoninérgicas producen la inhibición de las neuronas del asta dorsal, mientras que el sistema opiáceo actúa por medio de péptidos opioides endógenos, que incluyen a las encefalinas, β -endorfinas y dinorfinas. Para éstas se han identificado diversos tipos de receptores (μ , δ , κ , γ) localizados en la sustancia gris periacueductal, en la porción rostroventral del bulbo raquídeo y en la porción superficial del cuerno dorsal medular, estructuras claramente involucradas en la regulación del dolor, además de actuar presinápticamente en las neuronas aferentes primarias inhibiendo la sustancia P ⁽¹²⁾.

INFLAMACION

La inflamación es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado.

La inflamación puede ser originada por factores endógenos (necrosis tisular o fractura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos, físicos, químicos, biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Aunque en algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados ⁽¹³⁾.

Un proceso inflamatorio puede seguir distintas vías. La primera de ellas es la resolución del proceso con retorno a una estructura y función normales, en segundo lugar puede ocurrir la supuración con formación de absceso, otra posibilidad es que se lleve a cabo la regeneración de tejido especializado o fibroso formando una cicatriz, y por último que el proceso se haga crónico por la persistencia del agente causante. Los cuatro signos cardinales de la inflamación

fueron descritos por Paracelso (30 AC al 38 DC) y consisten en rubor, tumor, calor y dolor. Posteriormente, Galeno (130-200) añadió un quinto signo, la pérdida de función ⁽¹⁴⁾.

Dependiendo de la intensidad y la naturaleza de la noxa, podría comprometerse en mayor o menor medida el estado general del paciente, y se puede observar aumento en la temperatura corporal y pulso acelerado, disminución del estado anímico (astenia), disminución del apetito (anorexia), tendencia a no moverse (adinamia) e hipotensión ⁽¹³⁾.

1. *Inflamación aguda* ⁽¹³⁾

La inflamación aguda dura alrededor de 48 a 72 horas después de las cuales los signos y síntomas comienzan a disminuir y comienzan los procesos de reparación, si es posible. Si el cuadro se mantiene más allá de ese lapso de tiempo y el agente nocivo no es eliminado, la respuesta aguda evolucionará hacia la cronicidad. Ésta se caracteriza por una atenuación general en la sintomatología clínica pero que no implica la mejoría del paciente. Así la inflamación crónica se caracteriza por dolor leve o ausente, color azulado de la zona comprometida, temperatura local más bien fría y un aumento de volumen menos manifiesto pero más consistente, aunque con el tiempo puede llegar a ser bastante manifiesto. En la medida que el cuadro avanza en su cronicidad se

va comprometiendo el estado funcional, pudiendo llegar a ser extremadamente limitante.

En el desarrollo de la respuesta inflamatoria participan factores que son parte del organismo. Estos factores corresponden a moléculas contenidas en gránulos en forma de precursores o en estado inactivo, que existen tanto a nivel plasmático como a nivel celular. En estados en los que se provoca algún tipo de injuria sobre los tejidos, estas moléculas inactivas se colocan en contacto con otras moléculas, y así sufren activaciones, transformaciones, son secretadas o se induce la síntesis de éstas. Todas estas moléculas ejercen su acción sobre receptores celulares que se modifican estructural y funcionalmente para enviar señales intracelulares que a la vez modifican la estructura y/o función de las células implicadas en la respuesta inflamatoria. Este fenómeno conduce a que los tejidos o sistemas de los cuales son parte dichas células también alteren su estructura, disposición o función.

En la respuesta inflamatoria la microvasculatura y las células del sistema inmune son las que básicamente se ven comprometidas y que explican los cambios observados a nivel tisular en tres niveles. El primero de ellos es la modificación en el calibre de los vasos sanguíneos, luego ocurre una modificación en la permeabilidad vascular y por último se modifica la

distribución de los leucocitos en los tejidos. La instalación de estos fenómenos, que hacen posible la focalización de los elementos defensivos en el sitio del daño, depende absolutamente de la presencia de las moléculas activadas funcionalmente por el contacto con los agentes nocivos, desencadenando una serie de complejas reacciones destinadas a la eliminación de estos agentes.

Estas moléculas o mediadores químicos que se encuentran a nivel plasmático en forma de precursores inactivos, o a nivel celular ya sea almacenados en gránulos intracelulares o que deben ser sintetizados a partir de componentes celulares, son de vida media corta, ya que rápidamente son inactivados, eliminados o inhibidos por otras moléculas. Actúan sobre receptores celulares y sus efectos en parte dependen del tipo de célula con el cual interactúan, pudiendo activar, amplificar o inhibir la función celular en cuestión. Estas moléculas no actúan simultáneamente sino que en secuencias, algunos se activan en segundos de haber hecho contacto con la noxa, mientras que otros tardan horas en aparecer en el sitio de la reacción.

Todo factor etiológico que cause daño tisular, sea cual sea su naturaleza, activará los mediadores químicos por el contacto con superficies de carga negativa como lo son el colágeno y las membranas basales. El primero de ellos

es el factor XII de la coagulación que en su modalidad activa es capaz de gatillar dos cascadas; la cascada de la coagulación y la cascada de las cininas.

2. *Cascada de la coagulación* ⁽¹³⁾

La activación de la cascada de la coagulación tiene como fin que su producto final, la fibrina, obture la interrupción endotelial que pueda existir frente a la ruptura de los vasos sanguíneos, así devuelve la continuidad estructural y funcional de éstos, permitiendo la detención de la hemorragia. La trombina es un producto intermedio en la formación de fibrina que también posee propiedades proinflamatorias aumentando la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular. Por otro lado, conjuntamente con la activación de la coagulación se activa el sistema fibrinolítico cuyo producto final, la plasmina, degrada la fibrina controlando su formación desmedida y da origen a los fibrinopéptidos que tienen como función aumentar la permeabilidad vascular.

3. *Cascada de las cininas* ⁽¹³⁾

La cascada de las cininas tiene como fin la formación de la bradicinina, la que se forma a partir de un precursor plasmático, el cininógeno, reacción

catalizada por un producto intermedio, la calicreína, la que por acción del factor XIIa se genera a partir de la precalicreína. La bradicinina tiene efecto sobre los vasos sanguíneos, produciendo un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación arteriolar, contracción de la musculatura lisa y es un mediador del dolor, mientras que la calicreína ejerce una función quimiotáctica sobre los leucocitos.

Junto con estas dos cascadas, un daño tisular o celular puede estimular la liberación desde las células que los contienen, de otros mediadores químicos muy potentes, las llamadas aminas vasoactivas. La primera de ellas es la histamina, la cual es un compuesto almacenado en gránulos, principalmente en los mastocitos, basófilos y plaquetas, y es liberada frente a varios factores, entre ellos, las lesiones de tipo físico, reacciones inmunitarias, fragmentos del complemento, neuropéptidos como la sustancia P, citocinas y la proteína liberadora de histamina.

Una vez liberada al medio extracelular ejerce su acción sobre receptores ubicados en células endoteliales, principalmente H1, produciendo un aumento de la permeabilidad vascular a nivel venular, reacción vascular llamada respuesta inmediata transitoria, como también sobre la musculatura lisa de los

vasos produciendo dilatación arteriolar. La acción sobre la musculatura lisa de bronquios produce constricción de ellos.

Otro mediador químico importante es la serotonina, la cual es una sustancia que en los humanos solo se encuentra en las plaquetas almacenadas en gránulos. Éstos se liberan al medio extracelular cuando las plaquetas se agregan tras su contacto con ciertos compuestos como colágeno, trombina, ADP y complejos inmunes. También se libera por la acción del factor activador de plaquetas secretado por los mastocitos. Sus acciones son similares a la histamina.

4. *Sistema del complemento* ⁽¹³⁾

Existen noxas que en sí mismas no generan daño tisular en forma directa, pero son reconocidas como agentes extraños al organismo y que por esa condición pueden inducir una respuesta inflamatoria. Este es el caso de virus, bacterias y hongos, y es otro el sistema preparado para mediar este reconocimiento, pero que complementa la acción de los anteriores descritos en el desencadenamiento y regulación de la respuesta inflamatoria.

Este otro sistema encargado de la respuesta inflamatoria es el sistema del complemento. Éste está constituido por veinte proteínas plasmáticas que tiene como objetivo final la lisis directa o indirecta de las bacterias, a la vez que modula o potencia el proceso inflamatorio. Uno de sus productos finales es el complejo de ataque membrana constituido por los factores C5b, C6, C7, C8 y C9, el cual tiene la capacidad de formar poros o canales transmembranas sobre la superficie bacteriana produciendo un desequilibrio osmótico con la consecuente lisis de la bacteria. Otro producto, el C3b, contribuye indirectamente a la destrucción bacteriana a través de un fenómeno llamado opsonización. Este proceso consiste en el recubrimiento de la superficie a fagocitar por parte del C3b, el cual es reconocido por receptores ubicados en los fagocitos y así posibilita la fagocitosis de la bacteria a través de reconocimiento de esta molécula. Otros productos tales como C5a y C3a, corresponden a moléculas que difunden en los tejidos. Tienen como acción potenciar los procesos de adhesión, quimiotaxis y activación de los leucocitos, y también potencian indirectamente los fenómenos vasculares de vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular actuando sobre las células que liberan histamina y otros mediadores químicos de acción más tardía; los derivados del ácido araquidónico.

El sistema del complemento tiene dos formas de activarse, una a través del contacto de sus componentes C1 con complejos antígeno-anticuerpo (vía clásica), y el otro por el contacto de un complejo molecular en el que participa C3b con productos bacterianos, como son las endotoxinas (vía alterna). Ambas vías llevan a la formación de los mismos productos dado que confluyen en un intermediario común, una enzima llamada C3 convertasa, la cual cataliza la escisión de C3 en sus dos productos funcionalmente activos; C3a y C3b, los que a la vez continúan la cascada de activación de los sucesivos factores.

Uno de los productos del complemento, la proteína C5a, va a favorecer indirectamente el desarrollo del proceso inflamatorio por medio de la activación de la enzima fosfolipasa A, que cataliza la liberación de ácido araquidónico desde las membranas celulares permitiendo la generación de una serie de productos conocidos como derivados del ácido araquidónico, los cuales son esenciales tanto en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria como en su mantención.

5. *Acido araquidónico y sus derivados* ⁽¹³⁾

El ácido araquidónico es un compuesto abundante de las membranas celulares, que en condiciones normales está unido a los triglicéridos, pero puede ser separado de éstos bajo la acción de la enzima fosfolipasa A2. Una vez libre, el ácido araquidónico sufre una serie de transformaciones químicas bajo la acción de la enzima ciclooxigenasa, dando origen a las prostaglandinas PGG2 y PGH2, que son precursoras de los demás componentes de la familia de los prostanoides. Otro de los productos del ácido araquidónico son los leucotrienos, el que se produce por la acción de las lipooxigenasas. Este también es sintetizado a partir de los fosfolípidos de membrana, por lo cual la aparición de ambas moléculas en el foco inflamatorio no es inmediata, sino más bien tardía. La fosfolipasa A2, encargada de liberar el ácido araquidónico, se activa por una diversidad de estímulos, ya sean, mecánicos, químicos, como también por la acción de otros mediadores químicos como la proteína C5a.

Las prostaglandinas están involucradas en reacciones vasculares, como la vasodilatación, a cargo principalmente de PGI2, PGD2, PGE2, PGF2, también participa PGE2 en la mediación del dolor, y PGI2 como antiagregante plaquetario. En la mucosa gástrica, las prostaglandinas protegen a las células

epiteliales por medio de varios mecanismos, que incluyen vasodilatación local, para barrer los hidrogeniones que penetran en la mucosa, disminución en la producción de ácido clorhídrico y aumento en la secreción de mucus. En el riñón mantiene el flujo sanguíneo óptimo y estimulan la producción de renina en los estados de hiponatremia. Los prostanoides, en particular PGI₂, liberados por el endotelio, también ejercen efectos vasodilatadores y antitrombóticos. Las dos prostaglandinas más importantes en los mecanismos inflamatorios son la PGE₂ y PGI₂, por producir vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Estos efectos, desde el punto de vista clínico, se reflejan como calor, rubor y edema. Otro producto derivado de las prostaglandinas es el tromboxano, el cual es sintetizado en las plaquetas. Tiene como acción ser vasoconstrictor y agregante plaquetario, efecto inverso al de PGI₂, que es sintetizada por el endotelio.

La vía de las ciclooxigenasas da origen, como ya se describió anteriormente, a las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Existen dos isoformas de la enzima que son reconocidas por sus iniciales COX-1, COX-2. La primera se expresa en forma constitutiva prácticamente en todas las células, sin embargo, la COX-2 no aparece en forma constitutiva en las células, pero puede ser inducida por citocinas, factores de crecimiento y endotoxinas.

Mientras que la expresión de la COX-1 puede aumentar de dos a tres veces por encima de su valor basal al ser estimulada, la de la COX-2 puede aumentar de 20 a 80 veces cuando es inducida por productos bacterianos como las endotoxinas, y con las citoquinas ⁽¹⁵⁾.

Recientemente se ha descubierto una tercera isoenzima de la ciclooxigenasa, llamada COX-3, como también dos pequeñas proteínas derivadas de COX-1, las PCOX-1 o proteínas parciales de COX-1. La COX-3 y una de las PCOX-1 derivan del gen de la COX-1 pero con la retención del intrón 1 desde su mARN, y adicionalmente, la PCOX-1 posee una delección de sus exones 5 y 8. En el ser humano, la COX-3 es abundante a nivel de la corteza cerebral y en el corazón, y estudios indican que es inhibida por analgésicos-antipiréticos como el paracetamol y la dipirona, y podría también ser inhibida por algunos antiinflamatorios no esteroideos. Esto indica que la inhibición de COX-3 representaría un mecanismo central por el cual estos fármacos disminuirían el dolor y posiblemente la fiebre ^{(16) (17) (18) (19) (20)}

En cuanto a la vía de la lipooxigenasas, se conoce que entre los leucotrienos algunos tienen acción quimiotáctica sobre los neutrófilos, como el LTB₄, y otros están involucrados en reacciones alérgicas, donde predomina el aumento de la permeabilidad vascular, entre ellos LTC₄, LTD₄ y LTE₄, que en

conjunto forman la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia. Un tercer derivado del ácido araquidónico es el factor activador de plaquetas, el cual provoca la activación y agregación plaquetaria, retracción de las células endoteliales y quimiotaxis para los neutrófilos ⁽¹³⁾.

Además de los sistemas descritos anteriormente, también se considera la participación de otros productos que favorecen la respuesta inflamatoria, como es el caso del óxido nítrico producido por las células endoteliales, el cual genera relajación de la musculatura lisa de la pared vascular provocando una vasodilatación. También ciertos constituyentes lisosómicos de los leucocitos como las proteasas neutras tienen la capacidad de desdoblar C3 y C5 en sus fragmentos activos, logrando desencadenar la vía del complemento ⁽¹³⁾.

6. *Citocinas* ⁽¹³⁾

La respuesta inflamatoria se mantendrá por lapsos variables de tiempo una vez que se desencadena, y esto depende principalmente de la intensidad de la noxa y secundariamente de su naturaleza. Sin embargo, otro grupo de moléculas denominadas citocinas cumplen un rol relevante en la mantención y prolongación del proceso inflamatorio, como también son responsables de

algunas de las manifestaciones sistémicas de la inflamación. Además posee una propiedad exclusiva que las diferencia de otros mediadores químicos, que es posibilitar la respuesta inmune específica a partir de una respuesta inmune inespecífica como lo es la inflamación.

Las citocinas son polipéptidos producidos principalmente por macrófagos y linfocitos. Ambas células son de aparición tardía en el desarrollo de la respuesta inflamatoria, por lo tanto las citocinas son quizás los últimos mediadores en aparecer en el sitio de la injuria. En la inflamación su función está principalmente dirigida a favorecer la migración, quimiotaxis y activación de los leucocitos, como también a generar respuestas sistémicas tales como la fiebre.

Existen diversas citocinas, pero en la inflamación las más relevantes son la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa y beta (TNF) y la familia de la interleucina 8 (IL-8). La IL-1 actúa sobre endotelios y leucocitos, estimulando la síntesis y expresión de moléculas de adhesión. Estas favorecen la migración celular y estimulan en estas células la producción de factores de crecimiento, de otras citocinas y de óxido nítrico. Desencadena también efectos sistémicos tales como fiebre, sueño y liberación de corticoesteroides, lo que se

denomina respuesta de fase aguda. Además estimula la proliferación y actividad secretora de los fibroblastos y otras células, activa la función osteoclástica y estimula a nivel hepático la síntesis de proteínas proinflamatorias.

El TNF alfa y beta, actúa sobre los neutrófilos produciendo agregación de ellos y sobre las células mesenquimáticas induciendo la liberación de enzimas proteolíticas. Las diversas formas de IL-8 son agentes estimulantes de la quimiotaxis y favorecen la activación de neutrófilos y la secreción de otras sustancias denominadas quemocinas. La IL-1 y el TNF son liberados por macrófagos que se activan frente a la presencia de endotoxinas, complejos inmunes y toxinas, a la vez IL-1 estimula la secreción de IL-8.

Con la activación de todos estos mediadores químicos se instala en el sitio de la injuria, una respuesta inflamatoria aguda con sus respectivos mecanismos efectores, moléculas y células, los que deberán eliminar la noxa como también los restos de tejidos necrótico producto del daño tisular, favoreciendo así el proceso de reparación. Si por el contrario, la inflamación aguda es incapaz de eliminar la noxa, se activará otra respuesta más

especializada que involucra la producción de anticuerpos y la participación de células más específicas en su acción.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Para el tratamiento del dolor agudo con métodos farmacológicos se disponen de tres grupos de analgésicos ⁽²¹⁾:

1. *Anestésicos locales*: el bloqueo reversible de la conducción nerviosa a través de la inyección directa de anestésicos locales, proporciona una analgesia efectiva y segura.
2. *Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos-antipiréticos*: constituyen el tratamiento principal para el dolor leve y moderado.
3. *Opioides*: dentro de éstos existen dos grandes grupos, los opioides menores o débiles, y los opioides mayores. Dentro del primer grupo se incluye a la codeína, que posee limitada acción analgésica, y al tramadol. Frente al dolor severo se utilizan los opioides mayores, que incluye a la morfina, metadona, petidina/meperidina, buprenorfina, y un compuesto sintético llamado fentanilo que posee una potencia cien veces superior a la morfina.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un variado grupo de moléculas que pertenecen a diferentes estructuras químicas, pero que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común, como son los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. La

eficacia relativa de cada uno puede ser diferente para cada efecto; así pues un fármaco puede mostrar una mayor actividad antiinflamatoria y menos analgésica que otro y viceversa. De ahí que su utilización en una u otra indicación terapéutica dependerá de su grado de eficacia y de su toxicidad ⁽²²⁾.

Clasificación según grupo químico ⁽²³⁾:

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico y acetilsalicilato de lisina
- Paraminofenol: acetaminógeno o paracetamol
- Pirazolonas: dipirona
- Indoles: indometacina
- Fenilacéticos o Arilacéticos: diclofenaco sódico
- Fenamatos Arilantranílicos: ácido mefenámico
- Pirrolacéticos: Ketorolaco
- Piranoacético: Etodolaco
- Derivado sulfanilida: Nimesulide
- Derivado Naftilalcanona: Nabumetona
- Oxicanos: Piroxicam, Tenoxicam y Meloxicam
- Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
- Coxibs: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib

Los AINEs ejercen su actividad antiinflamatoria fundamentalmente a través de la inhibición de la COX-2 en el sitio de la inflamación. Pero también son capaces de inhibir la COX-1 que ejerce funciones fisiológicas de regulación en los tejidos gastrointestinales y renales, lo que genera efectos indeseables, y puede limitar su utilidad terapéutica, modificando la relación beneficio-riesgo ⁽²²⁾.

Al inhibir a las ciclooxigenasas, tanto la constitutiva (COX-1) como la inducida (COX-2), se inhibe también la síntesis de prostaglandinas tanto periférica como central. Las prostaglandinas están implicadas en el fenómeno doloroso, en la inflamación y en la fiebre. En lo que al dolor se refiere, las prostaglandinas sensibilizan la terminación nerviosa a la acción irritativa de mediadores como la bradicinina, histamina, entre otros, por lo tanto los AINE restauran el umbral normal del nociceptor, y mediante su acción antiinflamatoria disminuyen la presencia de los mediadores citados. Actualmente se considera que la mayor parte de los AINEs poseen también un efecto analgésico central actuando en las sinapsis medulares e incluso a nivel más central inhibiendo las prostaglandinas en el sistema nervioso central ⁽²²⁾.

Dentro de las reacciones adversas de los AINEs, se destaca el elevado número de alteraciones gastrointestinales, lo que deriva de la inhibición de la COX-1. Las más graves son debidas a su capacidad de lesionar la mucosa

tanto gástrica como duodenal, provocando la aparición de erosiones y úlceras. Otros efectos gastrointestinales menos graves y más frecuentes son: dolor gástrico, gastritis, pirosis, dispepsia, diarrea o estreñimiento. Las lesiones de la mucosa gástrica o duodenal son en la mayoría de los casos asintomáticas pero pueden originar complicaciones graves como hemorragias y perforaciones. Existen una serie de factores de riesgo que predisponen a presentar estas complicaciones que deben de tenerse siempre muy presentes a la hora de prescribir un AINE: la edad superior a 60 años, haber presentado previamente algún episodio de úlcera péptica, hemorragia o perforación, utilización de AINE a dosis elevadas, de acción prolongada o muy ulcerogénicos, tratamiento concurrente con corticoides o anticoagulantes y la existencia de alguna enfermedad de base grave como la diabetes, la hipertensión, u otra. Desde un punto de vista práctico, para evitar esta toxicidad debe tenerse en cuenta que existen diferencias a la hora de producir este efecto adverso entre los AINEs (22).

Los efectos secundarios renales más frecuentes de los AINEs son la aparición de edema y la retención de sodio. Ocurren generalmente poco después de iniciar el tratamiento y normalmente poseen escasa repercusión clínica. La toxicidad renal de los AINE ocurre generalmente en situaciones patológicas en las que su perfusión está comprometida y el riñón incrementa la

síntesis de prostaglandinas, tales como los estados de hipotensión, cuando existe una hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático. En estas situaciones, se pueden producir diversas nefropatías de carácter agudo como por ejemplo el síndrome nefrótico y la necrosis tubular aguda ⁽²²⁾.

Las reacciones adversas hematológicas de los AINE no son muy frecuentes, pero deben tenerse en cuenta por su gravedad, como es el caso de la anemia aplásica o la agranulocitosis. Otra de las reacciones adversas que pueden presentar los AINE son las reacciones de hipersensibilidad, las que se pueden manifestar de diversas maneras. Entre estas destacan la rinorrea, vasodilatación facial y asma bronquial, y pueden llegar a ser más grave desarrollando desde un angioedema hasta un shock anafiláctico ⁽²²⁾.

Acciones de los AINEs ⁽¹⁵⁾:

- **Acción analgésica:** a nivel central inhiben las prostaglandinas espinales y cerebrales. A nivel periférico, los AINEs alivian el dolor mediante la supresión de la síntesis de prostaglandinas, bloqueando la sensibilización de las terminaciones nociceptivas.

- **Acción antipirética:** la fiebre puede ser resultado de una infección, de daño tisular, inflamación u otro estado patológico. Un evento común de estas condiciones es la formación de citoquinas, y éstas van a provocar la síntesis de PGE2 a nivel del hipotálamo, lo que va disparar el termostato hipotalámico provocando un aumento en la generación de calor y una disminución en la pérdida del mismo. Los AINEs suprimen la fiebre causada por agentes que aumentan la síntesis de citoquinas y posteriormente de PGE2, inhibiendo éstas.
- **Acción antiinflamatoria:** los AINEs inhiben la adhesión y la atracción de los neutrófilos promovidas por los mediadores químicos, disminuyendo así el daño tisular y la inflamación.

Bloqueo COX-2 ⁽²³⁾

Otra forma de clasificación de los AINEs, es según su grado de selectividad por las isoenzimas COX:

- Inhibidores selectivos de la COX-1: ácido acetilsalicílico en dosis baja

- Inhibidores no selectivos de la COX: ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias, indometacina, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco.
- Inhibidores selectivos preferenciales de la COX-2: nimesulide, meloxicam
- Inhibidores altamente selectivos de la COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib.

Se cree que la inhibición de la COX-2 participa en las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los AINE, pero la inhibición simultánea de la COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseables, especialmente los problemas gástricos.

Hace algunos años surgieron un grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben selectivamente la COX-2, por lo que producen menos incidencia de reacciones adversas ⁽²⁴⁾. Entre tales fármacos se pueden nombrar los citados anteriormente, el meloxicam, nimesulide y celecoxib.

MELOXICAM

El Meloxicam es un fármaco perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, que corresponde a un moderno derivado enolcarboxamídico relacionado con los oxicanos, donde se incluye el piroxicam y tenoxicam ⁽²⁵⁾.

Desarrolla una potente actividad inhibitoria selectiva sobre la ciclooxigenasa-2 tanto in vivo como in vitro en la cascada de las prostaglandinas, y desde 1994 se reconoció como tal ⁽²⁰⁾.

Este bloqueo selectivo y específico sobre la ciclooxigenasa-2 le otorga un doble beneficio terapéutico al lograr por un lado una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por el otro, una excelente tolerancia con mínimos efectos gastrolesivos o ulcerogénicos. Estudios clínicos han demostrado que los pacientes tratados con meloxicam experimentan menos efectos adversos gastrointestinales que aquellos tratados con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Esto se debe a que el meloxicam parece no afectar la ciclooxigenasa-1 que es la enzima que facilita la producción de prostaglandinas relacionada con los efectos colaterales gastrointestinales y

renales. En estudios con animales, el meloxicam ha demostrado una potente acción antiinflamatoria con una menor inhibición de PGE2 a nivel estomacal y renal, comparado con otros AINEs, y también ha demostrado ser más potente reduciendo el edema en tejidos inflamados de rata en comparación con el piroxicam, diclofenaco o naproxeno (Engelhardt, 1996). En modelos de estudio con perros y ratas asociado a dolor por inflamación, el meloxicam ha demostrado producir analgesia (Cross et al., 1997; Laird et al., 1997; Santos et al., 1998). En dosis terapéuticas de 7.5 o 15 mg, no reduce la agregación plaquetaria y no aumenta el tiempo de sangrado (Stichtenoth et al., 1997; De Meijer et al., 1999; Panara et al., 1999; Tegeder et al., 1999), sin embargo, la formación de tromboxano desde las plaquetas fue inhibida en un 35% después de 15mg de meloxicam, lo que demuestra la baja actividad que posee sobre la COX-1 in vivo ⁽²⁰⁾.

Otro estudio realizado por Degner et al (2000) demostró la eficacia y la tolerabilidad gastrointestinal del meloxicam utilizado por seis meses bajo prescripción médica. El resultado de 2530 pacientes que habían recibido meloxicam fue comparado con 1996 pacientes tratados con diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam o indometacina. Se reportaron escasos efectos adversos gastrointestinales en los pacientes tratados con meloxicam en comparación con

los otros AINEs (1.8% versus 3.2%; $p=0.003$), mientras que otros estudios demostraron que el meloxicam en dosis de 7.5, 15 o 22.5 mg era tan efectivo como otros AINEs utilizados en dosis establecidas por períodos de hasta 18 meses (Huskisson et al., 1994, 1996; Wojtulewski et al., 1996; Lemmel et al., 1997) ⁽²⁰⁾. También Degner et al. (2001) demostró, en un estudio con 20.084 pacientes, que el meloxicam era tan efectivo como el diclofenaco y el piroxicam⁽²⁰⁾.

En los estudios con meloxicam realizados en más de 27.039 pacientes, no se encontraron efectos adversos a nivel cardiovascular, ni mayor incidencia de hipertensión arterial, edemas o compromiso renal ^{(26) (27)}.

Este derivado oxicano tiene una buena absorción digestiva después de su administración oral, sin verse afectada por la ingesta conjunta de alimentos. Posee una óptima biodisponibilidad alrededor del 89% luego de una dosis única oral. Una de las características farmacocinéticas más destacada es su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación, de veinte horas, lo que permite su administración en una dosis única diaria. Luego de su absorción digestiva, difunde fácilmente hacia la sangre y tejidos inflamados, posee una alta unión a proteínas plasmáticas,

mayor al 99%. Posee un extenso metabolismo oxidativo hepático, y se han detectado cuando menos cuatro metabolitos del meloxicam, todos inactivos. Aproximadamente el 50% de una dosis absorbida de meloxicam es excretada en la orina principalmente como metabolitos inactivos y trazas de fármaco sin cambio, y la otra mitad de la dosis se detecta en las heces de igual forma que en la orina; metabolitos inactivos y fármaco inalterado. Su farmacocinética no es afectada por insuficiencia hepática o renal leve o moderada⁽²⁵⁾.

El meloxicam está indicado en patologías inflamatorias dolorosas o degenerativas del aparato osteomioarticular, artritis reumatoidea, osteoartritis, osteoartrosis, reumatismos extraarticulares como la tendinitis, tendosinovitis, bursitis, distensiones miotendinosas y en procesos inflamatorios dolorosos agudos y crónicos⁽²⁵⁾.

La tolerancia del fármaco es buena en la mayoría de los pacientes, sin embargo se puede presentar ocasionalmente, dispepsia, náuseas, vómitos, epigastralgias, constipación, flatulencia y diarrea. A nivel cutáneo puede presentarse prurito, exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad. También se puede presentar cefalea, taquicardia, edema, vértigo, acufenos, mareos y somnolencia. En raras oportunidades anemias, leucopenia, alteración

transitoria de las enzimas hepáticas y de los parámetros renales, y en la mayoría de los casos estas elevaciones han sido discretas y transitorias, y han remitido sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroidales como la aspirina ⁽²⁵⁾.

Dentro de las precauciones y advertencias de su uso, debe indicarse con precaución en sujetos con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o que reciben anticoagulantes orales. Debido a que este agente antiinflamatorio puede modificar el funcionamiento hepático y renal deberá ponerse especial atención en pacientes con edad avanzada, deshidratados, nefrópatas, cardíacos, cirróticos. En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis la dosis no debe superar los 7,5 mg diarios. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ⁽²⁵⁾.

Entre las interacciones que puede experimentar el meloxicam con otros fármacos se incluyen a los anticoagulantes orales, triclopidina, heparina y trombolíticos, ya que aumenta el riesgo de sangrado. También con el metotrexato porque puede aumentar su hematotoxicidad, con el litio, ya que puede aumentar sus concentraciones séricas siendo necesario controlar su

posología, con la colestiramina que al unirse al meloxicam puede eliminarlo más rápido, antihipertensivos como los antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueadores y también los diuréticos ya que puede disminuir sus efectos por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras y por último, con los dispositivos intrauterinos que se ha informado que los antiinflamatorios pueden disminuir su eficacia⁽²⁵⁾.

El meloxicam está contraindicado en casos de úlcera gastroduodenal activa, y ante insuficiencia hepática o renal severa. En el embarazo y lactancia no se recomienda su uso, aun cuando en los estudios en animales no se han detectado efectos teratogénicos. También en casos de hipersensibilidad al fármaco o asma, angioedema, urticaria y frente a pólipos nasales relacionado con agentes antiinflamatorios no esteroideos⁽²⁵⁾.

Ante la sobredosificación se debe suponer que se presente la intensificación de los síntomas adversos mencionados, ya que hasta hoy no se han reportado estos casos. No se conoce ningún antídoto específico para una sobredosis, pero se recomienda la aplicación de medidas sintomáticas generales como el vaciamiento gástrico⁽²⁸⁾.

PARACETAMOL

El paracetamol es un fármaco también conocido como Acetaminofeno, P-hidroxiacetanilida, P-acetamidofenol, P-acetaminofenol, P-acetilaminofenol. Posee propiedades analgésicas y antipiréticas similares a la de los antiinflamatorios no esteroideos, pero resulta ineficaz como antiinflamatorio. Se utiliza en el tratamiento del dolor moderado agudo y crónico, y en casos de fiebre (25).

Se desconoce el mecanismo exacto de acción del paracetamol, pero recientemente se ha sugerido un rol en la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, ya que actuaría sobre una nueva isoforma de la enzima ciclooxigenasa, llamada COX-3. En la década pasada dos investigadores, Brune y Botting, independientemente postulaban la existencia de COX-3 en el cerebro, responsable del dolor y de la fiebre. Fue hasta el año 2002 que Chandrasekharan y col. identificaran a COX-3 en el cerebro (16; 29 - 31).

La COX-3 humana es transcrita desde el cromosoma 9, y se expresa en tejidos específicos alcanzando niveles altos en el cerebro y a nivel cardíaco (31). Además, Chandrasekharan y col. descubrieron que el mRNA de COX-3 se

expresa abundantemente en cerebros y en médula espinal madura, pero está ausente en el sistema nervioso central fetal. Otros estudios realizados por estos mismos autores, mostraron que el paracetamol y la dipirona inhibían esta enzima en insectos y perros que la expresaban, lo que representa un blanco central de los analgésicos-antipiréticos ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾.

El paracetamol no inhibe las ciclooxygenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria ⁽¹⁸⁾, sin embargo, parece inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos.

Los efectos antipiréticos del paracetamol tiene lugar bloqueando el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura, inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas⁽³³⁾.

Después de la administración oral, el paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, pero no están relacionadas con el efecto máximo del analgésico, y la vida media es aproximadamente de dos horas después de dosis terapéuticas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 25%. Una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de

primer paso, y también aquí se metaboliza la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucorónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina. Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. La vida media de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la vida media aumenta notoriamente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática⁽³³⁾.

En relación a las contraindicaciones y precauciones, cabe destacar que en los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías, existe un riesgo mayor de desarrollar una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida, y el paciente queda expuesto a nuevas lesiones hepáticas. En pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de dosis mínimas durante un máximo de 5 días ⁽³³⁾.

Se debe tener precaución al utilizar simultáneamente el paracetamol con agentes inductores enzimáticos como el alcohol y drogas antiepilépticas, ya que

puede verse aumentada la toxicidad del analgésico. La administración crónica de paracetamol debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica, por un mayor riesgo de desarrollar necrosis papilar, falla renal, o enfermedad renal terminal⁽³³⁾.

El paracetamol debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma que muestren sensibilidad a los salicilatos, por que se ha detectado que estos pacientes pueden presentar broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administran dosis de 1.000 y 1.500 mg, por lo que no deben prescribirse dosis superiores a 1 g en estos pacientes. Tampoco se recomienda el uso concomitante de paracetamol y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal⁽³³⁾.

Se debe tener precaución en pacientes inmunosuprimidos, ya que el tratamiento con paracetamol puede enmascarar los síntomas de una infección aguda. Otra precaución importante tiene relación con los valores de la glicemia, ya que puede interferir con los sistemas de detección de glucosa reduciendo en 120% los valores medios de ésta⁽³³⁾.

El paracetamol está clasificado dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo, para cualquiera de los tres trimestres. Aunque no existen datos que

asocien este fármaco con efectos teratogénicos, tampoco se han realizado estudios controlados que demuestren que dicha asociación no existe. La FDA considera el paracetamol como el fármaco de elección durante el embarazo, siempre y cuando su utilización sea estrictamente necesaria ⁽³³⁾.

Entre las interacciones que puede presentar el paracetamol se incluyen, los antiácidos y la comida, ya que retrasan y disminuyen la absorción oral de éste. También pueden disminuir la absorción gastrointestinal del paracetamol los agentes anticolinérgicos o analgésicos opioides, porque estos últimos disminuyen el vaciamiento gástrico. Por otro lado, las fenotiacinas interfieren con el centro termorregulador, con lo que su uso concomitante con el paracetamol puede ocasionar hipotermia. Los agentes que inhiben el sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad por el paracetamol al competir con él, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichos isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significación clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del paracetamol. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la

isoniacida, la carbamazepina, la fenitoina, el fenobarbital, la rifampicina, y el ritonavir⁽³³⁾.

El paracetamol es relativamente no tóxico a dosis terapéuticas. Se han descrito reacciones dermatológicas que incluyen rash maculopapular pruriginoso y otras reacciones de sensibilidad como edema laríngeo y angioedema. Produce una menor incidencia de irritación gástrica, erosión o hemorragia que los salicilatos. También se ha asociado al uso de paracetamol, neutropenia y púrpura trombocitopénica, y raramente se han descrito casos de agranulocitosis ⁽²⁵⁾.

La toxicidad crónica se asocia usualmente con alta incidencia de anemia, daño renal y molestias gastrointestinales, incluyendo úlcera péptica. Por otro lado, la toxicidad aguda se caracteriza por presentar náuseas, vómitos y dolor abdominal habitualmente durante las dos a tres primeras horas después de la ingestión de dosis tóxica de la droga. Un signo característico de toxicidad aguda es la metahemoglobinemia que resulta en cianosis de la piel, mucosas y dedos de las manos, fenómeno más marcado aún en niños. En estos casos de toxicidad aguda, el tratamiento es sintomático junto con medidas de soporte como control respiratorio y terapia hidroelectrolítica⁽²⁵⁾.

En envenenamiento severo, inicialmente puede ocurrir excitación y delirio, seguidos de signos como depresión a nivel del sistema nervioso central, estupor, hipotermia, postración, marcada depresión respiratoria, pulso irregular y disminución de la presión sanguínea. En adultos la toxicidad hepática rara vez ocurre con sobredosis menores a 10 g. El tratamiento en estos casos consiste en la hospitalización del paciente aunque no manifieste los efectos de la intoxicación, ya que los niveles de daño hepático llegan al máximo dos a cuatro días después de la ingestión de la droga. Puede inducirse la emesis con jarabe de ipecacuana y realizarse lavado gástrico. Una tercera opción es el uso de acetilcisteína administrada por vía oral, ya que es el antídoto usado como protector frente a la hepatotoxicidad inducida por el paracetamol. Su administración debe iniciarse lo antes posible en cuanto se tenga conocimiento de que se ha producido la ingestión de una sobredosis de paracetamol, sin esperar a los resultados de las determinaciones de éste en el plasma u otras pruebas de laboratorio. La acetilcisteína es más eficaz si el tratamiento comienza entre las 10 y las 12 horas después de la ingestión de la sobredosis; sin embargo, puede ser útil aunque el tratamiento comience en el plazo de 24 horas. Para su administración oral, la dosis de acetilcisteína recomendada para los adultos es una dosis inicial de 140 mg/kg de peso corporal, seguida de 17

dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas. Si es necesario puede administrarse mediante la intubación duodenal⁽²⁵⁾.

NALTREXONA

La naltrexona, que fue sintetizada en 1963, es un antagonista no selectivo, principalmente de los receptores opioides μ , y en menor medida de los kappa y delta. Tiene como acción el bloqueo de éstos, lo que impide la acción de los agonistas opioides y de péptidos opioides endógenos sobre los receptores. Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida por los opioides y el alcohol. La naltrexona tiene mayor eficacia a nivel oral que parenteral, alcanzando su concentración plasmática máxima en 1 o 2 horas, con una vida media de 14 horas ⁽³⁴⁾.

HIPOTESIS

La coadministración de paracetamol y meloxicam produce una interacción antinociceptiva de tipo sinérgica.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de la asociación de paracetamol y meloxicam utilizando el método algesiométrico tail-flick.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal de paracetamol y meloxicam, usando el método del tail-flick.
2. Caracterizar la naturaleza de la interacción antinociceptiva producida por la asociación de paracetamol y meloxicam administrados por vía intraperitoneal.
3. Evaluar la participación del sistema opioide en la interacción de paracetamol y meloxicam, usando el mismo método algesiométrico.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) tanto machos como hembras, de 25 a 30 gramos de peso. La experimentación se realizó de acuerdo a un protocolo aprobado por la Comisión de Etica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, que establece que cada animal recibirá solamente una dosis de las drogas, las observaciones serán efectuadas en forma randomizada, ciega y autocontroladas, ya que cada animal, es su propio control. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

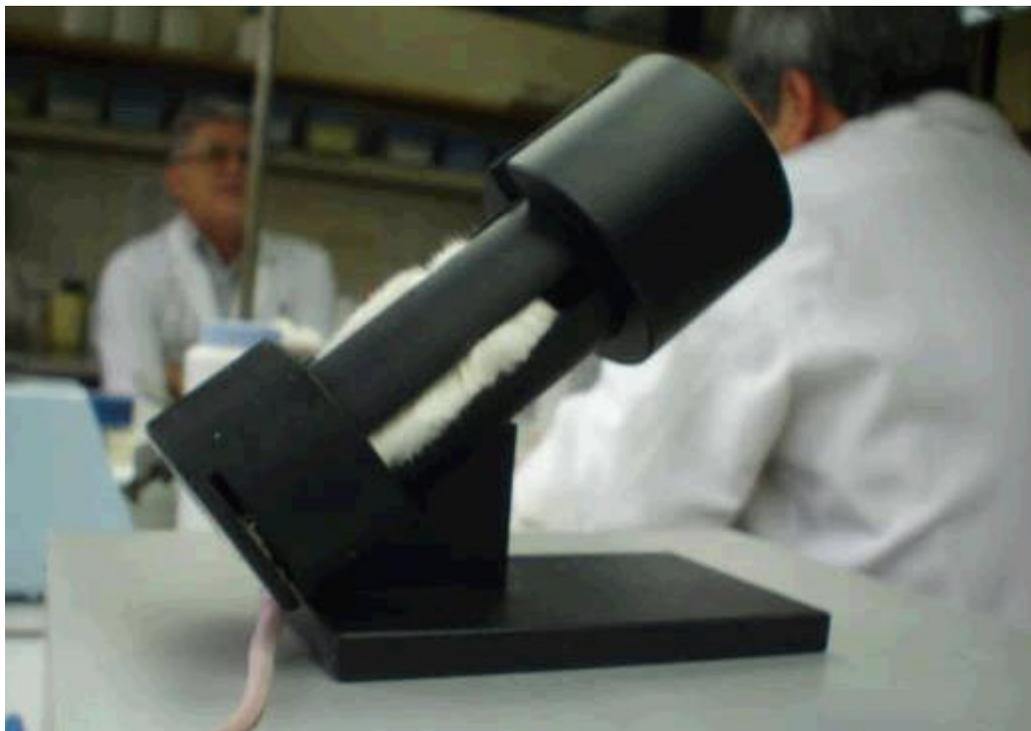
Test de retirada de la cola ante un estímulo térmico o tail-flick test

La evaluación de la actividad nociceptiva se efectuó por el método del tail flick o ensayo de la cola en el que se utiliza un estímulo térmico. Este método algiesiométrico fue descrito hace casi sesenta años por D'Amour y Smith ⁽³⁵⁾. El test consiste en colocar la cola del ratón frente a una fuente de luz infrarroja de intensidad constante, que aumenta la temperatura de la piel del animal hasta que al alcanzar un nivel que produce dolor, el animal retira la cola con un rápido movimiento ⁽³⁵⁾. El animal se encuentra dentro de un dispositivo especialmente

diseñado, por el italiano Ugo Basile, para mantenerlo constreñido y en reposo. En la experiencia se mide con un cronómetro digital el tiempo de latencia desde el momento de encender la fuente de luz hasta el momento de retirada, siendo esta medida la que se utilizará para evaluar el efecto analgésico. Se establece un tiempo máximo de reacción (cut-off) para apagar la fuente luminosa en el caso de que el animal no retire su cola, que se fija en 8 segundos, con el fin de no producir daño a la piel. Habitualmente se realizan tres medidas en puntos diferentes de la cola y se calcula el promedio. Recientemente se ha valorado la importancia de la temperatura de la piel del animal en el momento de realizar la experiencia, que puede variar en un rango de hasta 8° C, ya que la cola de los roedores es un importante elemento termorregulador. Esto obliga a realizar las experiencias tras la aclimatación del animal a la temperatura del laboratorio, al menos dos horas antes de la experimentación. El tail-flick es un reflejo espinal, por lo que se supone que no induce un dolor excesivo al animal, ya que se permite que el animal pueda liberarse del estímulo al mover la cola de forma refleja ⁽³⁵⁾.



Fotografía 1. Dispositivo que contiene al ratón.



Fotografía 2. Dispositivo que contiene al ratón.



Fotografía 3. Dispositivo que contiene al ratón.



Fotografía 4. Equipo diseñado para la aplicación del método tail-flick



Fotografía 5. Panel de control de equipo.



Fotografía 6. Aplicación de calor sobre cola del ratón.

Para comenzar la experimentación se deben determinar los valores de las latencias controles, para lo cual los animales se introducen previamente en los dispositivos contenedores durante tres minutos para lograr la adaptación al espacio reducido y evitar los movimientos inespecíficos de la cola. Luego, se administran los fármacos y se espera 30 minutos para realizar la algisiometría y obtener así la latencia experimental.

Los resultados se expresan como el porcentaje de antinocicepción, calculado en relación al porcentaje del máximo posible efecto (MPE), que se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = 100 \times [(LE_x - LC) / (\text{Cut-off} - LC)]$$

Donde:

- LE_x : latencia con la droga
- LC: latencia control
- Cut-off: es el tiempo máximo de exposición de la cola del animal

Los fármacos se administran por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 10 ml/kg y el ensayo algesiométrico se realiza cuando se produce el efecto máximo de cada droga, que se determinó previamente.

Para el estudio de las interacciones se utilizaron dosis que producen un 25 % de efecto máximo (DE_{25}), que se calculó mediante el análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía intraperitoneal en seis animales por cada una de cuatro dosis. Las interacciones entre las diferentes drogas se efectúan administrando combinaciones, en proporciones fijas de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE_{25} de paracetamol y meloxicam i.p. La coadministración se efectuó en los animales

antes y después del pretratamiento de ellos con 1 mg/kg i.p. de naltrexona, antagonista opioide μ selectivo, más potente y de mayor duración que la naloxona^(36 - 37).



Fotografía 7. Administración de las drogas.



Fotografía 8. Administración de las drogas.

Para la evaluación de las interacciones se utiliza el método isoblográfico del Laboratorio, en la forma descrita por Tallarida y Murray (1987), que corresponde a representaciones gráficas de dosis isoeffectivas para un efecto determinado, de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo y cual es su magnitud.

Para cada combinación de las drogas se determinó la DE_{25} mediante el análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE_{25} \text{ aditividad teórica} = DE_{25} \text{ droga 1} / (P1 + R \times P2)$$

Donde:

- R: relación de potencia entre las drogas 1 y 2 administradas por sí solas.
- P1: proporción de la droga 1 en la mezcla.
- P2: proporción de la droga 2 en la mezcla.

El punto experimental resultante se gráfica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la DE_{25} de la droga 1 en la abscisa con la DE_{25} de la droga 2 en la ordenada (línea de aditividad simple).

La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica, el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si

resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad. Al mismo tiempo, el programa calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$ED_{25} \text{ experimental} / ED_{25} \text{ teórico}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica ⁽³⁸⁾.

El análisis estadístico de los datos obtenidos en las curvas log dosis-respuestas se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE_{25} . Los parámetros estadísticos relativos a los isobogramas se calcularon con un programa computacional del Laboratorio, y la significación estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student, considerando la significación a un nivel del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Este protocolo no considera un grupo experimental aislado ya que cada animal es su propio control.

1. Tratamiento con paracetamol

La administración intraperitoneal de paracetamol en los ratones que son sometidos al modelo algesiométrico del tail-flick, produjo una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, que se representa en la curva que está ilustrada en la figura 1. De ésta se deriva la DE_{25} del paracetamol por vía intraperitoneal que resultó ser de 99.84 mg/kg.

2. Tratamiento con meloxicam

La administración de meloxicam vía intraperitoneal, produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva se muestra en la Figura 2. A partir de ésta se calculó que la DE_{25} del meloxicam es de 66.3 mg/kg.

3. Paralelismo de las curvas dosis-respuestas de ambos fármacos

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuestas del paracetamol y el meloxicam, demostró que ambas curvas resultaron ser no estadísticamente paralelas. Esto queda ilustrado en la figura 3.

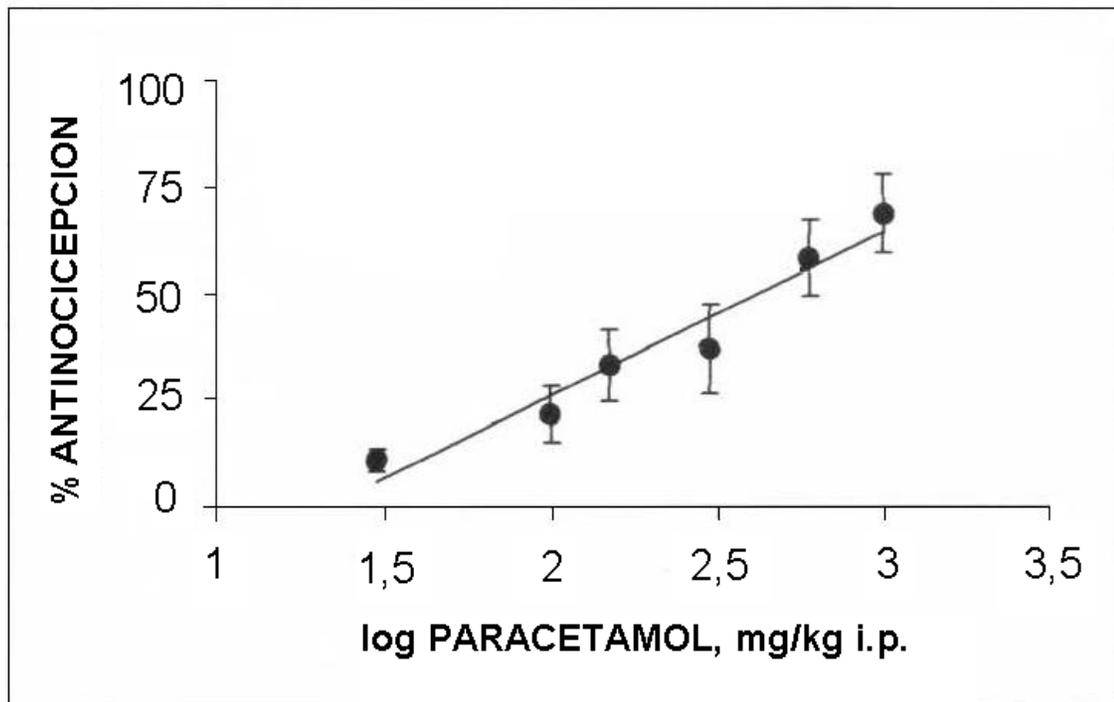


Figura 1. Curva dosis-respuesta del efecto antinociceptivo del paracetamol i.p. en el modelo del tail-flick. Los puntos representan el promedio \pm error estándar (barras verticales) de 6-8 animales.

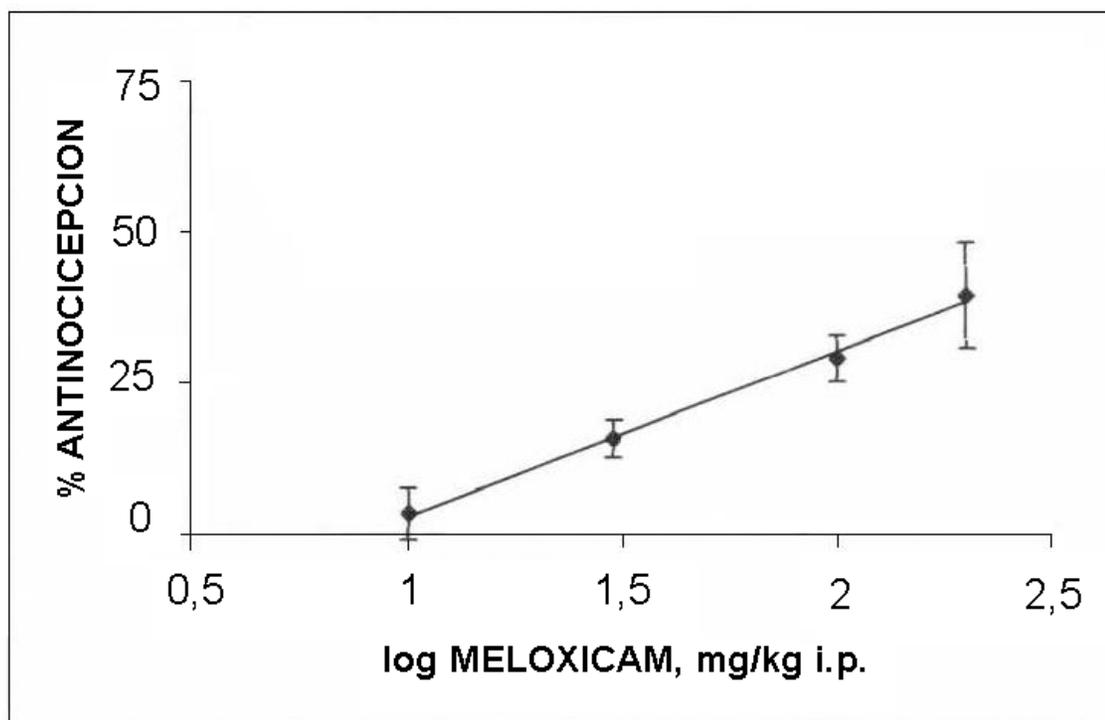


Figura 2. Curva dosis-respuesta de la actividad analgésica del meloxicam i.p. en el ensayo del tail-flick. Los puntos representan el promedio \pm error estándar (barras verticales) de 6-8 animales.

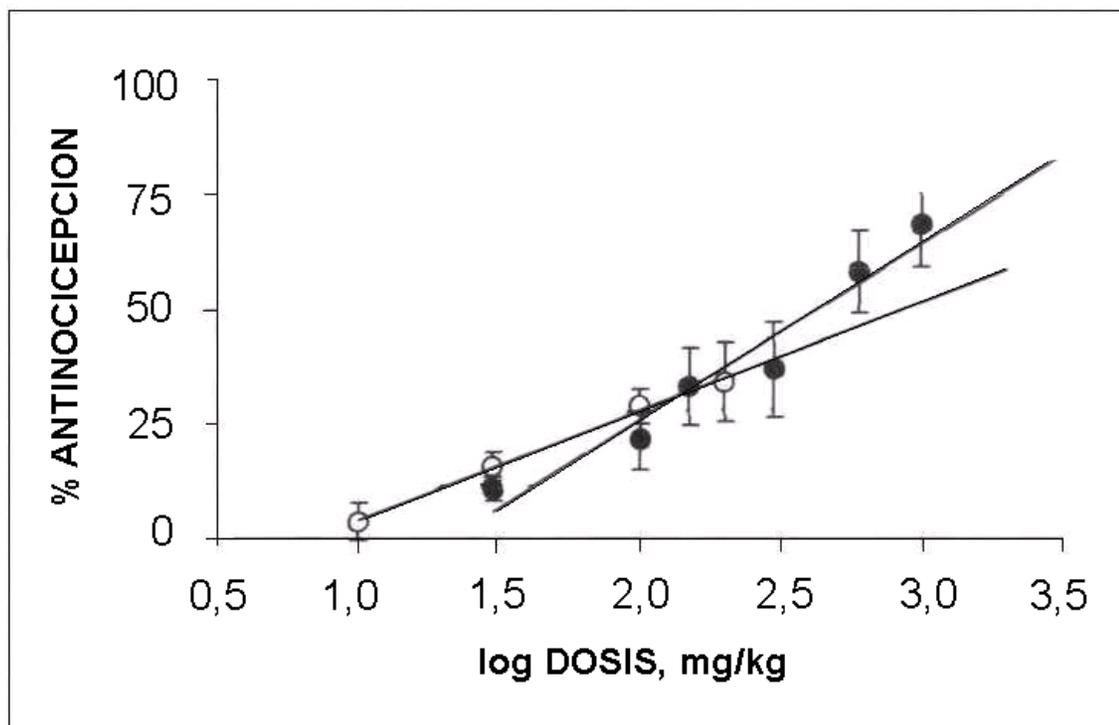


Figura 3. Comparación entre las curvas dosis-respuestas antinociceptivas del paracetamol y meloxicam en el test algesiométrico del tail-flick. Los puntos representan el promedio \pm error estándar (barras verticales) de 6-8 animales.

El círculo lleno (●) representa a paracetamol i.p., y el círculo vacío (○) a meloxicam i.p.

4. Análisis Isobolográfico

El estudio de la interacción analgésica entre paracetamol y meloxicam, que se administraron por vía intraperitoneal en dosis proporcionales fijas de sus ED₂₅, se realizó mediante un análisis isobolográfico. Los resultados obtenidos demostraron que la interacción antinociceptiva de ambos fármacos es de naturaleza sinérgica o supra-aditiva, lo que se encuentra graficado en la figura 4. Además, cuando se calculó el índice de interacción entre paracetamol y meloxicam, se obtuvo el valor de 0.600, que corresponde a un índice de interacción supra-aditivo o sinérgico, ya que es significativamente menor que 1. El pretratamiento de los animales con 1 mg/kg de naltrexona, vía intraperitoneal no modificó la naturaleza de la interacción sinérgica, como puede observarse en la figura 4.

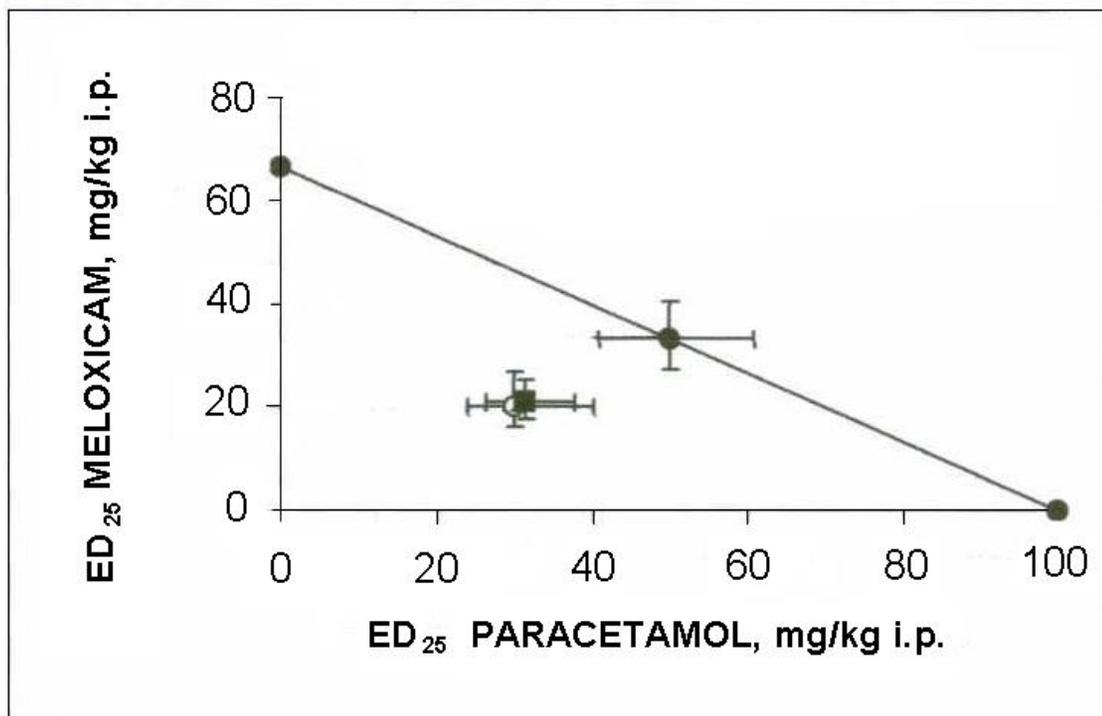


Figura 4. Isoblograma de la interacción analgésica entre paracetamol y meloxicam, administrados por vía intraperitoneal, en el modelo del tail-flick. El círculo lleno (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, el círculo vacío (○) corresponde al punto experimental y el cuadrado lleno (■) al punto experimental obtenido después del pretratamiento con naltrexona (1 mg/kg), con sus correspondientes límites de confianza 95%.

DISCUSION

El presente trabajo demuestra que la administración de paracetamol y meloxicam, administrados por vía intraperitoneal, producen una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, en el test del movimiento de la cola. La potencia relativa de meloxicam resultó ser de 1.5 veces mayor que la del paracetamol. Este hallazgo sugiere que el meloxicam es mejor analgésico que el paracetamol, lo que podría explicarse por la distinta selectividad inhibitoria de COX-1, COX-2 y COX-3 que poseen los analgésicos usados en el presente trabajo ⁽³⁹⁾.

La falta de paralelismo de las curvas dosis-respuestas de paracetamol y meloxicam puede explicarse por los diferentes mecanismos de acción que se han atribuido a estos analgésicos. Así se ha sugerido recientemente que la acción analgésica del paracetamol resulta de la inhibición de la enzima COX-3 a nivel central, ya que se sabe que no es capaz de inhibir las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, que es la razón fundamental por la cual carece de actividad antiinflamatoria ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, el meloxicam es un analgésico antiinflamatorio no esterooidal que posee una potente actividad inhibitoria selectiva sobre COX-2, enzima que aún cuando es constitutiva en ciertos tejidos,

como el renal y el sistema nervioso central, ante la existencia de un proceso inflamatorio su expresión aumenta más de veinte veces, por lo que se le ha catalogado de inducible⁽³⁹⁾.

La administración conjunta de paracetamol y meloxicam por vía intraperitoneal produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente de tipo supraaditivo o sinérgico, ya que el efecto obtenido fue mayor que la suma de los efectos de cada fármaco administrado individualmente. La explicación de este fenómeno puede también radicar en el hecho de que cada fármaco posee un lugar de acción distinto y porque inhiben a isoformas diferentes de la enzima ciclooxigenasa, lo que lleva a aplacar el dolor tanto a nivel central como periférico, logrando una mayor analgesia que la que demostraron cada fármaco por sí solos.

La administración de naltrexona no posee actividad antinociceptiva y no indujo modificación de la actividad antinociceptiva de paracetamol, meloxicam y la combinación de ambos. Estos hallazgos están en desacuerdo con estudios previos que indican que el paracetamol a altas concentraciones presentaría afinidad por los receptores opioides de tipo μ , lo que sugiere que este aine tendría un efecto antinociceptivo al activar estos receptores ⁽⁴⁰⁾. Por otra parte,

los diferentes mecanismos de acción que se han sugerido para el paracetamol, no permiten asegurar que la naltrexona sea completamente incapaz de alterar o modificar algunos de ellos. Así, se ha postulado que el paracetamol induce analgesia por distintos mecanismos, el principal de ellos es por la inhibición selectiva de la actividad de las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central; también puede deberse a la interacción con receptores espinales 5-HT₃; a la interferencia con receptores espinales de sustancia P o bien mediante la inhibición de neuronas activadas por la sustancia P; por la activación de vías inhibitorias descendentes suprasegmentarias, mediante un aumento en la secreción de β -endorfinas desde la pituitaria, o por último, a través de un efecto directo en los potenciales de membrana neuronales ^(29-30; 41 -47).

La asociación sinérgica de la combinación de paracetamol con meloxicam puede ser explicada en base a los hallazgos previos ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾ que han demostrado que fármacos que producen el mismo efecto pero que poseen diferentes mecanismos de acción son capaces de inducir sinergia cuando se administran en conjunto. En el caso presente, los mecanismos de acción difieren pues paracetamol es primordialmente inhibidor de COX-3 y meloxicam es inhibidor selectivo de COX-2. Es relevante obtener este tipo de asociaciones para un mejor tratamiento del dolor y complementariamente es un área de la

investigación bastante prometedora. Todos los seres humanos hemos experimentado esta desagradable sensación llamada dolor, por lo que el estudio de nuevos fármacos que logren disminuir o abolir éste, es de interés para toda la población. Actualmente disponemos de una gran variedad de analgésicos y antiinflamatorios muy eficaces, pero la mayoría de ellos provocan reacciones adversas que hacen difícil su utilización a largo plazo. Con el estudio de administración conjunta de analgésicos, como el paracetamol, y AINEs, como el meloxicam, se puede llegar a desarrollar fármacos que necesiten menor dosificación de cada droga, disminución de los efectos tóxicos, mayor duración de la acción y una mayor eficacia en el tratamiento del dolor agudo ⁽⁵⁰⁾. Esto permitirá al odontólogo una mayor variedad de fármacos y planes de tratamientos más eficaces, donde el principal beneficiado serán las personas a quien dedicamos nuestro trabajo y esfuerzo a diario, nuestros pacientes.

CONCLUSION

- Paracetamol produce actividad analgésica dosis-dependiente cuando es administrado vía intraperitoneal en el modelo algesiométrico tail flick.
- Al administrar sistémicamente el AINE inhibidor selectivo de COX-2, meloxicam, se produce efecto antinociceptivo dosis-dependiente en el mismo ensayo algesiométrico.
- La administración conjunta de paracetamol y meloxicam a través de la vía intraperitoneal produce una interacción de tipo sinérgica o supraaditiva en el modelo algesiométrico test de la cola, lo que implica importantes ventajas a nivel clínico para el tratamiento del dolor, logrando fármacos más eficaces y con menos efectos adversos.
- El pretratamiento con naltrexona no incide ni en la acción del paracetamol ni del meloxicam, ya que la naturaleza sinérgica de la interacción no se ve afectada.

RESUMEN

El dolor es la primera causa de consulta al odontólogo. Por esto que es de suma importancia saber tratarlo correctamente para poder brindar a nuestros pacientes una solución eficaz a su problema. En las últimas décadas se ha centrado el estudio del dolor en animales mediante el uso de métodos algesiométricos que permitan evaluar el efecto antinociceptivo de distintos fármacos analgésicos y sus combinaciones. Un grupo de éstos son los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) los cuales son ampliamente utilizados en el dolor, sin embargo, su uso conlleva una serie de efectos adversos que limitan su uso. Para contrarrestarlos, se han desarrollado combinaciones de fármacos que permitan aumentar los efectos analgésicos y disminuir las reacciones adversas. En este trabajo se estudian dos AINEs, paracetamol y meloxicam, para evaluar su interacción en el ensayo de dolor agudo térmico denominado tail-flick o test de la cola. Se utilizaron ratones de la cepa CF/1 a los que se le administró vía intraperitoneal, al tiempo del máximo efecto, las drogas en proporciones fijas de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE_{25} de paracetamol y meloxicam, y mediante un análisis isoblográfico se determinó que la interacción, es de tipo supraaditiva o sinérgica. Se evaluó el efecto del sistema opioide por el pretratamiento de los animales con el antagonista opioide,

naltrexona, y se comprobó que no existe modificación de la naturaleza de la interacción. Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que existe un efecto sinérgico en la actividad antinociceptiva que desarrollan el paracetamol y meloxicam al administrarlos conjuntamente, y que el sistema opioide no modifica esta interacción. Estos hallazgos, son de relevancia para el desarrollo de nuevas asociaciones de fármacos que produzcan mayor analgesia con los menores efectos tóxicos, lo que sin duda es un área prometedora en el estudio del tratamiento farmacológico del dolor.

BIBLIOGRAFIA

1. Ortega A., Roca A., Mico J.A., Modelos animales de dolor. Una visión crítica, *RevSocEspDolor*, 9: 447-453, 2002.
2. Poveda R., Fernandez V., Áreas temáticas, interacciones farmacológicas, *SocEspDolor*. www.areastematicas.com
3. Labrada A., Jiménez-García Y., Analgesia multimodal preventiva: estudio comparativo, *RevSocEspDolor*, 11:122-128, 2004.
4. De la Torre R., Riesgos y efectos secundarios en el tratamiento del dolor postoperatorio en la cirugía mayor ambulatoria, IV Reunión de la Sociedad del Dolor, Valencia, 2004.
5. Paeile C., Bilbeny N., El dolor. Aspectos básicos y clínicos, Publicaciones técnicas Mediterráneo, Segunda edición, capítulo I, pag. 19-59, 176-189, 1997.
6. Schwartz S.I., Principios de Cirugía, Vol II, Mc Graw Hill Interamericana, Séptima Edición, Mexico, pag. 2032-2033, 1999.

7. Montes Pérez A., Tratamiento del dolor agudo postoperatorio utilizando combinaciones de tramadol y metamizol: análisis de la interacción, Universidad Autónoma de Barcelona, Tesis Doctoral, pag 1-39, 2003.
8. Bayter J., Chona J., Dolor en niños: como evaluarlo y tratarlo eficazmente, Med Unab, 4: 1-10, 2001.
9. Harrison, Principios de medicina interna, Editorial Interamericana Mc Graw Hill, Decimotercera edición, España, Vol I, pag. 57-63, 1994.
10. Eblen A., Fisiología y fisiopatología del dolor, Dpto Ciencias Fisiológicas Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, España.
www.aved.org.ve/doc/articulo1.doc
11. Vilallonga J.R., Neuroanatomía del dolor: bases anatómicas de la percepción dolorosa, Unidades del dolor. Realidad hoy, reto para el futuro, ACMCB, 217-250.

12. Perena M.J., Perena M.F., Rodrigo-Royo M.D., Romera E., Neuroanatomía del dolor, Rev. Soc. Esp. Dolor, 7: 5-10, 2000.
13. Rojas G., Inflamación, Manual de patología general, Departamento de Patología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Cap IX, 2001.
14. Martínez J.P., Inmunología online, Universidad de Córdoba, España, Capítulo 25, 2003.
<http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/>
15. Caviedes J., Estévez M.C., Rojas P.A., Analgésicos usados en el manejo del dolor dental: acetaminofen, inhibidores de la COX-2, ketorolaco y nimesulide, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Odontología, Colombia.
http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/acadendo/i_a_revision34.html
16. Chandrasekharan N.V., Dai H., Lamar Turepu Roos K., Evanson N.K., Tomsik J., Elton F.S., Simmons D., COX-3, a cyclooxygenase-1 variant

inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs:
Cloning, structure and expression, PNAS, 99: 13926-13931, 2002.

17. Schwab J.M., Beiter T., Linder J.U., Laufer S., Schulz J.E., Meyermann R., Schluesener H.J., COX-3- a virtual pain target in humans?, FASEB J, 17: 2174-2175, 2003.

18. Ouellet M., David Percival M., Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms, Archives of Biochemistry and Biophysics, 387: 273-280, 2001.

19. Willoughby, Derek A., Moore A.R., Colville-Nash P.R., COX-1, COX-2 y COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease, Lancet, 355: 646-648, 2000.

20. Simmons D.L., Botting R.M., Hla T., Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition, Pharmacol. Rev., 56: 387-437, 2004.

21. Muñoz-Blanco F., Salmerón J., Santiago J., Marcote C., Complicaciones del dolor postoperatorio, Rev. Soc. Esp. Dolor, 8: 194-211, 2001.

22. Gil Aldea I., García-Mina Freire M., Martínez Velilla N., El médico interactivo, Curso de farmacología clínica aplicada, Criterios de elección de un analgésico no esteroideo.
<http://www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema5-6/criterios3.htm>

23. Asociación Argentina Para el Estudio del Dolor, curso universitario intensivo, aines.
www.aaedolor.org.ar/Curso_universitario_intensivo_archivos/AINES%20Ia%20plata%2013-8-2005.ppt

24. Pérez Ruiz A., López Mantecón A.M., Grau León I., Antiinflamatorios no esteroideos (aines). Consideraciones para su uso estomatológico, Rev Cubana Estomatol, 39 (2): 119-138, 2002.

25. Vademécum de Medicamentos de Uso en Chile, P.R. Vademécum, 11^a Edición, R. L. Editora Ltda., Chile, 2005.

26. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX -2) inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol* 1998; 37: 946 –51.
27. Hawkey C., Kahan A., Steinbrock K., et al., Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared with diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large-scale international study safety assessment. *Br. J. Rheumatol*, 37: 937- 945, 1998.
28. Thomson, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, Melosteral, Edición 49, México, 2003.
<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/mex/productos/8674.htm>
29. Botting R., COX-1 and COX-3 inhibitors, *Thrombosis Res*, 110: 269-72, 2003.

30. Botting R., Ayoub S.S., COX-3 and the mechanism of action of paracetamol / acetaminophen. Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids, 72: 85-87, 2005.
31. Bela K., Snipes J.A., Simandle S.A., Busija D.W., Acetaminophen-sensitive prostaglandin production in rat cerebral endothelial cells. Am. J. Physiol., 288.4: R897, 2005.
32. Sawynok J., Topical and peripherally acting analgesics, Pharmacol. Rev., 55: 1-20, 2003.
33. Vademécum, Internet. www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm
34. Higgins L., Canto A., Anestesiología mexicana en Internet. www.anestesia.com.mx/nn.html#Naltrexona
35. González-Darder J.M., Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal, RevSocEspDolor, 7: 313-318, 2000.
36. Analgésicos opioides, drogas derivadas de la morfina, 8: 133-147,

[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/ca
p8_opio.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/ca
p8_opio.pdf)

37.CCPA, Control del dolor animal en la investigación, la enseñanza y pruebas, vol 1, 1998.

http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GUIDES/SPANISH/V1_93/CHAP/CHX.HTM#top

38.Miranda H.F., Prieto J.C., Pinardi G., Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice, Brain Res, 1049: 165-170, 2005.

39.Warner T.D., Mitchell J.A., Cyclooxygenases: new form, new inhibitors, and lesson from the clinics, Faseb J, 18: 790-804, 2004.

40.Miranda H F, Lopez J., Sierralta F., Correa A., Pinardi G., NSAID antinociception measured in a chemical and thermal assay in mice, Pain Res Manag, 6: 109-196, 2001.

41. Bannwarth B., Netter P., Pourel J., Rover R.J., Gaucher A., Clinical pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cerebrospinal fluid. *Biomed Pharmacother*, 43: 121-126, 1996.
42. Bannwarth B., Demotes-Mainard F., Schaefferbeke T., Labat L., Dehais J., Central analgesic effects of aspirin-like drugs, *Fundam Clin Pharmacol*, 9: 1-7, 1995.
43. Bonnefont J., Courade J.P., Alloui A., Eschalier A., Antinociceptive mechanism of action of paracetamol, *Drugs*, 63:1-4, 2003.
44. Breivik E.K., Barkvoll P., Skovlund E., Combined diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther*, 66: 625-635, 1999.
45. Pelissier T., Alloui A., Paeille C., Eschalier A., Evidence of a central antinociceptive effect of paracetamol involving spinal 5-HT₃ receptors. *Neuro Report*, 6: 1546-1548, 1995.

46. Pini L.A., Sandrini M., Vitale G., The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain, *Eur J Pharmacol*, 308: 31-40, 1996.
47. Raffa R.B., Codd E., Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays), *Life Sci*, 59: PL 37-40, 1996.
48. Miranda HF, Pinardi G., Isobolographic analysis of the antinociceptive interactions of clonidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Pharmacol. Res.*, 50: 273-278, 2004.
49. Solomon RE, Gebhart GF. Synergistic antinociceptive interactions among drugs administered to the spinal cord, *Anesth. Analg.* 78: 1164-1172, 1994.
50. Martínez S., Martínez G., Romero C., Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Carrera de Odontología, Sinergismo y antagonismo en odontología, 2001.

51. González de Mejía N., Analgesia multimodal postoperatoria, *RevSocEspDolor*, 12: 112-118, 2005.
52. Chanqueo L., Yates L., Miranda H.F., Pinardi G., Modulación opioide de la actividad antinociceptiva de L-arginina en ratones, *RevSocEspDolor*, 7: 520-525, 2000.
53. Grabovsky Y., Tallarida R.J., Isobolographic analysis for combinations of a full and partial agonist: curved isoboles, *J. Pharmacol ExpTher*, 310: 981-986, 2004.
54. Vilallonga J.R., Neuroanatomía del dolor: bases anatómicas de la percepción dolorosa, *Unidades del dolor. Realidad hoy, reto para el futuro*, ACMCB, 217-250.