



Universidad de Chile
Facultad de Odontología
Facultad de Medicina
Laboratorio de Dolor
Farmacología

“ASOCIACION DE PARECOXIB CON TRAMADOL EN DOLOR OROFACIAL
EXPERIMENTAL”

Andra Estadella Ríos.

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

TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo F. Miranda G.

TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Fernando A. Sierralta G.

Santiago – Chile
2010



Universidad de Chile
Facultad de Odontología
Facultad de Medicina
Laboratorio de Dolor
Farmacología

“ASOCIACION DE PARECOXIB CON TRAMADOL EN DOLOR OROFACIAL
EXPERIMENTAL”

Andra Estadella Ríos.

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

TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo F. Miranda G.

TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Fernando A. Sierralta G.

Santiago – Chile
2010

DEDICATORIA

A mi madre, por ser una visionaria y confiar siempre en mi.

A mi padre por que a pesar de todo jamás me dejó sola.

A Rodney Stock

A mis hijos a todos ellos, por darme animo, besos y abrazos cuando más los necesité.

A Corina Lillo

A Jorge Mora Ortiz y Daisy Stock porque me ayudaron a caminar esta senda.

A Carla Lecaros, Gabriela E. Charlin y Gina Estadella

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Hugo Miranda y al Dr. Fernando Sierralta, por su eterna paciencia, constante colaboración, quienes gracias a su experiencia y conocimiento hicieron posible la realización de este trabajo.

A los señores José López Durán y Alejandro Correa Urzúa, del Laboratorio del Dolor, Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, por su indiscutible disposición, buena voluntad y compañía en la realización con éxito del presente trabajo.

INDICE

Introducción	1
Marco Teórico.....	3
1. El dolor.....	3
1.1 Clasificación del dolor.....	4
1.1.1 Según duración o evolución.....	4
1.1.2 Según características somatosensorial o discriminación espacial.....	5
1.1.3 Según etiología.....	5
2. Componentes de la fisiopatología del dolor.....	6
2.1 Sensibilización periférica.....	7
2.1.2 Estructuras centrales y vías del dolor.....	9
2.1.3 Vías espinales del dolor.....	10
2.1.4 Modulación del dolor.....	11
3. Características del dolor.....	12
4. Factores que modulan el dolor.....	13
5. Tratamiento farmacológico del dolor.....	14
6. Analgésicos antiinflamatorios no esferoidales (AINEs).....	14
6.1 Reacciones adversas de los AINEs.....	15
6.2 Clasificación de los AINEs.....	16
6.3 Inhibidores selectivos de la COX-2.....	18
6.3.1 Contraindicaciones y efectos secundarios.....	19
7. Parecoxib.....	20
7.1 Ventajas del parecoxib.....	21
8. Analgésicos opioides.....	22
8.1 Propiedades farmacológicas de los opioides.....	24
8.2 Tramadol.....	25
8.2.1 Aspectos generales del tramadol.....	26
8.2.2 Características farmacodinámicas del tramadol.....	26
8.2.3 Características farmacocinéticas del tramadol.....	27
8.2.4 Indicación y eficacia analgésica.....	27
8.2.5 Contraindicaciones y efectos secundarios.....	28
8.2.6 Consideraciones de tolerancia y seguridad.....	29
9. Interacción farmacológica.....	30
Hipótesis.....	31
Objetivo General.....	31
Objetivos específicos.....	31
Material y Método.....	31
Test de la formalina orofacial.....	32

Evaluación de la analgesia.....	35
Estudio de la interacción antinociceptiva.....	35
Resultados.....	37
1.- Grupo control.....	37
2.- Grupo tratado con parecoxib.....	37
3.- Grupo tratado con tramadol.....	38
4.- Análisis isoblográfico de la interacción de parecoxib y tramadol.....	40
Discusión.....	41
Conclusión.....	43
Sugerencias.....	44
Resumen.....	45
Referencias.....	46

INTRODUCCIÓN

El ser humano ha demostrado desde siempre un gran interés por aliviar y combatir las dolencias físicas y psíquicas. El dolor ha estado unido con la vida, durante la historia de la humanidad. En restos prehistóricos se han encontrado signos de lesiones óseas como osteomielitis, osteosarcomas, abscesos periodontales, seguramente muy dolorosos, y desde el Paleolítico el hombre viene causando dolor mediante técnicas quirúrgicas no precisamente incruentas, como la trepanación. ⁽¹⁾

Durante milenios el dolor y sus remedios se enmarcaron en una concepción mágica de la enfermedad, aunque para ello se aprovecharan gran cantidad de hierbas, cortezas y raíces, en una especie de farmacopea, donde lo eficaz y lo ineficaz se mezclaban bajo el aura de lo sobrenatural. ⁽¹⁾

Hasta los griegos presocráticos del siglo VI a. C., las enfermedades y sus tratamientos no se concebían en términos naturales y racionales. A lo largo de 20 siglos los médicos se han enfrentado al dolor con grandes dosis de literatura y superstición, y sólo a partir de la década de 1960, se ha evolucionado del empirismo y la ineficacia al refinamiento terapéutico que se obtiene del conocimiento de la fisiopatología. Desde entonces se crean las primeras Unidades para Estudio y Tratamiento del Dolor. ⁽¹⁾

La importancia fisiológica del dolor, es su función de preservación de la integridad del individuo. Es una estrategia adaptativa que le permite protegerse de las agresiones del medio externo e interno, produciendo una reacción del sujeto para eliminar de manera oportuna el estímulo doloroso. Sin embargo, en algunas circunstancias el dolor pasa de tener una función benéfica y se convierte en sí mismo en una patología que debe ser suprimida para permitirle al organismo sobrevivir. ^(2,3)

El dolor es uno de los motivos de consulta más frecuente en odontología, debido a esto, el objetivo es tratar la sintomatología y eliminar la causa, permitiendo al paciente volver a su vida habitual. El tema del dolor se convierte para todo el personal relacionado con el área de la salud como un aspecto frecuente en su quehacer diario, por lo que es importante conocer, comprender las manifestaciones y alteraciones que puedan suceder en los pacientes y resolverlas de forma correcta. ^(2,3)

En la actualidad, hay dos líneas de tratamiento del dolor:

1.- La terapia mediante farmacología que consiste en el suministro de drogas para paliar el síndrome álgico. ⁽³⁾

2.- La terapia mediante medicina física o electromedicina que consiste en la aplicación de corrientes de distinta índole y ondas sónicas para tratar el dolor, dentro de la amplia gama de dispositivos de electroterapia disponibles. ⁽³⁾

Los fármacos más usados en el tratamiento farmacológico del dolor son principalmente los opioides y los analgésicos antiinflamatorios no-esteroidales (AINEs) que comprenden un vasto grupo de moléculas de diferente estructura química pero con acciones farmacológicas comunes entre las que destacan sus propiedades **antiinflamatoria** (por inhibición de distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía COX2), **antipirética** (ya que los AINEs inhiben la síntesis de PGE2 suprimiendo la respuesta que conlleva al aumento de la temperatura corporal), **antiagregante plaquetario** (esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs que inhiben la COX plaquetaria) y **analgésica**. Además existen agentes coadyuvantes como los antidepresivos, los antiepilépticos, los anestésicos locales, los cannabinoides, el alcohol, etc. ^(4,5)

Además de los Aines, existen otros analgésicos potentes, denominados opioides. Ellos producen sus efectos primariamente por activación de receptores específicos, entre los cuales se han caracterizados a los siguientes subtipos de receptores: MOP, denominado antiguamente receptor opioide mu (μ); DOP, llamado antes delta (δ); KOP, denominado antes como kapa (κ) y NOP o también llamado receptor opioide de nociceptina. A pesar de ser excelentes como analgésicos, poseen ciertas reacciones adversas que limitan su uso y se reservan para dolores crónicos terminales. ⁽⁶⁾

Entre estas reacciones adversas se deben mencionar la tolerancia y la dependencia de carácter grave y la constipación, la depresión respiratoria, el prurito, etc., que pueden ser llamadas de carácter leve, dado que la discontinuación del fármaco remite la RAM. Entre los opioides se ha descrito un fármaco peculiar: el tramadol, que además de activar MOP, actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina. ⁽⁶⁾

En este estudio se evaluará en la analgesia inducida por parecoxib, tramadol y su combinación, usando como método algiesiométrico el de la formalina orofacial de Luccarini. ⁽⁷⁾

MARCO TEÓRICO

1. El Dolor

El concepto de dolor ha evolucionado y en el año 1979 fue definido por la Asociación Internacional de Estudio para el dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”. ^(8,9)

La sensación de dolor es considerada una experiencia subjetiva y desagradable, que se complementa con experiencias físicas, psicológicas y sociales del individuo, resultando una percepción individual y subjetiva. ^(2,10)

Hoy en día, entendemos el dolor como la integración de tres componentes:

- **El componente sensitivo**, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor.
- **El componente cognitivo**, que se relaciona con el aprendizaje cultural, entorno social y experiencias previas respecto al dolor, y con las conductas que se asocian a éste.
- **El tercer componente emotivo- afectivo**, que hace referencia a las emociones frente a un impulso doloroso y la manera en que éstas puedan influir en la interpretación del mismo. ^(8,9)

La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de estos tres componentes, y depende de la contribución relativa de uno u otro, de la persona y del tipo de dolor. ⁽¹¹⁾

1.1 Clasificación del dolor

Existen múltiples clasificaciones del dolor, pero tal vez las más utilizadas sean aquellas basadas en su evolución y en la naturaleza de su origen, ya que estas, al tener implicaciones de tipo diagnóstico y terapéutico quizás sean las de mayor importancia clínica. Existen también, otras formas de clasificarlo de acuerdo a: su etiología, mecanismos fisiopatológicos, sintomatología y función biológica. ^(8,9)

1.1.1 Según duración o evolución:

A.- Dolor agudo: es aquel que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen, considerándose como norma un tiempo máximo de 3 meses. El dolor agudo constituye un mecanismo fisiológico útil, necesario y protector, puesto que evita que nos exponamos a estímulos dañinos, mediando reflejos de protección para limitar el daño e iniciando los procesos de reparación. ⁽²⁾

B.- Dolor crónico: es aquel que persiste más allá del tiempo necesario para que los tejidos sanen, incluso posterior a la eliminación de la causa. Este dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero grandes efectos psicológicos y conductuales. En la mayoría de los casos, se le atribuyen causas de tipo neurológica, endocrina e inclusive genéticas. Este tipo de dolor constituye un problema de salud pública, debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral, etc. ⁽²⁾

En 1979, Bonica planteaba la necesidad de realizar una taxonomía del dolor crónico, inquietud que luego de varios años logró materializarse, describiéndose en ella todas las posibles algias crónicas y se establece la descripción de un dolor junto con varias características importantes. ⁽¹²⁾

Así, dicha taxonomía comprende 5 ejes ⁽¹²⁾:

- Eje I: Define regiones anatómicas (cabeza, cuello, tórax, abdomen, etc.)

- Eje II: Define Sistemas (nervioso, respiratorio, músculo-esquelético, gastrointestinal, etc.)
- Eje III: Define Características del dolor (Episodios únicos, continuos, recurrente regular e irregular, paroxístico, etc.).
- Eje IV: Define Intensidad asociada al tiempo de inicio del dolor (leve, moderado, severo asociado a menos de un mes, entre uno y seis meses o más)
- Eje V: Define Etiología (Genética, traumática, infecciosa, inflamatoria, metabólica, neoplásica, mecánica, degenerativa, psicológica, etc).

1.1.2 Según características somatosensoriales o discriminación espacial:

A.- Dolor epicrítico: es superficial, de localización precisa y delimitada por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante. ⁽⁸⁾

B.- Dolor protopático: es difuso, mal localizado por el paciente y referido en varios cuadros clínicos. En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, genética, infecciosa, inflamatoria, mecánica o psicógena. ⁽⁸⁾

1.2.3 Según Etiología: ⁽¹²⁾

A.- Dolor Nociceptivo: Se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral, y es la reacción normal frente a dicha lesión.

- **Dolor Somático:** Su origen se encuentra a nivel de piel, músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Es bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y no suele acompañarse de reacciones vegetativas.
- **Dolor Visceral:** Su característica es ser difuso, extendiéndose a otros territorios alejados del órgano lesionado; por lo tanto, es referido y se acompaña frecuentemente de reacciones vegetativas.

B.- Dolor Neuropático: La lesión primaria se ubica en el sistema nervioso, lo cual desencadena el episodio doloroso. Se produce por anomalías funcionales

o estructurales en el sistema nervioso periférico (SNP) o central (SNC), lo que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia y alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no lo produce).^(2,13)

C.- Dolor Psicógeno: Es un dolor que puede ser atribuido a factores psicológicos, pues no tiene causal somática claramente identificable.⁽¹²⁾

2.- Componentes de la fisiopatología del dolor orofacial.^(2,3)

El dolor en la región orocervical es relativamente frecuente y posee una serie de connotaciones especiales debidas a las peculiaridades de la región anatómica.

La inervación sensitiva orofacial procede fundamentalmente del V par craneal o nervio trigémino, aunque también coadyuvan el VII par o nervio facial (áreas profundas de la cara), el IX par o nervio glosofaríngeo (orofaringe, paladar blando, epiglotis, fauces y amígdalas, y pared faríngea hasta su unión con el esófago, tercio posterior de la lengua, oído medio), el X par o nervio vago (cara inferior de la epiglotis, laringe, conducto auditivo externo) y el plexo cervical (C1-C4) superficial y profundo (piel cervical y parte del cuero cabelludo).

La inervación simpática, muy importante por su participación en los fenómenos de vasodilatación/vasoconstricción asociados al dolor procede del ganglio estrellado para toda la cabeza.

En el caso del nervio trigémino, el componente sensitivo emerge del troncocerebral en la protuberancia y se dirige hasta el ganglio de Gasser y de él salen las tres ramas, los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.^(2,3)

Por lo tanto, La información sensorial, exteroceptiva y propioceptiva orofacial se transmite desde la periferia hacia el SNC, casi en su totalidad, a través del nervio trigémino, el cual se divide en 3 ramas (nervio oftálmico, nervio maxilar y nervio mandibular) para inervar los 3 tercios de la cara.^(14,15,)

La propagación del dolor es iniciada con la activación de receptores de dolor, llamados nociceptores. Los nociceptores se caracterizan por responder

ante estímulos nocivos, convirtiendo estímulos químicos, mecánicos o térmicos en impulsos nerviosos, proceso conocido como transducción.^(14,15)

Estos nociceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres de una neurona bipolar o en T, cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el ganglio sensitivo del trigémino; el ganglio de Gasser. Las fibras nerviosas a las que pertenecen estos nociceptores son de dos tipos las que se clasifican según su estructura, diámetro y velocidad de conducción:^(14,15)

Fibras A delta (A δ): Las fibras A se subdividen en los tipos alfa, beta, gamma y delta. De estos subtipos, las fibras A delta son las que conducen los impulsos nociceptivos. Son fibras de pequeño diámetro y mielinizadas que conducen impulsos nerviosos relativamente rápidos variando de 5 a 50 metros por segundo. Algunas de ellas responden a la estimulación química o térmica en forma proporcional con el grado de lesión tisular; otras, sin embargo, se activan principalmente por estimulación mecánica como presión, lo que evidencia que se localizan en el lugar de la lesión. Algunas fibras A delta pueden tener respuestas polimodales y comenzar a excitarse después de que se haya alcanzado un umbral alto de excitación tras la producción del daño tisular.

Fibras C: Son fibras nerviosas de conducción lenta, inferior a la rapidez de conducción de las fibras A delta. Son estructuras no mielinizadas o amielínicas, que responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos, y son llamadas nociceptores-C polimodales. Se calcula que existen alrededor de 200 fibras tipo C por centímetro cuadrado de piel.

2. 1 Sensibilización periférica.

Después de producida la injuria, localmente se produce la liberación de mediadores y posteriormente histamina y serotonina que se encuentran almacenadas en las vesículas de los mastocitos y cuya liberación desencadena la síntesis de prostaglandinas especialmente PGE2 y de los leucotrienos.

La activación de los nociceptores se puede realiza directamente, pero normalmente se realiza a través de diversos mediadores que ejercen una acción excitatoria o inhibitoria de las terminaciones nerviosas aferentes,

actuando sobre receptores específicos o canales iónicos de membrana. El resultado final es la modificación de la permeabilidad iónica y la génesis de impulsos nerviosos que viajan al SNC ⁽¹⁶⁾

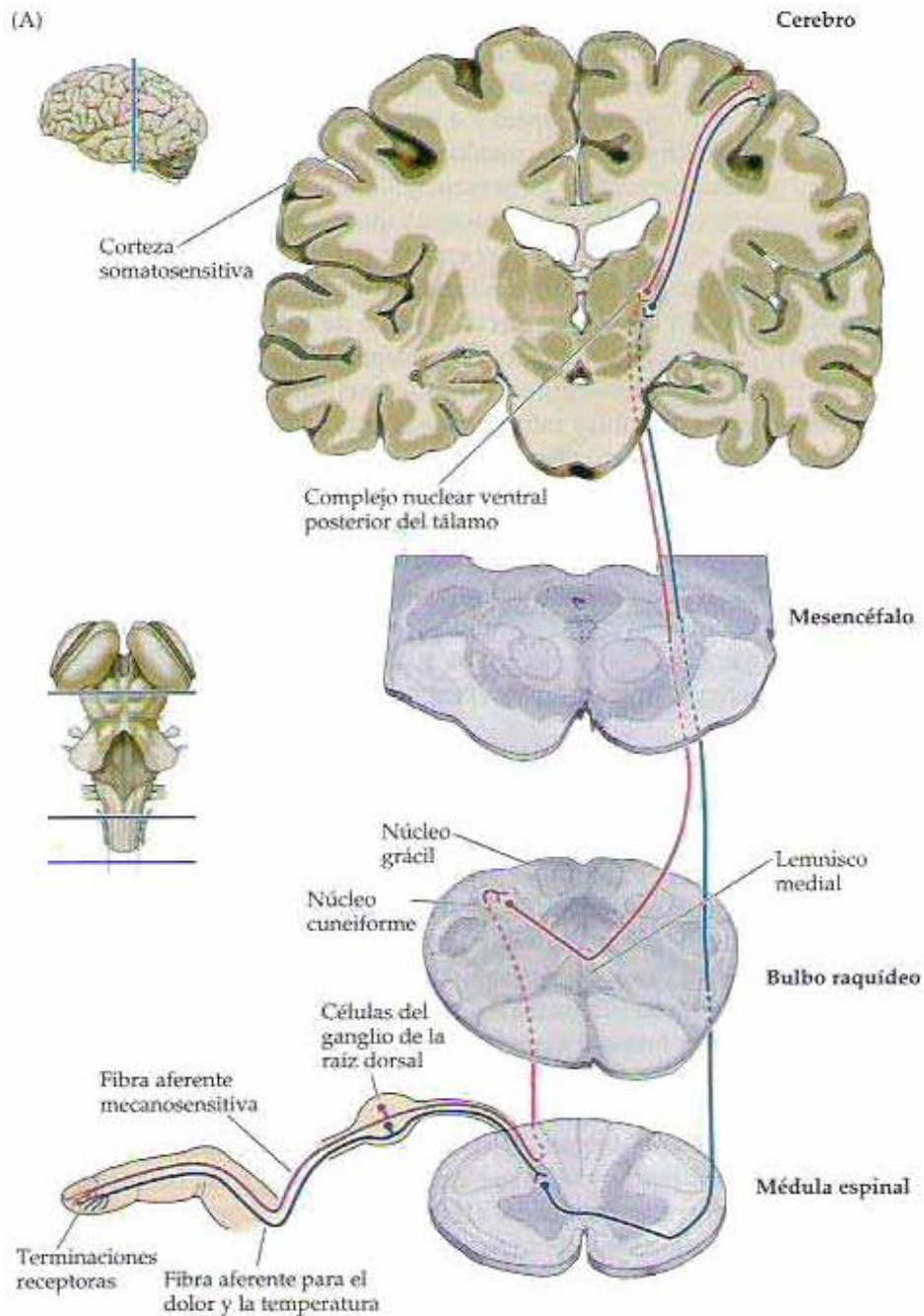


Figura 1. Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes. (Adaptado de Purves, Neurociencia tercera edición)

El efecto de muchos de estos mediadores químicos es aumentar la excitabilidad de los nociceptores, siendo este aumento de la excitabilidad común ante tejidos dañados o inflamaciones, siendo este proceso denominado como la **sensibilización periférica o de nociceptores**.⁽¹⁷⁾

2.1.2 Estructuras centrales y vías del dolor

Son muy variadas las estructuras nerviosas que participan en la percepción de la experiencia dolorosa. Existen niveles de integración, donde la información nociceptiva es procesada de forma organizada y sometida a control de los sistemas individuales. Los eventos generados entre el sitio activo del tejido dañado y la percepción de dicho daño se denominan nocicepción y este mecanismo puede ser graficado como una cadena de tres neuronas^(18,19):

Neurona de primer orden que se origina en la periferia, lugar donde se encuentra el nociceptor. Desde aquí se proyecta a la médula espinal.

Neurona de segundo orden que asciende a través del asta posterior de la médula espinal.

Neurona de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral.

Los axones aferentes de las neuronas nociceptoras hacen sinapsis preferentemente en esta área de la médula, que se subdivide en 6 capas diferenciadas: las láminas de Rexed I a VI. Los distintos tipos de nociceptores, con sensibilidades diferentes, hacen sinapsis en láminas distintas.

Las láminas I (la zona marginal) y II (la sustancia gelatinosa) reciben los axones aferentes de los nociceptores periféricos, sobre todo fibras C y Aδ. La mayor parte de las neuronas de la lámina I reciben sólo estímulos nocivos, por lo que se denominan "nociceptores específicos", y se proyectan después sobre los centros superiores del SNC. Sin embargo, las neuronas de amplia gama dinámica (WDR, por wide dynamic range) responden de manera progresiva, primero a estímulos no nocivos de baja intensidad, que se convierten en nocivos cuando la intensidad aumenta. La lámina II contiene casi exclusivamente interneuronas reguladoras, que modulan la intensidad de los

estímulos tanto nocivos como no nocivos, y funcionan como filtros de las señales que pasan de la periferia al cerebro.

Las láminas III y IV (el núcleo propio de la antigua terminología) reciben axones aferentes de receptores no nocivos A β . Estas neuronas reciben por tanto estímulos no nocivos de la periferia, y tienen campos receptivos pequeños, organizados de forma topográfica.

La lámina V contiene fundamentalmente neuronas WDR que proyectan hacia el tronco cerebral y ciertas regiones del tálamo. Reciben fibras de tipo C, A δ y A β , en muchos casos procedentes de estructuras viscerales. Puesto que en la lámina V convergen aferencias somáticas y viscerales, ello podría explicar el fenómeno del dolor referido, una situación frecuente en clínica, en la que el dolor asociado a una lesión en una víscera se detecta de manera reproducible de un individuo a otro en una zona de la superficie corporal.

La lámina VI (el núcleo dorsal) está implicada en la propiocepción inconsciente.

Aquí, las interneuronas, (neurona de segundo orden) son encargadas de modular estas sinapsis. Una vez realizada la sinápsis con la segunda neurona de la raíz posterior medular, la fibra se cruza en la comisura blanca anterior (En el 90% de los casos el axón de la segunda neurona decusa la línea media (el 10% sube por el lado ipsilateral)), para formar las vías espinales del dolor, que ascienden hacia las estructuras cerebrales llegando al tálamo, específicamente al núcleo ventro-postero-medial (NVPM). Aquí parte la tercera gran neurona, que puede proyectar a distintas partes: corteza somato sensitiva, sistema límbico, sistema autónomo, etc; dando como resultado las diferentes características de la experiencia dolorosa. ^(4,20,21)

2.1.3 Vías espinales del dolor ^(4,20,21)

Las principales vías implicadas en la transmisión del dolor son:

- La vía que comunica la médula espinal con la corteza cerebral: el haz o tracto espinotalámico (STT) o vía anterolateral, implicada en la percepción y en las reacciones conscientes en respuesta a una sensación dolorosa; contiene axones procedentes de los siguientes tipos de neuronas:

- 75% neuronas nociceptivas de amplia gama dinámica (WDR) de la lámina V
- 25% neuronas nociceptivas específicas de la lámina I
- Neuronas no nociceptivas A β y A δ
- Los haces espinoparabraquial amigdalino (SPA) y espinoparabraquial hipotalámico (SPH), relacionados con las reacciones subcorticales al dolor (sin intervención de la corteza cerebral); ambos haces están constituidos casi exclusivamente por axones provenientes de nociceptores específicos de la lámina I.

2.1.4 Modulación del dolor.

Las neuronas que conforman las vías descendentes se comunican y ejercen su rol modulador sobre neuronas que pueden ser serotoninérgicas, noradrenérgicas y, con menor importancia, dopaminérgicas, a través de la secreción de múltiples neurotransmisores y neuromoduladores presentes en el asta dorsal ya sea en terminales aferentes primarios, en interneuronas y/ o neuronas de proyección supramedular. ⁽²²⁾

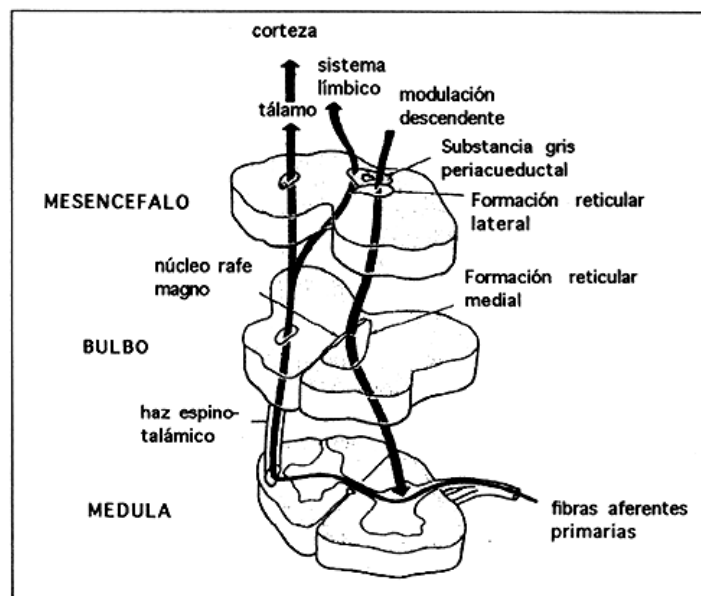


Figura 2. Vías ascendentes, descendentes y modulación del dolor
(Adaptado de Bónica)

Desde los centros superiores, las vías descendentes realizan sinapsis en otros centros de control del dolor que van desde la corteza cerebral hacia la médula espinal participan en forma determinante en la modulación del dolor.

Las neuronas de la sustancia gris periventricular (SGPV) y periacueductal (SGPA) del cerebro medio hacen conexiones excitatorias en la médula rostro ventral (MRV) incluyendo al núcleo serotoninérgico del Rafe Magno (NRM) y al núcleo reticularis paragigantus celularis. Las neuronas del MVR hacen sinapsis inhibitorias con la lámina I, II, V del asta dorsal, sitios de terminación de las fibras aferentes primarias nociceptivas. La estimulación de las fibras MVR inhiben a las neuronas adrenérgicas, incluyendo a las del tracto espinotalámico, que responden a la estimulación nociceptiva. Los circuitos locales de la médula espinal modulan las acciones descendentes. ⁽²²⁾

Por otra parte, en la SGPA se localiza una red inhibitoria GABA-érgica activa, que cuando se genera un estímulo nociceptivo, se produce una inhibición de este sistema, activándose la vía excitatoria del glutamato en la SGPA, estimulando al NRM liberando 5-HT, NA y encefalinas. Estos actúan directamente en la médula espinal bloqueando la transmisión de estímulos nocivos; se ha podido identificar en este proceso a receptores serotoninérgicos (5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT3) adrenérgicos (α 2) y opioides (μ , δ , κ). Recientemente se han identificado dos tipos de células participantes en los mecanismos descendentes en el NRM: a) células de encendido (on) y b) de apagado (off), las que excitan o inhiben directamente a las aferencias nociceptivas. ⁽²²⁾

3.- Características del dolor. ^(2,3)

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:

- Localización o irradiación: el dolor puede ser localizado a un segmento corporal o generalizado
- Tipo o carácter: Punzante, Opresivo, Lacerante, Cólico, etc.
- Duración: El tiempo desde su aparición, desde cuándo.

- Evolución: puede tener un comienzo brusco o súbito, insidioso y como se desarrolla en el tiempo.
- Frecuencia: Es el número de veces que ha ocurrido el dolor de similares características.
- Intensidad: Generalmente cuando es el primer dolor suele ser intenso o fuerte, pero cuando se ha repetido varias veces en el tiempo, se puede cuantificar.
- Irradiación: Es el trayecto que recorre el dolor desde su localización original hasta otro lugar.
- Síntomas acompañantes: Como náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, temblor...
- Signos acompañantes: Sudoración, palidez, escalofríos, trastornos neurológicos, etc.
- Factores agravantes: Son los factores que aumentan el dolor por ejemplo tras la ingesta, determinados movimientos, factores a los que atribuye el paciente.
- Factores atenuantes: Son los factores que disminuyen el dolor, por ejemplo el descanso, posiciones corporales, medicación utilizada.

4.- Factores que modulan el dolor. (2,3)

Existen múltiples factores psicológicos y físicos que modifican la percepción sensorial del dolor, unas veces amplificándola y otras veces disminuyéndola.

1. Personalidad: Estado de ánimo, expectativas de la persona, que producen control de impulsos, ansiedad, miedo, enfado, frustración.
2. Momento o situación de la vida en la que se produce el dolor.
3. Relación con otras personas, como familiares, amigos y compañeros de trabajo.
4. Sexo y edad.
5. Nivel cognitivo.
6. Dolores previos y aprendizaje de experiencias previas.
7. Nivel intelectual, cultura y educación.

8. Ambiente: ciertos lugares (Ejemplo: ruidosos, iluminación intensa), tienden a exacerbar algunos dolores (Ejemplo: cefaleas)

5.- Tratamiento farmacológico del dolor.

Dentro de la amplia gama de fármacos terapéuticos, existen algunos que son capaces de inducir efectos selectivos en la inhibición de la transmisión dolorosa. Entre éstos, los más importantes son:

- *Anestésicos Generales*
- *Anestésicos Locales*
- *Analgésicos Opioides*
- *Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs)*

En el presente trabajo de investigación, se evaluará la actividad analgésica de dos de éstos últimos mencionados: del parecoxib y del Tramadol y de su combinación.

6.- Analgésicos Antiinflamatorios no esferoidales. (AINEs)

Los AINEs son los fármacos más usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. A pesar de sus diferentes estructuras estos fármacos poseen propiedades terapéuticas similares, en diferentes dosis éstas involucran: disminución de la inflamación, del enrojecimiento, dolor, fiebre y dolor de cabeza. Los Aines inhiben las dos isoformas de la prostaglandina H, COX-1 y COX-2 enzimas responsables de la formación de prostaglandina desde el ácido araquidónico (AA). ⁽²³⁾

Las prostaglandinas están presentes en varios procesos tanto fisiológicos como patológicos y como ya mencionamos anteriormente, participan en los mecanismos inductores de inflamación, dolor y fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINEs sería responsable de su actividad

terapéutica y también de diversas reacciones adversas características de estos fármacos. ^(22,24)

Las prostaglandinas, presentan otras funciones: rol citoprotectivo de la mucosa gástrica; incrementan el filtrado glomerular, por su efecto vasodilatador. El tromboxano A₂, actúa como un potente agregante plaquetario.

Existen tres isoformas de COX codificadas por distintos genes: COX-1, COX-2 y recientemente se ha descrito una tercera llamada COX-3. ⁽²⁵⁾

La COX-1 es reconocida como una enzima “constitutiva” responsable de la síntesis de prostanoïdes en cantidades fisiológicas, por ende, la preservación de la regulación de los prostanoïdes mantiene la homeostasis en el organismo y se encuentra expresada en casi todas las células. La COX-2 se encuentra expresada en forma constitutiva en varios tipos de células, pero su concentración aumenta hasta 20 veces en células efectoras de la respuesta inflamatoria ante un estímulo nocivo contribuyendo directamente con la hiperalgesia e inflamación, por ello se le ha llamado también enzima “inducible”. La COX-3 o también conocida como COX-1b es una enzima construida a partir del gen de la COX-1 más el intrón1 del ARN_m. Se encuentra presente en el corazón y principalmente en el encéfalo. Su acción es analgésica y antipirética al actuar sobre el hipotálamo. ⁽²⁶⁾

Los AINEs pueden inhibir en forma selectiva y no selectiva a la COX-2. Los inhibidores no selectivos, inhiben tanto COX-1 como a la COX-2, produciendo efectos terapéuticos y adversos, particularmente este último a nivel gástrico. Estos potenciales efectos secundarios llevaron al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2 (“coxibs”). Estos presentan beneficios tales como reducción de la incidencia de úlceras gástricas, efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria y aparentemente una acción mas prolongada que los analgésicos convencionales. ^(22,25)

6.1 Reacciones Adversas de los Aines.

Los AINEs no se encuentran exentos de efectos secundarios ya que se produce una alteración de diversas funciones fisiológicas (RAMs), entre ellas: (27,28)

Gastrointestinales: hasta un 60% de los pacientes que consumen AINEs por tiempo prolongado, presentan daño gastroduodenal, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias.

Renales: disminuyen el flujo renal y la filtración glomerular produciendo retención de sodio, agua y potasio.

Hematológicas: bloquean la síntesis de tromboxano A₂ prolongando el tiempo de sangría. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación.

Hepáticos: aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad son la aspirina y el paracetamol.

Agregación plaquetaria: inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado- excepto el paracetamol- provocando hemorragias por interferir con la función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por falla medular.

Hipersensibilidad: puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo e hipotensión.

Sistema nervioso central: los salicilatos en altas dosis pueden producir tinnitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.

Embarazo: pueden prolongar el embarazo al disminuir las contracciones por bloqueo de la COX-1. Además, la administración prolongada de AINEs durante el tercer trimestre podría provocar el cierre del ductus arteriosus e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo.

6.2 Clasificación de los Aines.

Existen diversas clasificaciones basadas, ya sea en su estructura química, sus efectos adversos o bien su selectividad inhibitoria sobre las COXs.

Tipo estructural	Inhibidores no selectivos COXs
Alcalinas	<i>nabumetona.</i>
Derivados ácido antranílico	<i>ác. mefenámico, ác. meclofenámico</i>
Derivados ácido propiónico	<i>ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno</i>
Derivados de ácido enólicos	<i>piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona</i>
Der. de ácido hetero-aril-acético	<i>diclofenaco, ketorolaco, tolmetin</i>
Der. del ácido Indolacético	<i>indometacina, sulindaco</i>
Der. del para-amino-fenol	<i>Acetaminofeno</i>
Der. del ácido Salicílico	<i>aspirina, diflunisal, sulfasalazina</i>

Tabla I. AINEs inhibidores no selectivos de COXs. ⁽³⁴⁾

Tipo estructural	Inhibidores selectivos COX-2
Der. del ácido Antranílico	<i>Meclofenamato</i>
Di-aril-heterocíclicos	<i>celecoxib, etoricoxib, parecoxib, lumiracoxib.</i>
Der. de ácido Enólicos	<i>meloxicam.</i>
Der. del ácido indolacético	<i>etodolaco, indometacina</i>
Der. del ácido Salicílico	<i>APHS.</i>
Di-ter-butyl fenoles	<i>Darbufelona</i>
Sulfanilidas	<i>Nimesulida</i>

Tabla II. AINEs selectivos de COX-2. ⁽²⁷⁾

6.3 Inhibidores selectivos de la Cox-2 . ⁽²⁷⁾

La COX-1 es una enzima constitutiva mediadora de eventos fisiológicos tales como la protección gástrica, la agregación plaquetaria y la manutención del flujo renal adecuado. Por su parte, COX-2 es una isoforma inducible que se expresa como respuesta al daño tisular, a la inflamación o a un estado de crecimiento tisular anormal. Aunque esto no es absoluto puesto que COX-2 se expresa constitutivamente en el cerebro y posiblemente participe en actividades centrales como la conectividad de las neuronas, el aprendizaje y la memoria; también se expresa en los riñones donde participa, entre otros mecanismos, en el mantenimiento del flujo sanguíneo y el equilibrio sodio/agua; y más aun, en las células de los islotes pancreáticos, la ovulación y en la implantación del óvulo, así como en la cicatrización de las úlceras de la mucosa y en la tolerancia intestinal a algunos antígenos alimentarios; recientemente se han añadido evidencias de relación con el cáncer de colon y recto.

En el sistema nervioso central, además del efecto antipirético de los COXIB, se ha observado que el RNA mensajero se expresa constitutivamente en neuronas excitatorias en la corteza y en el hipocampo y que su expresión es inducida por la actividad sináptica: esta última influye en la conectividad de las neuronas, en el desarrollo del sistema nervioso central, en el aprendizaje y en la memoria. Es posible, entonces, que la presencia de COX-2 en el tejido nervioso participe en esas actividades y de hecho existen evidencias de que su inhibición pudiera tener algún efecto benéfico, en donde también se incluye la influencia de la acción de los AINE y COXIB en la reducción del riesgo relativo de aparición y crecimiento de tumores gastrointestinales, en particular el cáncer colorrectal.

Se sabe que el daño en la mucosa gastrointestinal de los AINE disponibles hasta antes de los COXIB inhibidores específicos de COX-2 se produce por medio de un efecto local de irritación y primordialmente por la inhibición de la COX-1 que interviene en la síntesis de prostaglandinas protectoras de la mucosa (COX-2 no se expresa en las células de la mucosa gástrica).

Los coxib son inhibidores de la ciclooxygenasa que posee especificidad

para COX-2 (375 veces más) que para COX-1. En modelos animales se ha demostrado su capacidad como antiinflamatorio, analgésico y antipirético, siendo tan eficiente en estas condiciones como los AINE convencionales; además, no ejerce influencia adversa sobre la función plaquetaria ni experimental ni clínica en humanos ni influye en forma cualitativa y cuantitativamente importante en la función renal. Se une a las proteínas casi en su totalidad (97.4%) y tiene una amplia distribución tisular y se metaboliza de manera importante por la vía del citocromo P450 2C9 en el hígado, originando fundamentalmente tres metabolitos (un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónido), inactivos tanto para COX1 como para COX-2.

6.3.1 Contraindicaciones y efectos secundarios. ⁽²⁹⁾

- Los COXIBS están indicados sólo en adultos.
- Pueden ser ingeridos por personas que hayan padecido úlcera, hemorragia digestiva o perforación de estómago bajo supervisión médica y en remisión de la enfermedad.
- Contraindicados en embarazo y lactancia.
- Contraindicados en presencia de alteración hepática o renal.
- No es aconsejable su uso en enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa debido a falta de estudios pertinentes.
- Se pueden dar a pacientes que están en tratamiento con anticoagulantes.
- Los enfermos que hayan sufrido asma por tomar aspirina o antiinflamatorios, también pueden desarrollarla con los COXIBS. No obstante dada su selectividad por la COX-2 son una alternativa cuando un antiinflamatorio es necesario.
- Los alérgicos a sulfamidas no pueden medicarse con los COXIBS actualmente disponibles.
- Contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada porque pueden aumentar la retención de líquidos, enfermedad coronaria isquémica y/o enfermedad cerebrovascular (ictus)

establecida o con enfermedad arterial periférica.

- Se debe tener precaución a la hora de prescribir los inhibidores de la COX-2 a pacientes con factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión, hiperlipemia, diabetes o personas fumadoras.
- Considerando la asociación entre riesgo cardiovascular y la exposición a los inhibidores de la COX-2, se aconseja a los profesionales que prescriban las dosis efectivas más bajas durante el menor tiempo posible de tratamiento.
- Existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad y reacciones cutáneas, con cualquiera de los inhibidores de la COX-2.
- Efectos no deseados son: dolor de cabeza, estreñimiento o diarrea, mareos y dolor abdominal.

7.- Parecoxib ⁽²⁹⁾

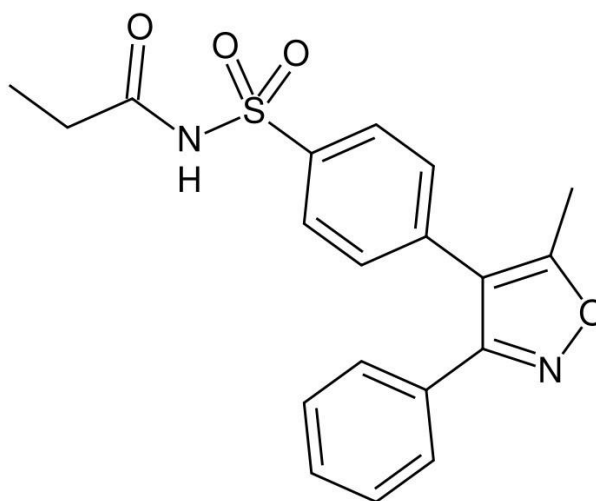


Figura 3. Fórmula Estructural del Parecoxib.

Los preparados COXIB han sido los pioneros en constituir la primera familia de los inhibidores selectivos de la COX-2 y abarcan el rofecox y el celecoxib, que son llamados de primera generación, mientras que valdecoxib y parecoxib, entre otros, forman parte de la segunda generación de moléculas.

Son derivados diarilheterocíclicos y su selectividad para la COX-2 se debe a su mayor tamaño molecular conseguido por la inclusión de grupos sulfonamida en su estructura. El mayor tamaño de la molécula impide su ajuste dentro del punto de unión de la COX-1, aunque puede unirse fácilmente a la estructura de la COX-2. La segunda generación de inhibidores COXIB parece ser más eficaz que la primera generación.

Desde el punto de vista clínico, el contratiempo más importante ocurrido con los COXIB se produjo, en el 2001, a partir de la publicación de una revisión que cuestionó su seguridad cardiovascular. Estudios posteriores, incluyendo un mayor número de pacientes confirmaron que no existían evidencias de un mayor riesgo cardiovascular de los COXIB cuando se comparó con placebo o AINEs convencionales.

Parecoxib es el primer y único inhibidor selectivo de la COX-2 que puede administrarse por vía parenteral, IV/IM, indicado en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio a corto plazo. Es un producto liofilizado y su componente activo, posee un grupo ionizable con una pka de aproximadamente.

Parecoxib sódico es un profármaco que es hidrolizado rápidamente por las esterasas hepáticas y convertido en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa. No inhibe la COX-1, por lo que evita la hemorragia excesiva asociada con la intervención quirúrgica y presenta un perfil de seguridad gastrointestinal más favorable que los AINE convencionales.

La rápida conversión de parecoxib en valdecoxib asegura una concentración plasmática eficaz en un corto período de tiempo con una duración prolongada. El incremento de la concentración plasmática de valdecoxib se correlaciona a la perfección con el inicio y la duración del efecto analgésico. La rápida presencia de valdecoxib en plasma permite una elevada rapidez de acción del fármaco.

7.1 Ventajas del parecoxib

En la actualidad, es el único inhibidor selectivo de la COX-2 disponible por vía parenteral.

- El inicio de efecto analgésico es rápido (7-13 min.) y el nivel máximo se alcanza a las 2 h. De su administración. Su eficacia analgésica ha sido

comparada con morfina 4 mg IV y ketorolaco 30 mg IV. ⁽²⁹⁾

- Parecoxib no produce alteración de la agregación plaquetaria ni del tiempo de sangrado lo que permitirá disponer de una opción terapéutica para pacientes con dolor y trastornos en la coagulación, disminuir el riesgo de sangrado en cirugías muy agresivas y que se pueda administrar preoperatoriamente con seguridad sin aumentar el riesgo de sangrado intra y postoperatorio. ⁽³⁰⁾

- Presenta un mejor perfil de seguridad gastrointestinal que los AINEs no selectivos estudiados. ⁽³¹⁾

- No presenta interacciones con fármacos anestésicos como propofol, midazolam, óxido nitroso/ isofluorano, fentanilo y otros fármacos como heparina, morfina, etc. lo que permite asociarlo a estos compuestos sin problemas.

- Disminuye la necesidad de opiáceos (hasta un 40%) manteniendo la eficacia clínica, lo que conlleva a una menor incidencia de reacciones adversas de estos fármacos (mareos, somnolencia, estreñimiento, náuseas, vómitos y depresión respiratoria) y la rápida restauración de las funciones fisiológicas normales. ⁽³²⁾

Sin duda la gran ventaja de parecoxib se encuentra en su perfil de seguridad gastrointestinal y plaquetario, siendo el analgésico parenteral indicado en todo paciente con alto riesgo de hemorragia. Sin embargo, debido a su inclusión entre los AINEs, parecoxib no debe administrarse en pacientes con úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal o enfermedad inflamatoria intestinal. ⁽³¹⁾

8.- Analgésicos Opioides. ⁽³²⁾

Estos analgésicos interactúan con varios receptores estrechamente relacionados entre sí, y en los cuales también actúan ciertos péptidos endógenos, como las encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Estos receptores serían los responsables de todos los efectos producidos por los fármacos opioides, están ubicados en determinados sitios del sistema nervioso central y también en órganos periféricos. Por otra parte se han utilizado múltiples criterios para clasificar dichos receptores, siendo avalada la diversidad de receptores por la síntesis de varias sustancias con propiedades antagonistas

selectivas. Se ha postulado la existencia de un hipotético modelo único de receptor, que tiene varias configuraciones, lo cual explicaría los múltiples efectos producidos por un receptor opioide.

Los fármacos opiodes cuando activan los receptores de ubicación presináptica tienen un rol neuromodulador de la liberación de ciertos neurotransmisores como, acetilcolina (ACh), noradrenalina (NA), serotonina (5 HT), ácido-gama-amino-butirico (GABA) y sustancia P (SP), procesos en que actúan segundos mensajeros que podrían ser tanto calcio (Ca^{+2}), potasio (K^{+}) como también adenosín monofosfato cíclico (AMPC). En el sistema nervioso central, existen cuatro tipos de receptores opiodes con acciones bien definidas como se muestran en la siguiente tabla:

RECEPTOR	ACCIÓN CENTRAL
μ_1	Analgesia supraespinal Hipotermia Liberación de prolactina Catalepsia Recambio de ACh
μ_2	Analgesia espinal ($\mu_2 + \delta$) Liberación de hormona del crecimiento. Bradicardia Sedación ($\mu_2 + \kappa$) Depresión respiratoria ($\mu_2 + \delta$) Recambio de Dopamina ($\mu_2 + \delta$)
κ	Sedación Analgesia Espinal Miosis Depresión del reflejo flexor
δ	Analgesia espinal (encefalina) Depresión respiratoria y reversión de shock endotóxico

En el mecanismo de antinocicepción, están involucrados varios neurotransmisores, de esta manera los opioides aumentan el umbral del dolor y no deterioran la conducción del impulso nervioso a lo largo del nervio periférico, pero pueden reducir la transmisión de los impulsos de las fibras aferentes primarias cuando entran a la medula espinal, y deprimir la actividad en otras terminaciones sensoriales.

8.1 Propiedades farmacológicas de los opioides. ⁽³³⁾

Los fármacos opioides producen sus efectos en el sistema nervioso central y en el periférico, en particular a nivel de los receptores μ , no obstante también presenta afinidad con los receptores κ y δ . Los efectos incluyen: analgesia, somnolencia, modificación en el estado de ánimo, depresión respiratoria, náuseas, vómitos. El efecto analgésico es sin pérdida de la consciencia y en algunos casos euforia.

La depresión respiratoria se debe, en gran parte, a un efecto directo sobre el centro respiratorio del tallo encefálico. A dosis terapéuticas se deprimen todas las fases de la actividad respiratoria, tales como: Frecuencia respiratoria, volumen minuto y ventilación alveolar. El mecanismo primario de la depresión respiratoria provocado por los opioides implica una reducción de la sensibilidad de los centros respiratorios frente al CO_2 .

Las náuseas y los vómitos son provocados por efectos secundarios desagradables causados por la estimulación directa de la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) de la tmesis, situada en la zona posterior del bulbo raquídeo.

A nivel vascular producen vasodilatación periférica e inhibición de los reflejos barorreceptores, especialmente si el paciente está en posición supina. Si el paciente levanta la cabeza se produce hipotensión ortostática y desmayo.

El desarrollo de tolerancia y dependencia física debido al uso repetitivo de opioides es una de las propiedades características de todas estas drogas y la posibilidad de desarrollo de droga-dependencia es una de las principales

limitaciones de su uso clínico. Una serie de factores se interrelacionan provocando el abuso de estos agentes farmacológicos, entre ellos:

- La capacidad de la droga de producir dependencia física, en la cual los síntomas del síndrome de abstinencia son causales suficientes para contraer el hábito de búsqueda de la droga.
- La capacidad para suprimir los síntomas del síndrome de abstinencia, causadas por la supresión de otros agentes.
- El grado con que inducen efectos subjetivos de refuerzo, incluyendo euforia, similares a los producidos por los fármacos opioides.
- Los cuadros de toxicidad debido al aumento de la dosis sobre los límites terapéuticos usuales.
- Las características de la droga, por ejemplo la hidrosolubilidad, que puede determinar la posibilidad de abuso por vía parenteral.

8.2 Tramadol

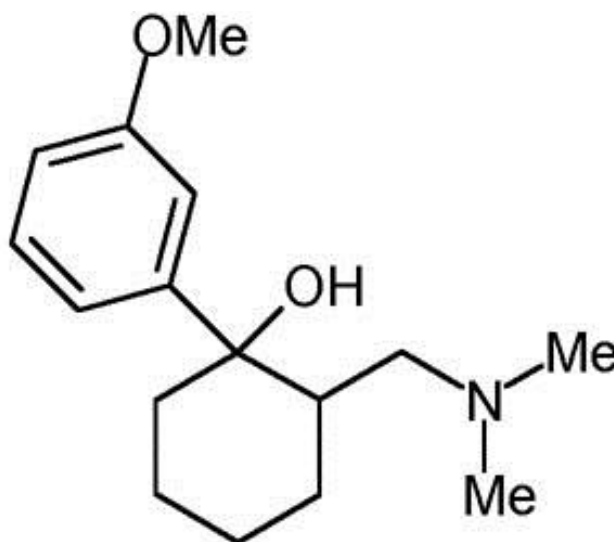


Figura 4. Fórmula Estructural del Tramadol.

8.2 .1 Aspectos generales del Tramadol

El tramadol clorhidrato es un analgésico de acción central que actúa por interacción con los receptores opioides μ , δ y κ , en los cuales se ejerce efectos agonistas puros; no obstante, se ha demostrado que el tramadol también ejerce este efecto analgésico a través de la modulación monoaminérgica central. ⁽³³⁾

8.2 .2 Características farmacodinámicas del Tramadol ⁽³⁴⁾

Este fármaco es estructuralmente similar a los derivados de los opioides. El tramadol es biotransformado en cinco metabolitos, de los cuales el O-desmetiltramadol o M_1 , que es producido por una desmetilación, muestra una mayor afinidad y selectividad por los receptores μ . La velocidad de producción del metabolito (M_1) O-desmetiltramadol esta influenciado por la debrisoquina-tipo-polimorfismo.

El tramadol tiene un grupo de metilo de sustitución en la molécula fenólica, lo que puede explicar la débil afinidad por lo receptores opioides. Este fármaco fue inicialmente presentado como una droga con una muy baja afinidad para los receptores μ , δ y κ , pero estudios recientes han mostrado que además de una muy baja afinidad, presenta una relativa selectividad por los receptores μ .

El tramadol está formado por una mezcla racémica, cada enantiomero (+,-) presenta diferentes afinidades con los receptores opioides. La explicación de la coexistencia de los componentes opioides y no opioides en la antinocicepción inducida por el tramadol, parece estar relacionada a la farmacología de los diferentes pero complementarios e interactivos enantiomeros (+,-). En efecto, el enantiómero (+) del tramadol tiene una mayor afinidad por los receptores μ y δ opioides que el enantiómero (-). Además, el enantiómero (+) inhibe la recaptación de serotonina, en cambio el enantiómero (-) tiene una menor afinidad por los receptores μ y δ opioides y es débil en la recaptación de noradrenalina, siendo más potente el enantiomero (-).

8.2 .3 Características farmacocinéticas del Tramadol. ^(33,34)

El tramadol administrado por vía oral, se absorbe rápidamente y casi completamente (90%). Dentro de 48 horas de comenzado el tratamiento con tramadol de 100mg cuatro veces al día, la droga original y el M₁ se acumulan en el plasma aproximadamente al doble. Su biodisponibilidad es de alrededor de un 68%, su vida media es de aproximadamente 6 horas, pero la del M₁ es de nueve horas. En pacientes con daño hepático y renal, la vida media del tramadol y su metabolito M₁ fue sobre 2-3 veces respectivamente, por lo tanto se recomienda ampliar el intervalo entre las dosis en estos pacientes. La absorción por vía rectal es del 68%. Se distribuye en forma extensa y se fija a las proteínas plasmáticas en un 20%. Es biotransformado en el hígado con la formación de cinco metabolitos, de los cuales el M₁ mantiene actividad analgésica. Los metabolitos conjugados con ácido glucurónico se excretan principalmente por el riñón.

8.2 .4 Indicación y eficacia analgésica. ^(33,34)

Estudios clínicos controlados en pacientes con distintas condiciones dolorosas han confirmado la eficacia analgésica del tramadol. En un modelo experimental de dolor, el efecto antinociceptivo de una dosis oral de tramadol de 100mg fue de la misma magnitud pero de mayor duración (6 horas) por el producido por 1 gramo de paracetamol administrado por inyección intravenosa rápida.

En otro estudio de pacientes con dolor después de una cesárea, 100 mg de tramadol oral, mostró un efecto analgésico similar al obtenido por la combinación de aspirina (650mg) más codeína (60mg), administrados por inyección intravenosa.

Algunos autores revelan de la dosis de 50 mg de tramadol satisface los requerimientos analgésicos para el tratamiento del dolor post operatorio moderado, mientras que para el dolor severo se recomendó usar una mayor dosis en lugar de morfina. En el dolor agudo post operatorio, el tramadol ha demostrado que su eficacia es similar a la morfina, esto también ha sido confirmado mediante un estudio de dolor crónico, donde tratamientos de

pacientes con enfermedad Terminal fueron comparados con morfina, amitriptilina y carbamazepina en pacientes con dolor categorizado como neurogénico o simpatogénico. Los resultados demostraron que el tramadol fue tan eficaz como la morfina y muy superior a la carbamazepina y amitriptilina.

Moroz et. Al demostraron que el tramadol hasta 2,5 mg/Kg. de peso es un buen analgésico en procedimientos dentales y en pacientes con periodontitis y alveolitos, Además, en estudios con pacientes con dolor dental después de una extracción, reveló que el fármaco posee un efecto analgésico satisfactorio.

Todos los estudios, con dosis únicas, demostraron que el tramadol es una analgésico oral efectivo para el tratamiento de pacientes con dolor moderado a severo y que una dosis única de 100 mg produce analgesia óptima.

8.2 .5 Contraindicaciones y efectos secundarios. ^(33,34)

La incidencia de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentemente observadas en estudios de dosis únicas son: náuseas, vómitos, sudoración, vértigo, dolor de cabeza y una leve sedación. Estas RAM corresponden a lo que debería ser esperado de un opioide, sin embargo, la diferencia es una carencia casi total de depresión respiratoria en comparación con la morfina en dosis equianalgésicas.

El tramadol no se recomienda como un suplemento a la anestesia general porque tiene insuficiente actividad sedante y por lo tanto, no debería ser utilizado para este procedimiento. Además, hay que mencionar que podría surgir la posibilidad de hipersensibilidad al tramadol.

No debe ser usado en pacientes alcohólicos ni tampoco en intoxicados con somníferos y psicofármacos.

En el caso de las embarazadas, el tramadol sólo debe ser administrado bajo estricto control por el médico tratante. Con respecto a la lactancia debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

Además de lo descrito anteriormente, existe la posibilidad que tras la administración de tramadol puedan aparecer somnolencia, sequedad bucal y cansancio.

Es raro encontrar alteraciones cardiovasculares como palpitaciones, hipotensión postural o colapso cardiovascular. Sin embargo, tras la administración intravenosa de la droga, estos efectos secundarios indeseados, aparecen especialmente si el paciente realiza esfuerzos desmedidos.

8.2.6 Consideraciones de tolerancia y seguridad. ^(33,34)

En caso de sobredosis de tramadol los efectos son similares a los otros agonistas opioides, sin embargo, la depresión respiratoria es menor, sólo se observa obnubilación, disforia y constipación en menor grado que el más potente opioide. Estos efectos son probablemente debidos a la activación del receptor μ por el metabolito M_1 (O-desmetiltramadol). Los efectos del tramadol resultantes de una sobredosis en niños son similares a los producidos por otros opioides y pueden determinar una depresión respiratoria severa y a la vez, pueden ocurrir síntomas de excitación del sistema nervioso central, tales como convulsiones.

En clínica hay un doble patrón de activación del sistema nervioso central, con miosis y depresión respiratoria, puede ser atribuible a los efectos monoaminérgicos del tramadol, en esta situación las convulsiones han sido tratadas con benzodizepinas y los efectos de la estimulación del receptor μ fueron revertidos por la naloxona (antagonista opioide μ , κ y δ usado para contrarrestar la depresión respiratoria).

El tramadol ha sido administrado con analgésicos periféricos, tal como los AINES, encontrándose efectos antinociceptivos aditivos.

Las drogas que deprimen el sistema nervioso central pueden aumentar la sedación y otros efectos centrales del tramadol. Existe la contraindicación absoluta de administrarlo en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), ya que estos inhibidores de la enzima pueden cambiar la farmacocinética del tramadol.

La baja afinidad a proteínas plasmáticas (20%) produce falta de interacción con drogas que tienen alta afinidad por ellas. El tramadol, tiene una baja afinidad con los receptores opioides y en estudios humanos ha demostrado que tiene actividad sobre receptores μ , lo cual es dependiente de la biotransformación del M_1 en el hígado y el sistema nervioso central. El tramadol, por lo tanto, posee características farmacodinámicas y farmacocinéticas que sugieren un bajo potencial de adicción.

Desde el punto de vista farmacocinética, el tramadol es comparable a la codeína, que posee un bajo potencial adictivo. El bajo potencial adictivo del tramadol que ha sido confirmado en animales de experimentación, presenta la posibilidad de no producir tolerancia o al menos, una capacidad muy baja de inducirla, en comparación con otros opiodes.

9.- Interacción farmacológica ⁽³⁵⁾

El uso simultáneo de fármacos, con distintos mecanismos de acción, puede convertirse en una herramienta eficaz para tratar la enfermedad. La coadministración de dos fármacos, puede generar las siguientes alternativas de interacción:

- **Aditivo.** El efecto obtenido corresponde a la suma de los efectos que produce cada uno de los fármacos por separado.
- **Subaditivo o antagónico.** El efecto que se obtiene corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.
- **Sinérgico o supraaditivo.** El efecto obtenido es significativamente mayor que la suma de los fármacos por separado, siendo esta interacción la más esperada. De los efectos favorables resultantes del sinergismo de los fármacos se puede incluir: el aumento de la eficacia del efecto terapéutico, la disminución de la dosis (aumentando o manteniendo la misma eficacia para evitar la toxicidad) y reducción al mínimo del desarrollo de la fármaco resistencia, entre otros. Por estas ventajas terapéuticas, múltiples combinaciones de fármacos se han usado ampliamente, siendo ésta una manera de combatir enfermedades complejas, como cáncer y SIDA.

HIPOTESIS

La administración intraperitoneal (i.p.) de parecoxib y tramadol produce actividad antinociceptiva, y su mezcla induce sinergia, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la actividad antinociceptiva de parecoxib, tramadol y de su mezcla en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración i.p. de parecoxib en el test orofacial.

4.2.- Estudiar la analgesia producida por la administración i.p. de tramadol en el ensayo de formalina orofacial.

4.3.- Estudiar el tipo de interacción analgésica que se obtiene al administrar la combinación de tramadol con parecoxib en animales sometidos al mismo test algesiométrico citado previamente.

MATERIAL Y METODOS.

Se usaron ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1 de 28 a 30 g de peso y habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina (cada animal recibió solamente una dosis de las drogas, las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, aleatoria y controladas con solución salina). Se dejó constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizados será el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico. Los animales se

sacrificaron después del experimento mediante dislocación cervical, por personal experimentado.



Foto 1. Ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1.

Test de la formalina orofacial

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el test algesiométrico orofacial de la formalina que permite medir dolor originado en la estimulación del nervio trigémino, uno de los nervios de mayor inervación del territorio máxilofacial. Para ello se realizó una inyección subcutánea de 20 μ L de solución de formalina al 2 % en el labio superior del animal. Ello indujo un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal.



Foto 2. Inyección subcutánea de 20 μ L de solución de formalina al 2 % en el labio superior del animal.

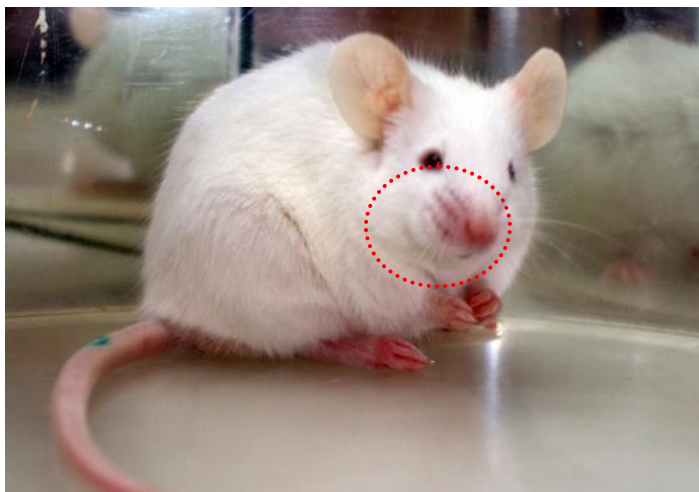


Foto 3. Inflamación de la zona orofacial inyectada y sostenido frotamiento de la zona.

Los ratones se colocaron en un cilindro diseñado para la observación y con un cronómetro digital se midió el tiempo total que se frotaron el área perinasal durante los 5 minutos inmediatos a la inyección y que corresponde a

la fase algésica aguda (fase I). Luego se registra por 10 minutos, a partir de los 20 minutos de la inyección y hasta los 30 minutos, el tiempo durante el cual los animales se frotan el labio comprometido y que corresponde a la fase inflamatoria y que mide el dolor crónico (fase II). No se contabiliza el tiempo entre la fase algésica y la inflamatoria, debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud. ⁽³⁶⁾

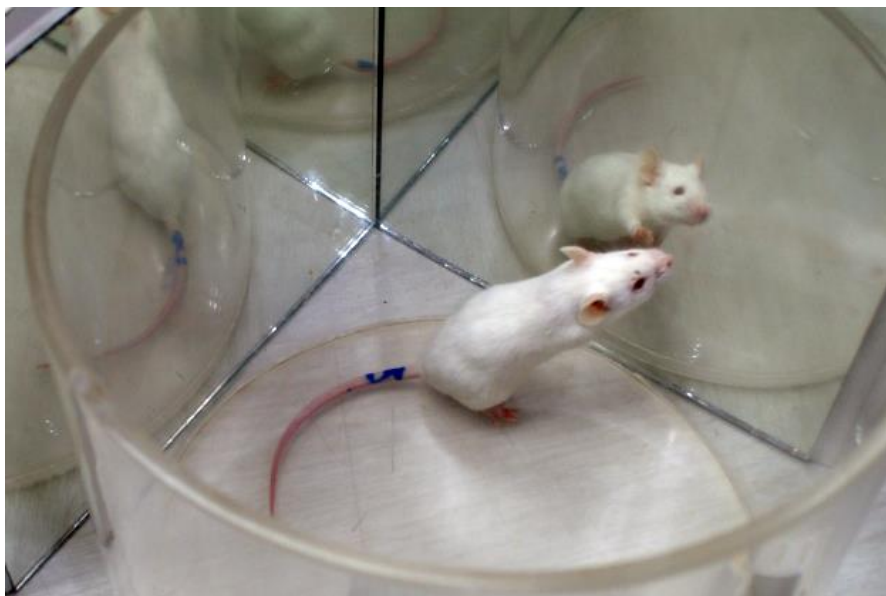


Foto 4. Cubículo de observación.



Foto 5. Conteo con cronómetro digital; medición del tiempo los primeros 5 minutos de la fase I y los últimos 10 minutos de la Fase II.

Evaluación de la analgesia:

Para la evaluación de la actividad antinociceptiva, se construirán curvas dosis-respuesta de cada AINE administrado por vía i.p. con un mínimo de 6-8 animales por cada uno, de al menos 4 dosis: 1 - 200 mg/kg i.p. Los animales controles serán inyectados con solución salina al 0.9 %.

Estudio de la interacción antinociceptiva:

Para el estudio de la interacción entre tramadol y parecoxib se usará el análisis isoblográfico de acuerdo al método de Tallarida ⁽³⁶⁾ que es la representación gráfica de dosis equiefectivas y que permite determinar el tipo de interacción y su magnitud. Consistió en la coadministración, por vía i.p., de una mezcla de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las correspondientes DE₅₀ de tramadol y parecoxib, en proporciones de 1:1. Para la combinación de las drogas se determinó la DE₅₀ mediante el análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la que representa teóricamente la adición simple de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$\text{DE}_{50} \text{ aditividad teórica} = \text{DE}_{50} \text{ droga 1} / (\text{P1} + \text{R} \times \text{P2})$$

Donde:

- R: relación de potencia entre las drogas administradas solas.
- P1: proporción de tramadol
- P2: proporción de parecoxib en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la DE₅₀ de tramadol en la abscisa con la DE₅₀ de parecoxib en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica).

Para cada combinación de las drogas se determina la DE₅₀ mediante el análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta. Esta dosis se compara

estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE\ 50\ aditividad\ teórica = DE50\ droga\ 1 / (P1 + R \times P2)$$

Donde:

- R: relación de potencia entre las drogas administradas solas.
- P1: proporción de tramadol
- P2: proporción de parecoxib en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la DE50 de tramadol en la abscisa con la DE50 de parecoxib en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica (supraditiva), 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:

$$DE50\ experimental / DE50\ teórico$$

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.

Los resultados se expresarán como promedio \pm error estándar del promedio (EEM) o bien con sus correspondientes límites de confianza al 95 % (95 % LC). Los datos obtenidos en los diferentes protocolos se expresaron en curvas logarítmicas dosis – respuestas construidas mediante regresión lineal por cuadrados mínimos y a partir de ellas se determinó las DE50. Todos los parámetros estadísticos, se calcularon con el programa computacional del laboratorio Pharm Tool Pro, versión 1.27, McCary Group Inc, y la significancia estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student, considerando un nivel del 5% ($p < 0,05$).

Los fármacos se administraron i.p. en un volumen constante, de 10 mL/kg y el ensayo de la formalina se realizó al momento de obtener el efecto máximo de cada droga, el cual será determinado previamente.

RESULTADOS

1. Grupo control

La administración de 10 mg/Kg de solución salina al 0,9% vía i.p. 30 minutos antes de la administración de formalina al 2% en el labio superior produjo un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal de 95.30 ± 3.45 segundos para la fase I (n=33) y de $101,76 \pm 3.62$ segundos para la fase II (n=29).

2. Grupo tratado con Parecoxib.

La administración i.p. de Parecoxib, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase algésica aguda (fase I), como en la fase inflamatoria (fase II).

Así, para el cálculo efectivo de la DE_{50} en fase I, se realiza una curva dosis-respuesta antinociceptiva, expresada en el logaritmo de la dosis de parecoxib versus el porcentaje del efecto máximo esperado (sigla en inglés, MPE), según se muestra en el gráfico 1.

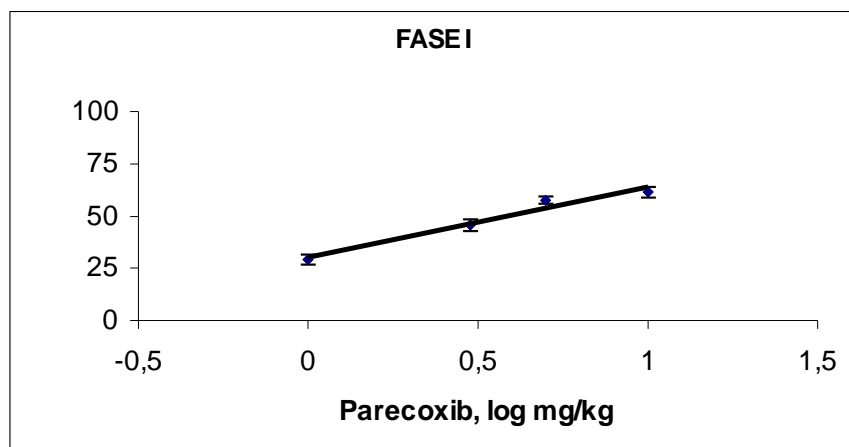


Gráfico 1. Curva dosis-respuesta para la administración de parecoxib i.p. en fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

Desde esta curva se obtiene la DE_{50} del parecoxib que fue de $3,87 \pm 0,45$ mg/kg.

En el caso de la fase II, el cálculo de la DE_{50} se obtuvo mediante la curva dosis-respuesta antinociceptiva que se aprecia en el gráfico 2:

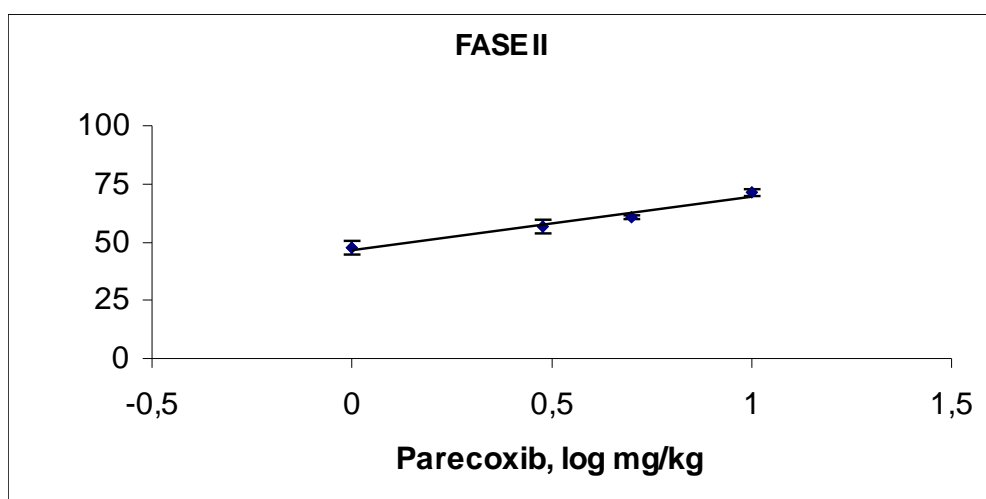


Gráfico 2. Curva dosis-respuesta para la administración de parecoxib i.p. en fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

A partir de esto, se obtiene una DE_{50} de $1,39 \pm 0,22$ mg/kg.

3. Grupo tratado con Tramadol.

La administración i.p de Tramadol, en el ensayo de la formalina orofacial, indujo una respuesta antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase I como en la fase II, observándose estos resultados en los gráficos 3 y 4. La DE_{50} resultó ser de $0,49 \pm 0,10$ mg/kg en la fase I, mientras que en la fase II fue de $1,88 \pm 0,60$ mg/kg. Obteniéndose una potencia mayor de 1.2 veces en la fase I con respecto a la fase II.

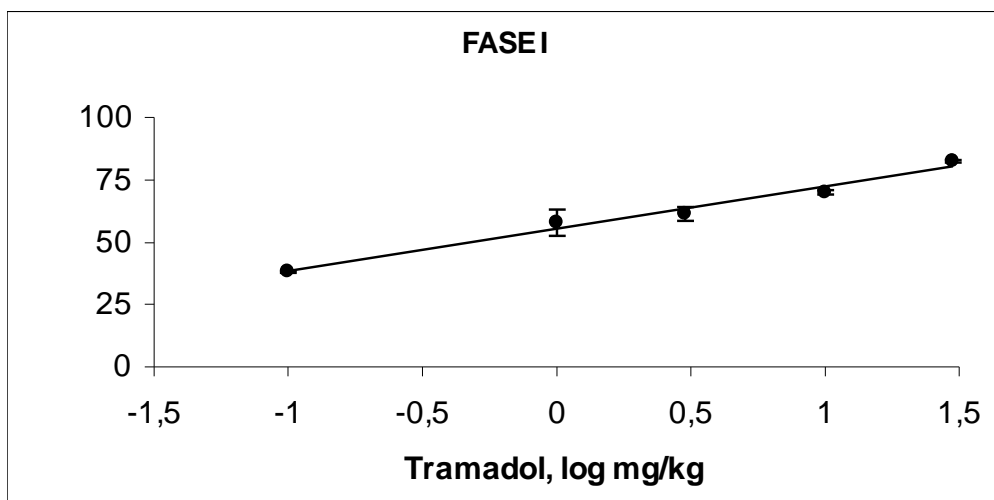


Gráfico 3. Curva dosis-respuesta para la administración de tramadol i.p. en fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

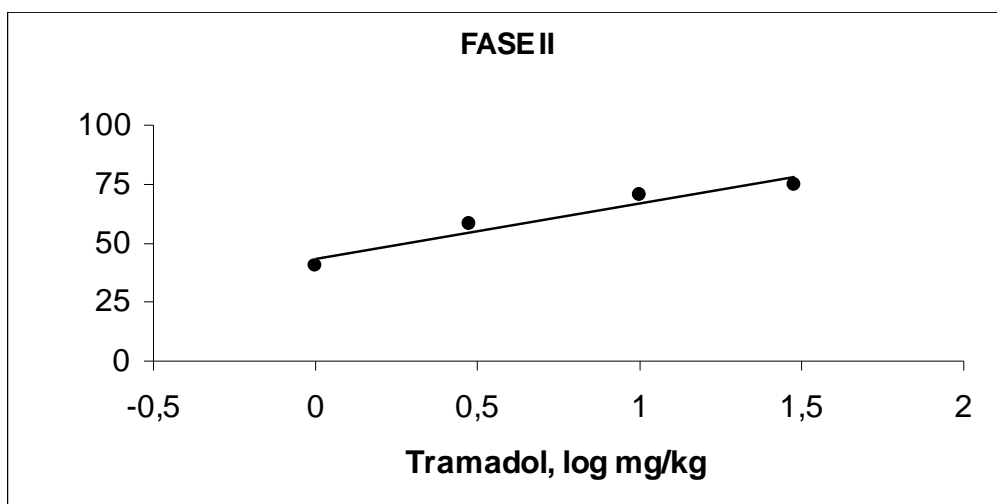


Gráfico 4. Curva dosis-respuesta para la administración de tramadol i.p. en fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

4. Análisis isoblográfico de la interacción de parecoxib y tramadol

Al realizar el análisis isoblográfico de la combinación de parecoxib con tramadol, se observa una interacción de antinocicepción de tipo supraaditiva o sinérgica, para ambas fases del proceso doloroso (aguda e inflamatoria). Los isobogramas se representan en los gráficos 5 y 6.

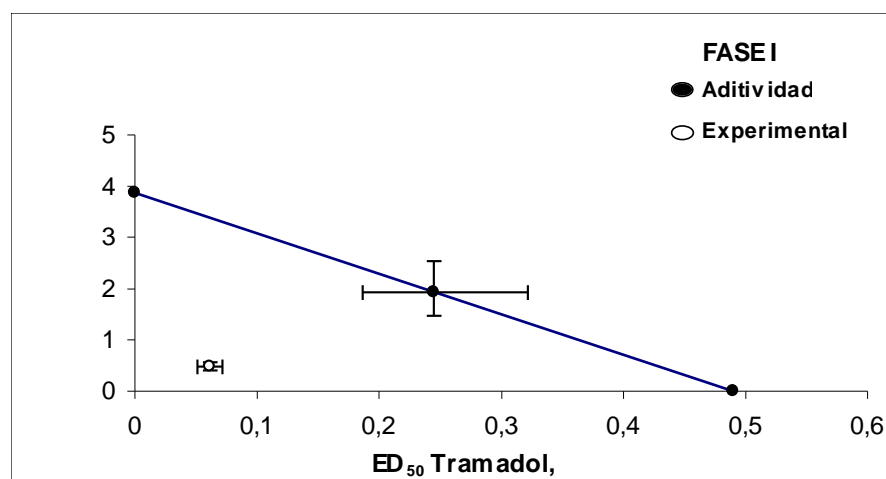


Gráfico 5. Isoblograma de la interacción antinociceptiva de parecoxib y tramadol en fase I, en el test de formalina orofacial. El ● sobre la línea de aditividad, representa el punto de actividad teórica de la combinación, mientras que el ○ representa el punto de aditividad experimental, cada uno con sus límites de confianza al 95%.

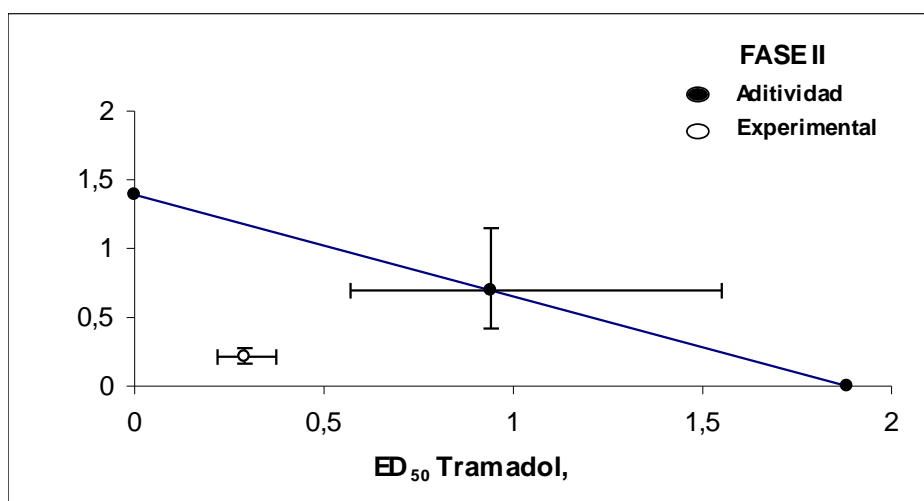


Gráfico 6. Isoblograma de la interacción antinociceptiva de parecoxib y tramadol, en fase II, en el test de formalina orofacial. El ● sobre la línea de aditividad, representa el punto de actividad teórica de la combinación, mientras que el ○ representa el punto de aditividad experimental, cada uno con sus límites de confianza al 95%.

Los índices de interacción obtenidos por las combinaciones son correspondientes a efectos sinérgicos y son de 0,251 para la fase I y de 0.309 para la fase II.

DISCUSIÓN

La región orofacial representa una de las zonas más comunes de generación de dolor agudo (aquellos provocados por estados patológicos provenientes de las estructuras dentarias y zonas relacionadas) y de dolor crónico (migraña, neuralgias, etc.).^(2,3)

El ensayo de la formalina es considerado uno de los más relacionados con el dolor clínico humano. Este modelo presenta un curso temporal bifásico visto en todos los modelos independientemente de la concentración de formalina, en el cual la primera fase (fase aguda) resulta esencialmente de la directa estimulación de los nociceptores periféricos; por otra parte, la segunda fase (o fase inflamatoria) involucra un período de sensibilización en el cual ocurre la síntesis de los mediadores de la inflamación.⁽⁷⁾ Los resultados obtenidos mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial al 2% con parecoxib, tramadolol y su combinación por vía intraperitoneal, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, tanto en la fase aguda como en la fase inflamatoria en ratones. El tramadol presentó 7.9 veces mayor potencia relativa al compararlo con el parecoxib, en la fase I; en cambio en la fase II, parecoxib fue 0.7 veces mas potente que tramadol. La diferencia en potencia relativa está directamente relacionada con la mayor inhibición que ejerce tramadol sobre la estimulación de los nociceptores periféricos — acción opioide netamente analgésica —en cambio en la fase de inflamación, donde ocurre previamente la síntesis de los factores correspondientes — interleucinas, sustancia P, bradicinina, activación de microglia—es mas potente parecoxib, por su gran selectividad sobre COX-2, enzima muy ligada a los procesos inflamatorios.^(27, 28, 29,34)

La combinación de parecoxib con tramadol en proporciones de 1:1, produjo una interacción de tipo supraaditiva o sinérgica, lo cual concuerda con estudios anteriores.^(7, 17,37)

Los resultados obtenidos en este trabajo, pueden deberse a los diferentes mecanismos de acción que poseen ambos fármacos- condición esencial para que la coadministración de fármacos produzca un efecto sinérgico. ^(35,36) Parecoxib, actúa inhibiendo la ciclooxigenasa que posee especificidad para COX-2 (375 veces más) que para COX-1⁽²⁹⁾. En cambio, el tramadol-- denominado opioide atípico-- actúa en el sistema nervioso central primariamente uniéndose a los receptores opioides MOR e impidiendo la transmisión de la nocicepción. Además incrementa el efecto antinociceptivo del tramadol, la capacidad que tiene de impedir la captación de monoaminas-serotonina y noradrenalina—en diversos territorios. ^(33,34)

Los datos aportados por el presente estudio demuestran que la combinación de parecoxib con tramadol al poseer diferentes mecanismos de acción, producen en el modelo de dolor orofacial, inducido por formalina en ratones, posee un actividad sinérgica o supraditiva.

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, es posible proponer que la coadministración de paracoxib con tramadol, podría ser de utilidad clínica en el tratamiento farmacológico del dolor.

CONCLUSIONES

1. La administración i.p. de parecoxib es capaz de inducir antinocicepción dosis dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, en el ensayo de la formalina orofacial en ratones.
2. La administración i.p de tramadol produce similar actividad antinociceptiva dosis dependiente, en ambas fases del ensayo, siendo mayormente eficaz solo en la fase I
3. El uso combinado de tramadol con parecoxib, actúan de forma sinérgica o supraaditiva en el mismo test.
4. La supraaditividad obtenida puede deberse a los distintos mecanismos de acción de ambos fármacos.
5. Los hallazgos pueden tener relevancia clínica, pues su combinación al producir sinergia, permite disminuir significativamente las dosis a emplear reduciendo las reacciones adversas.

SUGERENCIAS

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede sugerir:

1. Evaluar la antinocicepción y la interacción de tramadol y parecoxib mediante otras vías de administración.
2. Estudiar la interacción farmacológica de tramadol y parecoxib en una razón distinta a la proporción 1:1 de sus dosis efectivas.
3. Evaluación de tramadol y parecoxib con otros AINEs mediante distintos ensayos algesiométricos.
4. Evaluación de tramadol y parecoxib con otros AINEs en modelos preoperatorios.
5. Evaluar la antinocicepción y la interacción de tramadol y parecoxib en modelos de dolor crónico.
6. Evaluar la actividad de la mezcla y reacciones adversas en ensayos clínicos de dolor crónico.

RESUMEN

Introducción: Los fármacos más usados en el tratamiento farmacológico del dolor son principalmente los opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En este estudio se evaluará la actividad analgésica del parecoxib, del tramadol y de su combinación. Como método algesiométrico en este trabajo se usará el de la formalina orofacial.

Material y Método: Se utilizaron 110 ratones *Mus musculus* cepa CF/1 a los que se les inyectó solución salina de parecoxib, Tramadol y su combinación en un volumen constante de 10mg/Kg., 30 minutos antes del ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, el cual consiste en la inyección en el labio del animal de formalina al 2%, evaluando el tiempo de frotado del animal de la zona inyectada, tanto en la fase aguda o fase I, y en fase inflamatoria o fase II. Luego, se analiza isobolográficamente para evaluar la acción combinada de ambos fármacos. El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, fueron expresados como promedio \pm S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95% L.C) y se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicados por Tallarida. La significación estadística fue considerada a un nivel de 5% ($p < 0.05$) a través de análisis de varianza (ANOVA) y pruebas *t de Student*.

Resultados: Las Dosis Efectivas 50 (DE₅₀) para el parecoxib fue en fase I $3,871 \pm 0,448$ mg/Kg., fase II $1,392 \pm 0,215$ mg/Kg.; tramadol en fase I $0,490 \pm 0,100$ mg/Kg.; fase II $1,882 \pm 0,589$ mg/Kg.; y su combinación $0,547 \pm 0,021$ mg/Kg. para la fase I, y de $0,505 \pm 0,030$ mg/Kg. para la fase II. El análisis isobolográfico arroja que ambos fármacos poseen una acción sinérgica.

Conclusión: La administración vía intraperitoneal de parecoxib, tramadol y su combinación produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases del test; la coadministración de parecoxib y tramadol actúan de forma supraaditiva, la cual es debida a que poseen diferentes mecanismos de acción mejorando el efecto analgésico, estos hallazgos poseen relevancia clínica pues la combinación de estos fármacos disminuye la dosis a emplear sin aumentar los efectos adversos.

REFERENCIAS

- (1) Goerke H. "3000 años de Historia de la medicina". Editorial Gustavo Gili S.A, Barcelona 1986.
- (2) Bonica, J.J. "Anatomic and physiology basics of nociception and pain". The management of pain. 2ª ed., Pennsylvania, Lea & Febiger 28-94; 1990.
- (3) Bonica, J.J. "Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain". Arch. Surg 112:750-61; 1977. Paeile, C., Saavedra, H. "El dolor, aspectos básicos y clínicos". Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile, 1997; 28-40.
- (4) Martin T J, Eisenach J.C. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. J. Pharmacol. Exper. Ther. 2001, 299: 811-817.
- (5) Christie MJ et al., Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 2000; 27: 520-523.
- (6) Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL: Opioid receptors. Annu Rev Biochem, 2004, 73, 953-990.
- (7) Luccarini P. et al. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. J. Pain, 2006; 12: 908-914.
- (8) Paeile, C., Saavedra, H. "El dolor, aspectos básicos y clínicos". Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile, 1997; 28-40.
- (9) Gomezese R., González O. "Dolor; una mirada introductoria". Medunab, vol. 4, nº 10, 2001.
- (10) Le Bars D, Gozariu M, Cadden S.W. animal models of Nociception. Pharmacol Rev 53:597-652, 2001.
- (11) Vallejo M., Comeche M, "Evaluación y tratamiento psicológico del dolor crónico" UNED, 1994.
- (12) Turk, DE, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of Pain. En: Loeser, JD., Butler, SH., Chapman, CD. Bonica's Management of Pain. 3Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- (13) Ito s., Okuda-ashitaka E., Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. Neurosci Res 41(4): 299-332, 2001.
- (14) Almeida ff, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Brain Research 1000:40-56, 2004.

- (15) Lemke KA. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can Vet.* 45: 405-43, 2004.
- (16) Treede RD, "Peripheral acute pain mechanisms", *Ann Med* 1995; 27:213-218.
- (17) Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:117-136. pain states. *J Pharmacol Exp Ther.* 299 :811-7. 2001.
- (18) Guirimand F. Recent data on the physiology of pain. *Nephrologie.* 7:401-407, 2003.
- (19) Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res* 1000:40-56, 2004.
- (20) Ganong WF., "Fisiología médica", Manual moderno, 16ª edición, 1998. p.p. 155-162.
- (21) Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, Hall W C, LaMantia A S, McNamara J O, White L E. "Neuroscience", third Edition. Sinauer Associates, Inc.2004; 209-228.
- (22) Milan M. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* 66; 355-374. 2002.
- (23) Baek S, Wilson L, Lee Ch, and Thomas E. Dual Function of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Inhibition of Cyclooxygenase and Induction of NSAID-Activated Gene. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 301, No. 3:1126–1131, 2002.
- (24) Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 52 (Suppl):13-23,1996.
- (25) Julius D., Basbaum A., Molecular Mechanisms of Nociception . *Nature.* 413, 13 September 2001.
- (26) Chandrasekharan NV et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceeding National Academy of Science, USA.*99:13926-13931.2002.
- (27) Warner T.D., Mitchell J.A., Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*, 2004; 18: 790-804.
- (28) Vane J. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 Apr;(135): 2.
- (29) P. Acín, C. Bono, R. Martínez, A. Faci1, E. Facorro, I. Manzanares, Mª J. Velamazán, Mª. Sanz, E. Pastor. Estabilidad de parecoxib en dilución con otros fármacos y administración en perfusión continua IV para el control del dolor postoperatorio., *Rev. Soc. Esp. Dolor* 3: 185-193; 2007.
- (30) Noveck RJ, Laurent A, Kuss ME, et al. Parecoxib sodium does not impair

platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 465-76.

(31) Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, et al. Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 575-80.

(32) Malan TP, Marsh G, Hakki S, et al. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase-2-selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; 98: 950-56.

(32) Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL: Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73, 953-990.

(33) Berríos S. perfil farmacológico del tramadol. Trabajo de investigación para optar al título de cirujano-dentista. 1996.

(34) Dayer R., Collart., Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drug* 47 (suppl 1): 3-7, 1994.

(35) Chou, T.C. "Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation synergism and antagonism in drug combination studies". *Pharmacol Rev* 58: 621-681; 2006.

(36) Tallarida RJ. Drug synergism and dose-effect data analysis. Boca Raton, Florida, USA, 2000.

(37) Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135: 1591-1597.