

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**INTERACCIÓN ANALGÉSICA DE MELOXICAM E IBUPROFENO EN DOLOR  
EXPERIMENTAL VISCERAL AGUDO**

**Christian Rodrigo León Salinas**

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

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

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

**SANTIAGO – CHILE  
2008**

Un largo camino que llega a su final, pero ya comenzó otro mucho más importante junto a mi esposa, Paulina Cataldo, que me ayudó en todo momento, y nuestra pequeña hija Javiera León .

Gracias a mi Padre, Hugo León Rojas, a mi Madre Abigail Salinas, por el apoyo y oportunos consejos . A mis hermanos Marco, Karen y Priscila. A mi Tía Edita León y a todos los que de alguna u otra manera estuvieron junto a mí.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
3. HIPÓTESIS	48
4. OBJETIVO GENERAL	48
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
6. MATERIAL Y MÉTODO	49
7. RESULTADOS	55
8. DISCUSIÓN	63
9. CONCLUSIONES	67
10. RESUMEN	68
11. SUGERENCIAS	69
12. BIBLIOGRAFÍA	70

## 1. INTRODUCCIÓN

Cada individuo aprende el significado de la palabra dolor a través de la experiencia personal, tiene múltiples causas, diversas características anatómicas y fisiopatológicas, y variadas interrelaciones con aspectos psicológicos y culturales (1). La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular real o potencial o descrito en términos de dicho daño"(2).

Un denominador común en aquellos que sufren un dolor difícil de soportar es la sensibilidad anormal al estímulo. Esta sensibilidad puede tomar la forma de Hiperalgnesia (una reacción excesiva a los estímulos dolorosos típicos) o Alodinia (dolor en respuesta a estímulos normalmente inocuos). En aquellos afectados por Alodinia, incluso la presión de la vestimenta sobre la piel puede llegar a ser insoportable. La sensibilización también puede resultar de cambios en el CNS (sistema nervioso central) que llevan a la hiperactividad de las vías de transmisión del dolor. Los cambios, para que puedan persistir por un largo tiempo, pueden incluir aumento en el número de receptores que responden a los neurotransmisores liberados por el nociceptor o pérdida de células nerviosas que normalmente inhiben las señales de dolor. Cuando el CNS está involucrado pasa a llamarse sensibilización central y sin considerar qué

procesos específicos estén fallando, el dolor que sigue puede conducir a sensibilización y de este modo exacerbar y prolongar el dolor. (3)

Para manejar el dolor en el área Odontológica se usan frecuentemente los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que pueden ser administrados simultáneamente con otros fármacos que posean distinto mecanismo o sitio de acción para mejorar los resultados de analgesia y a la vez minimizar sus efectos adversos.(1)

## **2. MARCO TEÓRICO**

Hoy en día los medicamentos más usados como la aspirina y otros AINEs trabajan principalmente en la periferia. Cuando un tejido se daña, una variedad de células en el área producen químicos llamados prostaglandinas, los cuales actúan en las ramas sensoriales del dolor de los nociceptores que bajan su umbral de activación. La aspirina y los AINEs inhiben la actividad de una familia de enzimas (cicloxigenasas) que usan las células para generar prostaglandinas inductoras de dolor los cuales alivian dolores cotidianos. Pero ellos también inhiben la producción de prostaglandinas en otra parte del cuerpo, a menudo causando efectos tales como dolor de estómago, diarrea y úlceras. Estos problemas pueden limitar el uso prolongado de estos fármacos y las dosis que pueden entregarse.

Siendo el dolor un fenómeno tan complejo, es difícil imaginar que un sólo analgésico pueda eliminar completamente el dolor. Supongamos que las compañías farmacéuticas desarrollan un fármaco analgésico que elimina efectivamente y específicamente la actividad de una de las moléculas transductoras del dolor sobre el nociceptor. ¿Podría esta intervención aliviar el dolor más rebelde? Quizás no, porque cerrando una sola entrada a la vía del dolor no es suficiente. Sin embargo, la combinación de diferentes analgésicos que afectan el proceso nociceptivo a diferentes niveles podría mejorar la calidad de la analgesia, permitiendo disminuir las dosis y eventualmente prevenir sus efectos adversos (3).

Los posibles resultados favorables para la combinación de fármacos incluyen:

- Aumentar la eficacia terapéutica
- Disminuir la dosificación pero aumentando o manteniendo la misma eficacia para evitar las reacciones adversas.
- Generar sinergismo (efecto mayor que la suma de los efectos por separado) versus antagonismo (que corresponde a un efecto menor que la simple suma de cada fármaco por separado). (4)

## 2.1 INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

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

- Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.
- Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
- Sinérgico o supraditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separados de cada droga.(5)

Es evidente que asociar fármacos que produzcan sinergismo es mejor que aquellos que producen simple aditividad, ya que presenta un uso más promisorio en el tratamiento del dolor y si a ello se agrega que normalmente el sinergismo va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversas, la exploración de fármacos que al ser aplicadas conjuntamente produzcan una interacción sinérgica es de alto interés en farmacología.

## **2.2 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR**

### **2.2.1 Según Origen Anatómico:**

- Dolor somático: Es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente, debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nervioso central. Sin embargo, frecuentemente se habla de dolor somático propiamente tal cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones, y de dolor visceral cuando los receptores activados por el estímulo están en una víscera. El dolor somático es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. El dolor visceral, en cambio, es frecuentemente menos localizado y puede ser referido aun área cutánea que tiene la misma inervación. Por ejemplo, el estímulo de receptores en el miocardio activa aferentes viscerales que terminan en los cuatro primeros segmentos medulares torácicos; esta información converge sobre la misma neurona que recibe los estímulos cutáneos, por lo que el dolor es referido muchas veces al hombro y brazo izquierdo. (1)
- Dolor neuropático: Es el que resulta de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. El paciente frecuentemente usa

términos poco usuales para describirlo, por ser una experiencia nueva y los síntomas pueden ser focales o más generalizados. Característicamente, el síntoma se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante (disestesia), con hiperalgesia (respuesta exagerada) o percepción de un estímulo cualquiera como doloroso (alodinia). Estos términos se agrupan en el de hiperpatía y son característicos de una hipersensibilidad alterada. Siendo entonces el resultado del daño a las células nerviosas éste se puede desarrollar, por ejemplo, cuando las neuronas en el sistema nervioso central están dañadas por la esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, o ésta puede derivar de la lesión directa a las neuronas periféricas. Por ejemplo, Aquellos que aún soportan el dolor de una extremidad amputada (dolor de la extremidad fantasma) y las personas que sienten quemazón en su piel durante años producto de una infección herpética pasada (neuralgia post herpética), están sufriendo de un dolor neuropático. (1)

- Dolor psicogénico: Ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico. (1)

### **2.2.2 Según características clínicas:**

- Dolor agudo: Aquel causado por estímulos nocivos desencadenados por heridas o enfermedades de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras. También puede deberse a una función anormal de músculos o vísceras que no necesariamente produce daño tisular efectivo, aún cuando su prolongación podría hacerlo. Si bien los factores psicológicos tienen una importante influencia en la manera en que se experimenta el dolor agudo, con raras excepciones éste no obedece a causas psicopatológicas o ambientales y asociado a una enfermedad previene al individuo de que algo anda mal. En algunos casos, el dolor limita la actividad, previniendo un daño mayor o ayudando a la curación. (1)
- Dolor crónico: La persistencia del estímulo, de la enfermedad, o de ciertas condiciones fisiopatológicas, puede conducir al establecimiento de un dolor crónico. Bonica lo define como aquel dolor que persiste por más de un mes después del curso habitual de una enfermedad aguda o del tiempo razonable para que sane una herida, o aquel asociado a un proceso patológico crónico que causa dolor continuo o recurrente. El dolor crónico tiene efectos fisiológicos, psicológicos y conductuales sobre el paciente y su familia, además de un costo social enorme. (1)

## 2.3 FISIOLÓGÍA DEL DOLOR

Aplastando un dedo del pie o apoyándose sobre una estufa caliente se activan los terminales periféricos de fibras sensitivas aferentes primarias (neuronas) llamadas nociceptores que responden específicamente a los estímulos perjudiciales, tal como temperatura extrema, presión mecánica, o químicos generados en respuesta a injuria o inflamación.

Los nociceptores tienen dos ramas: una que detecta sensaciones que proyecta hacia la periferia, donde inerva pequeñas áreas de tejido, y una segunda rama que se extiende hacia la médula espinal. El cuerpo de la célula neuronal, que reside en una estructura fuera de la médula (ganglio espinal), se sitúa entre las dos (neurona en T). Cuando moléculas detectoras especializadas en la rama periférica encuentran un agente nocivo en la piel o un órgano, ellos activan un impulso que viaja a lo largo de la rama central y a un área de la médula espinal conocido como el asta dorsal (sustancia gris). Allí el nociceptor suelta señales moleculares llamadas neurotransmisores que activan neuronas en el asta dorsal. De tal modo que ellos transmiten el mensaje de alarma hacia el cerebro. Aunque a menudo los nociceptores son llamados neuronas sensoriales del dolor, ellos simplemente indican la presencia de los estímulos dañinos. Es el cerebro quien interpreta la señal como dolor. (3) (Figura 1)

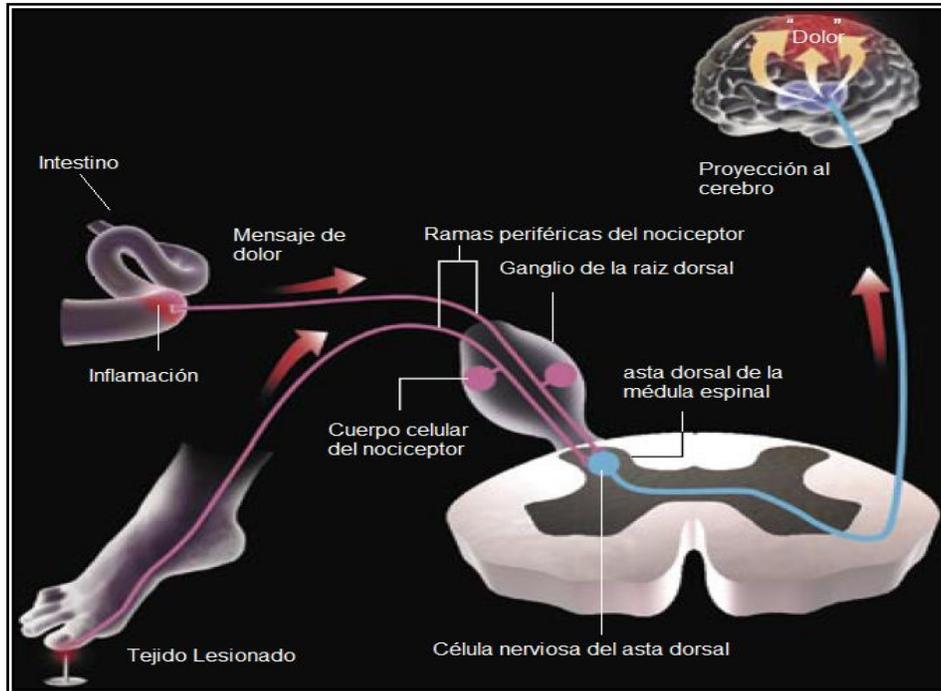


Figura 1. Vía del Dolor

### 2.3.1 Estructuras periféricas:

El dolor generalmente empieza en la periferia: en la piel, un órgano interno o cualquier otro sitio fuera del sistema nervioso central (CNS), es decir, fuera del cerebro y la médula espinal (3).

Los receptores del dolor utilizan dos tipos de fibras aferentes primarias (neuronas en T) independientes para transmitir las señales dolorosas al sistema nervioso central, que se corresponden con las dos categorías de dolor conocidas, dolor agudo y dolor crónico.

- Fibras A $\delta$ : fibras mielinizadas, que miden 2 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro y conducen a una velocidad de 12 a 30 m/seg., que llegan sobretodo a las neuronas de las láminas I y V del asta dorsal de la médula espinal. Conducen dolor rápido, agudo, bien localizado y el transmisor sináptico asociado es el glutamato.
- Fibras C: fibras amielínicas, que miden 0.4 a 1.2  $\mu\text{m}$  de diámetro y conducen a una velocidad baja de 0.5 a 2 m/seg, que llegan a las neuronas de las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal. Conducen el dolor tardío, difuso y el transmisor asociado es la sustancia P.(1)

Existen tres clases de estímulos que excitan los receptores del dolor: mecánicos, térmicos y químicos. En general, el dolor agudo aparece al aplicar estímulos mecánicos y térmicos, mientras que el dolor crónico puede obedecer a las tres clases de estímulos. El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, los cuales producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos, sensibilizar a los receptores o ejercer efectos regulatorios en las células inflamatorias adyacentes, neuronas sensitivas y nervios simpáticos. El

fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquinina, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor. Estas sustancias químicas estimulan sobre todo el dolor crónico, que aparece después de una lesión tisular (Figura 2). La sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. Las prostaglandinas y la sustancia P aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas del dolor, pero no las excitan de manera directa.

Por otra parte, un estímulo traumático o quirúrgico intenso puede provocar una contractura muscular refleja, que agrava el dolor en la zona, o un aumento de la actividad simpática eferente, que a su vez modifica la sensibilidad de los receptores del dolor. El espasmo muscular representa una causa frecuente de dolor, probablemente porque se estimulan los receptores mecánicos del dolor, y además a una acción indirecta, que al comprimir los vasos sanguíneos, produciría isquemia que se ve incrementada con el aumento del metabolismo del tejido muscular, creando las condiciones ideales para la liberación de sustancias químicas inductoras del dolor. (1)

- Sustancia P: localizado en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal es transportada hacia la periferia y liberada después de la activación de los nociceptores aferentes primarios. Intensifica el dolor por mecanismos que involucran inflamación, liberación de prostaglandinas, liberación de enzimas lisosomales, estimula citoquinas y activa linfocitos.
- Prostaglandinas (PG): sensibilizan a los nociceptores aferentes primarios, vía AMPc. Activan directamente nociceptores durante la inflamación.
- Bradiquinina: liberada en el daño tisular y presente en el exudado de la inflamación, sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos como temperatura y tacto, actúa sinérgicamente con la serotonina; actúa en las células postganglionares simpáticas provocando liberación de ácido araquidónico y su conversión a PGE2.
- Protones: la disminución del pH producto de la inflamación excita a los nociceptores aferentes primarios.
- Citoquinas: tienen diversos efectos e interacciones, las más importantes son: IL-1, induce PGE2 en células no nerviosas, la cual activa nociceptores aferentes primarios, la IL-1 $\alpha$ , la IL-8 estimula las neuronas simpáticas postganglionares provocando hiperalgesia. El factor de necrosis tumoral (TNF) induce la liberación de IL-1, IL-6 e IL-8. El factor de crecimiento nervioso (NGF) regula la síntesis y transporte de la sustancia P y el péptido

relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) que incrementan la liberación de histamina. Los neutrófilos son los efectores primarios en los sitios de inflamación, se acumulan en gran número y liberan muchas de las citoquinas.

- Serotonina (5-HT): la liberación del factor estimulante de plaquetas por parte de los mastocitos induce la liberación de 5-HT por parte de las plaquetas, la cual es activadora de los receptores 5-HT<sub>1a</sub> que provocan hiperalgesia en los nociceptores aferentes primarios; y de los receptores 5-HT<sub>3</sub> que potencian el dolor por otros mecanismos actuando a través de un segundo mensajero.
- Histamina: los mastocitos cuando son estimulados por sustancia P liberan histamina. Potencia los efectos de PG y otros eicosanoides de las células endoteliales. (6,7).

El descubrimiento de blancos que se ubican casi exclusivamente sobre los nociceptores proveen una oportunidad para desarrollar fármacos que actúen selectivamente para aliviar el dolor. Uno particularmente llamativo es el receptor de capsaína. Este canal iónico, presente en la membrana de muchos receptores, responde no solamente a la capsaína, que se encuentra en las comidas picantes, sino también al calor doloroso y a los protones que son abundantes en el tejido inflamado. En la presencia de estos químicos o de

temperaturas sobre 43°C, el canal permite la entrada de iones calcio y sodio estimulando al nociceptor para generar una señal que se traduce en la sensación de quemado, inducida por el calor, inflamación o comida picante. (Figura 2)

Por lo tanto, las sustancias que inhiben los receptores de capsaína deberán proteger del dolor inflamatorio. De hecho, en animales de laboratorio, tales “antagonistas” han sido capaces de relevar el dolor muy severo causado por el ambiente ácido alrededor de metástasis de tumores y los tejidos óseos dañados. Hoy en día muchas compañías farmacéuticas están compitiendo para desarrollar antagonistas del receptor de capsaína.(3)

Un tipo diferente de moléculas encontradas en las terminaciones periféricas de los nociceptores también están atrayendo el interés como blancos para fármacos. Todas las neuronas poseen canales de sodio que se abren en respuesta a los cambios de voltaje a través de la membrana de la célula nerviosa, generando los impulsos que llevan mensajes de una neurona a otra. Los anestésicos locales que inactivan temporalmente aquellos canales de sodio voltaje-dependiente actualmente tratan una variedad diferente de dolor. El problema es que aquellos anestésicos tienen que ser aplicados en el lugar del dolor puesto que los canales de sodio desactivados a lo largo del sistema nervioso podría ser fatal.(3) (Figura 2)

Las neuronas sensoriales del dolor, sin embargo, poseen una subclase de canales de sodio voltaje-dependientes, conocidos como los tipos TTX-resistente que no se ubican en el CNS. Investigadores, por consiguiente, esperan que fármacos que bloqueen esta subclase de canales de sodio puedan ser administrados sistémicamente sin los efectos nocivos. Es más, los estudios sugieren que tales agentes podrían disminuir la hipereactividad generada por nervios periféricos dañados y de este modo podrían aliviar algunos tipos de dolor neuropático. Desafortunadamente la industria farmacéutica ha sido incapaz de desarrollar inhibidores selectivos para tales canales.(Figura 2)

Si existiera un fármaco que bloqueara al receptor de la bradiquinina (que es una pequeña proteína, o péptido, producido en la periferia durante la inflamación que estimula poderosamente al nociceptor), se podría evitar la activación de los nociceptores, pero no evitaría que éstos pudieran reconocer y responder a otras moléculas que inducen dolor generados por la lesión o inflamación tales como protones, prostaglandinas, o una proteína llamada factor de crecimiento nervioso (NGF). De forma similar, bloqueando solamente los receptores de capsaína no se podrían mitigar todos los dolores que son generados por los protones, porque bajo ciertas circunstancias, los protones activan una población separada de detectores sobre el nociceptor, llamados ASICs (canales iónicos ácido sensibles) (3). (figura 2)

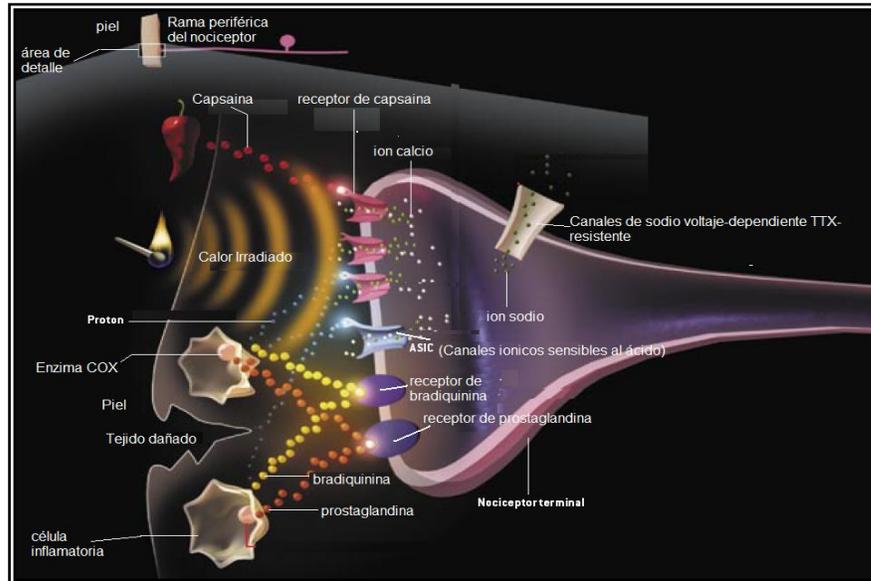


Figura 2. Blancos de fármacos a nivel periférico

### 2.3.2 Estructuras centrales:

Algunas investigaciones están concentrándose en prevenir las respuestas de las neuronas espinales a los neurotransmisores liberados por nociceptores- particularmente al aminoácido glutamato - el primer portador del mensaje doloroso. El glutamato activa varios receptores en el asta dorsal de la médula espinal. De estos, el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) participa en la sensibilización central que hace un blanco lógico para los nuevos analgésicos. Además, cada neurona en el cuerpo posee algunos tipos de receptores de NMDA, por lo que inhibiendo todos los tipos de estos receptores, inmediatamente se podrían producir efectos no deseados, incluyendo pérdida de memoria, obstrucciones y parálisis (Figura 3).

Los nociceptores también liberan péptidos neurotransmisores, tales como sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el más abundante y potente vasodilatador en las fibras aferentes primarias que además modula la percepción del dolor en la periferia y asta dorsal de la médula espinal. Estos péptidos activan neuronas que transmiten dolor en la médula espinal al actuar sobre ciertos receptores. Así, fármacos que obstruyen la interacción con estos receptores se esperaba que fueran útiles, pero lamentablemente el bloqueo selectivo del receptor usado por la sustancia P- el receptor neurokinina 1 ( NK-1) - falló en los ensayos clínicos para el dolor, quizás porque bloqueando solamente aquellos receptores es insuficiente. Y bloqueando la actividad del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la médula espinal, el efecto sobre el dolor es desconocida, aunque la industria farmacéutica esta desarrollando antagonistas que apunta a aliviar la agonía de migrañas interfiriendo con la liberación de CGRP hacia los vasos sanguíneos en la superficie del cerebro. (3,6,7) (Figura 3)

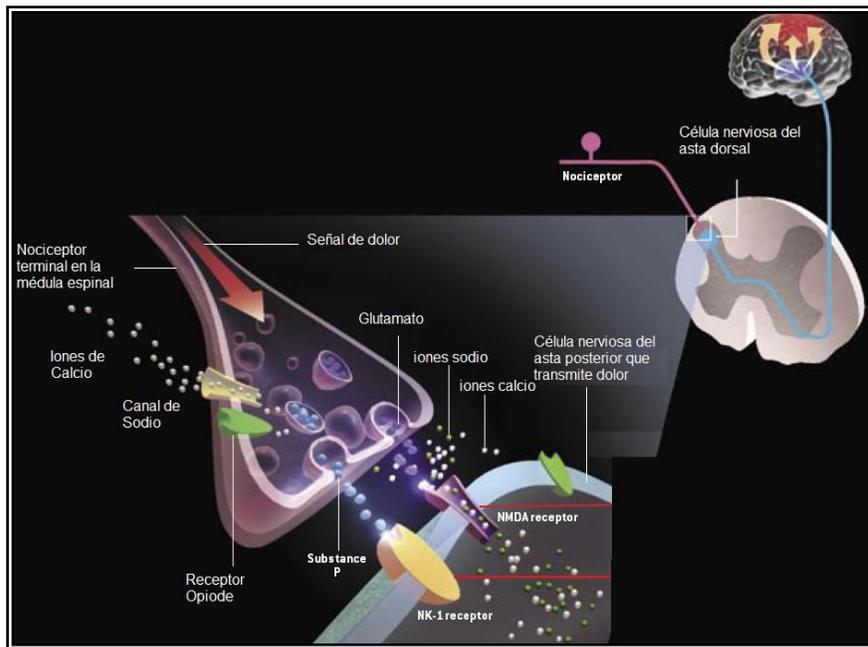


Figura 3. Objetivo de fármacos a nivel del asta dorsal.

### 2.3.2.1 Vías ascendentes

Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía, se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V ó VI. (1) (Figura 4).

Es importante destacar que la segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de la piel o de una víscera, y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior. Aquí existen pequeñas neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, puesto que dan un sustrato anatómico-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores(1).

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contra laterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el haz espinoreticulotalámica (8,9,10). Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. (Figura 4 y 5).

Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo (9,10). Esto puede explicar algunos de los fracasos de técnicas analgésicas, como la cordotomía anterolateral (destrucción de los cruces descritos).

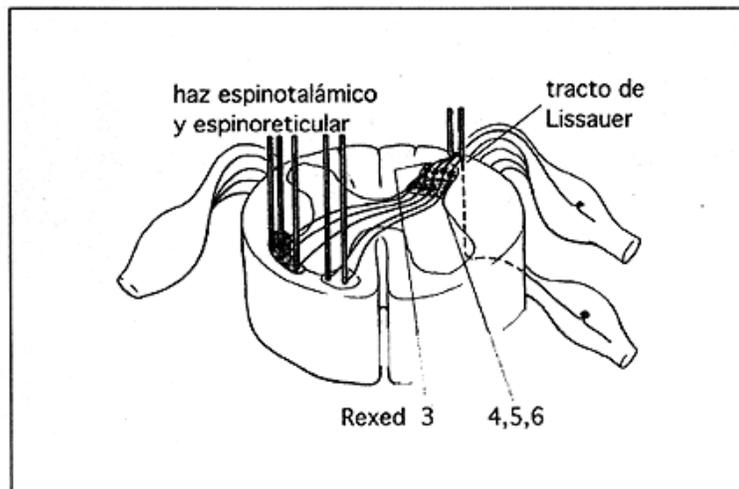


Figura 4. Transmisión del dolor en la médula espinal.

El haz neoespinotalámico, que hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, parece ser importante en 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 hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor. (9,10,11).

### 2.3.2.2 Modulación Espinal

Es la zona en la que más se ha estudiado el fenómeno. La sustancia P es capaz de depolarizar la segunda neurona y también se pueden liberar otras sustancias neuromoduladoras, como somatostatina, colecistoquininas, glutamato y ácido gamaaminobutírico (GABA). Este último actuaría como inhibidor presináptico. Las numerosas interneuronas del asta posterior, que hacen sinapsis con la primera o segunda neurona en los diferentes niveles descritos, reciben a su vez aferencias desde la periferia y de vías descendentes. También existen colaterales desde las fibras A $\alpha$  que liberan encefalinas que inhiben la liberación de sustancia P(1).

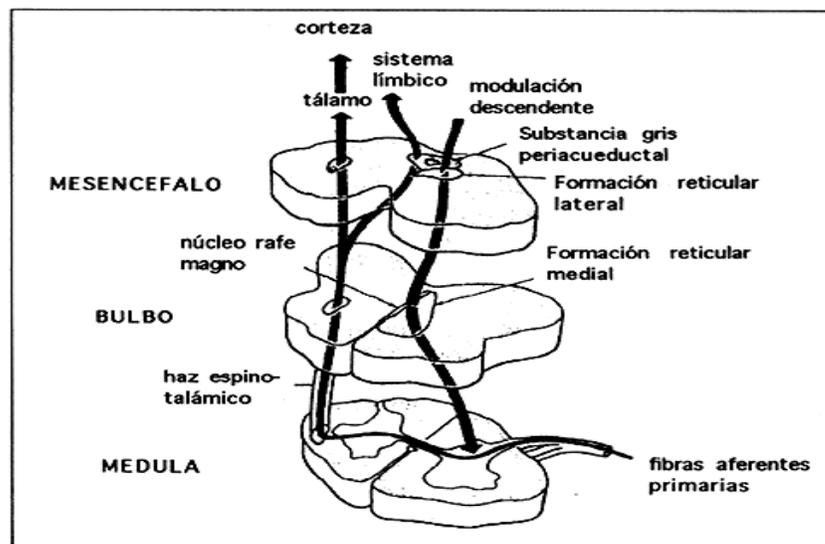


Figura 5. Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor.

Dentro de la Modulación Espinal existen las Vías inhibitorias descendentes que también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular. Es necesario dejar en claro que existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por noradrenalina y otro por serotonina(14,15) (Figura 6).

➤ Vía opioide:

El opio y sus derivados alcaloides se conocen como inhibidores del dolor desde mucho tiempo en la historia. Compuestos naturales y sintéticos de origen opioide, solos o en combinación con otros fármacos, son usados como analgésicos en dolor crónico y agudo en numerosos pacientes (16). El sistema neurotransmisor más importante en la nocicepción está compuesto, primeramente, por péptidos endógenos opioides y, en segundo lugar, por sus receptores correspondientes. La existencia de tres distintos receptores opioides fue deducida originalmente por la administración de distintas sustancias opioides agonistas y antagonistas que producían diversas respuestas fisiológicas en el organismo. Así se identificaron los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , ahora denominados como MOR, DOR y KOR respectivamente, y se encuentran

distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, especialmente en zonas relacionadas con la transmisión de dolor. La activación de los tres receptores lleva a disminuir la liberación de neurotransmisores y la propagación del impulso nervioso doloroso (17).

Aunque todos los analgésicos agonistas opioides que actúan en estos receptores, son reconocidos por más de un receptor con distintos grados de afinidad, el resultado es distinto dependiendo de la dosis y de las propiedades del agente farmacológico en cuestión. Los agonistas de DOR son asociados a la analgesia y a la euforia, mientras que los KOR producen analgesia, miosis, sedación y disforia en contraste con los demás (17) . También existen subtipos de receptores para cada tipo de receptor opioide. Dos subtipos para el MOR ( $\mu 1$  y  $\mu 2$  ), y existe evidencia de subtipos para el DOR y KOR (17). Los antagonistas opioides son moléculas que bloquean o revierten los efectos farmacológicos de los agonistas opioides por la competencia de los sitios receptores.

La interacción que existe entre el sistema dopaminérgico con la vía opioide en la modulación del dolor no es simple, pero lo que si está claro es que ambos sistemas interactúan entre ellos en más de una forma. Estudios recientes muestran una inclusión del sistema dopaminérgico en la antinocicepción y que los agonistas de receptores de dopamina facilitan la

respuesta analgésica (18). La naltrexona es un antagonista no selectivo de los receptores opioides, que tiene una afinidad mayor por el MOR, y que se utiliza en algunos experimentos para identificar o comprobar la vía de analgesia que utilizan algunos fármacos como por ejemplo del amisulpiride: agente antipsicótico, bloqueador selectivo de receptores dopaminérgicos D2 y D3 (19) en donde la interacción entre ellos permitió pesquisar que la dosis de naltrexona inhibe los efectos antinociceptivos del amisulpiride. Algo similar ocurre con la risperidona, que también es un potente neuroléptico que se utiliza en los cuadros psicóticos como la esquizofrenia y que también inhibe la experiencia dolorosa. Frente al uso de naltrexona, se inhibe su efecto analgésico al competir por el sitio activo bloqueador de ésta, el cual es el receptor dopaminérgico D2 y el 5-HT2 (20). El natrindol es otro fármaco antagonista de receptores opioides pero específicamente del DOR, lo que produce que bloquee sólo en forma parcial los efectos de la risperidona (17). Mientras que la norbinaltorfimina ( NOR-BNI ) es un antagonista selectivo de los receptores KOR. Algunos estudios in vitro y en animales sugieren que la administración de bajas dosis de antagonistas opioides, como naltrexona asociado al fármaco opioide mejora el efecto analgésico de éste, lo que se debería a que la naltrexona sería capaz de bloquear los receptores con carácter excitatorio permitiendo una mejor respuesta analgésica al opioide y reduciendo

los efectos secundarios (17). De esta forma, podemos comprobar que interactúan estos sistemas moduladores dolorosos de manera evidente, pudiendo entender así sus mecanismos de acción.

Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las encefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La  $\beta$ -endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa; se encuentra en hipófisis, hipotálamo y en tejidos periféricos, pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal(1).

➤ Vía adrenérgica

El sistema adrenérgico participa como un mecanismo modulador de la respuesta dolorosa. Al incrementarse la expresión de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos en neuronas primarias aferentes y estimulándolos a través de neurotransmisores como adrenalina o noradrenalina circulante, se desencadena la vía del dolor. La estimulación adrenérgica por estímulos nocivos provoca dolor y en estudios se comprueba que al aumentar estos adrenoreceptores por

un daño nervioso provocado en fibras aferentes primarias, éstos actúan como nociceptores. La excitación neuronal aferente ocurriría por noradrenalina o adrenalina localmente liberada de distintas partes del organismo. Estas sustancias adrenérgicas se traducen en señales que llegan a los nociceptores y producen la experiencia dolorosa (21).

El prazosin es un fármaco que tiene la propiedad de ser un antagonista selectivo de receptores adrenérgicos del subtipo  $\alpha_1$ . Al aplicarlo vía sistémica, posee la habilidad de revertir los efectos nociceptivos que provoca la liberación de los neurotransmisores adrenérgicos mediante el bloqueo de los receptores de estos agentes (22).

➤ Vía serotoninérgica

El sistema serotoninérgico ha sido reconocido como uno de los más significativos en el complejo esquema doloroso. Del gran grupo de receptores de serotonina expresados en el sistema nervioso central y periférico, el interés en el receptor de serotonina 3 (5-HT<sub>3</sub>) ha crecido tanto por su participación en la percepción y procesamiento del dolor, como en la inflamación. Éste es, filogenéticamente hablando, el más antiguo de los receptores serotoninérgicos y numerosos estudios demuestran que antagonistas selectivos de 5-HT<sub>3</sub> pueden reducir el dolor agudo provocado por la inyección periférica de serotonina(23).

Los efectos inflamatorios producidos por la estimulación de receptores de serotonina se deben a liberación de varios péptidos, como sustancia P y calcitonina, que a su vez actúan como potentes mediadores sobre macrófagos y células mastoides con la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas. Con el bloqueo de estos receptores se inhibe la cadena inflamatoria evitando el desarrollo de la respuesta dolorosa (23).

El tropisetron es un antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>3</sub>, y ha sido demostrado que su uso es efectivo en la reducción del dolor, con buena tolerancia por parte del organismo. Mientras que, la risperidona, es un antagonista selectivo de receptores 5-HT<sub>2</sub>, junto con otros tipos de receptores, y que también participa en la modulación de la experiencia dolorosa, disminuyendo su expresión (24).

➤ Vía colinérgica ( acetilcolina)

El rol del sistema colinérgico en la nocicepción ha sido descrito y se sabe que la acetilcolina es un compuesto endógeno antinociceptivo que actúa mediante vías monoaminérgicas. Los agentes colinérgicos son capaces de producir analgesia, porque actúan como agonistas de los receptores muscarínicos de acetilcolina o porque inhiben a la enzima acetilcolinesterasa, aumentando el umbral excitatorio doloroso. El mecanismo de la actividad

antinociceptiva colinérgica en la médula espinal no se conoce del todo, pero interneuronas muscarínicas en la vía de transmisión dolorosa y los efectos de la desensibilización de los receptores muscarínicos en los nociceptores periféricos han sido postulados como los responsables de la interacción con otros neurotransmisores (25). En el sistema nervioso central, la antinocicepción colinérgica parece estar mediada por activación de receptores muscarínicos postsinápticos del tipo ACh-M1, aunque también los autorreceptores muscarínicos ACh-M2 pueden regular el dolor a través de la modulación de liberación de acetilcolina endógena produce antinocicepción, en la cual se sabe que existe también otros sistemas involucrados, como es el caso de la activación de la vía nitridérgica (26). La atropina es un agente anticolinérgico que modula el dolor a través del bloqueo de receptores muscarínicos de acetilcolina, evitando el correcto funcionamiento de ésta en la reducción de la experiencia dolorosa (26). La teoría de Melzack y Wall o teoría de la puerta de entrada, enfatiza el hecho que la percepción de la sensación dolorosa no sólo depende de la estimulación periférica y de la transmisión, sino que de la modulación medular y central. Su formulación ha estimulado el estudio de muchas drogas y técnicas analgésicas. La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica intrarraquídea, se basan en el hecho de que todas las fibras nerviosas aferentes tiene la capacidad de influenciar otros

impulsos aferentes, principalmente a través de una inhibición presináptica. Estimulando un nervio mixto con impulsos no dolorosos, las primeras fibras en responder son las de mayor diámetro, y estas descargas a nivel medular serían capaces de inhibir la transmisión cefálica de los impulsos(1).

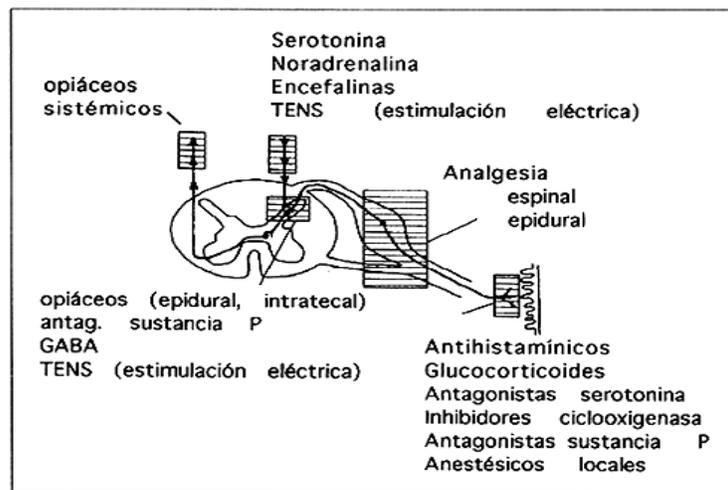


Figura 6. Sitios de acción de moduladores endógenos y de procedimientos o Fármacos analgésicos.

Estudios indican que la glia, células que nutren a las neuronas en el sistema nervioso central, también responden frente al daño de los nervios periféricos. Las glías migran a la región del asta dorsal asociados con los nervios dañados. Entonces, éstas descargan una bandada de químicos que instigan a los terminales del nociceptor a liberar neurotransmisores en la médula, y así perpetuar una señal de dolor. Algunas de estas sustancias,

incluyendo factores de crecimiento y moléculas conocidas como citoquinas, también hacen a las neuronas del asta dorsal demasiado excitables. Varios grupos están trabajando en identificar y encontrar formas para inhibir las moléculas que reclutan y activan la glia cuando los nervios son dañados.

Interesantemente, las prostaglandinas están entre las sustancias importantes liberadas para activar a la glia en la médula espinal. Allí ellos refuerzan el dolor bloqueando los receptores para glicina, un neurotransmisor inhibitorio, en las neuronas del asta dorsal. Los AINES pueden trabajar no solamente interfiriendo con la producción de prostaglandinas en la periferia (la vía común), sino también inhibiendo las enzimas COX en la glia. En ese caso, la entrega directa de inhibidores de COX al líquido espinal podrían minimizar los efectos colaterales causados por la entrega sistémica. Un fármaco que optimice la actividad del receptor de la glicina también podría ayudar a desactivar la transmisión del dolor al cerebro(3).

### **VÍA OXIDO NITRICO-GMP CICLICO**

La sustancia P y bradiquinina liberan óxido nítrico (NO) de las células del endotelio vascular. Produce vasodilatación y parece participar en la hiperalgesia. Es un gas que funcionalmente actúa como un radical libre. Su síntesis es catalizada por las enzimas óxido nítrico sintasa (NOS). Tres

isoformas distintas de NOS han sido caracterizadas: eNOS y nNOS que son Ca<sup>2+</sup>/calmodulina dependientes o también llamadas constitutivas. Y la tercera es la iNOS que es Ca<sup>2+</sup>/calmodulina independientes y que es inducible (12). La actividad de las primeras dos enzimas constitutivas es dependientes de calcio, producen NO en poca cantidad y por un lapso de tiempo corto. Por otra parte, la iNOS normalmente no se encuentra expresada y para poder hacerlo necesita un estímulo (que puede ser de tipo inmunológico y/o inflamatorio) con la presencia de lipopolisacáridos (LPS) o de citoquinas inflamatorias. La iNOS es dependiente de calcio y produce NO en cantidades mayores por un lapso de tiempo más prolongado. Una vez sintetizado el NO difunde a los tejidos vecinos donde se une a la guanilato ciclasa soluble para activarla y catalizar la transformación de GTP en CMPC (12). De este modo, el NO, en el sistema nervioso central, participa en la modulación del dolor tanto en analgesia periférica como en la central. Se ha demostrado que existe un complejo mecanismo de interacción y retroalimentación entre la producción de prostaglandinas y la síntesis de NO. Este último se ha visto que estimula a las enzimas COX a producir PGE2 y, por su parte, la prostaglandina activa a la NOS. Así también, la inhibición de la actividad de las COX reduce la expresión de iNOS demostrando la activación de las NOS por parte de las PGs. Es por esto, que se está buscando un método para inhibir a la iNOS y COX-2 para ver

si se obtiene un potente efecto antiinflamatorio (12). Sin embargo, diferentes resultados en estudios clínicos y experimentales sugieren que el NO tiene un rol dual como mediador del dolor, ya que en ciertas ocasiones y bajo algunas condiciones específicas, puede actuar tanto como agente antinociceptivo como pronociceptivo .(13)

## **2.4 TRATAMIENTO DEL DOLOR**

Existen una gran variedad de fármacos para el tratamiento del dolor que actúan a diferentes niveles:

- Los opioides activan receptores opioides que se expresan en la mayoría de las áreas donde se procesa el dolor en el SNC. De allí su eficacia analgésica, pero existen reacciones adversas como la tolerancia al fármaco y la dependencia física.
- Los AINEs actúan a nivel periférico, aun cuando parece claro que existe también un mecanismo central. Su actividad analgésica se debe al bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas, con lo que se inhibe la síntesis de prostaglandinas.

- El uso de distintos Fármacos que a través de distintos mecanismos de acción generan un efecto analgésico tales como anestésicos locales, benzodiazepinas, antagonistas de receptores NMDA, anticonvulsivantes, agonistas  $\alpha_2$ , antidepresivos, etc. (1)

### **Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

El metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular genera ácido araquidónico, el que, en contacto con la enzima ciclooxigenasa (COX), da origen a endoperóxidos cíclicos que rápidamente se convierten en prostaglandinas y tromboxano. Los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos de los AINES se deben principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al bloquear la ciclooxigenasa ; el bloqueo producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINES es reversible. Hay evidencia creciente que un mecanismo analgésico central, independiente de las acciones antiinflamatorias, se sumaría a los efectos periféricos descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural inducida por aminoácidos o quininas y explicaría la disociación entre la acción analgésica y la acción antiinflamatoria de algunos AINEs. (27) (Figura 7)

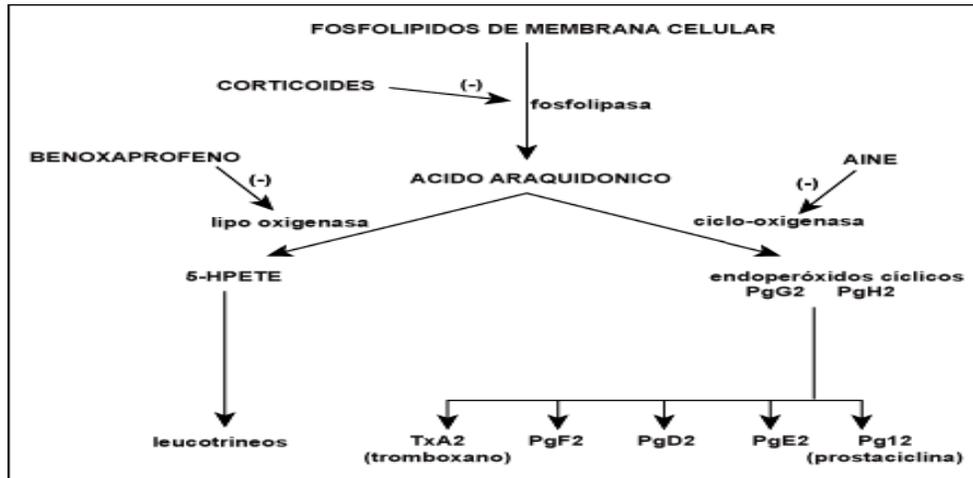


Figura 7. Acción de los AINEs

Entonces los AINEs actúan inhibiendo las cicloxigenasas (COXs), enzimas que convierten el ácido araquidónico, liberado desde los fosfolípidos de membrana por fosfolipasas, a prostanoídes tales como las prostaglandinas (PGs). Dos formas de COX están bien caracterizadas: COX-1, considerada una enzima constitutiva involucrada en la protección de la mucosa gástrica, en la mantención del flujo sanguíneo renal y en promover la agregación plaquetaria. La enzima COX-2, con un 60% de homología con la COX-1, pero que es codificada por un gen diferente, y que es inducida por estímulos inflamatorios y citoquinas liberadas por células migratorias y otras, y por el estrés en las células vasculares endoteliales. (27)

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. (1)

#### **Acciones de los aines.**

- 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 esas condiciones es la formación de citoquinas, y éstas van a provocar la síntesis de PGE2 a nivel del hipotálamo, lo que va a 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. (28)

### **Clasificación AINEs según grupo químico.**

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico y acetilsalicilato de lisina
- Paraminofenol: acetaminógeno o paracetamol
- Pirazonas: 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 (28)

## Clasificación AINEs según selectividad por isoenzima COX .

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. (28)

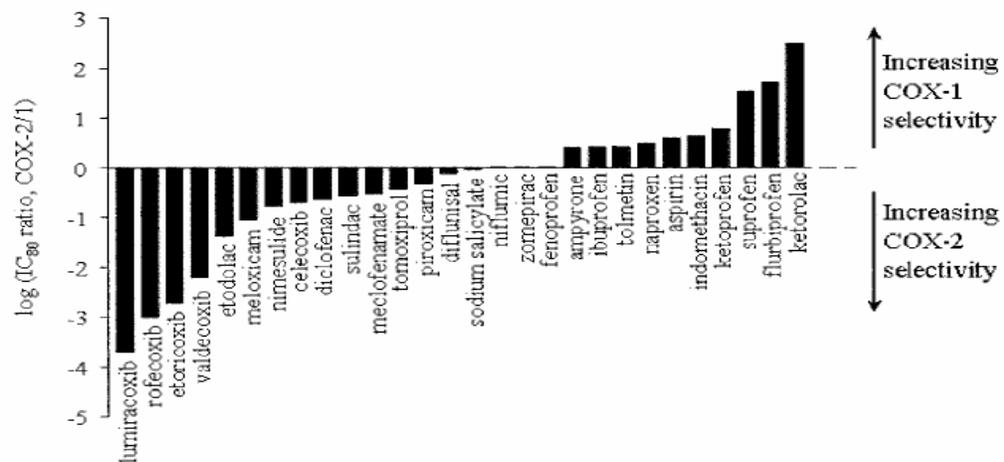


Figura 8. Selectividad de AINEs por enzimas COX's

Se cree que la inhibición de la COX-2 participa en las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los AINEs, pero la inhibición simultánea de la COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseables, especialmente los problemas gástricos (29).

### **Reacciones adversas de los AINES.**

- Gastrointestinales: mayor riesgo de ulceración, perforación y sangrado (2-4 %). En pacientes con antecedentes de úlcera péptica, enfermedad cardiovascular y edad mayor de 65 años, esofagitis, pancreatitis.
- Renal: mayor riesgo de Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y fallo renal en insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, insuficiencia renal y ancianos.
- Cardiovascular: hipertensión arterial y secundariamente, infartos de miocardio y accidentes vasculares encefálicos. Mayor riesgo en pacientes que usan betabloqueadores.
- Encefálico: mayor riesgo en pacientes que usan betabloqueadores.
- Hematológicas: hemorragias por interferir con función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por fallo medular, principalmente con indometacina y fenilbutazona.
- Respiratorio: asma, rinitis, anafilaxia.

- Dermatológicas: eritema multiforme (Steven-Johnson), angioedemas, fotosensibilidad, urticaria.
- Sistema nervioso central: cefaleas, depresión, confusión, alucinaciones, trastornos de personalidad, pérdida de memoria, irritabilidad. El ibuprofeno, meningitis asépticas.(29)

Para reducir las consecuencias gastrointestinales, las compañías farmacéuticas han desarrollado una familia de fármacos cuyo blanco es la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2). Porque COX-2 no opera normalmente en el estómago o tracto intestinal, y bloqueando su actividad no debiera causar la misma molestia como lo hacen los AINEs tradicionales(3).

### **meloxicam**

La inmensa mayoría de los AINEs actualmente disponibles inhiben, de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas (COX-1 y COX-2). Pero existen algunos AINEs que inhiben de manera más selectiva la COX-2 sobre la COX-1, este es el caso del meloxicam. El meloxicam es un AINE con potente efecto analgésico y antiinflamatorio, junto a una función antipirética y desarrollado en forma especial para el tratamiento de la artritis reumatoidea y la osteoartritis. Posee una acción más preponderante, in vitro e in vivo, sobre la COX-2 que está involucrada en la respuesta inflamatoria, en

relación a la forma constitutiva de la enzima: la COX-1. La dosis efectiva del meloxicam causa una disminución significativa de la concentración de PGE2 en cuadros inflamatorios, y no así en la presencia de la PGE2 gástrica. Esto explica de alguna manera la preferencia del fármaco sobre la COX-2. Tiene un efecto antiinflamatorio similar o mejor que otros AINEs comprobado en experimentos con animales, y un mejor radio terapéutico. En individuos sanos, el meloxicam en una dosis de 7.5 o 15 mg. causa menos daños de la mucosa gastrointestinal que otros fármacos similares, como el piroxicam en una dosis de 20 mg. En estudios clínicos comparativos, el meloxicam fue tan efectivo como el naproxeno y piroxicam en el tratamiento de la artritis reumatoidea, y también de la osteoartritis. Presenta una excelente tolerancia por parte del organismo, y altera de menor manera la mucosa gastrointestinal en relación a otros AINEs como el piroxicam y el diclofenaco. En común con otros fármacos relacionados, el meloxicam no tiene influencias sobre la temperatura corporal en animales normotérmicos, pero sí reduce de manera significativa la fiebre inducida en ratas (31).

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. 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 (31). 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. En dosis terapéuticas de 7.5 o 15 mg, no reduce la agregación plaquetaria y no aumenta el tiempo de sangrado, 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 (31).

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 (32,33). 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 (32).

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 (31).

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, 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 esteroideos como la aspirina (31).

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. Entre las interacciones que puede experimentar el meloxicam con otros fármacos se incluyen a los anticoagulantes orales, triclopídina, 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 (31).

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 .

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 (31).

### **ibuprofeno**

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Inhibe la acción de las enzimas COX-1 y COX-2, los efectos antiinflamatorios son el resultado de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas subsiguiente a la inhibición de la ciclooxigenasa. La antipiresis es consecuencia de la vasodilatación periférica debido a una acción central sobre el centro regulador de la temperatura del hipotálamo. El ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, presentándose picos de concentraciones plasmáticas 1-2 horas después de la administración. Su vida media de eliminación es de unas 2 horas aproximadamente. El ibuprofeno se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. El ibuprofeno se metaboliza en el hígado, dando lugar a 2

metabolitos inactivos que, junto con el ibuprofeno, se excretan por vía renal bien como tales o como metabolitos conjugados. La excreción renal es rápida y completa. La farmacocinética de los gránulos de ibuprofeno es comparable a la de los comprimidos, por lo que no debe haber diferencias en la pauta de utilización clínica de ambas presentaciones (34). En los estudios de toxicidad realizados los efectos tóxicos observados coinciden con los de otros antiinflamatorios no esteroideos. El ibuprofeno no resultó teratogénico en diferentes especies animales. Asimismo, tanto los estudios de mutagénesis como los de cancerogénesis dieron resultados negativos (35). Se usa en el tratamiento de artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos (36), tratamiento de lesiones de tejidos blandos como torceduras o esguinces, tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada como el dolor dental, el dolor postoperatorio y tratamiento sintomático de la cefalea (5). Alivio de sintomatología en dismenorrea primaria y tratamiento sintomático de la fiebre en cuadros febriles de etiología diversa.

### **3. HIPÓTESIS**

La administración de meloxicam, ibuprofeno y de sus combinaciones en proporción a sus dosis efectivas 25 y 50, produce actividad analgésica de naturaleza sinérgica en el ensayo algesiométrico visceral agudo de las contorsiones abdominales.

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la actividad antinociceptiva de meloxicam, de ibuprofeno y de sus combinaciones en el ensayo algesiométrico experimental de las contorsiones abdominales.

### **5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

5.1 Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de meloxicam y de ibuprofeno en el test de las contorsiones.

5.2 Caracterizar la potencia analgésica de ambos AINES.

5.3 Estudiar la naturaleza de la interacción de las combinaciones de meloxicam con ibuprofeno, en diferentes proporciones de sus dosis efectivas 25 (DE25) y 50 (DE50), por medio del análisis isobolográfico.

## **6. MATERIAL Y MÉTODO**

Se usaron 140 ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) tanto machos como hembras, de 25 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación. La cual se realizó de acuerdo al protocolo N°84 y 131 aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal fue seleccionado en forma aleatoria, recibiendo una sola dosis de los fármacos estudiados y por una sola vez. Las observaciones se efectuaron en forma randomizada, ciega y controladas con solución salina. El número de animales fue el mínimo necesario para obtener un correcto análisis estadístico y fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical, por personal autorizado.

Los fármacos disueltos en solución salina se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen constante de 10 mL/Kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, ya que éste es el tiempo en que se produjo el efecto máximo de cada droga, el que fue determinado previamente. El grupo control, tratado con solución salina, fue realizado en forma simultánea con cada grupo de animales experimentales para cada fármaco en estudio.

## 6.1 Test de las Contorsiones

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método algiesiométrico agudo del writhing test o test de las contorsiones (5), en el que se utilizó un estímulo químico irritativo, que correspondió a la inyección i.p. de 10 mL/Kg de una solución de ácido acético al 0,6%, la cual produjo un dolor visceral que fue medido contando el número de contorsiones que presentó el animal por un período de 5 minutos, a contar de los 5 minutos después de la inyección. Se entiende por contorsión la contracción de la musculatura abdominal junto con la elongación de las extremidades posteriores. Los resultados se expresaron como porcentaje de antinocicepción ( % AN) de acuerdo con la siguiente expresión:

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

donde:

WE = número de contorsiones de los animales inyectados con droga,

WC = es el número de contorsiones en los animales inyectados con salino o con glucosa.



Figura 9: Contorsión en un ratón

## 6.2 Estudio de la analgesia

Para el estudio del efecto analgésico de meloxicam y de ibuprofeno en el test de las contorsiones abdominales se construyeron curvas dosis-respuesta administrando por vía i.p. a un mínimo de 6 animales por cada dosis, meloxicam (1-3-10 y 30 mg/Kg) e ibuprofeno (10-30-100 y 300 mg/Kg), 30 minutos antes del ensayo algésiométrico. A partir de estas curvas dosis-respuesta se calcularon las dosis efectivas que se utilizaron en la evaluación de las interacciones. Los animales controles fueron inyectados con solución salina al 0,9% y la evaluación fue idéntica a la de los animales tratados.

### 6.3 Evaluación de las Interacciones

Para la evaluación de las interacciones, se calculó, a partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta de los AINEs, la dosis que produce un 25 o un 50% del efecto máximo (DE 25 o DE 50), mediante análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos. La interacción entre los fármacos utilizados, se evaluó llevando a cabo el análisis isobolográfico para las diferentes combinaciones, como fue descrito por Tallarida et al., modificado por el laboratorio (5). Las interacciones entre las diferentes drogas se realizó coadministrando i.p. 1/2 , 1/4, 1/8, 1/16 de las DE 25 y 50 de meloxicam y de ibuprofeno, en proporciones de 1:1, 1:3 y 3:1, de las correspondientes DEs. Para cada mezcla de drogas, la DE 25 o 50 fue determinada por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente a la actividad teórica de la DE 25 o 50, obtenida de la siguiente fórmula:

$$\text{DE}_{25/50} \text{ aditividad teórica} = \text{DE}_{25/50} \text{ droga} / (\text{P1} + \text{R} \times \text{P2})$$

Donde R, es la relación de potencia entre las drogas meloxicam e ibuprofeno administradas aisladamente, P1 es la proporción de meloxicam en la mezcla, y P2 es la proporción de ibuprofeno en la mezcla.

Así obtenidas las DE25 o 50 experimentales se graficó un sistema de coordenadas cartesianas (isoblograma) que fue construido conectando las correspondientes DE de meloxicam en la abscisa con la DE de ibuprofeno en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad. La región del gráfico donde se ubicó el valor experimental en relación al valor teórico determinó el tipo de interacción. Cuando el valor se ubicó bajo la línea de aditividad y fue estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción resultó de tipo sinérgica o supraaditiva (el efecto de la combinación de las drogas fue mayor y estadísticamente diferente que el efecto teórico calculado para la combinación con las mismas proporciones); cuando la combinación de las drogas dio como resultado una DE experimental que no fue estadísticamente diferente a la DE calculada en forma teórica, se determinó que la interacción fue de simple aditividad, lo que significa que cada constituyente contribuyó con su propia potencia y la droga menos potente actúa como si fuera meramente una forma diluida de la otra. Por otro lado, si el valor experimental se ubicó sobre la línea de aditividad y fue estadísticamente diferente del teórico, la interacción resultó de tipo subaditiva o antagónica. Además, el programa computacional, calculó el índice de interacción ( I.I ) entre las drogas, a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{I.I.} = \text{DE 25/50 experimental} / \text{DE 25/50 teórica}$$

Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraditiva; si el resultado es igual a 1 la interacción es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (5).

#### **6.4 Análisis Estadístico**

Los resultados se expresaron como promedio con su correspondiente error estándar del promedio (EEM) o con sus límites de confianza al 95 % (LC 95 %). Los parámetros estadísticos relativos a los isobogramas se calcularon con un programa computacional del Laboratorio y la significación estadística se determinó por pruebas t de Student o por análisis de varianza (ANOVA), dependiendo de la naturaleza de los resultados a comparar, usando el primer test para comparaciones simples y el segundo para comparaciones múltiples. La significación se consideró en un 5 % ( $p < 0,05$ ).

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Grupo control writhing test:

La administración de 10 ml/kg de solución salina fisiológica vía i.p., 30 minutos antes del estímulo nociceptivo (ácido acético al 0.6 %), produjo  $19.80 \pm 0.30$  contorsiones, (n = 30)

### 7.2 Grupo tratado con AINEs:

- **meloxicam:** la administración de meloxicam, i.p., en el ensayo algosimétrico de las contorsiones abdominales, produjo una actividad antinociceptiva dosis-dependiente. Al deducir la DE50 de este AINE resultó ser de  $6,5 \pm 0,8$  mg/kg, y la DE25 de  $1,28 \pm 0,16$  mg/kg.
- **ibuprofeno:** al administrar ibuprofeno por vía i.p., induce una respuesta antinociceptiva de naturaleza dosis-dependiente, en el test de las contorsiones. Al calcular la DE50 de este AINE resultó ser de  $53,3 \pm 5,7$  mg/kg, y la DE25 de  $23,5 \pm 3,9$  mg/kg, respectivamente.

### 7.3 Paralelismo de las curvas dosis-respuesta de los AINEs

Al analizar las curvas dosis-respuesta de la actividad antinociceptiva, obtenidas con meloxicam o con ibuprofeno, se encontró que ellas no eran estadísticamente paralelas, como se observa en la figura 10.

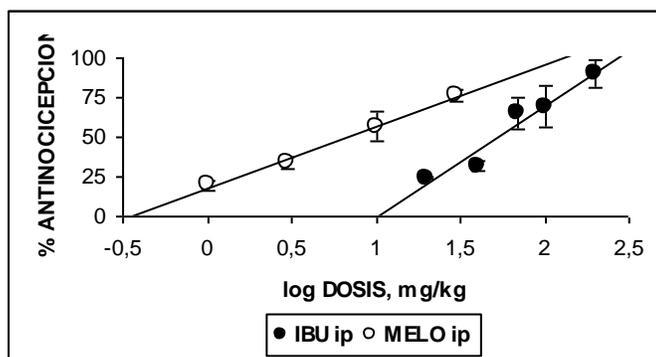


Figura 10. Curvas dosis respuesta de meloxicam y de ibuprofeno en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de al menos 6 animales.

### 7.4 Análisis isoblográfico

El estudio de la interacción analgésica de las DE25 y DE50 entre meloxicam e ibuprofeno administrados por vía i.p. en proporciones fijas de 1:1, 1:3, 3:1 respectivamente, se realizó mediante el análisis isoblográfico.

#### 7.4.1 Los resultados al usarse DE50 son:

➤ meloxicam / ibuprofeno ( 1 : 1 )

Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza sinérgica o supraaditiva. Por otra parte, el índice de interacción entre meloxicam e ibuprofeno resultó ser de 0.434, que corresponde a un índice de interacción sinérgica. (Figura 11)

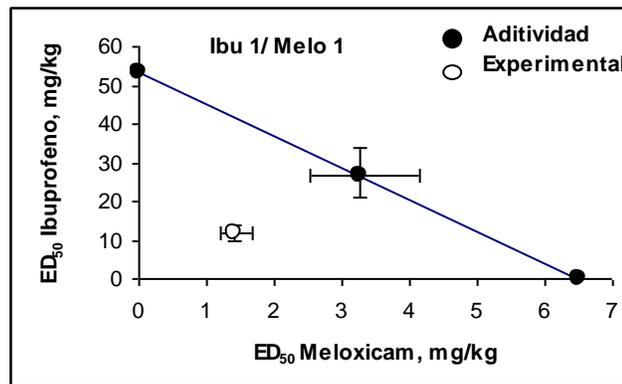


Figura 11. Isobolograma de la interacción meloxicam/ibuprofeno, administrados por vía i.p.; en el writhing test. Cada punto es el promedio  $\pm$  el correspondiente LC al 95 %.

➤ **meloxicam / ibuprofeno ( 1 : 3 )**

Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza subaditiva. Por otra parte, el índice de interacción entre meloxicam e ibuprofeno resultó ser de 1,517, que corresponde a un índice de interacción subaditiva. (Figura 12).

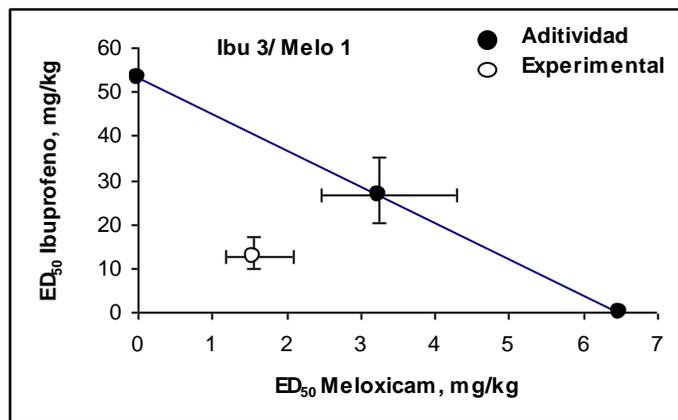


Figura 12. Isobolograma de la interacción meloxicam/ibuprofeno, administrados por vía i.p.; en el writhing test. Cada punto es el promedio  $\pm$  el correspondiente LC al 95 %.

➤ **meloxicam / ibuprofeno ( 3 : 1 )**

Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza sinérgica o supraaditiva. Por otra parte, el índice de interacción entre meloxicam e ibuprofeno resultó ser de 0.478, que corresponde a un índice de interacción sinérgica. (Figura 13)

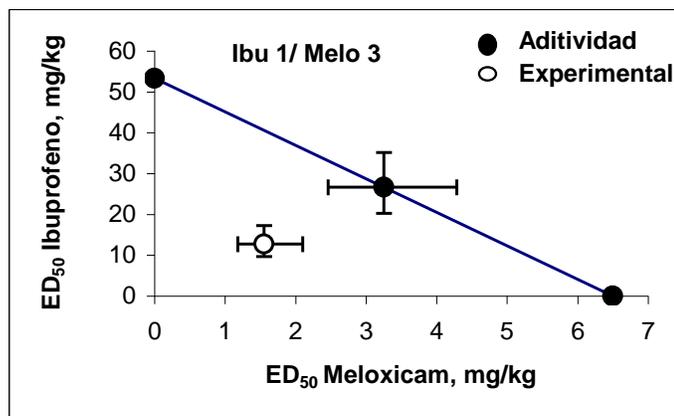


Figura 13. Isobolograma de la interacción meloxicam/ibuprofeno, administrados por vía i.p.; en el writhing test. Cada punto es el promedio  $\pm$  el correspondiente LC al 95 %.

#### 7.4.2 Los resultados cuando se usó la DE25 fueron los siguientes:

➤ meloxicam / ibuprofeno ( 1 : 1 )

Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza sinérgica o supraaditiva. Por otra parte, el índice de interacción entre meloxicam e ibuprofeno resultó ser de 0.204, que corresponde a un índice de interacción sinérgica.(Figura 14)

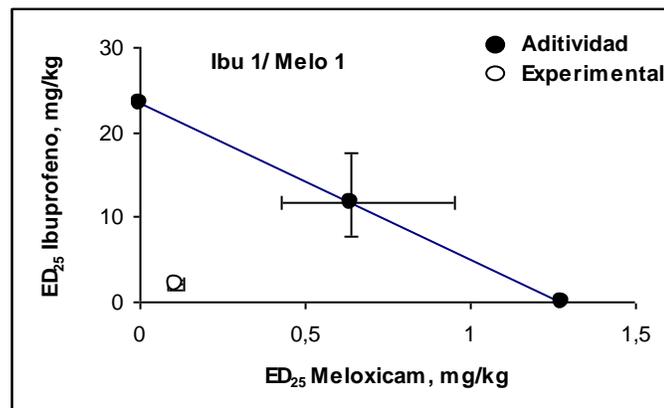


Figura 14. Isobolograma de la interacción meloxicam/ibuprofeno, administrados por vía i.p.; en el writhing test. Cada punto es el promedio  $\pm$  el correspondiente LC al 95 %.

➤ **meloxicam / ibuprofeno ( 1 : 3 )**

Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza aditiva. Por otra parte, el índice de interacción entre meloxicam e ibuprofeno resultó ser de 0,563, que corresponde a un índice de interacción aditiva.(Figura 15)

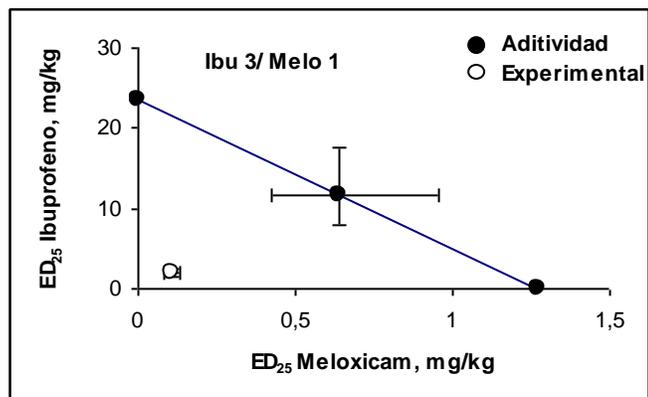


Figura 15. Isoblograma de la interacción meloxicam/ibuprofeno, administrados por vía i.p.; en el writhing test. Cada punto es el promedio  $\pm$  el correspondiente LC al 95 %.

➤ **meloxicam / ibuprofeno ( 3 : 1 )**

Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza sinérgica o supraaditiva. Por otra parte, el índice de interacción entre meloxicam e ibuprofeno resultó ser de 0.171, que corresponde a un índice de interacción supraditivo (Figura 16).

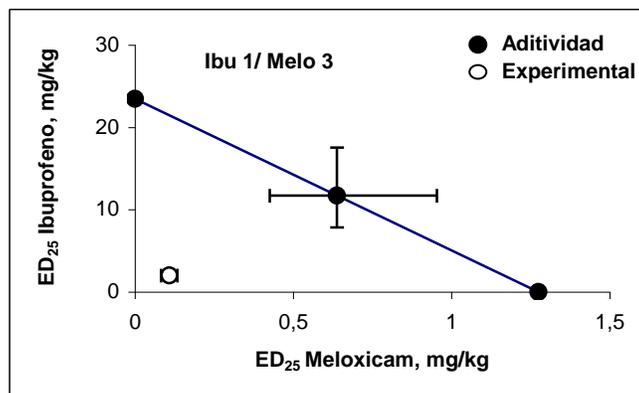


Figura 16. Isobolograma de la interacción meloxicam/ibuprofeno, administrados por vía i.p.; en el writhing test. Cada punto es el promedio  $\pm$  el correspondiente LC al 95 %.

## 8. DISCUSIÓN

El presente trabajo demostró que tanto meloxicam como ibuprofeno inducen una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, con diferente eficacia, ya que el meloxicam resultó ser entre 8 a 18 veces más eficaz que el ibuprofeno dependiendo de la dosis usada: DE50 y DE25 respectivamente. Por otro lado la falta de paralelismo entre las curvas dosis-respuesta antinociceptivas de meloxicam y de ibuprofeno, indica la presencia de distintos sitios receptores o mecanismos neuromoduladores para la acción del meloxicam y del ibuprofeno.

La interacción analgésica supraaditiva o sinérgica obtenida por la coadministración de distintas combinaciones en proporción de sus DE25 o bien de sus DE50, de meloxicam e ibuprofeno, concuerda con la teoría general de interacción de drogas, que establece que al combinar 2 fármacos con mecanismos de acción diferente, es posible obtener sinergia. A pesar de los múltiples ejemplos de sinergia que existen en Farmacología, en la actualidad no hay una explicación concordada para este fenómeno. Así, una de ellas sugiere que él puede residir en la existencia de mecanismos complementarios, tanto a nivel farmacocinético, farmacodinámico, o a una combinación de ellos.

A nivel farmacocinético, la sinergia puede deberse a un aumento de la concentración local en el sitio receptor, producido por acción de meloxicam

sobre ibuprofeno o vice-versa, ya que cada fármaco posee un lugar de acción distinto. También se puede deber a una disminución de la inactivación del efecto analgésico (1). En el caso del ibuprofeno, se explica su acción al inhibir la actividad de COX-1 y COX-2, y en el caso del meloxicam al poseer 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 (37).

En el caso de explicarse la sinergia por una interacción farmacodinámica, se sugiere que la activación de un pool común de segundos mensajeros generados por meloxicam y/o ibuprofeno, podrían promover un efecto cooperativo, que se traduciría en una acción multiplicativa en su efecto final y también debido a que inhiben con distintas velocidades isoformas diferentes de las enzimas ciclooxigenasas, logrando una mayor analgesia que la que demostró cada fármaco por sí solo (1).

Por otra parte, los efectos sinérgicos podrían ser explicados por interacciones funcionales resultantes de la acción de meloxicam y/o ibuprofeno en sitios anatómicos separados, ya sea a nivel pre o post sináptico, que actuarían en forma independientemente o conjuntamente, incrementando así la inhibición de la nocicepción (38).

Pero cabe hacer notar, que en aquellas combinaciones en que la proporción de ibuprofeno fue mayor en comparación con la de meloxicam, los resultados fueron distintos, obteniéndose en el caso de la DE25 para la combinación de meloxicam e ibuprofeno, en proporción 1:3 respectivamente, que la actividad antinociceptiva tuvo un efecto de simple aditividad, es decir, el efecto obtenido corresponde a la suma de los efectos que produce cada fármaco separadamente. Al usar las DE50 para la combinación de meloxicam e ibuprofeno, en relación 1:3 respectivamente, la interacción de la actividad antinociceptiva obtenida fue antagónica o subaditiva, es decir, el efecto obtenido fue menor que la suma de los efectos de cada fármaco por separado. Esto se podría deber a la eficacia relativa de cada AINE, como se expresa en la parte inicial de esta discusión. Esta explicación, no excluye la posibilidad teórica de que la actividad inhibitoria desigual de los AINEs, sobre COX-1 y COX-2, se expresen en forma individual y no en forma cooperativa, es decir que uno de ellos, por ejemplo ibuprofeno, induzca una actividad represora en la acción analgésica del meloxicam.

Actualmente disponemos de una gran variedad de analgésicos y antiinflamatorios muy eficaces, pero en general provocan reacciones adversas que hacen difícil ser administradas a largo plazo. El potencial farmacológico de este tipo de mezcla, como es el caso de meloxicam con ibuprofeno, es poder

llegar a desarrollar combinaciones de fármacos que necesiten menor dosificación de cada uno de ellos, lo que va acompañado de una disminución de los efectos tóxicos, mayor duración de la acción y una mayor eficacia en el tratamiento del dolor (1).

## 9. CONCLUSIONES

- El meloxicam produce una actividad antinociceptiva que es dosis dependiente al ser administrado por vía i.p. en el test de las contorsiones abdominales.
- El ibuprofeno produce una actividad antinociceptiva que es dosis dependiente al ser administrado por vía i.p. en el mismo ensayo.
- La coadministración, vía i.p., de meloxicam e ibuprofeno de sus DE50 en proporciones de 1:1 produce una interacción de tipo sinérgica.
- La administración combinada, vía i.p., de meloxicam e ibuprofeno de sus DE50 en proporciones de 1:3 produce una interacción de tipo subaditiva.
- La coadministración, vía i.p., de meloxicam e ibuprofeno de sus DE50 en proporciones de 3:1 produce una interacción de tipo sinérgica.
- La administración combinada, vía i.p., de meloxicam e ibuprofeno de sus DE25 en proporciones de 1:1 produce una interacción de tipo sinérgica.
- La coadministración, vía i.p., de meloxicam e ibuprofeno de sus DE25 en proporciones de 1:3 produce una interacción de tipo aditiva.
- La administración combinada, vía i.p., de meloxicam e ibuprofeno de sus DE25 en proporciones de 3:1 produce una interacción de tipo sinérgica.

## 10. RESUMEN

Varios fármacos son capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico como clínico. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son de los más usados en los diferentes tipos de dolor, ya sea agudo o crónico. Entre ellos se encuentra el meloxicam, inhibidor preferencial de COX-2 y el ibuprofeno, que ha sido clasificado como inhibidor preferencial de la COX-1. Usando el test de las contorsiones abdominales, ambos AINEs, indujeron una analgesia dosis-dependiente, demostrando una mayor eficacia el meloxicam. En el análisis isobolográfico, la coadministración de meloxicam con ibuprofeno, en razón 1:1 y 3:1 respectivamente, induce sinergia, indistintamente si se usa la DE25 o la DE50. Sin embargo, cuando se incrementa la razón a favor del ibuprofeno, sea con la DE25 o con la DE50, se obtiene aditividad o subaditividad, respectivamente. Los resultados sinérgicos obtenidos en el presente trabajo concuerdan con la teoría general de interacción de drogas, sin embargo los hallazgos de aditividad o subaditividad, merecen un estudio especial. Por otra parte, la interacción en proporción 1:1, puede ser de interés para el tratamiento farmacológico del dolor, por disminuir las dosis a ser administrada, con un incremento significativo de la eficacia y similar disminución de los efectos adversos.

## 11. SUGERENCIAS

A partir de los resultados del presente trabajo, se puede sugerir estudiar la interacción analgésica de las DE25 y DE50 entre meloxicam e ibuprofeno con similares combinaciones (1:1, 1:3, y 3:1), pero con otros modelos algesiométricos, como ser:

- Ensayo del movimiento de la cola.
- Ensayo de la formalina administrada en la pata del animal.
- Ensayo de la formalina orofacial.
- Ensayo en algún tipo de dolor neuropático, como por ejemplo, de la sección del nervio ciático.
- Ensayo de la administración de algún agente que induce dolor crónico neuromuscular, por ejemplo, CFA, que es una emulsión de micobacterio tuberculosos atenuados, etc.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- (1) BONICA JJ. "Definitions and taxonomy of pain". En Bonica JJ. The management of pain. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger: 18-27. 1990.
- (2) MERSKEY H. AND BOGDUK. "Classification of Chronic Pain". Segunda Edición, impreso por IASP. 50-60.1994.
- (3) DAVID JULIUS and ALLAN I.BASBAUM ."Toward Better Pain".Scientific American,Inc. pag.60-67. June.2006.
- (4) TING-CHAO, C. "Theoretical Basis, Experimental Design,andComputerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies". Pharmacol Rev 58:621–681.2006.
- (5) TALLARIDA R.J., "In drug synergism and dose effect analysis". Chapman & Hall CRC, New York, 60-73.2000.
- (6) MARKENSON JA, "Mechanisms of chronic pain". Am J Med, 101 (suppl 1A): 6s-18s. 1996.
- (7) HILL RG, "Molecular basis for the perception pain". Neuroscientist; 7(4): 282-92. 2001.
- (8) MACIEWICZ R., MARTIN JB. "Pain: pathophysiology and management". Root RK Principles of Internal Medicine. 12thedition. McGraw-Hill, New York,507-598.1991.

- (9) KLUEBER K M. "Neuroanatomy for the dentist in the twenty-first century". J Dent Educ.;67(3):366-9. Mar 2003.
- (10) SCHNITZLER A, PLONER M. "Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception". J Clin Neurophysiol.;17(6):592-603. Nov.2000.
- (11) BROMM B, LORENZ J." Neurophysiological evaluation of pain". Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 107(4):227-53. Oct. 1998 .
- (12) MOLLACE V, MUSCOLI C., MASINI E, CUZZOCREA S., SALVEMINI D. "Modulation of Prostaglandin Biosynthesis by Nitric Oxide and Nitric Oxide Donors". Pharmacol. Rev.57:217-252.2005.
- (13) SOUSA AM., PRADO WA. "The dual effect of a nitric oxide donor in nociception". Brain Research 897:9-19. 2001.
- (14) LONGO VG. "Past and future of neuropsychopharmacology". Ann I st Super Sanita.;26(1):5-10. 1990.
- (15) MCHUGH JM, MCHUGH WB. "Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications". AACN Clin Issues.;11(2):168-78. May. 2000.
- (16) GOUERLAY GK. "Advances in opioid Pharmacology". Support Care Cancer. 13;153-159.2005.
- (17) WALDHOER M, BARTLETT SE, WHISTLER JL. "Opioid Receptors". Annu. Rev. Biochem.73:953-90.2004.

- (18) MICHAEL-TITUS, A., BOUSSELMAME, R., COSTENTIN, J. " Stimulation of dopamine D2 receptors induces an analgesia involving an opioidergic but nonenkephalinergic link ". Eur.J.Pharmacol. 187,201-207.1990.
- (19) SCHOEMAKER, H., CLAUSTRE, Y. "Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity". J.Pharmacol. Exp.Ther.280,83-97.1997.
- (20) Grant, S., and Fitton, A. "Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia". Drugs; 48: 253-273.1994.
- (21) PERL ER. "Causalgia,pathological pain, and adrenergic receptors". Department of cell and molecular physiology, University of North Carolina. Vol. 3, 231-248.1999.
- (22) YAKSH TL. "Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing",J.Pharmacol.;109-115.2001.
- (23) MULLER W, STRATZ T. "5-HT3-receptor-antagonists in therapy of rheumatic diseases". Z. Rheumatol.; 62:39-41.2003.
- (24) FARBER L, STRATZ TH, LAUTENSCHLAGER J. GERMAN F "Shortterm treatment of primary Fibromyalgia with the 5-HT3-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients".Int. J.Clin.Pharmacol.Res.,21:1-13.2001.

- (25) HARTVIG P., GILLBERG P.G., GORDH T. "Cholinergic mechanisms in pain and analgesia". Trends Pharmacol. Sci. 75-79.1989.
- (26) MIRANDA, H.F., SIERRALTA, F., PINARDI, G. "Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs". Br.J.Pharmacol.;135,1591-1597.2002.
- (27) FLOWER R. "Studies on the mechanism of action of anti-inflammatory drugs". A paper in honour of John Vane. Thromb Res. 110:259-63, 2003.
- (28) FAULER J. "Undesired effects of NSAIDS and coxibs". MMW Forttschr Med. 4; 147 (31-32):31-5. Aug 2005.
- (29) MC CARTHY DM. "Comparative Toxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs". Am J Med; 107 (6A): 375-475.1999.
- (30) DÉNES BUDAI, "Neurotransmitters and receptors in the dorsal". Acta Biológica Szegediensis., 44(1-4):21-38, 2000.
- (31) SIMMONS D.L., BOTTING R.M., HLA T." Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition". Pharmacol. Rev., 56: 387-437, 2004.
- (32) 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; 37: 946 –51. 1998.

- (33) 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 internacional study safety assessment. Br. J. Rheumatol, 37: 937- 945, 1998.
- (34) EVANS, A.M., "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S (+)-ibuprofen". J. Clin. Pharmacol. 36:12 Suppl 7S-15S. Dec.1996.
- (35) HALPERN, S.M., FITZPATRICK, R., VOLANS, G.N., "Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose". Adverse Drug React. Toxicol. Rev. summer 12:2 107-28. 1993.
- (36) WARD, J.R., "Update on ibuprofen for rheumatoid arthritis". Am. J. Med. 13 77:1A 3-9. Jul .1984 .
- (37) WARNER T.D., MITCHELL J.A. "Cyclooxygenases: new form, new inhibitors, and lesson from the clinics". Faseb J, 18: 790-804, 2004.
- (38) MIRANDA, H.F., LEMUS, I., PINARDI, G. "Effect of the inhibition of serotonin byosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs". G. Brain Res. Bull, 61:417-425. 2003.

