

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

**“MODULACION SEROTONERGICA DE INHIBIDORES DE COX-1 Y COX-2 EN  
DOLOR AGUDO EXPERIMENTAL”**

**David Franco Del Pino**

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

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

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

**Santiago - Chile  
2006**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a todos aquellos que estuvieron junto a mí durante todos estos años entregándome su cariño, comprensión y apoyo en todo momento, en especial a mis padres, esposa e hijos. Nada me hace más feliz que poder darles esta alegría. Muchas gracias por todo. Los quiero mucho.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A mis padres Raúl y Oggla; y hermanos Felipe, Cristóbal, Raúl y Benjamín por todo su cariño y apoyo incondicional.
- A mi esposa Betzi; y mis hijos Martín y Agustín (recién nacido), por su amor y por ser un pilar fundamental en mi vida.
- A mis suegros Iván y Bertita (Q.E.P.D); y cuñados Dino, Paulinho y Alex que desde la distancia me entregaron su total afecto y ayuda.
- A mis abuelos Julio y Elsa, Raúl y Ofelia por todo su afecto, consejos y sabiduría.
- A mis tíos y primos por su amparo y cariño, en especial a mi tía Tatiana y primo Oscar que me acogieron y acompañaron en todo momento durante mi paso por la universidad.
- A mis amigos que me acompañaron durante estos años, especialmente a Antonio y Pamela, gracias por su amistad y apreciable ayuda.
- A los doctores Hugo Miranda y Gianni Pinardi, por su tiempo, dedicación y sabiduría.
- A los señores J. López y A. Correa por su amabilidad y experta ayuda técnica.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
MARCO TEORICO.....	4
DOLOR.....	4
• <i>Definición de dolor</i> .....	4
• <i>Características del dolor</i> .....	4
• <i>Clasificación del dolor</i> .....	5
• <i>Fisiología del dolor</i> .....	6
• <i>Neuroanatomía del dolor</i> .....	7
TRATAMIENTO DEL DOLOR.....	12
• <i>Analgésicos –antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)</i> .....	12
• <i>Clasificación de los AINEs</i> .....	13
• <i>Mecanismos de acción de los AINEs</i> .....	14
• <i>Efectos terapéuticos de los AINEs</i> .....	17
• <i>Reacciones adversas de los AINEs</i> .....	18
• <i>Interacciones farmacológicas de los AINEs</i> .....	20
MELOXICAM.....	21
KETOROLACO.....	26

TROPISETRON.....	29
HIPOTESIS.....	32
OBJETIVOS.....	33
MATERIAL Y METODO.....	34
• <i>Animales</i> .....	34
• <i>Test de las contorsiones</i> .....	35
• <i>Administración de drogas</i> .....	36
• <i>Análisis Isobolográfico</i> .....	37
• <i>Análisis estadístico</i> .....	40
RESULTADOS.....	41
• <i>Grupo control y grupo tratado con AINEs</i> .....	41
• <i>Paralelismo de las curvas dosis-respuesta AINEs</i> .....	42
• <i>Análisis Isobolográfico</i> .....	43
DISCUSION.....	45
CONCLUSIONES.....	48
SUGERENCIAS.....	49

**RESUMEN.....50**

**BIBLIOGRAFÍA.....52**

## INTRODUCCION

El hombre desde siempre ha tratado de evitar el dolor, manejarlo de alguna manera, para llegar finalmente a suprimirlo. En la gran mayoría de los casos, el dolor, esta considerado entre los síntomas más importantes que integran la estructura general de lo que consideramos como una enfermedad. Así también es común encontrar que las personas asocien la atención dental con el dolor, por ese motivo es que en nuestra profesión es muy importante el manejo adecuado de este tema.

Al buscar una definición de dolor, nos encontraremos con una gran gama de acepciones. En la actualidad existe consenso en definir el dolor como una experiencia sensorial y emocional, es decir, en la cual lo físico y lo psíquico están involucrados, implicando que es un fenómeno personal, privado, subjetivo y también en donde intervienen además factores socioculturales, biográficos y ambientales (1). Todo esto demuestra lo difícil que es definir en forma exacta esta sensación compleja, desagradable y multifactorial. La génesis de la experiencia dolorosa es la nocicepción, definida como la detección del daño o daño tisular potencial, realizado por las terminaciones nerviosas especializadas (nociceptores) que corresponden a un sistema sensorial periférico. Si el estímulo sensorial es lo suficientemente intenso,

aparece el dolor que corresponde a la percepción del ingreso de una noxa por el sistema nervioso, interviniendo la medula espinal y cerebro. Todos estos eventos finalmente determinan la aparición de expresiones sugerentes de dolor tales como son la postura, expresión facial, las quejas y la ingesta de analgésicos entre otros (1,2).

Es así como la investigación se ha centrado en los últimos años en desarrollar fármacos que supriman el dolor. Actualmente se dispone de una variedad de analgésicos con una potencia y eficacia suficiente para aliviar o eliminar cualquier tipo de dolor, el problema radica en que para conseguir una analgesia efectiva administrando un único fármaco, las dosis necesarias son, en general, muy elevadas por lo que pueden inducir efectos secundarios incompatibles con el bienestar y la seguridad del paciente. Para intentar disminuir este inconveniente, una estrategia utilizada frecuentemente en el tratamiento de casi todos los tipos de dolor, es la administración simultánea de dos o más analgésicos. El fundamento para administrar este tipo de asociaciones es que, si los fármacos analgésicos actúan en distintos lugares o mediante diferentes mecanismos de acción, utilizando en combinación dosis menores de cada uno de ellos, es posible conseguir una analgesia similar o incluso superior, y disminuir así los efectos indeseables. Cuando dos o más fármacos se administran simultáneamente pueden presentar una acción



independiente en cuyo caso sus efectos serán aditivos, por otro lado puede ocurrir que el efecto observado sea mayor que la suma de los efectos de los agentes individuales, llamado sinergia, o bien un efecto menor, denominado antagonismo y que demuestra que existe una interacción entre ambos fármacos (17,18)

En este estudio se analizará la modulación sobre receptores serotoninérgicos de dos AINEs, como son el meloxicam y ketorolaco en el tratamiento del dolor experimental agudo.

## MARCO TEORICO

### DOLOR

#### ***Definición de dolor***

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño existente o potencial, o descrita en término de ese daño”. En esta definición el término *potencial* indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, la permanencia de la noxa provocará un daño tisular efectivo (1). Esta definición aceptada universalmente considera que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva, sino que además incluye componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa.

#### ***Características del dolor***

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 inicio, localización, duración, frecuencia, intensidad, irradiación, carácter y factores asociados (1). En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, física, infecciosa, disfunción neurológica o psicógena.

### ***Clasificación del dolor***

Los criterios de clasificación son múltiples, sin embargo el criterio de clasificación más comúnmente utilizado se basa en tiempo de evolución del dolor.

- *Dolor agudo*: es un dolor intenso, punzante, rápido. Es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos, que aparece por una estimulación térmica, química o mecánica, y se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Su función es de protección biológica a nivel del tejido lesionado, porque indica que existe algún daño en éste. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve (1).
- *Dolor crónico*: es tipo de dolor urente o de quemazón lenta, sordo o profundo, pulsátil. A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión, se puede considerar como la enfermedad misma. Persiste al menos un mes después de la lesión causal, y puede perpetuarse por un período de tiempo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de ella. El dolor crónico suele ser refractario a variados tratamientos y está

asociado a numerosos síntomas psicológicos como depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento (1).

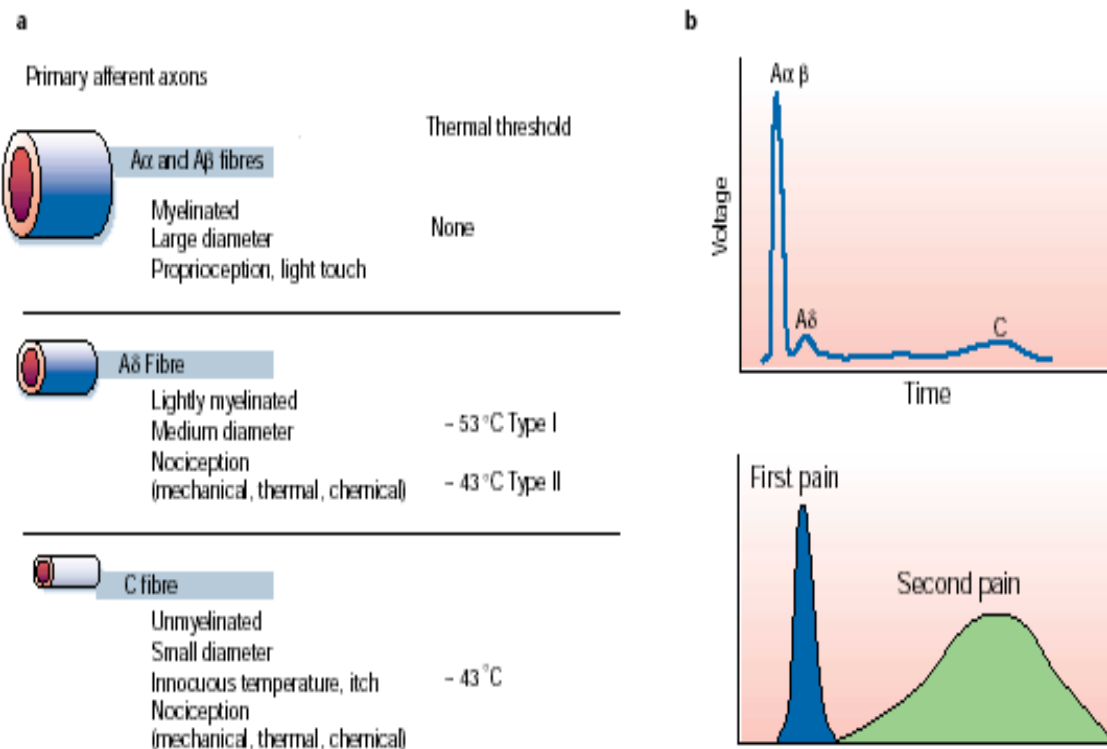
### ***Fisiología del dolor***

El dolor comienza con la activación de nociceptores por sustancias químicas llamadas sustancias algogénicas, tales como iones H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, serotonina, noradrenalina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, óxido nítrico y sustancia P entre otros, que se liberan por la acción de diferentes tipos de noxas. En la periferia los estímulos nociceptivos activan fibras sensoriales A $\delta$  y C, las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, glutamato, entre otros), que ejercen su acción sobre receptores específicos y provocan la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso. A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal (1,2,3,4).

### ***Neuroanatomía del dolor***

En la transmisión del dolor, participan una estructura periférica que actúa como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores como bulbo, diencefalo y corteza, y vías descendentes desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares, a la médula (5)

Las estructuras periféricas de las vías del dolor están constituidas por una neurona en T, neurona de primer orden o nociceptor la que se clasifica dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C. Las fibras A se subdividen a su vez en los subtipos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ . De todos estos tipos, solo los tipos A $\delta$  y C conducen los impulsos nociceptivos. Así, las fibras de tipo A $\delta$  son mielínicas y las fibras tipo C son amielínicas (ver figura 1). Las cuales están localizadas a través de la piel, peritoneo, pleura, periostio, hueso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascias y vísceras; su distribución y densidad varía dependiendo de la localización anatómica. Su función es transformar la energía térmica, química o mecánica de los estímulos nociceptivos en potenciales de acción capaces de migrar a lo largo de las aferencias primarias para llegar al sistema nervioso central (2,3,4,5,6,7).



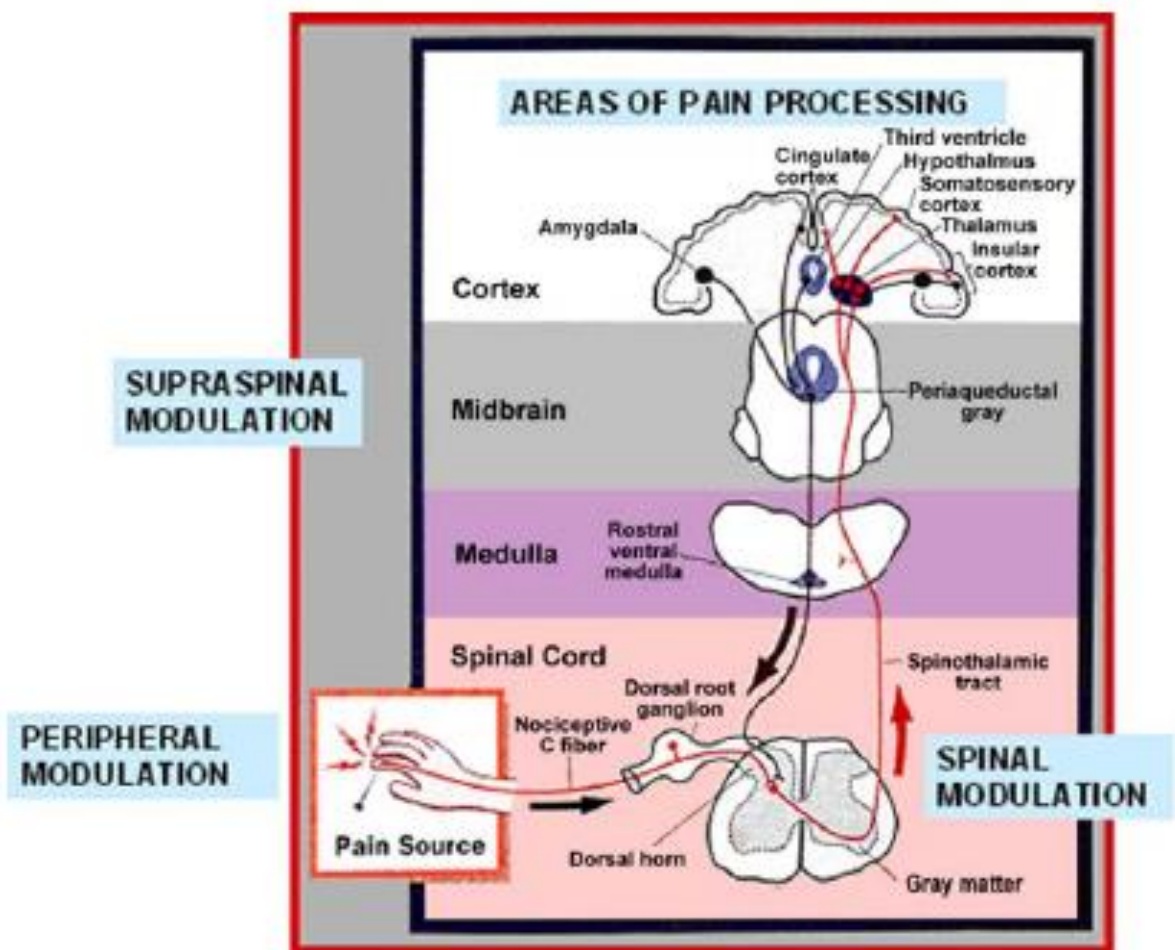
**Figura 1.** Diferentes nociceptores detectan diferentes tipos de dolor.

- a)** Nervios periféricos incluyen fibras de diámetro mediano A $\delta$  y gran diámetro como las fibras A $\alpha$  y  $\beta$  que son fibras aferentes mielínicas, además de las fibras aferentes amielínicas delgadas, las fibras C (3).
- b)** La velocidad de conducción está relacionada con el diámetro de la fibra. Las fibras A $\delta$  poseen una velocidad de 6-25 metros por segundo y dan cuenta del dolor rápido, en cambio las fibras C solo de 1 metro por segundo, informan del dolor lento luego de la injuria (3).

La activación de los nociceptores ocurre a través de la liberación de iones o sustancias endógenas desde la célula, los cuales actúan mediante la unión directa con receptores de membrana tales como los canales iónicos, o mediante la acción indirecta de segundos mensajeros. Entre los diferentes mediadores químicos capaces de lograr la activación de los nociceptores, se incluyen la sustancia P, bradiquinina, serotonina, histamina, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, prostaglandinas y leucotrienos, entre otros (1,3,10,11).

Las segundas neuronas cuyos somas se encuentran en el asta posterior de la médula espinal, pueden dar origen a una de las tres vías ascendentes del dolor, que en el hombre corresponden al haz neo-espinotalámico, haz paleo-espinotalámico y haz espino-reticulotalámico (ver figura 2) (1,5,9).

El haz neo-espinotalámico, como su nombre lo indica, es el de desarrollo filogenético más reciente; sus fibras sinaptan en los núcleos específicos del tálamo. Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o corteza parietal, en las áreas S<sub>I</sub> y S<sub>II</sub>; zona restringida de la corteza cerebral cuya función consiste en dar la ubicación topográfica del dolor (8).



**Figura 2.** Las fibras entran por el asta dorsal de la médula donde existe modulación a este nivel. La vía espinotalámica envía información a los centros moduladores suprasegmentarios. Las vías moduladoras descendentes, principalmente noradrenérgicos y serotoninérgicos (8)



El haz paleo-espinotalámico, se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo, para luego proyectarse a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, contribuyendo a la evaluación cualitativa del dolor (8).

El haz espino-reticulotalámico, está conformado por fibras que sinaptan con la formación reticular en diferentes partes: bulbo, protuberancia reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Luego se proyecta al tálamo en forma bilateral a los núcleos inespecíficos, difundiendo luego a la corteza inespecífica y distribuyéndose ampliamente en ella. Este haz, por sus abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular, es el que aporta el componente afectivo del dolor (8).

El conocimiento sobre la existencia de sistemas endógenos moduladores del dolor, proviene desde hace al menos tres décadas. Corresponden a vías descendentes originadas desde el tronco encefálico y constituyen uno de los principales mecanismos de control del dolor. Este sistema de modulación, comprende la sustancia gris periacueductal (SGP), la médula rostral ventromedial (MRV) y la médula espinal (8). Actualmente, se sabe que la analgesia inducida por este sistema, depende de una gran cantidad y variedad de receptores y neurotransmisores (1,3,8,10).

## TRATAMIENTO DEL DOLOR

En el arsenal terapéutico existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa. Es así, que en el tratamiento farmacológico del dolor, los fármacos más importantes que se usan para disminuir o evitar el dolor pueden dividirse en las siguientes categorías:

- *Anestésicos generales*
- *Anestésicos locales*
- *Analgésicos opioides*
- *Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)*

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

Los AINEs constituyen un variado grupo de moléculas que pertenecen a diferentes estructuras químicas, pero que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común, como son los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. La eficacia relativa de cada uno puede ser diferente para cada efecto; así pues un fármaco puede mostrar una mayor actividad antiinflamatoria y menos analgésica que otro y viceversa. De ahí que su utilización en una u otra indicación terapéutica dependerá de su grado de eficacia y de su toxicidad (12).

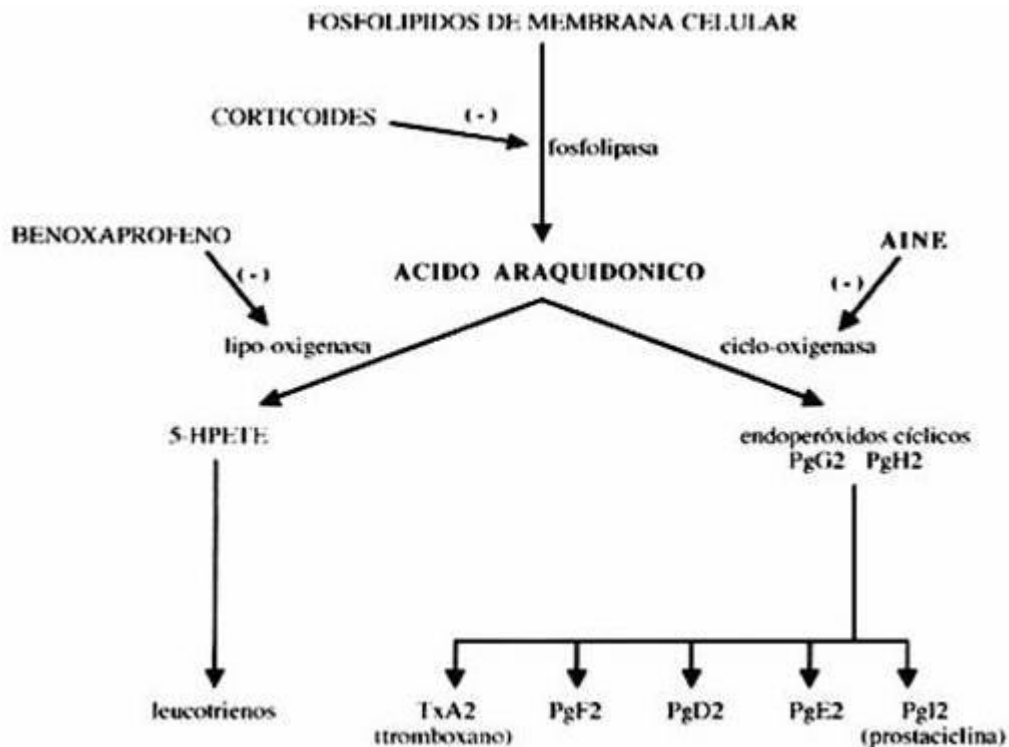
### **Clasificación de los AINEs**

Los AINEs comprenden los siguientes grupos farmacológicos según su grupo químico (12):

- *Salicilatos*: Aspirina.
- *Para-aminofenoles*: Paracetamol.
- *Derivados ácido indolacético*: Indometacina, sulindaco, diclofenaco.
- *Derivados pirazolónicos*: Fenilbutazona, dipirona.
- *Fenamatos*: Ácido mefenámico.
- *Derivados ácido pirrolacético*: Ketorolaco.
- *Derivados ácido propiónico*: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno.
- *Derivados benzotiacínicos*: Piroxicam, tenoxicam y meloxicam
- *Sulfonanilida*: Nimesulida.
- *Coxibs*: Rofecoxib, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib.

***Mecanismo de acción de los AINEs***

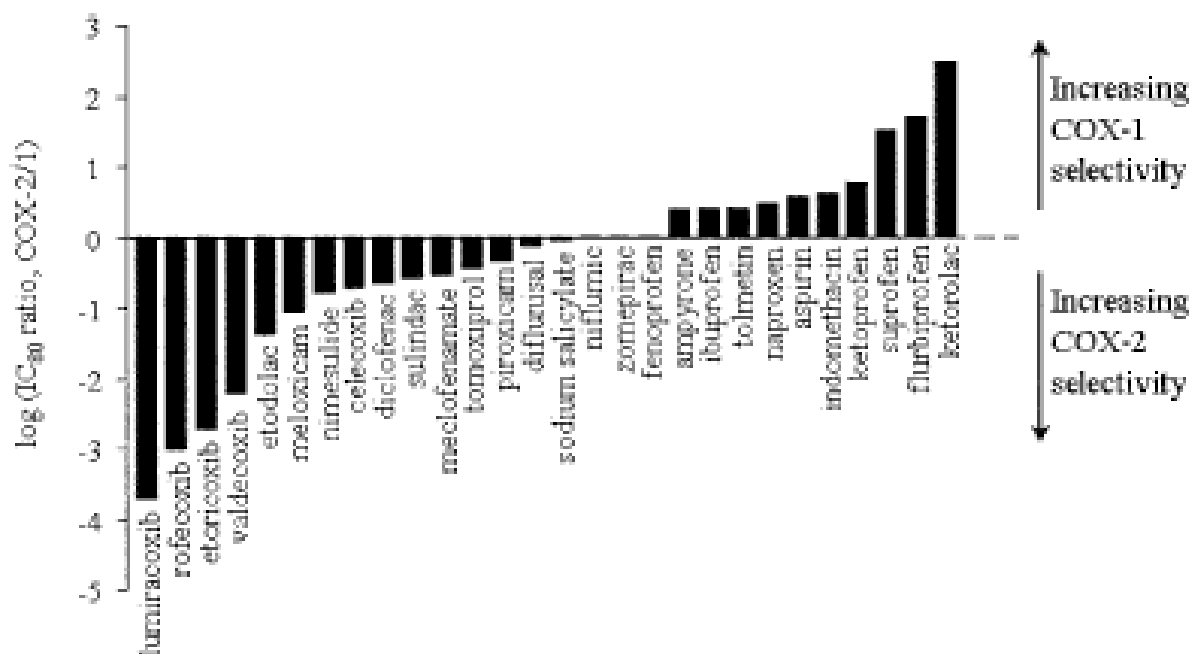
Los AINEs son agentes farmacológicos que interactúan con un grupo de sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico, uno de los fosfolípidos que integran las membranas celulares. Tras un estímulo lesivo, se produce la activación de la enzima fosfolipasa A2, que actúa sobre el ácido araquidónico y desencadena un conjunto de procesos bioquímicos que conllevan a la síntesis de un elevado número de metabolitos. Estos procesos se realizan, principalmente a través de dos enzimas, la ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa (LOX). Las enzimas ciclooxigenasas son responsables de la síntesis de las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano, y la enzima lipooxigenasa es la responsable de la síntesis de los leucotrienos (ver figura 3) (12,13,15).



**Figura 3.** Mecanismo de acción de los AINEs

Se conocen tres isoformas de COXs (COX-1, COX-2 y COX-3), la isoforma constitutiva COX-1 o ciclooxigenasa constitutiva, se encuentra en el estomago, intestino, riñon y plaquetas, y posee función de protección en los tejidos. La COX-2 es inducida durante la inflamación y tiende a facilitar la respuesta inflamatoria, se encuentra en células inflamatorias, riñon y tejido óseo. La COX-3 ha sido recientemente descubierta, es una variante de la COX-1. Los AINEs de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1. Los AINEs de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1 y COX-2. La inhibición de la COX-2 es la principal responsable de las

acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINEs y la inhibición de la COX-1, responde causando reacciones adversas como irritación gastrointestinal, disminución de la actividad plaquetaria, entre otras. La selectividad de los AINEs, se muestra en la figura 4 (12,13,16).



**Figura 4.** La selectividad relativa de los AINEs sobre las COX-1 y COX-2. Las proporciones fueron expresadas en logaritmo. El nivel cero (0) representa una actividad igual para COX-1 y COX-2. Los componentes que están sobre la línea son COX-1 selectivos y los que están bajo la línea son COX-2 selectivos (12).

En relación a COX-3, se cree hoy que su inhibición podría representar un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y posiblemente la fiebre (14).

### ***Efectos terapéuticos de los AINEs***

- *Acción antipirética:* efecto de disminuir la temperatura anormalmente elevada hasta un nivel normal, al inhibir la síntesis de PGE2.
- *Acción antiinflamatoria:* por la inhibición de las COXs , donde finalmente de inhibe la formación de prostaglandinas y tromboxano.
- *Acción analgésica:* es la eliminación del dolor, por el bloqueo de la vía ciclooxigenasa impidiendo la liberación de la prostaglandinas.
- *Acción antiagregante plaquetaria:* por bloqueo del tromboxano.
- *Efecto antitumorigenico:* que se manifiesta en la prevención del cáncer colorectal (12)

### ***Reacciones adversas de los AINEs***

A pesar de sus efectos beneficiosos, los AINEs poseen diversas reacciones adversas (RAM). Estas RAM son (12):

- *Gastrointestinales:* pacientes que consumen AINEs por tiempo prolongado, presentan alteraciones gastroduodenales, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias.
- *Renales:* a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio.
- *Hematológicas:* prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. 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:* todos los AINEs, con la excepción de paracetamol, inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, pudiendo provocar hemorragias.



- *Hipersensibilidad*: algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINEs.
- *Sistema nervioso central*: los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas.
- *Gineco-obstétrico*: los AINEs pueden prolongar el embarazo, por disminución de las contracciones, por bloqueo de la COX-1. También, la administración prolongada durante el tercer trimestre podría cerrar el ductus arteriosus e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo.

Con el desarrollo de AINEs selectivos para la COX-2, se ha logrado la disminución en gran parte de los efectos indeseables de estos fármacos, sobre todo los gastrointestinales, los cuales se asocian con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras (15).

### ***Interacciones farmacológicas de los AINEs***

El estudio de las posibles interacciones entre AINEs podría incrementar la eficacia de su efecto analgésico, disminuir las dosis y bajar a niveles mínimos sus posibles efectos indeseables. La interacción farmacológica entre drogas se puede considerar desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico, por esto cuando dos drogas se administran en forma conjunta, sus efectos pueden ser:

- *Aditivos*: corresponde a la suma de los efectos que producen cada una de ellas separadamente.
- *Subaditivo o antagónico*: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
- *Supraaditivo o sinérgico*: que es un efecto mayor que la suma de los efectos separados de cada droga.

Las drogas que produzcan sinergismo, presentan un futuro más promisorio en el tratamiento del dolor, sobre todo si a ello se agrega que normalmente el sinergismo va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversas (17,18)

## **MELOXICAM**

El meloxicam es un fármaco perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroidales, que corresponde a un moderno derivado enolcarboxamídico relacionado con los oxicanos, donde se incluye el piroxicam y tenoxicam (19). Desarrolla una potente actividad inhibitoria selectiva sobre la COX-2 tanto in vivo como in vitro en la cascada de las prostaglandinas (13). Este bloqueo selectivo y específico sobre la COX-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 esteroidales. Esto se debe a que el meloxicam parece no afectar la COX-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 modelos de estudio con perros y ratas asociado a dolor por inflamación, el

meloxicam ha demostrado producir analgesia. 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 (13). Otro estudio realizado demostró la eficacia y la tolerabilidad gastrointestinal del meloxicam utilizado por seis meses bajo prescripción médica. El resultado de 2530 pacientes que habían recibido meloxicam fue comparado con 1996 pacientes tratados con diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam o indometacina. Se reportaron escasos efectos adversos gastrointestinales en los pacientes tratados con meloxicam en comparación con los otros AINEs (1.8% versus 3.2%;  $p=0.003$ ), mientras que otros estudios demostraron que el meloxicam en dosis de 7.5, 15 o 22.5 mg era tan efectivo como otros AINEs utilizados en dosis establecidas por períodos de hasta 18 meses (13). En un estudio con 20.084 pacientes, se demostró, que el meloxicam era tan efectivo como el diclofenaco y el piroxicam (19). 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 (19, 20). 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 (19, 20).

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 (19, 20).

La tolerancia del fármaco es buena en la mayoría de los pacientes, sin embargo se puede presentar ocasionalmente, dispepsia, náuseas, vómitos, epigastralgias, constipación, flatulencia y diarrea. A nivel cutáneo puede presentarse prurito, exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad. También se puede presentar cefalea, taquicardia, edema, vértigo, acufenos, mareos y somnolencia. En raras oportunidades anemias, leucopenia, alteración transitoria de las enzimas hepáticas y de los parámetros renales y en la mayoría de los casos estas elevaciones han sido discretas y transitorias, y han remitido sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina. En 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. 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 (19, 20)

## KETOROLACO

El ketorolaco trometamina es un fármaco perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, que corresponde a un derivado del ácido acético, específicamente del ácido pirrolacético (21). Es un AINE en el que prevalecen sus efectos analgésicos con mínimas propiedades antiinflamatorias.. Su mecanismo de acción es similar al resto de los AINEs . En modelos animales, ketorolaco fue un gran analgésico antiinflamatorio en relación a otros AINEs. Por momentos, ketorolaco fue encontrado 50 veces más potente que naproxeno en modelos de analgesia pero solo 3 veces más potente en modelos de inflamación. Esta disociación entre analgesia y efecto antiinflamatorio la hace un fármaco atractivo como analgésico en el campo clínico. El ketorolaco puede ser combinado con opioides como parte de un régimen de analgesia balanceado. Por ejemplo en pacientes que requieren cirugía en cáncer mayor, ketorolaco reduce el uso de morfina total postoperatoria, a si como las nauseas, vómito y prurito comparado con morfina sola. Sin embargo, muchos clínicos citan que la combinación de ketorolaco con opioides puede potenciar las reacciones adversas del ketorolaco, especialmente en pacientes con factores de riesgo de alteraciones gástricas y sangramiento. De hecho la administración de ketorolaco antes de una cirugía esta contraindicado según la FDA (21). Estudios clínicos en pediatría indican que el uso de ketorolaco con opioides



produce un mejor efecto en el alivio del dolor y además reduce la incidencia de los efectos adversos de los opioides. La publicación de otros estudios sugiere que el efecto analgésico de ketorolaco aumenta a medida que la dosis aumenta. Sin embargo, el aumento de la dosis sobre 60 mg intramuscular de ketorolaco no aumenta su eficacia analgésica. La competencia está en el clínico en seleccionar una dosis de ketorolaco que evite el riesgo de sangramiento y alteraciones gástricas con una efectividad analgésica. Un estudio en adultos a los que se le realizaron a extracciones dentales se utilizó ketorolaco (dosis oral rango entre 2.5-200mg o dosis intramuscular rango de 5-90mg). Los niveles de dolor mejoraron a las 3,5, y 6 horas después de 200mg vía oral de ketorolaco, cuando fue comparado con 500mg de naproxeno (21).

En otro estudio, que incluyó un significativo número de paciente, mejoró el control del dolor después de pequeñas dosis de ketorolaco (12.5 mg vía oral) comparado con un placebo. Los pacientes del grupo que utilizó ketorolaco también tuvo pocos requerimientos de medicación de rescate. Finalmente, basado en estos estudios y otros mas, la dosis de ketorolaco fue establecida en 10 mg vía oral cada 6 horas y dosis sobre 30 mg intramuscular cada 6 horas. Aunque dosis de 90 mg intramuscular de ketorolaco fue significativamente más efectiva que dosis menores, aumentado el riesgo de

toxicidad gastrointestinal con múltiples dosis, esto fue una razón suficiente para recomendar su uso en dosis mas elevadas (21).

Las efectos adversos mas comunes son asociados a los AINEs son la irritación gástrica, nausea y alteración de la agregación plaquetaria. Pero se sabe que ketorolaco provocan severas en el tubo digestivo, por lo que no se debe utilizar por mas de 3 días y con control medico. En tratamientos mas prolongados se han descrito hemorragias gástricas graves, por lo que esta totalmente contraindicado su uso en pacientes que tengan úlceras pépticas y hemorragias gastrointestinales recientes. Además, fallo renal aguda han sido reportadas después de la administración de ketorolaco, pero esta toxicidad usualmente es reversible después de la suspensión del fármaco. Otras reacciones adversas que pueden estar presentes son la somnolencia, diarreas y cefaleas. Por lo tanto, las contraindicaciones de utilización de ketorolaco incluyen a pacientes con historia o riesgo de hemorragia gastrointestinal, riesgo o falla renal, compromiso de la homeostasis, hipersensibilidad a la aspirina u otros AINEs (21).

En resumen, el riesgo de reacciones adversas asociado con ketorolaco es alto y más clínicamente importante cuando es utilizado en altas dosis, en pacientes mayores, y por más de 5 días. Por lo que su uso debe ser cuidadoso y seleccionado para cada paciente, prescrito en la menor dosis necesaria para

el control del dolor y una duración de la terapia limitada a la menor cantidad de días posible.

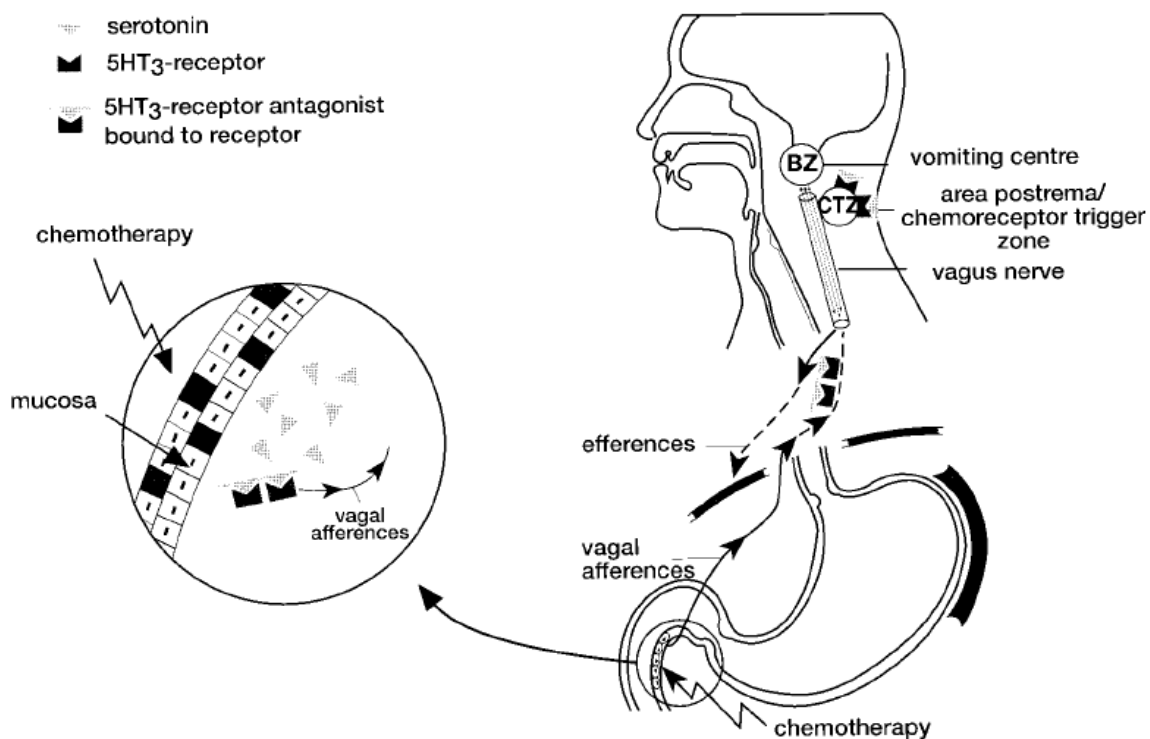
### **TROPISETRON**

Este fármaco corresponde a un antagonista selectivo de receptores de serotonina del subtipo 5HT-3, conocido comercialmente como Navoban ® . Su estructura es derivada de anillos de Indol junto al Dolasetron (22).

Los receptores 5HT-3 están presentes exclusivamente en neuronas del sistema nervioso central y periférico. En la periferia los receptores 5HT-3 han sido detectados en neuronas autónomas pre y post ganglionares y en neuronas sensoriales y del sistema nervioso entérico (mesenterio y plexo submucoso). Una alta densidad de receptores 5HT-3 han sido identificados en las siguientes partes del sistema nervioso central como área postrema, núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal del nervio vago, núcleo caudado, amígdala, hipocampo, corteza enteral. Los receptores 5HT-3 están concentrados en regiones que están involucradas, entre otras cosas, la integración del proceso de reflejo del vomito y de dolor (22).

Se conoce su uso principalmente en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia oncológica y las radiaciones. Debido a que en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia y radioterapia se produce un aumento en la liberación de serotonina de la mucosa intestinal y una

estimulación de receptores 5HT-3 en aferencias vagales. La liberación de serotonina sin embargo no es suficiente para inducir el vómito, pero esta probablemente acompañada por una liberación neuronal local de serotonina en la región del área postrema estimulando receptores 5HT-3 en la zona de gatillo quimireceptora. Así, la acción sinérgica de aferencias centrales y vagales gatilla el reflejo del vomito (ver figura 5). Al revés, el bloqueo de receptores 5HT-3 centrales y periféricos suprime la nausea y el vomito (22).



**Figura 5.** Estructura del receptor 5HT-3 (22).

El rol de receptores 5HT-3 en la proceso y percepción del dolor ha sido sujeto de intensas investigaciones, estudios recientes reportan relativamente que los antagonistas selectivos de receptores 5HT-3 pueden reducir el dolor agudo provocado por administración de 5HT. Es así como el tropisetron fue uno de los primeros antagonistas selectivos de receptores 5HT-3 utilizados en reumatología, y este demostró ser efectivo comparado con un placebo en reducir el dolor en pacientes con fibromialgia en un estudio doble ciego publicado por Faber et al (23). Se ha reportado que sobre un 50% de pacientes con fibromialgia respondieron con tropisetron en la disminución del dolor. También se ha estudiado su utilización en el tratamiento de tendinopatías y periartropatías. Al mismo tiempo han descrito un efecto positivo de tropisetron en trastornos del sueño, fatiga y rigidez matinal, que representan frecuentes problemas de esos pacientes (23).

Los antagonistas de receptores 5HT-3 son generalmente bien tolerados. Sin embargo, entre las más frecuentes reacciones adversas reportadas están la jaqueca, constipación, vértigo, fatiga, y alteraciones gastrointestinales tales como dolor y diarrea (24).

## **HIPOTESIS**

La administración de meloxicam o de ketorolaco produce actividad antinociceptiva que es modulada por el sistema serotoninérgico.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la actividad antinociceptiva de meloxicam y de ketorolaco en el ensayo experimental de dolor agudo tónico visceral denominado test de las contorsiones abdominales y el efecto, en su acción analgésica del sistema monoaminérgico como serotoninérgico.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal o sistémica de meloxicam o de ketorolaco y la naturaleza de la interacción de su combinación en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración intraperitoneal de ácido acético al 0.6% en ratones.
2. Caracterizar la naturaleza de la modulación serotoninérgica en la antinocicepción producida por la administración intraperitoneal de meloxicam o de ketorolaco y de sus combinaciones usando el mismo método algesiométrico.

## MATERIAL Y METODO

### ***Animales***

Se usaron ratones de la cepa CF/1 *Mus musculus* tanto machos como hembras, de 28 a 30 grs de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio (22-24°C) al menos dos horas antes de la experimentación. La cual se realizó de acuerdo a un protocolo (Nº 84 y 131) aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Cada animal recibió solo una dosis de la droga. Todas las observaciones durante el experimento fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y usando como control suero fisiológico. Un mínimo de 6 animales fueron usados para cada tratamiento. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.



**Figura 6.** Ratones de la cepa CF/1, *Mus musculus*



### ***Test de las contorsiones***

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método algésimétrico agudo del writhing test o test de las contorsiones, en el que se usa un estímulo químico irritativo. El estímulo nociceptivo, es la inyección i.p. de 10 ml/kg de una solución de ácido acético al 0.6 %. El dolor producido se mide contando el número de contorsiones que presenta el animal después de 5 minutos de la inyección y durante 5 minutos. Se entiende por contorsión la contracción de la musculatura abdominal junto con una elongación de las extremidades posteriores (25).



**Figura 7.** Contorsión abdominal típica con elongación de sus extremidades posteriores obtenida en el ensayo algésimétrico.

El ensayo algesiométrico fue realizado cuando se obtuvo el efecto máximo de cada droga. Los resultados se expresan como porcentaje de antinocicepción (% AN) de acuerdo con la siguiente expresión.

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

Donde:

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

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

### ***Administración de drogas***

Todas las drogas usadas fueron suministradas por el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y corresponden a meloxicam, ketorolaco y tropisetron. Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 10 ml/kg.



**Figura 8.** Administración de droga. (i.p)

### ***Análisis Isobolográfico***

Se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía (ip), al momento del efecto máximo de cada droga, con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis. Las dosis efectiva (DE50) corresponde a la cantidad de fármaco que producen un 50% del efecto máximo, se calculó mediante análisis de regresión lineal por cuadrado mínimos de las correspondientes curva dosis-respuesta. Las interacciones entre las diferentes drogas se efectuó administrando i.p. combinaciones de los analgésicos en proporciones fijas de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE50. La administración se efectuó en animales antes y después del pretratamiento de ellos con 1mg/Kg

i.p. de tropisetrón, antagonista selectivo de receptores de serotonina del subtipo 5HT-3, lo que permitió estudiar la participación del sistema serotoninérgico.

Los animales controles fueron inyectados i.p. con solución salina al 0.9% y el estudio de la actividad antinociceptiva fue idéntica a la de los animales tratados.

Para la evaluación de las interacciones se utilizó el análisis isoblográfico de Tallarida et al., modificado por el laboratorio (25), que corresponde a representaciones gráficas de dosis isoeffectivas, de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo y cual es su magnitud.

Para cada mezcla de drogas se determinó la DE50, la que fue comparada estadísticamente a la aditividad teórica de la DE50 obtenida por la siguiente fórmula.

$$DE50 \text{ aditividad teórica} = DE50 \text{ droga 1} / ( P1 + R \times P2 )$$

Donde:

R = es la relación de potencia entre ketorolaco y meloxicam, administradas separadamente

P1 = es la proporción de ketorolaco en la mezcla

P2 = es la proporción de meloxicam en la mezcla.

Así obtenidas las DE50 experimentales se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas (isoblograma) conectando la DE50 de ketorolaco de la abscisa con la DE50 de meloxicam en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad simple. La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el punto que representa el valor se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva; cuando se ubica próximo a la línea de aditividad y no es estadísticamente diferente a la DE50 calculada en forma teórica, la interacción tiene un efecto de simple aditividad. Por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica. Al mismo tiempo, se calcula el índice de interacción (I.I.), entre las drogas, a partir de la siguiente fórmula:

$$I.I = DE50 \text{ experimental} / DE50 \text{ teórico}$$

Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraditiva; si el resultado es igual a 1 es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (25).

### ***Análisis Estadístico***

El análisis estadístico de los datos obtenidos, se realizó computacionalmente, la significación estadística fue determinada por análisis de varianza y pruebas de t de Student y fue considerada a un nivel de 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

### ***Grupo control***

La administración de una solución fisiológica vía i.p., 30 minutos antes del estímulo nociceptivo (ácido acético al 0.6%), produjo  $18.17 \pm 1.33$  contorsiones (n = 30).

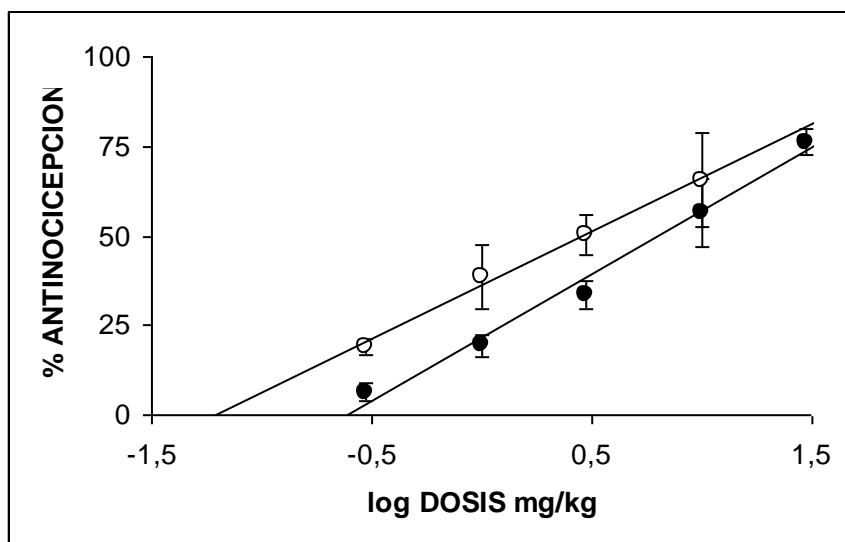
### ***Grupo tratado con AINEs***

*Ketorolaco*: la administración i.p. de ketorolaco, en el ensayo algesiométrico de las contorsiones abdominales, produjo una actividad antinoceptiva dosis-dependiente, cuya curva se muestra en la gráfico 1. Al deducir, a partir de esta curva dosis-respuesta, la ED<sub>50</sub> del ketorolaco resultó ser de  $2.89 \pm 0.23$  mg/kg.

*Meloxicam*: al administrar meloxicam por vía i.p., induce una respuesta antinoceptiva de naturaleza dosis-dependiente, en el mismo test, como se observa en el gráfico 1. Al deducir la DE<sub>50</sub> de este AINE resultó ser de  $6.50 \pm 0.54$  mg/kg.

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

Al analizar las curvas dosis-respuesta de la actividad antinociceptiva de ketorolaco y de meloxicam, se encontró que sus pendientes eran:  $29.95 \pm 1.74$  para ketorolaco y  $35.32 \pm 2.41$  para meloxicam, lo que indica que ambas curvas dosis-respuestas son estadísticamente paralelas, lo que es un indicador de que ambos AINEs están activando mecanismos comunes, como se observa en el gráfico 1.



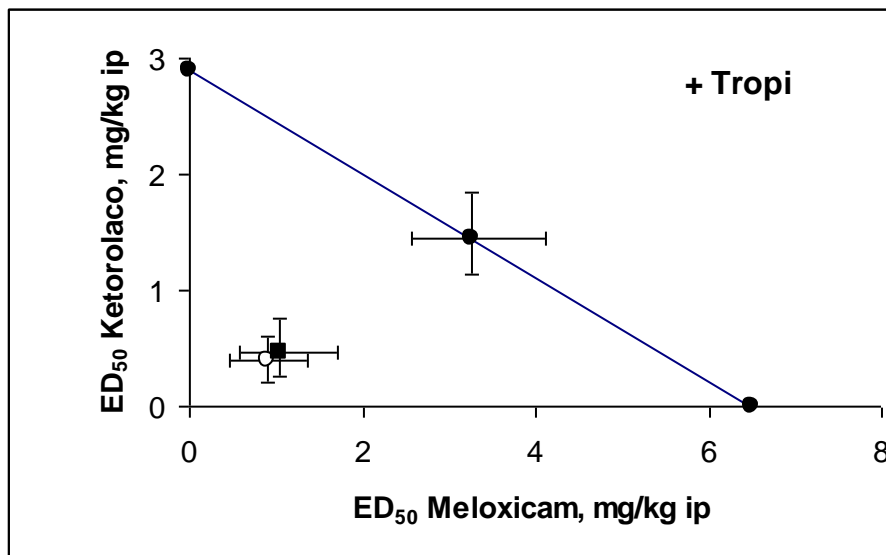
**Gráfico 1.** Curvas dosis-respuesta de ketorolaco (○) y de meloxicam (●) en el ensayo del writing test.



### ***Análisis Isobolográfico***

El estudio de la interacción analgésica entre ketorolaco y meloxicam fue realizado por análisis isobolográfico. Los resultados demostraron que dicha interacción es de naturaleza sinérgica o supraaditiva, con un índice de interacción de 0.274.

El pretratamiento de los animales con tropisetron (1 mg/kg i.p.), no modificó la naturaleza de la interacción, ya que la ubicación del punto que representa la ED50 de la mezcla ketorolaco / meloxicam no es significativamente diferente al que se obtiene sin la previa administración del antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub>. Además, el índice de interacción fue de 0.320 que no es significativamente diferente al índice obtenido sin pretratamiento con tropisetron. Resultados que se observan en el gráfico 2.



**Gráfico 2.** Isoblograma de la interacción analgésica entre ketorolaco y meloxicam, administrados por vía intraperitoneal, en el writing test. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, el (○) corresponde al punto experimental y el (■) al punto experimental obtenido después del pretratamiento con 1 mg/kg de tropisetron.

## DISCUSION

Esta investigación demuestra que la administración de ketorolaco y meloxicam por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva del tipo dosis-dependiente en el test de las contorsiones, resultados que concuerdan hallazgos previos, tanto en animales como en el hombre (21, 23, 25).

El paralelismo obtenido con las curvas dosis-respuesta es un indicador de que ambos AINEs están activando mecanismos comunes, que corresponde a la inhibición de COXs, siendo COX-1 para ketorolaco y COX-2 para meloxicam, hallazgo que concuerda con antecedentes previos relacionados con el mecanismo de acción de AINEs (1,12,13,16,19). Por otra parte, es posible que además activen vías comunes de transmisión nociceptiva, ya sea a nivel central y/o periférico, lo que sugeriría un efecto en un punto referencial común (2,3,8,9,12).

En relación a la mayor potencia analgésica relativa del ketorolaco en comparación al meloxicam podría estar relacionado con la actividad inhibitoria mayor de COX-1 que de COX-2, ya que se ha demostrado, como consecuencia de la inhibición diferencial de COXs, que el ketorolaco posee mayor potencia analgésica que antiinflamatoria (12,21).

La administración de la mezcla de ketorolaco y meloxicam por vía i.p., produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente de tipo sinérgico o supraaditiva, es decir, el efecto analgésico producido por la mezcla de estos dos fármacos es significativamente mayor que la suma de los efectos por separado de cada uno. La explicación a este fenómeno se puede deber a la posible existencia de mecanismos cooperativos complementarios, donde se suman la inhibición de COX-1 como de COX-2 respectivamente, aumentando así el efecto final.

La falta de efecto del antagonista selectivo de receptores de serotonina del subtipo 5HT-3 como el tropisetron, en la sinergia de ketorolaco y meloxicam indicaría que los mecanismos serotoninérgicos relacionados con la analgesia no son muy importantes en la analgesia de esta combinación. No obstante que la dosis usada (1 mg/kg) es la habitualmente utilizada en ensayos algesiométricos y antagonizan la actividad analgésica de 5-HT y congéneres.

Por último, independientemente del mecanismo de acción intrínseco de la sinergia de ketorolaco y meloxicam, podemos sugerir de los resultados de este estudio, que la administración de al menos dos fármacos analgésicos es una alternativa para el tratamiento del dolor. Además la búsqueda de combinaciones analgésicas, con efectos terapéuticos, que sean capaces de reducir la dosis de cada fármaco en particular, para disminuir la posibilidad de

reacciones adversas, es una nueva vía terapéutica para el manejo farmacológico de cuadros dolorosos tanto agudos como crónicos.

## CONCLUSIONES

- El ketorolaco y meloxicam administrados por vía intraperitoneal producen un efecto antinociceptivo dosis-dependiente, en el ensayo algesiométrico de las contorsiones abdominales.
- La administración por vía intraperitoneal de la combinación de ketorolaco y meloxicam produce una interacción sinérgica o supraaditiva.
- El ketorolaco posee una potencia analgésica relativa de 2,24 veces mayor en comparación al meloxicam.
- El pretratamiento de los animales con tropisetron, antagonista selectivo de receptores de serotonina del subtipo 5HT-3, no altera la interacción sinérgica de la mezcla ketorolaco / meloxicam por lo que se puede suponer una escasa modulación del sistema serotoninérgico.

## SUGERENCIAS

Del presente estudio se sugiere:

1. Evaluar el mecanismo de acción de la nocicepción sinérgica usando otros modelos algesiométricos, como por ejemplo: ensayo del tail-flick, de la formalina, dolor neuropático experimental, etc.
2. Evaluar la modulación del sistema serotoninérgico, con otras combinaciones de AINEs.
3. Estudio de otras combinaciones de ketorolaco con meloxicam, administrados por otras vías.

## RESUMEN

El dolor es la primera causa de consulta al odontólogo. Por esto que es de suma importancia saber tratarlo correctamente para poder brindar a nuestros pacientes una solución eficaz a su problema. En las últimas décadas se ha centrado el estudio del dolor en animales mediante el uso de métodos algesiométricos que permitan evaluar el efecto antinociceptivo de distintos fármacos analgésicos y sus combinaciones. Un grupo de éstos son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) los cuales son ampliamente utilizados en el dolor; sin embargo, su uso conlleva una serie de efectos adversos que limitan su uso. Para contrarrestarlos, se están desarrollando combinaciones de fármacos que permitan aumentar los efectos analgésicos y disminuir las reacciones adversas.

En este trabajo de investigación, se estudio la interacción analgésica de la coadministración de ketorolaco y meloxicam en el test de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético y la participación del sistema serotoninérgico en dicha interacción. Se usaron ratones de la cepa CF- 1, a los que se les administró vía intraperitoneal 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 de las DE50 de la combinación ketorolaco / meloxicam y por medio de análisis isoblográfico se determinó que la interacción, resultó ser sinérgica o supraaditiva. El



pretratamiento con tropisetron 1mg/kg (i.p.), antagonista selectivo de receptores de serotonina del subtipo 5HT-3, no modificó la naturaleza de la interacción, lo que pone en evidencia que la participación del sistema serotoninérgico a través de estos receptores no participa significativamente, en el mecanismo de acción de la combinación ketorolaco / meloxicam.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bonica J. J. Anatomic and physiology basics of nociception and pain. The management of pain 2<sup>ed</sup>. Pennsylvania, Lea & Febiger, 1990. 28-94.
2. Fürst S, Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. Brain Res. Bull. , 1999. 48 : 129-141.
3. Julius D., Basbaum A. Molecular Mechanisms of Nociception. Nature . ,2001. 413.
4. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of Pain. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 2000, 30: 703-28
5. Perena M.J., Perena M.F., Rodrigo-Royo M.D., Romera E., Neuroanatomía del dolor, Rev. Soc. Esp. Dolor, 2000. 7: 5-10.
6. Cadden SW, Orchardson R. The neural mechanisms of oral and facial pain. Dent Update. 2001. 28: 359-67.
7. Besson, J.M., Chaouch A. "Peripheral and espinal mechanisms of nocicepcion". Physiol Rev. 1987. 67:67-186.
8. Joyce A. DeLeo, Basic Science of Pain *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. 88:58-62
9. Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. Prog. in Pain Res. and Manag. IASP Press, Seattle, 2000.16: 371-386.

10. Sommer C. Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol. Neurobiol.* 2004. 30; 117-125.
11. Cashman JN. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia . *Drugs.* 1996; 52 Suppl 5: 13-23.
12. Warner T., Mitchel J. . Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. 2004. 18 : 790-804.
13. Simmons D.L., Botting R.M., Hla T., Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacol. Rev.*, 2004 56: 387-437.
14. Chandrasekharan N.V. et Al. COX-3 cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs ;cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. 99:13926-13931.
15. Vane J., Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax.* 2000. 55: 3-9.
16. Baek S J. , Wilson LC., Lee CH., Eling TE. Dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): inhibition of cyclooxygenase and induction of NSAID-activated gene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. 301:1126-1131.
17. Tallarida R J., Murray R.B., *Manual of pharmacologic calculation with Computers Programs* Springer-Verlag, New York, 1997.

18. Tallarida R. J., Porreca F., Cowan, A. A statistical análisis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci.* 1989. 45:947-961
19. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX -2) inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol* 1998. 37: 946 –51.
20. Hawkey C., Kahan A., Steinbrock K., et al., Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared with diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large-scale international study safety assessment. *Br. J. Rheumatol*, 1998 37: 937- 945.
21. Macario A., Lipman A. Ketorolac in the era of ciclo-oxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflamatory drugs: A systematic review of efficacy, side effects, and regulatory issues . *Pain Medicine* ; vol 2: numb 4, 2001. 336-351
22. Wolf H., Preclinical and clinical pharmacology of the 5HT-3 receptor antagonists. *Scand J Rheumatol* 2000. 29 Suppl 113: 37-45.
23. Riering K., Rewerts C., Analgesic effects of 5HT-3 receptor antagonists. *Scand J Rheumatol* 2004. 33: 19-23

24. Haus U., Spath M., Spectrum of use and tolerability of 5HT-3 receptor antagonists. *Scand J Rheumatol* 2004. 33: 12-18
25. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*. 2006. 121:22-8. 9.