

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

**MODULACIÓN MONOAMINÉRGICA DE LA INTERACCIÓN DE
KETOROLACO Y MELOXICAM EN DOLOR TÉRMICO EXPERIMENTAL**

Carmen Luz Rodríguez Noulibos

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

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

**TUTORES ASOCIADOS
Dr. Gianni Pinardi T.**

**Santiago – Chile
2006.**

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

**MODULACIÓN MONOAMINÉRGICA DE LA INTERACCIÓN DE
KETOROLACO Y MELOXICAM EN DOLOR TÉRMICO EXPERIMENTAL**

Carmen Luz Rodríguez Noulibos

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

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

**TUTORES ASOCIADOS
Dr. Gianni Pinardi T.**

**Santiago – Chile
2006.**

AGRADECIMIENTOS

- *A mi familia: mi madre Carmen E., mis hermanos Titán y Pancho, mis abuelos Elvira y Pedro por su comprensión, confianza, consejos y amor.*
- *A los doctores Hugo Miranda y Gianni Pinardi por su disponibilidad infinita y gran colaboración.*
- *A José López y Alejandro Correa por la entrega de toda su ayuda técnica, buen humor y amistad.*
- *Mis amigos, cada instante compartido ha sido único y memorable: las caminatas eternas, las conversaciones con o sin pizza, los momentos alegres y los no tanto, siempre contando con su apoyo, compañía y amistad.*

Para todos los que estuvieron ahí en ese momento preciso, siendo parte imprescindible de mi desarrollo personal y profesional, gracias.

ÍNDICE

Introducción	1
Aspectos teóricos	
Clasificación del dolor	1
Fisiopatología del dolor	3
Analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales (AINES)	7
Ketorolaco	15
Meloxicam	18
Prazosín	21
Tropisetron	23
Hipótesis	26
Objetivos	27
Materiales y métodos	28
Resultados	35
Discusión	39
Conclusiones	41
Resumen	42
Referencias bibliográficas	43

INTRODUCCIÓN

La International Association for the Study of Pain (IASP) define dolor como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociado a un daño tisular existente o potencial, o descrito en términos de dicho daño” [1]. Corresponde a un fenómeno complejo y variable, que puede ser influenciado por varios factores. Por esto el entendimiento de los procesos nerviosos responsables y los factores que puedan modificarlo, son indispensables para su efectivo manejo.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor se puede clasificar según variados criterios, según su duración [1]:

Dolor agudo es aquel dolor que toma el lapso de tiempo necesario para que los tejidos sanen, según John Bonica en 1953, generalmente en un mes. La IASP determina como tiempo de duración límite para un dolor agudo el de 3 meses. La persistencia de un estímulo nocivo, enfermedad o de ciertas condiciones fisiopatológicas puede conducir al establecimiento de un **dolor crónico**, el cual tiene una duración superior a tres meses. Las condiciones fisiopatológicas de los estados del dolor crónico originan hiperalgesia o alodinia. Este dolor se acompaña de gran compromiso psicológico que pueden

llevar a estados depresivos. El dolor también se ha clasificado según las características somatosensoriales como epicrítico y protopático. El **dolor epicrítico** es superficial, se localiza en forma precisa y bien delimitada, se describe como punzante, lacerante, lancinante, urente, opresivo, fulgurante o en ramalazo. El **dolor protopático** es difuso, no se localiza con exactitud y es descrito como un dolor sordo, puede ser referido, es decir, describir como en un lugar distante al sitio donde se genera [2,3].

El dolor puede ser somático, neuropático o psicógeno. El **somático** es producido por la activación de los receptores nociceptivos de la piel, músculos o articulaciones. Es sordo, continuo y bien localizado y responde bien a los analgésicos. El **visceral** está ocasionado por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras pélvicas, abdominales o torácicas. Es un dolor pobremente localizado, que se describe como profundo y opresivo, y puede ser referido a un área cutánea con la misma inervación. El **neuropático** es producido por lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia. El **psicógeno** ocurre en pacientes con problemas de ansiedad o depresión. El problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico [2,3].

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR.

La fisiopatología del dolor involucra interacciones complejas de estructuras periféricas y centrales diferentes, como se representa en la figura 1.

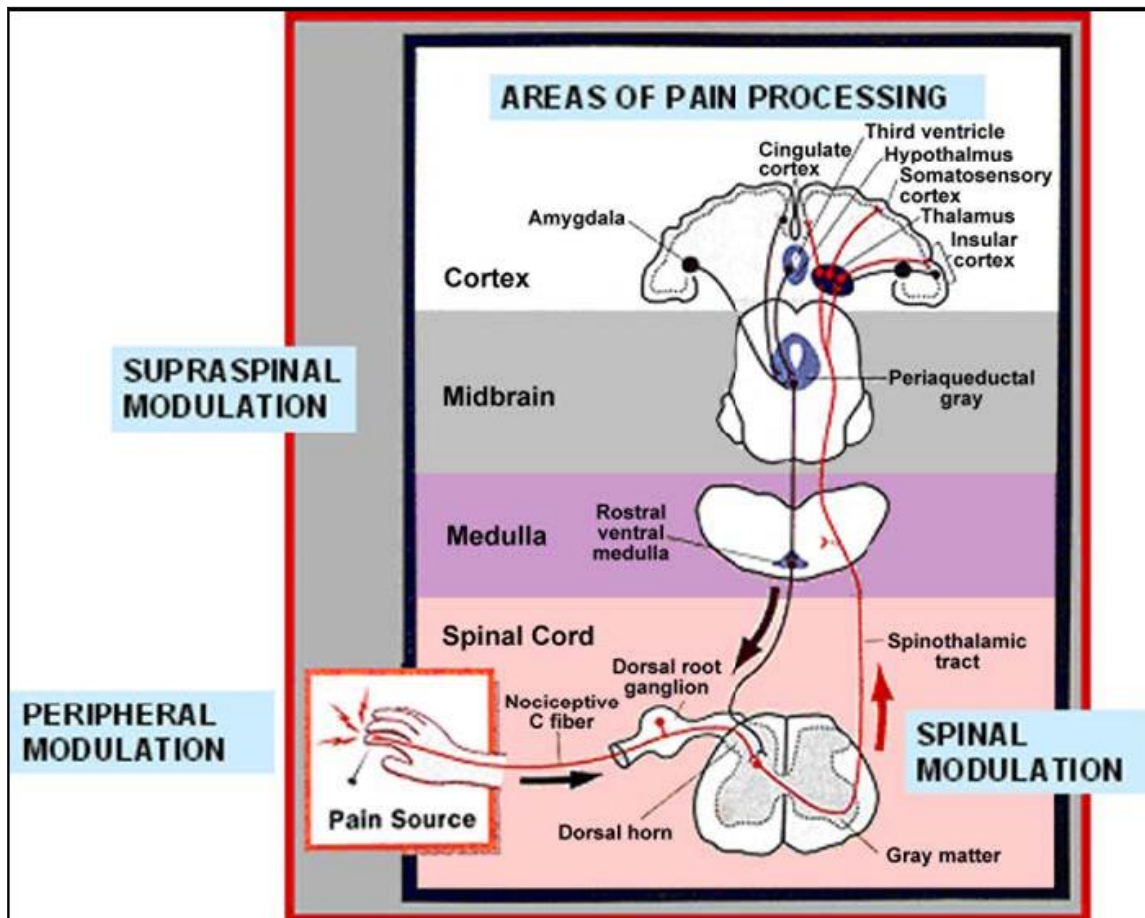


Figura 1: principales áreas anatómicas de la modulación del dolor.

Tomada de J. DeLeo.

La nocicepción es un mecanismo por el cual los estímulos nocivos son transmitidos al sistema nervioso central (SNC). En condiciones fisiológicas, las señales nociceptivas son generadas por estímulos intensos (térmicos, mecánicos, químicos) que activan nociceptores especializados: fibras nerviosas A δ o C [1,2,5]. Los nociceptores representan las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias, son un tipo de receptor sensorial que se encuentra en la mayoría de los órganos y sistemas del cuerpo humano [3]. Estos son capaces de discriminar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos, ya que son activados por estímulos capaces de causar daño en los tejidos, mientras que cuando el estímulo es de baja intensidad no responden o lo hacen en forma irregular. Los nociceptores son diferenciados en dos grupos: el primer grupo son las **fibras A δ** , que son mielinizadas, de diámetro medio que conducen rápidamente sensaciones de dolor bien localizadas, se activan por estímulos intensos, sin la mediación de intermediarios químicos [6]. Se caracterizan por tener escasa capacidad de adaptación y la respuesta será mayor a mayor intensidad del estímulo. Se relacionan con el dolor de tipo agudo, cuya duración depende directamente de la presencia del estímulo. El otro grupo son las **fibras C**, que son no mielinizadas de diámetro pequeño, que conducen lentamente señales de dolor difusas. Son nociceptores polimodales que responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos [2,3,5].

Se activan por la liberación de prostaglandinas (PGs), sustancia P, serotonina (5-HT), bradicinina, histamina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, iones hidrógeno, potasio y ATP [5].

En la transmisión del dolor las estructuras periféricas están constituidas por las neuronas de primer orden que transmiten impulsos dolorosos de la piel y órganos, terminan a nivel de las astas dorsales de la médula espinal, donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden que conducen los impulsos al tálamo. Desde el tálamo, las neuronas de tercer orden transmiten los impulsos a la corteza cerebral, y ocurre el procesamiento del estímulo nociceptivo, dando como resultado la identificación del dolor [5]. La vía dolorosa recibe estímulos de naturaleza diferente, es así que en la piel, mucosas y articulaciones participan los agentes mediadores de la inflamación, mientras que en otros territorios el dolor es desencadenado por los productos liberados por el daño a los tejidos [6]. Las fibras A δ y C, luego de entrar por el asta posterior, sinaptan con una segunda neurona sensitiva en distintos estratos del asta posterior; las encargadas de modular la transmisión nerviosa entre ambas neuronas son pequeñas neuronas de alta densidad, denominadas interneuronas, estas facilitan o impiden el paso del estímulo doloroso, son responsables de los sistemas inhibitorios como son el gate control y el sistema inhibitorio centrifugo descendente [2,5]. En el tronco encefálico, las informaciones dolorosas

alcanzan la formación reticular donde se conectan con el sistema vegetativo simpático y se proyectan al núcleo posterolateral ventral del tálamo.

Existen vías descendentes inhibitorias que van a controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. Estas vías inhibitorias al ser estimuladas provocan modulación a nivel medular. Existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que se destacan dos sistemas: uno mediado por noradrenalina (NA) y otro por serotonina (5-HT). La NA media en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y la formación reticular; 5-HT produce la inhibición de las neuronas del asta dorsal, mientras que el sistema opiáceo actúa por medio de péptidos opioides endógenos, que incluyen a las encefalinas, β -endorfinas y dimorfinas [5].

A nivel periférico se puede intentar modificar el dolor a diferentes niveles, usando anestésicos locales, analgésicos narcóticos o analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) [4].

ANALGÉSICOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES)

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), forman un grupo numeroso de drogas con estructura química diferente, pero que en su mayoría son ácidos orgánicos débiles. Poseen un mecanismo de acción común con ciertas características terapéuticas y efectos adversos que son similares. Históricamente los AINES fueron usados para el tratamiento de las enfermedades reumatológicas. Fueron introducidos para aliviar el dolor después de una extracción dental. Los AINES son ahora considerados drogas de elección en el manejo del dolor e inflamación, siendo estas las drogas más ampliamente utilizadas en el mundo [13].

Los AINES se pueden clasificar en los siguientes grupos farmacológicos [1]:

Ácidos

- Salicílico: Ác. acetilsalicílico o aspirina.
- Enólicos:
 - Pirazolonas: metamizol o dipirona.
 - Pirazolidindionas: fenilbutazona.
 - Oxicams: piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Acéticos:
 - Indolacéticos: indometacina, glucametacina, acemetacina.
 - Fenilacéticos: diclofenaco.

- Pirrolacéticos: ketorolaco.
- Propiónicos: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno.
- Antranílicos: Ác. mefenámico, clonixinato de lisina, ác. meclofenámico.
- Inhibidores específicos COX-2: rofecoxib, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib.

No ácidos

- Paraaminofenoles: acetaminofen o paracetamol.
- Alcalonas: nabumetona.
- Sulfonanilidas: nimesulida.

En general son fácilmente absorbidos desde el tracto gastrointestinal superior, pero existen algunos factores capaces de intervenir en este proceso, como: la motilidad gastrointestinal, pH gástrico, presencia de alimento, lesiones patológicas y concentración de la droga. Los AINES tienen una distribución extracelular, y al ser ácidos débiles, tienden a penetrar el medio ambiente ácido de los tejidos dañados e inflamados. Esto aumenta el valor del volumen de distribución aparente. Los AINES tienen la característica de unirse en una alta proporción (90%) a proteínas plasmáticas, por lo tanto pueden desplazar a otros fármacos en esta unión, lo que tiene importancia clínica cuando se administran en forma simultánea con otros medicamentos como corticoides, anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, etc. Son particularmente frecuentes las interacciones con drogas antihipertensivas, donde los AINES pueden

interferir con los antagonistas β -adrenérgicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora, usados en el control de la hipertensión e insuficiencia cardiaca. El metabolismo de los AINES es generalmente hepático, mediado por los sistemas de oxidación y conjugación, existiendo diferencias entre AINES en las distintas especies. La excreción renal es la más importante, vía filtración glomerular y secreción tubular, pudiendo ser facilitado por la alcalinización de la orina, importante en procesos de intoxicación aguda [1,12]. Tienen la particularidad de compartir ciertas propiedades o acciones farmacológicas, pero su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente:

Acción antiinflamatoria. Por la inhibición de distintas etapas en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las COXs [1].

Acción antipirética. La fiebre puede ser el resultado de un estado infeccioso o la secuela de un daño tisular, en ambos casos aumenta la formación de citoquinas, estimulando la síntesis de PGE₂. Los AINES la inhiben [1,11].

Acción analgésica. Los AINES frecuentemente son clasificados como analgésicos en dolores de intensidad leve a moderada [12].

Antiagregante plaquetario. Esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINES como la indometacina, sulfinpirazona, que inhiben la COX plaquetaria; siendo el ácido acetilsalicílico el único capaz de realizar

esta acción en forma irreversible, con un efecto antiplaquetario de una sola dosis que puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario, logrando un efecto terapéutico o indeseable en las plaquetas [9].

Efectos adversos de los AINES.

Una reacción adversa a droga es cualquier respuesta no deseada y no intencionada que ocurre con la dosis terapéutica de ella. La tendencia a producir manifestaciones tóxicas puede diferir en gran medida entre los distintos AINES. Se expresan en todos aquellos sistemas en las que las prostaglandinas cumplen sus funciones fisiológicas. Los AINES comparten reacciones adversas comunes (RAM) [1,11], que se presentan en los diferentes sistemas: Gastrointestinales (erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias); Renales (insuficiencia renal aguda de intensidad moderada en pacientes que consumen AINES en forma crónica, siendo reversible después de suspendido el AINES; retención de sodio, agua y potasio); Hematológicos (prolongación del tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A₂); Hepáticos; Hipersensibilidad (rinitis, edema, urticaria generalizada, asma bronquial); Embarazo; Sistema Nervioso Central (tinnitus, pérdida de la audición, confusión).

Mecanismo de acción de los AINES.

El metabolismo de los fosfolípidos de la membrana celular genera ácido araquidónico, que en contacto con la ciclooxigenasa (COX), da origen a

endoperóxidos cíclicos que rápidamente se convierten en prostaglandinas (PG) y tromboxanos [1,7,8,10]. El bloqueo de la COX producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINES es reversible (figura 2). El mecanismo de acción común para el efecto analgésico de los AINES es consistente con la inhibición de la biosíntesis PGs tanto a nivel periférico como a nivel central.

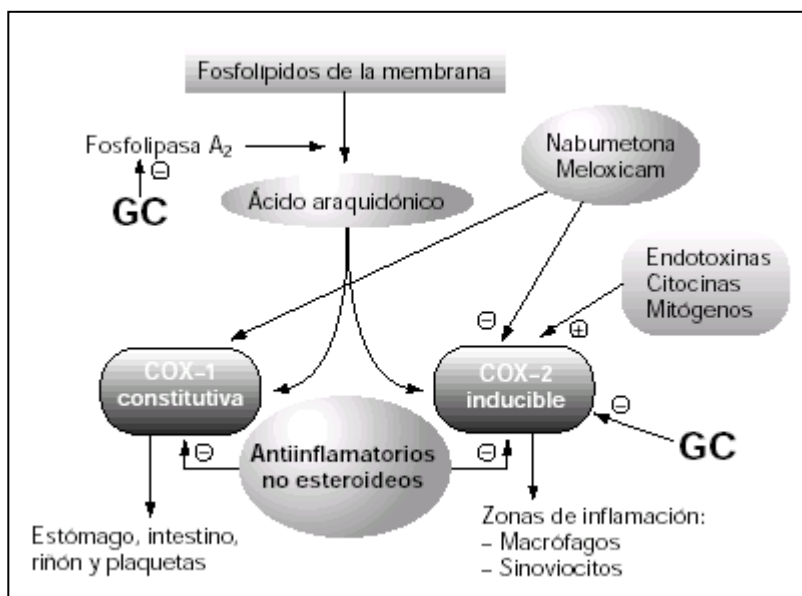


Figura 2: Esquema de la acción de los AINES, glucocorticoides (GC) e inductores sobre la expresión de COX-1 y COX-2. Tomado de J. Flórez.

En la actualidad se conocen tres tipos de COXs: COX-1, COX-2 y COX-3, con estructuras casi idénticas, pero se diferencian en cuanto a sustratos, ubicación intracelular y selectividad de sus inhibidores. Los AINES inhiben dos isoenzimas denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 es llamada también *constitutiva*, se encuentra presente en casi todos los tipos celulares cumpliendo tareas fisiológicas tan importantes como sintetizar las PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica y mantener una función renal normal en riñones comprometidos, entre otras. La COX-2 o *inducida*, está ausente en la mayoría de los tejidos, excepto en el cerebro, médula espinal, próstata, riñones donde es constitutiva y células neoplásicas del colon. Sin embargo, ella es inducida en la mayoría de los tejidos estimulados con sustancias propias de una reacción inflamatoria, donde se expresa posterior a la injuria y contribuye directamente con la inflamación e hiperalgesia. Ambas isoenzimas están presentes en el SNC, pero no se distribuyen de manera homogénea. La COX-1 es más prevalente en el cerebro anterior, mientras que la COX-2 lo es en la corteza, hipocampo, hipotálamo y médula espinal. La COX-3 deriva del gen de la COX-1. En el ser humano el ARNm de la COX-3 es el más abundante en la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón [7,8,10].

La mayoría de los AINES inhiben de manera no selectiva ambas isoformas, COX-1 y COX-2, pero algunos poseen cierta selectividad con la

isoforma inducible. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 es la principal responsable de las acciones analgésicas, anti-inflamatorias y antipiréticas de los AINES y la inhibición simultánea de COX-1, además produce reacciones adversas. La actividad de COX-3 es inhibida selectivamente por las drogas analgésicas y antipiréticas como el paracetamol y metamizol, representándose así un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y la fiebre [7].

El efecto analgésico de los AINES se explica por un mecanismo de inhibición de las COXs, pero esto no permite justificar la eficacia de estos agentes en diversos tipos de dolor, como en el caso del dolor agudo, donde al parecer no existe inflamación. Estudios sugieren que los AINES ejercen antinocicepción al interactuar con neuronas periféricas o centrales involucradas en la transmisión de señales nociceptivas y también se relaciona la actividad antinociceptiva de los AINES con el sistema colinérgico. Se ha propuesto que los AINES aumentarían las concentraciones de acetilcolina tanto a nivel espinal como supraespinal, produciendo el efecto antinociceptivo [9].

Existe evidencia de un mecanismo analgésico central que se sumaría a los efectos periféricos antes descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural, inducida por aminoácidos o quininas [2,3,5,10]. La acción central es evidente ya que presentan reacciones adversas

observadas en su uso clínico, además de existir evidencia directa debido a que estos tienen un efecto inhibitorio en la síntesis central de PGs que podría ser relevante también en esta analgesia central. Además puede ser necesaria una neurotransmisión serotoninérgica y catecolaminérgica intacta para la antinocicepción mediada por AINES. Es así como existen trabajos que, mediante el uso de agentes colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, opioides y nitridérgicos, están relacionados con la actividad antinociceptiva de AINES [5,9].

KETOROLACO

Ketorolaco trometamina es un AINE perteneciente al grupo pirrolacético, derivado cíclico de la familia del ácido acético. En ketorolaco predomina el efecto analgésico, con moderada eficacia anti-inflamatoria, antipirética, e inhibe la agregación plaquetaria [1,11-13]. La estructura química de ketorolaco mostrada en la figura 3 es (±)-5-benzoyl-1,2-dihidro-3H-pyrrolo(1,2a) pyrrole-1-carboxylic acid (PM 254.3). Se administra como sal de trometamina, la que aumenta la solubilidad en agua, lo cual permite la formulación de un producto parenteral. Ketorolaco fue comercializado como una alternativa intravenosa más segura a los analgésicos opioides [11,14].

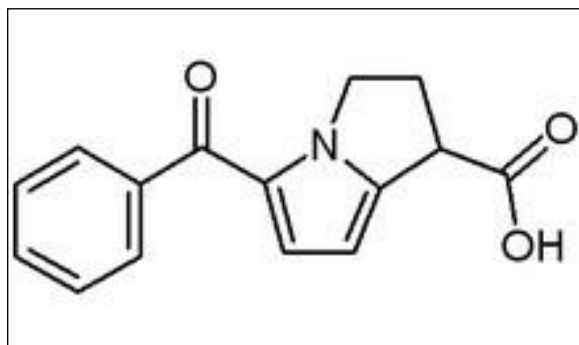


Figura 3: estructura química de ketorolaco.

Su mecanismo de acción es similar al del resto de los AINES. Tiene su acción inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas a nivel de la COX-1. La

farmacocinética de ketorolaco se ha estudiado por diversos autores [12,13], su absorción por vía oral es rápida y completa, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 30 minutos, con biodisponibilidad de un 100%. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas [11]. La aspirina lo puede desplazar de las proteínas plasmáticas y con ello ocasionar duplicación de las concentraciones sanguíneas de ketorolaco libre [12]. Atraviesa con dificultad la barrera placentaria y se encuentra en pequeñas concentraciones en la leche materna, siendo considerado seguro para su uso durante la lactancia [13]. La principal vía de eliminación es la renal, el 90-91% de la droga se elimina sin cambios a través de la orina, y un 6% se elimina por medio de las heces. La vida media de eliminación es de 4 a 6 horas y está prolongada en ancianos e insuficientes renales. Existen reportes que describen serias reacciones adversas: gastrointestinales, renales y hematológicas. Los efectos adversos más comúnmente asociados son irritación gastrointestinal, náuseas, y disminución de la agregación plaquetaria [11,13]. Por otro lado, la toxicidad renal del fármaco se manifiesta por reducción en la excreción de potasio [14]. El riesgo asociado es mayor cuando ketorolaco es usado en altas dosis por un tiempo mayor de 5 días, y en pacientes ancianos [13].

Es un analgésico efectivo en el manejo del dolor agudo moderado a severo, usualmente en el escenario postoperatorio [13,14]. Los estudios clínicos

señalan que la eficacia analgésica de ketorolaco es comparable a la de morfina o meperidina en determinados tipos de dolor. Se ha mostrado que dosis de ketorolaco intramuscular (IM) de 10 a 30 mg es equianalgésico a morfina (6-12 mg), meperidina (50-100 mg), y propacetamol (2g). Los niveles de analgesia pueden ser mejores en pacientes que reciben ketorolaco en combinación con opioides. Sin embargo, no se encontró una reducción concomitante de los efectos adversos del opioide (nauseas, vómitos, retención urinaria y prurito) [13-15]. Se ha reportado su uso en el manejo del dolor en cáncer, teniendo un buen nivel de analgesia y disminuyendo los niveles de fármacos opioides requeridos por el paciente [15]. El uso de inyección intraoral de ketorolaco en el tratamiento de pulpitis irreversible no mejora la tasa de extirpación pulpar, además de no ser recomendado por el dolor asociado a la inyección [16]. En un estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo de cirugía de terceros molares impactados bilaterales, pacientes fueron tratados con 30 mg i.v. de ketorolaco antes y después de la cirugía, concluyendo que el uso de ketorolaco i.v. tiene un efecto analgésico significativo cuando es usado preoperatoriamente, extendiendo la analgesia por 2 horas y cubriendo así el tiempo de dolor máximo postoperatorio en este tipo de cirugías. Esta técnica también reduce el requerimiento total de analgésicos postoperatorios, con la ventaja de reducir de esta manera los efectos adversos del analgésico [17].

MELOXICAM

Fármaco anti-inflamatorio no esteroidal, perteneciente al grupo enólico, relacionado con los oxicanos (figura 4), que incluyen al piroxicam y tenoxicam [1].

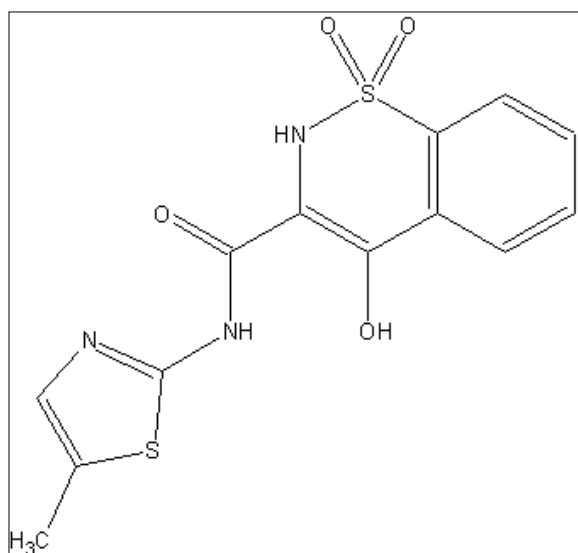


Figura 4: Estructura química del meloxicam (4-hidroxy-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido).

Posee una potente actividad inhibitoria selectiva sobre la COX-2, tanto in vivo como in vitro en la cascada de las prostaglandinas. Este bloqueo selectivo y específico le otorga una notable actividad anti-inflamatoria y analgésica, además de una excelente tolerancia con mínimos efectos gástricos.

Estudios señalan que meloxicam posee una potente acción anti-inflamatoria 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 [18]. En otros modelos asociados a dolor por inflamación, ha demostrado producir analgesia en dosis terapéuticas de 7,5 o 15mg, no reduce la agregación plaquetaria ni aumenta el tiempo de sangrado [9,10]. Posee una biodisponibilidad alrededor del 89% por vía oral luego de una dosis única a 100% por vía intramuscular. Una de las características farmacocinéticas más destacada es su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación, de 20 horas, lo que permite su administración en una dosis única diaria. Luego de su absorción digestiva, difunde fácilmente hacia la sangre y tejidos inflamados, presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, superior al 99%. Posee metabolismo oxidativo hepático, y se han detectado cuatro metabolitos del meloxicam, todos inactivos. Aproximadamente el 50% se excreta por la orina como metabolitos inactivos y trazas de fármaco sin cambio, y el otro 50% se detecta en las heces. Su farmacocinética no se afecta por insuficiencia hepática o renal leve a moderada [5]. El meloxicam está indicado en patologías inflamatorias dolorosas o degenerativas del aparato osteomioarticular, y en procesos inflamatorios

dolorosos agudos y crónicos [5,10]. La tolerancia del fármaco es buena en la mayoría de los pacientes, pero puede presentar ocasionalmente reacciones adversas como: dispepsia, náuseas, vómitos, gastralgias, constipación, reacciones de hipersensibilidad a nivel cutáneo, cefalea, taquicardia, edema, mareos y somnolencia. En raras oportunidades anemias, leucopenia, alteración transitoria de las enzimas hepáticas y de los parámetros renales. Debe indicarse con precaución en sujetos con antecedentes de enfermedades gastrointestinales y en pacientes con edad avanzada, deshidratados, nefrópatas, cardíacos, cirróticos. En el embarazo y lactancia no se recomienda su uso [5]. La premedicación con meloxicam 10mg reduce significativamente el dolor después de cirugía post-exodoncia de terceros molares [20]. Los AINES tienen un gran potencial clínico al reducir la respuesta inflamatoria en el tratamiento de la enfermedad periodontal [19]. El meloxicam al inhibir preferentemente a la COX-2 no sólo es un potente inhibidor frente a la inflamación aguda sino además a la destrucción de cartílago y hueso. Ha sido reportado que previene efectivamente la pérdida de hueso en periodontitis experimental en ratas frente a inhibidores no selectivos de COX. Actualmente se estudia la aplicación tópica de inhibidores de COX-2, como una alternativa de ayuda al tratamiento periodontal, al considerar la producción local de mediadores inflamatorios en el saco periodontal y el difícil acceso que estos presentan [19,20].

PRAZOSIN

El prazosin es un antagonista competitivo del receptor α_1 -adrenérgico, utilizado en el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardiaca [22]. Su fórmula química es (amino-4 dimethoxy-6,7 quinazoly-2)-1(furoyl-2)-4 piperazine chlorhydrate (figura 5)

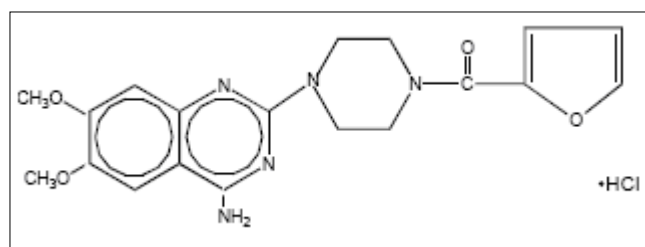


Figura 5: estructura química del prazosin.

Prazosin actúa bloqueando los receptores adrenérgicos α_{1A} , provoca una vasodilatación periférica con reducción de la resistencia arteriolar principalmente [23,25], aumenta la capacidad venosa por disminución del tono venoso. Se administra por vía oral, con una biodisponibilidad variable, comprendida entre un 40 – 80%, y no es influenciada por la presencia de alimento. Hay una posible existencia de un primer paso hepático. Alcanza una concentración plasmática máxima a las 2 horas, pero existe una importante variación individual. La unión a proteínas plasmáticas comprende entre un 92 a

97%; presenta una vida media de 2-3 horas, aumentada en caso de insuficiencia cardíaca congestiva a cerca de 6 horas [25]. Presenta metabolismo hepático, por o-desmetilación; eliminación por vía fecal en un 90%, y por vía renal menos del 10% [22,25]. Presenta efectos secundarios como hipotensión ortoestática, generalmente después de la primera dosis (fenómeno de la primera dosis), síncope, taquicardia, náuseas, cefaleas, vértigo, edema, sequedad de la boca, congestión nasal, reacciones de hipersensibilidad [22]. La actividad antinociceptiva del prazosin se ha descrito indicando que los receptores adrenérgicos α_{1A} son activados durante la transmisión nociceptiva. Sin embargo, incluso estos efectos no están completamente entendidos, es posible al parecer que el bloqueo de los receptores adrenérgicos α_{1A} postsinápticos en neuronas aferentes primarias fuerza la interferencia con la transmisión del impulso nociceptivo. Se ha indicado que los receptores adrenérgicos α_{1A} están localizados postsinápticamente en el SNC [23,24].

TROPISETRÓN

El tropisetron es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT₃. Su estructura química, que se muestra en la figura 6, es derivada del anillo indole, al igual que dolasetron [26].

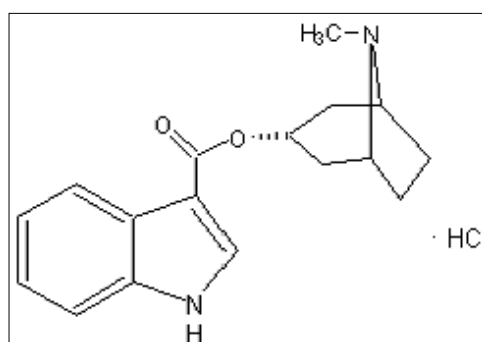


Figura 6: estructura del tropisetron.

La serotonina (5-HT) es una importante amina biogénica producida por el sistema nervioso, que cumple el rol de neurotransmisor y neuromodulador [27]. Los receptores específicos de 5-HT del organismo se activan con diversos resultados. Los medicamentos contra el cáncer y la radioterapia pueden provocar la liberación de serotonina en el intestino y ésta activar el centro del vómito. El tropisetron bloquea este proceso de tal modo que previene náuseas y vómitos. Los receptores 5-HT₃ están presentes exclusivamente en neuronas centrales y periféricas. En la periferia los

receptores 5-HT₃ se han detectado en las neuronas pre y post ganglionares autonómicas y en neuronas del sistema nervioso sensorial y entérico (plexos mientérico y submucoso). Los receptores centrales están concentrados en regiones que están implicadas, entre otras cosas, en integración del reflejo del vómito y el proceso del dolor [26]. El bloqueo completo de los receptores 5-HT₃ en modelos animales no modifica patrones del comportamiento normales, y los únicos cambios observados en funciones fisiológicas de voluntarios sanos son cierta prolongación en el tiempo del tránsito intestinal y cambios clínicamente insignificantes en la conducción cardíaca, pero no hay evidencias de efectos particulares en el SNC [26].

Tropisetron es un componente potente y altamente selectivo el cual en dosis adecuadas induce un bloqueo completo competitivo de los receptores 5-HT₃ centrales y periféricos, el cual no puede ser revertido incluso con altas concentraciones de serotonina. Es rápida y casi completamente absorbido después de una administración oral, cruza la barrera hematoencefálica fácilmente y la concentración máxima en el SNC se alcanza algunos minutos después de la inyección IV [26]. Es metabolizado por el subtipo 2D6 del sistema enzimático citocromo P450, localizado principalmente en el hígado, que implica la hidroxilación del anillo indole, presentando una vida media entre 6-8 horas [26,27]. Los metabolitos inactivos del tropisetron son eliminados principalmente

por la vía renal [26]. Presentan una unión fuerte a proteínas cercano a 60 -75%. La metabolización se puede acelerar por inductores del citocromo P450 tales como rifampicina, fenobarbital o fenilbutazona. Los efectos adversos mas frecuentemente observados son dolor de cabeza, vértigos, somnolencia, dolor abdominal (estreñimiento) [26,27]. Las reacciones de intolerancia se observan en raros casos de desórdenes de conducción cardiaca y arritmias [26]. Recientemente son también usados para inyecciones locales (intraarticulares) en desórdenes del dolor [27]. Sorprendentemente, la inyección local de tropisetron fue comparable a los anestésicos locales con respecto a reducción del dolor y analgesia, pero estos efectos eran perceptiblemente más duraderos después del tratamiento con tropisetron. Se han informado resultados positivos preliminares de inyección de tropisetron para osteoartritis y artritis reumatoidea, como también efectos benéficos del tropisetron en el tratamiento de síndromes de dolor miofascial [27]. Se han realizado estudios con antagonistas del receptor 5-HT₃ en artritis inflamatoria de la Articulación Témporo-Mandibular (ATM), mostrando efectos específicos en la reducción del dolor.

HIPÓTESIS.

La administración de ketorolaco y/o meloxicam produce actividad analgésica en un ensayo algesiométrico térmico agudo y es modulado por el sistema serotoninérgico y adrenérgico.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la actividad antinociceptiva de ketorolaco y de meloxicam en el ensayo algesiométrico experimental del movimiento de la cola y estudiar la participación del sistema serotoninérgico y adrenérgico en la nocicepción.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de ketorolaco y de meloxicam en el test de la cola.
- Caracterizar la potencia analgésica de ketorolaco y de meloxicam.
- Evaluar por isobogramas la interacción de meloxicam y ketorolaco en el mencionado test.
- Estudiar la participación del sistema serotoninérgico en la actividad de ketorolaco y de meloxicam, en el mismo modelo algesiométrico.
- Evaluar en el ensayo citado el efecto modulador del sistema adrenérgico en la actividad de ketorolaco y de meloxicam.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se usaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), machos de 28 a 30 gramos de peso (figura 7), que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio por lo menos dos horas antes de la experimentación.



Figura 7: ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*).

La experimentación se realizó de acuerdo a un protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Protocolo N° 84 y 131). Cada animal, seleccionado de manera aleatoria, fue usado sólo una vez y recibió una dosis de las drogas estudiadas. Las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y autocontroladas (cada animal es su propio control). El número de animales fue

el mínimo necesario para obtener datos estadísticos reproducibles. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después de la experimentación, mediante dislocación cervical.

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método del tail flick o método del movimiento de la cola, en el que se usa un estímulo térmico. En este método algiesiométrico se usará un aparato diseñado y fabricado por Ugo Basile (Italia) para medir la latencia de las respuestas. El test consiste en colocar al animal dentro de un dispositivo especialmente diseñado por el mismo fabricante, para mantenerlo constreñido y en reposo como se muestra en la figura 8.

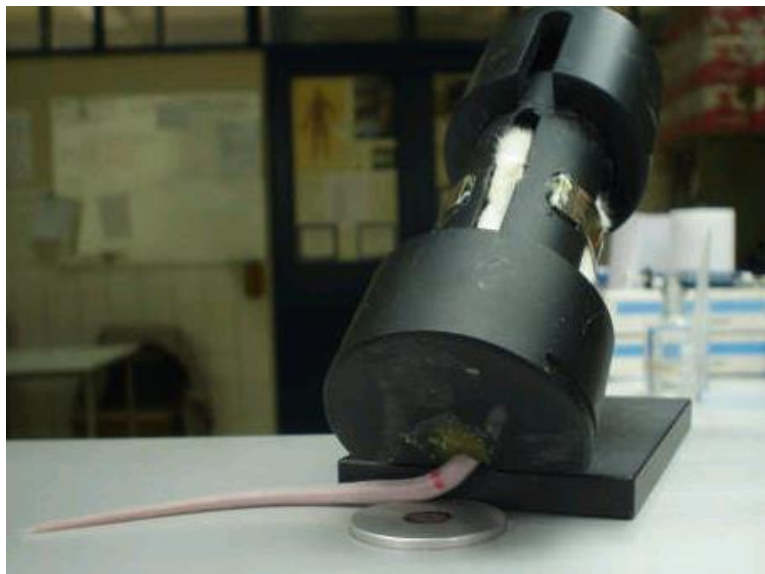


Figura 8: dispositivo diseñado especialmente para contener al ratón.

Se aplica sobre el tercio proximal de la cola del animal, un estímulo de calor radiante regulable, que proviene de una fuente de poder infrarroja, que aumenta la temperatura de la piel del animal hasta que al alcanzar un nivel que produce dolor, el animal retira la cola con un rápido movimiento, librándose del estímulo doloroso.

En el momento de iniciar la aplicación del calor se activa un cronómetro digital sensible al movimiento, que permite determinar el tiempo que demora el ratón en retirar la cola de la noxa (tiempo de latencia) y es la medida que se usará para evaluar el efecto analgésico. La intensidad de la fuente de calor se regula en un valor constante para todo el curso de la experimentación y el tiempo máximo de reacción (cut-off) se fija en 8 segundos para evitar daño de la piel en caso de que el animal no retire la cola. Para comenzar la experimentación, se determinan los valores de las latencias controles, para lo cual los animales se introducen previamente en los dispositivos contenedores durante 3 minutos con el objeto de lograr la adaptación al espacio reducido y evitar los movimientos inespecíficos de la cola. Para establecer el valor de la latencia control se realizan al menos tres medidas en el mismo sitio de la cola y se calcula el promedio.

Los fármacos se administraron vía intraperitoneal (i.p), disueltos en solución salina en un volumen de 10 mL/kg, correspondientes a ketorolaco (1-

10 mg/kg) y meloxicam (3-100 mg/kg), 30 minutos antes de realizar la algesiometría y obtener así la latencia experimental. La algesiometría es realizada cuando se produce el efecto máximo de cada fármaco que fue determinado previamente.

Para estudiar la participación del sistema serotoninérgico y adrenérgico, se administró vía i.p. tropisetron (0,1 mg/kg), un antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT₃; y prazosin (1 mg/kg), un antagonista adrenérgico selectivo de receptores α -_{1A}, 15 minutos antes de la inyección de ketorolaco o meloxicam, o la mezcla de ambos.

Los resultados son expresados como Δ latencia \pm el error estándar del promedio, o como el porcentaje del máximo posible efecto (MPE), el que se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Donde:

LE_x es la latencia con la droga.

LC es la latencia control

Cut-off es el tiempo máximo de exposición de la cola del animal.

Para el análisis de la acción analgésica de las drogas ketorolaco y meloxicam por separado se construyeron curvas dosis-respuestas de cada uno de los fármacos con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos cuatro dosis. El análisis estadístico de los datos obtenidos en las curvas log dosis-respuestas se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE_{25} . Para la evaluación del efecto de la administración conjunta de las drogas, se usó el método de análisis isobolográfico. La dosis que produce un 25 % del efecto máximo (DE_{25}), se calculó mediante análisis de regresión lineal. La interacción entre ketorolaco y meloxicam se efectuó coadministrando, en proporción 1:1, por vía i.p. 1/2, 1/4, 1/8, y 1/16 de sus DE_{25} . La coadministración se efectuó en los animales después del pretratamiento de ellos con 0,1 mg/Kg i.p. de tropisetron; o de 1 mg/Kg i.p. de prazosin. La DE_{25} con sus intervalos de confianza 95% fue calculada utilizando un análisis de regresión lineal estándar de la curva log dosis-respuesta de la mezcla. Esta dosis (DE_{25} experimental) se comparó estadísticamente (Tallarida y Murray, 1986) con la dosis que se calcula teóricamente para la simple adición de efectos (DE_{25} teórica) que se obtiene a partir de la siguiente formula:

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

Donde:

R: relación de potencia entre meloxicam y ketorolaco administradas por sí solas.

P1: proporción de meloxicam en la mezcla.

P2: proporción de ketorolaco en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en coordenadas cartesianas, una línea (línea de aditividad simple) que conecta la DE_{25} de meloxicam en la abscisa con la DE_{25} de ketorolaco en la ordenada. Según la región del gráfico donde se ubica el punto experimental se determinará el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica (efecto mayor que la suma de los efectos individuales), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si resultase una interacción antagónica (efecto menor que la adición de los efectos individuales), el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad. Además, se calculó el índice de interacción (I.I.), que es un valor que confirma la naturaleza de la interacción sinérgica entre las drogas de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica [9].

ESTUDIO ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos experimentales se calcularon con un programa computacional del Laboratorio, y la significación estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student, considerando la significación a un nivel del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Actividad antinociceptiva de ketorolaco.

La administración i.p. de ketorolaco produjo una curva dosis-respuesta de la actividad antinociceptiva que es dosis-dependiente representada en la figura 9, con una DE_{25} de 6,3 mg/kg.

Actividad antinociceptiva de meloxicam.

En el ensayo tail-flick, la administración de meloxicam vía i.p. indujo una actividad antinociceptiva dosis-dependiente representada en la curva dosis-respuesta de la figura 9, con una DE_{25} de 66.3 mg/kg.

Paralelismo de las curvas dosis- respuesta de ambos fármacos.

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuesta de ketorolaco y meloxicam demostró que ambas curvas resultaron ser estadísticamente paralelas, como lo indican sus pendientes, como se observa en la figura 9.

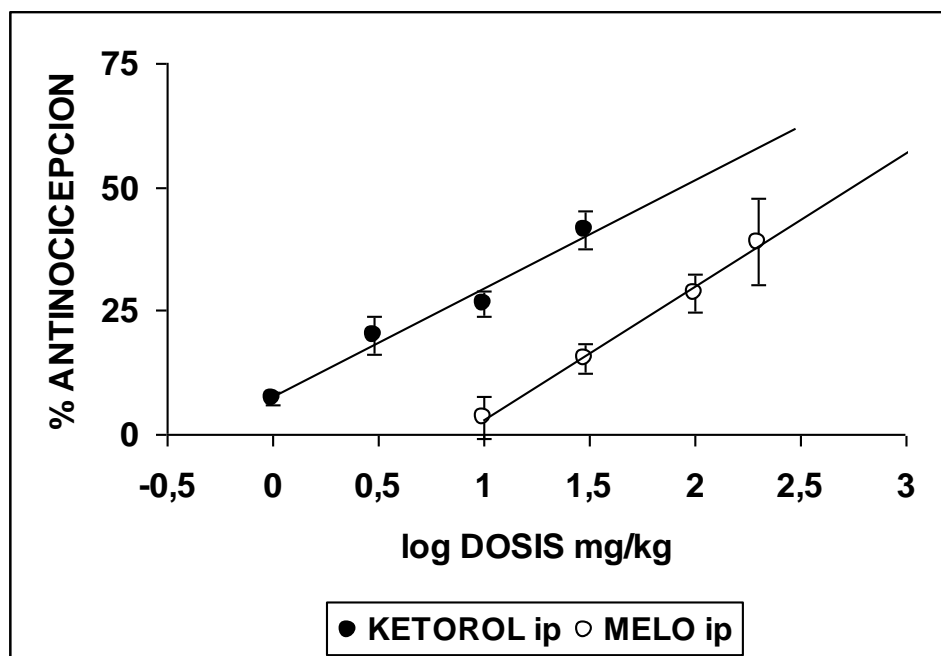


Figura 9: Curvas dosis-respuesta del efecto antinociceptivo de ketorolaco y meloxicam y comparación entre ellas en el ensayo tail-flick. Los puntos representan el promedio \pm error estándar de 6 animales.

ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO

Interacción ketorolaco – meloxicam. Efecto de prazosín.

La interacción i.p. entre ketorolaco y meloxicam, en proporción 1:1 de sus DE_{25} se realizó por análisis isobolográfico. Los resultados demostraron que la interacción es supra-aditiva o sinérgica, y el índice de interacción fue de 0.539. El pretratamiento con 1mg/kg, i.p. de prazosín, no modificó la interacción sinérgica, obteniéndose un índice de 0.510. Figura 10.

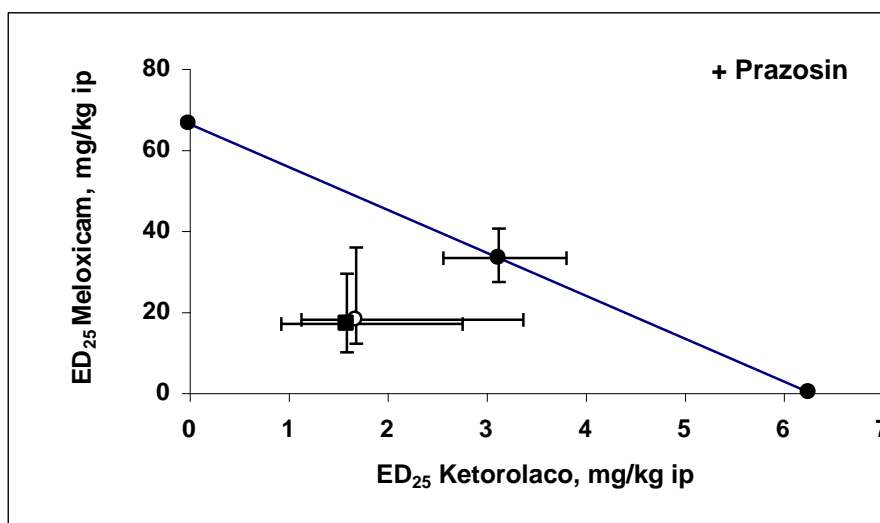


Figura 10: Isoblograma de la interacción ketorolaco–meloxicam y efecto de prazosín en el ensayo tail-flick. (●) punto de aditividad teórica, (○) punto experimental y (■) punto después del pretratamiento con prazosín. Las líneas en cada punto corresponden a los intervalos de confianza 95%.

Interacción ketorolaco –meloxicam. Efecto de tropisetron.

El pretratamiento con 0,1mg/kg de tropisetron vía i.p., no modificó la naturaleza de la interacción sinérgica con un índice de interacción de 0.388, que corresponde a un índice sinérgico. Ver figura 11.

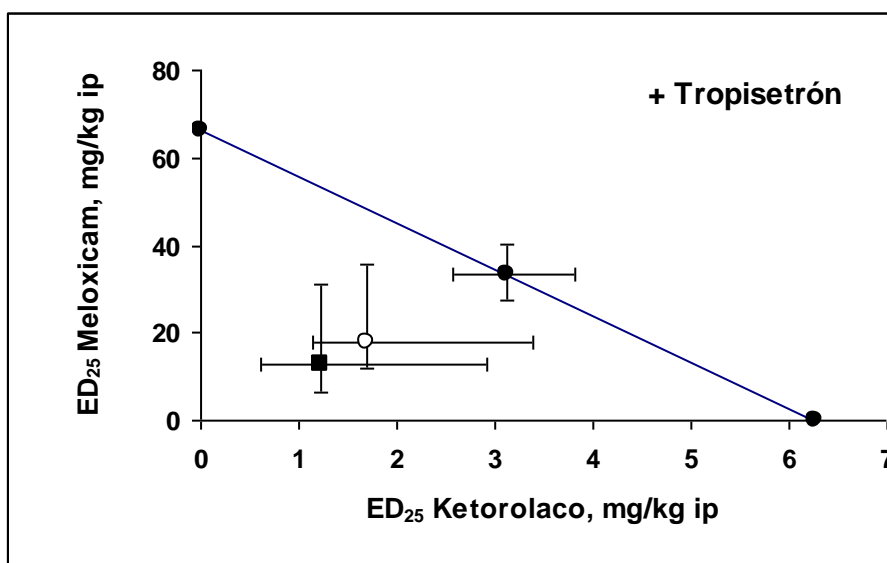


Figura 11: Isoblograma de la interacción entre ketorolaco y meloxicam y el efecto de tropisetron, administrados i.p. en el ensayo tail-flick. (●) punto de aditividad teórica, (○) punto experimental, (■) punto después del pretratamiento con tropisetron. Las líneas en cada punto corresponden a los intervalos de confianza 95%.

DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que la administración i.p. de ketorolaco y meloxicam en el ensayo tail-flick produce una actividad analgésica dosis-dependiente, con sus curvas dosis respuestas significativamente paralelas, siendo ketorolaco 10,6 veces mas potente que meloxicam, indicando que, como se ha descrito en estudios previos [13,15], ketorolaco presenta una mayor actividad analgésica, comparable a opiodes como morfina o meperidina. Meloxicam es un AINE que posee una selectiva actividad sobre la enzima COX-2 la cual es principalmente inducida en estados inflamatorios, lo que podría explicar su menor acción en el nivel analgésico; además de que el ensayo tail-flick es considerado un método que genera un tipo de dolor somato-sensorial, en donde AINES se reportan consistentemente sin efectos analgésicos. Es posible que en situaciones donde la inflamación esté ausente se activen vías antinociceptivas complementarias con un efecto total más bajo [23].

La administración conjunta de ketorolaco y meloxicam vía i.p. produce una actividad analgésica dosis-dependiente de tipo sinérgico, ya que el efecto obtenido es mayor que la suma de los efectos individuales de cada fármaco, como se ha visto con la interacción de otros AINES en estudios previos [9,11,23,24]. Se podría explicar por los diferentes lugares de acción tanto a nivel

central como periférico que posee cada fármaco, y la inhibición de isoformas diferentes de la enzima COX [9].

La administración i.p. de prazosín como tratamiento previo no indujo cambios significativos en la actividad antinociceptiva de ketorolaco, meloxicam o la mezcla de ambos en el ensayo tail-flick al igual que como es demostrado en otros estudios [23]. Sin embargo, en otros trabajos datos experimentales distintos de han obtenido [5], en donde se le atribuye al bloqueo de los adrenoreceptores α_1 revertir el efecto analgésico producido por la estimulación de estos.

En el tratamiento previo con tropisetron no produjo efectos significativos en la sinergia de los AINES en el ensayo tail-flick, en concordancia con otros inhibidores serotoninérgicos estudiados previamente [28]. Dado que 5-HT es considerada de gran importancia en el control de la nocicepción, se han descrito múltiples tipos de receptores 5-HT en los últimos años, llegando a clarificar su complejo rol [5]. Esta existencia de múltiples vías de acción podría explicar de alguna manera que el bloqueo específico de un tipo de receptor 5-HT no presente cambios significativos en la acción antinociceptiva.

La coadministración de fármacos que inducen efectos analgésicos supra-aditivos o sinérgicos constituyen un acercamiento válido para el tratamiento del dolor crónico, donde una reducción de las dosis individuales y consecuentemente de los efectos adversos podría ser muy beneficioso [24].

CONCLUSIONES

- Ketorolaco produce actividad analgésica dosis-dependiente cuando es administrado vía i.p. en el modelo algesiométrico tail-flick.
- Al administrar meloxicam i.p. se produce un efecto analgésico dosis-dependiente en el mismo ensayo.
- La administración conjunta de ketorolaco y meloxicam vía i.p. produce una interacción de tipo sinérgica en el ensayo tail-flick, lo que implica ventajas clínicas para la administración de fármacos mas eficaces a mínimas concentraciones y reducción importante de sus efectos adversos.
- El pretratamiento con prazosín no produce variaciones en la acción antinociceptiva sinérgica de los AINES, por lo que no hay una modulación por la vía adrenérgica en la interacción.
- El pretratamiento con tropisetron no produce cambios sinérgicos significativos en la acción antinociceptiva obtenida en el presente estudio, concluyéndose que la interacción supraaditiva de los AINES en estudio no es modificada por una modulación serotoninérgica.

RESUMEN

El dolor es la primera causa de consulta y está presente en muchos procedimientos de la Odontología. Es importante tratarlo correctamente para una solución eficaz. Últimamente con métodos algesiométricos en animales se ha evaluado el efecto antinociceptivo de los AINES y de sus combinaciones. Los AINES, ampliamente utilizados en dolor leve a moderado, presentan una serie de efectos adversos, que limitan su uso. Por ello se están desarrollando combinaciones que aumenten la antinocicepción y disminuyan las reacciones adversas. Este trabajo estudia la analgesia de los AINES ketorolaco y meloxicam y sus interacciones en el dolor agudo térmico. Se utilizaron ratones a los que se administró vía intraperitoneal, al tiempo del máximo efecto, los AINES en proporciones fijas de 1:1 de sus DE_{25} y mediante análisis isoblográfico se determinó que la interacción es supraaditiva o sinérgica. El pretratamiento con el antagonista selectivo de receptores α_{1A} , prazosín, o con el antagonista selectivo 5-HT₃ tropisetron, demuestra que los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos no modifican esta interacción sinérgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla, A. Farmacología humana. 4ta Edición, Editorial Masson. 2003.
2. DeLeo, JA. Basic science of pain. *JBJS*; 88:58-62. 2006.
3. Julius, D. Basbaum, A. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*; 413:203-210. 2001.
4. Cerveró, F. Laird, J. Visceral pain. *Lancet*; 353:2145-2148. 1999.
5. Fürst, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain research bulletin*; 48:129-141. 1999.
6. Caterina, MJ. Julius, D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr Opin Neurobiol*; 9:525-930. 1999.
7. Warner, T. Mitchell, J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*; 18:790–804. 2004.
8. Vane, J. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax*; 55:3-9. 2000.
9. Miranda, HF. Puig, MM. Prieto, JC. Pinardi, G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*; 121:22-28. 2006.
10. Sawynok, J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev*; 55:1–20. 2003.

11. Miranda, H.F. Sierralta, F. Pinardi, G. Previous administration of indomethacin or naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. *Anesth Analg*; 77:750-753. 1993.
12. Buckley, M. Brodgen, R. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*; 39:86-109. 1990.
13. Macario, A. Lipman, A. Ketorolac in the era of Cyclo-Oxygenase-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A systematic Review of Efficacy, Side Effects, and Regulatory Issues. *Pain medicine*; 2:336-351. 2001.
14. Kenny, G. Ketorolac trometamol: a new non-opioid analgesic. *Br. J Anesth*; 65:445-447. 1990.
15. Gordon, R. Prolonged central intravenous ketorolac continuous infusion in a cancer patient with intractable bone pain. *Ann Pharmacother*; 32:193-196. 1998.
16. Mellor, AC. Dorman, ML. Girdler, NM. The use of an intra-oral injection of ketorolaco in the treatment of irreversible pulpitis. *Inter Endod J*; 38:789-794. 2005.
17. Ong, KS. Seymour, RA. Et al. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 33:771–776. 2004.

18. Engelhard, G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal antiinflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br. J. Rheumatol*; 35:4-12.1996.
19. Becerra, M. Lima, V. Alentar, VBM. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J. Periodontology*; 71:1009-1014. 2000.
20. Emel, EO. Buduneli, N. Athan, E. Kurlmaz, L. In vitro studies of a degradable device for controlled-release of meloxicam. *Journal Clinic Periodontology*; 32:773-777. 2005.
21. Naoi, K. et al. Differential Effects of Selective Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 Inhibitors on Anorexic Response and Prostaglandin Generation in Various Tissues Induced by Zymosan. *Biol. Pharm. Bull*; 29:1319-1324. 2006.
22. Donnelly, R. Meredith, PA. Elliott, HL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of alpha-adrenoceptor antagonists. *Clin Pharmacokinet*; 17:264-274. 1989.
23. Pinardi, G. Sierralta, F. Miranda, H. Adrenergic mechanisms in antinociceptive effects of non steroidal anti-inflammatory drugs in acute thermal nociception in mice. *Inflamm res*; 51:219-222. 2002.

24. Miranda, H. Sierralta, F. Pinardi, G. An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception. *Anesth Analg*; 93:430-435. 2001.
25. Nayaran, P. Man In't Veld, AJ. Clinical pharmacology of modern antihypertensive agents and their interaction with α -adrenoreceptor antagonists. *Biol. Pharm. Bull*; 29:1319-1324. 2006.
26. Wolf, H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol*; 29 Suppl 113:37-45. 2000.
27. Riering, K. Rewerts, C. Zieglgänsberger, W. Analgesic effects of 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol*; 33:19–23. 2004.
28. Jones, CK. Peters, SC. Shannon, HE. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotoninergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*; 312:726-732. 2005.