

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**MODULACIÓN MONOAMINÉRGICA DEL DOLOR AGUDO
EXPERIMENTAL**

Javiera Teutsch Barros

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

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

TUTOR ASOCIADO
Prof. Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile
2006

ÍNDICE

Introducción.....	1
Aspectos teóricos.....	4
Hipótesis.....	25
Objetivos.....	26
Material y Método.....	27
Resultados.....	32
Discusión.....	39
Conclusión.....	42
Resumen.....	43
Bibliografía.....	44

INTRODUCCIÓN

Según la Real Academia de la Lengua Española, el dolor es una “sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior”. Si bien esta definición es correcta, existen otras más precisas como la de la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP), la más aceptada actualmente, que dice que el dolor es una “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. Más allá de las definiciones, es complejo explicar la sensación de dolor a quien no la haya experimentado, ya que ésta no se describe solamente en función del estímulo físico y la relación directa que tiene en las vías nociceptivas y su lectura a nivel del sistema nervioso central (SNC), sino que involucra también la existencia de un factor emocional (altamente influido por el entorno cultural), que modula finalmente la percepción consciente de quien lo sufre ⁽¹⁾.

Cuando hay una injuria sobre un tejido se produce una doble percepción del dolor, esto es, una sensación dolorosa inicial, breve, bien localizada y punzante, y posteriormente una sensación dolorosa de larga duración, más difusa, de tipo quemante que es mal tolerada por los pacientes. La primera se debe a la sensibilización de nociceptores de fibras A δ , que tienen la

característica de ser mielínicas y por lo tanto son capaces de realizar una conducción más rápida (4 - 30 m/seg). La segunda, en cambio, se debe a la sensibilización de nociceptores de fibras C, que, por el hecho de ser amielínicas, tienen una conducción más lenta (0,5 - 2 m/seg). Ambas fibras corresponden a neuronas periféricas, neuronas de primer orden, neuronas en T o primera neurona. Estas neuronas transmiten, además, tacto ligero, presión y temperatura que en condiciones normales se perciben como tales, excepto en ciertos tejidos como la córnea, el tímpano y la pulpa dentaria, que presentan gran sensibilidad al dolor, tacto leve y cambios térmicos, percibiéndose todos estos estímulos como dolor ⁽²⁾.

El dolor puede clasificarse en dos tipos: dolor agudo y dolor crónico. El primero se define como un dolor de alarma y es aquel que aparece como respuesta a un daño por la activación inmediata de los mecanismos nociceptivos. Constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los mecanismos de reparación tisular, y no dura más que lo que demora el tejido en reparar, aceptándosele una duración máxima de tres meses. El dolor crónico, por su parte, es aquel que persiste después de la curación del daño, "carece de propiedades fisiológicas reparadoras y es un síntoma de una enfermedad continua o en brotes. En ocasiones, se mantiene en ausencia de lesión y constituye con frecuencia la única manifestación de la

enfermedad”⁽¹⁾; puede también deberse a una sensibilización del SNC, es decir, podría corresponder a una hiperalgesia o alodinia, lo que significa que el SNC percibe como estímulo doloroso un estímulo que normalmente no sería percibido como tal ⁽³⁾.

Si bien es sabido que “la nocicepción constituye una función fisiológica indispensable para mantener la integridad del organismo, evitar su deterioro y prevenir su destrucción”⁽¹⁾ debido a que constituye un importante mecanismo de alarma, es también evidente la importancia de saber tratarlo una vez que se ha manifestado. Si un dolor no es diagnosticado y manejado en forma adecuada, se complica el pronóstico y los tratamientos en el corto plazo, favoreciéndose la cronificación del dolor. Además, puede provocar hostilidad del paciente hacia el sistema y personal de salud, así como alterar la calidad de vida familiar y personal del paciente. Por otro lado, más allá de la percepción de salud del individuo, existen implicancias en el ámbito económico, por todo lo que significan los gastos en medicamentos, atención en salud, exámenes, etc ⁽¹⁾.

AINEs

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) corresponden a una amplia gama de fármacos con la característica común de ser antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, a lo que se suma actualmente su efecto antiagregante plaquetario. Los distintos AINEs pueden presentar las diferentes acciones en forma equivalente, o bien pueden tener una acción más acentuada que otra, como por ejemplo el paracetamol, que presenta una acción analgésica moderada, una buena acción antipirética y prácticamente una nula acción antiinflamatoria ⁽²⁾.

En sus inicios fueron usados en el tratamiento de enfermedades reumáticas, para posteriormente ser introducidos en otros campos de la salud, siendo uno de los primeros el de la odontología, específicamente en el manejo del dolor post-exodoncia ⁽⁴⁾. Esto debido a que se vio su gran utilidad en el manejo del dolor postoperatorio, ya que los actos quirúrgicos producen tanto dolor como inflamación y los AINEs actúan a ambos niveles.

Todos los fármacos que componen este grupo tienen un mecanismo de acción similar: la inhibición de las ciclooxigenasas (COXs) - enzimas que participan en el proceso inflamatorio - lo que hace que compartan ciertas reacciones adversas ⁽²⁾. Esta inhibición puede ser mediante una acetilación

irreversible (como es el caso de la aspirina), o bien, compitiendo en forma reversible por el sitio activo de la enzima ⁽⁵⁾. Si bien ésta es la forma de acción más importante, se ha demostrado que no todo el efecto analgésico se debe a mecanismos periféricos producto de la inhibición de COXs, por lo que se les atribuye acciones en el SNC que aún no se comprenden del todo. Además se está estudiando su posible participación en la activación de una vía descendente de serotonina que induce antinocicepción ⁽⁶⁾.

Mecanismos de Acción

Si bien la forma de lograr los distintos efectos (antiinflamatorio, antipirético y analgésico) está siempre ligada a la acción sobre las COXs, cada uno de ellos se logra actuando sobre diferentes secuencias:

Mecanismo Antiinflamatorio:

La inflamación se produce como respuesta a estímulos tales como trauma, infección, químicos, hormonas, hipoxia, entre otros, desencadenándose siempre un proceso que consta de 3 fases – fase vascular, fase celular y fase de reparación. El mecanismo antiinflamatorio de los AINEs se realiza principalmente en la fase vascular, el que se caracteriza por una vasodilatación

y aumento de la permeabilidad capilar, lo que genera edema (2, 7).

Cuando el cuerpo recibe un daño se activan las fibras A δ y C (inflamación con dolor), las que, por una inflamación neurogénica, producen la liberación de sustancia P. Es esta sustancia la que desencadenará la reacción inflamatoria al estimular la liberación de histamina, serotonina y bradicinina (lo que provoca una hipersensibilidad) (2).

La bradicinina, al actuar en sus receptores (B1 y B2), estimula a la fosfolipasa C, la proteinasa C y la fosfolipasa A2. Los fosfolípidos de la membrana, a través de la fosfolipasa A2, se transforman en ácido araquidónico sobre el cual actúan las COXs para producir prostaglandinas. (Ver figura 1).

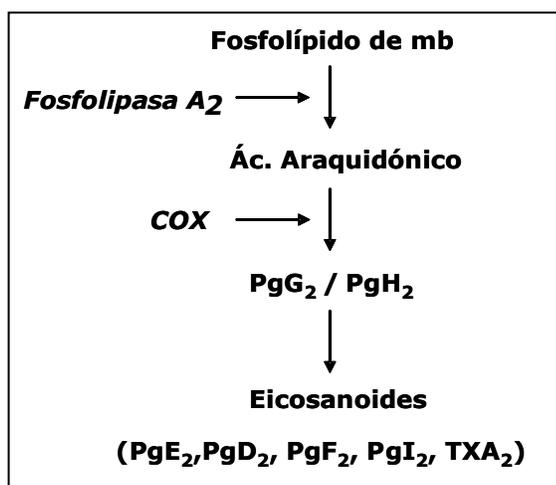


Fig. 1: Secuencia para transformar fosfolípidos de membrana en eicosanoides

Las COXs han sido objeto de estudio por muchos años en el marco de la investigación de los AINEs. Como resultado de estos estudios se logró el descubrimiento y extenso análisis de diferentes tipos de COXs, siendo las más conocidas las COX-1, COX-2 y COX-3.

Las COXs son responsables tanto de la producción de las prostaglandinas fisiológicas como de las inflamatorias; es por esto que, al utilizar sustancias que inhiben el funcionamiento de las COXs, se observan efectos secundarios que se deben en gran medida a la falta de prostaglandinas constitutivas.

La función de estas enzimas ha sido determinada en numerosas investigaciones, existiendo un acuerdo en que la COX-1 está más relacionada con un rol fisiológico, es decir, es constitutiva y está presente en casi todos los tipos celulares en forma constante. La COX-2, en tanto, es inducida por estímulos mayoritariamente inflamatorios; así, citoquinas anti-inflamatorias disminuyen la inducción de COX-2 (5, 8). La COX-3, por su parte, es un descubrimiento más reciente y sus funciones están todavía en estudio, pero se ha sugerido que la inhibición de la COX-3 representa un mecanismo central mediante el cual se disminuiría el dolor y la fiebre (9).

Aun cuando la mayoría de las investigaciones concuerdan en estos roles de las COXs, algunos estudios han demostrado que la COX-2 tiene también un

papel constitutivo, participando en la liberación de renina en el riñón (regulando así el nivel de sodio, volumen circulante y homeostasis de la presión sanguínea), en la ovulación, en la implantación del embrión, en la reparación de úlceras gástricas, etc. De la misma forma, estos estudios han relacionado la COX-1 con inflamación al encontrarla en articulaciones de pacientes con artritis reumatoídea ⁽¹⁰⁾. Es por esto que el concepto actual es que tanto la COX-1 como la COX-2 mantienen un equilibrio necesario para la homeostasis del organismo ⁽²⁾.

Las prostaglandinas, por su parte, pueden ser constitutivas (fisiológicas), teniendo una participación activa en sucesos tan variados como la coagulación sanguínea, la ovulación, el inicio del trabajo de parto, el metabolismo óseo, el crecimiento y desarrollo neural, la curación de heridas, la formación del mucus protector de la pared gástrica, el funcionamiento renal, el tono de los vasos sanguíneos y la respuesta inmune entre muchos otros; así, también éstas pueden ser de carácter inflamatorio, provocando vasodilatación (y, subsecuentemente, eritema y calor), edema local y dolor (éste se debe a una disminución del umbral de estimulación postsináptica y a un aumento en la excitabilidad de la conducción de impulsos dolorosos) ^(2, 3).

En procesos inflamatorios las COX producen la liberación de prostaglandinas, las que, actuando pre y post-sinápticamente, aumentan la

liberación de sustancia P, glutamato y CGRP y exageran la respuesta a su liberación; la PGE₂, por ejemplo, actúa sobre diferentes receptores (EP₁, EP₂ y EP₃) produciendo alodinia por ácidos e hiperalgesia térmica (9, 11). Se forma un círculo vicioso en el cual la liberación de sustancia P aumenta la liberación de prostaglandinas y viceversa.

Los AINEs tienen un poder antiinflamatorio al bloquear la producción de prostaglandinas mediante dos mecanismos: 1) inhibición irreversible de las COXs mediante la modificación de la estructura molecular de éstas; es el caso de la aspirina; 2) Inhibición competitiva reversible de las COXs; este mecanismo es el que posee la mayoría de los AINEs y su duración depende de la farmacocinética del AINE (7).

Mecanismo Analgésico:

Los cuadros dolorosos son causados principalmente por PGE₂, PGE_{2a} y PGI₂, los que sensibilizan a los receptores de dolor a estímulos mecánicos y químicos que normalmente son indoloros, aumentando la acción de la sustancia P, bradicinina, etc, las que a su vez estimulan la liberación de prostaglandinas. La acción analgésica de los AINEs entonces, está dada por una mejoría del proceso inflamatorio por un lado, y por otro estaría dada por una acción a nivel central en estudio (2, 7, 9).

Mecanismo Antipirético:

La fiebre se produce como consecuencia de una infección o secuela de lesión tisular, por inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos, todos los cuales tienen como signo común el aumento en la formación de citoquinas. Las citoquinas aumentan la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo y cerca de él, lo que lleva a un aumento en la generación de calor y a una disminución en la pérdida de éste (7). Estas prostaglandinas aparentemente derivan de COX-2 inducidas en células no neuronales, probablemente en células endoteliales de los vasos sanguíneos que irrigan el hipotálamo (5). Los AINEs al inhibir la formación de prostaglandinas permiten que el hipotálamo regule la temperatura del cuerpo.

Los AINEs se utilizan con diversos objetivos, desde aliviar molestias asociadas a heridas menores y dolores de cabeza, hasta el alivio de dolor severo causado por una variedad de enfermedades degenerativas e inflamatorias de las articulaciones, pasando por su uso como profilaxis contra enfermedades cardiovasculares entre muchos otros usos (12). En relación a su actividad analgésica, usualmente se les atribuye un efecto suave a moderado, pero se ha visto que algunos AINEs pueden alcanzar efectos similares a los opioides sin presentar las reacciones adversas de estos últimos en el sistema

nervioso central. En cuanto a la acción antiinflamatoria, ésta sería muy importante sobretodo en el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos como la osteoartritis y la artritis reumatoide, teniendo siempre en consideración que el efecto terapéutico de los AINEs es principalmente sintomático y, por lo tanto, no alteran la evolución de las lesiones o patologías.

Nuevos Usos

Cáncer

Desde hace muchos años se sabe que el consumo regular de AINEs reduce la incidencia de ciertos tipos de cáncer y disminuye la proliferación celular – y por lo tanto la velocidad de crecimiento – en otros. Estudios más recientes han demostrado que los inhibidores selectivos COX-2 alcanzan un efecto mayor en ésta área.

Se ha sugerido que las prostaglandinas producidas por medio de la COX-2 disminuyen la tasa de apoptosis en células cancerígenas. Por otro lado la PGE2 promueve la hipertrofia gástrica e intestinal, así como el crecimiento de pólipos y cáncer de colon.

Sea a través del mecanismo que sea, la COX-2 aparece relacionada a tumores, metástasis y lesiones cancerizables en numerosos estudios. Se ha encontrado un aumento en la concentración de COX-2 en cáncer gástrico, esofágico y pulmonar entre otros. En estudios in vivo y en animales se ha visto cómo la inhibición de esta enzima reduce las metastasis y el tamaño de los tumores, al reducir la proliferación celular y aumentar la apoptosis de las líneas celulares (5, 9).

Alzheimer

La relación entre COX y mal de Alzheimer se detectó al observarse en estudios de caso-control que los grupos sometidos a terapia antiinflamatoria con AINEs presentaban la mitad del riesgo normal de manifestar dicha enfermedad.

Estos hallazgos se explicarían por el alto número de células conteniendo COX-2 alrededor de las placas amiloides (sobretudo en etapas tempranas de la enfermedad), junto a microglías y otros signos clásicos de inflamación (como son fragmentos del complemento y liberación de citoquinas), todo lo cual sería atacado por el efecto antiinflamatorio de los AINEs. Esto es muy importante ya que el daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer podría deberse más a la liberación de proteasas y radicales libres producto de la inflamación, que a la presencia de la proteína β amiloide per se.

Otro mecanismo de los AINEs en el manejo del Alzheimer sería su efecto antiagregante plaquetario, el cual disminuye la posibilidad de sufrir daño isquémico por bloqueo de capilares. Por otro lado, si bien los AINEs no modifican el metabolismo de la proteína β amiloide, aparentemente podrían reducir la respuesta de la microglia a esta proteína (5, 9).

Efectos Colaterales de los AINEs

Debido a que los AINEs tienen un mecanismo de acción común - la inhibición de las ciclooxigenasas - también comparten muchos de sus efectos colaterales. Si bien la propensión que tienen a formar úlceras gástricas o intestinales (con la consecuente anemia por la pérdida hemática) es uno de los efectos colaterales que más se ha estudiado, existen otros muy importantes como son la prolongación de la gestación y retardo del trabajo de parto espontáneo, cambios en la función renal, perturbación de la función plaquetaria (esta última se ve alterada debido a que los AINEs evitan la formación de TXA_2 el cual es un importante agente agregante), toxicidad hepática leve, aumento de la presión arterial (al administrar AINEs selectivos COX-2 a pacientes hipertensos) y reacciones cutáneas como urticaria, púrpura y petequias ^(9, 13).

En relación a las úlceras gástricas se plantean dos mecanismos diferentes: por un lado la irritación producida por la ingesta de estos fármacos permite la difusión retrógrada de ácido hacia el interior de la mucosa gástrica lo que causa daño tisular. Por otro lado, bien se conoce la función citoprotectora sobre la mucosa estomacal de las prostaglandinas (principalmente PGI_2 y PGE_2), inhibiendo la secreción de ácidos, aumentando el flujo sanguíneo y estimulando la secreción de mucus; así, al inhibir la síntesis de estas prostaglandinas, producen un efecto nocivo ⁽⁵⁾.

Se describe también la intolerancia que presentan algunas personas a la aspirina y a los otros antiinflamatorios no esteroideos, la que se presenta con rinitis, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo y broncoconstricción, síntomas que le otorgan gran semejanza a un shock anafiláctico, aun cuando esta reacción aparentemente no es de tipo inmunitaria. No se conoce el mecanismo por el cual se produciría esta hipersensibilidad, pero se ha postulado que podría deberse a un aumento de la formación de leucotrienos a partir del metabolismo del ácido araquidónico mediante las lipooxigenasas, debido a la inhibición que hay en la vía de las COXs ⁽⁷⁾.

Meloxicam

Es un derivado enólico junto con piroxicam y tenoxicam. Tiene efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético gracias a su acción preferencialmente sobre COX-2 (ver tabla I y figura 2), lo que mejora su actividad antiinflamatoria en relación a sus congéneres (2, 7). No reduce la agregación plaquetaria ni aumenta el tiempo de sangrado, probablemente por su baja actividad COX-1 (14). Posee una vida media prolongada, lo que posibilita una cómoda posología de 7,5 a 15 mg cada 24 horas. El meloxicam tiene indicaciones similares a los otros derivados enólicos, siendo utilizado por su efecto analgésico en esguince, tortícolis, síndrome lumbociático y espasmos musculares en general. También se puede utilizar en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoídea (2). Los efectos adversos se observan principalmente en tratamientos prolongados e incluyen reacciones en el SNC tales como mareos, somnolencia y vértigo, se describen también efectos hematológicos como anemia, leucopenia, eosinofilia y descenso de la hemoglobina y del hematocrito. Puede presentar irritación gástrica pero en menor número de casos que piroxicam y tenoxicam debido a su acción preferencial COX-2 (2).

Ketorolaco

Es un derivado del ácido pirrolacético y, junto con el diclofenaco y el tolmetin, pertenece a la familia de los derivados del ácido acético. Al igual que los otros AINEs actúa mediante la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas al inhabilitar, principalmente, la COX-1 (ver tabla I y figura 2). Lo anterior le confiere una actividad antipirética, antiinflamatoria (sobre todo al ser aplicada en forma tópica sobre los ojos), antiagregante plaquetaria y analgésica, siendo esta última la más importante.

El ketorolaco puede ser administrado por vía oral o parenteral (es uno de los pocos AINEs que puede ser administrado por esta última vía) y se utiliza para aliviar el dolor post-operatorio en vez de los opioides ⁽⁷⁾. Además se ha demostrado en diversos estudios la utilidad de la administración combinada de ketorolaco con opioides, encontrándose resultados tales como una disminución en la necesidad de uso de morfina postquirúrgica, así como una reducción de los efectos colaterales de ésta, como son náuseas, vómito y prurito ⁽⁴⁾. Se ha usado para combatir estados de dolor crónico, teniendo, al parecer, un resultado mejor que la aspirina. Es de gran utilidad en cuadros inflamatorios del ojo y se ha probado en el tratamiento de conjuntivitis estacional ⁽⁷⁾. La acción antiagregante plaquetaria es muy importante en este fármaco, por lo que se asocia a una significativa prolongación del tiempo de sangría, lo que podría

tener mayor trascendencia si se utiliza en pacientes con otros factores de riesgo de hemorragia ⁽⁴⁾.

Las reacciones adversas asociadas a este fármaco incluyen somnolencia, mareos, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia y náuseas, así como dolor en el sitio de la inyección ⁽⁷⁾. También se han encontrado reacciones adversas a nivel renal (sobre todo en pacientes mayores), pero éstas son dosis-dependientes y tienden a revertirse al discontinuar su uso ⁽⁴⁾. Se debe tener precaución en el consumo del Ketorolaco, ya que el uso prolongado por más de 3 días podría traer como consecuencia hemorragias gástricas graves ⁽²⁾.

FAMILIA	NO SELECTIVOS	SELECTIVOS COX-2
Alcanones	nabumetona	
Derivados del Ácido Antranílico	ác. mefenámico, clonixinato de lisina	aminas y ésteres de meclofenamato
Derivados del ácido propiónico	ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno	
diarilheterociclos	SC560	celecoxib, rofecoxib, valdecoxib
diterbutil fenoles		darbufelona
Derivados del ácido enólico	piroxicam, tenoxicam	MELOXICAM
Derivados del ácido heteroaril acético	diclofenaco, KETOROLACO , tolmetín	lumiracoxib
Derivados del ácido indolacético	indometacina, sulindaco	etodolaco, amidas y ésteres de la indometacina
Derivados del para-aminofenol	paracetamol	
Derivados del ácido salicílico	aspirina, diflunisal, sulfasalazine	APHS
Sulfanilidas		nimesulida, flosulida

Tabla I: Clasificación de AINEs. Se destacan meloxicam y ketorolaco (10).

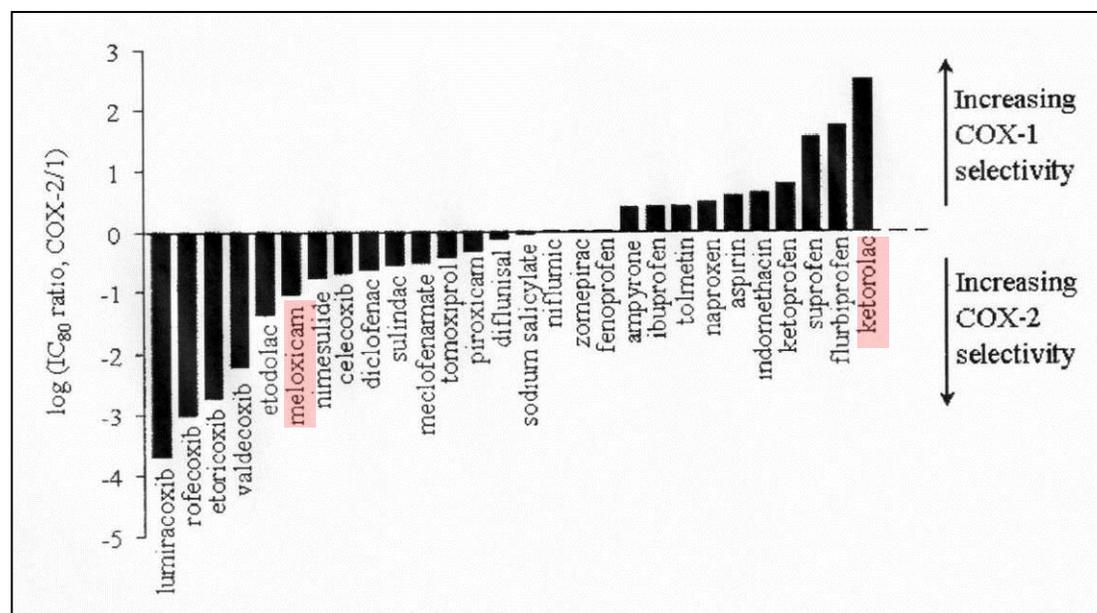


Fig. 2: Esquema de la selectividad COX1 y COX2 de los AINEs de mayor uso.

Interacciones entre fármacos

Cada vez es más evidente lo poco probable que es que una droga por sí sola produzca una analgesia efectiva con mínimos efectos secundarios, especialmente en lo que se relaciona con dolor crónico ⁽¹¹⁾. Por otro lado los AINEs presentan el denominado “efecto techo”, esto es que al sobrepasar las dosis recomendadas (acción que muchos pacientes hacen para lograr mayor analgesia) sólo se logra un aumento de las reacciones adversas sin obtener una disminución del dolor ⁽¹⁵⁾.

Es por esto que el estudio de las interacciones entre fármacos es importante.

Al coadministrar 2 fármacos existen tres posibles efectos:

1. Aditividad: la acción conjunta es la suma de la acción de los dos fármacos por separado.
- 2 Subaditividad: la acción conjunta es menor a la suma de la acción de los dos fármacos por separado.
- 3 Sinergismo: la acción conjunta es mayor a la suma de la acción de ambos fármacos por separado.

Siendo el más favorable y esperado el sinergismo.

MONOAMINAS

En el estudio de la regulación del dolor a nivel central se ha visto que hay una importante participación tanto del sistema serotoninérgico, como dopaminérgico y adrenérgico, encontrándose evidencia de que estas vías pueden ser activadas por ciertos analgésicos ⁽¹⁶⁾. En la modulación monoaminérgica se ha encontrado influencia, tanto de agonistas como de antagonistas adrenérgicos en la disminución del dolor.

Los agonistas adrenérgicos, tanto los agonistas α_1 como los α_2 , parecieran activar por un lado un mecanismo central para la antinocicepción, y por otro un sistema noradrenérgico descendente con el mismo resultado ⁽¹⁷⁾. Los agonistas α_2 -al actuar sobre este receptor- reducen la liberación de neurotransmisores excitatorios por estímulos nocivos, incluyendo la sustancia P, glutamato y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina ^(11, 18).

Los antagonistas adrenérgicos por su parte, también tienen acción antinociceptiva. En el caso de los antagonistas α_1 , se tiene como hipótesis que el receptor α_1 (post-sináptico) sería activado en la transmisión nociceptiva y el antagonista, al bloquear el receptor en las neuronas aferentes primarias, interferiría con la transmisión del impulso al impedir la despolarización. En cuanto a los antagonistas α_2 , si bien se ha demostrado que tienen efecto

antinociceptivo, no está claro el mecanismo mediante el cual lo producen (17).

En pacientes con lesión en la inervación simpática se ha visto que se produce un aumento en el número de receptores α -adrenérgicos en los nociceptores que continúan funcionalmente intactos en la zona de la lesión o cerca de ésta. (19). Estos receptores, principalmente α_2 , formarían parte de un sistema de mensajería, a través del cual sustancias adrenérgicas sensibilizarían neuronas sensitivas periféricas relacionadas con nocicepción y dolor (19), esto es concordante con otros estudios en los que se ha encontrado efecto analgésico en inhibidores de la recaptación de noradrenalina, como por ejemplo la duloxetina (20).

El hecho de que tanto agonistas como antagonistas α_1 tengan efecto analgésico puede deberse a que activan o bloquean diferentes receptores α_1 postsinápticos; esto se apoya en investigaciones que han descrito 3 subtipos de este receptor: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} (21).

Yohimbina

La yohimbina es un alcaloide extraído de la corteza del árbol de yohimbina, el quebracho blanco (*Aspidosperma quebracho*). Es un antagonista competitivo selectivo α_2 , y como tal se esperaría que tuviera ciertos efectos antinociceptivos, pero en estudios previos se ha visto que antagoniza la antinocicepción de ketoprofeno, diclofenaco y piroxicam en test de dolor agudo térmico (22).

Al ser coadministrado con un agonista α_2 como la clonidina, puede revertir los efectos antihipertensivos de ésta. Se ha visto que entra con facilidad al SNC, donde al actuar produce un aumento de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca.

Si bien su uso clínico se restringe básicamente al tratamiento de la impotencia, su efecto alucinógeno y afrodisíaco hacen de ésta una sustancia muy recurrida. Dentro de los efectos colaterales se incluyen ansiedad, alucinaciones, náuseas y disuria. Se le atribuye también el fomentar la actividad motora produciendo temblores.

Risperidona

La risperidona es un derivado benzisoxazólico y pertenece a una familia de fármacos denominada “neurolépticos atípicos”, la que fue desarrollada para el tratamiento de la esquizofrenia (23, 24). Es un potente antagonista D2 y 5HT2 (23-25), a lo que se suma también una afinidad con los receptores α_1 , α_2 y H_1 (23, 24). Se ha visto además una interacción con receptores opioides, principalmente μ_1 , μ_2 y κ_1 (25).

Este fármaco es muy utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia desde el primer episodio psicótico. Aun cuando su consumo crónico es en general bien tolerado, igualmente presenta algunos efectos colaterales como son insomnio, ansiedad y cefaleas. Otros efectos que pueden presentarse son temblor, rigidez, salivación excesiva y aumento de peso entre otros. Se ha visto también que debido a su acción en los receptores alfa, el paciente puede presentar hipotensión, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con alteraciones a nivel cardiovascular como insuficiencia cardíaca o antecedentes de infarto agudo al miocardio.

HIPÓTESIS

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

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la actividad antinociceptiva de meloxicam y ketorolaco en el ensayo experimental de dolor agudo visceral denominado writhing test o test de las contorsiones abdominales y el efecto que tiene el sistema monoaminérgico – tanto adrenérgico como serotoninérgico – en la acción antinociceptiva de estos dos AINEs.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) o sistémica de ketorolaco o de meloxicam, en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración i.p. de una solución de ácido acético al 0,6% en ratones.
- 2.- Evaluar la naturaleza de la interacción al combinar ketorolaco y meloxicam, en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración i.p. de ácido acético al 0,6% en ratones.
- 3.- Caracterizar la naturaleza de la modulación adrenérgica o serotoninérgica en la antinocicepción producida por la administración i.p. de ketorolaco y meloxicam y de sus combinaciones usando el test de las contorsiones.
- 4.- Evaluar la participación de la modulación adrenérgica o serotoninérgica en la antinocicepción producida por la coadministración i.p. de ketorolaco con meloxicam usando el mismo test algesiométrico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se usaron ratones macho de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) de 28 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio por a lo menos dos horas antes de iniciar la experimentación, la cual se realizó de acuerdo a un protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Protocolo CBA N° 84 y 131), que especifica que cada animal recibirá solamente una dosis de las drogas, que las observaciones serán efectuadas en forma randomizada, ciega y controladas con solución salina. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

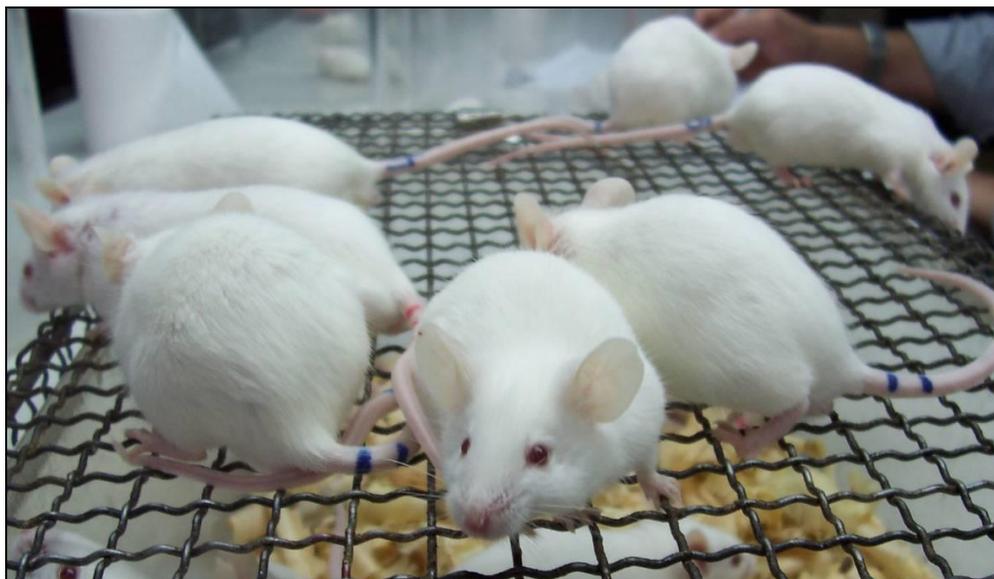


Fig. 3: Ratones macho de la cepa CF/1 (*Mus musculus*).

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó a través del método algiesiométrico agudo del writhing test o test de las contorsiones, en el que se usa un estímulo químico irritativo que produce nocicepción (inyección i.p. de 10 ml/Kg de una solución de ácido acético al 0,6%). En este test el dolor se mide contando durante 5 minutos el número de contorsiones que presenta el animal 5 minutos después de la inyección. Se entiende por contorsión la contracción de la musculatura abdominal junto con una elongación de las extremidades posteriores. 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 = número de contorsiones en los animales inyectados con salino o con glucosa

Los fármacos fueron administrados por vía i.p. en un volumen de 10 ml/Kg. y el ensayo algiesiométrico se realizó al producirse el efecto máximo de cada droga, el que fue determinado previamente.



Fig. 4: Test de las contorsiones.

Para la evaluación de la analgesia se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía i.p. con un mínimo de 6 animales por cada una de, al menos, 4 dosis. La dosis que produce el 50% del efecto máximo (ED_{50}), se calculó mediante análisis de regresión lineal. La administración de los fármacos analgésicos se efectuó en animales antes y después del pretratamiento de ellos con 0,01 mg/Kg., i.p. de yohimbina o de 0,001 mg/Kg., i.p. de risperidona (administrados 30 minutos antes que los AINEs), antagonistas de receptores adrenérgicos y serotoninérgicos, respectivamente.

La evaluación de la asociación entre meloxicam y ketorolaco se hizo por medio del estudio isoblográfico, para lo cual se coadministró, en proporción 1.1, por vía i.p., meloxicam, y ketorolaco, en razón de 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 de sus ED₅₀. Para la mezcla de los AINEs, se determinó la ED₅₀ y fue comparada estadísticamente a la aditividad teórica de la ED₅₀ de la combinación, obtenida de la siguiente fórmula:

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

Donde:

- R: es la relación de potencia entre las drogas ketorolaco y meloxicam administradas por si solas.
- P1: proporción de ketorolaco en la mezcla.
- P2: proporción de meloxicam en la mezcla.

Las ED₅₀ experimentales se graficaron en un sistema de coordenadas cartesianas con una línea que conecta la ED₅₀ de ketorolaco de la abscisa, con la ED₅₀ de meloxicam en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad. Según la región del gráfico donde se ubica el valor obtenido de la ED₅₀ experimental, se determinará el tipo de interacción. En el caso de que la

interacción sea sinérgica, el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad. Además se calculó el índice de interacción (I.I.), que es un valor que confirma la naturaleza de la interacción entre las drogas de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

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 (17).

El análisis estadístico de los datos obtenidos de las curvas log dosis-respuesta se realizó mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las ED_{50} . La significación estadística fue determinada por análisis de varianza y pruebas t de Student y fue considerada a un nivel de 5%.

RESULTADOS

GRUPO CONTROL

El pretratamiento de los ratones con 10 ml/Kg de solución salina fisiológica por vía i.p. 30 minutos antes de la administración del ácido acético produjo $19,77 \pm 0,28$ contorsiones (n=25).

GRUPO TRATADO CON YOHIMBINA Y RISPERIDONA

El pretratamiento de los ratones con yohimbina 0,01 mg/Kg. o con risperidona 0,001 mg/Kg. por vía i.p. 30 minutos antes de la administración del ácido acético no presenta efecto analgésico, ya que se observaron $18,3 \pm 2,8$ y $18,17 \pm 1,11$ contorsiones respectivamente, valores no diferentes a los del grupo control.

GRUPO TRATADO CON KETOROLACO

La administración de ketorolaco, 30 minutos antes del test algesiométrico, produjo una curva dosis-respuesta de naturaleza dosis dependiente, a partir de la cual se dedujo la ED_{50} , que resultó ser de $2,9 \pm 0,23$, ver figura 5.

GRUPO TRATADO CON MELOXICAM

La administración de meloxicam, 30 minutos previo al ensayo algesiométrico indujo una curva dosis-respuesta dosis dependiente, de la cual se obtuvo la ED_{50} , que fue de $6.5 \pm 0,54$, como se observa en la figura 5.

PARALELISMO DE LAS CURVAS DOSIS-RESPUESTA

Al analizar estadísticamente las curvas dosis-respuesta de ketorolaco y de meloxicam, se encontró que ellas eran estadísticamente paralelas, ya que sus pendientes resultaron ser $29,9 \pm 1.8$ para ketorolaco y $35,3 \pm 2.4$ para, valores que no son significativamente diferentes, como se aprecia en la figura 5.

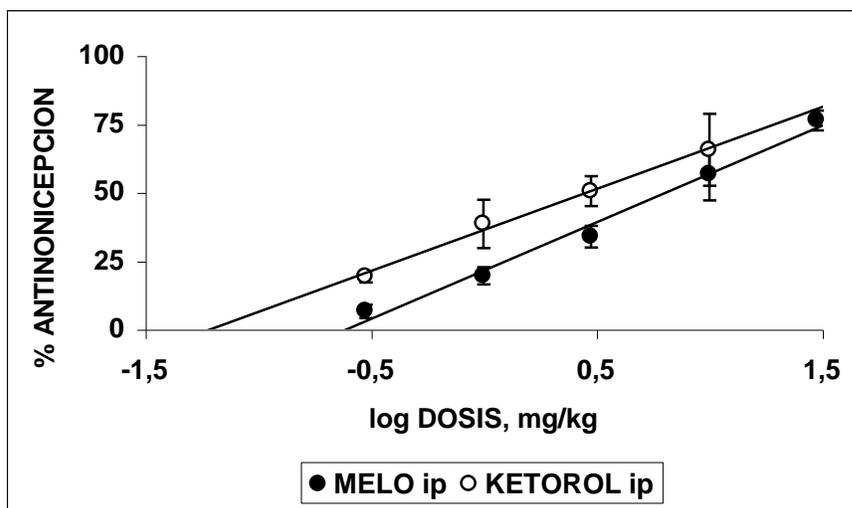


Fig 5: Curvas dosis-respuesta de meloxicam y ketorolaco.

PRE-TRATAMIENTO CON YOHIMBINA

El pre-tratamiento con 0,01 mg/Kg i.p. de yohimbina no altera la actividad antinociceptiva de ketorolaco ni la de meloxicam, puesto que las correspondientes contorsiones inducidas por la ED₅₀ obtenidas después del pretratamiento con el antagonista α_2 no son significativamente diferentes, como se observa en las figuras 6 y 7.

PRE-TRATAMIENTO CON RISPERIDONA

Al realizar el pre-tratamiento con 0,001 mg/Kg i.p. de risperidona no se observa una diferencia significativa en el número de contorsiones producidas por la ED₅₀ de ketorolaco como tampoco de meloxicam. Estos resultados se muestran en las figuras 6 y 7.

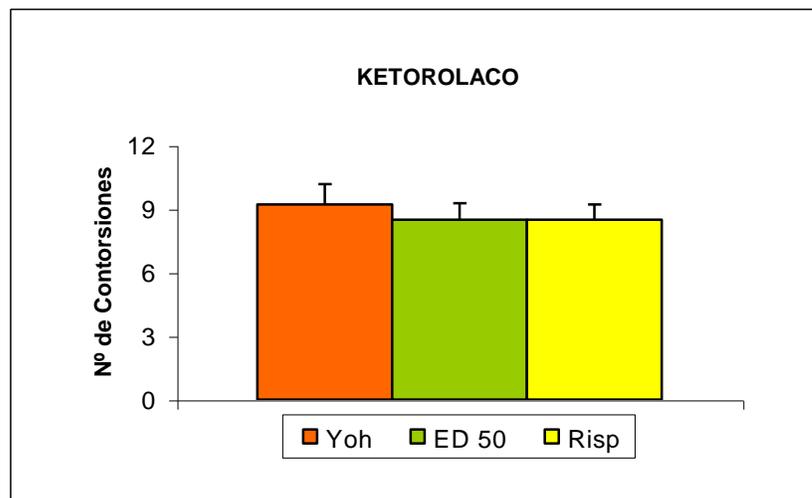


Fig. 6: Histograma del efecto analgésico de ketorolaco en el test de las contorsiones: ED₅₀ ketorolaco + yohimbina, ED₅₀ ketorolaco, ED₅₀ ketorolaco + risperidona.

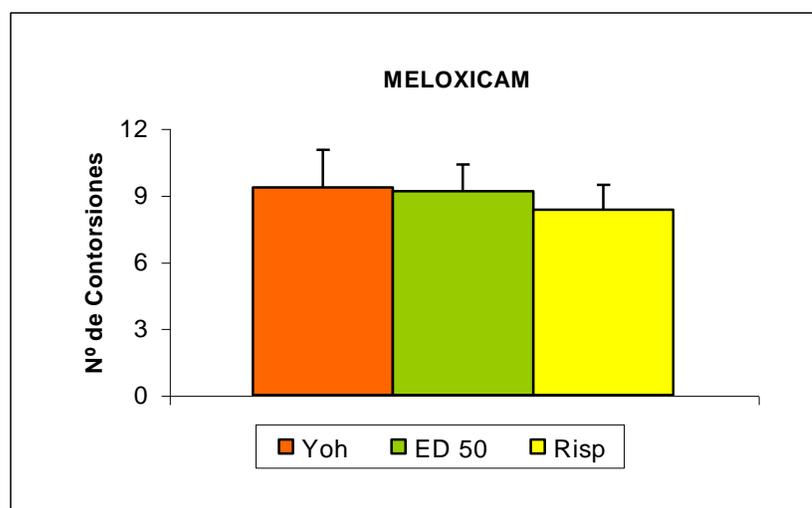


Fig. 7: Histograma del efecto analgésico de meloxicam en el test de las contorsiones: ED₅₀ meloxicam + yohimbina, ED₅₀ meloxicam, ED₅₀ meloxicam + risperidona.

ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO

Para analizar el tipo de interacción que se produce al coadministrar dosis proporcionales (1:1) de ketorolaco y meloxicam en su ED_{50} (2,8 mg/Kg y 6,5 mg/Kg. respectivamente), se utilizó el isoblograma.

El análisis isobolográfico dio como resultado que, la interacción antinociceptiva es de tipo supraaditiva o sinérgica, al ubicarse el punto experimental bajo la línea de aditividad y obtenerse un índice de interacción de 0,325. Ver fig 8.

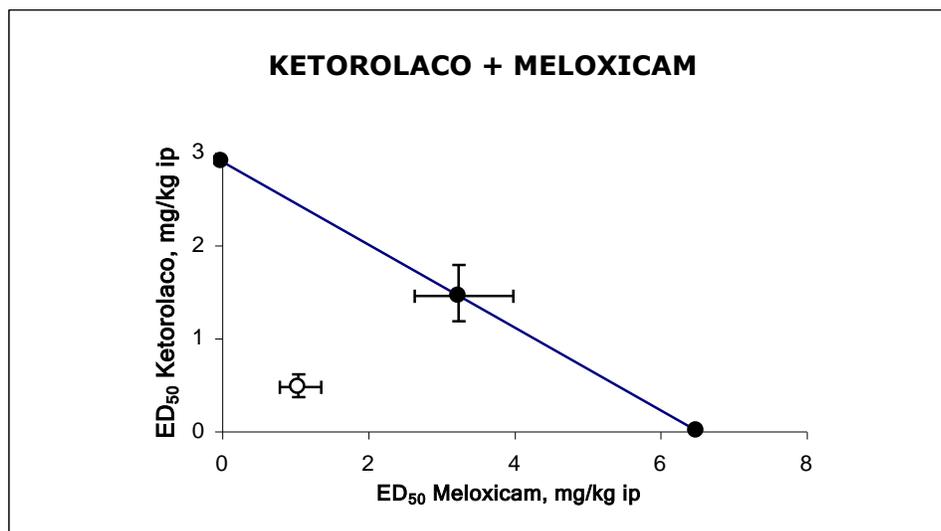


Fig. 8: Isoblograma de la interacción entre ketorolaco y meloxicam, en su efecto analgésico, en el test de las contorsiones. Aditividad teórica (●) y aditividad experimental (○).

PRETRATAMIENTO CON YOHIMBINA

El pretratamiento con 0.01 mg/Kg., i.p. de yohimbina, no produjo una diferencia significativa en la interacción sinérgica entre los fármacos, manteniéndose un índice de interacción supraaditivo de 0,292 y el punto experimental bajo la línea de aditividad; estos resultados se muestran en la figura 9.

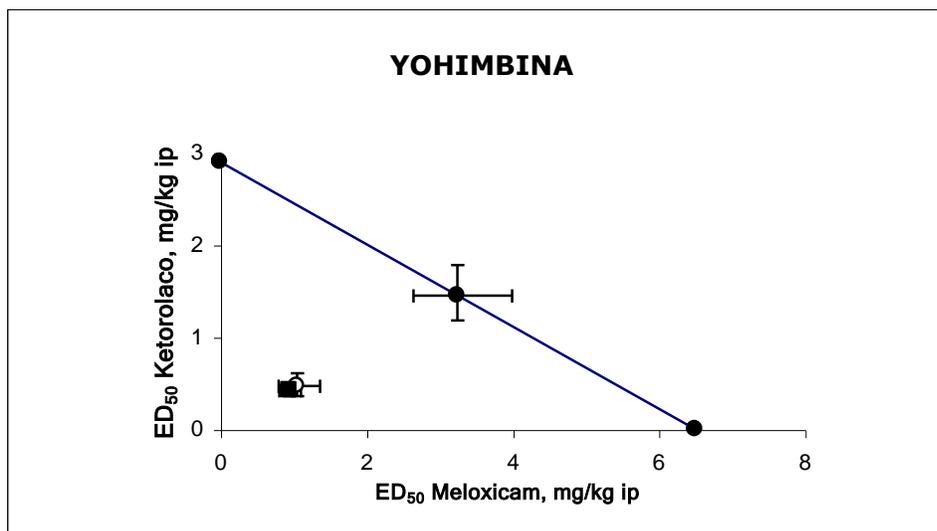


Fig. 9: Isoblograma de la interacción entre ketorolaco y meloxicam, en el grupo pretratado con yohimbina, en el test algesiométrico de las contorsiones. Aditividad teórica (●), aditividad experimental (○) y pretratamiento con yohimbina (■).

PRETRATAMIENTO CON RISPERIDONA

El pretratamiento con 0.001 mg/Kg., i.p. de risperidona, no produjo una diferencia significativa en la interacción sinérgica entre los fármacos, manteniéndose un índice de interacción supraaditivo de 0,448 y el punto experimental bajo la línea de aditividad; estos resultados se muestran en la figura 10.

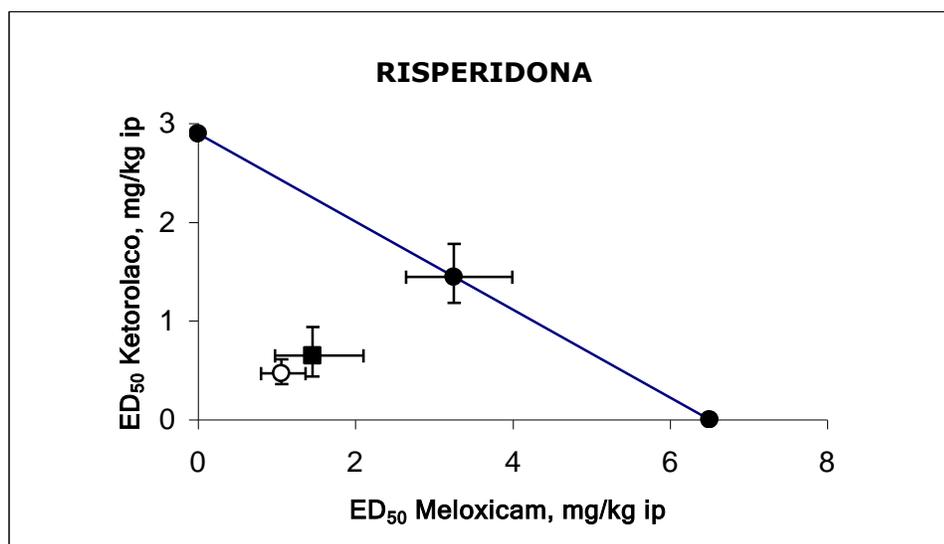


Fig. 10: Isoblograma de la interacción entre ketorolaco y meloxicam, en el grupo pretratado con risperidona, en el test algesiométrico de las contorsiones. Aditividad teórica (●), aditividad experimental (○) y pretratamiento con risperidona (■).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo, demuestran que la actividad antinociceptiva de ketorolaco y de meloxicam es dosis-dependiente al ser administrados por vía i.p. en el test de las contorsiones.

Al analizar las curvas dosis-respuesta de estos fármacos se observa que el ketorolaco tiene una potencia relativa 2,24 veces mayor que la de meloxicam, lo que podría sugerir que ketorolaco, al poseer mayor potencia, sea mejor analgésico que meloxicam. Estos resultados concuerdan con la teoría, ya que se esperaría que el meloxicam – al tener acción preferencial sobre COX-2 – tuviera una potencia relativa menor en su efecto analgésico que la de ketorolaco, de acuerdo con el poder inhibitor de COXs ⁽⁹⁾. Se observa también en este análisis que las curvas son estadísticamente paralelas, lo que sugiere que ambos fármacos actuarían activando o desencadenando vías similares, como son el sistema de las enzimas COXs - del cual existe mucha información sobre su participación en los procesos inflamatorio, doloroso, febril y de agregación plaquetaria - o bien a nivel de segundos mensajeros intracelulares ⁽²⁶⁾.

El pretratamiento utilizado en este estudio con yohimbina no modificó el efecto obtenido por la administración de ketorolaco o de meloxicam por sí solos.

Esto indicaría que existe una nula o eventualmente escasa modulación adrenérgica sobre los AINEs en estudio y las vías sobre las cuales actúan. Esto si bien concordante con resultados previos (22), se contradice con la teoría que ha sugerido que tanto agonistas como antagonistas adrenérgicos, de los subtipos α_1 y α_2 , parecieran activar por un lado un mecanismo central para la antinocicepción, y por otro un sistema noradrenérgico descendente con el mismo resultado (16-18, 20, 24).

Por otra parte, la similar falta de efecto que se obtuvo con risperidona sobre la actividad antinociceptiva de los AINEs, es difícil de sustentar ya que, por su perfil farmacológico (un potente antagonista D2 y 5HT2, con afinidad con los receptores α_1 , α_2 y H_1) podría ejercer efecto modulador de la actividad antinociceptiva de ketorolaco y de meloxicam, como también por su interacción a nivel de las vías inhibitorias descendentes que controlan la nocicepción (23-25).

Al analizar el isoblograma se observa que la coadministración de ketorolaco y meloxicam produce un efecto sinérgico, lo que significa que la acción conjunta es mayor a la suma de la acción de ambos fármacos administrados individualmente. Este resultado puede deberse a la cooperatividad entre los AINEs, debido a la distinta selectividad que ellos tienen sobre el sistema de COXs. Siendo ketorolaco un inhibidor principalmente de COX-1 y meloxicam un inhibidor preferencial de COX-2 (9).

El pretratamiento con los antagonistas monoaminérgicos no modifica la naturaleza de la interacción entre ketorolaco y meloxicam, lo que concuerda con los resultados obtenidos cuando los mencionados antagonistas fueron previamente administrados y se evaluó la actividad antinociceptiva de cada uno de los AINEs.

En resumen, la actividad de ketorolaco y meloxicam es dosis-dependiente, su coadministración produce un efecto sinérgico y no es modulada por yohimbina ni por risperidona.

Del presente trabajo se puede deducir la utilidad de coadministrar fármacos con afinidad diferenciada COX-1 y COX-2 en el tratamiento del dolor, ya que, al producirse un efecto sinérgico, es posible disminuir la dosis de cada fármaco, reduciendo así los efectos adversos.

CONCLUSIÓN

- Ketorolaco y meloxicam producen antinocicepción dosis-dependiente al ser administrados vía i.p. en el test de las contorsiones.
- Ketorolaco posee mayor potencia analgésica que meloxicam.
- La coadministración de ketorolaco y meloxicam produce una interacción de naturaleza sinérgica.
- El pretratamiento con yohimbina no altera el efecto de los AINEs administrados individualmente.
- Similarmente el pretratamiento con risperidona no afecta la actividad analgésica de ketorolaco o de meloxicam en su administración individual.
- Al administrar yohimbina antes de la mezcla ketorolaco-meloxicam no se altera la naturaleza sinérgica de dicha interacción de AINEs.
- De la misma forma, el pretratamiento con risperidona no modifica la supraaditividad de ketorolaco y meloxicam.

RESUMEN

El dolor constituye una de las mayores causas de consulta odontológica, de hecho, en la práctica clínica diaria se ven pacientes que acuden al dentista buscando aliviar sus molestias. Los AINEs constituyen una de las herramientas con la que el profesional cuenta para manejar el dolor, pero por su mecanismo de acción presentan numerosos efectos adversos; es por esto que es de gran importancia su constante investigación para lograr una mayor analgesia con menores efectos colaterales. En este trabajo se estudió la antinocicepción producida por dos AINEs, ketorolaco y meloxicam, en el test de las contorsiones, al ser administrados vía i.p. en forma independiente. Los mismos fármacos fueron coadministrados para evaluar la naturaleza de su interacción. Se investigó, por otra parte, la modulación que ejercen yohimbina y risperidona, antagonistas adrenérgico y serotoninérgico respectivamente, en el efecto analgésico de los AINEs antes mencionados. Los resultados muestran la naturaleza sinérgica de la interacción entre ketorolaco y meloxicam, así como, la nula o mínima modulación que tanto yohimbina como risperidona ejercen en el efecto analgésico de estos AINEs administrados en forma independiente y en conjunto.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALIAGA, L., BAÑOS, J.E., DE BARTUELL, C., MOLET, J. y RODRÍGUEZ DE LA SERNA, A. “Dolor y utilización clínica de los analgésicos”. Ed. MCR, S.A., Barcelona, 1996.
2. PAEILE, C. y BILBENY, N. “El Dolor, de lo molecular a lo clínico” 3ª Edición. Ed. Mediterráneo, 2005. p. 53-70 Cap. 3, p. 145-168 Cap 10.
3. PERTUSI, R. “Selective Cyclooxygenase inhibition in pain management” J Am Dent Assoc. 11:519-524. 2004.
4. MACARIO, A. y 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 Med. 2:336-351. 2001.
5. VANE, J.R., BAKHLE, Y.S. y BOTTING, R.M. “Cyclooxygenases 1 and 2” Annu Rev Pharmacol Toxicol. 38:97-120. 1998.
6. MIRANDA, H., LEMUS, I. y PINARDI, G. “Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs” Brain Res Bull. 61:417-425. 2003.
7. HARDMAN, J. et al “Las bases farmacológicas de la terapeutica” Vol. 1, 9ª Edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México D.F., 1996

8. VAN HECKEN, A. et al "Comparative inhibitory activity of Rofecoxib, Meloxicam, Diclofenac, Ibuprofen, and Naproxen on Cox-2 versus COX-1 in healthy volunteers" *J Clin Pharmacol.* 40:1109-1120. 2000.
9. WARNER, T. y MITCHEL, J. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic" *FASEB J.* 18:790-804. 2004.
10. WALLACE J. "Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)" *Am J Med.* 107:11S-17S. 1999.
11. CONKLIN, D. y EISENACH, J. "Intrathecal Ketorolac enhances antinociception from Clonidine" *Anesth Analg.* 96:191-194. 2003.
12. DUBOIS, R. et al "Cyclooxygenase in biology and disease" *FASEB J.* 12:1063-1073. 1998.
13. MANDELL, B. "General tolerability and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs" *Am J Med.* 107:72S-77S. 1999.
14. SCHWAB, J.M. et al "COX-3, a virtual pain target in humans?" *FASEB J.* 17:2174-2175. 2003.
15. TING-CHAO CHOU "Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies" *Pharmacol Rev.* 58:621-681. 2006.

16. GODOY M. et al “ α_2 -adrenoceptors and 5-HT receptors mediate the antinociceptive effect of new pyazolines, but not of Dypirone” Eur J Pharmacol. 496:93-97. 2004.
17. MIRANDA, H., SIERRALTA, F. y PINARDI, G. “An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of Diclofenac antinociception” Anesth Analg. 93:430-435. 2001.
18. SABETKASAIE, M. et al “Clonidine and guanfacine–induced antinociception in visceral pain: possible role of $\alpha_2/1_2$ binding sites” Eur J Pharmacol. 501:95-101. 2004.
19. PERL, E. “Causalgia, pathological pain, and adrenergic receptors” Proc Natl Acad Sci U S A. 96:7664-7667. 1999.
20. JONES, C., PETERS, S. y SHANNON, H. “Efficacy of Duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents” J Pharmacol Exp Ther. 312:726-732. 2005.
21. ELTZE, M. “In functional experiments, risperidone is selective, not for the B, but for the A subtype of α_1 -adrenoceptors” Eur J Pharmacol. 295:69-73. 1996.

22. PINARDI G., SIERRALTA, F. y MIRANDA, H.F. “Adrenergic mechanisms in antinociceptive effects of non steroidal anti-inflammatory drugs in acute thermal nociception in mice” *Inflamm res.* 51:219-222. 2002.
23. NASIF, F., CUADRA, G. y RAMIREZ, O. “Effects of chronic risperidone on central noradrenergic transmission” *Eur J Pharmacol.* 394:67-73. 2000.
24. SCHREIBER, S. et al “Augmentation of opioid induced antinociception by the atypical antipsychotic drug risperidone in mice” *Neurosci Lett.* 228:25-28. 1997.
25. WEIZMAN, T. et al “The antinociceptive effect of amisulpride in mice is mediated through opioid mechanisms” *Eur J Pharmacol.* 478:155-159. 2003.
26. GOLDSTEIN, A., ARONOW, L. y KALMAN, S.M. “Principles of drug action: the basis of pharmacology” 2ª Edición. Ed. Wiley International, New York, 1974. p. 91