

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**ANALISIS DE LA INTERACCIÓN ENTRE ANALGÉSICOS EN DOLOR
AGUDO EXPERIMENTAL**

ALUMNO:

CRISTIÁN POBLETE DÍAZ

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

**TUTOR PRINCIPAL : Dr. HUGO MIRANDA
TUTOR ASOCIADO : Dr. GIANNI PINARDI**

**Santiago - Chile
2006**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, ya que debido a su apoyo y motivación desde que era un niño, he terminado el inicio y despegue de mi vida. Gracias por su esfuerzo y las risas que me dieron.

A Alejandra, mi esposa, quien ha sido un pilar fundamental en mi desarrollo como estudiante y ser humano...eres mi vida entera.

A mi hija(o) que viene en camino, por alegrarme y llenarme de fuerzas y esperanzas para el futuro profesional que se avecina.

Un agradecimiento especial al equipo de investigación que me acompañó durante mi estadía en el departamento de farmacología; al Dr. Miranda, Dr. Pinardi, Alejandro y a José, por entregarme un ambiente grato que me permitió aprender con entusiasmo. Los recordaré siempre con cariño.

Y por ultimo a Dios, que estuvo presente en cada una de estas personas que me llevaron al final de este recorrido.

ÍNDICE.

	Pág.
1.- Introducción y marco teórico-----	1
2.- Fármacos analgésicos-----	7
3.- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos-----	9
4.- Hipótesis-----	30
5.- Objetivos-----	31
6.- Materiales y método-----	32
7.- Resultados-----	37
8.- Discusión-----	48
9.- Conclusiones-----	53
10.- Sugerencias-----	54
11.- Resumen-----	55
12.- Bibliografía-----	57

1.- INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO.

El dolor ha sido definido como: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”. El término potencial indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, implicará que la permanencia de la noxa produce daño tisular. (1).

En los animales, el dolor produce reacciones motoras protectoras, que resultan en evasiones aprendidas, y que pueden modificar rasgos conductuales especie-específicos, incluyendo el comportamiento social. Debe hacerse énfasis en el hecho de que el dolor es una percepción, un fenómeno de la mente, y que de ésta forma no tiene dimensiones físicas (2). Debemos también señalar que el dolor es un fenómeno multidimensional donde intervienen factores biológicos, cognitivos, emocionales y ambientales (3).

El dolor se describe como una sensación consecutiva a la estimulación de las vías nociceptivas aferentes o de las estructuras del sistema nervioso central y a esto se le agrega un factor emocional (4).

El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende el significado de la palabra dolor a través de sus experiencias experimentadas a partir de temprana edad. Este puede ser evaluado en cuanto a su intensidad, duración,

característica, lugar de origen y etiología, la cual puede ser traumática, física infecciosa, neurológica o psicógena.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Los tipos de dolor pueden clasificarse en:

1. Según su origen anatómico en:

1.1 **DOLOR NOCICEPTIVO SOMÁTICO:** Es aquel dolor que aparece luego que una noxa está afectando al tejido vivo, ya sea piel, músculo, tejido conectivo, etc. Además por sus características somatosensoriales, se puede clasificar en dolor epicrítico y protopático. El dolor epicrítico es superficial y de localización precisa, bien delimitado por el paciente y lo describe como punzante, lacerante, lancinante o urente. El dolor protopático es difuso, mal localizado por el paciente. Además es un dolor referido, es decir, descrito por el paciente en un lugar distante del sitio donde se genera (5).

1.2 **DOLOR NOCICEPTIVO VISCERAL:** Usualmente es denominado dolor profundo y se inicia en las viseras, ya sea de la cavidad craneana, torácica, abdominal o pélvica.

1.3 **DOLOR NEUROGÉNICO:** Originado en el sistema nervioso periférico (SNP) o en el sistema nervioso central (SNC).

2. Según sus características clínicas:

2.1 **DOLOR AGUDO:** Es aquel que incluye el tiempo necesario para que los tejidos sanen, constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los mecanismos de reparación. Su curso temporal es propio de la lesión que lo originó y puede presentarse con respuestas neurovegetativas como taquicardia, aumento de presión arterial, sudoración, palidez, cambios el diámetro pupilar, estados nauseosos, llegando incluso a producir vómitos. Este dolor puede ser ocasional o previsible, puede establecerse con relativa seguridad el periodo que va a constituir un problema clínico, como por ejemplo dolores post operatorios, dismenorrea, exodoncia de terceros molares, etc. (4,6).

También se puede subdividir el dolor en continuo o recurrente. El continuo permanece estable en cierta intensidad. En cambio el dolor agudo recurrente experimenta períodos de alivio y períodos más intensos. (5).

2.2 **DOLOR CRÓNICO:** Es aquel que se mantiene por un período mayor de tiempo, después de que una lesión haya originado la injuria.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

En condiciones psicológicas normales, las señales nociceptivas son producidas por un intenso estímulo de las fibras terminales sensoriales eferentes A δ y C, por químicos, calor y presión. (7). Las neuronas sensoriales pueden ser divididas en grupos basado en su anatomía (tamaño de la fibra, grado de mielinización, conexiones postsinápticas en la espina dorsal), histoquímicas (presencia de péptidos y otros neurotransmisores, presencia de canales de iones y receptores, regulación por factores de crecimiento) y psicológicas (responsables de las modalidades sensoriales, velocidad de conducción). (8).

La fisiopatología del dolor involucra interacciones muy complejas de diferentes estructuras periféricas y centrales. La nocicepción es un mecanismo a través del cual, estímulos nocivos son transmitidos al sistema nervioso central (SNC). (9). El sistema nociceptivo es dual, y la sensación del dolor que se experimenta llega al sistema nervioso central por medio de dos vías:

i) Un sistema discriminativo sensorial: que participa en la capacidad de analizar la naturaleza, localización, intensidad y duración de la estimulación nociceptiva, compuesto por un sistema lateral filogenéticamente más nuevo. (10).

ii) Un componente cognitivo-afectivo: que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor y que también lleva el carácter displacentero de la sensación dolorosa, compuesto por un sistema medial filogenéticamente más antiguo y primitivo. (10).

CAMBIOS BIOQUIMICOS

La lesión de un tejido provoca una serie de cambios bioquímicos, los cuales desencadenan los mecanismos del dolor. Cuando un estímulo agresor daña las membranas celulares, se inicia la síntesis de los llamados eicosanoides, término que involucra principalmente a sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos que se sintetizan en la zona lesionada, a partir del ácido araquidónico. (11). Este es un ácido poliinsaturado que ingresa por la dieta y pasa a formar parte de los fosfolípidos de la membrana celular. Al hidrolizarse por la fosfolipasa A2 genera diferentes lipooxigenasas y leucotrienos. La enzima fosfolipasa A2 se activa por mecanismos neuronales, tóxicos, mecánicos, etc. Por otra parte, el ácido araquidónico libre por acción de las ciclo-oxigenasas, forma prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxanos. (11). Las PGs al romper el ATP, producen cambios en el potencial de membrana, disminuyendo el umbral de

excitación de los nociceptores y sensibilizando las terminaciones nerviosas aferentes, a estímulos químicos o mecánicos. Por otro lado, hay una acción directa de la prostaglandina E y de la bradicinina sobre los nociceptores y además hay alteración de la microcirculación de leucocitos, al estimular la circulación sanguínea en la región inflamada.

2.- FARMACOS ANALGÉSICOS

De acuerdo con las estructuras involucradas en el dolor se han sintetizado una serie de fármacos que actúan a diferentes niveles para producir analgesia clasificándose en:

Anestésicos Generales: Fármacos que producen inconciencia y en consecuencia evitan el dolor, pudiendo ser afectadas todas las funciones sensoriales y motoras.

Anestésicos Locales: Actúan a nivel periférico, bloqueando en forma reversible la transmisión del impulso nervioso o en forma irreversible, utilizando alcoholes y fenoles.

Analgésicos Opioides: Estos fármacos poseen acción a nivel del neuroeje de manera similar a las endorfinas, de los cuales la morfina es el fármaco tipo. Si bien estos fármacos son los más efectivos y potentes, en cuanto a la inhibición del dolor, sus efectos colaterales, como la dependencia, los convierte en sustancias restringidas para su uso masivo.

Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): Actúan interfiriendo con la síntesis de los mediadores algésicos, principalmente a nivel periférico y algunos también a nivel central. La acción analgésica de estos fármacos es de leve a intensa. (12).

Otros fármacos con actividad analgésica: Existe otro grupo de drogas que sin ser típicamente analgésicas, son coadyuvantes en el tratamiento del dolor, por ejemplo los antidepresivos, algunos antiepilépticos, benzodiazepinas, relajantes musculares, entre otros. (13).

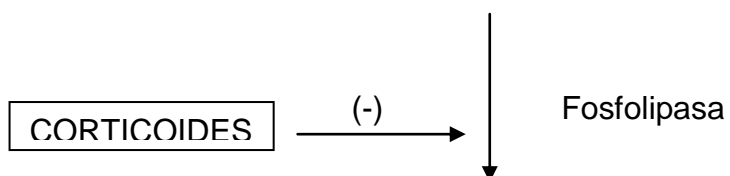
Sin embargo, a pesar de la existencia de una gran cantidad de drogas que producen analgesia, no se ha identificado en forma completa y detallada el mecanismo de acción farmacológico responsable del efecto analgésico. La transmisión del impulso doloroso hacia el SNC puede estar modulada por una o varias de las siguientes sustancias: neuropéptidos, aminoácidos, neurotransmisores y neuromediadores. (13).

3.- ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico, en animales, como a nivel clínico, en el hombre. Así, se pueden mencionar los fármacos α -adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, anti-inflamatorios no esteroideos, opioides. (3-7)

De todos los grupos de fármacos antes citados, sin duda que los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son los más usados en los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, y por lo tanto también los más estudiados. Sin embargo, independientemente de su eficacia, presenten una serie de reacciones adversas que limitan su uso. Los AINEs producen su actividad antinociceptiva primariamente por bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) a lo cual debe agregarse la modulación del efecto analgésico por agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos, etc. (8,9,10). Figura 1.

FOSFOLÍPIDOS DE MEMBRANA CELULAR



ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

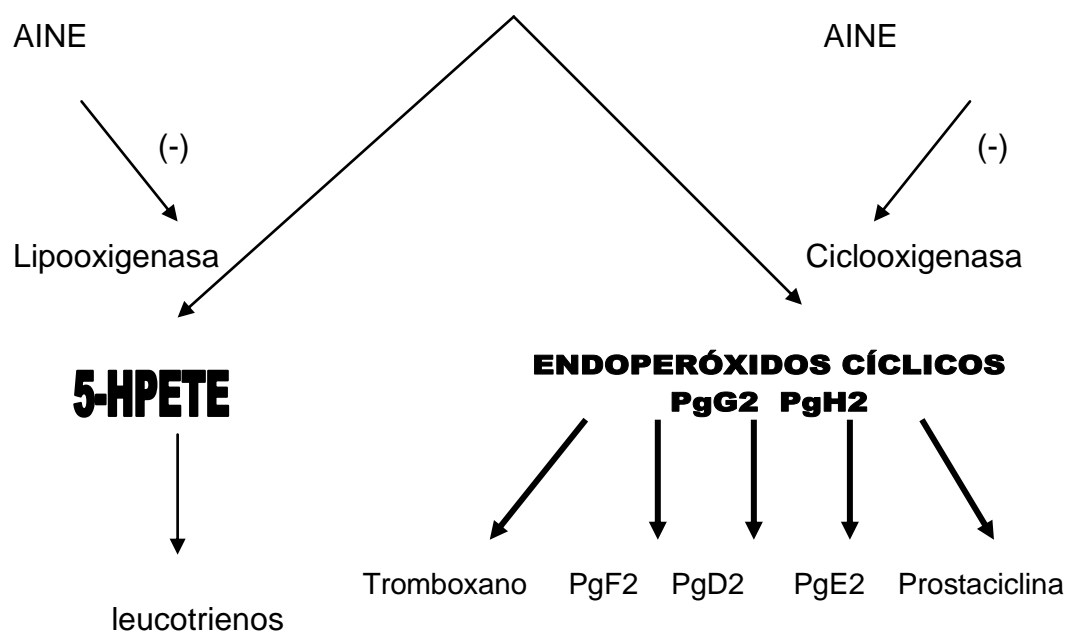


Figura 1. Inhibición de síntesis de prostaglandinas de los AINEs.

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 y tromboxano. El bloqueo producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINEs es reversible. Hay evidencia creciente que un mecanismo analgésico central, independiente de las acciones antiinflamatorias, se sumaría a los efectos periféricos descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural, inducida por aminoácidos o quininas y explicaría la disociación entre la acción analgésica y la acción antiinflamatoria de algunos AINES. Las prostaglandinas, junto con la histamina, serotonina y bradicinina son los neuromediadores más destacados de la inflamación. (14, 15).

Los antiinflamatorios no esteroideos corresponden a un grupo muy diverso de sustancias que en su mayoría son ácidos orgánicos débiles derivados en general de los ácidos carboxílico y enólico. Sin embargo el motivo que los agrupa bajo la sigla de "AINEs" es el hecho de tener un mecanismo de acción común capaz de entregarles ciertas características terapéuticas y efectos adversos que les son similares. (16).

Hoy en día existe creciente evidencia de que los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) producen algunas de sus acciones analgésicas en el

SNC. Esto se hace evidente ya desde sus reacciones adversas centrales observadas en su uso clínico, además de existir evidencia directa para éste componente central en la analgesia de los AINEs. Los AINEs tienen un efecto inhibitorio en la síntesis central de las prostaglandinas 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, puesto que el pretratamiento con ciproheptadina, haloperidol contrarrestan el efecto analgésico de la administración central de ácido acetilsalicílico. Otros estudios indican la acción de opioides centrales en la antinocicepción mediada por AINEs. En consecuencia, como una conclusión razonable sería decir que a lo menos existen tres sistemas principales involucrados en el efecto antinociceptivo central de los AINEs: sistema serotoninérgico, sistema de opioides endógenos y sistema óxido nítrico, por separado o en combinación. (17).

Los AINEs por lo general son fácilmente absorbidos desde el tracto gastrointestinal superior, sin embargo existen algunos factores capaces de intervenir en este proceso. Entre los más importantes tenemos: la especie en cuestión, motilidad gastrointestinal, pH intragástrico, presencia de alimentos, lesiones patológicas y concentración de la droga. La clásica distribución de los AINEs es extracelular, y al ser ácidos débiles, tienden a penetrar el

medioambiente ácido de los tejidos dañados e inflamados. Esto podría expandir su volumen de distribución aparente. Como grupo, los AINEs tienen la característica de unirse en alta proporción (90%) a proteínas plasmáticas, además si la afinidad por proteínas es particularmente grande para una droga, la farmacocinética de eliminación se ve prolongada. El metabolismo de los AINEs generalmente es hepático y mediado por el sistema de oxidación, siendo también comunes las reacciones de conjugación, existiendo diferencias entre AINEs para las distintas especies. La excreción es principalmente renal vía filtración glomerular y secreción tubular, pero también es posible la eliminación biliar. La velocidad de excreción renal es dependiente del pH, y la secreción tubular puede ser inhibida competitivamente por otros ácidos débiles. De todas las drogas usadas en animales, la mayor diferencia entre todas las especies se encuentra en la farmacocinética de eliminación de los AINEs. Esta diferencia hace de la extrapolación interespecies una situación extremadamente peligrosa puesto que la acumulación de AINEs en los tejidos puede resultar francamente tóxica y potencialmente fatal. (18).

FUNCIONES DE LOS AINEs:

Antipirético (a): 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, que a su vez, mediante el aumento del AMP cíclico, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal aumentando la generación de calor y disminuyendo la pérdida del mismo. Los AINEs suprimen esta respuesta al inhibir la PGE2. (19).

Anti-inflamatorio (a): Todos los AINEs tienen propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas mediadas por la inhibición de distintos pasos en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las ciclooxigenasas. (17).

Analgésico (a): Los AINEs frecuentemente son clasificados como analgésicos débiles, pero esta clasificación no es del todo correcta. Es importante considerar el tipo de dolor tanto como su intensidad para poder evaluar su eficacia analgésica. Esto queda demostrado, en algunos casos de dolor post operatorio donde los AINEs pueden ser superiores a los analgésicos opioides. (16).

Antiagregante plaquetario: Dentro de las drogas antiagregantes plaquetarias, las más estudiadas son las capaces de inhibir la COX. Un grupo de ellas, dentro de las cuales se encuentra la aspirina y otros AINEs como la indometacina, sulfinpirazona, inhiben la COX plaquetaria, siendo la aspirina la única capaz de realizar esta función de manera irreversible, con lo cual el

efecto antiplaquetario de una sola dosis de esta droga puede resistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario. (20).

Conocido es ya el uso de dosis bajas de aspirina para la profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares. Estos beneficios terapéuticos se obtienen al favorecer el balance hacia la formación de prostaciclina en lugar de tromboxano, pues la formación de este último se ve disminuida mediante el bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria. (18).

Antitumorigénica: Estudios epidemiológicos han establecido un fuerte vínculo entre la ingestión crónica de aspirina y un reducido riesgo a desarrollar cáncer de colon. (21). Hoy se cree también que los tumores gástricos y mamarios son susceptibles de ser tratados con inhibidores selectivos COX-2, dado que se han demostrado altos niveles de proteína COX-2 en dichos tumores a diferencia de los tejidos circundantes. (21).

Labor de parto: Los AINEs retardan el parto prematuro al inhibir la síntesis de prostaglandinas. (21). Un ejemplo de parto prematuro es el que se produce por infección uterina, donde la liberación de factores endógenos incrementa la síntesis de prostaglandinas, desencadenando las contracciones. De esta manera, bloqueadores COX-2 selectivos pueden ser usados para

retardar el parto sin los efectos colaterales de los AINEs tradicionales no selectivos. (21).

Enfermedad de Alzheimer: La correlación entre COX, PGs y la enfermedad de Alzheimer fue así como en el cáncer colorectal, inicialmente epidemiológica. Existiría una correlación inversa entre la severidad o la incidencia de la enfermedad de Alzheimer y la ingestión de AINEs. Se propone como mecanismo de acción que los AINEs reducen la respuesta inflamatoria de la microglia al B-amiloide proteico causante de la enfermedad. (22) El mayor beneficio puede ser el tratamiento temprano de individuos asintomáticos que poseen factores de riesgo genético, en quienes puede retardarse o incluso prevenirse la presentación clínica. (21).

MECANISMOS DE ACCIÓN PARA EL EFECTO ANALGÉSICO.

1) Inhibición de las isoenzimas COX-1 y COX-2: Desde hace tiempo que se sostiene la hipótesis de un mecanismo de acción común para el efecto analgésico de los AINEs consistente en la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas tanto a nivel periférico como a nivel central. (17). Los AINEs inhiben dos isoenzimas denominadas COX-1 y COX-2, las cuales son piezas clave en la síntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Las dos

isoformas poseen estructuras casi idénticas, pero tienen importantes diferencias en cuanto a sus substratos, selectividad de sus inhibidores y ubicación intracelular. COX-1 es llamada también constitutiva, pues 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 (22). COX-2 o inducida, está ausente en la mayoría de los tejidos, excepto en el cerebro, medula espinal, próstata, riñones, y células neoplásicas de colon. (21, 23). Sin embargo, ella es inducida en la mayoría de los tejidos estimulados con sustancias propias de una reacción inflamatoria. (22). De esta manera la COX-2 se expresa posterior a la injuria y contribuye directamente con la inflamación e hiperalgesia. Si bien es cierto ambas isoenzimas están presentes en el SNC, estas 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 además de ser la isoforma predominante en el cerebro de cerdos neonatos y médula espinal de la rata, mientras que en el cerebro humano posee cantidades equitativas de COX-1 y COX-2. (24).

2) Interacción con neuronas periféricas y centrales involucradas en la transmisión del dolor: Si bien es cierto el efecto analgésico de los AINEs se

explica en gran medida por su mecanismo de acción común de inhibir las COXs, esta inhibición no es suficiente para explicar la eficacia de estos agentes en múltiples modelos de dolor agudo donde no existe inflamación. (24). Junto con lo anterior un gran número de ensayos sugieren que los AINEs ejercen antinocicepción al interactuar con neuronas periféricas o centrales involucradas en la transmisión de señales nociceptivas. Es así como existen trabajos que relacionan al sistema colinérgico, mediante el uso de agonistas y antagonistas, con la actividad antinociceptiva de AINEs. Los resultados de dichos estudios proponen que los AINEs aumentarían las concentraciones de acetilcolina tanto a nivel espinal como supraespinal, lo cual sería en parte responsable de su efecto antinociceptivo. (25, 26). Existe evidencia que relaciona el efecto antinociceptivo de AINEs como ketoprofeno, diclofenaco y piroxicam con la activación de receptores α 2-adrenérgicos a nivel espinal y supraespinal, mientras que paracetamol podría ejercer antinocicepción principalmente por la activación del sistema descendente inhibitorio noradrenérgico vía receptores α -1-adrenérgicos. (25). Otro sistema involucrado en la antinocicepción generada por AINEs es el de los opioides endógenos, lo cual es particularmente cierto para el caso del diclofenaco pues su analgesia ha sido revertida mediante naloxona (antagonista opioide). (17).

Finalmente, un gran número de estudios sugiere la participación del sistema serotoninérgico en la actividad antinociceptiva de AINEs. (27, 28, 29, 30).

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. Resultan de su efecto farmacológico o con mucha menor frecuencia, de reacciones tóxicas o idiosincrásicas. (23). Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINEs comparten también varios efectos analgésicos colaterales. La tendencia a producir manifestaciones tóxicas puede diferir en gran medida entre los distintos AINEs y varias especies. (16).

Ulceración gastro-intestinal. Es la más común de las complicaciones y frecuentemente se acompaña de anemia secundaria e hipoproteïnemia debido a la pérdida sanguínea y plasmática respectivamente. Los AINEs varían considerablemente en cuanto a la capacidad de generar este tipo de problema. El mecanismo involucrado trata de la irritación local y la inhibición en la síntesis de PGE1 y PGE2, las cuales son responsables de inhibir la secreción gástrica y promover la producción del mucus citoprotectivo en el tracto gastrointestinal. (16).

Bloqueo de la agregación plaquetaria. El tromboxano y la prostaciclina son dos sustancias que pertenecen a la cascada de eicosanoides generada por COXs. Su función es la de integrar en parte el sistema de hemostasia local del vaso sanguíneo junto con las plaquetas y factores de la coagulación. En este sentido, la acción antiagregante y vasodilatadora es favorecida por la prostaciclina, que es la sustancia más poderosa conocida con estas funciones, y por otra parte, el tromboxano favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. (20). La administración de AINEs debilita la adhesión plaquetaria mediante la disminución del tromboxano A₂ plaquetario, generándose así una tendencia al sangrado. (31).

Inhibición de la motilidad uterina. El retraso del parto por parte de los AINEs, si bien es cierto, se describió como una alternativa terapéutica, también puede ser considerado como un efecto adverso en circunstancias particulares. El mecanismo que fundamenta este proceso es la habilidad de los AINEs para inhibir la síntesis de prostaglandinas, particularmente la PGF₂, pues son ellas las responsables de la contracción uterina en el momento del parto. (21, 31).

Neuropatía. Los AINEs tienen poco efecto sobre la función renal de animales saludables. Sin embargo animales que padecen hipovolemia, falla cardíaca congestiva u otros desordenes cardiovasculares pueden desarrollar

una disfunción renal aguda si son sometidos a repetitivas dosis de AINEs. Este efecto refleja la función de las prostaglandinas renales de disminuir la influencia vasoconstrictiva de la norepinefrina y la angiotensina 2. De esta manera, el uso crónico de AINEs sumado a los factores predisponentes puede traer como consecuencia el desarrollo de necrosis papilar o de la cresta renal y nefritis intersticial crónica. (31).

Reacciones de hipersensibilidad. Los AINEs se encuentran entre los medicamentos que más producen reacciones adversas. Los síntomas clínicos más frecuentes incluyen shock anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema y erupciones cutáneas. (32). La aspirina es uno de los AINEs más utilizados en el mundo, siendo sus efectos adversos tan antiguos como su primer uso. Los trastornos renales y gastrointestinales son los más corrientes, pero los efectos adversos respiratorios también son comunes pues aproximadamente el 10% de los adultos asmáticos son intolerantes a la aspirina. Muchos de estos pacientes presentan la llamada tríada de la sensibilidad salicílica que incluye rinosinusitis crónica, poliposis nasal y asma severa. (33).

Discrasias sanguíneas. Las discrasias sanguíneas pueden ser inducidas por drogas y comprenden alteraciones hematológicas tales como agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombocitopenia. (34).

La agranulocitosis es una reacción adversa potencialmente letal de la dipirona (metamizol) y en suiza se estima que la incidencia es de a lo menos 1:1439 casos, además el 92% de las discrasias sanguíneas ocurren durante los dos primeros meses de tratamiento con dipirona. (35). La dipirona es una de las drogas que con mayor frecuencia es informada en casos de agranulocitosis o neutropenia. (36). Múltiples estudios epidemiológicos relacionan serias reacciones adversas, entre las cuales están las discrasias sanguíneas, con el uso de aspirina, diclofenaco, acetaminofeno y dipirona. (37).

CLASIFICACIÓN DE LOS AINES.

A los AINEs se le divide según su grupo químico en derivados:

1.-Salicílicos

2.-Pirazolónicos

3.-Acetanílida

4.-Ácido acético

5.-Ácido n-acetil antranilínico

6.-Ácido propiónico

7.-Enólicos

8.-Metanosulfonamida

9.-Selectivos COX-2

PARACETAMOL. El paracetamol o acetaminoféno es categorizado como droga AINE, aunque tiene escasa actividad antiinflamatoria. Sin embargo, como la mayoría de los AINEs inhibe el dolor y es una de las drogas analgésicas y antipiréticas más populares y usadas en todo el mundo. (5). El paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es variable. La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). El paracetamol en general es bien tolerado. No se ha descrito producción de irritación gástrica ni capacidad ulcerogénica. En raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. Los pacientes que muestran hipersensibilidad a los salicilatos solo rara vez la exhiben para el paracetamol. El efecto adverso más grave descrito con la sobredosis aguda de paracetamol es una necrosis hepática, dosis-dependiente, potencialmente fatal. La necrosis hepática (y la tubular renal) son el resultado de un desequilibrio entre la producción del metabolito altamente reactivo y la disponibilidad de glutatión. (25). Con disponibilidad normal de glutatión, la dosis mortal de paracetamol es de 10g aproximadamente; pero hay varias causas que pueden disminuir estas

dosis (tratamiento concomitante con doxorubicina o el alcoholismo crónico). El tratamiento debe comenzarse con N-acetilcisteína por vía intravenosa sin esperar a que aparezcan los síntomas, pues la necrosis es irreversible. Debe medicarse con cuidado en casos de pacientes alcohólicos, en los tratados con inductores enzimáticos o con drogas consumidoras de glutatión (doxorubicina). En pacientes alérgicos a la aspirina, el paracetamol puede producir reacciones alérgicas tipo broncoespasmo. (5). A pesar de su uso y renombre el paracetamol por mucho tiempo fue utilizado en la mitigación del dolor pero a diferencia de otros atenuadores del dolor su mecanismo de acción era una incógnita, por la carencia de efectos gastrointestinales indeseados provocados por la inhibición de la COX-1 constitutiva y su baja acción antiinflamatoria que lo diferencia de otros mitigadores del dolor, inhibidores de la COX-2 inducida por el tejido lesionado. Sin embargo, trabajos recientes han establecido que el paracetamol tiene una acción altamente enfocada en el cerebro, bloqueando una enzima hasta entonces desconocida y altamente implicada en la transmisión del dolor, llamada COX-3 encontrada en el cerebro y en la médula espinal, que es inhibida selectivamente por paracetamol, y es distinta de las dos enzimas ya conocidas COX-1 y COX-2 (38). Ahora se cree que esta inhibición selectiva de la enzima COX-3 en el cerebro y médula espinal explica la eficacia del paracetamol en reducir el dolor y la reducción de

fiebre sin tener efectos secundarios gastrointestinales. (38). La COX-3 fue descrita y secuenciada por D.L. Simmons. (38, 39). Hasta entonces las dos isoformas de COX eran conocidas (COX-1 y COX-2) que son codificados por dos genes que comparten la misma estructura, pero son situados en diversos cromosomas. En esa publicación se describe una tercera isoforma activa completa y dos isoformas, PCOX-1 a y b parciales. La COX-3 deriva del gen de la COX-1. En los seres humanos, el ARNm de la COX-3 es el más abundante de la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón. También se expresa en células de insecto. La actividad COX-3 es inhibida selectivamente por las drogas analgésicas y antipiréticas como por ejemplo paracetamol, dipirona y otros AINEs más. Es así, que la inhibición de COX-3 representa un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y la fiebre.

MELOXICAM. El meloxicam es un analgésico no esterooidal, derivado del ácido enólico. Tiene como característica una potente actividad antiinflamatoria, junto a una buena tolerancia gastrointestinal. El meloxicam es un inhibidor de COX-2 con una selectividad 75 veces superior en comparación a la afinidad que tiene con COX-1 en enzimas humanas recombinantes. El

acceso intracelular efectivo está determinado por sus propiedades lipofílicas y anfifílicas. (40)

La baja hidrosolubilidad de meloxicam a un pH ácido y su comportamiento de protonación anfifílica son responsables de una cinética tisular que evita una elevada concentración de la sustancia en ciertos tejidos como el gastrointestinal. El meloxicam permite una posología de una dosis crónica diaria con una vida media de alrededor de 20 horas. Es absorbido completamente después de la administración oral con una biodisponibilidad absoluta de 89-93%. La fijación a proteínas plasmáticas es superior al 99%, lo que explica el volumen relativamente pequeño de distribución. En líquido sinovial alcanza aproximadamente 40-50% de las concentraciones plasmáticas totales.(40, 41). Los efectos secundarios de este medicamento aunque aparecen con frecuencia son en general, leves y transitorios, los gastrointestinales como dolor abdominal, indigestión, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, úlceras en la boca, constituyen el acontecimiento adverso más común asociado al tratamiento con esta droga. Los efectos secundarios renales constituyen el segundo efecto adverso de los AINEs en frecuencia. También se puede presentar: picor, erupciones en la piel, urticaria, dolor en los músculos y en las articulaciones, dificultad para respirar y tos. Raramente

puede producir otros efectos como úlcera de estómago o de duodeno, hemorragia digestiva, anemia y otras alteraciones en la sangre (40, 41).

TRAMADOL. El tramadol es un analgésico de acción central, usado para el tratamiento del dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico, así como procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos. Es un fármaco analgésico de acción central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores opiáceos mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), con una mayor afinidad por el receptor μ . Otros mecanismos que pueden contribuir a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y un aumento de la liberación de 5HT. Tras la administración oral de una dosis única, el tramadol se absorbe casi por completo y su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 70%, se metaboliza a O-desmetiltramadol, que ha demostrado poseer actividad analgésica en roedores. Su eficacia es debida a la sinergia a dosis terapéuticas de: un efecto opioide debido a la fijación sobre los receptores opiáceos de tipo μ . Además posee un efecto monoaminérgico central debido a una inhibición de la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina, mecanismo implicado en el control de la transmisión nociceptiva. Como para todos los medicamentos analgésicos, la posología de tramadol

debe ser adaptada a la intensidad del dolor y a la respuesta clínica de cada paciente. (42, 43)

NALTREXONA.

Es una antagonista no selectivo de los receptores opiodes, pero tiene mayor afinidad por el receptor μ , por lo tanto, revierte todos los efectos producidos por los fármacos opiodes debido a la activación de receptores del subtipo μ . Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida por los opiodes y el alcohol. Su mayor eficacia se encuentra a nivel oral más que parenteral, alcanzando su concentración máxima a las 2 horas con una vida media de 14. (24).

INTERACCION DE DROGAS

Es lógico suponer que una mejor alternativa terapéutica del dolor se obtenga asociando 2 drogas analgésicas, que posean, en lo posible mecanismos de acción diferente. Se ha demostrado que cuando 2 drogas se coadministran, sus efectos pueden ser: (a) aditivos, que corresponde a la simple suma de los efectos que producen cada una de ellas separadamente, (b) subaditivo: también llamado antagonístico, y que corresponde a un efecto menor que la simple suma de cada agente por separado y (c) sinérgico o

supraaditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separado de cada droga (42, 43). Drogas que produzcan sinergismo, mejor que simple aditividad, presentan un más promisorio uso en el tratamiento del dolor y si a ello se agrega que normalmente el sinergismo va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversas, la exploración de drogas que al ser aplicadas conjuntamente produzcan una interacción sinérgica es de alto interés en farmacología. El estudio de la interacción analgésica entre los AINEs no ha sido muy extenso, refiriéndose fundamentalmente a la interacción sinérgica entre ketorolaco y tramadol en ratas artríticas. (44). Igual efecto sinérgico ha sido demostrado entre tramadol y metamizol (45) y entre paracetamol y codeína (46, 47). Sin embargo, un estudio pormenorizado entre otros analgésicos no ha sido exhaustivamente realizado. Por ello en el presente trabajo se evaluará, en ratones, la interacción entre paracetamol, ya sea con meloxicam o con tramadol y el efecto modulador de naltrexona, en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración intraperitoneal de ácido acético.

4.- HIPÓTESIS

La coadministración intratecal (i.t) de paracetamol, ya sea con meloxicam, o tramadol produce una interacción antinociceptiva de tipo sinérgica que está modulada por el sistema opioide.

5.- OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la actividad antinociceptiva inducida por la administración i.t. de paracetamol, meloxicam y tramadol en el ensayo de las contorsiones.

Objetivos específicos:

5.1.- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración i.t de paracetamol, meloxicam y tramadol en ensayo de dolor tónico visceral ya mencionado.

5.2.- Caracterizar la naturaleza de la interacción antinociceptiva producida por la administración i.t. de la combinación de paracetamol y meloxicam y la de paracetamol y tramadol.

5.3.- Estudiar la participación del sistema opioide en la interacción i.t. de paracetamol, con meloxicam o con tramadol.

6.- MATERIAL Y MÉTODO

Se usaron ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), de 25 a 30 gramos de peso, los que se aclimataron al ambiente de laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación. Esta se realizó de acuerdo a un protocolo aprobado por la comisión de Ética de la Facultad de Medicina (cada animal recibió solamente una dosis de las drogas, las observaciones se efectuaron en forma randomizada, ciega y controladas con glucosa al 6%). Los animales se sacrificaron inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método algiesiométrico agudo del writhing test o test de las contorsiones, en el que se usa un estímulo químico irritativo. El estímulo nociceptivo, es la inyección i.p. de 10 ml/kg de una solución de ácido acético al 0,6 %. El dolor producido se mide contando el número de contorsiones que presenta el animal después de 5 minutos de la inyección y durante 5 minutos. Se entiende por contorsión la contracción de la musculatura abdominal junto con una elongación de las extremidades posteriores.

Los resultados se expresan como porcentaje de antinocicepción (% AN) de acuerdo con la siguiente expresión:

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

donde:

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

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

Los fármacos se administraron por vía intratecal (i.t.), disueltos en una solución de glucosa al 6 % que limita su difusión, en un volumen constante de 5 μL y el ensayo algesiométrico se realizó cuando se produce el efecto máximo de cada droga, el cual fue determinado previamente.

Para la evaluación de las interacciones, se usó el método isoblográfico del laboratorio (48), para lo cual se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía i.t. con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis. La dosis que produce un 50 % del efecto máximo (DE_{50}),

se calcula mediante los análisis de regresión lineal. Las interacciones entre las diferentes drogas, se efectuará coadministrando i.t. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE₅₀ de paracetamol y meloxicam o de paracetamol y tramadol. La coadministración se efectuará en animales antes y después del pretratamiento de ellos con 1 mg/kg, i.t. de naltrexona-antagonista opioide μ -selectivo, más potente y de mayor duración que naloxona.(24)

Para cada mezcla de drogas se determinó a partir de la curva dosis-respuesta, la DE₅₀ por análisis de regresión lineal. Esta dosis se comparó estadísticamente (49) con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos que se obtiene según:

$$DE_{50} \text{ aditividad teórica} = DE_{50} \text{ droga1} / [P1 + R \times P2]$$

Donde:

R: relación de potencia entre las drogas 1 y 2 administradas por si solas.

P1: proporción de la droga 1 en la mezcla.

P2: proporción de la droga 2 en la mezcla.

Para construir el isoblograma se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la DE_{25} de la droga 1 en la abscisa con la DE_{25} de la droga 2 en la ordenada (línea de aditividad simple). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción: si el punto está bajo la línea de aditividad, siendo significativamente diferente con el punto teórico, la interacción es sinérgica o supraaditiva; en cambio si se ubica próximo a la línea de aditividad, la interacción es aditiva y si la ubicación es sobre la línea y es diferente significativamente con el punto teórico, la interacción es subaditiva o antagónica. Además, el programa calcula el índice de interacción (I.I.) de la combinación, mediante la siguiente fórmula:

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

Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraaditiva; si el resultado es igual a 1 la interacción es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (49)

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como promedio \pm error standard (SE) o como promedio con sus correspondientes límites de confianza (LC) al 95 %. (49). Los parámetros estadísticos relativos a los isobogramas se calcularon con un programa computacional de laboratorio y la significación estadística determinada por análisis de varianza y pruebas t de Student fue considerada a un nivel de 5 % ($p < 0,05$). (48).

7.- RESULTADOS

GRUPO TRATADO CON GLUCOSA AL 6%

El pretratamiento de los ratones con la administración de 5 μ L de solución de glucosa al 6% i.t. antes del ensayo algesiométrico, produjo 20 ± 0.28 contorsiones (n = 32).

GRUPO TRATADO CON ANALGÉSICOS.

Paracetamol: La administración i.t. de paracetamol, en el writhing test, produce un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis administrada con una DE_{50} de 4.73 ± 0.337 mg/kg. Estos resultados se observan en el gráfico 1.

Tramadol: cuando se administra por vía i.t. tramadol, en el writhing test, produce un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis administrada con una DE_{50} de 1.04 ± 0.257 mg/kg. Estos resultados se observan en el gráfico 2.

GRUPOS TRATADOS CON MEZCLA DE PARACETAMOL CON TRAMADOL.

La coadministración de tramadol con paracetamol, produjo una interacción antinociceptiva, que al ser evaluada isobolográficamente, resultó de naturaleza sinérgica o supra-aditiva.

Adicionalmente, el cálculo computarizado del índice de interacción entre tramadol versus paracetamol, resultó ser de 0.330, lo que confirma que la interacción es sinérgica. El pretratamiento de los ratones con 1mg/kg de naltrexona, no cambió la naturaleza de la interacción sinérgica y el índice de interacción resultó ser de 0.245. Estos resultados se observan en el gráfico 3.

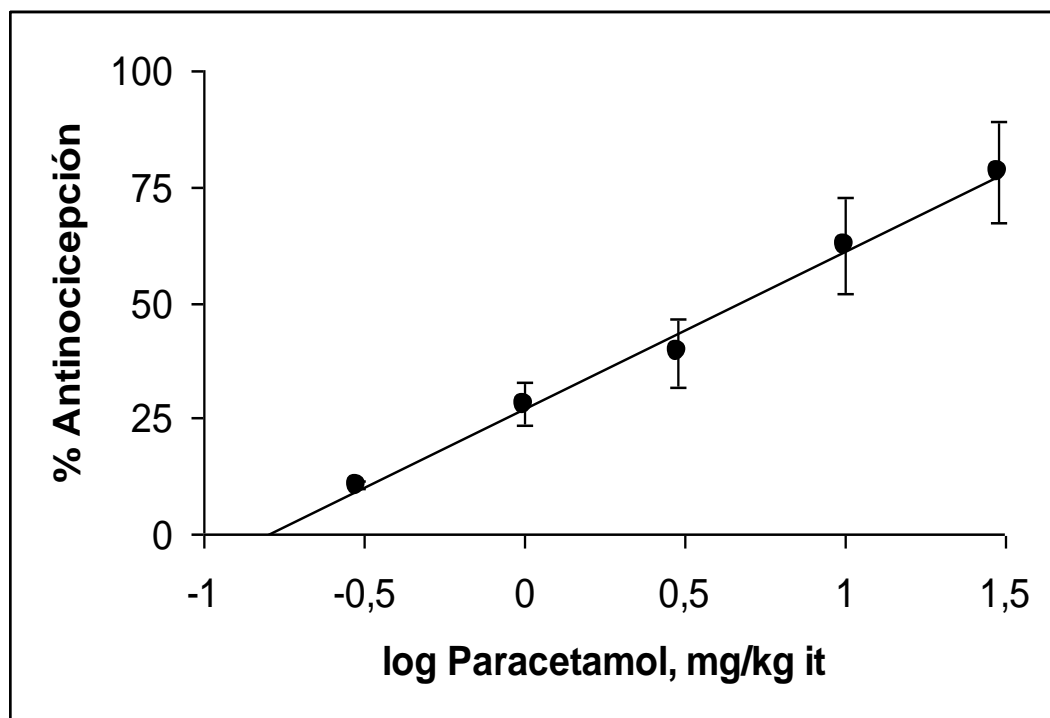


Gráfico 1. Curva dosis respuesta a paracetamol i.t. en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético. Cada punto represente el promedio \pm SE de al menos 6 animales.

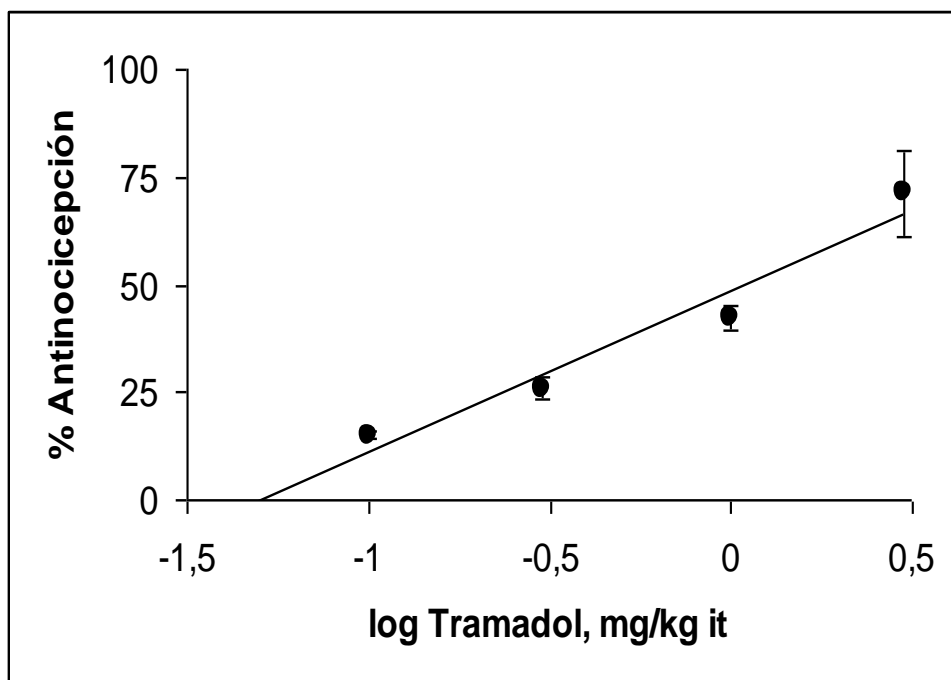


Gráfico 2. Curva dosis-respuesta a tramadol i.t. en el writhing test.

Cada punto represente el promedio \pm SE de al menos 6 animales.

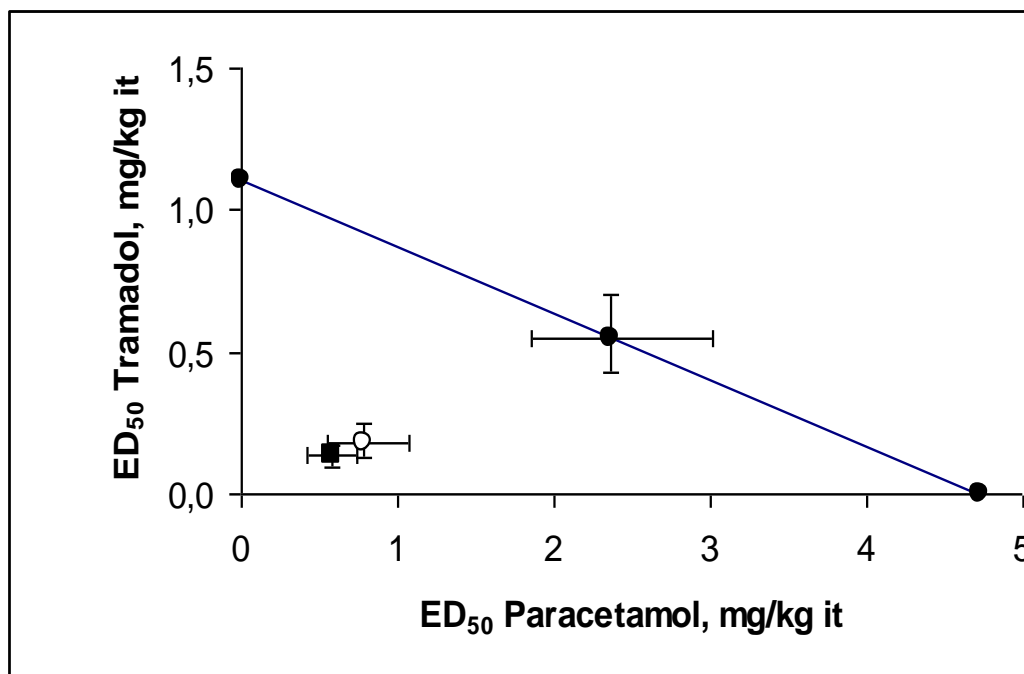


Gráfico 3. Isoblograma de la interacción tramadol con paracetamol en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético. Los resultados corresponden a ED₅₀ con sus respectivos 95 % LC. ED₅₀ de aditividad teórica (●), ED₅₀ experimental (○) y ED₅₀ post-tratamiento con naltrexona, 1 mg/kg, i.t (■).

MELOXICAM

La administración i.t. de meloxicam induce actividad antinociceptiva que resulta ser de naturaleza dosis-dependiente, en el ensayo de las contorsiones abdominales producidas por ácido acético. La DE_{50} de meloxicam resultó ser de 0.219 ± 0.013 mg/kg. Estos hallazgos se muestran en el gráfico 4.

GRUPOS TRATADOS CON MEZCLA DE PARACETAMOL MÁS MELOXICAM.

La coadministración de meloxicam con paracetamol, produce una interacción antinociceptiva, que evaluada isobolográficamente resultó ser sinérgica o supra-aditiva. Adicionalmente, el cálculo computarizado del índice de interacción entre meloxicam versus paracetamol, resultó ser de 0.363, lo demuestra también que la interacción es sinérgica. El pretratamiento de los ratones con 1 mg/kg de naltrexona, no cambió naturaleza de la interacción sinérgica y el cálculo del índice de interacción fue de 0.563. Estos resultados se indican en el gráfico 5.

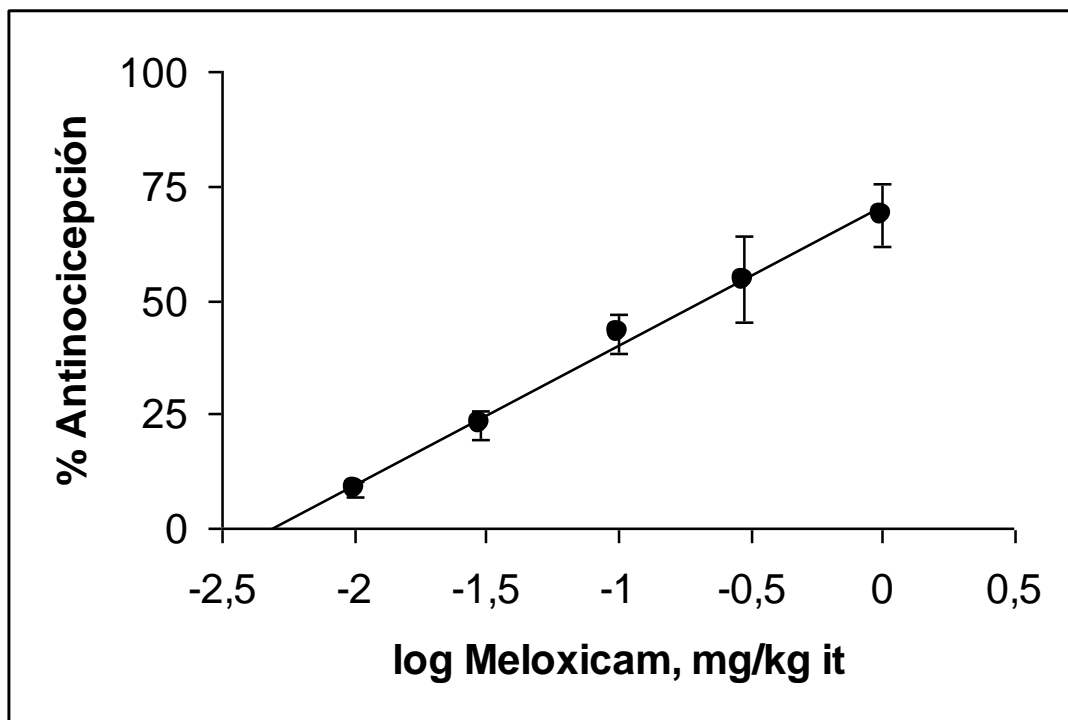


Gráfico 4. Curva dosis respuesta a meloxicam i.t. en el writhing test. Cada punto represente el promedio \pm SE de al menos 6 animales.

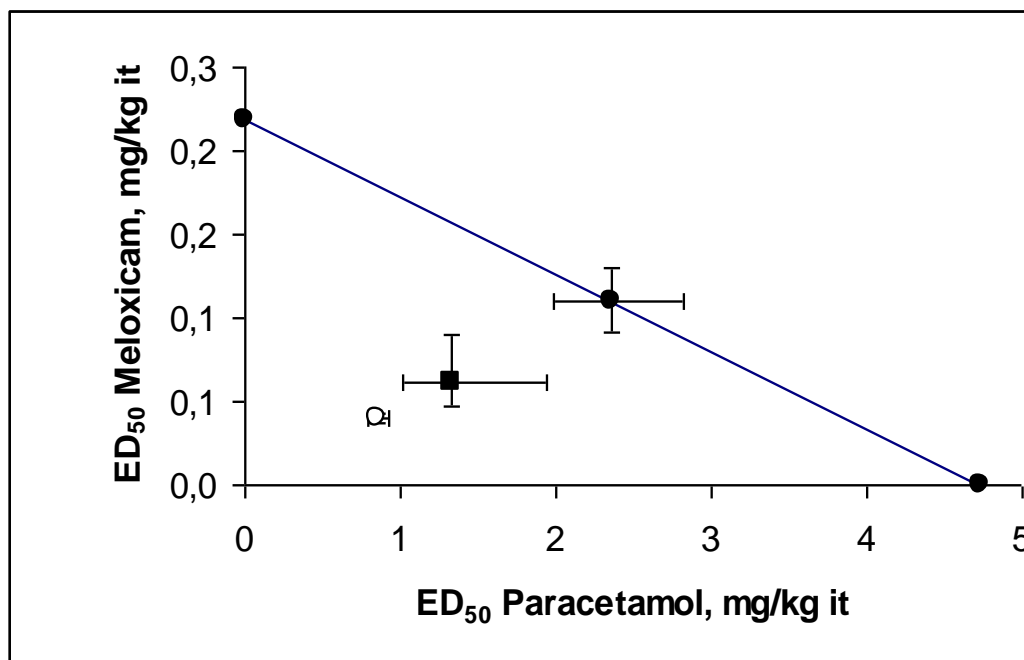


Gráfico 5. Isoblograma de la interacción meloxicam/paracetamol en el writhing test inducidas por ácido acético. . Los resultados corresponden a ED₅₀ con sus respectivos 95 % LC. ED₅₀ de aditividad teórica (●), ED₅₀ experimental (O) y ED₅₀ post-tratamiento con naltrexona, 1 mg/kg, i.p (■).

PARALELISMO DE LAS CURVAS DOSIS-REPUESTA DE LOS ANALGESICOS

Al analizar estadísticamente las curvas dosis respuesta de la actividad antinociceptiva, obtenidas en el ensayo de las contorsiones con paracetamol y tramadol, se encontró que ellas eran estadísticamente paralelas, como se observa en el gráfico 6. Por otra parte, similar análisis de las curvas dosis-respuesta entre meloxicam y paracetamol, demuestra que ellas son estadísticamente paralelas, como se muestra en el gráfico 7.

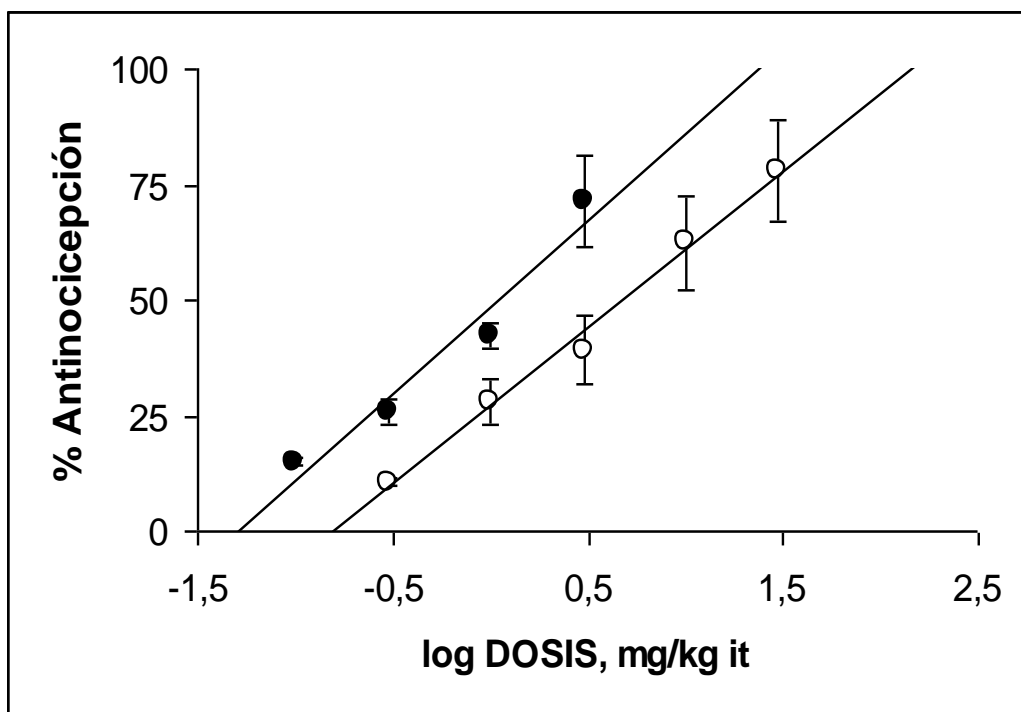


Gráfico 6. Paralelismo de las curvas dosis-respuesta de tramadol (●) y de paracetamol (○) en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.

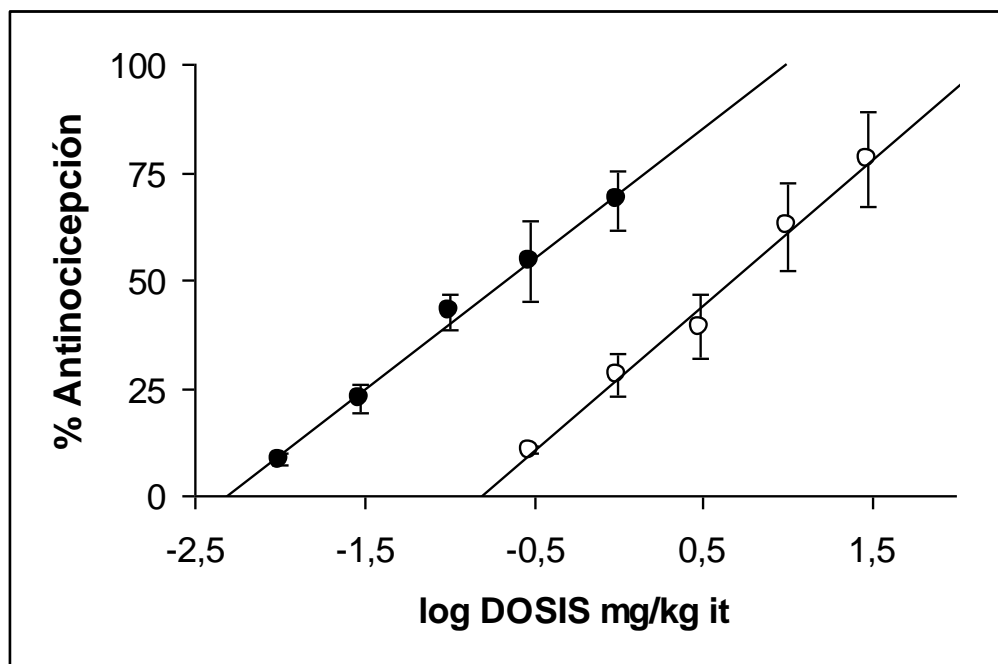


Gráfico 7. Paralelismo entre las curvas dosis-respuesta D.R. de meloxicam (●) y de paracetamol (○) en el ácido acético writhing test.

8.- DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que la administración de paracetamol, meloxicam o tramadol por vía i.t. produce actividad antinociceptiva dosis dependiente, en el test de las contorsiones abdominales. Los resultados obtenidos son concordantes con los descritos en otros estudios algesiométricos (47, 50, 52).

En el caso del meloxicam, se explica su acción al inhibir principalmente la actividad de la COX-2 en forma selectiva y en consecuencia la biosíntesis de PG y tromboxanos (40, 41). En el caso del paracetamol, se ha postulado que la actividad analgésica estaría relacionada con la inhibición preferencial de la isoforma COX-3 , especialmente a nivel del sistema nervioso central (38). El paralelismo obtenido en éste estudio entre las curvas dosis-respuesta antinociceptivas de meloxicam y de paracetamol, sugiere que la acción de estos fármacos se realiza en los mismos sitios receptores o mediante similares mecanismos neuromodeladores.

La administración de la mezcla meloxicam/paracetamol por vía i.t. produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente y la naturaleza de la interacción es de tipo sinérgico, lo que significa que la mezcla produce antinocicepción que es significativamente mayor que la suma de los efectos

individuales de cada droga. Este hallazgo podría explicarse en la existencia de mecanismos analgésicos complementarios, ya sea a nivel farmacocinético y/o farmacodinámico.

A nivel farmacocinética la sinergia puede deberse a un aumento de la concentración de uno de los fármacos en la biofase cercana al receptor, producido por acción de un fármaco sobre otro. Lo cual, podría deberse a cualquiera de los mecanismos cinéticos, por ejemplo absorción, distribución, bioinactivación, etc.

En el caso de recurrirse a una explicación de tipo farmacodinámico, la sinergia producida por la coadministración de fármacos, se sugiere que ella podría deberse a la activación de un pool común de segundos mensajeros, que conducirían a un efecto cooperativo, que se traduciría en una acción multiplicativa en su efecto final (51). También estos resultados podrían explicarse por interacciones funcionales resultantes de la acción de los analgésicos antes individualizados, en sitios anatómicos separados, ya sea a nivel pre o post sinápticos, que podrían actuar en forma independiente o conjuntamente, incrementando así la inhibición de la nocicepción. (52).

En el caso de la comparación paracetamol/tramadol, también se obtuvo paralelismo entre las curvas dosis/respuesta entre estos fármacos, lo que sugiere que existe un posible mecanismo de acción similar en la producción de antinocicepción entre paracetamol y tramadol. Este, se puede explicar por la afinidad de paracetamol por receptores opioides tipo μ , el que se ha sugerido produciría un efecto antinociceptivo mediante la activación de receptores opioides (54, 55). En esta combinación también existirían mecanismos complementarios que podrían explicar la sinergia. El tramadol actúa en varios niveles, así es agonista sobre receptores opioides, en especial el receptor μ y además se han descrito otros mecanismos que pueden contribuir a su efecto analgésico y que son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y de serotonina, los cuales son neurotransmisores implicados en el control inhibitorio descendente del proceso nociceptivo. Por otro lado, al metabolizarse en O-desmetiltramadol, metabolito que posee una demostrada actividad analgésica en roedores, estaría actuando como una prodroga. mecanismo implicado en el control de la transmisión nociceptiva. (44, 45) Estos mecanismos complementarios a la acción inhibidora de COX-3 del paracetamol podrían explicar en gran parte el resultado sinérgico.

El pretratamiento con naltrexona no induce cambios estadísticamente significativos en la sinergia antinociceptiva de la co-administración de

tramadol/paracetamol y de meloxicam/paracetamol. Esto podría explicarse debido a que la dosis de naltrexona, a pesar de ser la utilizada habitualmente en los ensayos algesiométricos para antagonizar los efectos opioides, en este caso no alcanzó una concentración suficiente en la biofase para modificar los efectos sinérgicos de las drogas combinadas, ya que estos son producidos por activación de otros mecanismos; además de la participación de receptores opioides μ . Por otra parte, la formación de metabolitos activos, podrían no ser susceptible al efecto bloqueador de naltrexona.

Sin embargo, estos hallazgos resultan difíciles de explicar, porque en el caso de la analgesia inducida por paracetamol se ha encontrado que este AINE presenta afinidad por receptores opioides tipo μ , lo que sugiere que el paracetamol produciría efecto antinociceptivo mediante la activación de receptores opioides (54, 55). En este punto existe controversia, ya que otros estudios experimentales excluyen la participación del sistema opioide en la actividad antinociceptiva del paracetamol. (56).

Independientemente del mecanismo de acción intrínseco inductor de la interacción sinérgica de las combinaciones en estudio, es necesario destacar el potencial farmacológico de este tipo de trabajos experimentales, que es de

poco conocimiento general, pero significa un avance en la búsqueda de combinaciones analgésicas con efectos terapéuticos que sean capaces de reducir las dosis de cada fármaco en particular, disminuyendo así la probabilidad de reacciones adversas. Esto representa una nueva vía terapéutica de potencial utilidad en el manejo del dolor, ya sea agudo o crónico.

9.- CONCLUSIONES

- El paracetamol, meloxicam y tramadol, independientemente producen antinocicepción dosis-dependiente al ser administrados por vía i.t. en el test de las contorsiones abdominales.
- La administración conjunta, vía i.t. de meloxicam/paracetamol o de tramadol/paracetamol en ambos casos produce una interacción sinérgica o supraditiva en el mismo ensayo.
- El pretratamiento de los animales con naltrexona, no altera la naturaleza de la interacción sinérgica de las 2 combinaciones.
- Los resultados del presente trabajo sugieren que en el efecto sinérgico entre los analgésicos en estudio, no existe un compromiso importante del sistema opioide.
- Los datos obtenidos en esta investigación, permiten explorar una vía alternativa para el tratamiento del dolor.

10.- SUGERENCIAS

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se sugiere:

- 1) Evaluar la combinación de paracetamol con AINEs en otros ensayos algesiométricos: test de la formalina, test del Tail-flick, etc.

- 2) Estudiar la participación de diferentes sistemas moduladores: sistema NO-GMPc, serotoninérgico, dopaminérgico, peptidérgico, etc. en la actividad antinociceptiva resultante.

11.-RESUMEN

Existe una gran variedad de fármacos capaces reproducir un potente y selectivo efecto de la inhibición de la nocicepción o transmisión dolorosa, tanto a nivel experimental como a nivel clínico. Entre los agentes que provocan tal respuesta se tiene a los agentes analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs). Los AINEs son fármacos muy usados en los diferentes tipos de dolor, tanto agudos como crónicos. También existen los fármacos opioides, los cuales actúan a nivel de los receptores μ , δ y κ . Sin embargo, estos fármacos analgésicos independientes de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso. Como el estudio sistemático de la acción combinada de AINEs no ha sido completamente abordado, en el presente trabajo se estudió, tanto la interacción entre tramadol y paracetamol como la interacción entre meloxicam y paracetamol, en el test de las contorsiones abdominales, por la administración i.t., al tiempo del máximo efecto, de proporciones fijas (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16) de las ED_{50} de los distintos fármacos y se determinó por análisis isoblográfico la naturaleza de la interacción que resultó en ambos casos ser de tipo sinérgica. El efecto del sistema opioide se evaluó con animales pretratados con naltrexona 1 mg/kg i.t., antagonista opioide, y se comprobó que no existe modificación de la

naturaleza de la interacción antes mencionada. Los resultados del presente trabajo comprueban un efecto sinérgico para la coadministración de analgésicos, con la consiguiente disminución de las RAM. Ello podría ser de utilidad clínica, ya que estos estudios, sirven de base para el uso racional de combinaciones de fármacos destinados a obtener efecto analgésico óptimo.

12.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Paeile, C., Saavedra, H., "El dolor, aspectos básicos y clínicos" . Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile 1990. cap. 1,21: 20-21.
2. Ralph L. Problems in Defining and Periferal Mechanism of Pain. JAMA 1987; vol. 191; N° 10; 1195-99.
3. Dagnino, J., "Definiciones y clasificación del dolor", Boletín Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile 1994, 23: 1448-151.
4. Aliaga L., Baños J.E., Barutel C.D.: Dolor y utilización clínica de los analgésicos, 1:7-40; 1996.
5. González, J., Dagnino, J., "Analgésicos no narcóticos". Boletín Esc. De Medicina, P. Universidad Católica de Chile 1994; 23: 164-169.
6. Bjornsson MJ, Velschow S, Stoltze K, Havernose Poulsen A, Schou S, Holmstrup P. The influence of diet consistence, drinking water and bedding on periodontal disease in Sprague-Dawley rats. J. Periodontal Res. 2003 Dec; 38 (6): 543-50.
7. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. Physiol Rev. 1987; 67 (1): 67-186.

8. Caterina MJ, Julius D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999 9(5): 525-30.
9. Fürst, S., "Transmitters involved in antinocicepción in the spinal cord". *Brain research bulletin*, 1999,48: 129-1415.
10. Moya, M., "Vías de transmisión del dolor". *Rev. Chilena de cirugía*. Vol. 47, nº 3, junio 1995, p 274-280.
11. Ortega, E., "Neurofisiología del dolor". *Cuad. Cir.* 1995; 9:50-54.
12. Ciancio, S., Bourgault, P., "Farmacología clínica para odontólogos". Ed. El manual moderno, S.A. de C.V. Mexico, 3º edición 83- 104, 1990.
13. Contreras., DRS. SE: "Modulación serotoninérgica y opioide de la actividad antinociceptiva de paracetamol y ketoprofeno", *Rev el dolor*, 1998. 6(27): 7-11.
14. Euchenhofer, C., Mainhfer, C., Brune, K., et al. "Differential effect of selective ciclooxigenasa-2 (COX-2) inhibitors and diclofenac on formalin educed nocicepción in the rat". *Neurosci Lett.* 1998, 248: 25-28.

15. 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.* 1996, 35: 4-12.
16. Insel, P. 1996. *Analgesic-Antipiretic and Antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout.* 9 Ed. Mc Graw-Hill. USA. Pp.617-657.
17. Bjorkman, R. 1995. Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 103: 1-44.
18. Paelie, C. 1997. *Antiinflamatorios no esteroidales. El dolor, aspectos básicos y clínicos.* 2 Ed. Mediterráneo. Santiago, Chile. Pp. 176-196.
19. Dascombe, M.J. 1985. The pharmacology of fever. *Prog. Neurobiol.* 25 (4):327-373.
20. Handin, R.; Loscalzo, J. 1992. *Hemostasis, trombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease.* 4 Ed. W.B. Saunders company. USA. Pp. 1767-1789.
21. Vane, J., "Aspirina and other anti-inflammatory drugs". *Thorax* 200; 55: 3-9.

22. Needleman, P. ; Isakson, P. 1997. The discovery and function of COX-2. *The Journal of rheumatology* 24:6-8.
23. Simon L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. *Current opinion rheumatology* 1993;5: 265-275.
24. Miranda; H.; Sierralta, F.; Pinaridi, G., "Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drug". *Br. J. Pharmacol.* 2002, 135(7): 1591. 1597.
25. Pinaridi, G.; Sierralta, F.; Miranda, H.F.2002 Adrenergic mechanisms in antinociceptive effects of non steroidal antiinflammatory drugs in acute termal nociception in mice. *Inflamm. Res.* 51(5):219-222.
26. Edwards, S.R.; Mather, L.e.; Lin, Y.; Power, I.; Cousins, M.J.2000. Glutamate and kynuren in the rat central nervous system following treatments with ischaemia. *J. Pharm. Pharmacol.* 52(1):59-66.
27. Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A, Eschalier A. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible antinociceptive effect in an antiinflammatory pain model in rats. *Eur J. Pharmacol* 2002 May 17; 443(1-3): 71-7.

28. Arts KS, Colmes BB, Fujimoto JM. Differential contribution of descending serotonergic and noradrenergic systems to central DAMGO and morphine-induced antinociception in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 890-96.
29. Bardin L, Lavarenne J, Eschalier A. Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain* 2000 May; 86 (1-2): 11-8.
30. Vitale G, Pini LA, Ottani A, Sandrini M. Effect of Acetylsalicylic acid on formalin test and serotonin System in the rat brain. *Gen Pharmacol* 1998 Nov; 31(5):753-8.
31. Jenkins W. Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: An overview. *JAVMA* , 1987, Vol 191, N° 10: 1231-40.
32. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann allergy* 1987 Nov; 59(5 Pt 2):113-8.
33. McGeehan M, Busch RK. The mechanisms of aspirin-intolerant asthma and its management. *Curr allergy asthma Rep* 2002 Mar; 2(2): 117-25.
Bottiger LE, Furhoff AK, Holmberg L. Drug-induced blood dyscrasias. A ten-year material from Swedish Adverse Drug reaction Committee. *Acta med Scand* 1979; 205(6): 457-61.

34. Bottiger LE, Furhoff AK, Holmbergo L. Drug-induced Blood dyscrasias. A ten- year material from Swedish Adverse Drug reaction Commite. Acta Med Scand 1979; 205(6); 457-61.
35. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2002 jul; 58(4): 265-74.
36. Van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drugs-asociated agranulocytosis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994). Am j Hematol 1998 Mar; 57(3): 206-11.
37. Andrade SE, Martinez C, Walke AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. J Clin Epidemiol 1998 Dec; 51(12): 1357-65.
38. Chandrasekharan, N.V., Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 October 15; 99(21): 13926-13931
39. Warner TD and Mitchell JA, 2004. Cyclooxygenases; new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J 18: 790-840.

40. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. 1999 Feb; 36(2):115-26.
41. Vane J. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. Thorax 2000, 55, S3-S9
42. Torregosa, S., "Mecanismos y vías del dolor". Boletín Esc . de Medicina, p. universidad Católica de Chile, 1994, 23: 202-206.
- 43 Pinardi, G., "Neuromodulación de la nocicepción", Rev. El dolor. Chile 1993, 8: 1 -6
- 44 Lopez-Muñoz FJ, Diaz-Reval MI, Terron JA, Deciga-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. : Eur J Pharmacol. 2004 26;484(2-3):157-65.
45. Poveda R, Planas E, Pol O, Romero A, Sanchez S, Puig MM. Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats. Eur J Pain. 2003; 7(5): 439-48.
46. Breivik Ek, Barkvoll P., Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: A randomized, double-blind single-dose study. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 625-35.

47. Troncoso, C. "Estudio de la interacción antinociceptiva entre paracetamol y codeína en dolor agudo experimental ". Trabajo de investigación requisito para optar al título de Cirujano Dentista. U de Chile. 2003.
48. Tallarida RJ, Murray RB. Manual of Pharmacologic Calculation with Computer Program, 2.nd edition, Springer-Cerlag, New York, 1987.
49. Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A. Statistical of drugs-drugs and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989; 45: 947-61.
50. Miranda, HF, Lemus I, Pinardi, G "Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs". G. Brain Res. Bull, 2003, 61: (417-425).
51. Perez-Olea, A. "Efecto de agentes serotoninérgicos en la actividad de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales". Trabajo de investigación requisito para optar al título de Médico veterinario. U de Chile. 2003.
52. Zepeda, C. "Estudio de la interacción antinociceptiva entre paracetamol y codeína en dolor agudo experimental". Trabajo de investigación requisito para optar al título de Cirujano Dentista. U de Chile. 2003
53. Miranda HF et al., Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 1591-1597.

54. Casanga; R., “Estudio experimental de la actividad antinociceptiva del paracetamol”. Trabajo de investigación, requisito para optar al título de Cirujano Dentista. Facultad de Odontología. U de Chile, 2003.

55. Pini LA, Vitale G, Ottani A, Sandrini M, Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 934-40.

56. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. *Acta anaesthesiol scand* 1998; 39 (suppl): 1-44.