

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

**MODULACIÓN OPIOIDE Y NITRIDÉRGICA DE ANALGESICOS EN DOLOR
EXPERIMENTAL AGUDO.**

Maria Macarena Peñaranda Moren.

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

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTORES ASOCIADO

Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile

2006

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

**MODULACIÓN OPIOIDE Y NITRIDÉRGICA DE ANALGESICOS EN DOLOR
EXPERIMENTAL AGUDO.**

Maria Macarena Peñaranda Moren.

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

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTORES ASOCIADO

Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile

2006

DEDICATORIA

A mi familia, su constante apoyo en todos estos años, y su confianza plena en mi, han hecho que pudiera llevar a cabo este hermoso sueño. Nada me hace más feliz que darles esta alegría. Los quiero mucho.

A Emilio por que has sido un pilar fundamental y has hecho de este tiempo juntos, la más bella historia de amor. Te amo.

A Dios por ser mi principal sostén y El que me ha dado todo lo que tengo y soy.

AGRADECIMIENTOS

- A mamá, de todos mis pacientes tu eres y serás la mejor, gracias por tu paciencia y amor. Este logro es nuestro.
- A papá, por enseñarme a vivir, cada una de tus sabias palabras me han marcado para siempre.
- A mis hermanos por compartir conmigo cada uno de mis triunfos y formar parte de ellos.
- A Sole y Richard, con su apoyo este sueño se hizo una bella realidad.
- A Emilio, ante todo has sido el mejor amigo y compañero. Te amo. Gracias.
- A los doctores Hugo Miranda y Gianni Pinardi, por su tiempo, dedicación y sabiduría.
- A los señores J. López y A. Correa por su amabilidad y experta ayuda técnica.
- A mis amigas, gracias por haber hecho de cada momento, aun en los mas difíciles, un instante para sonreír.

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	4
• Características del dolor	4
• Clasificación del dolor	5
• Anatomía y fisiología del dolor	9
• Modulación del dolor	11
• Óxido nítrico	13
• Inflamación	16
• Tratamiento del dolor	17
• AINEs	17
• Clasificación AINEs	22
• Mecanismo de acción de los AINEs	23
• L-NAME	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVO GENERAL	32
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32

MATERIALES Y MÉTODO	34
RESULTADOS	42
• Análisis isobolográfico	44
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	50
SUGERENCIAS	51
RESUMEN	52
BIBLIOGRAFÍA	53

INTRODUCCION.

La odontalgia o dolor de origen dental constituye una causa frecuente de consulta. Los estímulos térmicos, como los eléctricos, químicos y los cambios osmóticos pueden producir dolor dental, y éste puede presentar diferentes características, desde un dolor agudo y sostenido irradiado a cráneo, hasta un dolor difuso, sordo, localizado en mandíbula o maxilar. El dolor suele coincidir con un proceso inflamatorio agudo. La IASP (Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor) establece cinco categorías de dolor dental:

1. Los relacionados con defectos del esmalte y la dentina, secundarios a caries. Constituyen la causa más frecuente de dolor dental. El dolor aparece por exposición al frío, calor o alimentos dulces, es de corta duración por lo que no suelen ser necesarios los analgésicos, salvo en aquellos casos en los que el dolor aparece con frecuencia.
2. Los originados por inflamación del tejido pulpar dentario (pulpitis). Son difusos, de localización difícil de precisar, salvo por percusión en el diente enfermo. El dolor es pulsátil y duradero, se agrava por la noche y aparece sin causa desencadenante.
3. Los originados en las áreas de soporte del diente (periodontitis). Las periodontitis son muy fáciles de identificar, incluso por el mismo paciente

(inflamación, encías muy sensibles, etc.). Se presenta dolor intenso y espontáneo cuando el pus está limitado entre el periodonto y el hueso.

4. Los dolores producidos por traumatismos. La existencia de fisuras postraumáticas es la causa de el, se presenta con dolor agudo y de escasa duración que se desencadena cuando se ejerce presión sobre el diente al morder o masticar.

5. Aquellos dolores dentales no asociados a lesión dental objetivable alguna.

El dolor agudo se caracteriza por ser de causa conocida en la mayoría de las ocasiones y tener tratamiento específico con el que habitualmente se obtienen buenos resultados. Es la manifestación de un proceso reciente y aunque forma parte de las funciones defensivas del organismo, puede convertirse en un mecanismo altamente nocivo si persevera en el tiempo. Para que cualquier tratamiento antiálgico sea eficaz, se debe intentar descubrir la etiología del dolor; sin embargo, es necesario tratar el dolor agudo precozmente aunque la causa del dolor no sea evidente, ya que en ocasiones la intensidad del dolor no permite realizar las exploraciones necesarias para su diagnóstico (debe diferenciarse dolor agudo de dolor intenso: un dolor agudo puede presentar distintos grados de intensidad).

Los analgésicos son la primera línea de tratamiento en estos casos, y fundamentalmente son de dos tipos, los llamados analgésicos opioides, de

acción potente, representados por la morfina, y los antiinflamatorios o analgésicos no esteroides (AINEs), como el ibuprofeno, los cuales son particularmente eficaces en el dolor de intensidad leve a moderado y en procesos inflamatorios no crónicos (1).

En este estudio se evaluará la interacción entre dos analgésicos, paracetamol e ibuprofeno, en un modelo de dolor agudo térmico tail-flick o movimiento de cola.

MARCO TEÓRICO.

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional no placentera que se asocia con daño tisular real o potencial, o que se describe desde el punto de vista de ese daño”. El dolor no sólo es una sensación, es también una emoción, constituye un mecanismo de defensa, es el síntoma de que algo funciona mal en nuestro organismo; nos informa de la presencia de infecciones, tumores, hemorragias, oclusiones vasculares, etc. Pero no siempre es así. El dolor crónico, en muchas ocasiones, no demuestra esa patología que todos quisiéramos ver y encontrar en nuestros pacientes; es cuando se convierte, por si mismo, en una enfermedad (1).

CARACTERÍSTICAS

Según las características del dolor se puede conocer su origen o etiología y por lo tanto su diagnóstico, su gravedad o pronóstico y tratamiento.

Estas características son:

- Inicio
- Localización
- Duración
- Frecuencia

- Intensidad
- Carácter
- Factores asociados

En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, física, infecciosa, disfunción neurológica o psicógena.

CLASIFICACION

Los criterios de clasificación son múltiples, y en la tabla I, se incluyen los más relevantes:

Criterio	Clasificación
Duración	Agudo, crónico
Etiología	No neoplásico, neoplásico, inflamatorio
Mecanismo	Nociceptivo (somático, visceral), neuropático
Localización	Localizado, difuso
Intensidad	Leve, moderado, intenso
Calidad	Urente, lancinante, punzante y quemante.

Tabla I: Criterios de clasificación de dolor (Adaptada de Mitos de los opioides de Bonica y colaboradores, 1990)

1. Según su **tiempo de duración** se clasifica en agudo y crónico.

La IASP ha definido dolor crónico como todo aquel que perdura durante 12 semanas (tres meses) o más, y agudo el que tiene una duración menor de 12 semanas.

2. Según **intensidad**, el dolor se clasifica en leve, moderado o severo. Para esto nos basamos en la Escala Análoga Visual (VAS).

3. Según el **mecanismo fisiopatológico** que lo desencadene, el dolor se ha clasificado en:

a- **Dolor Nociceptivo** (Inflamatorio) que, como su nombre lo dice, se genera a partir de estímulo de nociceptores; éste, a su vez, se reclasifica en dolor de origen óseo, muscular, visceral y superficial (dérmico).

b- **Dolor Neuropático**, que igualmente puede ser de origen central y periférico (2,3).

La diferencia en el dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo como en los mecanismos fisiopatológicos que lo originan. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece generalmente con la lesión que lo originó. Tienen una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos son escasos y habitualmente

limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

El dolor crónico sin embargo no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión puede considerarse una enfermedad. Se ha definido como un dolor que persiste al menos un mes después de la lesión causal, pudiendo perpetuarse por un período prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de lesión periférica. El dolor crónico puede ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: depresión, ansiedad, miedo, insomnio, y alteraciones del comportamiento, en especial de las relaciones sociales.

En función de los mecanismos neurofisiológicos que originan el dolor se definen dos tipos distintos: nociceptivo y neuropático. El dolor nociceptivo, se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de los individuos forma parte la reacción normal a dicha lesión. El dolor somático es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente, debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nervioso central; sin embargo, frecuentemente se habla de dolor somático propiamente tal cuando los receptores están en la piel, músculos o

articulaciones, y de dolor visceral cuando los receptores activados por el estímulo están en una víscera. El dolor somático es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. El dolor visceral, en cambio, se origina por la lesión de órganos internos, aunque en condiciones fisiológicas, no todas las vísceras manifiestan dolor en relación a estímulos nocivos. Es un dolor difuso, frecuentemente menos localizado y puede extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado, localizándose con frecuencia en la superficie del organismo, distante de la víscera que lo origina, y en esos casos se denomina dolor referido. Por ejemplo, el estímulo de receptores en el miocardio activa aferentes viscerales que es referido muchas veces al hombro y brazo izquierdos. La activación crónica de estos elementos puede evocar dolor referido, efectos simpáticos locales, contracciones musculares segmentarias y cambios posturales (4).

El dolor neuropático denominado también patológico, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso periférico o central. En este caso no existe relación causal entre la lesión tisular y el dolor. Una de sus principales características que se puede considerar patognomónica es la presencia de alodinia, es decir la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos. Dolor psicogénico ocurre cuando el paciente

describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico (4).

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL DOLOR

Un breve resumen de la anatomía y fisiología del dolor, indica que se origina tras un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia) que es trasladado por un nervio periférico, con fibras especializadas, hasta la médula espinal, desde donde asciende a través de vías medulares hasta la corteza cerebral, en la que se hará consciente. En la transmisión del dolor distinguimos tres etapas: (1) Transmisión de estímulos periféricos; (2) Transmisión a través de las vías centrales del dolor y (3) Modulación del dolor a nivel del SNC. Estas etapas se representan en la figuras 1,2 y 3.

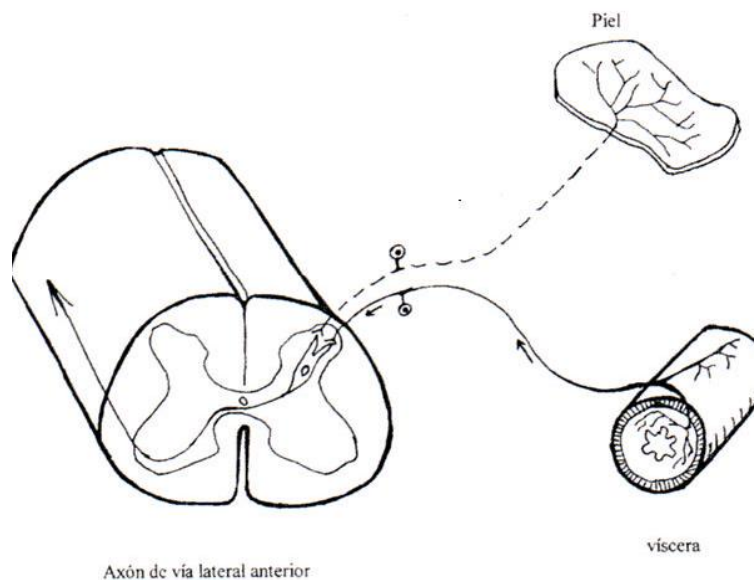


Figura 1. Esquema de la transmisión nociceptiva a partir de un receptor periférico.

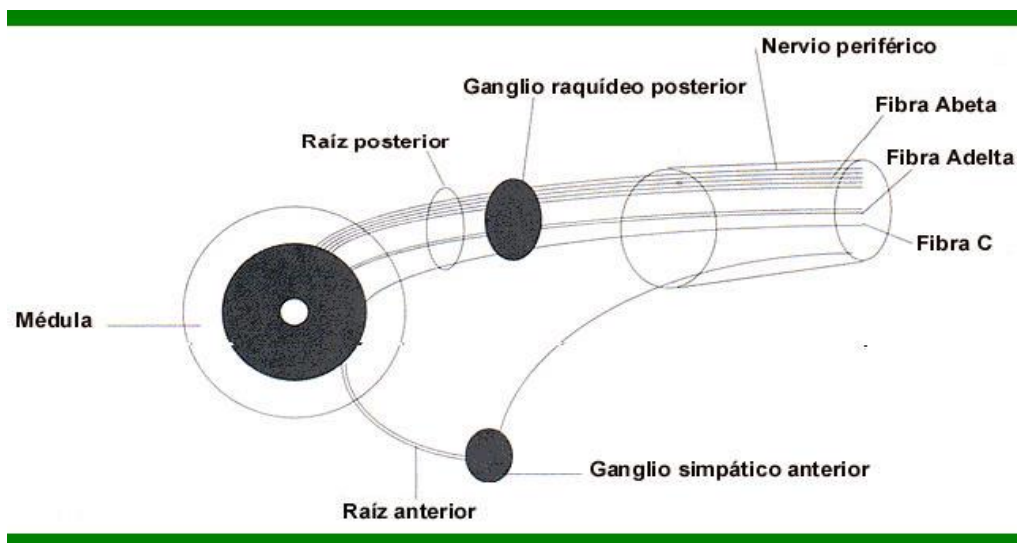


Figura 2. Transmisión del estímulo nociceptivo hacia el SNC.

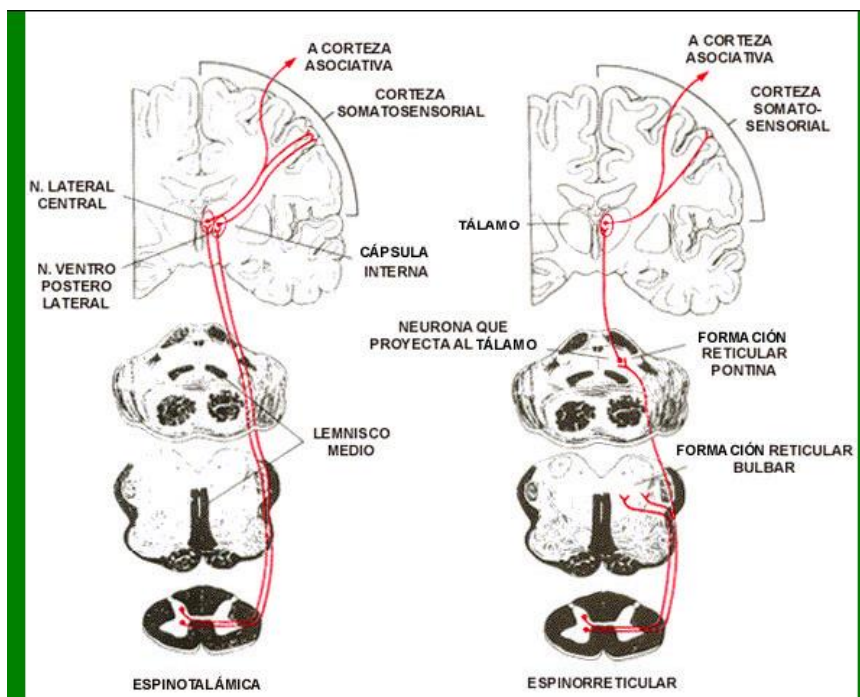


Figura 3. Vías de transmisión hacia la zona cortical

Modulación del dolor a nivel del SNC

Hoy día se conoce un circuito modulador que se inicia en el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo, y que mediante fibras que descienden por los haces dorso-laterales de la médula espinal, actúan a nivel del asta posterior, ejerciendo un bloqueo por inhibición presináptica de aferencias nociceptivas.

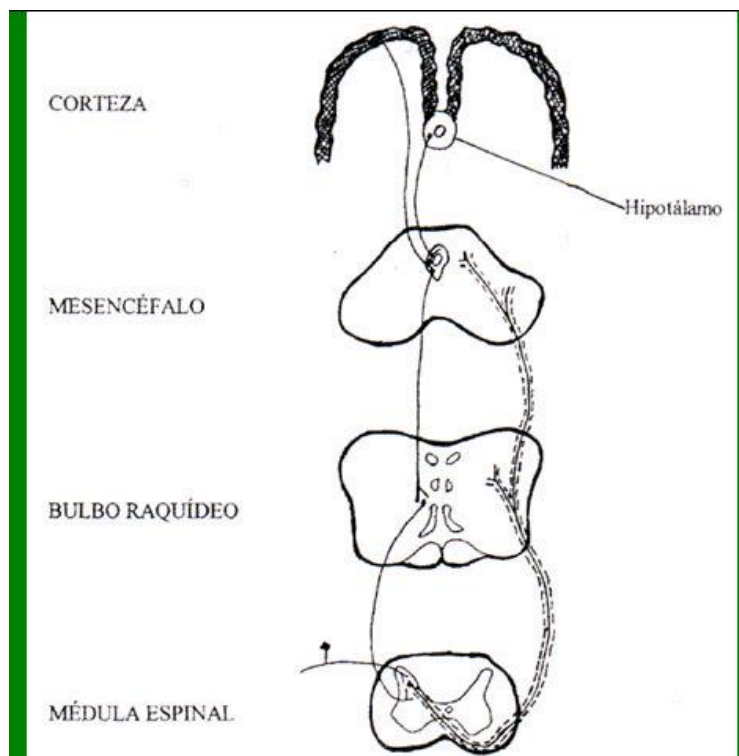


Figura 4. Esquema de las vías moduladoras

En esta modulación intervienen (1) los receptores opioides, que producen analgesia al ser activados, ya sea a través de péptidos endógenos o bien a través de sustancias exógenas como la morfina. (2) otro mecanismo endógeno de modulación del dolor está mediado por aminas biógenas (noradrenalina y serotonina). Su unión a receptores específicos frena la transmisión del impulso doloroso. Las sustancias exógenas que actúen bien estimulando estos receptores, o bien aumentando la cantidad de aminas biógenas en el espacio intersináptico (impidiendo, por ejemplo, su recaptación) producirán un cierto grado de analgesia (2,3).

OXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es un neuromodulador intercelular importante que está presente en el sistema nervioso central (SNC) y en otros tejidos. El NO, que es sintetizado, a partir de L-arginina (L-ARG), por las enzimas NO sintasas (NOS). Produce sus efectos biológicos activando la guanilato ciclasa, lo cual induce un aumento significativo de los niveles intracelulares de GMPc. Esta señal intracelular modula diversas funciones, incluyendo la transmisión sináptica, la regulación del apetito, la memoria, el aprendizaje y la percepción del dolor. Además, el NO se libera también de sinaptosomas cerebrales de rata estimulados con N-metil-D-aspartato o kainato y la expresión de la NOS sinaptosomal, sugiere que el NO puede funcionar como un neurotransmisor en el SNC (5). **La síntesis de NO se muestra en la figura siguiente:**

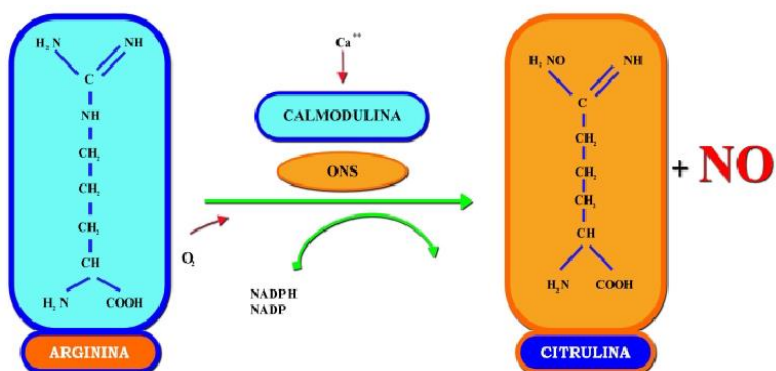


Figura 5: Síntesis de Óxido nítrico.

Debido a que la L-ARG posee actividad antinociceptiva, se ha sugerido que la antinocicepción inducida por L-ARG puede ejercerse a través de la vía kiorfina-met-enkefalina en el SNC. Además, la L-ARG produce una analgesia rápida, duradera y concentración dependiente en la rata. Se ha observado que numerosos fármacos producen nocicepción a través de la activación de la vía NO-GMP cíclico, tales como acetilcolina, morfina, dipirona, ketorolaco, diclofenaco y antidepresivos. El NO parece jugar un rol importante en los procesos nociceptivos tanto a nivel central como periférico, sin embargo, su contribución no está totalmente aclarada. En diversos nervios periféricos, en el asta posterior de la médula y posiblemente en otras partes del SNC, el NO puede formarse presinápticamente y puede actuar como un neurotransmisor o neuromodulador no adrenérgico-no colinérgico. Hallazgos recientes han demostrado que el NO se produce enzimáticamente en estructuras post-sinápticas en respuesta a la activación de receptores de aminoácidos excitatorios y puede actuar como un mensajero retrógrado para iniciar la liberación presináptica de glutamato, uno de los transmisores excitatorios claves en el SNC usado en la transferencia de información entre neuronas. El glutamato liberado de las neuronas aferentes primarias facilita la transmisión en la primera sinapsis del asta posterior de la médula. Además, la formación de NO en respuesta a la activación de receptores de NMDA implica que el NO es

un mediador de los efectos antinociceptivos inducidos por NMDA y los antagonistas de receptores de aminoácidos excitatorios producen un efecto antinociceptivo, parcialmente mediado por opioides endógenos. Todas estas consideraciones tienden a apoyar rol determinante del NO en la promoción del procesamiento de la información nociceptiva en la médula espinal (5).

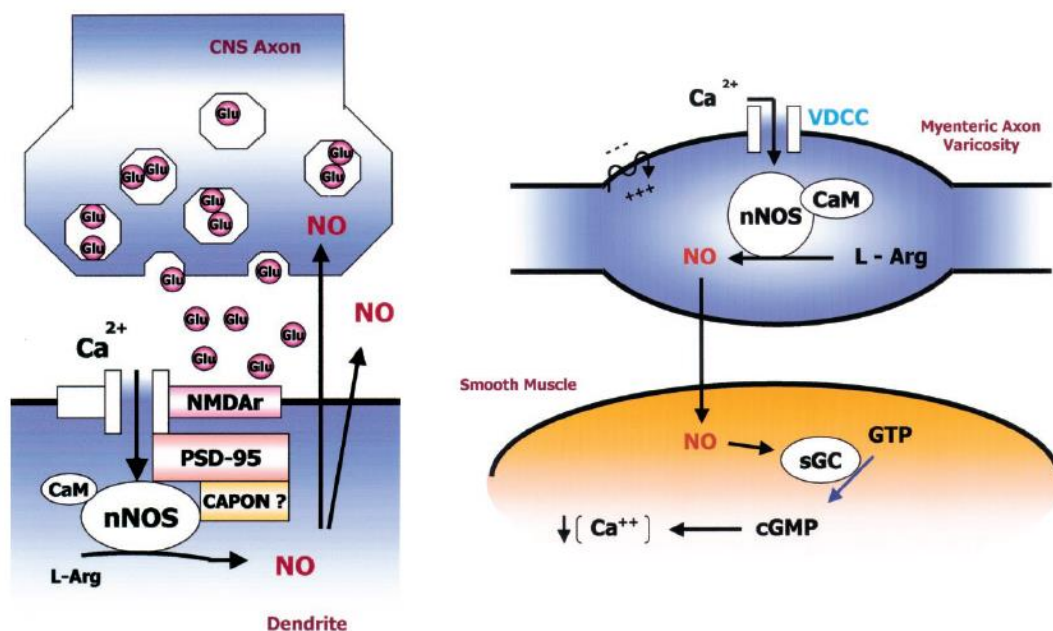


Figura 6: Esquema de las vías del NO-GMPc (Esplugues).

INFLAMACION.

Es una reacción biológica compleja, que es dirigida por un tejido en respuesta a una noxa, ya sea, por una injuria externa o un estímulo interno, a agentes químicos tóxicos, factores físicos, microorganismos y sus metabolitos y respuesta inmune. La inflamación ocurre en el tejido conectivo vascularizado y es de carácter protector, que permite destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno. La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación, este último permite que el tejido lesionado, sea sustituido por regeneración de las células parenquimatosas nativas, por proliferación de tejido fibroblástico (cicatrización) o con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos. La respuesta inflamatoria ocurre en el tejido conectivo vascularizado e involucra: plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y, constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo (2).

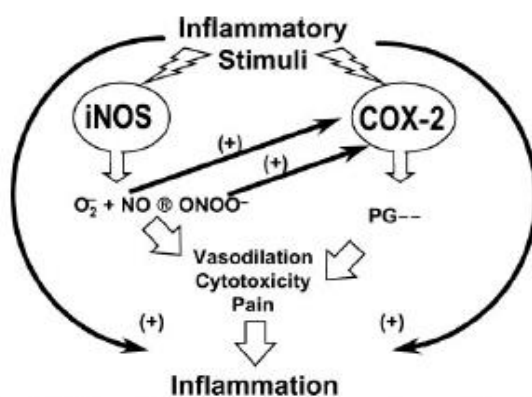


Figura 7. Esquema de la inflamación (Mollace et.al) TRATAMIENTO DEL DOLOR.

Para el tratamiento del dolor agudo con métodos farmacológicos se disponen de diversos grupos de sustancias que son analgésicos o bien que coadyuvan al fenómeno antinociceptivo. Entre ellos se encuentran:

1. Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): constituyen el tratamiento principal para el dolor leve y moderado.
2. Opioides: en los cuales se pueden distinguir agentes naturales y sintéticos. Frente al dolor severo se utiliza a la morfina, metadona, petidina/meperidina, buprenorfina, y un compuesto sintético llamado fentanilo que posee una potencia mayor de cien veces superior a la morfina.

AINEs

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

eficacia y de su toxicidad (6). Estos fármacos ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios y analgésicos, así como sus efectos indeseables a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos los cuales se transforman en prostaglandinas (PGs) y tromboxanos, como mediadores de la inflamación, dolor y fiebre (7). La inhibición de algunos de estos compuestos ejercen funciones fisiológicas imprescindibles para la integridad de la mucosa gástrica y homeostasis de los fluidos y electrolitos, y pueden ocasionar efectos deletéreos. La inactivación de estas enzimas bloquea la sensibilización y activación de las fibras nerviosas periféricas, disminuyendo el número de impulsos hacia el sistema nervioso central. Se han descrito las siguientes isoenzimas COXs:

-- COX-1: existe en forma constitutiva en muchos tejidos, entre sus funciones están la protección gástrica. En el tracto gastrointestinal la PGE₂ y la prostaciclina mantienen la integridad de la mucosa por inhibición de la secreción ácida y estimulación de la secreción de bicarbonato. La supresión de esta función de citoprotección explica las complicaciones asociadas a estos fármacos. En el riñón las prostaglandinas incrementan el flujo plasmático renal, en consecuencia eleva la filtración glomerular y ayuda a regular la resorción tubular de sal y agua. En el sistema circulatorio las

prostaglandinas mantienen el tono vascular. También tienen efectos antitrombogénicos.

-- COX-2 llamada también en principio inducible, realiza su aparición posterior a un estímulo nociceptivo, es inducida en células migratorias (monocitos y macrófagos), células sinoviales y condrocitos por citoquinas y otros estímulos inflamatorios. Recientes estudios han evidenciado su presencia en forma constitutiva a nivel renal y sistema nervioso (8).

-- COX-3: isoenzima derivada de la COX-1, diferente sólo en la presencia de un intrón. Se encuentra en diversos tejidos, incluyendo el hipotálamo. Se ha propuesto que es el blanco del paracetamol y del metamizol (6,9).

Estas enzimas tienen una porción tridimensional en el espacio, complementaria a la del AINE que puede encajar con ella. (10)

La unión del AINE a la ciclooxigenasa le confiere un cambio estructural a la enzima que anula su acción en la cascada del ácido araquidónico, evitando la síntesis de prostaglandinas, que actúan como mediadores de inflamación y favorecedores de la transmisión del estímulo nervioso.

La configuración tridimensional del analgésico tiene una gran importancia en el mecanismo de acción de bloqueo de la COX-1 y COX-2. Esta interacción fármaco receptor se da en un espacio tridimensional, por lo tanto hay que explicar un nuevo concepto para interpretar esta interacción:

la quiralidad (11). Esta propiedad define la característica de algunas moléculas que poseen una estructura espacial asimétrica respecto a un átomo de carbono clave, de tal forma que tienen la misma composición química elemental pero diferente configuración tridimensional. Es decir, pueden existir en el espacio en dos formas diferentes que son imágenes especulares entre sí y no superponibles. A cada una de estas dos estructuras espaciales que presentan una simetría especular se les denomina enantiómeros (R/d) y (S/l) (12).

En la síntesis química de AINEs se producen quirales, por ejemplo, los derivados del ácido propiónico. Los fármacos quirales suelen utilizarse en la actualidad como mezclas racémicas, que son mezclas al 50% de cada uno de los enantiómeros. Los enantiómeros se diferencian químicamente en función del carbono asimétrico clave que presentan y les confiere esta asimetría estereoquímica. Este carbono enlaza con unos grupos a su alrededor que se ordenan de mayor a menor según unas normas preestablecidas. El enantiómero en el que la dirección o el orden de los radicales de mayor a menor sigue las agujas del reloj se le asigna la letra R y a aquel en el que el orden es antihorario la letra S. En los AINE, salvo escasas excepciones, los enantiómeros S son dextrógiros (desvían la luz polarizada hacia la derecha) y los R son levógiros (desvían la luz polarizada

hacia la izquierda). En nomenclatura química los compuestos dextrógiros se designan con el signo (+) o la letra d y los levógiros con el signo (-) o la letra l. La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de los AINE se debe a que el centro receptor de las isoenzimas sobre las que ejercen su acción (COX-1 y COX-2) tiene una configuración espacial asimétrica que solo reaccionará con los enantiómeros que sean tridimensionalmente complementarios. En el caso de los AINE quirales, solo el enantiómero S (+) es capaz de bloquear la acción de ambas ciclooxigenasas y por lo tanto de ejercer la acción terapéutica. Por el contrario, el enantiómero R (-) carece de actividad terapéutica frente a esa enzima, pudiéndose considerar, en el mejor de los casos como una impureza inactiva (13,14). Los ejemplos mas representativos de los AINEs quirales son el ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno y ketorolaco. Se ha demostrado que solo uno de los enantiómeros es terapéuticamente activo: este caso se da con los AINEs y las dos isoformas de la COX, que al ser unas enzimas muy específicas solo tienen capacidad de bloquearlas uno de los dos enantiómeros (dextro), siendo los levo-enantiómeros enantiómeros inactivos.

El ibuprofeno racémico presenta una gran variabilidad de respuesta en función de la inversión unidireccional de su metabolito inactivo en activo.

CLASIFICACION AINEs

GRUPO FARMACOLÓGICO: FÁRMACO PROTOTIPO

1) Ácidos:

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico (AAS)

2) Enólico:

- Pirazonas: metamizol
- Pirazolidindionas: fenilbutazona
- Oxicams: piroxicam y meloxicam

3) Acético:

- Indolacético: indometacina
- Pirrolacético: ketorolaco
- Fenilacético: diclofenaco
- Piranoindolacético: etodolaco

4) Propiónico: naproxeno, ibuprofeno

5) Antranílico: ácido mefenámico

6) Nicotínico: clonixinato de lisina

7) Sulfoanilidas: nimesulida

8) Alcanonas: nabumetona

9) Paraaminofenoles: paracetamol

10) Coxib: celecoxib; lumiracoxib

Mecanismo de acción de los AINEs

Fundamentalmente se debe a la bioinhibición de las COXs, encargadas de la síntesis de prostanoïdes: prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares a partir del ácido araquidónico, proveniente de la dieta, y que se encuentra esterificado en los fosfolípidos de membrana. La acción analgésica es (i) fundamentalmente periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas e impidiendo la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios; (ii) a nivel central impiden la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor (15,16).

Por otra parte, contribuye a la actividad antinociceptiva, la participación de algunos de los siguientes mecanismos:

- a través de los segundos mensajeros dentro de las neuronas como AMPc y GMPc.
- según el isómero R(+) o S(-) que determina la disposición espacial del carbono asimétrico constituyente de algunos AINEs.
- a través de la relación de COX y NO. Tanto la COX como la sintetasa de óxido nítrico (NOS), tienen isomorfias constitutivas e inducibles. Parece ser que el NO activa la COX-2 y aumenta la producción de PGE2. De hecho, el NO es un

importante modulador de la actividad de la COX (cross-talk), y tiene un cometido importante en la regulación del proceso inflamatorio (17).

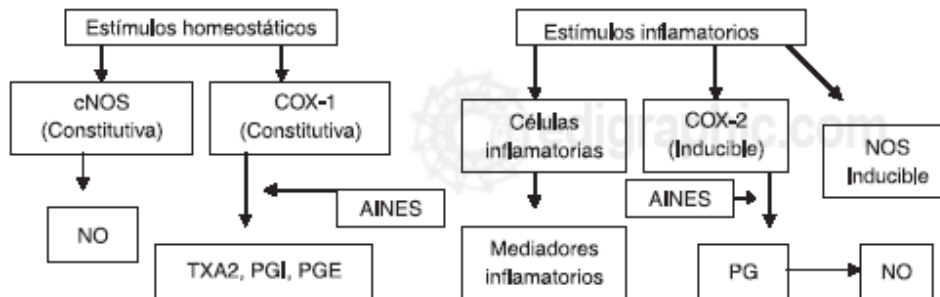


Figura 8: Modelo para las interacciones entre las vías del NO y la COX (tomado de Bonica, Terapéutica del dolor).

Además, a nivel celular se han descrito los siguientes mecanismos:

- **Interferencia con la activación de neutrófilos:** los AINEs inhiben la capacidad de adherencia que tienen los neutrófilos al endotelio de los vasos sanguíneos, cuya consecuencia es la inhibición de la quimiotaxis y de la agregación de neutrófilos.
- **Estimulación de la vía óxido nítrico-GMPc:** cuando un estímulo nocivo provoca la liberación de bradicinina, esta estimula la liberación de PGE2 y aminas simpáticas, las cuales provocan aumento del AMPc, rompiendo el equilibrio y apareciendo dolor. La liberación de óxido nítrico determina un

incremento de GMPc, con lo cual se establece el equilibrio AMPc/GMPc a nivel del nociceptor (17).

- **Bloqueo de las citocinas:** los AINEs inhiben indirectamente la liberación de las mismas a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa (15, 16).

Se ha sugerido, también, que los AINEs podrían actuar a través de la activación de: noradrenalina, serotonina, acetilcolina, óxido nítrico, péptidos (opioides y no opioides), receptores vanilloides, receptores canabinoides.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS AINEs

ACCIÓN ANALGÉSICA: alivian el dolor asociado a la inflamación o a la lesión de un tejido, al disminuir la producción de prostanoïdes, que sensibilizan los nociceptores a mediadores como la bradicinina. Son eficaces en dolores de intensidad leve o moderada.

ACCIÓN ANTITÉRMICA: tienen efecto antipirético por inhibición de la producción de prostaglandinas en el hipotálamo e interferencia con los mecanismos de regulación de la temperatura.

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA: reducen el componente de la respuesta inflamatoria en la que los prostanoïdes desempeñan un papel importante, como es en la vasodilatación, el edema y el dolor.

ACCIÓN ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA: tiene especial interés en el caso del AAS por su efecto inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (COX) de las plaquetas. Es de utilidad en la prevención de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales.

ACCIÓN URICOSÚRICA: es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Sólo se aprecia con algunos AINEs a dosis altas (fenilbutazona, sulfpirazona o los salicilatos) (18).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AINEs

Los AINEs se asocian con un gran número de efectos adversos. Estos incluyen efectos sobre el riñón, exacerbando el asma en algunos pacientes, pero el efecto adverso más importante de los AINEs y aspirina es el que ocurre en el tracto gastrointestinal.

Merecen nombrarse los siguientes:

- **Gastrointestinales:** incluyéndose erosiones, úlceras, hemorragias locales.
- **Renales:** edemas, insuficiencia cardíaca e hipertensión. Puede llegar a producir nefropatía intersticial crónica que acaba con necrosis papilar e insuficiencia renal crónica.

- **Hipersensibilidad:** todos los AINEs pueden provocar reacciones de carácter alérgico. También puede cursar con angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea y shock anafiláctico.
- **Reacciones hematológicas:** Son menos frecuentes que las anteriores y se destacan agranulocitosis (aminopirina, pirazolidinas, metamizol), anemia aplásica (pirazolidinas, indometacina, diclofenaco)
- **Sistema nervioso central:** cefaleas, depresión, confusión, alucinaciones, trastornos de personalidad, pérdida de memoria, irritabilidad (18).

Paracetamol

El paracetamol es un fármaco con escasa actividad antiinflamatoria pero con propiedades analgésicas. *In vitro*, varios estudios han demostrado que es un débil inhibidor de la COX1 y de la COX2, siendo un poco más sensible a la COX-2. Sin embargo actualmente se postula que es inhibidor preferencial de la isoforma COX-3. La coadministración de paracetamol con AINE proporciona un sinergismo analgésico, por diferentes mecanismos de acción (8,19). Los AINEs inhiben las prostaglandinas a nivel periférico y del SNC, mientras que el paracetamol inhibe la liberación de prostaglandinas a nivel espinal y tiene efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos para inhibición del dolor. Por otra parte ambos reducen la producción del NO en el SNC (8). Por la carencia

de efectos gastrointestinales indeseados y su baja acción antiinflamatoria, no justificaban su efecto inhibitorio a nivel de COX-1 y/o COX-2. 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 la médula espinal, la que es inhibida selectivamente por paracetamol, y es distinta de las dos enzimas ya conocidas COX-1 y COX-2 (6,9). Ahora se cree que esta inhibición selectiva de la enzima COX-3, explica la eficacia del paracetamol en reducir el dolor y la reducción de fiebre sin tener efectos secundarios gastrointestinales.

IBUPROFENO

El ibuprofeno es un fármaco con acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, con una tolerancia muy buena con relación a otros fármacos del grupo (3). Es un derivado del ácido propiónico, su efecto terapéutico, deriva de su actividad inhibitoria de la COX-2. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, presentándose picos de concentraciones plasmáticas 1-2 horas después de la administración. Su vida media de eliminación es de unas 2 horas aproximadamente. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, se

metaboliza en el hígado, dando lugar a 2 metabolitos inactivos que, junto con el ibuprofeno, se excretan por vía renal bien como tales o como metabolitos conjugados. La excreción renal es rápida y completa. La farmacocinética de los gránulos de ibuprofeno es comparable a la de los comprimidos, por lo que no debe haber diferencias en la pauta de utilización clínica de ambas presentaciones (20). El ibuprofeno es un fármaco racémico, y actualmente se ha logrado sintetizar en forma independiente el isómero dextrógiro del isómero levógiro, con propiedades diferentes en relación a la analgesia y la inflamación. En el caso del ibuprofeno se conoce que sus respectivos enantiómeros R y S son inhibidores efectivos in vitro de las dos isoformas existentes de COXs y muestran efectos analgésicos y antiinflamatorios in vivo (21,22). En general, al enantiómero-R, se le ha considerado inefectivo como analgésico y antiinflamatorio in vivo puesto que no inhibe la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, sufre un extenso proceso de transformación metabólica (conocido como inversión quiral) al enantiómero-S, que es efectivo inhibidor de COXs, lo hace que cuando se estudian en animales de experimentación las propiedades de este enantiómero muestre cierto grado de eficacia analgésica y antiinflamatoria (21,22). Varios estudios han mostrado que el estereoisómero (S) alcanza mayores concentraciones en fluido cerebroespinal y en líquido sinovial que el (R).

Los acilglucurónidos que se forman como consecuencia del metabolismo de cualquiera de los dos enantiómeros son capaces de unirse a macromoléculas endógenas como la albúmina y existen algunas evidencias de que estos complejos entre el fármaco y las proteínas podrían participar en la aparición de reacciones de hipersensibilidad (21). En el caso del ibuprofeno se han detectado estos complejos tras la administración del fármaco racémico y no se ha podido establecer la propensión relativa de cada isómero individual para formar estos (20).

L-NAME

La inhibición de la actividad de las NOS: i-NOS; e-NOS; n-NOS., enzimas limitante en la síntesis de NO a partir de L-arginina, puede realizarse mediante análogos de la L-arginina como son NG-metil-L-arginina (L-NMMA), NG-nitro-L-arginina (L-NNA) y NG-nitro-L-arginina-metilester (L-NAME) que inhiben a las tres isoenzimas con diferente intensidad (23). El tratamiento con inhibidores de la NOS, como el L-NAME, en concentraciones que bloquean por completo la producción de NO estimulada por receptores NMDA, antagoniza significativamente el dolor en animales, lo que demuestra que la activación de los receptores espinales de NMDA producen y aumentan los niveles de GMPC, que puede inducir la liberación posterior de

neurotransmisores excitatorios, resultando en un proceso de retroalimentación positiva que conduce a hiperexcitabilidad neuronal dorsal. Estos resultados implican el papel mediador de NO en las neuronas excitatorias (24).

NALTREXONA

Los analgésicos opioides actúan estimulando receptores de tres tipos: mu (MOR), kappa (KOR) y delta (DOR), los cuales se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, especialmente en zonas relacionadas con la transmisión del dolor (25). La naltrexona (NTX) es un antagonista no selectivo de los receptores opioides, es derivado de la morfina, y tiene mayor afinidad por el receptor MOR, por tanto, revierte todos los efectos producidos por los fármacos opioides que activan receptores del subtipo μ . Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida por los opioides y el alcohol. Estudios in vitro y en animales sugieren que dosis bajas de naltrexona asociado al opioide mejora el efecto analgésico de éste, lo que se debería a que la naltrexona sería capaz de bloquear los receptores con carácter excitatorio permitiendo una mejor respuesta analgésica al opioide y reduciendo los efectos secundarios (25).

ASOCIACIONES DE ANALGESICOS.

La combinación de analgésicos de probada eficacia es una estrategia que se propone llegar a una o mas metas terapéuticas, tales como facilitar de los pacientes, simplificando las prescripciones medicas, mejorando la eficacia sin incrementar los efectos adversos o disminuir los efectos adversos sin perder la eficacia. En ciertos casos la co-administración de agentes antinociceptivos, resulta en efectos sinérgicos y en dosis de drogas individuales que pueden ser sustancialmente disminuídas. (19)

Las combinaciones de analgésicos se utilizan de forma habitual en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, siendo la base de la analgesia balanceada o multimodal. El objetivo de estas combinaciones es obtener una analgesia efectiva con una disminución en la incidencia de los efectos indeseables. Al combinar dos o más fármacos, puede no existir interacción: efecto aditivo, o el efecto puede ser mayor: sinergia o bien menor del esperado: antagonismo (26). Por este motivo se deben analizar las interacciones de los analgésicos, tanto respecto a los efectos beneficiosos (analgesia) como a los efectos indeseables. Una forma habitual para evaluar las combinaciones de fármacos consiste en construir curvas dosis-respuesta para cada fármaco administrado de forma individual y luego cuando se combinan en proporciones

fijas. A partir de estas curvas se construyen isobogramas (representación gráfica de curvas dosis-respuestas equivalentes), que permiten comparar las dosis de los fármacos individuales y en combinación. Los isobogramas demuestran el tipo de interacción permitiendo su evaluación estadística. La aplicación de este método en humanos es difícil, sobre todo para evaluar fármacos analgésicos, ya que existen consideraciones éticas y técnicas que hacen complicada la obtención de curvas dosis-respuesta (19).

HIPOTESIS

La administración de ibuprofeno y/o paracetamol produce actividad analgésica en el ensayo agudo experimental del movimiento de la cola y su modulación por el sistema opioide y nitridérgico.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de ibuprofeno y paracetamol, en el ensayo algesiométrico experimental, del movimiento de la cola y estudiar la participación del sistema opioide y de la vía NO-GMP cíclico en dicha actividad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1-Evaluar la antinocicepción inducida por la administración por vía intraperitoneal (i.p.) de ibuprofeno y de paracetamol en el test de la cola.

2-Characterizar la naturaleza de la potencia analgésica de ibuprofeno y de paracetamol.

3-Evaluar por isobogramas la interacción de paracetamol e ibuprofeno en el mencionado test.

4- Estudiar la participación del sistema opioide en la actividad de ibuprofeno y de paracetamol, en el mismo modelo algesiométrico.

5-Evaluar en el ensayo citado el efecto modulador de la vía NO-GMPc en la actividad de ibuprofeno y de paracetamol.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Animales.

Se usaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) tanto machos como hembras, de 28 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación. La cual se realizó de acuerdo al protocolo CBA # 0131 de 12/08/2005 aprobado por la Comisión de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (cada animal recibió solamente una dosis de las drogas, las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y autocontroladas, debido a que cada animal es su propio control). Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical. La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método del movimiento de la cola o tail-flick. En el que el estímulo nociceptivo es de carácter térmico.

2. Método tail-flick.

Para ello se utiliza el aparato diseñado y fabricado por Ugo Basile (Italia) para medir la latencia de las respuestas, el test consiste en aplicar sobre la cola del animal, el que se encuentra dentro de un dispositivo especialmente diseñado, para mantenerlo constreñido y en reposo (ver figura 9), un estímulo de calor radiante regulable, que proviene de una fuente de poder infrarroja. En

el momento de iniciar la aplicación de calor se activa un cronometro digital sensible al movimiento, que permite determinar el tiempo que demora el ratón en retirar la cola de la noxa (tiempo de latencia) y es la medida que se utilizará para evaluar el efecto analgésico. La intensidad de la fuente calórica se regula en un valor constante para todo el curso de la experimentación y el tiempo máximo de reacción (cut-off) se fija en 8 segundos para evitar daño de la piel. Si el animal sobrepasa este tiempo se anota como tiempo máximo o cut-off. Habitualmente se realizan al menos tres medidas en el mismo sitio de la cola y se calcula el promedio. Recientemente se ha valorado la importancia de la temperatura de la piel del animal en el momento de realizar la experiencia, que puede variar en un rango de hasta 8° C, ya que la cola de los roedores es un importante elemento termorregulador, por esto se justifica el tiempo de aclimatación en el laboratorio de por los menos 2 horas antes de realizar las experiencias. El tail-flick es un reflejo espinal, por lo que se supone que no induce un dolor excesivo al animal, ya que se permite que el animal pueda liberarse del estímulo al mover la cola de forma refleja (27).

En primer lugar, se determinan los valores de las latencias controles, para lo cual los animales se introducen previamente en los dispositivos contenedores durante 3 minutos con el objeto de lograr la adaptación al espacio reducido y evitar los movimientos inespecíficos de la cola. En segundo lugar, se

administran los fármacos, y se espera 30 minutos antes de iniciar la algesiometría, en el caso de usar la vía intraperitoneal (i.p.) antes de obtener la latencia experimental.



Figura 9: Dispositivo que contiene al ratón.

3. Administración de fármacos.

Los fármacos se administraron vía intraperitoneal (i.p), disueltos en solución salina en un volumen de 10 mL/kg, correspondientes a ibuprofeno (1-30 mg/kg) o con paracetamol (10-300 mg/kg), 30 minutos antes del ensayo algesiométrico y obtener así la latencia experimental. Para estudiar la participación del sistema opioide o del nitridérgico, se administró, por la misma vía, naltrexona (1 mg/kg), un antagonista de receptores opioide mas potente y de mayor duración que la naloxona, o bien L-Name (1 mg/kg), un inhibidor no selectivo de NOS, 5 minutos antes de la inyección de ibuprofeno o paracetamol.

El ensayo algesiométrico se realizó al tiempo del efecto máximo de cada droga, que fue determinado previamente.

4. Análisis estadístico

Los resultados se expresan como el porcentaje de antinocicepción, calculado en relación al porcentaje del máximo posible efecto (MPE), que se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Donde:

- LE_x , es la latencia con la droga
- LC es la latencia control
- Cut-off: es el tiempo máximo de exposición de la cola del animal para evitar daño en la piel.

Para la evaluación de las interacciones, se utilizó el método isobolográfico del laboratorio, para ello se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía i.p. de seis animales. La dosis que produce un 25% del efecto máximo (DE_{25}), se calculó mediante análisis de regresión lineal. Las interacciones entre las diferentes drogas, se efectuaron coadministrando i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE_{25} de paracetamol e

Ibuprofeno. La coadministración se efectuó en los animales antes y después del pretratamiento de ellos con 1 mg/kg i.p. de naltrexona o de 1 mg/kg de L-NAME, inhibidor no selectivo de las enzimas que sintetizan NO, llamadas nitrosintasas (NOS).

Para cada combinación de las drogas se determinó la DE_{25} mediante el análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos que se obtiene según la siguiente fórmula:

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

Donde:

- R: relación de potencia entre las drogas 1 y 2 administradas por sí solas.
- P1: proporción de la droga 1 en la mezcla.
- P2: proporción de la droga 2 en la mezcla.

El punto experimental resultante se gráfica 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. 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. Al mismo tiempo se calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{DE}_{25} \text{ experimental} / \text{DE}_{25} \text{ teórico}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica (19).

El análisis estadístico de los datos obtenidos de las curvas logarítmicas dosis-respuesta se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE_{25} , que corresponde a la mínima cantidad de fármaco que produce el 25% de antinocicepción. Los parámetros estadísticos relativos a los isobogramas se calcularon utilizando un programa computacional del laboratorio (19) la significación estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student. La significancia fue considerada a un nivel de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Este protocolo no considera un grupo experimental aislado ya que cada animal es su propio control.

1. Tratamiento con paracetamol

La administración i.p. de paracetamol en los ratones sometidos al modelo algesiométrico del tail-flick, produjo una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, que se representa en la curva ilustrada en la figura 10. De ésta se derivó la DE_{25} del paracetamol que resultó ser de 99.84 mg/kg. En la tabla II resume los datos para el fármaco sólo y para las administraciones en conjunto con L-NAME y natrexona. Los resultados obtenidos no presentan diferencias significativas entre si ($P < 0.05$).

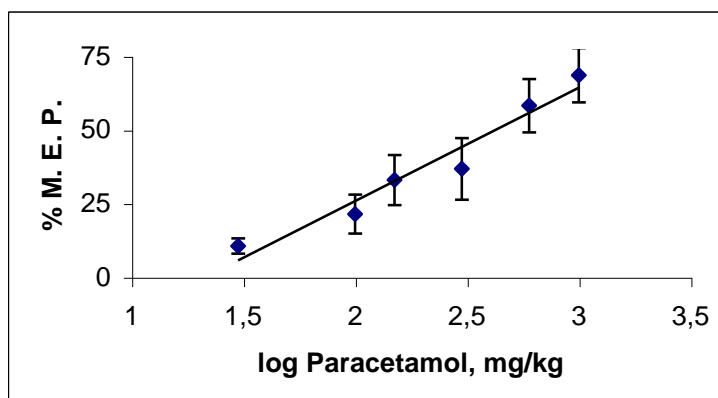


Figura 10. Curva dosis-respuesta del efecto antinociceptivo del paracetamol i.p. en el modelo del tail-flick.

Tabla II. Resultados de la administración de paracetamol i.p. en el ensayo del tail-flick en ratones. Los resultados se expresan como promedio \pm S.E.M.

ED ₂₅	MPE	Δ Latencia
Paracetamol	31.88 \pm 2.84	1.70 \pm 0.15
L-NAME + Paracetamol	38.63 \pm 7.76	2.11 \pm 0.42
NTX + Paracetamol	31.93 \pm 1.69	1.77 \pm 0.09

2. Tratamiento con ibuprofeno

La administración de ibuprofeno vía intraperitoneal, produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva se muestra en la figura 11. A partir de ésta se calculó que la DE₂₅ del ibuprofeno es de 1.81 mg/kg. Los datos para el fármaco y para las administraciones realizadas en conjunto con los inhibidores L-NAME y natrexona. Los resultados obtenidos no son significativos ($P < 0.05$), se resumen en la tabla III.

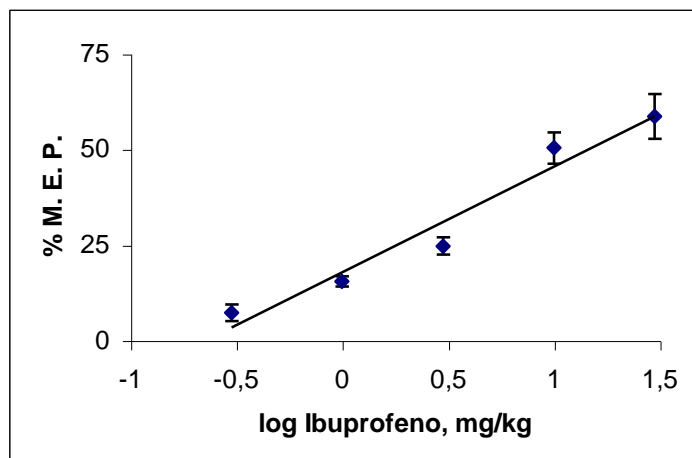


Figura 11. Curva dosis-respuesta de la actividad analgésica del ibuprofeno i.p. en el ensayo del tail-flick.

Tabla III. Resultados de la administración i.p. de Ibuprofeno en el ensayo del tail-flick en ratones. Los resultados son expresados como promedio \pm S.E.M.

ED ₂₅	MPE	Δ Latencia
Ibuprofeno	38.63 \pm 7.76	2.11 \pm 0.42
L-NAME + Ibuprofeno	30.94 \pm 3.57	1.65 \pm 0.19
NTX + Ibuprofeno	14.20 \pm 4.37	0.77 \pm 0.24

3. Paralelismo de las curvas dosis-respuestas de ambos fármacos

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuestas del ibuprofeno y paracetamol, demostró que ambas curvas resultaron ser no estadísticamente paralelas. Esto queda ilustrado en la figura 12.

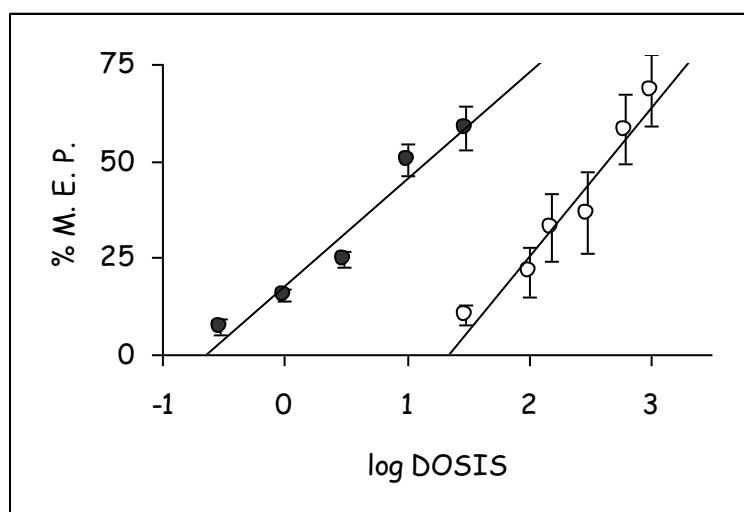


Figura 12. Comparación entre las curvas dosis-respuestas antinociceptivas del ibuprofeno (●) y paracetamol (○) en el test algésimétrico del tail-flick.

4. Análisis Isoblográfico

El estudio de la interacción analgésica entre ibuprofeno y paracetamol, que se administraron por vía i.p. en dosis proporcionales a sus ED_{25} , se realizó mediante análisis isoblográfico. Los resultados obtenidos demostraron que la interacción antinociceptiva de ambos fármacos es de naturaleza sinérgica o

supra-aditiva. Cuando se calculó el índice de interacción se obtuvo el valor de 0.499, que corresponde a un índice supra-aditivo o sinérgico, ya que es significativamente menor que 1. El pretratamiento de los animales con 1 mg/kg de naltrexona, vía i.p. no modificó la naturaleza de la interacción sinérgica, como puede observarse en la figura 1. Además el índice de interacción resultó ser de 0.559, que corresponde también a uno de tipo sinérgico.

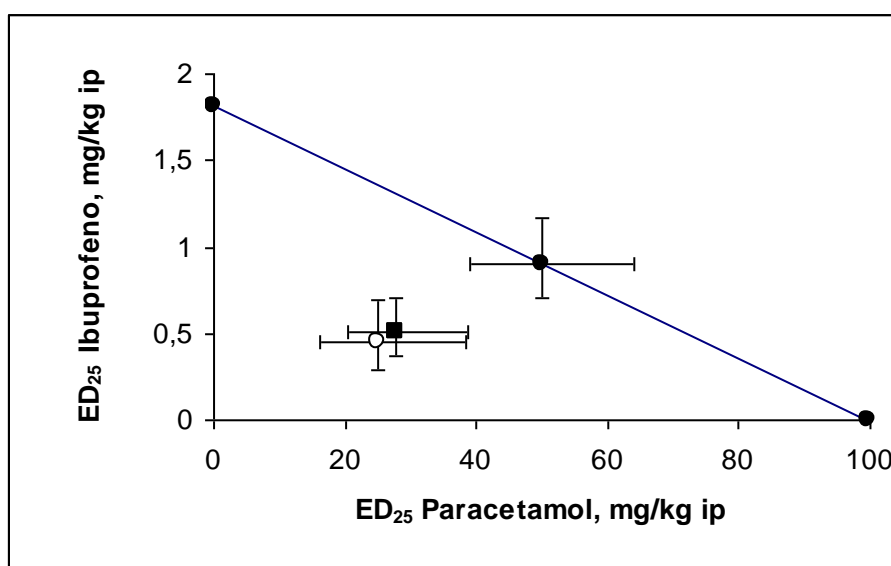


Figura 13. Isoblograma de la interacción analgésica entre ibuprofeno y paracetamol, administrados por vía intraperitoneal, en el modelo del tail-flick.

El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, el (○) corresponde al punto experimental y el (■) al punto experimental obtenido después del pretratamiento con naltrexona (1 mg/kg)

El pretratamiento con L-NAME (1 mg/kg, i.p.) no modificó la naturaleza de dicha interacción (figura 14). El índice de interacción fue de 0.511, que no es significativamente diferente del índice obtenido sin pretratamiento con L-NAME y correspondiente a un índice de interacción sinérgica

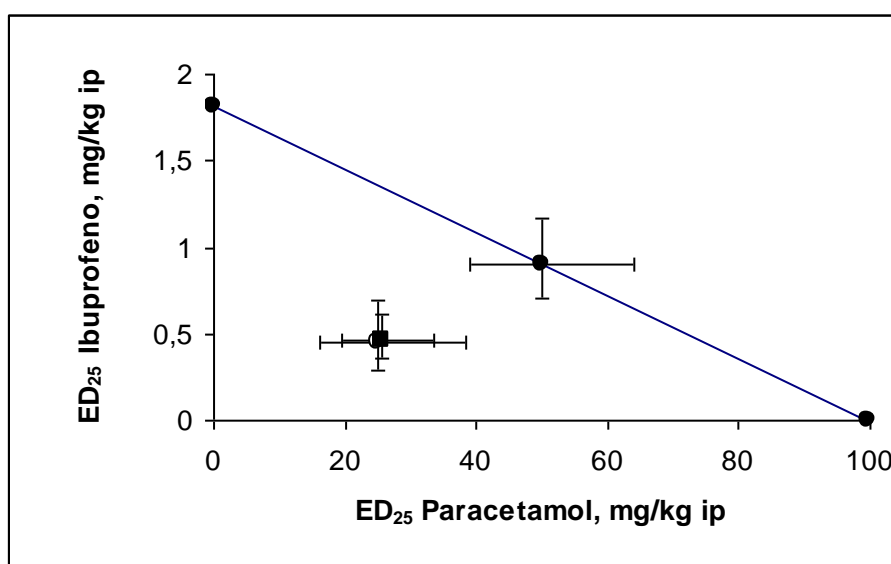


Figura 14. Isoblograma de la interacción analgésica entre ibuprofeno y paracetamol, administrados por vía intraperitoneal, en el modelo del tail-flick. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, el (○) corresponde al punto experimental y el (■) al punto experimental obtenido después del pretratamiento con L-NAME (1 mg/kg).

DISCUSION

El presente trabajo demuestra que la administración de paracetamol o de ibuprofeno por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, en el test del movimiento de cola. La eficacia analgésica del ibuprofeno resultó ser 55 veces mayor que la del paracetamol. Estos resultados, podría deberse a que el ibuprofeno, inhibe la actividad de COX-1 y COX-2, y en consecuencia la biosíntesis de PG y tromboxanos (6). Para el caso del paracetamol, se ha postulado que la actividad analgésica estaría relacionada con la inhibición preferencial de la isoforma COX-3 (9). La falta de paralelismo obtenido entre las curvas dosis-respuesta antinociceptivas de ibuprofeno y de paracetamol, concuerda con la activación de distintas isoformas de inhibidores de ciclooxigenas o por unión a diferentes sitios en distintos receptores o por activación de mecanismos neuromoduladores diferentes, para la acción del ibuprofeno y del paracetamol.

La administración de la mezcla ibuprofeno y paracetamol por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente de tipo sinérgico, en el que el efecto analgésico producido con la mezcla es significativamente mayor que la suma de los efectos separados de cada droga. La explicación de esto puede residir en la existencia de mecanismos complementarios, tanto a nivel

farmacocinético y farmacodinámico. Así, a nivel farmacocinético la sinergia puede deberse a un incremento en la biofase de uno de los agentes analgésicos, producido por acción del otro o vice-versa, debido a que presentan efectos sobre isoformas diferentes de COX o también puede deberse a una disminución de la inactivación, por la misma razón sugerida para la interacción farmacocinética de cambio en la concentración local.

En el caso, de explicarse la sinergia, por una interacción farmacodinámica, se sugiere que la activación de un pool común de segundos mensajeros, por ibuprofeno y/o paracetamol, podrían promover un efecto cooperativo, que se traduciría en una acción multiplicativa en su efecto final.

Además los efectos sinérgicos también podrían ser explicados por interacciones funcionales resultantes de la acción de ibuprofeno y/o paracetamol en sitios anatómicos separados, ya sea a nivel pre o post sináptico, o bien a nivel central y/o periférico, que podrían actuar en forma independientemente o conjuntamente, incrementando así la inhibición de la nocicepción.

La falta de cambios estadísticamente significativos en la sinergia antinociceptiva de la co-administración de ibuprofeno y paracetamol, producida por el pretratamiento con naltrexona y L-NAME, se podría explicar para el caso de naltrexona a que la dosis administrada no alcanza suficiente concentración en el espacio sináptico capaz de bloquear la actividad antinociceptiva de

ibuprofeno y paracetamol, no obstante que la dosis de naltrexona de 1 mg/kg, es la frecuentemente utilizada en los ensayos algesiométricos de ratones. Sin embargo, el antagonismo producido en los receptores opioides, especialmente del subtipo MOR no comprometen la sinergia producida por la combinación ibuprofeno con paracetamol. Por otra parte, se ha demostrado que la naltrexona es capaz de inhibir a nivel presináptica, la inhibición de la liberación de péptidos opioides endógenos, lo que se traduciría en un aumento del efecto analgésico (28). Esta inhibición, explicaría la falta de efecto de naltrexona en el presente trabajo, ya que se ha sugerido que la analgesia inducida por paracetamol estaría mediada por la activación de receptores opioides (29).

La falta de actividad del L-NAME, en la sinergia paracetamol/ibuprofeno, es probablemente debida a la controversial actividad que se ha asignado a la vía NO-GMPc, de la cual se dice que puede ser tanto analgésica como hiperalgésica (30)

Los hallazgos del presente trabajo, demuestran una escasa participación del sistema opioide o de la vía NO-GMPc en el efecto analgésico de la combinación paracetamol/ibuprofeno, así como también en la actividad antinociceptiva en distintas formas. Sin embargo, independientemente, del mecanismo de acción intrínseco de la sinergia ibuprofeno con paracetamol, es necesario destacar el potencial farmacológico de este tipo de estudios, pues

implica un avance en la búsqueda de combinaciones analgésicas con efectos terapéuticos que sean capaces de reducir la 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.

CONCLUSIONES

- El ibuprofeno produce una actividad antinociceptiva que es dosis-dependiente al ser administrado por vía i.p en el ensayo del movimiento de cola.
- El paracetamol induce un efecto analgésico de naturaleza dosis-dependiente después de la administración sistémica en el mismo ensayo algesiométrico.
- La administración combinada, vía i.p., de ibuprofeno y paracetamol, produce una interacción de tipo sinérgica o supraditiva.
- El pretratamiento de los animales con naltrexona y L-NAME, no altera la actividad analgésica individual de ibuprofeno y paracetamol.
- El pretratamiento de los animales con naltrexona y L-NAME, no altera la naturaleza de la interacción sinérgica de la mezcla ibuprofeno/paracetamol.
- Los resultados del presente trabajo sugieren que en el efecto sinérgico de los AINEs ibuprofeno y paracetamol no existe un compromiso del sistema del sistema opioide ni de la vía NO-GMPc
- Los hallazgos del presente trabajo permiten explorar una vía alternativa para el tratamiento farmacológico del dolor.

- Este estudio demuestra que administración conjunta de AINEs, como el ibuprofeno y paracetamol, es un avance en la búsqueda de soluciones farmacológicas para el tratamiento del dolor

SUGERENCIAS

En el presente trabajo se demuestra el desarrollo de actividad antinociceptiva entre ibuprofeno y paracetamol, en el ensayo algesiométrico tail-flick o test de la cola. Para complementar el estudio de analgésicos, se sugiere:

- 1.- Estudiar la participación de otros mecanismos involucrados en la antinocicepción como: serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos., peptidérgicos, etc.
- 2.- Evaluar la actividad analgésica usando otras vías de administración y otros ensayos algesiométricos.

RESUMEN

Existen fármacos capaces de producir inhibición de la nocicepción o transmisión dolorosa. Entre ellos están los agentes analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), de uso en dolor, tanto agudo como crónico. Sin embargo, ellos independientes de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso. En el presente trabajo preclínico se estudió la interacción entre ibuprofeno con paracetamol en un ensayo de dolor agudo térmico denominado tail-flick o movimiento de cola. Se administró por vía i.p., al tiempo del máximo efecto, proporciones fijas (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16) de la DE_{25} de ibuprofeno y paracetamol y se determinó por análisis isoblográfico la naturaleza de la interacción que resultó ser de tipo sinérgica. El efecto del sistema opioide se evaluó con animales pretratados con naltrexona o con L-NAME. Se comprobó que estos agentes no cambian la actividad antinociceptiva de ibuprofeno ni de paracetamol no existiendo modificación de la naturaleza de la interacción entre ibuprofeno y paracetamol. Los resultados del presente trabajo comprueban un efecto sinérgico en la actividad antinociceptiva de la co-administración sistémica de ibuprofeno con paracetamol. Este hallazgo podría ser de utilidad clínica por sus proyecciones en asociar analgésicos que disminuyan sus efectos adversos y sinergien sus efectos analgésicos, que podrían usarse en el tratamiento farmacológico del dolor.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodriguez-Lopez M, Moreno A, Chavida F, Carrasco JL, Tarre M. Management of mild to moderate acute pain with ibuprofen lysinate: an observational study. *Rev Soc Esp Dolor*. 11: 59-67; 2004.
2. Bonica JJ. *The Management of Pain* (2^a edición). Philadelphia: Lea & Phebiger, 1990.
3. Furst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Br. Res. Bull*. 48:129-141; 1999.
4. DeLeo A. Joyce. *Basic Science of Pain*. *J.B.J.S. Am*. 88 :58-62 ; 2006.
5. Chanqueo L, Yates L, Miranda HF and Pinardi G. Opioid modulation of the antinociceptive activity of L-arginine in mice. *Rev Soc Esp Dolor*. 7: 520-525; 2000.
6. Warner D. Timothy and Mitchell A. Jane. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lesson from the clinic. *FASEB J*. 18: 790-804; 2004.
7. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 9: 11693-7; 1994.
8. González de Mejía N. Postoperative multimodal analgesia. *Rev Soc Esp Dolor* 12: 112-118; 2005.

9. 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 U S A.* 15; 99(21): 13926–13931; October, 2002.
10. Kiefer JR, Pawlitz JL, Kirby T, ET AL. Structural insights into the stereochemistry of the cyclooxygenase reaction. *Nature* 405: 97-11; 2000.
11. Hutt AJ, Tan SC. La quiralidad de los medicamentos y su significación clínica. *Drugs* 52 Suppl. 5:1-12; 1996.
12. Matteson D. Through the chemical looking glass. *New Scientist* 132: 35-9; 1991.
13. De Camp WH. The FDA perspectiva on the development of stereoisomers. *Chirality* 1:2-6; 1989.
14. Cayen MR. Racemic mixtures and single stereoisomers: industrial concerns and issues in drug development. *Chirality* 3: 94-8; 1991.
15. Ferreira SH. Prostaglandins: Peripheral and Central Analgesia. *Advances in pain research and therapy.* 5: 627-634; 1983.
16. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 46: 1-9; 1993.

17. Salvemini D, Manning PI, Zmeifel BS, et al. Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the antiinflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. *J Clin Invest* 96:301-308; 1995.
18. Flórez, J., Armijo, A., Mediavilla, A. "Farmacología humana". 4ta Edición, Editorial Masson, 2003. Pag 377- 385.
19. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and non steroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*, 121: 22-28, 2006.
20. Evans AM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S (+)-ibuprofen. *J Clin Pharmacol* 36:12 Suppl 7S-15S; Dec, 1996.
21. Evans AM. Comparative pharmacology of S(+) –ibuprofen and (RS) –ibuprofen. *Clin Rheumatol*. 20 Suppl 1: S9-14; nov, 2001.
22. Haiping H., Guangji W., and Jianguo S. Enantioselective Pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanisms. *Drugs Metabolism Reviews*, 1:215-234, 2005.
23. Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 39:191-220; 1999.

24. Beirith A, Creczynski-Pasa TB, Bonetti VR, Konzen M, Seifriz I, Paula MS, Franco CV, Calixto JB. Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes. *Eur J Pharmacol* 369: 289-297; 1999.
25. Bodnar J. R, Klein E.G. Endogenous opiates and behavior: 2004. *Peptides* 26, 2629-2711, 2005.
26. Tallarida RJ Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 298, 865-872; 2001.
27. Sakurada T, Sugiyama A, Sakurada C, Tanno K, Sakurada S, Kisara K, Hara A, Abiko Y. Involvement of nitric oxide in spinally mediated capsaicin- and glutamate-induced behavioural responses in the mouse. *Neurochem. Int.* 29(3):271-8; Sep, 1996.
28. Gourlay Geoffrey K. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 13: 153-159; 2005.
29. Pini L.A, Sandrini M, Vitale G. Naloxone reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208 (2): p.p 934-940.1997.
30. Sousa AM, Prado WA. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Research* 897: 9-19; 2001.