

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

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE PARACETAMOL Y MELOXICAM EN  
DOLOR EXPERIMENTAL**

**Emilio Jacob Muñoz Duarte**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Hugo F. Miranda**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dr. Gianni Pinardi T.**

**Santiago - Chile**

**2006**



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

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE PARACETAMOL Y MELOXICAM EN  
DOLOR EXPERIMENTAL**

**Emilio Jacob Muñoz Duarte**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Hugo F. Miranda**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dr. Gianni Pinardi T.**

**Santiago - Chile**

**2006**

## DEDICATORIA

A mis padres y hermano que entregaron hasta lo último de su fuerza para acompañarme en cada una de mis batallas, nada me hace más feliz que darles esta hermosa alegría. Los amo con todo mi ser.

A la mujer mas hermosa de mi vida, Macarena, cada lágrima y alegría llevan tu marca, sin ti este camino jamás hubiera sido la mas bella aventura. Te amo y este es un nuevo comienzo.

Finalmente esta dedicatoria es para quien convirtió mi vida en un sueño, me dio el coraje para creer y hacerlo realidad, el autor de mi vida. Dios.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A mis padres, hermano y abuelita Zunilda, por entregarme diariamente su amor y cariño.
- A Macarena, por soñar y hacerme soñar.
- 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 Juan David Muñoz, mi tío, gracias por creer en mí, su apoyo ha sido muy importante para esta alegría.
- A mi amado abuelo José, se que no leerás esto páginas, pero este logro es tuyo también. Te amo.

## INDICE

<b>INTRODUCCION</b>	1
<b>MARCO TEORICO</b>	4
• DOLOR	4
• Definición	4
• Dimensiones de la experiencia sensorial	5
• Clasificación	5
• INFLAMACIÓN	8
• TRATAMIENTO DEL DOLOR	10
• AINEs	10
• Mecanismo de acción	11
• Clasificación	12
• Funciones	13
• PARACETAMOL	15
• MELOXICAM	17
• NALTREXONA	19

<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	20
• Hipótesis	20
• Objetivo General	20
• Objetivos Específicos	21
<b>MATERIAL Y METODO</b>	22
<b>RESULTADOS</b>	27
<b>DISCUSION</b>	32
<b>CONCLUSION</b>	36
<b>SUGERENCIAS</b>	37
<b>RESUMEN</b>	38
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	39

## INTRODUCCION

El dolor es, probablemente, el síntoma que con más frecuencia lleva al paciente a la consulta del médico y, por lo tanto, constituye un objetivo de interés para todos los profesionales de la salud, ya que llega a afectar a una tercera parte de la población de los países desarrollados. (1) En algunas condiciones es claramente el principal síntoma y en otras el centro de la patología, sin embargo bajo ciertas condiciones fisiológicas tiene una función evidentemente protectora, ejemplificada en comportamientos aprendidos que permitirán evitar la noxa, disminuyendo la acción del agente causal y de los posibles daños. En condiciones como cáncer y neuropatías el dolor deja de ser un síntoma más y adquiere una relevancia fundamental en la enfermedad, pasando de una condición fisiológica a una patológica, en la que se altera cualitativa y cuantitativamente la percepción del dolor.

Actualmente existe un gran avance en el conocimiento del sistema nociceptivo tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, el desarrollo de ciertas investigaciones, permiten hoy conocer algunos de los mecanismos fisiopatológicos del dolor, lo que contribuye significativamente a la aparición de nuevos fármacos y vías de administración, tratando en algunos casos de

adecuar los fármacos y sus vías de administración a las necesidades del paciente. Hoy no es suficiente tratar el dolor, sino que se pretende eliminarlo, logrando una mayor eficiencia y minimizando los efectos adversos que cada fármaco posee. Actualmente existen muchos 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. Podríamos mencionar los fármacos alfa adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, nitridinérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, anti-inflamatorios no esteroidales, opioides. (2,3). De todos estos fármacos, sin duda los analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) son los más ampliamente usados, sin embargo este grupo de fármacos, independiente de su eficacia, presentan reacciones adversas que limitan su uso. El problema radica en que para conseguir una analgesia efectiva administrando un único fármaco, las dosis necesarias son, en general, muy elevadas lo que induciría los efectos secundarios incompatibles con el bienestar y la seguridad del paciente.

La exploración de fármacos que al ser aplicados en conjunto produzcan una interacción sinérgica es, por lo tanto, de un alto interés para intentar disminuir el inconveniente de los efectos secundarios. Cuando dos fármacos se administran juntos, sus efectos pueden ser:

- a. **Aditivos:** correspondiente a la suma de los efectos que producen cada fármaco por separado.
- b. **Subaditivo:** llamado también antagónico, corresponde a un efecto menor que la simple suma de cada agente por separado.
- c. **Sinérgico o supra-aditivo:** correspondiente a un efecto mayor que la suma de los efectos por separado de cada fármaco. (4).

Así fármacos que produzcan sinergismo, presentarán un más promisorio uso en el tratamiento del dolor y si a ello se agrega que sumado al sinergismo se provoca una significativa disminución de las reacciones adversas, el estudio de las interacciones entre AINEs es, por lo tanto, fundamental para el tratamiento del dolor. Entre las interacciones estudiadas se encuentra la interacción sinérgica entre ketorolaco y tramadol en ratas artríticas (5). Igual efecto entre tramadol y metamizol (6), entre paracetamol y codeína (7), entre AINEs y morfina (8) y entre paracetamol y AINEs (9).

## DOLOR

1. **Definición:** el dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño existente o potencial, o descrita en término de ese daño”. Es necesario considerar el dolor como una experiencia altamente subjetiva completada con experiencias físicas, psicológicas y sociales del individuo, por lo que se debe diferenciar entre la sensación dolorosa y los mecanismos nerviosos de la nocicepción, ya que la activación de los últimos no indicaría necesariamente la percepción de dolor, término más complejo, que por su componente individual y subjetivo dificulta su definición y estudio.

## 2. Dimensiones de la experiencia dolorosa

Se han descrito tres dimensiones en la experiencia dolorosa:

- a. **Sensorial-discriminativa:** su función es transmitir la estimulación aversiva e informar con precisión sobre la intensidad, duración, localización y cualidades de la misma.
  - b. **Motivacional-afectiva:** caracteriza el dolor como desagradable y aversivo, lo que genera en el sujeto distintas respuestas emocionales (miedo, ansiedad)
  - c. **Cognitivo-evaluativo:** da significado al dolor en función de la experiencia anterior del sujeto, contexto socioambiental, valores, etc.
- (10)

## 3. Clasificación del Dolor

Los tipos de dolor pueden clasificarse en:

### 1. Según su origen anatómico

- a. **Dolor Nociceptivo Somático:** dolor que aparece cuando una noxa afecta al tejido vivo, ya sea piel, músculo, tejido conectivo, etc. Se puede clasificar por sus características somatosensoriales en:

- **Epicrítico:** dolor superficial y de localización precisa, descrito por el paciente como punzante, lacerante, lancinante o quemante, bien delimitado.

- **Protopático:** dolor difuso, mal localizado por el paciente, referido, es decir, descrito por el paciente en un lugar distante del sitio donde se genera.

b. **Dolor Nociceptivo Visceral:** es denominado como dolor profundo y se inicia en las vísceras, ya sea de la cavidad craneana, torácica, abdominal o pélvica.

c. **Dolor Neurogénico:** originado en el sistema nervioso periférico (SNP) o SNC.

2. Según el tiempo de evolución :

I. **Dolor agudo:** consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos, aparece por una estimulación térmica, química o mecánica y se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los mecanismos de reparación. Autolimitado, desaparece con la lesión que lo originó asociándosele muy poco con síntomas psicológicos.

II. **Dolor crónico:** persiste al menos un mes después de la lesión causal, y puede perpetuarse por un período de tiempo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de ella. No tiene función protectora y está asociado a síntomas psicológicos como ansiedad, depresión, insomnio.

La nocicepción es un mecanismo complejo a través del cual los estímulos nocivos serán transmitidos al SNC, involucrando interacciones de diferentes estructuras tanto periféricas como centrales. En este proceso de transmisión participarán: una estructura periférica actuando como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción hacia los centros superiores y vías descendentes desde los centros superiores. (1)

## INFLAMACION

Cuando se lesiona un tejido, ya sea por bacterias, traumatismo, sustancias químicas, calor u otros fenómenos, este libera múltiples sustancias que producen cambios secundarios importantes en los tejidos, cambios que harán que el mecanismo de percepción del dolor sea inseparable del inicio de la inflamación, la cual es la respuesta del tejido viviente a cualquier clase de lesión. (11)

La lesión de un tejido provoca una serie de cambios bioquímicos, los cuales desencadenan los mecanismos del dolor. Cuando se produce un daño a las membranas celulares, se iniciará una síntesis de los llamados eicosanoides, que son principalmente sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos sintetizados a partir del ácido araquidónico que forma parte de los fosfolípidos de membrana. Este ácido al ser hidrolizado por la fosfolipasa A2 genera, por una parte diferentes lipo-oxigenasas y leucotrienos, por otra parte, el ácido araquidónico libre, por acción de las ciclo-oxigenasas, forma prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxano. 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. Esta variedad de sustancias tiene un profundo impacto cualitativo y cuantitativo en la

producción de inflamación y sobre la actividad de la fibra aferente. Así estas fibras sensoriales serán profundamente alteradas por esta variedad de mediadores generados por el tejido injuriado y la inflamación, para activar o sensibilizar las fibras aferentes, los efectos de los mediadores serán producidos por cambios en los canales iónicos de la membrana que son acoplados directamente vía receptores, o más comúnmente regulados a través de receptores acoplados a cascadas de segundos mensajeros. Se ha descrito que este proceso tendría la capacidad de alterar la transcripción de genes e induciría alteraciones en la bioquímica de las neuronas sensoriales, esto podría tener consecuencias como afectar profundamente las propiedades del nociceptor y su capacidad para transmitir las señales dolorosas. Sin embargo, tales cambios pueden ser tratados con éxito por el desarrollo de nuevos analgésicos y agentes anti-inflamatorios. (12)

## TRATAMIENTO DEL DOLOR

Hoy en día existe una gran variedad de fármacos dirigidos al tratamiento del dolor, su mecanismo de acción estará relacionado directamente con la estructura involucrada en el dolor. Entre ellos se encuentran:

- a. **Analgésicos Opioides:** acción similar a las endorfinas a nivel del neuroeje, son los más potentes en cuanto a la inhibición del dolor, pero sus reacciones adversas restringen su uso (13)
- b. **Analgésicos Anti-Inflamatorios No Esteroidales (AINEs):** su acción es desde leve a intensa, actúan interfiriendo la síntesis de mediadores. (13)

### ANALGÉSICOS ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Son uno de los fármacos más ampliamente utilizados. Corresponden a un grupo muy diverso especialmente en cuanto a su estructura química, pero tienen en común poseer acciones analgésicas y otras, además de un mecanismo de acción similar y efectos adversos compartidos ampliamente.

## 1. Mecanismo de Acción

Actúan reduciendo la producción de prostaglandinas (PGs), mediadores que sensibilizan las terminaciones nerviosas, debido a que inhiben las enzimas ciclooxigenasas (COXs) que convierten el ácido araquidónico, liberado desde la membrana fosfolípídica por fosfolipasas, a prostanoides como las prostaglandinas. Debemos agregar a esta acción la modulación del efecto analgésico por agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos, etc.(13). Existen dos tipos de COXs definitivamente caracterizadas, ambas isoformas con estructuras casi idénticas pero con diferencias en sus sustratos, selectividad de sus inhibidores y ubicación intracelular:

- **COX-1:** forma constitutiva de esta enzima, presente en casi todos los tipos celulares su función fisiológica es sintetizar las PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica y mantener una función renal normal en riñones comprometidos, entre otras. (14)
- **COX-2:** a diferencia de la isoforma anterior, ésta es inducida por mediadores inflamatorios, se encuentra ausente en la mayoría de los tejidos a excepción del cerebro, médula espinal, próstata, riñones y células neoplásicas del colon.(14)

Una nueva enzima, COX 3, ha sido recientemente descrita; ésta tiene una distribución predominantemente central, es selectivamente inhibida por acetaminofeno y dipirona.(15)

Existe evidencia que indica que los AINEs producen algunas de sus acciones analgésicas en el SNC, esto se aprecia en las reacciones adversas centrales de su uso clínico. Comprendería la inhibición de la actividad neural, inducida por aminoácidos o quininas, explicando la separación entre el efecto analgésico y el antiinflamatorio de los AINEs. Al menos existirían 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.(16)

## **2. Clasificación de los AINEs**

Los AINES se pueden clasificar según su grupo químico en derivados:

Salicilatos

Paraminofenol

Pirazolonas

Indoles

Fenilacéticos o Arilacéticos

Fenamatos Arilantranílicos

Pirrolacéticos

Piranoacético

Derivado sulfanilida

Derivado Naftilalcanona

Oxicanos

Derivados del ácido propiónico

Coxibs.

### **3. Funciones de los AINEs**

Entre las funciones de los AINEs podemos destacar la acción analgésica, que a nivel central inhibe las prostaglandinas espinales y cerebrales y a nivel periférico, mediante la supresión de la síntesis de prostaglandinas, bloquea la sensibilización de las terminaciones nociceptivas. Poseen también una acción antipirética, suprimiendo la fiebre causada por los agentes que aumentan la síntesis de citoquinas y posteriormente de PGE<sub>2</sub>, inhibiendo éstas. Al inhibir la adhesión y la atracción de los neutrófilos disminuyen el daño tisular y la inflamación, presentando una potente acción anti-inflamatoria. Existen otras acciones, que sin ser comunes a todos los AINEs, se deben mencionar su

actividad como antiagregante plaquetario, en la que se debilita la adhesión plaquetaria mediante la disminución del tromboxano  $A_2$  plaquetario, generándose así una tendencia al sangrado. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas, particularmente la  $PGF_{2\alpha}$ , responsable de la contracción uterina en el momento del parto, provocará una acción inhibitoria de la motilidad uterina retardando el parto. Ha sido también descrito que los AINEs poseen una acción antitumorigénica y de reducción del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer junto con retardar su comienzo (17). Entre las reacciones adversas de los AINEs podemos destacar las alteraciones gastrointestinales; la aparición de edema y la retención de sodio; las reacciones hematológicas; las reacciones de hipersensibilidad: los síntomas clínicos más frecuentes incluyen shock anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema y erupciones cutáneas (17)

## PARACETAMOL

Conocido como acetaminofeno, P-hidroxiacetanilida, P-acetamidofenol, p-acetaminofenol, p-acetilaminofenol es una de las drogas analgésicas y antipiréticas más populares y usadas en todo el mundo, clasificado como AINE pero con escasa actividad antiinflamatoria. Se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal tiene una vida media de alrededor de dos horas después de dosis terapéuticas con una unión a proteínas plasmáticas variable, su eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). El mecanismo exacto de acción del paracetamol, es controversial, sin embargo se ha sugerido que tendría una acción altamente enfocada en el cerebro, bloqueando la isoforma COX-3 y que además explicaría la eficacia del paracetamol en reducir el dolor y la reducción de fiebre sin tener efectos secundarios gastrointestinales (15). También se ha propuesto que paracetamol produciría efecto antinocepcivo mediante la activación de receptores opioides, aunque el subtipo de receptor y su ubicación a nivel central es aún desconocido. Paracetamol presentaría afinidad por receptores opioides del tipo  $\mu$  solo a altas concentraciones, sin embargo, en otros estudios experimentales en los cuales se utilizaron animales

pretratados con naloxona, antagonista no selectivo de receptores opioides, no se alteró la actividad antinoceptiva del paracetamol, lo cual sugeriría que la activación de algún (os) tipo (s) de receptor opioides no estarían involucrados en el mecanismo de acción de esta droga (18). Posee pocas reacciones adversas, pues es bien tolerado, no se ha descrito producción de irritación gástrica ni capacidad ulcerogénica, en raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas u otras reacciones alérgicas, debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma que muestren sensibilidad a los salicilatos, por que se ha detectado que estos pacientes pueden presentar broncoespasmos moderados y reversibles. Cabe destacar que en los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías, existe un riesgo mayor de desarrollar una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida, y el paciente queda expuesto a nuevas lesiones hepáticas.

## MELOXICAM

Corresponde al grupo relacionado con los oxicanos, donde se incluye el piroxicam y tenoxicam, tiene una buena absorción digestiva después de su administración oral. Junto a una absorción prolongada, encontramos concentraciones séricas sostenidas y una larga vida media de eliminación, de veinte horas, lo que permite su administración en una dosis única diaria, posee una alta unión a proteínas plasmáticas mayor al 99%, difundiendo fácilmente hacia la sangre y tejidos inflamados. Aproximadamente el 50% de una dosis absorbida de meloxicam es excretada en la orina principalmente como metabolitos inactivos y trazas de fármaco sin cambio y la otra mitad de la dosis se detecta en las heces de igual forma que en la orina; metabolitos inactivos y fármaco inalterado. Su farmacocinética no es afectada por insuficiencia hepática o renal leve o moderada. Inhibe la síntesis de prostaglandinas por medio de una inhibición preferencial de la COX 2, observándose una acción más débil sobre la actividad de la enzima COX 1 responsable de la síntesis de prostaglandinas protectoras en el estómago y riñón, lo que se traduce en una disminución de los efectos secundarios gastrointestinales y renales (17). Las reacciones adversas que se han descrito son a nivel gastrointestinal: el paciente

puede presentar dispepsia, náuseas, vómitos, epigastalgias, constipación, flatulencia y diarrea. A nivel respiratorio se ha encontrado el desencadenamiento de crisis asmáticas, mareos y cefalea. A nivel cutáneo puede presentarse prurito, exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad. En raras oportunidades anemias, leucopenia, alteración transitoria de las enzimas hepáticas y de los parámetros renales, y en la mayoría de los casos estas elevaciones han sido discretas y transitorias. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroidales como la aspirina y en algunas ocasiones en relación al sistema cardiovascular rubor facial y aumento de la presión arterial. Como todos los AINEs, se ha indicado precaución en su uso en pacientes con úlcera gastrointestinal activa, insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal grave. En el embarazo y lactancia no se recomienda su uso, aun cuando en los estudios en animales no se han detectado efectos teratogénicos. También en casos de hipersensibilidad al fármaco o asma, angioedema, urticaria y frente a pólipos nasales relacionado con agentes antiinflamatorios no esteroidales (19).

## **NALTREXONA**

Es un antagonista no selectivo de los receptores opioides mu (MOR), kappa (KOR) y delta (DOR), pero con mayor afinidad al receptor  $\mu$ , de tal modo que revierte los agonistas opioides y los péptidos opioides endógenos sobre los receptores, impidiendo los efectos producidos por estos fármacos. Debido a esto su uso clínico será en el tratamiento por intoxicación inducida por los opioides y el alcohol. Se ha descrito que tiene una mayor eficacia a nivel oral que parenteral, con una vida media de 14 horas (20).

## **HIPOTESIS**

El efecto antinociceptivo de la coadministración de paracetamol y meloxicam produce interacción de tipo sinérgico y su modulación del sistema opioide.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la actividad antinociceptiva de paracetamol y de meloxicam en el ensayo experimental de dolor agudo tónico visceral denominado test de las contorsiones abdominales.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal de paracetamol y de meloxicam en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración intraperitoneal de ácido acético al 0.6 % en ratones.
2. Caracterizar la naturaleza de la interacción antinociceptiva producida por la combinación i.p. de dosis sub-analgésicas de paracetamol y meloxicam, usando el método de las contorsiones abdominales acético inducidas.
3. Estudiar la participación del sistema opioide en la interacción i.p. de paracetamol y meloxicam, en el mismo modelo algesiométrico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se usarán ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) tanto machos como hembras, de 25 a 30 gramos de peso, los cuales serán aclimatados al ambiente del laboratorio por lo menos dos horas antes de la experimentación. La experimentación se realizará de acuerdo al protocolo CBA # 0131 de 12/08/2004 aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina, en que cada animal recibirá solamente una dosis de las drogas a ensayarse. Las observaciones serán efectuadas en forma randomizada, ciega y controladas con salino. Los animales serán sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical. El número de animales será el mínimo necesario para obtener datos estadísticos reproducibles.

**Test de las contorsiones:** La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuará por el método algesiométrico agudo en el que se usa un estímulo químico irritativo: writhing test o test de las contorsiones. Este método utiliza como estímulo nociceptivo la inyección ip. 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. El ensayo algesiométrico se realizó al momento del efecto máximo de cada droga, el cual fue determinado previamente, siendo 30 minutos.

Las drogas utilizadas fueron: paracetamol, meloxicam y naltrexona, todos ellos administrados por vía i.p. La naltrexona 1mg/kg fue administrada por vía i.p., 30 minutos antes de la administración de paracetamol, meloxicam y la mezcla de ambas. Los fármacos se administraron por vía i.p. disueltos en solución salina en un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del test algesiométrico. ( Fig. 1)



**Figura 1.** Administración de las drogas

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

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

donde:

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

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

**Evaluación de las interacciones:** se usó el método isobolográfico del laboratorio, para ello se construyeron curvas dosis-respuestas de los fármacos administrados por vía sistémica (ip) con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis. La dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>), que corresponde a la cantidad de fármaco que produce el 50 % del efecto máximo, se calculó mediante análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta. Las interacciones entre las diferentes drogas, se efectuará coadministrando i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE<sub>50</sub> de paracetamol y meloxicam. La coadministración se efectuará en animales con y sin pretratamiento con 1 mg/kg, i.p. de naltrexona-- antagonista opioide  $\mu$ -- selectivo, más potente y de mayor duración que naloxona.

Para cada mezcla de drogas se determinó la DE<sub>50</sub> por análisis de regresión lineal de la 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:

$$DE_{50} \text{ aditividad teórica} = DE_{50} \text{ droga 1} / (P1 + R \times P2)$$

Donde R, es la relación de potencia entre las drogas 1 y 2 administradas por si solas, P1 es la proporción de la droga 1 en la mezcla, y P2 es la proporción de la droga 2 en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la  $DE_{50}$  de la droga 1 en la abscisa con la  $DE_{50}$  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. Con este análisis se puede determinar si la interacción entre dos drogas es sinérgica (efecto mayor que la suma de los efectos individuales), antagónica (efecto menor que la adición de los efectos individuales) o de simple aditividad (efecto igual a la suma de cada uno de ellos).

La relación:  $ED_{50}$  de aditividad /  $ED_{50}$  experimental, proporciona el índice de interacción. Si este índice es  $< 1$ , se confirma la sinergia.

**Análisis estadístico:** el estudio estadístico de los datos experimentales de las curvas log dosis-respuesta, se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las  $DE_{50}$ . Los parámetros estadísticos anteriormente calculados se usaron para la construcción de los isobogramas y se calcularon con un programa computacional del Laboratorio junto a la significación estadística que se

determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student. La significación será considerada a un nivel de 5 % ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### 1. Grupo Control

La administración de 10 mL/kg de solución salina fisiológica, vía i.p. 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, produjo 19.8 contorsiones. (n = 32)

### 2. Grupo tratado con AINEs

meloxicam: la administración i.p. de meloxicam, en el ensayo algesiométrico de las contorsiones abdominales induce una actividad antinociceptiva que resulta ser de naturaleza dosis-dependiente. La  $DE_{50}$  de meloxicam resultó ser de  $57.9 \pm 9.9$  mg/kg. Estos resultados se ven en la Figura 2.

paracetamol: cuando se administra por vía i.p. paracetamol, en el test de las contorsiones abdominales, produce un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis administrada con una  $DE_{50}$  de  $51.4 \pm 5.6$  mg/kg. (ver Figura 3)

### 3. Paralelismo de las curvas dosis-respuesta

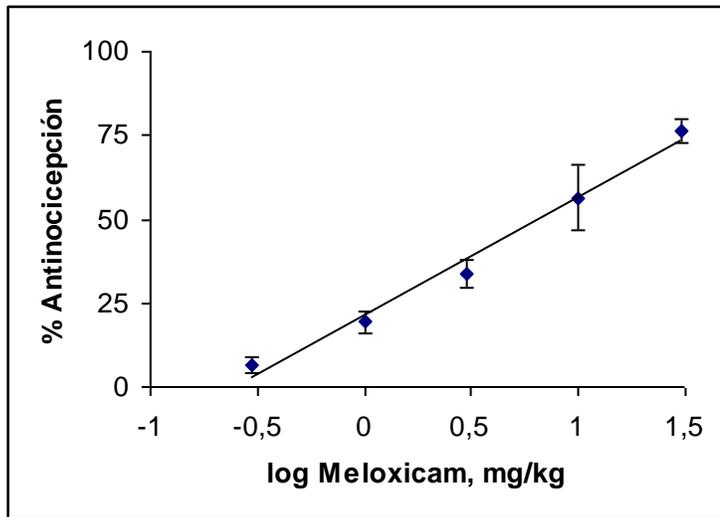
Al analizar estadísticamente las curvas dosis-respuesta de meloxicam y paracetamol, se demostró que eran significativamente no paralelas, como se observa en la Figura 4

#### **4. Grupos tratados con mezcla de meloxicam / paracetamol**

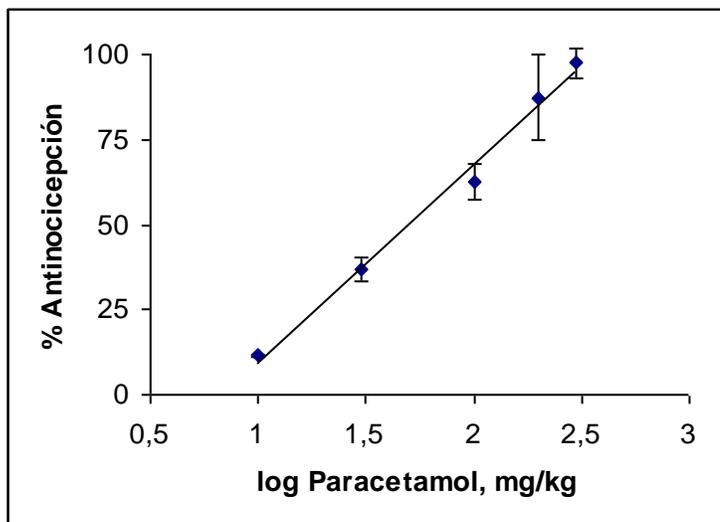
El estudio de la interacción analgésica entre paracetamol y meloxicam, coadministrando las siguientes fracciones 1/2, 1/4, 1/8, o 1/16 de las ED<sub>50</sub> de ambos por vía i.p. y en proporciones fijas de sus DE<sub>50</sub>'s , fue realizado por el análisis isobolográfico. Los resultados demostraron que dicha interacción antinoceptiva es de naturaleza sinérgica o supraaditiva (Figura 5). El cálculo computarizado del índice de interacción, resultó ser de 0.408 lo que demuestra que la interacción es sinérgica.

#### **5. Interacción con Naltrexona**

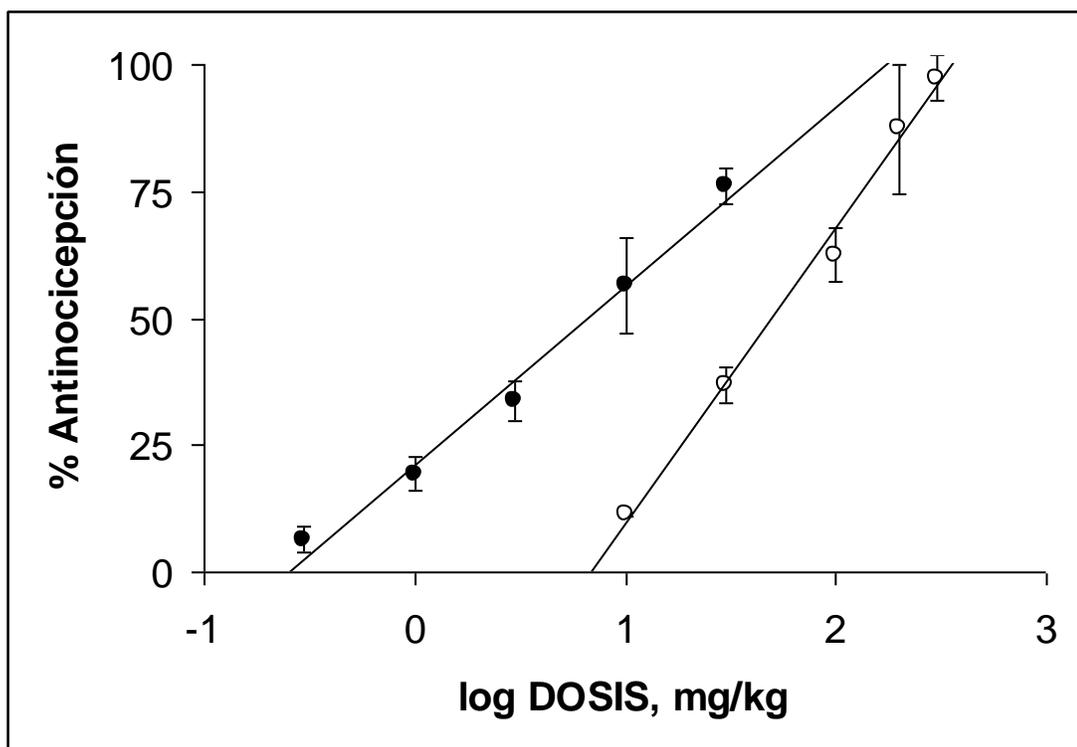
La interacción producida por el pretratamiento de los ratones con 1 mg/kg de naltrexona, no cambió la naturaleza de la interacción sinérgica de la coadministración i.p. de meloxicam con paracetamol, como se observa en el Figura 5. El cálculo del índice fue de 0.343 lo cual no es significativo y demuestra que no se modifica la interacción.



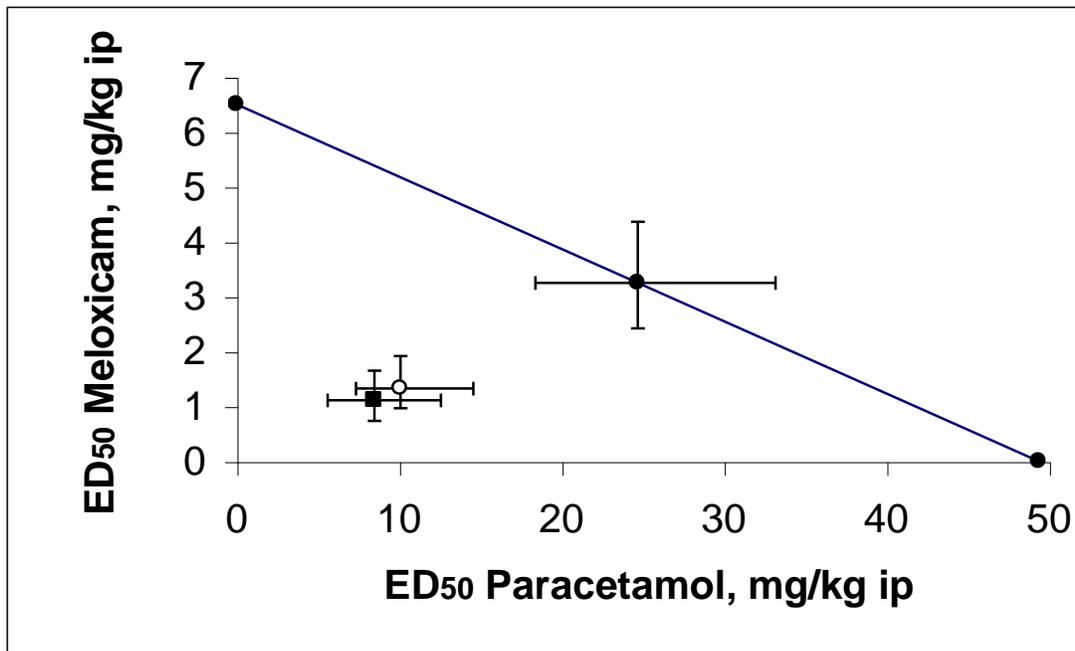
**Figura 2.** Curva dosis-respuesta del efecto antinociceptivo del meloxicam i.p. en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.



**Figura 3.** Curva dosis-respuesta del efecto antinociceptivo del meloxicam i.p. en el modelo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.



**Figura 4.** Paralelismo de las curvas dosis respuesta de paracetamol (○) y de meloxicam (●) en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.



**Figura 5.** Isoblograma para la antinocicepción inducida por la coadministración de paracetamol y meloxicam, por vía i.p., en el test de las contorsiones. El ( ● ) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, el ( ○ ) corresponde al punto experimental y el ( ■ ) representa el punto obtenido después del pretratamiento de los animales con naltrexona (1 mg/kg).

## DISCUSION

El presente trabajo demuestra que la administración de paracetamol y meloxicam, por vía intraperitoneal, producen una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, en el test de las contorsiones abdominales, resultados que son concordantes con otros estudios algesiométricos (9). Esto se explicaría por la acción inhibitoria de COX-2, en el caso de meloxicam, y por consecuencia la biosíntesis de PGs y tromboxano. Para 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 (9). Debido a que los mecanismos inhibitorios de COXs son diferentes COX-2 para meloxicam y COX-3 para paracetamol (14,17), es explicable la falta de paralelismo de las curvas dosis-respuestas.

La sinergia entre meloxicam y paracetamol, podría residir en la existencia de mecanismos complementarios, tanto a nivel farmacocinético y farmacodinámico. A nivel farmacocinético puede deberse a un aumento de la concentración local en la biofase, o cambios en la absorción, distribución bioinactivación, etc, por acción de uno sobre otro, probablemente debido a sus diferentes mecanismos de acción

En el caso, de recurrirse a una explicación de tipo farmacodinámico, la sinergia producida 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 (21). Irrespectivamente de la explicación farmacocinética o farmacodinámica, el principal argumento para la sinergia es la cooperatividad entre los fármacos debido a sus diferentes capacidades inhibitorias de las isoformas de COXs: COX-2 por meloxicam y COX-3 por paracetamol.

La falta de cambios estadísticamente significativos en la sinergia antinociceptiva de meloxicam y paracetamol, por el pretratamiento con naltrexona, se podría relacionar con una baja dosis del antagonista naltrexona, la cual al ser administrada por vía sistémica, no alcanza una concentración eficaz de antagonizar la actividad analgésica de la mezcla. Además es posible sugerir, que aunque la dosis de naltrexona de 1 mg/kg, es la frecuentemente utilizada en los ensayos algesiométricos de ratones, el antagonismo producido en los receptores opioides, especialmente del subtipo  $\mu$ , no comprometen la sinergia producida por la combinación meloxicam con paracetamol, ya sea por un efecto directo o una acción en metabolitos que no son susceptibles de acción bloqueadora de naltrexona.

Estos hallazgos están en desacuerdo con estudios previos que indican que el paracetamol a altas concentraciones presentaría afinidad por los receptores opioides de tipo  $\mu$ , lo que sugiere que este fármaco tendría un efecto antinociceptivo al activar estos receptores. Por otra parte, los diferentes mecanismos de acción que se han sugerido para el paracetamol, no permiten asegurar que la naltrexona sea completamente incapaz de alterar o modificar algunos de ellos. Así, se ha postulado que el paracetamol induce analgesia por distintos mecanismos, el principal de ellos es por la inhibición selectiva de la actividad de las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central; también puede deberse a la interacción con receptores espinales 5-HT<sub>3</sub>; a la interferencia con receptores espinales de sustancia P o bien mediante la inhibición de neuronas activadas por la sustancia P; por la activación de vías inhibitorias descendentes suprasegmentarias, mediante un aumento en la secreción de  $\beta$ -endorfinas desde la pituitaria, o por último, a través de un efecto directo en los potenciales de membrana neuronales (9).

A las sugerencias anteriores, se debe agregar el hecho de que la naltrexona es capaz de inhibir la autoinhibición presináptica de opioides endógenos que traería como consecuencia un aumento de efecto

analgésico (21). Este hecho no sería concordante con la mencionada actividad del paracetamol mediada por receptores opioides (18).

Actualmente disponemos de una gran variedad de analgésicos y antiinflamatorios muy eficaces, pero la mayoría de ellos provocan reacciones adversas que hacen difícil su utilización a largo plazo. Con el estudio de administración conjunta de analgésicos, como el paracetamol, y AINEs, como el meloxicam, se puede llegar a desarrollar fármacos que necesiten menor dosificación de cada droga, disminución de los efectos tóxicos, mayor duración de la acción y una mayor eficacia en el tratamiento del dolor agudo.(9) Es necesario destacar el potencial farmacológico de este tipo de estudios, que es de poco conocimiento general, pero significa un avance en la búsqueda de combinaciones analgésicas con efectos terapéuticos representando una nueva vía terapéutica de potencial utilidad en el manejo del dolor.

## CONCLUSIONES

1. Paracetamol produce actividad analgésica dosis-dependiente cuando es administrado vía i.p. en el modelo algesiométrico de las contorsiones abdominales.
2. Al administrar meloxicam por vía i.p. se produce efecto antinociceptivo dosis-dependiente en el mismo ensayo algesiométrico.
3. La administración combinada de paracetamol y meloxicam, vía i.p. en el modelo algesiométrico usado produce una interacción de tipo sinérgica o supraditiva.
4. El pretratamiento de los animales con naltrexona, no altera la naturaleza de la interacción sinérgica de la mezcla meloxicam/paracetamol.

## SUGERENCIAS

Del presente trabajo se sugiere:

- 1.- Explorar la combinación de meloxicam y paracetamol en otros estudios algesiométricos como el modelo tail flick o el de la formalina o algún modelo de dolor neuropático uni o multiligadura ciática
- 2.- Así también la posibilidad de probar otras combinaciones de AINEs con paracetamol y entre sí en todos los modelos algesiométricos.
- 3.- Determinar el perfil farmacológico de la asociación meloxicam/paracetamol en los distintos modelos de dolor animal

## RESUMEN

El dolor es, probablemente, el síntoma que con más frecuencia lleva al paciente a consultar y, por lo tanto, constituye un objetivo de interés para todos los profesionales de la salud. Existen muchos agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, entre ellos sin duda los AINEs son los más usados, sin embargo un estudio sistemático de la acción combinada de AINEs no ha sido completamente abordado, con tal fin en el presente trabajo se estudió la interacción entre meloxicam con paracetamol en el test de las contorsiones abdominales. Se utilizaron ratones a los que se les administró por vía i.p., al tiempo del máximo efecto, proporciones fijas (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16) de la  $De_{50}$  de meloxicam 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 1 mg/kg i.p., antagonista opioide, y se comprobó que no existe modificación de la naturaleza de la interacción. Los resultados del presente trabajo comprueban un efecto sinérgico para la coadministración de AINEs lo que podría ser de utilidad clínica, ya que estos estudios, son la base para el uso racional de fármacos, con la finalidad de obtener un efecto terapéutico óptimo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bonica JJ. The Management of Pain (2<sup>a</sup> edición). Philadelphia: Lea & Phebiger, 1990.
2. Furst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. Br. Res. Bull,48, 129-141, 1999.
3. Christie MJ et al., Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 27:520-523, 2000.
4. Tallarida RJ Drug synergism: its detection and applications. J Pharmacol. Exp. Ther. 298, 865-872, 2001
5. López- Muñoz FJ, et al., Analysis of the analgesic between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. Eur. J. Pharmacol., 48:157-165, 2004.
6. Poveda R., et al. Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats. Eur. J Pain, 7:439-448, 2003.
7. Breivik et al., Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: A randomized, double-blind single-dose study. Clin. Pharmacol. Ther, 66: 25-31, 1999.

8. Miranda HF, Silva E, Pinardi G. Synergy between the antinociceptive effects of morphine and NSAIDS. *Can.J. Physiol Pharmacol. Can.J. Physiol. Pharmacol.* 82: 331-338, 2004.
9. 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.
10. Quiles Ma J. et al. Instrumentos de evaluación del dolor en pacientes pediátricos: una revisión. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 10:94-105, 2003.
11. Cervero F Neurobiología del dolor *Rev. Neurol.* 30, 551-555, 2000.
12. Dray A. Inflammatory mediators of pain, *British Journal of anaesthesia*; 75:125-131, 1995.
13. Sawynok J, Topical and Peripherally Acting Analgesics *Pharmacol Rev.* 55: 1-20, 2003.
14. Needleman,P.;Isakson,P..The discovery and function of COX-2. *The journal of rheumatology*, 24:6-8, 1997.
15. Chandrasekharan NV, DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs. Cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:13926-13931, 2002.

16. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 130: 1-44. 1995.
17. Warner TD , Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lesson from the clinic. *FASEB J.*; 18: 790-804. 2004.
18. L.A. Pini, G. Vitale, A. Ottani, M. Sandrini, Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280; 7680–7686,. 1999
19. Nekoofar MH, Sadeghipanah M, Dehpour AR. Evaluation of meloxicam for management of postoperative endodontic pain: a double-blind placebo-controlled. *J Endod.*, 29(10), 634-637, 2003.
20. Bodnar R. Klein GE. Endogenous opiates and behavior:2004. *J Peptides*, 26, 2269-2711, 2005.
21. Miranda H F, Lopez J., Sierralta F., Correa A., Pinaridi G., NSAID antinociception measured in a chemical and termal assay in mice, *Pain Res Manag*, 6: 109-196, 2001.

