



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EVALUACIÓN DEL EFECTO
ANTINOCICEPTIVO DEL PARECOXIB
ADMINISTRADO POR VÍA SUBCUTÁNEA EN
UN MODELO EXPERIMENTAL DE DOLOR
DENTAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A

ALYN LIZETH RODRÍGUEZ AMÉZQUITA

TUTOR: DR. ALFONSO EFRAÍN CAMPOS SEPÚLVEDA



México, D. F. Mayo de 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi madre, por su diario ejemplo. Sin ti no sería nada.
A Roberto, por ser mi fuerza, mi fuente de inspiración y mi alegría diaria.
Al Dr. Efraín Campos. Mi maestro y más grande amigo.
Ya todos aquellos que de una forma u otra contribuyeron a la realización
de este trabajo: Mary, Luz, Abraham, Alejandra Eunice y Edwin.

Drago Dormiens Nunquam Titillandus

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1 Aspectos neuroanatómicos, neurofisiológicos y neuroquímicos del dolor y la analgesia.....	5
2.2 Modalidades de dolor	11
2.2.1 Dolor agudo y dolor crónico	11
2.2.2 Dolor nociceptivo y dolor neuropático	11
2.2.3 Dolor rápido y dolor lento	12
2.2.4 Sistema trigeminal.....	12
2.3 Clasificación de los dolores orofaciales	16
2.4 Sistemas neurotransmisores involucrados en la modulación del dolor	21
2.4.1 Neurotransmisores de acción rápida.....	21
2.4.1.1 Acetilcolina.....	21
2.4.1.2 Histamina.....	22
2.4.1.3 Noradrenalina.....	23
2.4.1.4 Serotonina.....	24
2.4.1.5 Acido glutámico	25
2.4.1.6 Ácido-γ-aminobutírico	26
2.4.2 Neurotransmisores de acción lenta	26
2.4.2.1 Bradicinina.....	26
2.4.2.2 Sustancia P.....	27
2.4.2.3 Endorfinas.....	28
2.4.2.4 Óxido nítrico.....	30
2.4.2.5 Adenosina.....	30
2.4.2.6 Interleucina 1 e Interleucina 8	31
2.4.2.7 Factor de crecimiento nervioso	31
2.5 Mecanismos de la inflamación	33
2.5.1 Ácido araquidónico y otros precursores poliinsaturados	34
2.5.1.1 Vía Ciclooxygenasa	35
2.5.1.2 Vía Lipooxygenasa	38
2.5.1.3 Vía Epooxygenasa P450	38
2.5.1.4 Vía de los Isoprostanos	39
2.6 Modelos experimentales de dolor para evaluar el efecto analgésico.	40
2.7 Estrategias terapéuticas para el control del dolor	42
2.7.1 Terapia Farmacológica	42
2.7.1.1 Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos	42
2.7.1.1.1 Clasificación de AINE's	46
2.7.1.1.2 Efectos colaterales de los AINE's.....	47
2.7.1.1.3 Celecoxib.....	49
2.7.1.1.4 Rofecoxib.....	51
2.7.1.1.5 Monografía del parecoxib.....	53
2.7.1.1.5.1 Indicaciones terapéuticas.....	53
2.7.1.1.5.2 Farmacocinetica y farmacodinamia en humanos.....	55
2.7.1.1.5.3 Contraindicaciones.....	55
2.7.1.1.5.4 Precauciones.....	56
2.7.1.1.5.5 Reacciones secundarias y adversas.....	56
2.7.1.1.5.6 Interacciones medicamentosas y de otro género.....	58

2.7.1.1.5.7 Efectos adversos de los AINE's COX-2	59
2.7.2 Terapia no farmacológica.....	62
2.7.2.1 Aplicación de calor.....	62
2.7.2.2 Aplicación de frío.....	63
2.7.2.2.1 Crioanalgesia.....	63
2.7.2.3 Estimulación eléctrica transcutánea de los nervios (EETN).....	64
2.7.2.4 Acupuntura.....	64
2.7.2.4.1 Acupuntura eléctrica.....	65
2.7.2.5 Terapia radiológica.....	65
2.7.2.6 Medidas quirúrgicas.....	66
2.7.2.6.1 Cordotomía.....	66
2.7.2.6.2 Talamotomía.....	66
2.7.2.7 Psicoterapia.....	67
2.7.2.8 Hipnosis.....	67
3. Planteamiento del problema.....	68
4. Justificación.....	68
5. Hipótesis.....	69
6. Objetivo general.....	69
7. Objetivos particulares.....	69
8. Material y metodos.....	70
8.1 Material biológico.....	70
8.2 Fármacos, reactivos y equipo de laboratorio.....	71
8.3 Diseño experimental.....	72
8.3.1 Determinación de la curva-dosis respuesta al efecto antinociceptivo del parecoxib.....	74
8.3.2 Determinación del curso temporal del efecto analgésico del parecoxib.....	74
8.3.3 Evaluación del efecto analgésico del parecoxib en un modelo experimental de dolor dental en la rata.....	75
8.3.4 Análisis estadístico.....	77
9. Resultados.....	78
10. Discusión	85
11. Conclusiones.....	94
12. Referencias bibliograficas.....	95

1. INTRODUCCION

¿Qué es el dolor, cómo nace el dolor, qué es la analgesia, cómo se produce la analgesia, cómo llega la sensación nociceptiva de la piel, de la cavidad oral o de las vísceras a la conciencia? Estas son algunas de las interrogantes acerca de las causas y el origen del dolor. En este sentido el control satisfactorio del dolor es uno de los principales retos de la medicina contemporánea. Constituye un reto para el médico y otros profesionales de la salud quienes recurren a diversas alternativas para ayudar al paciente que sufre. También es un desafío para el científico que trata de comprender los mecanismos neuroanatómicos, neurofisiológicos, neuroquímicos y psicológicos subyacentes que generan y mantienen este sufrimiento doloroso. Representa también un reto para la sociedad quien debe de encontrar los recursos médicos, científicos y financieros para tratar, hasta donde sea posible de aliviar o prevenir el dolor y el sufrimiento;¹ en este contexto el dolor constituye en un problema de salud pública.

A nivel clínico la importancia que reviste el control del dolor es el hecho de ser el síntoma que con mayor frecuencia enfrenta el médico, sensación desagradable que constituye el sustrato de numerosas patologías y la razón principal por la cual el paciente recurre al médico y por la cual se consumen medicamentos. Un paciente frecuentemente puede cursar con una patología aguda o crónica pero si no sufre de dolor, de fiebre o de inflamación habitualmente no recurre a la atención médica, pero, si por el contrario se manifiesta alguno de estos síntomas, que frecuentemente constituyen un síndrome, inmediatamente procura atención para su alivio; lo anterior hace que

el dolor, la fiebre y la inflamación constituyan los mas poderosos mecanismos de defensa del organismo que nos anuncian la existencia de una disfunción fisiológica y que nos alertan para tratar de corregir tal condición fisiopatológica. En este contexto, la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP), define al dolor como una experiencia sensorial y emocional displacentera asociada a daño real o potencial o descrita en términos de ese daño.² En esta definición destaca el hecho de que el dolor es una experiencia personal, y subjetiva, lo que implica la participación de centros superiores en el procesamiento neurofisiológicos de la percepción, la integración, la emoción y la reacción al dolor. Lo anterior señala la dificultad que representa cuantificarlo.

Finalmente, por la importancia que representa el dolor como un problema de salud publica en América Latina y en el Mundo, recientemente (mayo 22 de 2003), en el foro latinoamericano sobre dolor, auspiciado por la Federación Latinoamericana de las Asociaciones para el Estudio del Dolor, y que aglutina a catorce países de Latinoamérica, después de un cuidadoso análisis, discusión y profunda reflexión sobre este síntoma que frecuentemente puede constituirse como un síndrome, se estructuró y se comunicó la Declaración de Bogotá sobre el Dolor, que en lo esencial señala:

- Que el alivio del dolor es un derecho esencial de los pacientes, y que su tratamiento inadecuado provoca daño en la salud física, mental y social.
- Que el 95 por ciento de los dolores son tratables si se abordan de manera adecuada y oportuna.
- Que el dolor es la primera causa de deterioro de la calidad de vida de los habitantes de la región.

- Que la tercera parte de los presupuestos sanitarios se invierten erráticamente en el manejo del dolor.
- Que el dolor afecta al 75 por ciento de la población continental.
- Que no existen políticas oficiales coherentes en los países latinoamericanos, para atenuar la epidemia de dolor que afecta a sus habitantes.
- Que existen normas restrictivas oficiales, que obstaculizan el uso racional de los insumos y de los analgésicos opioides necesarios para el tratamiento digno de las personas con dolor.
- Que es obligación de las sociedades científicas sanitarias, liderar acciones que beneficien a la población objeto de su quehacer.

Y que, con fundamento en las consideraciones anteriores, declaran:

- La necesidad de presentar el dolor como un problema de salud pública en la región.
- La obligación de privilegiar el tratamiento del dolor, como un derecho de los pacientes, en todos los niveles de atención sanitaria del continente.
- El compromiso de presentar ante las autoridades sanitarias de cada país, los indicadores que permitan que el dolor se registre en las estadísticas oficiales como una causa más de enfermedad y muerte.
- El compromiso de cada país de convertir el dolor en el Quinto Signo Vital y de armonizar las políticas universales de Hospitales sin Dolor.
- La necesidad de interceder ante los estados para disminuir las restricciones en la provisión, distribución y uso racional de analgésicos opioides. Esto con el objeto de evitar sufrimiento innecesario en los pacientes que requieren de analgésicos de acción central.

- El compromiso de interceder ante las autoridades educativas u universitarias de cada país, para que la enseñanza del dolor en las facultades de ciencias de la salud sea una obligación curricular ineludible y permanente.³

2. ANTECEDENTES

2.1. Aspectos neuroanatómicos, neurofisiológicos y neuroquímicos del dolor y la analgesia.

A lo largo de la historia del hombre el dolor ha sido un inseparable e indeseable compañero, la supresión o alivio constituye una constante preocupación para la humanidad que sufre de este malestar.

En términos generales se acepta que el dolor es un fenómeno humano de gran complejidad, que no solo debe ser explicado, sino que además tiene que ser comprendido. Para entender el dolor no basta conocer su significado biológico como mecanismo de defensa para la preservación del individuo, es indispensable, además comprender las respuestas conductuales del individuo, así como conocer el componente subjetivo del dolor.⁴

El sustrato neuroanatómico y neurofisiológico del dolor es en gran medida conocido, se sabe como lo percibe el organismo y como se propaga y se transmite desde los receptores periféricos hasta el Sistema Nervioso Central (SNC), también se han identificado diversos neurotransmisores y neuromoduladores que participan en el procesamiento doloroso y en el fenómeno de la analgesia, su carga afectiva y las bases fisiológicas de la sensación, percepción, integración y emoción de la experiencia dolorosa. Con algunas excepciones de estructuras del organismo que no experimentan el dolor, se acepta que este es el aliado inseparable de la enfermedad y puede estar presente desde el nacimiento hasta el mismo instante de la muerte.

A pesar de los amplios conocimientos de que disponemos, estamos lejos de conocer con precisión los mecanismos subyacentes al sufrimiento doloroso.

No obstante en los últimos años se han logrado avances considerables en la comprensión de los mecanismos por los que los analgésicos son capaces de aliviar y suprimir el dolor. Este progreso es el resultado de básicamente dos líneas de trabajo que son complementarias; por un lado la identificación de las vías y circuitos neuronales implicados tanto en la información aferente como en el control eferente de la sensibilidad dolorosa y por otra parte la detección, caracterización y localización de las moléculas que funcionan como neurotransmisores y como neuromoduladores en la información propia de estas vías y circuitos.

En este sentido cuando ocurre una lesión en el organismo causado ya sea por bacterias, traumatismos, productos químicos, calor, frío o cualquier otra causa, son liberadas diversas sustancias que producen cambios importantes en los tejidos. A este tipo de respuestas y a los cambios que generan se les denomina respuesta inflamatoria, la cual se manifiesta como rubor, calor, tumor, dolor y disminución o pérdida de la función, alteraciones tempranamente descritas por Aulo Cornelio Celso, Claudio Galeno y Virchow, cuyos conceptos siguen siendo vigentes en la actualidad.

Esta serie de manifestaciones clínicas son en gran parte generadas por la liberación de diferentes mediadores químicos proinflamatorios, como las prostaglandinas, la histamina, la bradicinina, los leucotrienos, la sustancia P, los tromboxanos, las prostaciclina, los radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. Todos estos mediadores tienen la posibilidad de provocar diferentes reacciones fisiológicas como la vasodilatación, incremento de la

permeabilidad capilar, fenómenos quimiotácticos y daño a las membranas celulares.

Este tipo de estímulo nocivo es capaz de provocar una activación de impulsos de ciertas poblaciones de neuronas aferentes primarias provistas de una morfología especial con propiedades funcionales específicas.

A estas neuronas aferentes primarias encargadas de percibir los estímulos dañinos se les denomina nociceptores, los cuales se encuentran localizados en la mayor parte del organismo.

Estos nociceptores son terminaciones nerviosas libres (desnudas) no encapsuladas cuyo soma está localizado en los ganglios dorsales de la medula espinal con prolongaciones axónicas que pueden terminar ya sea en la periferia o en el sistema nervioso central.

Las fibras aferentes primarias relacionadas con la transmisión de los estímulos nociceptivos son de dos tipos: fibras con un diámetro de 2 a 5 μm de diámetro con una capa delgada de mielina denominadas fibras A δ , las cuales conducen el estímulo a una velocidad de 4 a 30 m/seg y otro tipo de fibras más delgadas con diámetro de 0.4 a 1.2 μm y que carecen de mielina, denominadas fibras C cuya velocidad de conducción del estímulo es de 0.5 a 2.5 m/seg.⁵

Se ha propuesto que los mecanosensores A δ no tienen terminales libres ya que están cubiertas por células de Schwann, sus terminales se localizan en la epidermis y se activan en la mayoría de los casos por estímulos mecánicos.

Algunos nociceptores A δ responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos, y se les conoce como nociceptores polimodales A δ . Los nociceptores polimodales C se asocian a fibras no mielinizadas C, pueden responder a una gran variedad de estímulos nocivos y también muestran fenómenos de

desensibilización.² De tal manera que si un estímulo eléctrico es sustituido por un estímulo de presión, un pellizco, un pinchazo o por estímulo químico o térmico se comprueba que los potenciales evocados trascurren precisamente por las fibras A δ y por las fibras C.

De lo anterior se puede atribuir a estas fibras nerviosas y a sus somas correspondientes como las neuronas sensitivas primarias especializadas en la captación del estímulo doloroso y de su conducción hasta el SNC. Estas fibras conducen al impulso nervioso doloroso hasta el ganglio de la raíz dorsal de la medula espinal para llegar finalmente a las astas posteriores de la sustancia gelatinosa de Rolando.

Es importante mencionar que todas las neuronas de la medula espinal que responden a estímulos aferentes nociceptivos están sometidos a un sistema de control por neuronas aferentes periféricas, sistemas intraespinales y sistemas descendentes que provienen del tronco cerebral, a este nivel se sustenta la teoría del control de la puerta de entrada del dolor (teoría de la compuerta de Melzack).⁶

Los axones provenientes de las neuronas nociceptivas de las astas posteriores se concentran en una serie de tractos localizados preferentemente en el cordón anterior y anterolateral de la sustancia blanca; estos tractos o vías espinotalámicas cruzan diferentes estructuras del encéfalo entre los que están la formación reticular del bulbo raquídeo, la formación reticular mesencefálica y el tálamo.⁷

En el caso de la formación reticular del bulbo, se acepta que su principal función es el desencadenamiento de respuestas vegetativas al dolor, diversos

reflejos que comprenden el sistemas respiratorio, cardiovascular, endocrino y digestivo entre otros.

A nivel mesencefalico existen diversos centros de recepción de los estímulos dolorosos con capacidad de proyectar la información al tálamo y al hipotálamo.

A este nivel las vías espinotalámicas se difunden hacia el sistema límbico donde se incorporan cualidades especiales a la sensación dolorosa como son: los fenómenos afectivos, procesos de memoria consciente e inconsciente y otro tipo de respuestas muy personales.

Estas respuestas del sistema límbico pueden determinar como una reacción individual a un estímulo dañino sumado al comportamiento o naturaleza subjetiva del dolor. Lo anterior puede explicar por que cada individuo responde de manera diferente ante un mismo estímulo.

Los impulsos dolorosos se dirigen del tálamo hacia la Circunvolución Postrolándica del lóbulo parietal de la corteza cerebral, ahí se encuentran las áreas de Brodman 3,2 y 1, también llamadas áreas anestésicas; estructuras involucrada en la discriminación dolorosa.^{8,9}

Esta multiplicidad de conexiones tiene una repercusión especial; en primer lugar es capaz de implicar a numerosos núcleos originando un cortejo de procesos que acompañan a la percepción dolorosa tanto en el área afectiva como en el área vegetativa de la respuesta conductual.

Las conexiones nerviosas establecen puntos en donde la aferencia nociceptiva genera reacciones de sistemas eferentes en dirección descendente hacia la médula, responsables de controlar la entrada de impulsos nociceptivos a las astas posteriores de la misma, aspecto fundamental si consideramos que la

médula espinal se encuentra sometida a la influencia de numerosas vías nerviosas que se originan en el cerebro.

Por otra parte, es importante señalar el hecho de que la estimulación eléctrica de ciertos núcleos en el SNC son capaces de producir una profunda analgesia. Entre las estructuras del cerebro involucradas en la liberación de neuromoduladores destacan la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y el núcleo magno del Rafe; estos núcleos al ser estimulados eléctricamente liberan diversos neurotransmisores tales como: los péptidos opioides, la serotonina o la noradrenalina, los cuales inhiben los impulsos dolorosos en las astas posteriores de la medula espinal y en el caso de los opioides, en toda la trayectoria de las vías del dolor.^{8,9,10}

2.2. Modalidades de dolor

2.2.1. Dolor agudo y dolor crónico

La distinción entre dolor agudo y crónico se hace con base en los diferentes mecanismos fisiopatológicos que los originan más que en función del tiempo. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo generalmente como respuesta al daño tisular somático o visceral, y habitualmente desaparece cuando se corrige la lesión que lo originó, en tanto que el dolor crónico puede persistir aún en ausencia de una lesión aparente.

2.2.2. Dolor nociceptivo y dolor neuropático

El dolor nociceptivo, conocido también como dolor normal, es una modalidad de dolor que se presenta en todos los individuos y se produce por un daño somático o visceral. El dolor somático afecta a la piel, al músculo, los ligamentos, las articulaciones o a los huesos y se caracteriza por ser un dolor bien localizado y circunscrito a la zona dañada que habitualmente no suele ir acompañado de reacciones vegetativas. En contraste el dolor visceral afecta a los órganos internos, aunque no todas las vísceras son sensibles al dolor. Se caracteriza por ser un dolor mal localizado que se irradia más allá del órgano lesionado. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina, como el dolor de la extremidad superior izquierda en la angina de pecho o en infarto al miocardio, que es lo que comúnmente se denomina dolor referido y suele acompañarse de reacciones vegetativas como náuseas, vómito y diaforesis.

El dolor neuropático, también llamado anormal o patológico, es menos frecuente y se presenta como resultado de una lesión o enfermedad del sistema nervioso central o periférico. El sistema nociceptivo se comporta de una forma anormal, no se presenta una relación causal entre lesión tisular y dolor. Una de sus características típicas, es la alodinia, es decir se presenta dolor ante estímulos que normalmente no son dolorosos, por ejemplo, el roce de las sábanas produce dolor sobre una zona con neuralgia postherpética.

2.2.3. Dolor rápido y dolor lento

La presencia de dos vías para el dolor, la rápida y lenta, explica la observación fisiológica de que existen dos tipos de dolor. Un estímulo doloroso produce una sensación punzante, precisa y localizada, seguida por una sensación sorda, intensa, difusa y de carácter desagradable. Cuanto más lejos del encéfalo se aplique el estímulo, mayor es la separación temporal de los dos componentes. Estos datos y otras contribuciones han demostrado que el dolor rápido se debe a la activación de las fibras dolorosas tipo A δ , mientras que el lento se debe a la activación de las fibras dolorosas C ⁵

2.2.4. Sistema trigeminal.

Las vías nerviosas que se han descrito hasta ahora son las vías comunes que transmiten impulsos somáticos a la médula espinal y al encéfalo. La información somática de la cara y las estructuras bucales no entran a la médula espinal a través de los nervios espinales (Fig. 1). En lugar de ello, la aferencia sensorial de la cara y la boca es transportada por el nervio trigémino. Los cuerpos de las neuronas aferentes trigeminales están localizados en el ganglio de Gasser. Los

impulsos transportados por este nervio entran directamente en el tronco cerebral, en la región de la protuberancia, para establecer sinapsis en el núcleo espinal del trigémino (Fig. 2). Esta región del tronco cerebral es muy parecida al asta dorsal de la médula espinal; de hecho, puede considerarse una extensión de la misma y en ocasiones se denomina asta dorsal bulbar.

El complejo de núcleos trigeminales del tronco cerebral consiste en el núcleo trigeminal sensorial principal, que recibe aferencias periodontales y también algunas pulpares; y el núcleo del tracto espinal del trigémino, éste se encuentra dividido en el subnúcleo oral, el subnúcleo interpolar y el subnúcleo caudal. Las aferencias de las pulpas dentarias van a los tres subnúcleos.¹¹

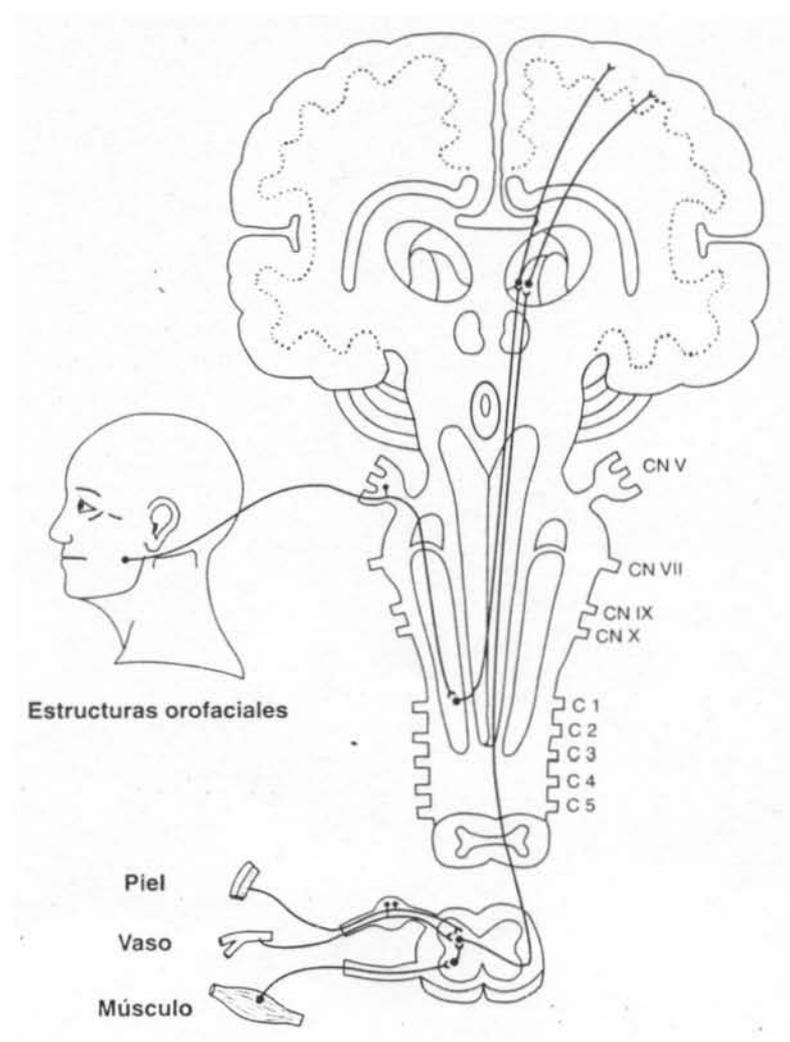


Fig. 1 Relación de las aferencias del nervio trigémino y el nervio espinal, cuando los impulsos ascienden a centros superiores.¹¹

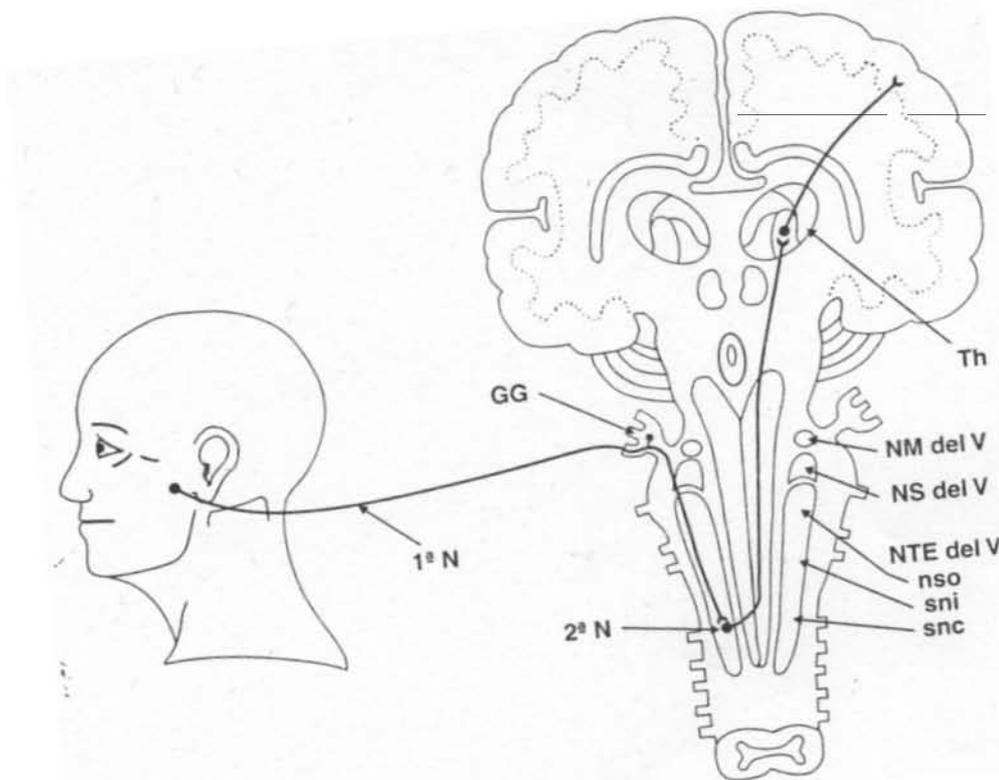


Fig. 2 Representación gráfica del nervio trigémino cuando penetra en el tronco cerebral a la altura de la protuberancia. La neurona aferente primaria (1ª N) entra en el tronco cerebral para establecer sinapsis con una segunda neurona (2ª N) en el núcleo del tracto espinal del trigémino (NTE del V). El núcleo del tracto espinal se divide en tres regiones: el subnúcleo oral (nso), el subnúcleo interpolar (sni) y el subnúcleo caudal (snc). El complejo trigeminal del tronco cerebral también está compuesto por el núcleo motor del V nervio craneal (NM del V) y el núcleo sensorial principal del V nervio craneal (NS del V). Los cuerpos de las neuronas del nervio trigémino están localizados en el ganglio de Gasser (GG). Una vez que la neurona de segundo orden recibe el impulso, éste es transportado al tálamo (Th) para su interpretación.¹¹

2.3. Clasificación de los dolores orofaciales

Con frecuencia se emplea una clasificación simple de los trastornos dolorosos para registrar los síntomas subjetivos del paciente, no obstante, este tipo de clasificaciones sólo identifica la localización en la que se siente el dolor, no la localización de su verdadera fuente. Las clasificaciones del dolor más refinadas requieren un mayor conocimiento de la conducta del dolor y emplear un criterio diagnóstico. Clasificar el dolor por la localización de su fuente requiere una comprensión de los dolores heterotrópicos y conlleva la necesidad de hacer una diferenciación diagnóstica entre el dolor primario y sus efectos secundarios.

Para que el clínico clasifique completamente el trastorno doloroso debe considerar tanto la entrada de información somatosensorial como la información psicosocial. Una clasificación completa del dolor debe valorar el trastorno doloroso en dos planos o ejes. Un eje representa los factores físicos que son responsables de la información nociceptiva y el otro eje representa los factores psicológicos que influyen en la experiencia dolorosa; una vez considerados los dos ejes, puede establecerse un diagnóstico y seleccionarse un tratamiento adecuado

Eje I (Alteraciones físicas)

1. Dolor somático
 - A. Dolor somático superficial
 - i. Dolor cutáneo

ii. Dolor mucogingival

B. Dolor somático profundo

i. Dolor musculoesquelético

1) dolor muscular

- a. co-contracción protectora
- b. irritación muscular de inicio retardado
- c. dolor miofascial
- d. mioespasmo
- e. miositis

2) dolor de la articulación temporomandibular

- a. dolor ligamentoso
- b. dolor retrodiscal
- c. dolor capsular
- d. dolor artrítico

3) Dolor óseo y perióstico

4) Dolor del tejido conectivo blando

5) Dolor dental periodontal

ii. Dolor visceral

1) Dolor dental pulpar

2) Dolor vascular

- a. arteritis
- b. carotidinia

3) Dolor neurovascular

- a. Migraña con aura
- b. Migraña sin aura

- c. Cefalea en racimos
 - d. Hemicránea paroxística
 - e. Variantes neurovasculares
 - 4) Dolor mucoso visceral
 - 5) Dolor glandular, ocular y auricular
- 2. Dolor neuropático
 - A. Dolor neuropático episódico
 - i. Neuralgia paroxística
 - 1) Neuralgia del trigémino
 - 2) Neuralgia del glosofaríngeo
 - 3) Neuralgia del geniculado
 - 4) Neuralgia del laríngeo superior
 - 5) Neuralgia del nervio intermediario de Wrisberg
 - ii. Dolor neurovascular (ver dolor visceral)
 - B. Dolores neuropáticos continuos
 - i. Neuritis
 - 1) Neuritis periférica
 - 2) Herpes zoster
 - 3) Neuralgia postherpética
 - ii. Dolor de desafrenciación
 - 1) Neuroma
 - 2) Odontalgia atípica
 - iii. Dolor mantenido simpáticamente

1. Trastornos del ánimo
 - A. Trastornos depresivos
 - B. Trastornos bipolares
 - C. Trastornos del ánimo debidos a una alteración médica
2. Trastornos de ansiedad
 - A. Trastornos de ansiedad generalizada
 - B. Trastornos de estrés postraumático
 - C. Trastornos de ansiedad debidos a una alteración médica
3. Trastornos somatomorfos
 - A. Trastornos somatomorfos no identificados
 - B. Trastornos de conversión
 - C. Trastornos dolorosos
 - D. Hipocondriasis
4. Otros trastornos
 - A. Fingimiento
 - B. Factores psicológicos que afectan a una alteración médica
 - i. Rasgos de personalidad o estilo de afrontamiento
 - ii. Conducta de salud no adaptativa
 - iii. Respuesta fisiológica relacionada con el estrés
 - C. Cualquier otro trastorno mental no mencionado en esta clasificación¹¹

2.4. Sistemas neurotransmisores involucrados en la modulación del dolor

2.4.1. Neurotransmisores de acción rápida.

2.4.1.1. Acetilcolina.

La acetilcolina es un neurotransmisor de bajo peso molecular que es sintetizado a partir de la acetil coenzima A y la colina a través de la colinaacetiltransferasa y es catabolizada por la acetilcolinesterasa.¹²

La serie de efectos inducidos por la acetilcolina esta mediada por dos tipos de receptores: los muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 y M_4) y los nicotínicos (neuronales y de placa neuromuscular) los que difieren en sus características moleculares, localización y mecanismos de trasducción de señales a los que se encuentran acoplados.

La inhibición de la acetilcolinesterasa espinal lleva consigo un aumento en la activación de los receptores muscarínicos, lo que produce un incremento agudo dosis-dependiente en las latencias de respuesta a la aplicación de diversos estímulos nociceptivos en varios modelos experimentales de dolor.¹³ Por otra parte, si hay sección y degeneración de la neurona motora en el músculo esquelético o en las fibras postganglionares de los efectores autónomos, hay una reducción en las dosis umbral de los neurotransmisores y de otros medicamentos para producir una respuesta, aspecto que da lugar al fenómeno de hipersensibilidad (Fig. 3).¹⁴

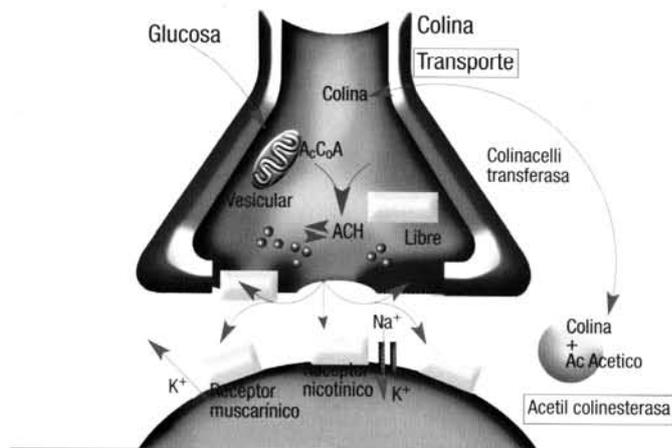


Fig. 3 Esquema de la sinapsis colinérgica

2.4.1.2. Histamina.

La histamina es un autacoide que además se ha caracterizado como un mediador del dolor y de la inflamación; es una molécula hidrofílica que se sintetiza a partir del aminoácido básico histidina a través de la histidind Descarboxilasa y es catabolizado por la monoaminoxidasa (MAO), la diaminoxidasa (DAO) o por la histaminasa, tiene diferentes funciones fisiológicas, se encuentra almacenada en las células madre y es liberado como resultado de la interacción antígeno con anticuerpos IgE, en la superficie de las células precursoras. Con respecto a lo anterior se sabe que los receptores H₁ y H₂ tiene un papel importante en los mecanismos de hipersensibilidad y en las respuestas alérgicas.¹³ La histamina puede ser liberada de las células precursoras en respuesta a diversos estímulos, ya sean inmunológicos, mecánicos, físicos y neuroquímicos como la sustancia P, que a su vez, es liberada de las terminaciones nociceptoras. La histamina puede dar lugar a una variedad de respuestas fisiológicas, incluyendo la vasodilatación, el incremento de la permeabilidad capilar y el edema; broncoconstricción, hipersecreción ácida gástrica y estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas. De

hecho, el papel de la histamina en el dolor no está bien establecido, debido a que su administración provoca más frecuentemente prurito que dolor.⁹²

2.4.1.3. Noradrenalina.

La noradrenalina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina que se obtiene de las pozas metabólicas del aminoácido proveniente de la dieta o del metabolismo de la fenilalanina, la enzima limitante para su biosíntesis es la tirosinahidroxilasa y se metaboliza a través de la enzima monoamino oxidasa (MAO) o la Catecol-O-metiltransferasa (COMT).¹² Se ha propuesto que el control noradrenérgico del dolor a nivel espinal esta mediado por el receptor α_2 -adrenérgico. Al igual que la serotonina, puede ser activada supraespinalmente por la administración de opioides y es uno de los componentes más importantes del control antinociceptivo descendente. (Fig. 4)¹⁴

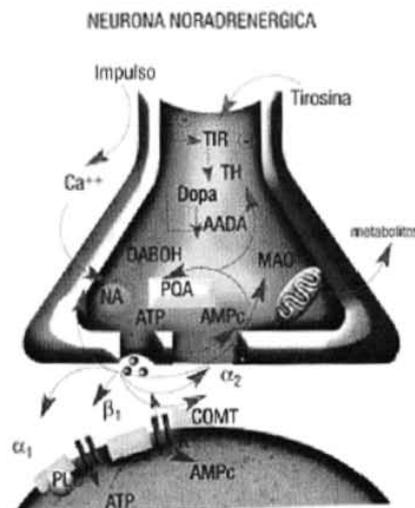


Fig. 4. Esquema de la sinapsis noradrenérgica

2.4.1.4. Serotonina.

La serotonina (5HT) es un neurotransmisor de estructura indólica que se sintetiza a partir del aminoácido esencial L-triptófano a través de la enzima limitante triptofanohidroxilasa y es metabolizado por la MAO. El sistema

serotoninérgico se encuentra en concentraciones elevadas en plaquetas y tubo digestivo, y está ampliamente distribuido en el tronco cerebral.¹⁵

La serotonina puede producir acciones excitatorias e inhibitorias cuando se aplica iontoforéticamente, lo que refleja la existencia de una gran variedad de tipos y subtipos de receptores acoplados a diferentes sistemas de segundos mensajeros y a canales iónicos. A la fecha se han identificado y caracterizado más de diez receptores al neurotransmisor, la mayoría de estos están acoplados a la proteína G y estimulan o inhiben a la adenilatociclase o a la fosfolipasa C. En el SNC parecen predominar las acciones inhibitorias. Las vías serotoninérgicas centrales se han relacionado con la modulación de algunas respuestas integradas, como el control de la temperatura corporal, presión arterial, conducta alimentaria y sexual; actividad motora, estado de alerta y respuesta al dolor. Además diversas sustancias alucinógenas actúan a través de la interacción con receptores serotoninérgicos.¹²

La liberación de serotonina proveniente de plaquetas activadas se eleva de forma importante en los exudados inflamatorios, y se ha reportado que causa dolor en el humano probablemente mediado por el receptor 5HT₃, presente en las aferencias primarias. La serotonina también puede potenciar el dolor inducido por otros mediadores de la inflamación tales como la bradicinina. Algunos estudios recientes sugieren que la serotonina también puede producir hiperalgésia mediada por el receptor 5HT_{1a}. Su acción es directa debido a la latencia extremadamente corta e independiente de la neurona postganglionar simpática, neutrófilos y síntesis de prostaglandinas.

La serotonina puede potenciar el dolor inducido por la bradicinina, además de que aumenta la respuesta de los nociceptores de la bradicinina.

Parece ser que la activación de los receptores 5HT₃ provoca un efecto antinociceptivo, al igual que los receptores 5-HT₂ que median la respuesta antinociceptiva de la 5-HT.¹⁴

2.4.1.5. Acido glutámico.

El ácido glutámico (GLU), es un aminoácido ácido que aparte de su función como eslabón de la mayoría de las proteínas, es el principal y más abundante neurotransmisor excitatorio en el SNC de mamíferos, se acepta que más del 75% de las sinapsis excitatorias del SNC emplean como neurotransmisor al GLU. Además es importante destacar que es el precursor del más importante y abundante neurotransmisor inhibitorio, el ácido- γ -aminobutírico (GABA), neurotransmisor involucrado también en el proceso doloroso a nivel espinal. El GLU es un aminoácido secretado por las terminales presinápticas glutamatérgicas en diversas vías sensitivas, así como en varias áreas de la corteza cerebral. Ha sido localizado en el asta dorsal de la médula espinal, asociado al procesamiento de la información nociva. La diversidad de eventos neurofisiológicos en los que esta involucrado el GLU, incluyendo el dolor están mediados por a una multiplicidad de receptores de tipo ionotrópicos como el NMDA (N-metil-D-aspartato) el no-NMDA y ocho tipos de receptores metabotrópicos acoplados a mecanismos de transducción de señales mediados por las proteínas G. Otro importante neurotransmisor excitatorio liberado desde las terminaciones nerviosas sensitivas del asta dorsal, es el ácido aspártico.

2.4.1.6. Ácido-γ-aminobutírico

Como ya se mencionó, el GABA se sintetiza a partir del GLU a través de la glutamato descarboxilasa (GAD). Es un neurotransmisor inhibitorio por excelencia y es liberado por las neuronas a nivel de la médula espinal, el cerebelo, los ganglios basales y en ciertos núcleos de la corteza cerebral. Los efectos biológicos de este neurotransmisor inhibitorio son mediados por dos tipo de receptores, los receptores GABA_A y los receptores GABA_B.

2.4.2. Neurotransmisores de acción lenta.

2.4.2.1. Bradicinina.

La bradicinina es un autacoide de naturaleza peptídica constituida por nueve aminoácidos que ejerce sus efectos a través de receptores específicos que se localizan en el músculo liso visceral, músculo liso vascular, glándulas exócrinas. La bradicinina produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, provoca dolor e incrementa la síntesis de prostaglandinas.

Es un algésico muy importante, excita a las neuronas sensitivas primarias y promueve la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. En el dolor agudo, los receptores B₂ median el dolor por bradicinina y sus antagonistas reducen la algesia. El dolor de tipo crónico involucra a los receptores B₁.¹⁴

La bradicinina es liberada en el tejido lesionado y se encuentra presente en los exudados inflamatorios. Después de la administración de bradicinina dentro del campo receptivo, se presenta una respuesta evocada en las fibras.¹³

La administración de bradicinina conduce a una sensibilización transitoria de la respuesta de los receptores a estímulos hipertérmicos, que se relaciona con la hiperalgésia transitoria al calor.¹⁴

2.4.2.2. Sustancia P.

La sustancia P es un neuromodulador de estructura peptídica constituida por once aminoácidos y que pertenece a la familia de las taquicininas. La sustancia P se encuentra ampliamente distribuida en el SNC en las neuronas aferentes primarias nociceptivas, en la pared de los vasos sanguíneos y en el sistema nervioso entérico. La sustancia P es especialmente abundante en neuronas que se proyectan desde los ganglios de la raíz dorsal a la sustancia gelatinosa de la médula espinal. En la célula nerviosa es un potente despolarizante de larga duración, por lo que su función puede ser la de prolongar e intensificar la acción despolarizante de otros neurotransmisores excitadores sobre las neuronas del asta posterior de la médula espinal. La sustancia P también se localiza en la sustancia negra, cuerpo estriado, amígdala, hipotálamo, corteza cerebral y en ganglios mesentéricos.¹⁶

La sustancia P, al igual que la bradicinina, estimula a las células del endotelio vascular para que se libere óxido nítrico, que es considerado un mediador importante en las vías nociceptoras.¹⁴

2.4.2.3. Endorfinas.

El descubrimiento y la caracterización de los receptores para los opiáceos condujo a la búsqueda de los ligandos endógenos para estos receptores, por

analogía con lo que sucedió con los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina.

Pronto esta búsqueda se vio recompensada con el descubrimiento de dos péptidos que se unen a los receptores de los opiáceos y que comparten con la morfina los efectos farmacológicos, a estos péptidos se les llamó inicialmente encefalinas y pronto su caracterización molecular y secuencia de aminoácidos demostró que son dos pentapéptidos con secuencia similar y que solo difieren en el último aminoácido, en tanto que uno tiene a la leucina (Leu-encefalina) otro tiene a la metionina (Met-encefalina) como aminoácido terminal. Pronto se demostró que las encefalinas no son los únicos ligandos endógenos del receptor a los opiáceos, sino que existen otros péptidos de mayor tamaño (30 aminoácidos) denominadas β endorfinas y que se encuentra en la secuencia 61-91 del polipéptido beta-lipotropina; de la misma manera se ha caracterizado una tercera familia de péptidos opioides denominada dinorfinas constituidas por 17 aminoácidos. En conjunto a estas familias de péptidos opioides se les denominan endorfinas u opiopeptinas.¹⁷

Los péptidos opioides se encuentran en terminaciones nerviosas amplia e irregularmente distribuidas en el SNC y a nivel periférico, como en el plexo mientérico intestinal.

Las funciones de estos péptidos endógenos con acciones opiáceas, representa una área de intensa investigación. Estos sistemas endorfinérgicos están involucrados en la modulación de la respuesta al dolor y en el ingreso nociceptivo por medio de los extensos sistemas neuronales que modulan la percepción y respuesta al dolor. En este sentido el dolor sostenido y el estrés se asocian con la liberación de endorfinas. La evidencia sugiere que los

péptidos opioides endógenos pueden actuar como moduladores de los mecanismos presinápticos involucrados en la síntesis y liberación de los neurotransmisores de las vías nociceptivas, incluyendo la modulación descendente de las vías nociceptivas¹¹

Por otra parte se han caracterizado los sitios de unión para los ligandos endógenos como las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas, a la fecha se han identificado tres tipos de receptores: μ , κ y δ , que difieren en sus características moleculares, en sus propiedades farmacológicas, su distribución tisular y su capacidad para ser activados por los diferentes agonistas opioides y sus antagonistas. Sin embargo los tres tipos de receptores y sus isoformas están constituidas por siete dominios transmembranales y utilizan como mecanismos de transducción a las proteínas (G_i y G_q). La activación de receptores μ aumenta la conductancia del K^+ e hiperpolariza neuronas centrales y aferentes primarias; la activación de receptores κ y δ cierran los canales de Ca^{2+} .⁵

2.4.2.4. Óxido nítrico.

El óxido nítrico (NO) se libera por el endotelio de los vasos como factor relajante derivado de endotelio y también se produce en el cerebro; se sintetiza a partir de L-arginina, seguida por la activación de óxido nítrico sintasa. El NO altera los procesos celulares por medio de la activación de la guanilatociclasa que cataliza la síntesis de Guanosin Monofosfato Cíclico (GMP_C) esto puede ser la señal por medio de la cuál las neuronas posinápticas se comunican con las terminaciones presinápticas en la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo. A la fecha no se ha definido con precisión cual es el papel del NO

en la nocicepción, queda por establecer cuales son los mecanismos que subyacen a la activación del sistema del NO en la hiperalgésia periférica.^{18,19}

2.4.2.5. Adenosina.

La adenosina es un nucleósido constituido por adenina y ribosa; tiene un potente efecto vasodilatador a través del bloqueo de la entrada de calcio al músculo liso vascular, produciendo, por lo tanto, relajación muscular.¹³

La adenosina que es generada en grandes cantidades durante la hipoxia tisular inflamatoria, activa aferencias amielínicas y produce dolor en el humano. También se sabe que la adenosina produce hiperalgésia, probablemente por acción directa en la neurona aferente primaria. Parece ser que la hiperalgésia provocada por adenosina es mediada por el receptor A₂.

Además existe evidencia que señala que la adenosina ejerce efectos en los sistemas espinal y supraespinal que modulan el procesamiento nociceptivo.

2.4.2.6. Interleucina 1 e Interleucina 8.

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina liberada por los leucocitos en respuesta a la exposición de toxinas bacterianas o a mediadores de la inflamación. Los polipéptidos de la interleucina 1 β y de la interleucina 1 α producen hiperalgésia. Al igual que la bradicinina y la noradrenalina, la IL-1 induce la producción de PGE (prostaglandinas) en células no neuronales. La hiperalgésia por IL-1 es mediada por las prostaglandinas. La interleucina 8 produce hiperalgésia dependiente del sistema simpático, que al parecer no es mediado por prostaglandinas.

2.4.2.7. Factor de crecimiento nervioso:

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es un neurotrópico producido en cantidades limitadas en algunas células (tipo fibroblastos y células de Schwann) en los tejidos periféricos. Actúa en el receptor de la membrana neural acoplados a subunidades catalíticas de tirosina-cinasa.

La producción del NGF se estimula cuando tiene lugar la lesión de un nervio, o bien, por influencia de la IL-1.

El octapéptido amino-terminal del NGF tiene una estructura muy similar a la bradisinina, y existe evidencia que induce hiperalgesia, y que puede ser atenuada por simpatectomía o por la indometacina. El factor de crecimiento nervioso se encuentra presente solo después de que ha ocurrido daño.

En la artritis reumatoide, los niveles del NGF en el líquido sinovial son elevados; probablemente ésa sea la causa por la cual se produce un incremento o una expresión alterada de las proteínas asociadas con el aumento de la quimiosensibilidad.

La síntesis de NGF se estimula por citocinas producidas en la inflamación, tales como la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).¹⁴

2.5. Mecanismos de la inflamación

La inflamación es una reacción de la microcirculación caracterizada por desplazamientos de líquido y leucocitos de la sangre hacia el compartimiento extravascular. Frecuentemente constituye una expresión tisular para localizar y eliminar células metabólicamente alteradas, partículas extrañas, microorganismos o antígenos.

En condiciones normales, la respuesta inflamatoria elimina la agresión patógena y retira a los componentes hísticos lesionados. Los mecanismos responsables de la localización y depuración de sustancias extrañas y tejidos lesionados se inician mediante el reconocimiento de que ha ocurrido una lesión de estos últimos; después sigue una fase de amplificación de la respuesta inflamatoria en la cual se activan mediadores solubles y sistemas inflamatorios celulares.

Los mediadores específicos producidos en los sitios lesionados regulan la respuesta de los vasos a la agresión. Entre estos mediadores figuran moléculas vasoactivas y factores quimiotácticos.²⁰

La inflamación aguda constituye la respuesta inicial a la lesión tisular, está mediada por la liberación de autacoides y suele preceder al desarrollo de la respuesta inmunitaria.²¹

Se han identificado dos familias de autacoides, derivados de los fosfolípidos de la membrana: los eicosanoides formados a partir de algunos ácidos grasos poliinsaturados (en particular, ácido araquidónico) que incluyen prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A₂ y leucotrienos; y fosfolípidos modificados representados en la actualidad por el factor activador de

plaquetas. Los eicosanoides tienen una distribución muy amplia y se han detectado en casi todos los tejidos y líquidos corporales.¹³

Los eicosanoides constituyen una gran familia de compuestos que tienen un amplio espectro de actividad biológica, por lo cual tienen un gran potencial terapéutico, junto con sus receptores específicos e inhibidores enzimáticos y moléculas precursoras.

2.5.1. Ácido araquidónico y otros precursores poliinsaturados

El ácido araquidónico es el más abundante y es probable que sea el más importante de los precursores de los eicosanoides, es un ácido graso constituido por 20 carbonos con cuatro dobles ligaduras iniciando en la posición omega 6 que produce el ácido 5,8,11,14-eicosatetranoico.

Para que la síntesis del eicosanoide se produzca, primero el araquidonato debe ser liberado o movilizado de los fosfolípidos membranales por una o más lipasas del tipo de la fosfolipasa A₂; al menos tres de estas median la liberación del araquidonato de la membrana lipídica: la de las células cardiacas, la del citosol y la fosfolipasa secretoria.

Después de su movilización, el ácido araquidónico es oxigenado por cuatro vías separadas: la ciclooxigenasa, lipooxigenasa, epooxigenasa P450 y la vía del isoprostano. (Fig. 5), es necesario señalar que varios factores determinan el tipo de eicosanoide sintetizado:

- La especie
- El tipo de célula
- El fenotipo particular de la célula.
- La manera en que la célula es estimulada

- La naturaleza del ácido graso poliinsaturado esterificado membranal

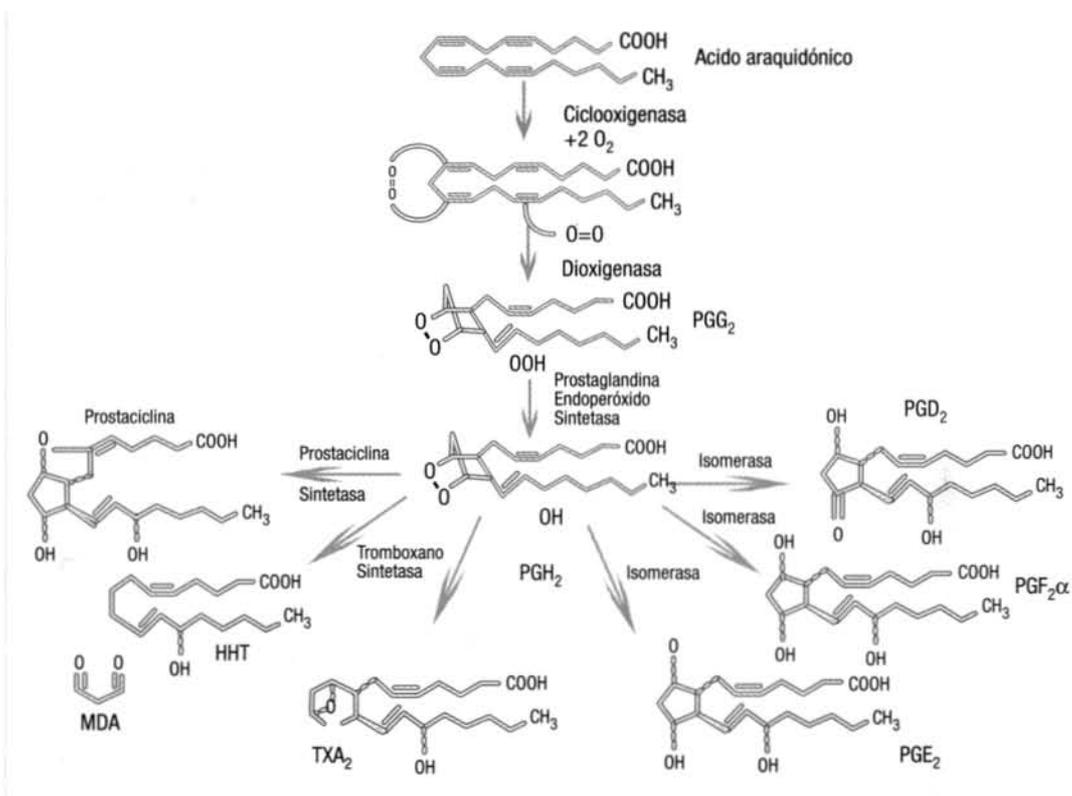


Fig. 5. Biosíntesis de prostaglandinas

2.5.1.1. Vía Ciclooxygenasa

Las dos isoenzimas identificadas y caracterizadas que se sabe convierten al ácido araquidónico en el endoperóxido intermedio son: la PGH sintetasa-1 (COX-1 o ciclooxigenasa 1) y la PGH sintetasa-2 (COX-2 o ciclooxigenasa 2)²¹

Las ciclooxigenasas o prostaglandinas endoperóxido sintetasas catalizan la síntesis de diversas prostaglandinas que tienen importantes funciones en el organismo, incluyendo el control de varios procesos fisiológicos y son mediadores del dolor y la inflamación. La actividad de la COX-1 es importante ya que los productos de su catálisis son necesarios para mantener las funciones fisiológicas de la mucosa gastrointestinal, de las células endoteliales y de la hemodinamia renal; por otra parte también promueve la agregación

plaquetaria. Por estas acciones fisiológicas la COX-1, ha sido llamada constitutiva.²² Se expresa en mucosa gástrica endotelio vascular y en plaquetas, además en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (en linfocitos T, CD3, CD4).²³

La otra forma de ciclooxygenasa (COX-2) se identificó en tejidos inflamados que respondieron a estímulos tales como citoquinas proinflamatorias, factor de crecimiento, mitógenos, lipopolisacáridos bacterianos, factor de necrosis tumoral y radicales de oxígeno reactivos. Por este motivo la COX-2 es denominada inducible. Se localizó también en monocitos, macrófagos, en músculo liso y endotelio vascular de arterias y venas, además se encuentra en podocitos intraglomerulares (pero no en la mácula densa).²²

Las isoformas COX-1 y COX-2 derivan de genes diferentes, que en el humano se localizan en el cromosoma 9 y 1, respectivamente. El orden de las porciones intron/exon es idéntico, excepto que los exones 1 y 2 de la COX-1 se condensan en un exon simple en la COX-2.²⁴

Ambas enzimas tienen en común entre el 60 y 80% de su secuencia de aminoácidos, dependiendo de la especie que se trate, pero los sitios residuales activos se encuentran altamente conservados y difieren en solo dos localizaciones. El sitio de unión activo para el ácido araquidónico se localiza en la mitad superior de un canal largo, estrecho e hidrófobo que se extiende desde la superficie externa de la membrana, lo cual permite que el ácido araquidónico tenga acceso a los sitios catalíticos directamente desde la membrana. En algunos estudios se ha demostrado que COX-2 es responsable de regular varios estímulos fisiológicos en diversos tejidos, incluyendo la regulación del sodio y agua a nivel renal; en la médula espinal es responsable del estímulo del

dolor, y en el útero de la duración de la ovulación y en la implantación del ovocito durante la fertilización.²⁵

Las sintetasas de prostaglandinas son importantes porque constituyen el blanco farmacológico de numerosos grupos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos con utilidad terapéutica.

Ambas ciclooxigenasas promueven la captación de las moléculas de oxígeno por ciclización del ácido araquidónico produciendo un endoperóxido C9-C11. Este producto es modificado de manera rápida por la molécula peroxidasa de la enzima ciclooxigenasa, al agregarle un hidroxilo en posición 15, este producto es la PGH₂.

La PGH₂ es el precursor de las prostaglandinas, el tromboxano y la prostaciclina, por vías separadas.²¹

Las prostaglandinas y los tromboxanos se consideran como análogos de compuestos “no naturales” y tienen los nombres corrientes de ácido prostanoico y trombanoico, respectivamente. Se conocen varias clases principales de prostaglandinas, designadas por letras y que difieren en la sustitución en el anillo de ciclopentano.

Las prostaglandinas de la serie E y D constituyen productos del metabolismo de los endoperóxidos cíclicos de prostaglandinas G y H. Las prostaglandinas A, B y C son obtenidas por mecanismos no enzimáticos a partir de PGE mediante métodos de extracción y es poco probable que surjan como productos biológicos naturales.¹³

2.5.1.2. Vía Lipooxigenasa

El metabolismo del ácido araquidónico por la 5-,12 y 15-lipooxigenasa, resulta en la producción de los ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE), los

cuales se convierten rápido en hidroxiderivados (HETE) y leucotrienos. Los leucotrienos mejor caracterizados son los producidos por la 5-lipooxigenasa presente en células inflamatorias. La estimulación de estas células aumenta el Ca^{2+} intracelular, libera araquidonato e incorpora oxígeno molecular por la 5-lipooxigenasa que produce el epóxido inestable leucotrieno A4 (LTA4). Este intermediario se convierte al dihidroxileucotrieno B4 (LTB4) o se conjuga con glutatión para producir el leucotrieno C4 (LTC4), el cual puede ser sometido a transformación secuencial de la molécula de glutatión por peptidasas para producir LTD4 y LTE4.

LTC4 y LTD4 son potentes broncoconstrictores y se reconocen como componentes primarios de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis. Otro grupo de productos de la 5-lipooxigenasa son las lipoxinas LXA y LXB, cuya función biológica no es conocida.²¹

2.5.1.3. Vía Epooxigenasa P450

El ácido araquidónico es metabolizado hasta generar diversos metabolitos, por enzimas que son dependientes de la superfamilia del citocromo P450 que abarca las formas 19 o 20 hidroxilados de los ácidos araquidónicos y epoxieicosatetraenoico. Los metabolitos mencionados poseen efectos en músculo liso vascular, sistema endocrino, riñones y ojos pero no se ha dilucidado la importancia fisiológica de esta vía

2.5.1.4. Vía de los Isoprostanos

En fecha reciente se ha identificado una vía no enzimática de la conversión del ácido araquidónico, por medio de la cual se generan series nuevas de agentes llamados isoprostanos. Los compuestos de esta serie que poseen estructuras semejantes a las prostaglandinas derivadas de la ciclooxigenasa surgen *in vivo*

de la peroxidación del ácido araquidónico, catalizada por un radical libre, independiente de la ciclooxigenasa. A diferencia de los eicosanoides derivados de la ciclooxigenasa, los isoprostanos identificados hasta la fecha se forman *in situ* por acción de los fosfolípidos y son liberados en estado preformado. En consecuencia, su producción no es bloqueada por los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) que inhiben a la COX-1 o a la COX-2, ni por los agentes antiinflamatorios esteroideos. Como aspecto importante se sabe que la vía mencionada de la formación de eicosanoides se vincula con la lesión tisular mediada por radicales libres por la generación de autacoides bioactivos derivados de lípidos.¹³

2.6. Modelos experimentales de dolor para evaluar el efecto analgésico.

Como señalamos, el control satisfactorio del dolor es uno de los principales retos de la medicina contemporánea, por ello se han diseñado numerosos paradigmas experimentales tanto a nivel preclínico como a nivel clínico. Sin embargo, no obstante la dificultad que representa la medición del dolor y de la analgesia, desde el punto de vista clínico, el efecto de los fármacos analgésicos se puede cuantificar en dos modelos generales de dolor: el experimental y el patológico. En el primer caso se aplica un estímulo nociceptivo (eléctrico, térmico, mecánico o químico) y se determinan los cambios en el umbral al dolor producidos por la administración del analgésico. En el segundo caso, se aprovecha el dolor generado como consecuencia de una patología o por un procedimiento quirúrgico y se evalúa la modificación de la sensación dolorosa inducida por la aplicación de un analgésico, como es de esperarse, este modelo representa la situación real de cómo se presenta el dolor en la clínica. Sin embargo independiente del modelo utilizado ambos representan recursos de utilidad para el descubrimiento y la caracterización de las propiedades analgésicas de nuevas sustancias.

A nivel preclínico se han diseñado numerosos modelos experimentales para inducir el dolor y evaluar las propiedades antinociceptivas de los fármacos.

El tipo de respuestas observadas en los animales de laboratorio, a la aplicación de un estímulo nociceptivo (eléctrico, mecánico, térmico o químico) se agrupan en tres categorías: músculo-esqueléticas, autonómicas y conductuales. Dentro de las respuestas músculo-esqueléticas, destacan la Respuesta Constrictora

Abdominal (Writhing) inducidas por la administración intraperitoneal, en roedores, de agentes químicos como la acetilcolina, la serotonina, la oxitocina, el ácido acético o la fenilquinona (Tabla. 1).^{26,27,28,29,30,31,32,33,34} Dentro de las ventajas que presenta este modelo experimental es que además de ser de utilidad para evaluar las propiedades analgésicas de los opioides, constituye un modelo de utilidad para evaluar el efecto analgésico de los AINE's.^{30,31,32,33,35,36}

Compuesto	Dosis (mg/kg.)
Acetilcolina	3.2
Fenilquinona	2.0
Ácido acético	60
Bradicinina	0.4
Ácido Araquidónico	3
ATP	4.1
Triptamina	20
Cloruro de Potasio	250
Histamina	2
Perezona	5

Tabla 1. Compuestos que se ha demostrado son capaces de inducir la RCA

2.7. Estrategias terapéuticas para el control del dolor

2.7.1. Terapia Farmacológica

Respecto a la terapia farmacológica, el avance en el conocimiento ocurrido en las últimas décadas sobre los mecanismos que generan y mantienen el dolor, la fiebre y la inflamación ha permitido el diseño y desarrollo de numerosos compuestos con efectos farmacológicos más específicos y selectivos. Por su importancia destacan el uso de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, los opioides y algunos fármacos coadyuvantes como los ansiolíticos, los antidepresivos y los anestésicos.³⁷

2.7.1.1. Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos

Los fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) son medicamentos que poseen efectos analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antiagregante plaquetario. Son un grupo heterogéneo de compuestos con estructura química similar, que tienen en común el ser ácidos orgánicos débiles. Dentro de los numerosos compuestos disponibles, el ácido acetilsalicílico (aspirina) se considera el fármaco prototipo y constituye el medicamento de referencia para la evaluación de otros AINE's que comparten sus efectos.

Solo se conoce en parte el mecanismo de acción que da lugar a los efectos terapéuticos, a los colaterales y aun a los tóxicos de este grupo de fármacos. Al respecto se sabe que todos los AINE's tienen la capacidad de inhibir con mayor o menor potencia a la enzima ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia la biosíntesis de prostaglandinas

Desde las observaciones experimentales de Horton³⁸ en 1963 y los trabajos que siguieron de Vane,³⁹ Smith y Willis⁴⁰ y Ferreira⁴¹ se sabe que el mecanismo por el cual los AINE's producen sus efectos farmacológicos radica en su capacidad que tienen para inhibir con mayor o menor potencia a la enzima prostaglandinsintetasa o ciclooxigenasa (COX). Dicha inhibición permite explicar muchos de los efectos terapéuticos y adversos de los AINE's.⁴²

El ácido araquidónico, liberado desde las membranas dañadas, es incorporado hacia el sitio activo de la enzima, se le insertan dos átomos de oxígeno y se liberan radicales libres, lo anterior da por resultado la ciclización de un anillo de cinco átomos de carbono, característico de las prostaglandinas²⁴

Es importante señalar que se han identificado dos isoformas de COX, la COX-1 y la COX-2, que difieren en sus características moleculares, bioquímicas y funcionales.

En tanto que la COX-1 (llamada ciclooxigenasa constitutiva) participa en la síntesis de PG cuyo papel es mantener las funciones fisiológicas de la mucosa gastrointestinal (función gastroprotectora), de las células endoteliales y de la hemodinamia renal así como promover la agregación plaquetaria; la COX-2 es la isoforma de la enzima que aparentemente solo se expresa cuando existe un proceso inflamatorio, por tal motivo a la COX-2 se le denomina inducible.^{21,22}

La importancia que reviste el conocimiento de las características de las isoformas radica en que los distintos tipos de AINE's muestran diferente afinidad por las enzimas y por lo tanto diferente capacidad para inhibirlas. De hecho, el desarrollo de la nueva generación de AINE's esta orientado a lograr compuestos mas selectivos para inhibir a la COX-2, tal es el caso de la

nabumetona y una amplia familia COX-2 selectivos; la familia de los “coxibs”, algunos de ellos ya disponibles para su uso clínico como el celecoxib, rofecoxib y parecoxib en tanto que otros como el valdecoxib y el etoricoxib se encuentran en diferentes fases de los estudios clínicos. Cabe destacar el corto lapso de tiempo que ha transcurrido (aproximadamente una década) entre la identificación y caracterización de la COX-2 y el desarrollo de los fármacos selectivos para esta isoforma de la enzima.⁴³

En los AINE's selectivos para COX-1 bloquean el sitio activo a la mitad de su recorrido. Este bloqueo ocurre por el hidrógeno ligado a la arginina polar en posición 120. Sin embargo, es el aminoácido vecino, la isoleucina, en posición 523, el que resulta crítico para la selectividad. En el caso de la COX-2 el residuo 523 corresponde a la valina (más pequeña por poseer simplemente un grupo metilo). La molécula de valina en la COX-2, deja en la pared de la enzima una brecha, dando acceso a un asa lateral, sitio en el que se piensa constituye el sitio de unión para los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2. (Fig. 6, 6a)

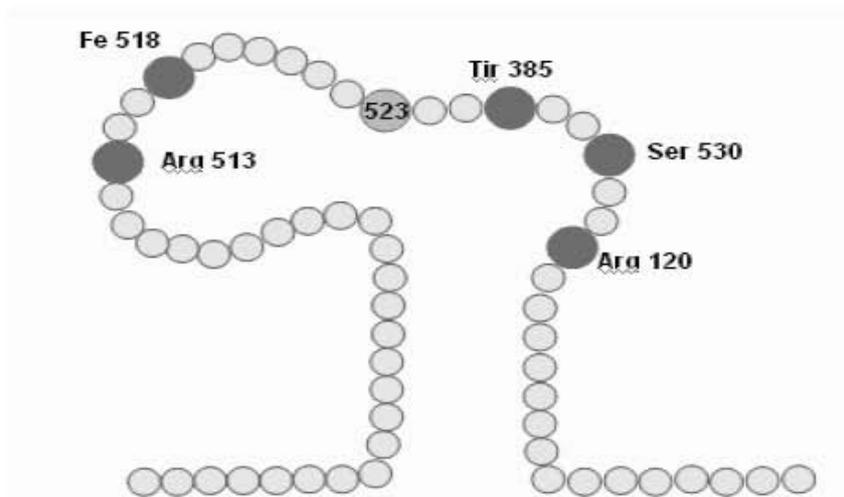


Fig. 6 Secuencia de aminoácidos en la enzima COX

Diagrama que representa el extremo de una cadena de la COX, mostrando la localización de los aminoácidos que están comprometidos en el proceso catalítico, lo mismo que el sitio del receptor que participa en la actividad de la COX-2.



Fig 6a. El aminoácido en posición 523 es la isoleucina para la COX-1 y la valina para la COX-2.

La isoleucina, en posición 523 de la COX-1 es lo suficientemente grande para bloquear el acceso al asa lateral. Simplemente la sustitución del aminoácido isoleucina por la valina permite que la enzima COX-1 sea inhibida por los agentes selectivos COX-2. La punta de la enzima contiene una tirosina en posición 385, que se piensa es esencial para la actividad catalítica de la COX. Los sitios donde el ácido araquidónico se une a la enzima son la serina en posición 530 y a la arginina en posición 120. (Fig. 7)⁴⁴



Fig. 7

2.7.1.1.1. Clasificación de AINE's.

Se han descrito numerosos criterios de clasificación de los AINE's, algunos basados en su capacidad para inhibir con mayor o menor especificidad a las COX, otros con base en las propiedades farmacológicas y la mayoría considerando como criterio la estructura química.

A continuación se describe el criterio de clasificación basado en la estructura química.

- Derivados del ácido salicílico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Diflunisal
- Derivados del p-aminofenol
 - Acetaminofén
- Derivados del indol y del ácido indenacético
 - Indometacina
 - Sulindac
 - Etodolac
- Derivados del ácido heteroarilacético
 - Tolmetin
 - Diclofenac
 - Ketorolac
- Derivados del ácido fenilpropiónico
 - Ibuprofen
 - Naproxén
 - Ketoprofen
 - Fenoprofen
 - Flurbiprofen
- Derivados del ácido antranílico
 - Ácido mefenámico
- Derivados de ácidos enólico
 - Piroxicam

- Tenoxicam
- Meloxicam
- Derivados del coxib
 - Celecoxib
 - Rofecoxib
 - Parecoxib
 - Valdecoxib
 - Etoricoxib

2.7.1.1.2. Efectos colaterales de los AINE's:

Además de compartir varios de los efectos terapéuticos los AINE's inhibidores selectivos de la COX-1 tienen en común algunos efectos adversos indeseables; el más frecuente es la propensión de éstos a inducir úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia ferropénica por la pérdida hemática resultante. Los individuos que utilizan estos fármacos durante largo tiempo tienen un riesgo relativo tres veces mayor de sufrir efectos gastrointestinales graves, en comparación con quienes no los usan.⁴⁵

El daño gástrico que pueden generar estos medicamentos puede surgir por dos mecanismos diferentes. La irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada del ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia en relación con la inhibición de la biosíntesis en estómago y, en particular PGI₂ y PGE₂ que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal.⁴⁶

Los eicosanoides mencionados inhiben la secreción ácida del estómago, intensifican la corriente sanguínea por la mucosa y estimulan la producción de moco citoprotector en el intestino; al suprimir su síntesis, el estómago quizá se torne más susceptible a sufrir daño.

Otros efectos colaterales de estos productos que quizá dependan del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, incluyen perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto espontáneo con el consecuente sufrimiento materno-fetal, también se observan cambios en la función renal lo que posiblemente explique la nefrotoxicidad que muestran algunos de estos fármacos durante su administración crónica.¹³

Por otra parte la familia de los coxib que constituye a los AINE's de más reciente aparición inhibe de manera importante la COX-2 con muy baja o ninguna actividad sobre la COX-1. Dentro de los miembros de esta nueva familia destacan el celecoxib, el rofecoxib, el parecoxib, el etoricoxib y más recientemente el valdecoxib, productos que ya se encuentran disponibles para su uso clínico, aún cuando la experiencia terapéutica aún es limitada.

Dentro de las ventajas que se tienen con el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2, es que aparentemente no están asociadas con los efectos colaterales que presentan los AINE's convencionales que tienen mayor capacidad para inhibir la COX-1 y por lo tanto interfieren más con las funciones fisiológicas relacionadas con las PG sintetizadas por la COX-1; al respecto se afirma que los efectos tóxicos que presentan los AINE's clásicos están relacionados con la inhibición de la COX-1, en tanto que el efecto benéfico antiinflamatorio está relacionado con la inhibición de la COX-2.⁴⁷

2.7.1.1.3. Celecoxib.

En relación a estos fármacos, el celecoxib fue el primer inhibidor específico de la COX-2 aprobado para uso clínico, es aproximadamente siete veces más específico para la COX-2 respecto a la COX-1. Está disponible sólo para administración oral. El celecoxib es altamente lipofílico y tiene un gran volumen de distribución (>400 litros).

Es metabolizado a nivel hepático a través del CYP2C9 a metabolitos inactivos. La biodisponibilidad oral es del 22 al 40% y su vida media de eliminación es de 11 h., aproximadamente. La unión a las proteínas plasmáticas es alta (97%).⁴³

En Europa y en Estados Unidos (USA) el celecoxib está aprobado para su uso en el tratamiento de la osteoartritis y en la artritis reumatoide. En USA también se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con poliposis adenomatosa familiar intentando minimizar el riesgo de que ella pueda desarrollar cáncer colorrectal.⁴⁷ Los resultados de un estudio demostraron que el suministro de celecoxib redujo significativamente el adenoma en pacientes con poliposis adenomatosa.⁴⁸ Aunque el celecoxib, administrado a las dosis recomendadas, no se ha asociado con síntomas gastrointestinales superiores, sí se ha relacionado con sangrado gastrointestinal.⁴⁹ Aunque varios estudios han sugerido que los coxibs pueden ser bien tolerados en pacientes que padecen asma inducido por aspirina,⁵⁰ se han reportado reacciones alérgicas al grupo sulfonamida.⁵¹ En un ensayo clínico amplio se estudió la seguridad del celecoxib, y se encontró que la incidencia de *rash* dérmico fue más del doble que con los AINE's comparados, por lo que basado en las evidencias, se recomienda precaución con el uso de en pacientes que han mostrado alergia a las sulfonamidas.⁵²

La experiencia para el manejo del dolor postoperatorio con el celecoxib es limitada, dosis de 200 mg de celecoxib, en pacientes con dolor agudo severo en el postoperatorio de cirugía ortopédica, produjeron analgesia comparable a 10 mg de hidrocodona / 1000 mg paracetamol cada 8 horas. En un lapso de 5 días, tres dosis orales diarias de 200 mg de celecoxib demostraron mejor analgesia y tolerabilidad comparada con la producida por 10 mg de hidrocodona / 1000 de paracetamol tomados 3 veces al día. Muchos pacientes no tuvieron necesidad de más de dos dosis diarias de celecoxib de 200 mg. para controlar el dolor luego de pasar por una cirugía ortopédica.⁵³

En pacientes en los que se realizaron cirugía de fusión espinal, 200 mg de celecoxib o 50 mg de rofecoxib fueron útiles para disminuir las necesidades de morfina usada por analgesia controlada por el propio paciente. El celecoxib produjo una disminución del uso de la morfina para las primeras 8 horas posteriores a la cirugía, mientras que el rofecoxib demostró que reducía el uso de morfina a través de las 24 horas del período estudiado.⁵⁴

2.7.1.1.4. Rofecoxib

El rofecoxib, constituye el segundo coxib en ser aprobado para uso clínico, es un inhibidor selectivo de la COX-2 cuyos estudios *in vivo* han demostrado que hasta en dosis de 1000 mg/día, no afecta la actividad de la COX-1. Tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* ha tenido una selectividad COX-2 más alta que el celecoxib y el meloxicam.

Al igual que el celecoxib sólo se dispone de la presentación oral. Su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral es de aproximadamente el 90%, y su concentración plasmática máxima se alcanza a las 2-3 horas. El

rofecoxib es metabolizado en hígado por reducción citosólica, por medio de la flavoproteína reductasa, una vía independiente de la citocromo P450. La vida media de eliminación es de 10-17 horas.⁵⁵

En los pacientes que toman warfarina el rofecoxib puede dar como resultado un aumento en el Porcentaje Normalizado Internacional (INR). Esto puede reflejar un aumento de la concentración plasmática de una R(+)warfarina, biológicamente menos activa. En muchos pacientes que toman warfarina, un pequeño aumento en el INR en estado de equilibrio es probable que no tenga significado clínico importante, sin embargo, se debe tener presente la necesidad del monitoreo estándar del INR en los pacientes que están medicados con warfarina y que inician tratamiento con rofecoxib o cambian el mismo, particularmente durante los primeros días.⁵⁶ Lo mismo que otros AINE's, el rofecoxib puede reducir la efectividad de la terapéutica antihipertensiva.⁵⁷

La coadministración de rofecoxib con inductores enzimáticos de la citocromo P-450, como la rifampicina, puede producir una disminución del 50% de la concentración plasmática de rofecoxib, por lo que debe considerarse aumentar la dosis inicial en los pacientes que están tomando inductores enzimáticos.⁵⁸

En ensayos clínicos controlados el rofecoxib fue más efectivo que el celecoxib, y similar a los AINE's convencionales, para el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoide. También se ha asociado con una menor incidencia, endoscópicamente confirmada, de úlcera duodenal y de eventos adversos gastroduodenales, en comparación con los AINE's convencionales.⁵⁹

El rofecoxib ha sido evaluado para el tratamiento del dolor luego de la cirugía ortopédica,⁶⁰ la fusión espinal⁵⁴ y la prostatectomía radical. Fue más efectivo

que el celecoxib en pacientes con dolor luego de la cirugía de fusión espinal, aunque las dosis de celecoxib usadas en éste estudio han sido subterapéuticas. Ehrich et al⁶¹ compararon la eficacia analgésica del rofecoxib con placebo e ibuprofeno en 120 pacientes con dolor dental. En este estudio el alivio del dolor a las 6 horas después del suministro fue similar entre 50 y 500 mg de rofecoxib y 400 mg de ibuprofeno

2.7.1.1.5. Monografía del parecoxib.

El parecoxib sódico, es un fármaco sintético, soluble en agua y pertenece a la nueva generación de los AINES. Desde el punto de vista químico corresponde a la sal sódica del (N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxasolil) fenil]sulfonil] propanamida); su fórmula es: C₁₈ H₁₇ N₂ Na =4 S y su estructura molecular se presenta en la Fig. 8 al igual que la de su metabolito activo, el valdecoxib.

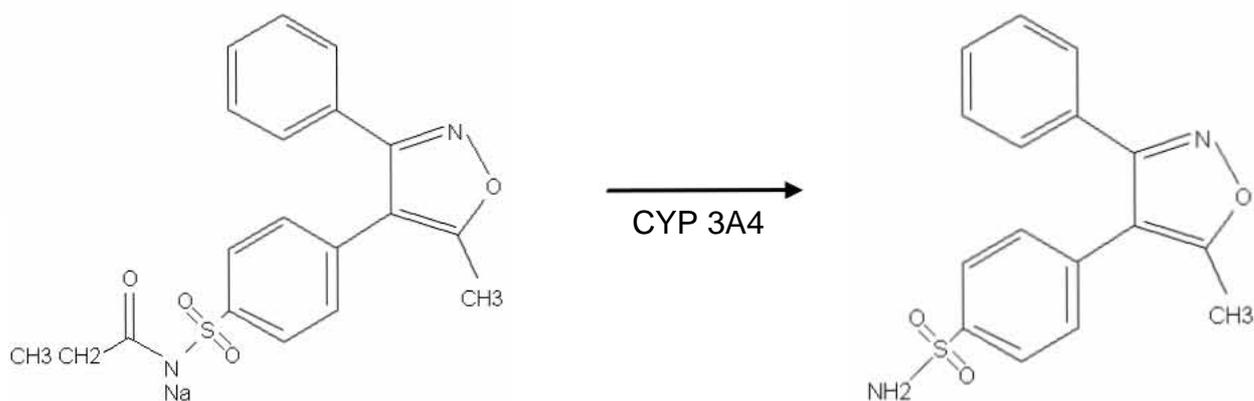


Fig. 8 Estructura molecular del parecoxib y de su metabolito valdecoxib

A la fecha, es el único inhibidor selectivo de la COX-2 disponible para su uso intravenoso e intramuscular⁶² y no existe información sobre su eficacia analgésica cuando este producto se administra por vía subcutánea.

30,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74

2.7.1.1.5.1. Indicaciones terapéuticas:

Dolor dental

Administración postoperatoria

Existe evidencia en estudios controlados de que la magnitud de la analgesia (evaluada por la diferencia en la intensidad del dolor y alivio del dolor) fue similar con dosis intravenosas o intramusculares iguales (20 o 40 mg).⁶⁶ Hubo

tendencia para una mayor eficacia con dosis altas. La latencia de éste medicamento fue observada a los 13 min y las duraciones promedio de la analgesia después de 20 mg. de parecoxib IM e IV fueron aproximadamente 9hr y 7 hr respectivamente; estas duraciones fueron significativamente más cortas comparadas con dosis de 40 mg por estas vías (21 hr y 16 hr). Con estas dosis el parecoxib fue similar al ketorolaco IM a dosis de 60 mg en cuanto al alivio del dolor, aunque la duración de la analgesia fue más larga con la dosis de 40 mg de parecoxib.

Administración preoperatoria.

Cuando se suministran 20 a 80 mg por vía endovenosa el parecoxib, antes del inicio de la cirugía de boca (remoción de terceros molares impactados), es efectivo como analgésico. No se presentaron diferencias significativas entre las dosis de 40 y 80 mg, lo que ha sugerido que se alcanza un efecto analgésico meseta a los 40 mg preoperatorios.⁶⁷

También se ha evaluado al parecoxib a dosis de hasta 100 mg, tanto en estudios de dosis únicas como dosis múltiples para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en una variedad de cirugías ginecológicas y ortopédicas. Tanto al comienzo de la acción farmacológica, en el efecto pico y en la duración de la analgesia, 40 mg parecoxib son comparables con 30 mg de ketorolaco, pero con menos efectos colaterales. La dosis de 40 mg de parecoxib ha sido superior a 4 mg de morfina.⁶⁵

2.7.1.1.5.2. Farmacocinetica y farmacodinamia en humanos

En el humano así como en roedores como la rata el parecoxib es hidrolizado (desamidación) rápida y completamente a valdecoxib, este metabolito activo se metaboliza a nivel hepático por las isoformas del citocromo P450, el CYP 2C9 y el CYP 3A4. Por otra parte tanto el parecoxib como el valdecoxib son inhibidores del CYP 2C9⁶², aspecto que puede dar lugar a interacciones cuando se administran concomitantemente con otros medicamentos que son metabolizados por esta isoforma del citocromo,⁷⁵ como es el caso del propofol.⁷¹

La información disponible señala que sólo el valdecoxib posee efecto antiinflamatorio y analgésico y que su precursor carece de tal actividad

El valdecoxib es 28 veces más selectivo COX-2 que COX-1 en los ensayos en humanos usando enzimas recombinantes.

Se sabe que las concentraciones máximas (Cmax) se logran 30 min después de la administración intravenosa del parecoxib y hasta 90 min posteriores a su administración intramuscular.⁶²

2.7.1.1.5.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al parecoxib, valdecoxib o algún otro AINE.
- Enfermedad de úlcera péptica aguda o hemorragia gastrointestinal (GI).
- Pacientes con historia de broncoespasmo con rinoconjuntivitis o urticaria, angioedema asociado con aspirina u otro AINE

2.7.1.1.5.4. Precauciones

- Historia de fenómenos alérgicos relacionados a la ingestión de otros AINE's
- Condiciones que predisponen a afecciones gastrointestinales (historia de úlcera péptica, enfermedad gastrointestinal superior, colitis ulcerativa, tabaquismo, edad avanzada, corticoesteroides concurrentes, abuso del alcohol etc.)
- Pacientes con hipertensión u otra enfermedad cardiovascular (potencial retención de fluidos)
- Pacientes con trastornos de la coagulación (potencial exacerbación)
- Enfermedad hepática (datos de farmacocinética ausentes)
- Alteración renal: No hay reportes en la literatura sobre la farmacocinética de éste fármaco en ancianos, sin embargo pueden presentarse efectos adversos renales potenciales
- Pacientes con factores de riesgo para falla renal (diabetes, edema preexistente, hipovolemia, sepsis etc.)

2.7.1.1.5.5. Reacciones secundarias y adversas

- Hematológicos: El parecoxib no afecta de manera significativa la agregación plaquetaria o el tiempo de sangrado en estudios realizados en sujetos sanos jóvenes o viejos. Tampoco afecta los efectos antiplaquetarios de la aspirina en sujetos sanos. Cuando se da con heparina, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada y los conteos plaquetarios fueron similares a los observados con la heparina sola en un estudio posterior realizado en sujetos sanos.

No hay datos publicados sobre los efectos sobre los parámetros hematológicos durante su administración a pacientes con dolor agudo.

No hay datos de los parámetros con desordenes de sangrado o aquellos con riesgo de hemorragia.

- Cardiovasculares: Se ha informado la presencia de taquicardia en algunos pacientes, así como retención de líquidos.
- En SNC: En cirugía dental y pacientes con cirugía ginecológica se ha reportado dolor de cabeza, mareos y somnolencia después de la administración IV e IM. La incidencia de estos efectos fue similar al placebo en algunos estudios. No hay evidencia de una relación con la dosis.
- Gastrointestinales: En cirugía dental y pacientes con cirugía ginecológica se ha reportado náusea, vómito y dolor abdominal en al menos 5% de los pacientes después de la administración IV e IM. La incidencia de estos efectos fue reportada similar al placebo en algunos estudios. Se carece de información de su relación con la dosis. En un estudio de endoscopía no publicado en sujetos viejos sanos, se sugiere una tendencia más baja del parecoxib a inducir lesiones gastrointestinales que el ketorolaco (40 mg, dos veces al día por una semana); pero sí se presentaron en 23% de los sujetos a los que se les dio ketorolaco IV (15 mg. cuatro veces al día por cinco días). Un estudio posterior en sujetos viejos sanos no reportó ulceración con parecoxib 10 mg IV dos veces diariamente por una semana, mientras que en el grupo de ketorolaco IV, 15 mg cuatro veces al día por cuatro días o naproxeno oral 500mg al día durante siete días se observaron úlceras gástricas o duodenales

- Renales: Se han reportado aumentos en creatinina sérica y Urea nitrogenada, aunque no se disponen datos específicos de incidencia.
- Dermatológicos: dolor a la inyección en uso IM, y prurito y equimosis relacionadas al uso IV. No se dispone de datos de incidencia específica relativos al placebo.

2.7.1.1.5.6. Interacciones medicamentosas y de otro género

- Aspirina: los efectos antiplaquetarios de la aspirina no fueron afectados significativamente por el parecoxib IV en un estudio de placebo controlado realizado a sujetos sanos.
- Heparina: en un estudio de interacción farmacológica realizado en sujetos sanos, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada, y los conteos de plaquetas durante la coadministración del parecoxib IV y de heparina fueron similares a los observados durante la administración de heparina sola.
- Midazolam: La farmacocinética del midazolam no fue afectada con la coadministración del parecoxib en un estudio de placebo controlado realizada en sujetos sanos.
- Propofol: El parecoxib IV no tuvo efectos sobre la farmacocinética del propofol IV en un estudio de placebo controlado en sujetos sanos.

2.7.1.1.6. Efectos adversos de los AINE's COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no están asociadas a los efectos colaterales de los AINE's convencionales. Esta afirmación se basa en la premisa de que los inhibidores selectivos de la COX-2 no interfieren con las funciones fisiológicas relacionadas con la COX-1.

La toxicidad asociada con la terapéutica con AINE's se debe, principalmente, a la inhibición de la COX-1, mientras que los efectos terapéuticos beneficiosos derivan de la inhibición de la enzima inducible COX-2.

Los compuestos que inhiben de manera selectiva a la COX-2 son analgésicos y antiinflamatorios, y presentan menor toxicidad gástrica y renal, las que normalmente se asocian al uso de los AINE's.

Existe considerable evidencia con respecto a que los inhibidores selectivos COX-2 causan significativamente menos complicaciones gastrointestinales que los AINE's no selectivos. Asimismo, debido a que la única isoforma presente en las plaquetas es la COX-1, los inhibidores selectivos de la COX-2 no tendrían que tener implicaciones sobre la hemostasia⁴⁷

Sin embargo, a pesar de que las evidencias sugirieron que la inhibición selectiva de la COX-2 sería muy beneficiosa, van apareciendo nuevas evidencias que llevan a pensar que la inhibición de la función fisiológica de las prostaglandinas podría no serlo tanto como se creyó.

La idea de que existe una clara distinción entre los roles fisiológicos y patológicos de las dos isoformas de la COX está comenzando a ser menos sustentable ya que sus acciones se entremezclan considerablemente.⁷⁶ De hecho, en algunas circunstancias, las prostaglandinas podrían ser beneficiosas en la resolución de la inflamación y del daño tisular.⁷⁷ Así, mientras que los

inhibidores selectivos de la COX-2 son eficaces en la inflamación aguda, podrían exacerbar una fase tardía en la que se producen prostaglandinas antiinflamatorias por mediación de la ciclooxigenasa.

Mediante estudios recientes se ha demostrado que la COX-2 se encuentra expresada constitutivamente en las neuronas y en las células epiteliales gástricas, y que podría ser importante en la transmisión neural de la protección gástrica.⁷⁸

La COX-2 del endotelio vascular también podría ser importante para la vasoconstricción.⁷⁹ Un estudio reciente ha sugerido que la COX-2 podría tener un rol crucial en la protección contra el daño de la mucosa gástrica.⁸⁰

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la cicatrización de las úlceras estomacales y el RNAm que codifica la síntesis de la COX-2 es intensamente inducido en la mucosa gástrica vecina a una úlcera. En la rata, la inhibición de la COX-2 tiene una influencia negativa sobre la cicatrización de la úlcera gástrica.⁸¹ La administración en las ratas de celecoxib y el rofecoxib durante cinco días no provocó lesiones en las mucosas gastrointestinales sanas. Por el contrario, cuando se les administró a ratas con mucosas gastrointestinales dañadas, se agravaron y complicaron las úlceras gástricas y provocaron, además, necrosis del intestino delgado.⁸²

La inhibición completa de la COX-2 en los humanos podría implicar riesgos aún desconocidos. Las prostaglandinas desempeñan un rol fisiológico importante en los riñones manteniendo la perfusión renal, especialmente ante una disminución de la presión de perfusión o del volumen plasmático.

En pacientes susceptibles, los AINE's pueden provocar trastornos de la hemodinamia renal que terminen en insuficiencia renal aguda.

Las prostaglandinas también regulan la liberación de ADH e inhibirlas puede resultar en retención de sal, edema y en una reducción del efecto antihipertensivo de los diuréticos.

Mientras que los efectos renales adversos han sido principalmente atribuidos a la inhibición de la COX-1, ahora se reconoce que la COX-2 desempeña un rol fisiológico en la homeostasis renal.

La COX-2 es la única isoforma que ha sido detectada en la mácula densa y su expresión se dispara ante la restricción de sal.⁶⁷ Podría tener también un rol en el desarrollo ya que los ratones privados de COX-2 desarrollan una nefropatía progresiva en la medida que van envejeciendo.

Hasta hoy no existe evidencia sólida en humanos sobre los efectos renales adversos con los AINE's inhibidores selectivos de la COX-2 que se disponen actualmente. Sin embargo, la experiencia limitada con estos fármacos en la actualidad hace recomendable su uso con precaución en pacientes susceptibles.⁸³

Como se señaló antes, los AINE's pueden desestabilizar el control de la presión en pacientes tratados por hipertensión, efecto en parte debido a sus acciones sobre la función renal.

Los pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo, especialmente inhibidores de la enzima de conversión, e inhibidores selectivos de la COX-2, deberían ser vigilados en cuanto al desarrollo de eventos cardiorrenales. Los pacientes que recibieron celecoxib experimentaron menos edema y menos desestabilización del control de su presión arterial que los que recibieron rofecoxib.⁵⁷

Los ratones privados de COX-2 también desarrollaron fibrosis cardiaca y murieron precozmente.

Las hembras son infértiles ya que las prostaglandinas están involucradas en diversos estadios del embarazo. Se cree que tanto la COX-1 como la COX-2 son importantes para la implantación del huevo y para la angiogénesis necesaria para el establecimiento de la placenta.²⁵

Inmediatamente antes del comienzo del parto la expresión de la COX-2 se incrementa significativamente en el amnios y en la placenta y se cree que las prostaglandinas derivadas de la COX-2 son necesarias para la iniciación del trabajo de parto.⁸⁴

2.7.2. Terapia no farmacológica

La terapia del dolor sin medicamentos comprende un campo muy amplio, desde terapias físicas tales como la exposición térmica, masajes, gimnasia o estimulación eléctrica de los nervios, acupuntura^{85,86,87} y la electroacupuntura así como medidas quirúrgicas y radiológicas, hasta terapias psiquiátricas sofisticadas que incluyen entrenamientos autógenos e hipnosis.^{72,86}

2.7.2.1. Aplicación de calor

El calor trae consigo una sensación de relajación, reduciendo así la tensión y, como consecuencia, produce una mejor circulación de la sangre, con lo que las sustancias desencadenantes del dolor son eliminadas de los tejidos con mayor rapidez.

Los impulsos neuronales que pasan por los receptores de calor producen también una inhibición de los impulsos de dolor localizado en la médula espinal y en el cerebro.

Los métodos de tratamiento térmico son múltiples, empezando por bolsas de agua caliente, lámparas infrarrojas, compresas de barro calientes y terminando con la diatermia.

Entre las aplicaciones para la aplicación de calor se pueden considerar dolores por una irrigación tisular deficiente, dolores de cabeza tensionales, distensiones de la espina dorsal, convulsiones de la musculatura lisa y neuralgias.

Los procesos inflamatorios agudos constituyen una contraindicación.

2.7.2.2. Aplicación de frío

Por la aplicación de frío los vasos sanguíneos se constriñen, además se reduce o elimina la excitabilidad de los receptores del dolor por su efecto de reducir localmente la temperatura.

Como consecuencia de la aplicación de frío se reduce considerablemente la lesión tisular

2.7.2.2.1. Crioanalgesia

Constituye un extremo de la aplicación de frío. Lleva a una interrupción de la transmisión del dolor en los tejidos neuronales.

Las criosondas producen una temperatura de -60°C hasta -70°C por la descompresión de gas de alta presión a través de una tobera. La sonda se

lleva al tejido neuronal de manera percutánea con la ayuda de un mecanismo de estimulación.

Las funciones nerviosas después de una crioanalgesia se pueden restablecer en el curso de semanas o meses. Los campos de aplicación de esta técnica son las neuralgias intercostales, los dolores post-zoster, la neuralgia del trigémino, dolores de tronco y dolor fantasma; así como la coccigodinia y los tumores de la región genito-anal.

2.7.2.3. Estimulación eléctrica transcutánea de los nervios (EETN)

Las terminaciones neuronales y fibras musculares se excitan con estímulos eléctricos de intensidad variable sin escalones y con frecuencias variables a través de pequeños electrodos subcutáneos. La frecuencia del estímulo está entre 40 y 100 Hz y la intensidad del estímulo se escoge de tal forma que aparezcan sensaciones como vibración y cosquilleo. Estos generadores de impulsos se pueden utilizar durante todo el día para mitigar dolores crónicos.

Son indicaciones especiales los dolores causalgiformes a consecuencia de lesiones nerviosas periféricas, neuropatías por pinzamiento, extirpaciones de raíces nerviosas, dolores de cicatrices, de nuca, de hombros y espalda, así como de cabeza y dolores después de operaciones de discos intervertebrales, dolores fantasma, neuralgias post-zoster y dolores tumorales.

En general, el efecto mitigante del dolor solo dura mientras se aplica el estímulo.⁸⁸

2.7.2.4. Acupuntura

Es un método físico, puesto que se utilizan agujas que estimulan ciertos centros nerviosos.

La acupuntura clásica se utiliza desde hace 5000 años para el tratamiento de trastornos funcionales como jaqueca, neuralgia del trigémino, el lumbago y los dolores fantasma y de muñon; pero también en los asmáticos se ha obtenido éxito.

Los puntos de acupuntura están situados sobre los llamados meridianos a los que hasta ahora no se les ha podido justificar ni anatómica ni fisiológicamente (algunas teorías mencionan que estos puntos poseen un potencial eléctrico más alto que el resto del cuerpo).

Es posible que pronto sea un método científicamente comprobado y ampliamente justificado.

2.7.2.4.1. Acupuntura eléctrica

Se llevan a cabo a través de estímulos dolorosos en los puntos clave de la acupuntura mediante agujas profundamente insertadas con una frecuencia de estímulo de 1 a 4 Hz. Estos estímulos se consideran muy desagradables por una parte de los pacientes.

El principio de alivio del dolor, así como la transmisión de los impulsos dolorosos se pretenden inhibir por la estimulación eléctrica. No está aclarado hasta qué punto se consigue un incremento del contenido de endorfinas.⁸⁵

2.7.2.5. Terapia radiológica.

Se emplea como último recurso en pacientes con tumores malignos. De hecho, la radiación se aplica sobre el tumor mismo y no sobre los receptores del dolor o nervios. Sobre todo en casos de metástasis óseas y de infiltraciones de tumores en tejido nervioso, se puede conseguir con esta terapia, bajo circunstancias favorables, una reducción del tumor y con ella un alivio de la presión.

También en casos de artrosis con ataques agudos se aplica a veces, después de haber fracasado todos los demás métodos de terapia; pero sólo en pacientes ancianos. En jóvenes se emplea con reserva debido a las radiaciones y los daños en el organismo que traen consigo.

2.7.2.6. Medidas quirúrgicas.

2.7.2.6.1. Cordotomía:

Bajo anestesia local se introduce percutáneamente una aguja hueca en el canal vertebral bajo control de rayos X y se posiciona en el lugar adecuado. El conducto frontal se coagula por medio de un electrodo.

Puesto que en la médula las vías del dolor y las vías del sentido térmico corren juntas en el conducto frontal, se eliminan las sensaciones de dolor y de temperatura.

La indicación para una cordotomía se establece en casos de padecimientos incurables con dolores insoportables; sin embargo, el dolor puede volver después de meses o incluso años, porque el mecanismo de la transmisión del dolor se vuelve a activar a través de vías secundarias y derivaciones.

2.7.2.6.2. Talamotomía:

Se destruyen crioquirúrgicamente ciertas áreas talámicas mediante la introducción estereotáxica de electrodos. Está indicada en casos de dolores tumorales que proceden de la médula espinal superior, del tronco cerebral o de la base del cráneo.

2.7.2.7. Psicoterapia.

La psicoterapia intenta conseguir el alivio del dolor sin medicación ni remedios físicos, sino por sugestión y convencimiento.

Para este método son idóneos sobre todo los pacientes con dolores crónicos, cuya reacción emocional a su enfermedad corporal es anormal en su intensidad o duración, o los enfermos de cuyos dolores no se pueden encontrar causas orgánicas.

2.7.2.8. Hipnosis.

Aprovechando los fenómenos conocidos del trance (amnesia, sugestión post-hipnótica, desincronización del tiempo, etc.) en consonancia con las necesidades y aptitudes del paciente es posible encontrar caminos para hacer soportables o incluso eliminar los dolores reales o ficticios.³⁷

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó anteriormente, se acepta que el dolor patológico representa un problema de salud pública, asimismo que existen numerosas condiciones quirúrgicas y procedimientos operatorios que desencadenan el dolor y la inflamación, aspectos que justifican plenamente continuar con la búsqueda sistematizada de mejores alternativas farmacoterapéuticas para el control satisfactorio del dolor, la fiebre y la inflamación. Por lo tanto y con fundamento en los antecedentes descritos, en donde se informa de la utilidad del parecoxib como profármaco y la eficacia analgésica del valdecoxib, su metabolito activo; asimismo de la ausencia de estudios que fundamenten la eficacia terapéutica del parecoxib administrado por vía subcutánea, el propósito del presente trabajo, es evaluar la eficacia de la actividad antinociceptiva del parecoxib, administrado por esta vía, en dos modelos de dolor experimental (el inducido por la administración intraperitoneal de fenilquinona en el ratón, y el inducido por la microinyección suprapariosteal de formalina al 2%).

4. JUSTIFICACIÓN.

El dolor y la inflamación son síntomas que con mayor frecuencia enfrenta el profesional de la odontología y la razón principal por la que prescribe medicamentos. Por lo anterior se considera que a pesar de disponer de numerosos fármacos analgésicos, la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan mayor seguridad y eficacia, es una actividad que está plenamente justificada. Un caso lo constituye el estudio de la eficacia analgésica del parecoxib administrada por vía subcutánea, fármaco inhibidor selectivo de la COX-2, lo que parece hacerlo mas seguro que los inhibidores de la COX-1 y del cual no hay precedente de su uso por vía subcutánea.

5. HIPÓTESIS.

H₁: El parecoxib administrado por vía subcutánea en el ratón, inducirá un efecto analgésico en el modelo de dolor experimental y dicho efecto será dosis dependiente.

H₂: Si el parecoxib, además de su metabolito valdecoxib, por si solo tiene efecto antinociceptivo, se espera que dicho efecto se manifieste desde los primeros minutos después de la administración subcutánea del parecoxib.

H₃: Si el parecoxib administrado por vía subcutánea mostró efecto analgésico en el modelo de dolor experimental en el ratón, dicho efecto también se obtendrá en un modelo de dolor experimental dental en la rata.

6. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la eficacia del efecto antinociceptivo del parecoxib administrado por vía subcutánea en dos modelos de dolor experimental en roedores.

7. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Establecer, mediante una curva dosis-respuesta, la dosis óptima del efecto antinociceptivo del parecoxib, en un modelo de dolor específico para los AINE's.
2. Estudiar el curso temporal del efecto antinociceptivo para establecer el tiempo de efecto máximo.
3. Evaluar la eficacia antinociceptiva del parecoxib administrado por vía subcutánea en un modelo experimental de dolor dental inducido por la aplicación de formalina al 2% por vía suprapariosteal en los incisivos centrales.

8. MATERIAL Y METODOS.

8.1. Material biológico.

Para el presente estudio se utilizaron cien ratones macho de la cepa CFW, obtenidos del bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM, de 15 a 18 g de peso corporal, mantenidos en iguales condiciones ambientales de iluminación (ciclo luz-oscuridad 12x12), de temperatura (21 ± 2 °C), de humedad relativa (65%) y con libre acceso al agua y al alimento (Purina Chow).

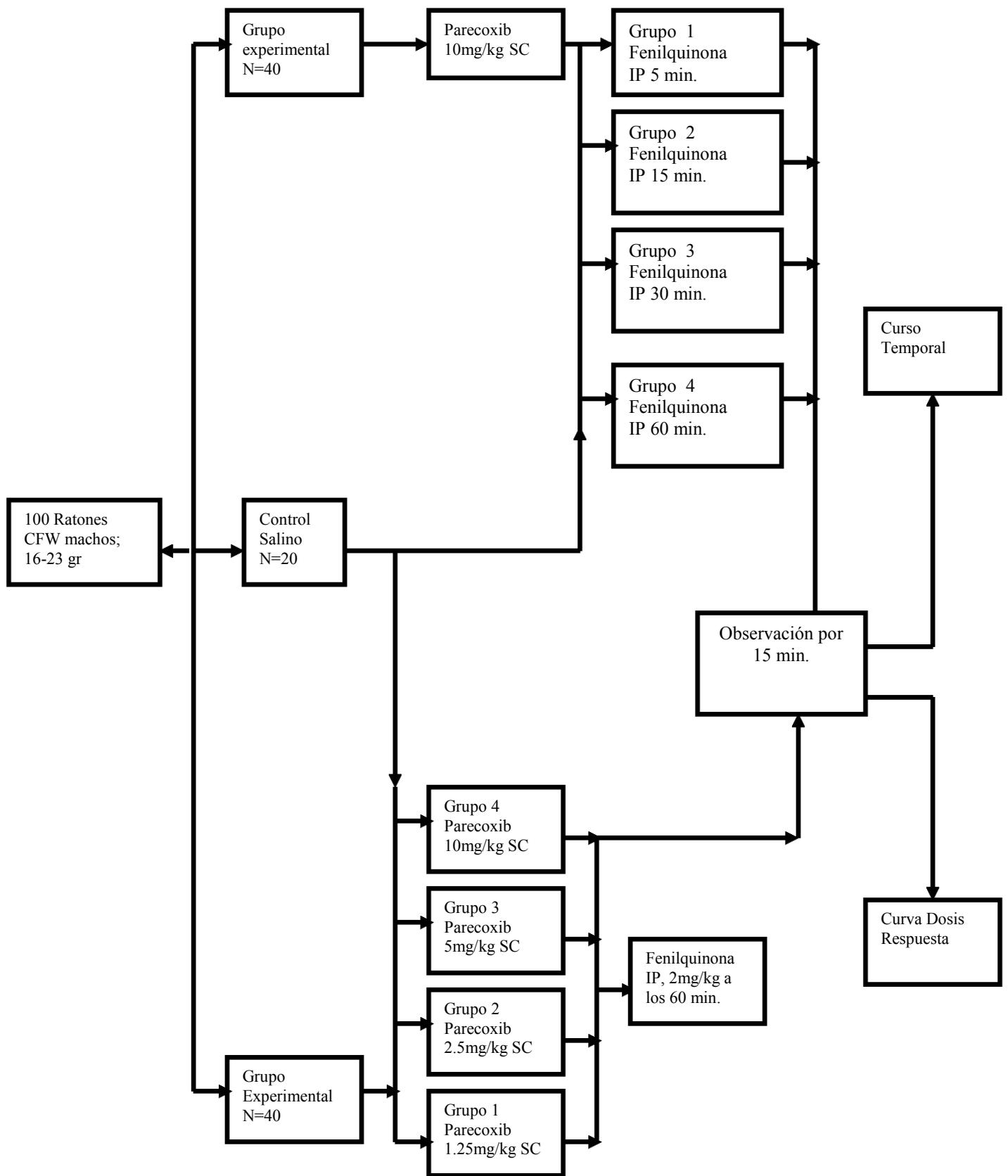
También se utilizó un lote de 60 ratas macho de la cepa Wistar, de 250 a 300 g y mantenidas en las mismas condiciones ambientales en cuanto a iluminación, temperatura, humedad y con acceso libre al agua y al alimento. En todos los casos los estudios fueron realizados siguiendo las recomendaciones y los lineamientos contemplados en las normas nacionales e internacionales sobre el uso de animales de laboratorio.^{89,90}

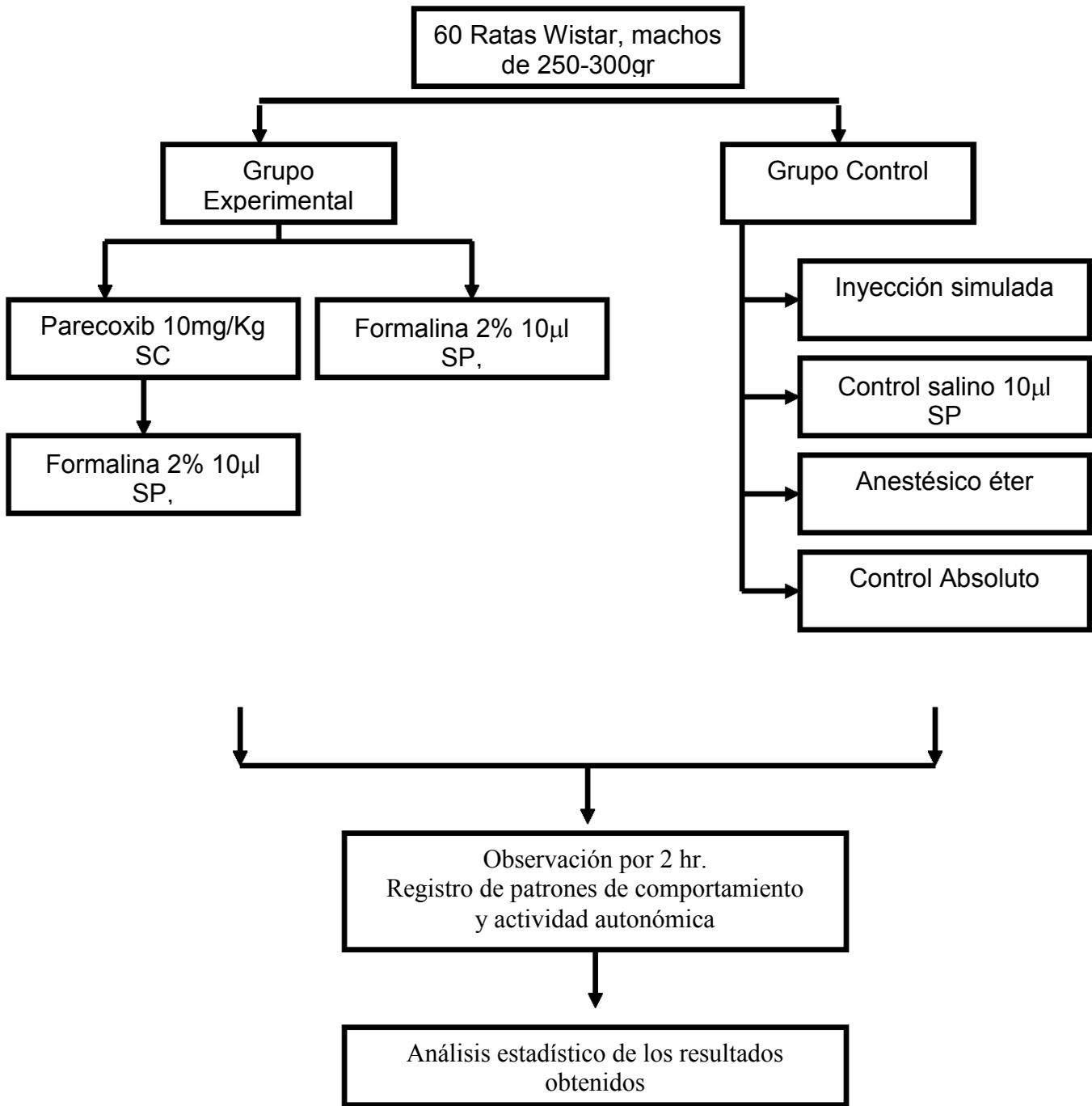
8.2. Fármacos, reactivos y equipo de laboratorio.

Se dispone en cantidad y calidad suficiente de los fármacos necesarios para el desarrollo del estudio (parecoxib, fenilquinona, formalina, solución salina), jeringas, cámaras de cristal para observación, cronómetros, bioterio equipado, balanza analítica y digital, contadores de eventos, cristalería de laboratorio, papelería, servicio de fotocopiado, equipo de cómputo y servicios de hemeroteca.

8.3. Diseño experimental

Resumen del Diseño Experimental





El desarrollo del presente trabajo comprende tres fases:

8.3.1. Determinación de la curva-dosis respuesta al efecto antinociceptivo del parecoxib.

Un lote de 50 ratones fue dividido aleatoriamente en cinco grupos de diez ratones cada uno. En cuatro grupos experimentales de diez ratones cada uno, se realizó la curva dosis-respuesta al efecto antinociceptivo del parecoxib a cuatro niveles de dosis espaciadas logarítmicamente (1.25, 2.5, 5.0 y 10 mg/kg. vía sc); el quinto grupo corresponde al grupo control y sólo recibió el vehículo del parecoxib (solución salina al 0.9%, por la misma vía). En todos los casos, 60 minutos después del parecoxib o del vehículo se administró por vía intraperitoneal 2 mg/kg de fenilquinona como estímulo nociceptivo, se colocaron individualmente en un cilindro de vidrio de 25 cm. de diámetro y se anotó el número de respuestas constrictoras abdominales (RCA) presentadas durante 15 minutos. La RCA se caracteriza por que hay una extensión del tren posterior y de las extremidades posteriores en respuesta al estímulo doloroso,⁹¹ así como una serie de manifestaciones musculoesqueléticas, autonómicas y conductuales; Esta respuesta nociceptiva puede ser inducida con diversos compuestos como describimos anteriormente.

8.3.2. Determinación del curso temporal del efecto analgésico del parecoxib.

En la segunda serie de experimento se ocuparon 50 ratones de la cepa CFW, machos, divididos aleatoriamente en cuatro grupos experimentales de diez ratones cada uno y un grupo control que solamente recibió solución salina. A

los animales de los distintos grupos experimentales se les inyectó el parecoxib, por vía subcutánea, a la dosis óptima (10 mg/kg.) establecida en la primera serie de estudios. Cinco, quince, treinta y sesenta minutos posteriores a la administración del parecoxib, todas las manipulaciones experimentales recibieron la fenilquinona (2mg/kg.), por vía intraperitoneal y se anotó las RCA en las mismas condiciones descritas anteriormente. (Fig. 9)



Fig. 9. Respuesta Constrictora Abdominal (Writhing) inducida por la administración intraperitoneal, en roedores, de fenilquinona 2mg/kg. Puede observarse claramente la extensión del tren posterior y arqueo del lomo

8.3.3. Evaluación del efecto analgésico del parecoxib en un modelo experimental de dolor dental en la rata.

En la tercera fase se ocuparon 60 ratas Wistar machos de 250 a 300g de peso mantenidos en idénticas condiciones ambientales a las descritas anteriormente en cuanto a iluminación, temperatura y humedad así como con libre acceso al agua y al alimento.

Los animales se dividieron aleatoriamente en seis grupos de 10 animales cada uno y cada grupo fue sometido a una condición experimental diferente, acorde a lo que se resume en el diseño experimental:

Grupo I. Se le administró formalina al 2%, 10 μ l por vía supraperióstica entre los dos incisivos superiores (Form). (Fig. 10).⁹²

Grupo II. Se le administró parecoxib 10 mg/kg por vía subcutánea y 60 min después recibieron formalina al 2%, 10 μ l por la vía supraperióstica (Par+Form).

Grupo III. Se le administró solamente el vehículo de la formalina (10 μ l de solución salina al 0.9%) por la vía supraperióstica (s.s.).

Grupo IV. Sólo se sometieron a la anestesia con éter (exposición en una cámara saturada del anestésico, durante 2 min.) (Anest).

Grupo V. Sólo se simuló la inyección supraperióstica (sham).

Grupo VI. Control absoluto (no se sometió a ninguna manipulación) (C. Abs).

En todos los casos los animales se observaron durante 120 min y se registraron una serie de conductas estandarizadas (movimientos masticatorios, acicalamientos y sacudidas), así como variables autonómicas (sialorrea, piloerección, bolos fecales, diarrea), como criterios de respuesta a la aplicación de los diferentes estímulos.



Fig. 10. Aplicación suprapariosteal

8.3.4. Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a las pruebas estadísticas U de ManWitney para la primera y segunda etapa del trabajo; y las pruebas Anova y contrastes múltiples de Scheffé y Dunnett, así como Chi² para la tercera parte. En todos los casos los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos

1. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en el presente estudio señalan que bajo las condiciones experimentales empleadas es posible inducir el síndrome doloroso con la administración intraperitoneal de la fenilquinona en el ratón, como ha sido reportado por otros autores.^{26,27,28,29,30,31,32,33,35}

Es importante señalar que sólo se consideró como criterio de respuesta dolorosa a la aplicación del estímulo nociceptivo, cuando el animal muestra estrictamente la respuesta RCA completa, (Fig. 9) por lo que en la primera serie de estudios nos avocamos al entrenamiento, la estandarización y validación de los modelos experimentales. La caracterización cuantitativa de este fenómeno permitió utilizarlo para estudiar las propiedades analgésicas del parecoxib administrado por vía subcutánea, fármaco del grupo de los AINE's de nueva generación que específicamente inhibe la COX-2.

En la Figura 11 se muestra la curva dosis respuesta al efecto antinociceptivo del parecoxib, se observa que el efecto analgésico fue claramente dependiente de la dosis del inhibidor de la COX-2, indicada por el menor número de RCA a medida que se incrementó la dosis; asimismo se puede señalar que hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) a las dosis de 2.5, 5.0 y 10 mg/kg., respecto al grupo control. Los resultados de esta serie de experimentos permitieron establecer la dosis óptima del parecoxib (10 mg/kg., sc) para realizar el estudio del curso temporal del efecto antinociceptivo en este modelo experimental sensible a los AINE's.

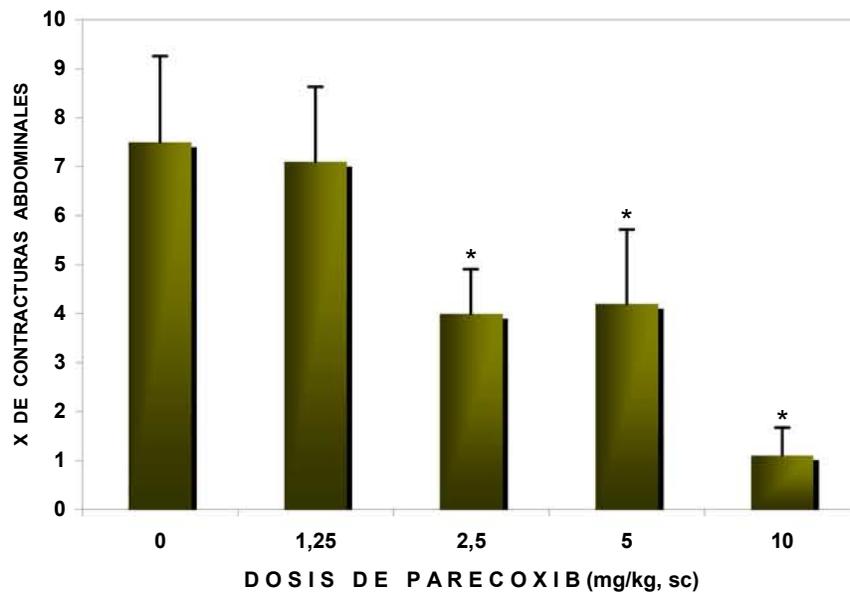


Fig 11 Curva Dosis-Respuesta al efecto antinociceptivo del parecoxib en el ratón. Se empleo como agente nociceptivo la fenilquinona (2 mg/kg,ip). Los resultados se expresan como el promedio de contracturas abdominales presentadas durante 15 min.

N = 10 por dosis. * = $p < 0.05$ prueba U de ManWitney

En la Figura 12, se muestran los resultados del curso temporal del efecto analgésico del parecoxib, se aprecia que el efecto antinociceptivo del inhibidor de la COX-2 se manifiesta desde los primeros cinco minutos, efecto analgésico que se mantiene hasta los sesenta minutos que comprendió el estudio. En todos los tiempos explorados (5, 15,30 y 60 min.) el numero de RCA mostradas por los grupos de ratones que recibieron el parecoxib, fueron significativamente menores respecto al numero de RCA que mostraron los animales del grupo control ($p < 0.05$).

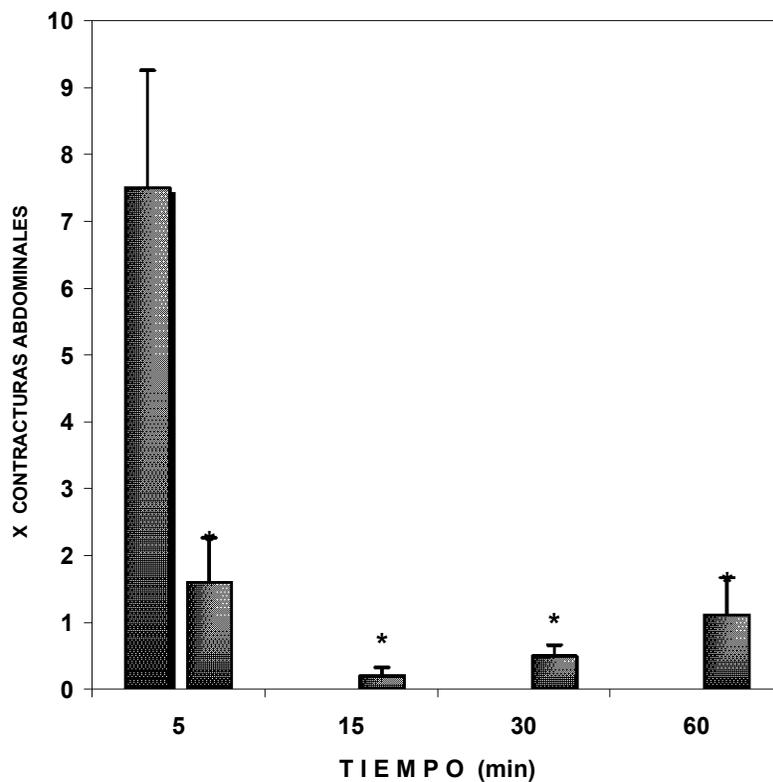


Fig 12 Efecto antinociceptivo del parecoxib (10 mg/kg, sc) administrado 5, 15, 30 y 60 min antes de la fenilquinona (2 mg/kg, ip), N = 10 ratones por tiempo.
* = $p < 0.05$ prueba U de ManWitney

En la tercera fase del experimento y en relación a los resultados obtenidos por la aplicación suprapariósica de la formalina al 2% como estímulo nociceptivo (Fig. 10), se dividió a la población en seis grupos para evitar sesgos; puesto que cabía la posibilidad que cada manipulación experimental realizada para la aplicación suprapariósica de la formalina, fuera en si misma un estímulo nociceptivo. Se tomó como respuesta antinociceptiva la cuantificación de la alteración de una serie de manifestaciones conductuales (sacudidas de cabeza, movimientos masticatorios y acicalamientos), autonómicas (defecación, diarrea, sialorrea, piloerección) y somáticas (vocalización, hipomotilidad). Esta serie de manifestaciones se reduce significativamente

($p < 0.05$) en el grupo de animales que recibieron el parecoxib y 60 min. después la formalina (Fig. 13, 15-17), de hecho la frecuencia e intensidad de las respuestas fue equivalente a las observadas en el grupo control absoluto.

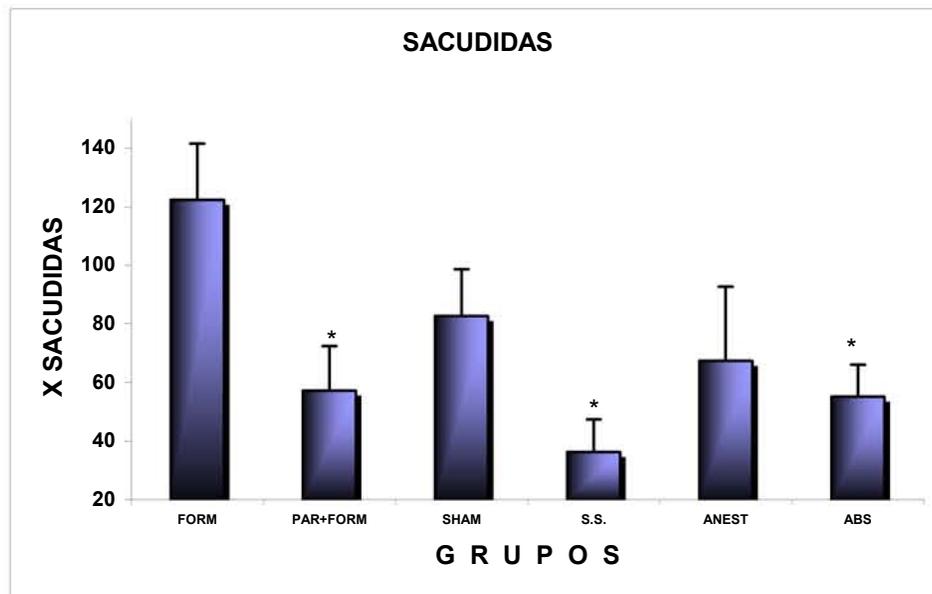


Fig 13 Influencia del tratamiento con parecoxib (10mg/kg, SC) sobre el efecto nociceptivo inducido por la administración supraperióstica de formalina al 2%. Se muestra también la respuesta conductual a otras manipulaciones experimentales. Los resultados se expresan como el promedio de sacudidas presentadas en 2 hr. N=10 ratas por grupo. * = $p < 0.05$ prueba de Anova y contrastes múltiples de Scheffé y Dunett, así como χ^2

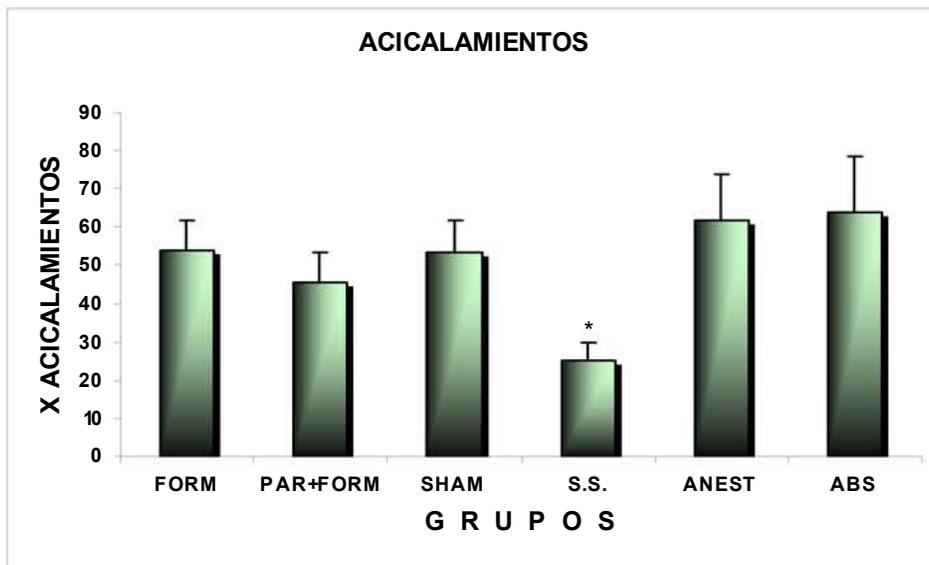


Fig 14 Influencia del tratamiento con parecoxib (10mg/kg, SC) sobre el efecto nociceptivo inducido por la administración supraperióstica de formalina al 2%. Se muestra también la respuesta conductual a otras manipulaciones experimentales. Los resultados se expresan como el promedio de acicalamientos presentados en 2 hr. N=10 ratas por grupo. * = $p < 0.05$ prueba de Anova y contrastes múltiples de Scheffé y Dunnett, así como χ^2

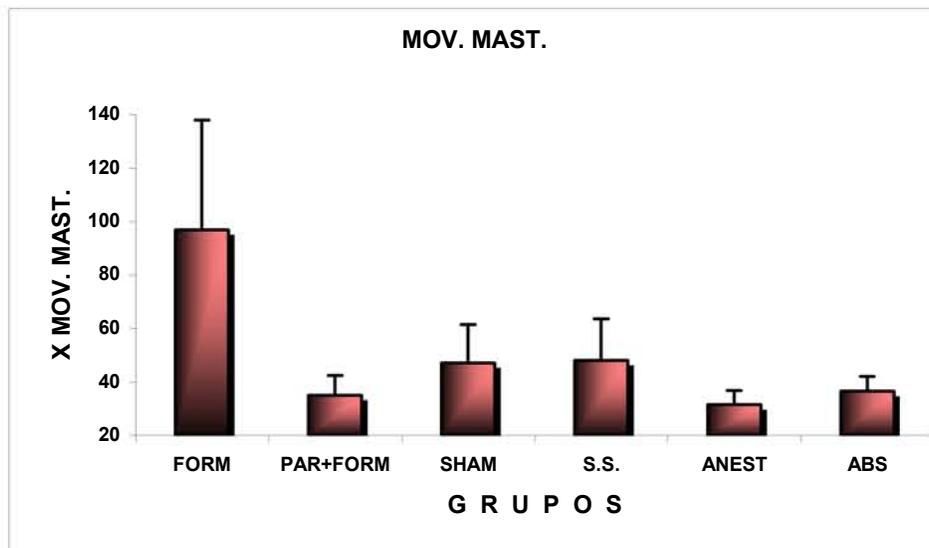


Fig 15 Influencia del tratamiento con parecoxib (10mg/kg, SC) sobre el efecto nociceptivo inducido por la administración supraperióstica de formalina al 2%. Se muestra también la respuesta conductual a otras manipulaciones experimentales. Los resultados se expresan como el promedio de movimientos masticatorios presentados en 2 hr. N=10 ratas por grupo.

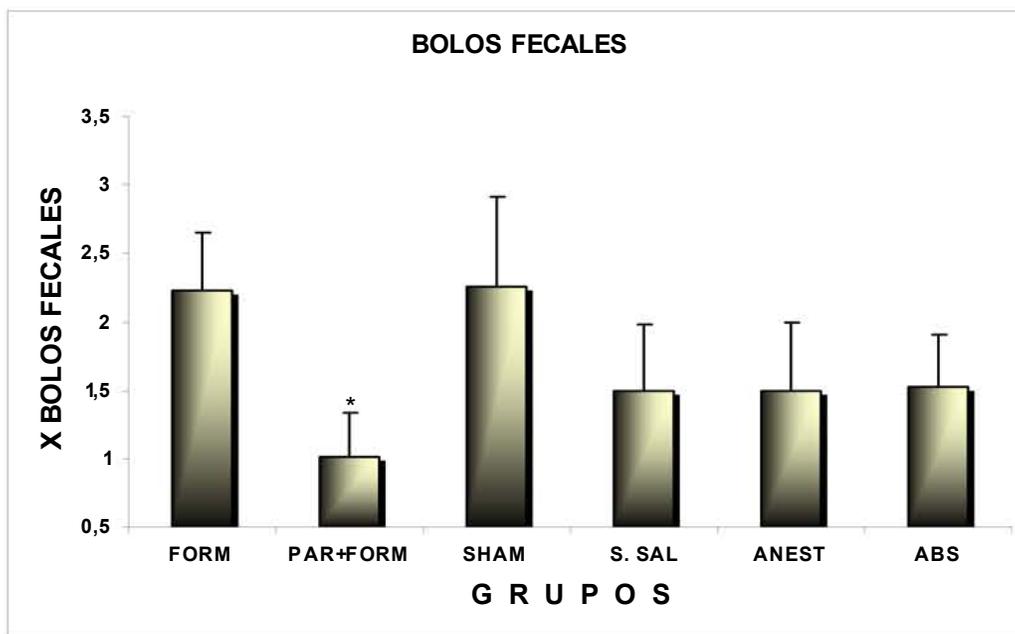


Fig 16 Influencia del tratamiento con parecoxib (10mg/kg, SC) sobre el efecto nociceptivo inducido por la administración supraparietística de formalina al 2%. Se muestra también la respuesta conductual a otras manipulaciones experimentales. Los resultados se expresan como el promedio de bolos fecales presentados en 2 hr. N=10 ratas por grupo. * = $p < 0.05$ prueba de Anova y contrastes múltiples de Scheffé y Dunnett, así como χ^2

Es importante señalar que la conducta de acicalamiento no mostró diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los diferentes grupos experimentales, lo que indica que esta conducta que normalmente se presenta en roedores no es un indicador cualitativo ni cuantitativo de respuesta al estímulo nociceptivo inducido por la formalina (Fig. 14).

La frecuencia de manifestaciones autonómicas (piloerección, sialorrea, diarrea) y somáticas (vocalización e hipomotilidad) fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en el grupo que recibió solo la formalina (Fig. 17), respecto al grupo que recibió el parecoxib y la formalina; asimismo no hubo diferencia significativa entre el grupo que recibió la formalina y el parecoxib ($p > 0.05$) respecto al grupo control absoluto. El grupo de animales "Sham", el que recibió solamente solución salina o el que se sometió a la anestesia (éter) mostraron

una menor frecuencia de respuestas motoras, somáticas y autonómicas respecto al grupo que recibió la formalina al 2%.

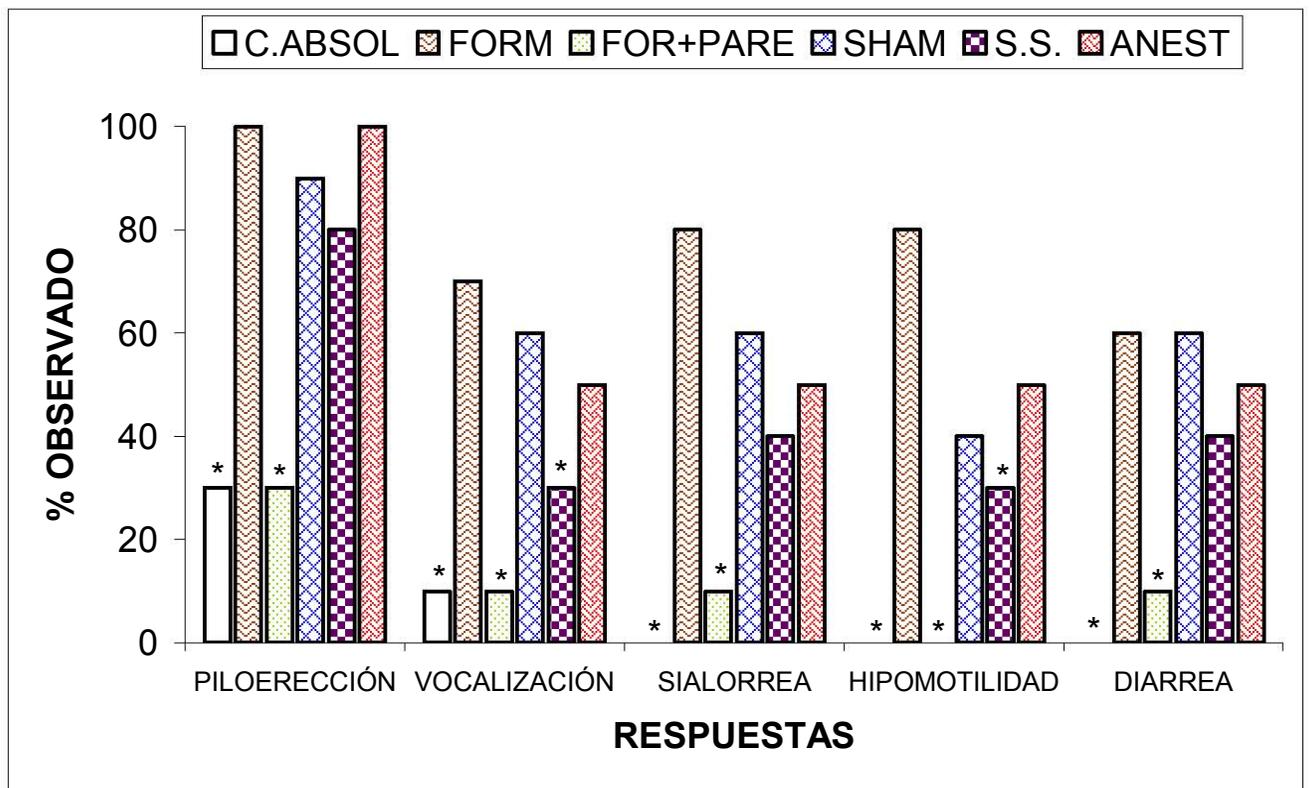


Fig 17 Influencia del tratamiento con parecoxib (10mg/kg, SC) sobre el efecto nociceptivo inducido por la administración supraperióstica de formalina al 2%.

Se muestra también la respuesta a diversos estímulos. Los resultados se expresan como el porcentaje de la actividad autonómica y somática presentada bajo las diferentes condiciones experimentales, durante 2 hr. N=10 ratas por grupo. * = $p < 0.05$ prueba de Anova y contrastes múltiples de Scheffé y Dunett,

10. DISCUSIÓN

El resultado más importante derivado de este trabajo es que el parecoxib administrado por vía subcutánea resultó ser un fármaco eficaz en el tratamiento del dolor inducido experimentalmente en dos especies de roedores

Dentro de los resultados relacionados con la serie de manifestaciones musculoesqueléticas, autonómicas y conductuales (somáticas) de dolor que presenta el ratón en respuesta a la aplicación del estímulo nociceptivo químico comprende: extensión del tren posterior, arqueo del lomo, relajación de esfínteres con micción y defecación y puede presentar o no vocalización, en su conjunto a este síndrome doloroso se le denomina Respuesta Constrictora Abdominal (RCA), otros autores utilizan el termino "writhing" para referirse a este tipo de respuesta en tanto que algunos la describen como contorsión abdominal. Esta respuesta nociceptiva se induce, como ya se había señalado, además de la inyección intraperitoneal de fenilquinona, con diversos compuestos como la administración de acetilcolina, de ácido araquidónico, de serotonina, de oxitocina, de ácido acético o de una quinona sesquiterpénica conocida como perezona, esta serie de sustancias difieren en la potencia y en la duración para inducir el síndrome doloroso abdominal, no obstante todos estos compuestos han sido de utilidad para inducir el dolor y para el cernimiento de nuevos fármacos con propiedades analgésicas y para la evaluación de la eficacia analgésica bajo diferentes condiciones experimentales de fármacos ya conocidos.

En relación a los resultados de la influencia de la administración del parecoxib sobre el efecto antinociceptivo en los dos modelos experimentales de dolor en roedores, el inducido por la aplicación intraperitoneal de fenilquinona 10mg/kg y

el inducido por la aplicación de formalina al 2%, 10µl por vía supraparietal entre los dos incisivos centrales superiores, modelos que han mostrado ser sensibles a los AINE's. Asimismo los datos también indican que el parecoxib es un compuesto que tiene por sí solo propiedades analgésicas (Fig 12), lo que indica que no requiere de ser bioactivado a nivel hepático, si bien el metabolito valdecoxib también posee el efecto analgésico, como ha sido ampliamente confirmado por varios autores^{62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74} de hecho ya existe en el mercado farmacéutico una presentación comercial del valdecoxib, cuyo uso clínico ha confirmado sus propiedades analgésicas en diferentes modalidades de dolor. El hecho que sustenta esta propuesta radica en el hallazgo de la eficacia analgésica del parecoxib administrado por vía subcutánea así como el que el efecto analgésico se logra desde los primeros cinco minutos después de su administración por dicha vía, aspecto particularmente importante ya que en ese corto tiempo y por vía subcutánea cuya absorción no es tributaria del sistema portahepático por lo que los medicamentos administrados por esta vía no pasan inicialmente por el hígado, difícilmente se logra la conversión metabólica de parecoxib a valdecoxib. No obstante, es posible que el efecto antinociceptivo que se observa a los 30-60 min represente la suma del efecto analgésico del parecoxib y de su metabolito activo, el valdecoxib, sin embargo para confirmar esta posibilidad es necesario determinar en términos cuantitativos la cinética de conversión metabólica del parecoxib al valdecoxib, estudios que confirmarían esa posibilidad.

Por otra parte, como ya se había señalado, la limitación, en cierta medida, para realizar los estudios del dolor y de la analgesia en el humano, ha dado lugar al desarrollo de diversos modelos animales que reproduzcan a nivel

preclínico^{26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,91,92} con la mayor aproximación el dolor patológico que ocurre a nivel clínico; en este contexto un modelo experimental puede ser conceptualizado como una preparación experimental desarrollada en una especie biológica para estudiar el o los fenómenos que ocurren en otra especie.

De esta manera, por definición, cualquier modelo no es igual al proceso u objeto modelado; sin embargo siempre el modelo experimental se someterá a su validación en cuanto a su confiabilidad, sensibilidad y reproducibilidad para que éste sea de utilidad, en este caso, para la evaluación de las propiedades analgésicas de numerosos grupos de fármacos.

Para la implementación de los modelos experimentales contemplados en este trabajo se recurrió a modelos experimentales de fácil reproducción y que han sido plenamente validados para su empleo a nivel internacional.^{91,92} En general, se considera que un fármaco tiene propiedades analgésicas cuando, en dosis no tóxicas, suprime la respuesta conductual, eleva el umbral o el tiempo de reacción al estímulo nociceptivo. Asimismo es importante señalar que para la implementación de los modelos de dolor se requirió el adiestramiento técnico y metodológico a través de dos evaluadores que de manera independiente, llegaron a los mismos resultados tanto cualitativos como cuantitativos, lo que permitió determinar la reproducibilidad y confiabilidad de los estudios.

Es importante señalar que los modelos de dolor experimental utilizados en el presente estudio reproducen la modalidad del dolor agudo, sensación dolorosa que difiere sustancialmente del dolor crónico, lo que es necesario destacar ya que en la actualidad el tratamiento de dolor crónico constituye uno de los

mayores retos terapéuticos. Por lo anterior, es de interés como perspectiva de estudios someter a la evaluación de eficacia analgésica al parecoxib en modelos de dolor crónico, ya que las diversas aproximaciones farmacoterapéuticas para el manejo de este tipo de padecimiento han resultado, en ocasiones, poco eficaces, en virtud de la complejidad de los diferentes sistemas algésicos y antialgésicos que participan en el dolor crónico; en este contexto, se sabe de la participación de los aminoácidos excitatorios en los procesos nociceptivos crónicos.

En relación a los coxibs, novedoso grupo de fármacos inhibidores selectivos de COX-2, objeto de estudio del presente trabajo, un aspecto importante que hay que destacar es el problema que representa la automedicación para el control del dolor en diversas patologías en que se presenta este síntoma, conducta autoprescriptiva que frecuentemente puede ser irracional, innecesaria e incluso muy riesgosa ya que habitualmente es el resultado de un consejo familiar, recomendación de una amistad o lo que es común en nuestro medio, por indicación no autorizada profesional ni legalmente por la persona que expende los medicamentos en una farmacia, personal que carece de autoridad académica, profesional y legal para emitir o sugerir el uso de medicamentos como los analgésicos, que en el menor de los casos pueden carecer de eficacia terapéutica y en el peor de los casos, su indicación inapropiada puede conducir a serios problemas de salud e incluso inducir enfermedad medicamentosa, intoxicación o reacciones adversas delicadas o peligrosas.

Otro factor importante que contribuye a la automedicación o propicia el uso, mal uso y abuso de medicamentos, no solo de analgésicos, sino también de otros grupos de medicamentos como los antibióticos, los antigripales, los

vitamínicos etc, lo constituyen los medios de información masiva que a través de los departamentos de mercadotecnia de la industria farmacéutica promueven mediante mensajes comerciales subliminales o explícitos el uso de analgésicos tanto con propósitos curativos como preventivos del malestar doloroso.

Es conveniente mencionar también que el uso apropiado, razonado y prudente de los analgésicos o los adyuvantes, han representado una alternativa de suma utilidad tanto para el médico como para el paciente que sufre, lo anterior hace necesario que el estudiante de las ciencias biomédicas en formación y los médicos en ejercicio se mantengan bien informados sobre los avances técnicos y científicos de los mecanismos subyacentes que dan origen al dolor de diversa etiología, lo que conducirá a un diagnóstico mas acertado de su naturaleza y por lo tanto una mejor elección del medicamento analgésico apropiado (más eficaz, más seguro y más barato) que le permita anticipar, en cierta medida, la eficacia terapéutica así como las eventuales reacciones adversas e incluso establecer el pronóstico de la enfermedad que está desencadenando el dolor.

Es deseable también que el prescriptor (estudiante, médico etc) asuma una actitud crítica sobre las novedades terapéuticas realizando un análisis objetivo sobre las propiedades o ventajas reales en cuanto a seguridad y eficacia respecto a los medicamentos analgésicos tradicionales, que el juicio crítico, el análisis cuidadoso de la evidencia científico le permita tomar las decisiones más fundamentadas en cuanto a la elección del/los fármacos analgésicos y, que en estas circunstancias la práctica formal de la farmacovigilancia de sustento o no a la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos del grupo de los AINE's

Dentro de las armas de persuasión que a menudo ocupan los visitantes médicos, la bibliografía científica de dudosa calidad es la principal, después, diversos presentes, como muestras gratuitas de medicamentos, invitaciones a congresos (muchos profesionistas dentro del ámbito médico actualizan conocimientos gracias a la industria), pagos por intervenir en conferencias, en ensayos clínicos (que podrían ser sumamente provechosos si se ajustaran de acuerdo a BPC) etc. La realidad es que muchos médicos no ven problemas éticos en esta actividad y la asumen como parte de su trabajo.

Se debe reflexionar también sobre la fácil y libre disponibilidad de numerosos medicamentos, particularmente de los AINE's (productos OTC o de venta libre), hecho que incuestionablemente promueve la automedicación. Ante esta casi inevitable práctica, además de hacer recomendaciones o propuestas para la regulación, control y venta de los analgésicos, como acciones paralelas y complementarias, a nuestro juicio se debe favorecer una educación más formativa que informativa, basada estrictamente en la evidencia científica para que el futuro profesionista sea capaz de seleccionar el medicamento más apropiado para un paciente en particular en una situación específica, siempre considerando el binomio riesgo-beneficio.

Por otro lado, ya habíamos señalado que el desarrollo de fármacos más selectivos para inhibir la COX-2, ofrece aparentemente alternativas terapéuticas ventajosas en relación a los AINE's convencionales que inhiben, algunos tanto a la COX-1 como a la COX-2 y otros preferentemente a la COX-1.

Relacionado con lo anterior, se debe reconocer la importancia que tiene el disponer de fármacos más selectivos y específicos, sin embargo, se acepta que

se debe asumir una actitud muy cauta sobre el uso de los nuevos fármacos que si bien ya han sido sometidos rigurosamente a la investigación tanto de farmacología preclínica como a las diferentes fases (Fase I, II y III) de la farmacología clínica, es claro que la experiencia clínica en cuanto a la seguridad y a la eficacia, continúa siendo en cierta medida, limitada; un hecho tangible de lo anterior quedó de manifiesto con el rofecoxib, fármaco novedoso, eficaz inhibidor selectivo de la COX-2, el cual se introdujo en el mercado estadounidense en 1999, que tuvo un impacto económico por concepto de venta de varios millones de dólares atribuidos a sus “aparentes” beneficios en relación a otros AINE’s prototipos, el uso masivo de este fármaco dio lugar al descubrimiento aislado de eventos adversos peligrosos que llamaron la atención, lo que propicio el diseño de estudios formales para dar seguimiento de la eficacia y de la seguridad del rofecoxib bajo condiciones de administración crónica controlada y farmacovigilada.

Diversos artículos refieren sesgos en estudios clínicos cuyos resultados fueron utilizado para lograr la aprobación del rofecoxib, minimizando los riesgos cardiovasculares y obviando el hecho de que en tratamientos prolongados la cantidad de úlceras producidas era igual a las obtenidas con otros AINE’s,^{93,94,95} también refieren hemorragias intestinales y muertes potencialmente relacionadas con el uso de coxibs [un menor índice de lesiones gastrointestinales es estrictamente real en estudios a corto y mediano plazo (3-6 meses), sin embargo a largo plazo hay un incremento de éstas].

Asimismo, determinan resultados contrarios a los intereses de la farmacéutica MSD, argumentando que muchos de los pacientes incluidos en estudios

iniciales tomaban ácido acetilsalicílico (protector cardiovascular) y no se utilizó este criterio de valoración para extraer las conclusiones.⁹⁵

En 2003 se produce una alerta (106 de la OMS) acerca de los fármacos valdecoxib y parecoxib, donde se reportan severas reacciones cutáneas y de hipersensibilidad como el Síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa, anafilaxia y angioedema. Se pide a la farmacéutica incluir información en el producto que se contraindica en personas con historia de hipersensibilidad a sulfonamidas.

Un trabajo de investigación de la farmacéutica pretendía evaluar si el fármaco podía prevenir pólipos recurrentes en el colon, mostró que aquellos que consumían rofecoxib, duplicaron el riesgo de sufrir un problema cardiovascular, el riesgo apareció después de 18 meses, tiempo en que se suspendió el estudio.^{96,97}

Toda esta información hace que la farmacéutica MSD retire del mercado su producto vioxx® (rofecoxib) en septiembre de 2003

Dentro de la investigación farmacológica, gran parte de los ensayos para conocer el perfil de eficacia y seguridad de los fármacos se financia por los laboratorios que los producen. La probabilidad de obtener resultados favorables para el producto es superior cuando el promotor es una farmacéutica. Asimismo su control sobre la actividad investigadora es casi absoluto: diseñan los protocolos de los estudios, son las únicas con libre acceso a la base de datos de la investigación, analizan los resultados, escriben el artículo con las conclusiones e, incluso, si no son favorables, se reservan el derecho a no publicarlas.

El ejemplo de rofecoxib y celecoxib pone de manifiesto la situación de dominio de las compañías farmacéuticas en la evaluación de los medicamentos y la desproporción entre sus medios y los de las fuentes independientes para difundir sus mensajes; esto responde a intereses comerciales obvios de los laboratorios para ganar tiempo y conseguir una parte del mercado. La publicación de los resultados negativos para un fármaco que se presenta como innovador no habría permitido las ganancias económicas millonarias que se han hecho con estos medicamentos.

Por otro lado, los intereses comerciales que conducen a manipular los resultados científicos desatendiendo la salud de los pacientes, disminuye la confianza en la calidad científica de los datos publicados. Las graves transgresiones éticas en el diseño, análisis y publicación de estas investigaciones, obligan a replantear las medidas de vigilancia en el seguimiento de nuevos fármacos.

Pese a toda la información presentada hasta el momento, donde es de destacar el valor de la farmacovigilancia en un producto, es nuestra opinión que se podrían aprovechar los beneficios de este grupo de fármacos por corto plazo y aplicado en personas sin riesgos potenciales (como es el caso de numerosos pacientes en Odontología), sin hacer presentes los efectos adversos más graves, haciendo una selección cuidadosa de los pacientes candidatos a recibir estos AINEs. Los pacientes de mayor riesgo son los ancianos, los niños y las personas con antecedentes de gastropatía. También son pacientes de alto riesgo aquellos con antecedentes cardiovasculares, cerebrovasculares, hematológicos, hepáticos o con historia de reacciones alérgicas.

11. Conclusiones

- Concluimos que el parecoxib demostró tener propiedades antinociceptivas independientemente de su conversión a su metabolito activo valdecoxib; y este fenómeno resultó ser dependiente de la dosis.
- El presente trabajo, además de contribuir a la demostración de la eficacia como analgésico por la administración del parecoxib por vía subcutánea en dos modelos de dolor experimental en roedores, alternativa terapéutica que no está reportada en la literatura para este novedoso medicamento; aporta, además la implementación, caracterización y validación de un modelo de dolor experimental dental en la rata, que lo hace potencialmente útil para predecir a nivel preclínico la eficacia analgésica en el dolor odontológico que ocurre a nivel clínico y que es útil además para el cernimiento específico de nuevos fármacos.
- Finalmente la completa caracterización desde el punto de vista neurofisiológico y neuroquímico del dolor dental inducido por la formalina al 2%, ofrece la posibilidad de disponer de un modelo alternativo de dolor neuropático para la evaluación de medicamentos en esta modalidad de sensación dolorosa que representa un reto al manejo terapéutico en la actualidad.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Lujan M, López M, Guajardo R, et al. Importancia del dolor en medicina. *El dolor*; 2002:1-9.
2. Leff P., López E, Juárez M, et al. Fisiología del dolor. *El dolor*. 3;2002:1-9.
3. Declaración de Bogotá. Foro latinoamericano sobre el dolor. Federación latinoamericana de asociaciones para el estudio del dolor. Mayo 22 de 2003.
4. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res*. 1994 Dec;3 Suppl 1:S69-76.
5. Ganong WF. Fisiología médica. 15a edición, México Ed. Manual Moderno. 1996
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;21:353-367
7. Kandel Erick R, Schwartz James M, Jessell Thomas M. Principles of Neural Science. 3ª ed. Elsevier SC, 1991, New York., pp 1135.
8. Gebhart GF, Toleikis JR. An evaluation of stimulation produced analgesia in the cat. *Exp Neurol*. 1978;62:570-579
9. Melzack R, Melinkoff DF. Analgesia produced by brain stimulation: evidence of a prolonged onset period. *Exp Neurol* 1974;43:369-374
10. Kinigge KM, Joseph SA. Anatomy of the opioid-systems of the brain. *Can. J. Neurol. Sci.*1984;11:14-23
11. Okeson,JP. Dolor Orofacial según Bell. Quinta ed.. Barcelona, Ed Quintessence 1999. pp 28-29
12. Tresguerres JAF. Fisiología humana.. 1ª Ed. España: Interamericana Mc Graw- Hill. 1992, pp 63-86.

13. Declaración de Bogotá. Foro latinoamericano sobre el dolor. Federación latinoamericana de asociaciones para el estudio del dolor. Mayo 22 de 2003.
14. Wall PD, et al. Textbook of pain, 3ª ed. Churchill Livingstone. England 1994, pp 45-56, 243-257, 362-365
15. Isselbacher KJ, et al. Principios De Medicina Interna De Harrison. 13ª ed. España: Interamericana McGraw-Hill. 1994, pp57-63
16. Barr Murray L, et al. El sistema nervioso humano. 4a ed México Ed Harla 1986, pp76
17. Bodnar RJ, Hadjimarkou MM. Endogenous opiates and behavior: 2001. Peptides 23;2002:2307-2365
18. Granados SV, Flores MF, Castañeda HG, López MF. Evidence for the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. Europ J Pharmacol 1995; 277:281-284.
19. López MF, Castañeda HG, Flores MF, Granados SV. Effect of caffeine coadministration and of nitric oxide synthesis inhibition on the antinociceptive action of ketorolac. Europ J Pharmacol 1996;308(3):275.
20. Robbins. Patología Estructural y Funcional 3a ed México: Interamericana
21. Katzung B. Farmacología básica y clínica. 6ª ed. México: El Manual Moderno, 1996.
22. Osiri M, More Land LW. Specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a new choice of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. Arthritis Care And Research 1999; 12(5): 351-359.

23. Ehrich EW . et al. Effect Of Specific COX-2 Inhibition In Osteoarthritis Of Knee: A 6 Week Double Blind, Placebo Controlled Pilot Study Of Rofecoxib. *J Rheumatol* 1999;26:2438-47
24. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* . 1999;.353: 307-314
25. Chakraborty I, Das SK, Wang, et al. Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol* 1996; 16:107-122.
26. Dewey WL, Harris LS. Antinociceptive activity of the narcotic antagonist analgesics and antagonistic activity of narcotic analgesics in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;179:652-659.
27. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics II dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953;107:385-393.
28. Heilman RD, Gray MI, Chen RP, et al. An evaluation of the hot plate technique to study narcotic antagonists. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1976;13(4):635-646.
29. López FJ, Salazar LA, Castañeda GV, et al. A new model to assess analgesic activity: pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). *Drug Develop Res* 1993;28:169-175.
30. Loux JJ, Smith S, Salem H. Comparative analgetic testing of various compounds in mice using writhing techniques. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1978;28 II(9):1644-1647.
31. Rodríguez R, Medina M, Rojas Y. Comparative efficacy and safety of intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs in two animal models of pain. *Drug Develop Res* 1995;36:136-140.

32. Roszkowski AP, Rooks II WH, Tomolonis AJ, et al. Anti-inflammatory and analgetic properties of d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionic acid (naproxen). *J Pharmacol Exp Ther* . 1971;196:114-123
33. Stygles VG, Commassaris RA, Rech RH, et al. The effect of indoprofen on phenylquinone-writhing and prostaglandin synthesis. *Arch Inter Pharmacodyn Ther* 1978;235:43-50.
34. Yoda W, Sproat R, Izutsu KT, et al. Prostaglandin activity and surcular flow in carrageenan-injected gingiva of the dog. *J Periodontal Res* 1984;19:14-20.
35. Helfer H, Jaques R. A new modification of the writhing syndrome. *Helv Physiol Acta* 1968;26(2):137-144.
36. Kokka N, Fairhurst AS. Naloxone enhancement of acetic acid-induced writhing in rats. *Life Sci* 1977;21:975-980.
37. Forth, W. Martin E. Peter K. *El Alivio del Dolor, Actualización Médica Hoechst, México* 1988. pp 88-91
38. Horton EW. Action of PGE1 on tissues which respond to bradykinin. *Nature* . 1963; 200: 982-987
39. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232-235
40. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol* 1971;231: 235-237
41. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature* 1972; 240:1139-1142

42. Wong WYL, Richards JC. Evidence for two antigenically distinct molecular weight variants of prostaglandin H synthase in the rat ovary. *Mol Endocrinol* 1991; 1(5):1269-1279
43. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:272-277
44. Gierse JK., McDonald JJ., Hauser SD., et al. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem* 1996;271:15810-15814
45. Gabriel SE., Jaakkimainen L. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796
46. Symposium. (Various Authors). Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Induced Gastrointestinal Damage. *Am J Med* 1988; 84 Suppl. 16: 1-42.
47. McMurray RW, Hardy KJ. COX-2 inhibitors: today and tomorrow. *Ame J Med Sci* 2002; 323(4):181-189.
48. Lynch PM. COX-2 inhibition in clinical cancer prevention. *Oncology (Huntingt)* 2001; 15: 21-26
49. Mohammed S, Croom DW. Gastropathy due to celecoxib, a Cox-2 inhibitor., *N Engl J Med* 1999; 340: 2005-2006
50. Dicipinigaitis PV. Effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 93-97

51. Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib., Clin Ther 1999; 21:2065-2079
52. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247-1255
53. Gimbel JS, Brugger A., Zhao W. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. Geis Clin Ther 2001; 23: 228-241
54. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. Anesth Analg 2000; 91: 1221-1225
55. Chan CC, Boyce S, Brideau C, et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 51-560.
56. Schwartz JI, Bugianesi KJ, Ebel DL, et al, The effect of rofecoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. Clin Pharmacol 2000; 68: 626-636
57. Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8: 85-95
58. Matheson AJ, Figgitt DP. Rofecoxib - A review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. Drugs 2001; 61: 833-65.

59. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58: 499-505
60. Reicin A, Brown J, Jove M, et al. Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop* 2001; 30: 40-8
61. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-347
62. Talley JJ, Bertenshaw SR, Brown DL, et al. N-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl]sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. *J Med Chem* 2000 4;43(9):1661-1663.
63. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiol* 2002; 97(2):306-314
64. Bingham CO 3rd. Development and clinical application of COX-2-selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cleveland Clin J Med* 2002; 69 suppl 1:S12-15.
65. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001; 61(8):1133-41.
66. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, et al. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther* 2001; 23(7):1018-1031.
67. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anest Anal* 2001; 93(3):721-727.

68. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94:2504-2510.
69. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, et al. The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 inhibitor, on the pharmacokinetics and the clinical effects of midazolam. *Anest Anal* 2002; 95(3):667-673.
70. Jain KK. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert opinion on investigational drugs*. 2000; 9(11):2717-2723.
71. Karim A., Laurent A., Slater ME, et al. A pharmacokinetic study of intramuscular (IM) parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1–9.
72. Magni G, Merskey H. Facteurs psychologiques associés à la douleur chronique. *Presse Méd.* 1989 ;18 :770-175.
73. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subject. *Ame J Gastroenterol* 2002; 97(1):65-71.
74. Tang J, Li S, White PF, et al. Effect of parecoxib a novel intravenous cyclooxygenase type 2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology*. 2002; 96(6):1305-1309.
75. Ibrahim A, Park S, Feldman J, et al. effect of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology*. 2002; 96(1):88-95.
76. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 4-6

77. Seibert K, Lefkowitz J, Tripp C. COX-2 inhibitors – Is there cause for concern? Nature Med. 1999; 5: 621-622
78. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, et al. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. Nature Med. 1999; 5: 698-701.
79. Wu K. Biochemical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Biochem Pharmacol 1998; 55: 543-547.
80. Gretzer B, Ehrlich K, Maricic N, et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. Br J Pharmacol 1998;123:927-935.
81. Schmassmann A, Peskar BM, Stettler C, et al. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. Br J Pharmacol 1998; 123: 795-804.
82. Harris SI, Kuss ME, Hubbard RC, et al. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-inhibitor, compared with ketorolac, naproxen and placebo. Clin Ther 2001; 23(9):1422-1428.
83. Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. Nature 1995; 378: 406-409.
84. Fuentes A, Spaziani EP, O'Brien WF. The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion and decidua following spontaneous labor. Prostaglandins 1996; 52:261-267.
85. He L. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. Pain. 31:1987:99-121

86. Moret V, Forster A, Laverrière MC, et al. Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference?. *Pain* 1991;45:135-40.
87. Price DD, Raffi A, Watkins LR. A psychophysical analysis of acupuncture analgesia. *Pain* 1984;19:27-42.
88. Chapman CR, Benedetti C. Analgesia following transcutaneous electrical stimulation and its partial reversal by a narcotic antagonist. *Life Sciences*,1977;21 (11):1645-1648.
89. Codigos internacionales de ética de la investigación. Normas internacionales para la investigación biomédica con animales. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OPS)*. 1990;108(5-6): 637-641.
90. Norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario oficial de la federación*. Agosto 2001.
91. Collier HOJ, Dinneen LC, Johnson CA. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *J Pharmac Chemother* 1968;32:295-310.
92. Chidiac JJ, Rifai K, Massaad CA, et al. Nociceptive behaviour induced by dental application of irritants to rat incisors: a new model for tooth inflammatory pain. *Eur J Pain* 2002;6(1):55-67.
93. Gilmartin VR. Merck y Co., Inc. NDA 21-042
94. James MJ, Cleland LG. Applying a research ethics committee approach to a medical practice controversy: the case of selective cox-2 inhibitor rofecoxib. *J Med Ethics* 2004;30:182-184

95. Solomon HD, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infraction in older adults. *Circulation* 2004;may 04
96. Topol JE. Failing the publichealth-rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351(17):1707-1709
97. Laudanno OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, et al. Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46 :779-84