

Cirugía y Cirujanos

Volumen 73
Volume

Número 2
Number

Marzo-Abril 2005
March-April

Artículo:

Participación local de la vía L-arginina-óxido nítrico-GMPc en el efecto antinociceptivo inducido por parecoxib

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Participación local de la vía L-arginina-óxido nítrico-GMPc en el efecto antinociceptivo inducido por parecoxib

Dra. Zoraida Irene Martínez-Quiroz, Dr. Francisco Javier López-Muñoz,**
Acad. Dr. Uriah Medardo Guevara-López****

Resumen

Objetivo: el propósito de este estudio fue determinar si la actividad antinociceptiva local de parecoxib es mediada, al menos en parte, a través de la vía L-arginina-ON-GMPc, usando el modelo experimental “disfunción inducida por dolor en ratas”.

Material y métodos: estudio comparativo experimental. Se utilizaron 48 ratas hembras Wistar de 180 a 200 g de peso. Se les administró 0.05 ml de ácido úrico a 30% en la articulación (i. a.) fémoro-tibio-rotular de la pata trasera derecha para inducir la nocicepción.

Resultados: la administración de parecoxib (i. v.) generó efectos antinociceptivos a dosis dependientes en las ratas administradas previamente con el ácido úrico. El pretratamiento intraarticular con 1 H-(1,2,4)-oxadiazolo(4,2-a)quinoxalin-1-one (ODQ, un inhibidor de la guanilato ciclase soluble) (5 y 10 µg i. a.) disminuyó los efectos antinociceptivos de parecoxib. Sin embargo, el pretratamiento intraarticular con 3-morpholino-sydnonimine-HCl (SIN-1, donador no enzimático de óxido nítrico) (50 y 500 µg i. a.) aumentó el efecto antinociceptivo inducido por parecoxib (0.3 mg/kg i. v.). El pretratamiento intraarticular con L-arginina (un substrato de óxido nítrico) (60 y 600 µg i. a.) no modificó el efecto antinociceptivo inducido por parecoxib (0.3 mg/kg i. v.). Se utilizó t de Student para comparación entre dos grupos de datos.

Conclusiones: los resultados obtenidos sugieren que además de la vía de inhibición de la ciclooxigenasa-2 en el efecto antinociceptivo de parecoxib, puede estar involucrada la activación de la vía L-arginina-ON-GMPc a nivel local o periférico.

Palabras clave: óxido nítrico, antinocicepción, parecoxib.

Summary

Objective: The present study was undertaken to determine whether the local antinociceptive activity of parecoxib is mediated, at least in part, through the L-arginine-NO-cGMP pathway using the pain-induced functional impairment model in the rat.

Material and methods: A comparative and experimental study was designed using 48 female Wistar rats, weighing between 180 and 200 g. Pain was induced through the injection of 0.05 ml of 30% uric acid into the knee joint of the right hind limb.

Results: Administration of parecoxib (i. v.) generated a dose-dependent antinociceptive effect in rats injected with uric acid. Intra-articular (i. a.) pre-treatment with 1 H-(1,2,4)-oxadiazolo(4,2-a)quinoxalin-1-one (ODQ, an inhibitor-soluble guanylyl cyclase) (5 and 10 mg i. a.) reversed the antinociceptive effect of parecoxib (1 mg/kg i. v.). However, ipsilateral i. a. pre-treatment with 3-morpholino-sydnonimine-HCl (SIN-1, a non-enzymatic donor of NO) (50 and 500 mg i. a.) potentiated the antinociceptive effect induced by parecoxib (0.3 mg/kg i. v.). Intra-articular pre-treatment with L-arginine (a NO substrate) (60 and 600 mg i. a.) did not modify the antinociceptive effect induced by parecoxib (0.3 mg/kg i. v.). Student t-test was used to compare the two groups of data.

Conclusions: The present results suggest that, in addition to cyclo-oxygenase-2 inhibition, the antinociceptive effect of parecoxib could also involve activation of the L-arginine-NO-cyclic GMP pathway at the peripheral level.

Key words: nitric oxide, antinociception, parecoxib.

Introducción

El óxido nítrico (ON) participa en el proceso de nocicepción y se propone que alteraciones en su producción intervienen en la modulación del dolor. La modulación de la vía L-arginina-ON-GMPc podría ser útil en el tratamiento de diferentes estados de dolor.¹ La producción cuantitativa diferenciada del óxido nítrico es dependiente de la enzima y de la célula donde se genera, así como también es diferente la respuesta de las neuronas excitatorias o inhibitorias ante el óxido nítrico.¹ El óxido nítrico sintetizado por el endotelio vascular es responsable del tono vasodilatador para regular la presión sanguí-

* Médico residente, Clínica del Dolor, Instituto Nacional de Ciencias Médicas de Nutrición “Salvador Zubirán”.

** Coordinador del Laboratorio 7 “Dolor y Analgesia”, Departamento de Farmacobiología, CINVESTAV-IPN.

*** Jefe de la Clínica del Dolor, Instituto Nacional de Ciencias Médicas de Nutrición “Salvador Zubirán”.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Zoraida Irene Martínez-Quiroz,
Cerrada Guadalajara Calzada de la Viga 117, lote 47, manzana 4, vivienda A, Residencial Bonito Ecatepec, 55090 Ecatepec, Estado de México.
E-mail: zoraidamq@hotmail.com

Recibido para publicación: 07-09-2004

Aceptado para publicación: 12-10-2004

nea. En el sistema nervioso central actúa como neurotransmisor regulando varias funciones, entre ellas la nocicepción y la formación de la memoria. En la periferia, en una gran variedad de nervios conocidos como no adrenérgicos y no colinérgicos, operan mecanismos dependientes de óxido nítrico para regular formas de vasodilatación neurogénica y funciones gastrointestinales, respiratorias y genitourinarias; contribuye al control de la agregación plaquetaria, a la regulación de la contractilidad cardiaca y de la nocicepción. Se demostró que el aminoácido L-arginina era el precursor de la síntesis de óxido nítrico en células endoteliales vasculares. Las células endoteliales cultivadas en ausencia de L-arginina 24 horas antes, mostraron disminución en la síntesis de óxido nítrico inducida por bradicinina.²

Parecoxib pertenece a la nueva generación de analgésicos de alta eficacia y rapidez que inhiben específicamente la enzima prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa-2 (COX-2) a través de un mecanismo único de interacción con el sitio activo de dicha enzima, que lo hace diferente a los analgésicos utilizados en el manejo del dolor. Se han identificado dos isoformas de esta enzima, la segunda enzima ha demostrado responder al estímulo algésico o de lesión tisular y se ha postulado como la responsable primaria para la síntesis de los mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. A dosis terapéuticas es un inhibidor específico de las prostaglandinas periféricas y centrales asociadas a dolor, no afectando a los mediadores citoprotectores de los tejidos, particularmente el estómago, el intestino y las plaquetas.³ Los compuestos antiinflamatorios no esteroideos reducen el dolor y la inflamación, sin embargo, inhiben la acción constituida por las prostaglandinas que protegen la mucosa gástrica, la función plaquetaria y renal, y la actividad osteoblástica. La COX-2 es primeramente inducible en enzimas que producen una respuesta al dolor y a la inflamación. En ausencia de estos estímulos, concentraciones bajas de COX-2 son encontradas en cerebro, riñones, útero, cartílago y hueso. COX-2 es inducida por citocinas, mitógenos y endotoxinas en células inflamatorias.⁴

La inhibición selectiva de la ciclooxygenasa-2 fue propuesta como tratamiento antiinflamatorio y analgésico de inicio, con pocos efectos adversos gastrointestinales comparados con AINES convencionales.⁵⁻⁷

En pacientes con función plaquetaria disminuida que tomaron ketorolaco, hay un incremento en el riesgo de sangrado durante la cirugía, en comparación con pacientes que recibieron parecoxib.⁸

Al comparar la administración intramuscular e intravenosa de parecoxib con el ketorolaco (60 mg), se demostró que 40 mg de parecoxib proporcionan efectiva analgesia. Se pudo observar también que el parecoxib tenía más larga duración de acción.⁹⁻¹⁰

Objetivo general

Determinar si el mecanismo de acción de la L-arginina-óxido nítrico está involucrado en el efecto antinociceptivo periférico final que produce el parecoxib en ratas, empleando el modelo PIFIR (disfunción inducida por dolor en rata).¹¹

Material y métodos

Es un estudio comparativo y experimental. Los experimentos se realizaron empleando ratas hembras Wistar de 180 a 200 g de peso. Todos los experimentos se realizaron siguiendo las recomendaciones del Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor¹² y los lineamientos y estándares éticos para la investigación del dolor experimental en animales.¹³

Los animales se mantuvieron a temperatura constante de 22 °C, con ciclos de luz/oscuridad alternados de 12 horas; a todos los animales se les retiró el alimento 12 horas antes del experimento, pero tuvieron libre acceso a agua.

Compuestos

Los compuestos utilizados fueron: (1H-[1,2,4] Oxadiazolo [4,3-alquinoxalin-1-one]) (ODQ) (Sigma-Aldrich), L-arginina, parecoxib (Dynastat) (Pharmacia), SIN-1 hydrochloride, 3-(4-morpholinyl)-sydnone imine, linsidomine (SIN-1) (Sigma-Aldrich Life Science) y ácido úrico a 30% suspendido en aceite mineral.

Medición de la actividad analgésica

Para la evaluación de los efectos antinociceptivos se empleó el modelo experimental “disfunción inducida por dolor en rata” o modelo PIFIR.¹¹

Los animales se anestesiaron con vapores de éter etílico en una cámara de anestesia. En el momento en que estuvieron privados de la sensibilidad general, se les administró 0.05 ml de ácido úrico a 30%, en la articulación fémoro-tibio-rotular de la pata posterior derecha, para inducir la nocicepción. Posteriormente se canuló la arteria caudal de las ratas, inmediatamente después las ratas fueron pesadas y se les adhirieron un electrodo entre los espacios de los cojinetes plantares de ambas extremidades posteriores. Durante este periodo las ratas se recuperaron de la anestesia y entonces se colocaron en cada uno de los carriles del cilindro metálico, conectando los electrodos a un contador. El cilindro también estuvo unido al contador, por lo tanto cuando hicieron contacto los electrodos con la superficie del cilindro, el circuito se cerró y se registró el tiempo de contacto de cada una de las extremidades de la rata y el cilindro.

El cilindro se rotó a una velocidad de 4 rpm durante períodos de dos minutos, forzando a las ratas a caminar cada 30 minutos. Los datos se registraron en el contador. Se dejó descansar a las ratas durante períodos de 28 minutos. El analgésico se administró después de que la rata perdió la funcionalidad de la extremidad administrada, esto se observó cuando el contador registró un tiempo de contacto igual a cero o menor a 10% respecto a la extremidad control (sin ácido úrico) de la misma rata, aproximadamente dos horas después de la administración del ácido úrico.

Este momento se tomó como cero para evaluar el efecto antinociceptivo, ya que en este momento se administró el fármaco (parecoxib) a evaluar. El periodo de registro de lecturas se continuó por cuatro horas, la antinocicepción se estimó como la recuperación del tiempo de contacto de la extremidad lesionada. Con los datos obtenidos fue calculado el índice de funcionalidad porcentual (IF%), que se obtiene con la siguiente relación:

$$\text{IF\%} = \frac{\text{tiempo de contacto de la extremidad administrada} \times 100}{\text{tiempo de contacto de la extremidad control}}$$

El IF% se utilizó para trazar una gráfica de IF% contra tiempo, es decir, una gráfica de curso temporal. Posteriormente se calculó el área bajo la curva (ABC) de cada curso temporal mostrado por diferentes dosis del fármaco. La máxima ABC que es posible obtener en este modelo es de 375 unidades de área, lo que representa una recuperación de la funcionalidad de 100% en un tiempo máximo de 30 minutos, y cuyo efecto se mantiene durante todo el periodo de evaluación (cuatro horas).

Protocolo experimental

La fase experimental se inició con el estudio de los controles requeridos en este modelo experimental. Estos controles fueron los siguientes: efecto de la punción intraarticular sobre la funcionalidad de las ratas. En otro grupo de ratas se determinó el efecto del aceite mineral, vehículo utilizado para suspender el ácido úrico. Así mismo, se analizó el efecto de la administración del ácido úrico a 30%. En todos estos grupos los períodos de evaluación tuvieron una duración de seis horas. El último control realizado fue el efecto del vehículo de los analgésicos, solución salina a 0.9%. Se establecieron cuatro grupos experimentales:

- **Grupo I (grupo control):** en la pata derecha de la rata se administró ácido úrico a 30% y se observó la pérdida de funcionalidad que ocasionaba a dosis de 0.05 ml i. a. y se administró al igual aceite mineral (vehículo) a dosis de 0.05 ml i. a. para valorar la pérdida de la funcionalidad.
- **Grupo II:** en la pata derecha de la rata se administró ácido úrico a 30%, y ya con pérdida de la funcionalidad se administró ODQ a 5 y 10 µg en la articulación de la pata derecha

y una hora después se evaluó el efecto antinociceptivo del parecoxib 1 mg/kg vía intravenosa.

- **Grupo III:** en la pata derecha de la rata se administró ácido úrico a 30%, y ya con pérdida de la funcionalidad se administró SIN-1 de 50 y 500 µg en la articulación de la pata derecha y después de una hora se evaluó el efecto antinociceptivo del parecoxib a dosis de 0.3 mg/kg vía intravenosa.
- **Grupo IV:** en la pata derecha de la rata se administró ácido úrico a 30%, y ya con pérdida de la funcionalidad se administró L-arginina de 60 y 600 µg en la articulación y una hora después se evaluó el efecto antinociceptivo del parecoxib a dosis de 0.3 mg/kg vía intravenosa.

Análisis estadístico de resultados

Se empleo t de Student para comparación entre dos datos. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Controles

Los primeros controles que se realizaron fueron el efecto de la punción intraarticular y la administración de aceite mineral (vehículo para el ácido úrico). Los resultados se presentan en una gráfica de curso temporal en el figura 1, donde el eje X corresponde al tiempo en horas y el eje Y al IF%, o porcentaje de disfunción que presentan las ratas; se observa que no afectan la funcionalidad de la rata. El control fue la administración del vehículo del ácido úrico. En este caso se utilizó aceite

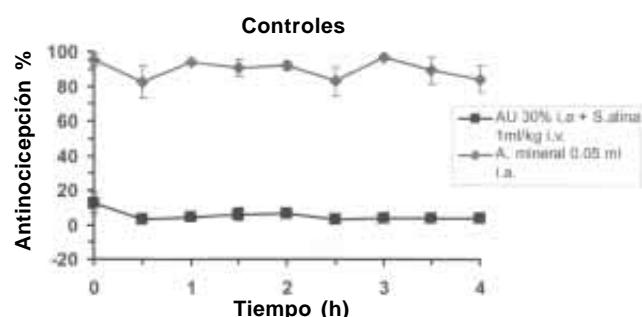


Figura 1. Las ratas control a las que se les administró el vehículo (aceite mineral 0.05 ml i. a.) no presentaron pérdida del índice de funcionalidad, conservándose en rangos de 100% a comparación de las ratas a las que se les administró ácido úrico a 30% i. a. + solución salina i. v. Se observa que el ABC del ácido úrico a 30% i. a. + solución salina (1 mg/kg) fue de 174 unidades de área, menor en comparación con el ABC mostrado cuando sólo fue administrado el aceite mineral (559 unidades de área).

mineral 0.05 ml i. a. en la extremidad posterior derecha. La figura 1 presenta el curso temporal del efecto de dicho agente; puede observarse que el aceite mineral no indujo disfunción, manteniendo un IF% de 100% en el transcurso de seis horas en que fueron observadas las ratas y, por lo tanto, que el vehículo administrado no es el que causa la disfunción.

Los resultados encontrados en el grupo control que recibió 0.05 ml de ácido úrico a 30% en la extremidad posterior derecha también es mostrado en la figura 1, donde se presenta el curso temporal del efecto de dicho agente. Se observa que el ácido úrico indujo una disfunción completa a las dos horas posteriores a la administración; este grado de disfunción corresponde a un IF con un valor igual a cero. Este valor de IF indica que la rata tenía implantado el proceso doloroso e inflamatorio total en este momento y físicamente ya no apoyaba la extremidad. La observación se mantuvo por un periodo de seis horas y no se observó ninguna recuperación de la funcionalidad.

En la figura 1 se aprecia el resultado de los controles; las ratas a las que se les administró el vehículo (aceite mineral 0.05 ml i. a.) no presentaron pérdida del índice de funcionalidad, conservada en rangos de 100% a comparación de las ratas a las que se les administró ácido úrico a 30% i. a. + solución salina i. v.

Se observa que el ABC del ácido úrico a 30% i. a. + solución salina 1 mg/kg i. v. fue de 175 unidades de área, menor en comparación con el ABC mostrado cuando fue administrado sólo aceite mineral 0.05 ml i. a. (559 unidades de área).

En la figura 2 se observa que a dosis crecientes de parecoxib se obtuvo una respuesta dosis dependiente de antinocicepción; la figura muestra la media \pm error estándar.

ODQ + parecoxib

Los resultados se presentan en una gráfica de curso temporal, donde el eje X corresponde al tiempo en horas y el eje Y al IF% o porcentaje de antinocicepción de las ratas. A todas las ratas se les administró ácido úrico a 30% i. a. Ya con pérdida de la funcionalidad a las ratas se les administró ODQ 5 μ g + parecoxib 1 mg/kg i. v. Se observa que a los 30 minutos hubo un IF% hasta de 60% y a la hora se observa un IF% de 80%. A otro grupo de ratas se les administró ODQ (10 μ g) + parecoxib (1 mg/kg i.v). Se observa que a los 30 minutos de administrado el fármaco tuvo un IF% de hasta 40%, llegando a un máximo de 65%.

En el curso temporal se observa que a las ratas a la cuales se les administró parecoxib (1 mg/kg i. v.), a los 30 minutos tuvieron un IF% de 70%, llegando a un máximo de 83% después de una hora y media.

Cuando se comparó el efecto total analgésico (ABC) de parecoxib (1 mg/kg i. v.) con el efecto antinociceptivo mostrado al administrar parecoxib (1 mg) + ODQ (10 μ g/art), la prueba estadística mostró diferencia significativa ($p < 0.05$). Es decir,

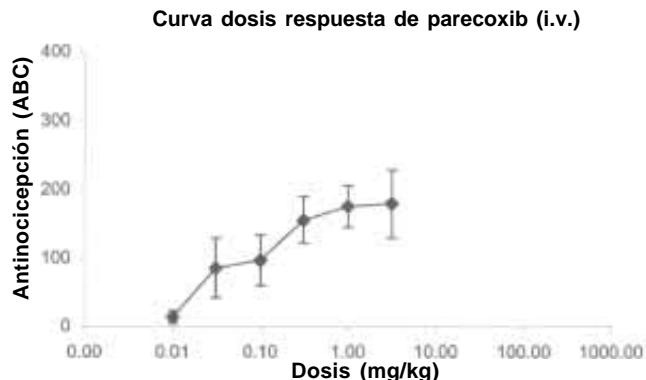


Figura 2. A dosis crecientes de parecoxib se obtuvo una respuesta dosis dependiente de antinocicepción (media \pm error estándar).

el ODQ sí modificó el efecto antinociceptivo de parecoxib, disminuyendo la antinocicepción.

En la figura 3 se observa que el ABC (antinocicepción) del ODQ (5 μ g) + parecoxib (1 mg/kg) fue de 312 unidades de área. En comparación con ODQ de 10 μ g que fue de 218 unidades de área, y con parecoxib (1 mg/kg) que fue de 300 unidades de área, el ABC de ODQ (10 μ g)+ parecoxib fue menor ($p < 0.05$). El índice de funcionalidad de parecoxib 1 mg/kg i. v. en el transcurso de cuatro horas alcanzó su máxima funcionalidad a las dos horas, con 83%.

SIN-1 + parecoxib

Los resultados se presentan en una gráfica de curso temporal, donde el eje X corresponde al tiempo en horas y el eje Y al IF% o porcentaje de antinocicepción de las ratas.

A todas las ratas se les administró ácido úrico a 30% i. a. Ya con pérdida de la funcionalidad, a las ratas se les administró SIN-1 500 μ g i. a. + parecoxib 0.3 mg/kg i. v. Se observa que a los 30 minutos tuvieron un IF% hasta 45% y a las dos horas un máximo de 70%, disminuyendo a las tres horas y media a 50%.

En el curso temporal a las ratas que se les administró SIN-1 500 μ g i. a. + parecoxib 0.3 mg/kg i. v. A los 30 minutos tuvieron un IF de 60%, que aumentó en el transcurso de las horas hasta llegar a un máximo de 80% a las dos horas y media, para posteriormente disminuir a 75%. En el curso temporal a las ratas que se les administró parecoxib 0.3 mg/kg i. v. Se observa que a los 30 minutos hubo un IF% de 35%, llegando a un máximo de 50% a las dos horas y media. Cuando se comparó el efecto total analgésico (ABC) de parecoxib 0.3 mg/kg i. v. con el efecto antinociceptivo mostrado al administrar parecoxib (0.3 mg/kg i. v.) + SIN-1 (500 μ g/art.) la prueba estadística mostró diferencia significativa ($p < 0.05$). Es decir, el SIN-1 (donador de óxido nítrico) sí modificó el efecto antinociceptivo de parecoxib, aumentando la antinocicepción.

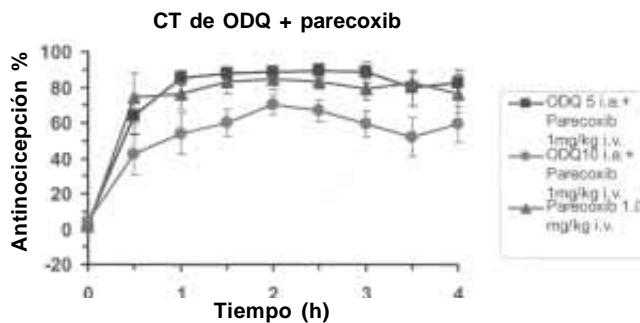


Figura 3. El ABC (antinocicepción) del ODQ (5 µg) + parecoxib (1 mg/kg) fue de 312 unidades de área. En comparación con 10 µg de ODQ (218 unidades de área) y 1 mg/kg de parecoxib (300 unidades de área), fue menor el ABC de 10 µg de ODQ + parecoxib ($p<0.05$). El índice de funcionalidad de parecoxib 1 mg/kg i. v. en el transcurso de cuatro horas. alcanzó su máxima funcionalidad a las dos horas con 83%.

En el figura 4 se observa que el ABC (antinocicepción) del SIN-1 (500 µg) + parecoxib (0.3 mg/kg) fue de 266 unidades de área, mientras que SIN-1 (50 µg) + parecoxib (0.3 mg/kg) mostró un ABC de 231 unidades de área y parecoxib (0.3 mg/kg) mostró un ABC de 174 unidades de área, por lo que SIN-1 aumentó el efecto antinociceptivo ($p<0.05$).

L-arginina + parecoxib

A todas las ratas se les administró ácido úrico a 30% i. a. Ya con pérdida de la funcionalidad, se les administró L-arginina (60 µg i. a.) + parecoxib (0.3 mg/kg) i. v., se observa que a partir de IF% 0, a los 30 minutos tuvieron una recuperación de IF% de hasta 70%, manteniéndose en el transcurso del tiempo de tres horas y disminuyendo posteriormente a las tres horas y media hasta 60%. En las ratas que se les administró L-arginina (600 µg i. a.) + parecoxib (0.3 mg/kg i. v.), se observó que a la media hora presentaban un IF% de 70%, que disminuía a la hora y media a 55% y a las cuatro horas a 50%.

En el curso temporal a las ratas que se les administró parecoxib 0.3 mg/kg i. v. se observó que a los 30 minutos tuvieron un IF% de 35%, llegando a un máximo en el transcurso de dos horas y media de 50%. Cuando se comparó el efecto total analgésico (ABC) de parecoxib (0.3 mg/kg) i. v. con el efecto antinociceptivo mostrado al administrar parecoxib + L-arginina (60 µg/art.) la prueba estadística no mostró diferencia significativa ($p>0.05$). Sin embargo, el perfil del curso temporal con los tratamientos mostró una tendencia de aumentar el efecto analgésico, es decir, la L-arginina (sustrato de la enzima sintetasa de óxido nítrico) no modificó el efecto antinociceptivo de parecoxib, cuando menos con las dosis empleadas en este estudio.

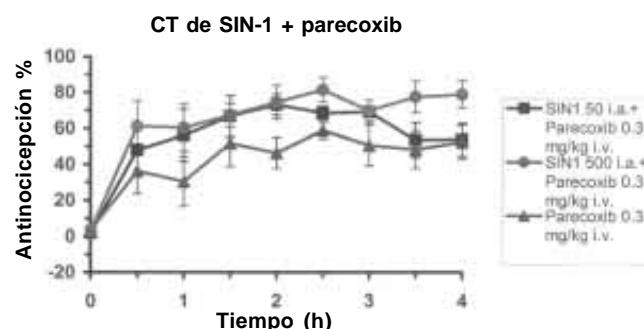


Figura 4. El ABC (antinocicepción) del SIN-1 (500 µg) + parecoxib (0.3 mg/kg) fue de 266 unidades de área, mientras que SIN-1 (50 µg) + parecoxib (0.3 mg/kg) mostró un ABC de 231 unidades de área, y parecoxib (0.3 mg/kg) mostró un ABC de 174 unidades de área, por lo que SIN-1 aumentó el efecto antinociceptivo ($p<0.05$).

La figura 5 muestra los cursos temporales generados al administrar tanto parecoxib solo como con L-arginina en dos diferentes dosis. Aun cuando el perfil del curso temporal se modificó un poco, al analizar ABC no se encontró diferencia significativa.

Parecoxib (0.3 mg/kg) mostró ABC de 174 unidades de área, mientras que parecoxib (0.3 mg/kg) + L-arginina (60 µg) mostró un ABC de 254 unidades de área, y parecoxib 0.3 mg/kg) + L-arginina (600 µg) mostró un ABC de 232 unidades de área.

Discusión

El modelo PIFIR es un modelo experimental que en preclínica evalúa el efecto de analgésicos de tipo opioide y no opioide,

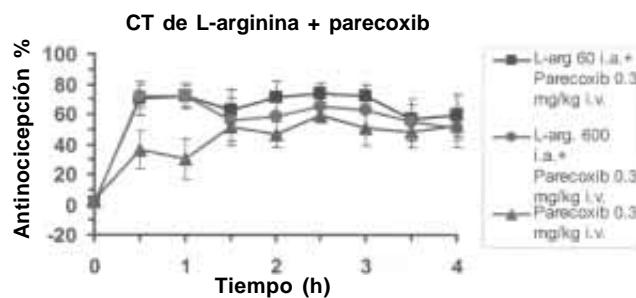


Figura 5. Cursos temporales generados al administrar parecoxib solo y L-arginina en dos diferentes dosis. Aun cuando el perfil del curso temporal se modificó un poco, el ABC no mostró diferencia significativa. Parecoxib (0.3 mg/kg) mostró ABC de 174 unidades de área, mientras que parecoxib (0.3 mg/kg) + L-arginina (60 µg), 254 unidades de área; y parecoxib 0.3 mg/kg) + L-arginina (600 µg), 232 unidades de área.

induciendo dolor en ratas, de manera similar a condiciones clínicas reales, como en la artritis de tipo gótico en el hombre, y permite evaluar el efecto de los compuestos analgésicos a través del tiempo en los sujetos experimentales.¹¹

En estudios previos se ha demostrado que el ácido úrico induce una completa disfunción de la pata trasera cuando se administra en la articulación, produciendo una pérdida del IF%, mientras que las ratas a las cuales se les administró vehículo no mostraron disminución en el IF%.¹⁴

Empleando el modelo PIFIR se han evaluado varias sustancias antinociceptivas como ibuprofeno,¹⁵ dipirona,¹⁶ sinergismo de interacción entre dipirona y morfina,¹⁴ ketoprofeno,¹⁷ enantiomeros de flurbiprofen,¹⁸ cafeína, ketoprofeno.¹⁹

El parecoxib es un inhibidor selectivo con poco efecto en la enzimas COX-1.⁷ El propósito de este trabajo fue evaluar el efecto antinociceptivo periférico inducido por parecoxib empleando el modelo PIFIR en rata.¹¹ El óxido nítrico es un mediador controversial en la nocicepción y es capaz de producir efectos nociceptivos y pronociceptivos en mecanismos de dolor central y periférico. La explicación de los resultados controversiales del papel del óxido nítrico incluye diferencia en las dosis, en las rutas de administración, distribución y farmacocinética, así como las condiciones locales asociadas a desórdenes primarios que se presentan después del daño del tejido.¹⁴

El pretratamiento con ODQ bloquea de una manera dosis dependiente el efecto nociceptivo del parecoxib, mientras que el SIN-1 aumentó el mismo efecto antinociceptivo. La dosis sistémica de parecoxib 0.3 mg/kg fue seleccionada con el fin de tener un efecto pequeño que nos permitiera observar un cambio de efecto (aumento) con los compuestos correspondientes (SIN-1 y L-arginina) mientras que la dosis de 1 mg/kg de parecoxib fue seleccionado para generar un efecto antinociceptivo más grande y poder observar una disminución o modificación del efecto como lo podría hacer el ODQ. También encontramos que ni el SIN-1, ni L-arginina, ni ODQ inyectados individualmente generaron efectos de incremento o disminución de la antinocicepción por sí solos (datos no mostrados). Estos resultados permiten excluir la posibilidad de que la prevención o potenciación de antinocicepción inducida por parecoxib fuera debido a efecto de hiperalgesia o antinocicepción producido por los pretratamientos.

Estos resultados confirman la participación de la vía del óxido nítrico en el efecto antinociceptivo del parecoxib, como el caso de otros AINES,²⁰⁻²² sin embargo, la activación de esta vía no parece ser indispensable en la acción antinociceptiva de todos los AINES, por ejemplo en el modelo PIFIR la administración local de L-NAME (inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico) falló en bloquear la antinocicepción producida por acetaminofén.²²

Estos resultados muestran que hay diferencia en el mecanismo de acción de estos compuestos clasificados en el mis-

mo grupo farmacológico. Por lo tanto, el efecto antinociceptivo del parecoxib puede ser el resultado de la inhibición de la ciclooxygenasa-2 y de la activación de la vía del óxido nítrico a nivel periférico. Pero esto no descarta que el parecoxib tenga otros mecanismos adicionales que contribuyan finalmente al efecto antinociceptivo.

La diferencia en el grado de efectos adversos que presentan los analgésicos se ha inferido sobre la inhibición de síntesis de prostaglandinas, ya que tienen un papel de protección, mientras que la utilidad terapéutica radica en la inhibición de síntesis de prostaglandinas pronociceptivas y proinflamatorias. Esto puede explicarse por la capacidad que tenga en inhibir a las diferentes isoformas de ciclooxygenasa, COX-1 y COX-2.²³

En estudios sobre el CMPC a nivel periférico, se ha establecido que produce analgesia, esto sugiere que probablemente la vía arginina-ON-GMPc esté involucrada en el mecanismo de algunos compuestos y el efecto analgésico de algunos compuestos²² y también se atribuye a efectos de sinergismo, ejemplo: ketorolaco más cafeína.²⁴ Se ha determinado que el ketorolaco a nivel periférico promueve la síntesis de óxido nítrico, lo que da como resultado un incremento de CMPC.²⁴

A nivel periférico ha sido demostrado que el efecto de ciertos antinociceptivos AINES, tales como diclofenaco, dipirona o ketorolaco involucran la activación de la vía arginina-ON-GMPc en varios modelos experimentales, además de la inhibición de síntesis de PG'S.²⁴

En animales de laboratorio, la administración periférica previa de L-NAME (inhibidor de la síntesis de óxido nítrico a partir de L-arginina) disminuyó el efecto antinociceptivo con relación al efecto encontrado sin la previa administración de L-NAME. Por lo que es claro que los efectos antinociceptivos de estos compuestos no depende sólo de la inhibición de síntesis de PG'S. En este caso, la vía arginina-ON-GMPc a nivel periférico es otro mecanismo que contribuye al efecto analgésico global final que producen compuestos como el diclofenaco y el rofecoxib.²²

En el modelo experimental de artritis de tipo gota en rata, la dipirona disminuye su efecto antinociceptivo entre 37 y 45% cuando es administrada previamente L-NAME, sin embargo, todavía se producen efectos antinociceptivos. Lo que establece que no es el único mecanismo que emplean estos analgésicos para producir sus efectos en el alivio de la nocicepción.²⁴ Se puede establecer que la vía del óxido nítrico parece estar involucrada con un mecanismo de acción alternativa de parecoxib. En este estudio se evidenció el efecto que produjo tanto el SIN-1 (donador de óxido nítrico) como el ODQ (inhibidor de la guanilato ciclase). Se esperaba que también L-arginina (sustrato de la enzima sintetasa de óxido nítrico) modificara el efecto como lo hizo el SIN-1, sin embargo, es probable que sea necesario modificar dosis de L-arginina para poder observar esos efectos.

Referencias

1. López-Jaramillo P. Óxido nítrico y dolor. MEDUNAB 2001;10:1-7.
2. Palmer RMJ, Asptom DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988;333:664.
3. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). Drugs 2001;61: 1133-1141.
4. Farrar MW, Lerman J. Novel concepts for analgesia in pediatric surgical patients. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors, alfa 2-agonists and opioids. Anesthesiol Clin N Am 2002;20:59-82.
5. Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Am J Kidney Dis 2001;38: 1145-1157.
6. Brater D. Effects of non-steroidal antiinflamatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2 selective inhibition. Am J Med 1999;107:S65-S71.
7. Ibrahim A, Parks S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Effects of parecoxib, a parenteral COX-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. Anesthesiology 2002; 96:88-95.
8. Noveck R, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard R. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. Clin Drug Invest 2001;21:465-476.
9. Daniels S, Grossman E, Kuss M, Talwalker S, Hubbar R. A double-blind, randomized comparison of intramuscular and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. Clin Therap 2001;23:1018-1031.
10. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. Anesthesiology 2002;96:1305-1309.
11. Lopez-Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda-Hernandez G, Villarreal JE. A new model to assess analgesic activity: pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). Drug Dev Res 1993;28:169-175.
12. Covino BG, Dubner R, Gybels J, Kosterlitz HW, Liebeskind JC, Sternbach RA, Vyklicky L, Yamamura H, Zimmermann M. Ethical standards for investigations of experimental pain in animals. Pain 1980;9:141-143.
13. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain 1983;16:109-110.
14. Lopez-Muñoz FJ. Surface of synergistic interaction between dipyrone and morphine in the PIFIR model. Drug Dev Res 1994;33:26-32.
15. Lopez-Muñoz FJ, Medina R, Cook HJ. Potentiation of the analgesic effect of ibuprofen by caffeine in the PIFIR model. International Congress and Symposium Series 1996;218:43-56.
16. Lopez-Muñoz FJ, Villalón C, Terron JA, Salazar LA. Analgesic interactions produced by dipyrone and either morphine or D-propoxyphene in the pain-induced functional impairment model in rat. Drug Dev Res 1993b;29:299-304.
17. Lopez-Muñoz FJ, Ventura R, Diaz I, Fernandez-Guasti A, Tost D, Cabre F, Mauleon, D. Antinociceptive effects of S(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid. J Clin Pharmacol 1998;38:11S-21S.
18. Lopez-Muñoz FJ, Ventura R, Diaz I, Hernandez GP, Dominguez AM, Garcia ML. Analysis of antinociceptive effects of flurbiprofen enantiomers in a rat model of arthritic pain. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2000;22:641-645.
19. Diaz I, Ventura R, Hernandez G, Dominguez A, Lopez-Muñoz FJ. Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rats. Arch Med Res 2001;32:13-20.
20. Diaz-Reval M, Ventura R, Deciga M, Terron J, Cabre F, Lopez-Muñoz FJ. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. Eur J Pharmacol 2004;483:241-248.
21. Lopez-Muñoz FJ, Diaz M, Terron J, Deciga M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. Eur J Pharmacol 2004;484:157-165.
22. Deciga M, Lopez-Muñoz FJ. Participation of the NO-cyclic GMP pathway in rofecoxib-induced antinociception. West Pharmacol Soc 2003;46:165-167.
23. Whittle B, Higgs Eakins GA, Moncada KE, S y Vane JR. Selective inhibititon of Prostaglandin production in inflammatory exudate and gastric mucosa. Nature (London) 1980;284:271-277.
24. Lopez-Muñoz FJ, Castañeda G, Flores-Murrieta FJ, Granados-Soto V. Effect of caffeine coadministration and of nitric oxide synthesis inhibition on the antinociceptive action of ketorolac. Eur J Pharmacol 1996;308:275-277.

