

Información Científica

Traumatología



 **Montpellier**

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

Ventajas de la Cromatografía Gaseosa y la Espectrometría de Masas para Realizar Estudios Farmacocinéticos

Título: Determination of Diclofenac Concentrations in Human Plasma Using a Sensitive Gas Chromatography Mass Spectrometry Method

Autores: Shah I, Barker J, Ashraf S y colaboradores

Institución: United Arab Emirates University, Al Ain, Emiratos Árabes Unidos; Kingston University, Kingston-upon-Thames, Reino Unido

Fuente: Chemistry Central Journal 10(52), Ago 2016

Traducción textual: Medición de la Concentración de Diclofenac en Plasma Humano mediante un Método Sensible de Cromatografía de Gases y Espectrometría de Masas

Introducción y objetivos

El diclofenac es un antiinflamatorio no esteroide empleado para el tratamiento del dolor asociado con inflamación. De acuerdo con la información disponible, existe un nivel considerable de variabilidad farmacocinética asociada con el uso de diclofenac, que resulta de factores farmacogenómicos y de la precisión de los métodos de evaluación empleados. Según los investigadores, es importante contar con métodos fiables de evaluación para realizar estudios farmacogenéticos, ya que existen diferentes formulaciones de diclofenac.

Los autores crearon y validaron un método de cromatografía de gases y espectrometría de masas (CGEM) para la detección y la cuantificación de la concentración plasmática del diclofenac. Su aplicación fue evaluada en el presente estudio.

Métodos

Los compuestos utilizados incluyeron las sales de diclofenac sódico, el 4-hidroxiclofenac, una solución de ácido fosfórico concentrado al 85%, el anhídrido pentafluoropropiónico

Es importante contar con métodos fiables de evaluación para realizar estudios farmacogenéticos, ya que, en general, existen diferentes formulaciones de cada droga. La combinación de cromatografía de gases y espectrometría de masas puede resultar útil para este fin.

y el bicarbonato de sodio; también se utilizó metanol (MeOH), acetona, cloroformo, agua y hexano. La CGEM se llevó a cabo mediante un cromatógrafo de gases modelo 6890 acoplado a un detector selectivo de masas modelo 5973. La separación tuvo lugar mediante el uso de una columna capilar de sílice fundida BP-1. El helio se empleó como gas portador. La temperatura del inyector fue de 280°C. La temperatura inicial del horno fue de 150°C, en tanto que la temperatura final alcanzó los 300°C, con el fin de eliminar los residuos de las columnas. El flujo de gas portador fue de 54.3 ml/min. El inyector se programó para auto-limpiarse mediante la inyección previa de hexano. El detector selectivo de masas se operó en el modo de monitorización del ión seleccionado y programado para la detección de diclofenac y 4-hidroxiclofenac. Los tiempos de retención correspondientes fueron 7.5 y 8.5 minutos, respectivamente. El control del sistema y el procesamiento de la información se efectuaron mediante el programa Chemstation versión B.00.02.

Se preparó una solución de reserva mediante la combinación de 10.78 mg de diclofenac en 10 ml de MeOH, que resultó en una concentración final de 1.078 mg/ml. Además, se prepararon diluciones seriadas de dicha solución, que re-

sultaron en la obtención de concentraciones de 0.45 mg/ml al disolver 4.5 mg de 4-hidroxiclofenac en 10 ml de MeOH. También se prepararon soluciones de ácido fosfórico de 1 M y bicarbonato de sodio de 0.08 M.

Las muestras de 1 ml de plasma se introdujeron en tubos de vidrio junto con una concentración de 0.0045 mg/ml de 4-hidroxiclofenac y 1 M de ácido fosfórico. Luego se añadió 1 ml de acetona en cada tubo, con el fin de desproteinizar la muestra, y 5 ml de n-hexano. Los tubos fueron centrifugados y se añadió bicarbonato de sodio para alcalinizar la muestra y aumentar la partición de la droga en la fase acuosa. Luego, se agregó ácido fosfórico y n-hexano y los tubos se centrifugaron nuevamente. Por último, se eliminó la capa de hexano. Con posterioridad, las muestras se trataron con el agente de derivatización anhídrido pentafluoro propiónico (PFFA). La reacción del diclofenac sódico y del 4-hidroxiclofenac con el PFFA permitió obtener derivados de la indolinona. El método analítico descrito fue probado en un estudio farmacocinético realizado en voluntarios. Las muestras de plasma se obtuvieron luego de la administración de 100 mg de diclofenac sódico por vía oral, con el fin de cuantificar el nivel de la droga durante 12 horas.

Las soluciones estándares, utilizadas para efectuar el análisis del plasma, se obtuvieron mediante una dilución seriada en metanol hasta alcanzar concentraciones finales de 10, 20, 40, 200, 400, 1000 y 2000 ng/ml. Los estándares de calibración se crearon al mezclar 25 µl de cada una de las diluciones con 975 µl de plasma, lo que generó concentraciones de 0.25, 0.5, 1, 5, 10, 25 y 50 ng/ml. Además de efectuarse un control de calidad, se aplicó un método de evaluación de la precisión y la exactitud de las estimaciones y se analizaron la linealidad, la sensibilidad y la especificidad del método. La recuperación de la extracción absoluta de diclofenac del plasma humano se determinó a diferentes niveles de concentración y fue expresada como porcentaje. Además, se definió la estabilidad del diclofenac en las muestras de plasma a medida que transcurrieron los ciclos de congelamiento. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo tuvieron lugar en muestras de plasma de 30 individuos tratados con 100 mg de diclofenac sódico por vía oral. La medición de la concentración de la droga en el plasma se realizó en forma horaria entre las horas 0 y 12 de la administración.

Resultados y discusión

Las curvas de calibración utilizadas durante el estudio de validación se generaron con una concentración de diclofenac de 0.25 a 50 ng/ml. El método tuvo un buen nivel de sensibilidad, especificidad y linealidad. Asimismo, los gráficos obtenidos indicaron linealidad en dichas concentraciones, con un coeficiente de determinación medio de 0.9996. El porcentaje de recuperación del diclofenac en las muestras de plasma fue adecuado y varió entre el 85% y el 115%. Además, el procedimiento analítico demostró validez al considerar la región correspondiente al tiempo de retención en el

cromatógrafo del diclofenac y del 4-hidroxiclofenac. No se observó la interferencia por parte de compuestos endógenos o metabolitos de la droga, aunque se observaron algunos picos en determinados momentos de retención. La precisión y la exactitud entre las diferentes oportunidades de evaluación y dentro de una misma prueba se calcularon según los resultados obtenidos con las muestras de control de calidad y analizadas con diferentes concentraciones de diclofenac. La prueba inicial permitió una recuperación aceptable de la droga, aunque la realización de experimentos adicionales, con el agregado de acetona y bicarbonato de sodio, posibilitó un aumento significativo de la recuperación. El coeficiente de variación cambió entre 2.41% a 6.33% y 7.51% a 8.87% en un mismo día o al comparar diferentes días, respectivamente. El diclofenac fue estable en el plasma al combinarse con ácido etilendiaminotetraacético durante al menos 3 ciclos de congelado y descongelado. El método propuesto fue eficiente para la detección del diclofenac en el plasma humano, aun al encontrarse la droga en una concentración baja.

El límite de cuantificación obtenido fue aceptable y se asoció con una mejoría significativa de la sensibilidad, en comparación con lo informado por otros autores. El uso de hexano permitió un nivel bajo de toxicidad en comparación con el empleo de otros solventes, como el benceno, y se asoció con un nivel elevado de recuperación, superior al 90%. Los autores señalaron que el método de CGEM, creado y validado para el diclofenac, reunió los criterios de la *Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation* elaborada por la *Food and Drug Administration*.

El estudio farmacocinético llevado a cabo en 30 voluntarios que habían

recibido una dosis de 100 mg de diclofenac sódico por vía oral incluyó la medición del nivel plasmático de la droga a las 0 y 12 horas de administración. Como resultado se observó que la absorción de diclofenac fue rápida y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) tuvo lugar a las 2.1 horas ($T_{m\acute{a}x}$) de administrada la dosis. Según los investigadores, el método de CGEM permitió estimar los parámetros de calidad de la droga, como la bioequivalencia y la biodisponibilidad, de acuerdo con el área bajo la curva y la $C_{m\acute{a}x}$ asociadas con la exposición sistémica. Según lo informado, existe un nivel considerable de variabilidad farmacocinética intrasubjetiva e intersubjetiva al administrar diclofenac. Los autores consideran que el método de CGEM utilizado en el presente estudio es especialmente útil al asociarse con un nivel bajo de variabilidad y con un nivel elevado de reproducibilidad. Esto se vinculó con la disminución de la variabilidad en comparación con la utilización de otros métodos, lo cual pudo deberse al uso de nuevos solventes para la extracción de la droga, como el hexano. Este nuevo método puede ser de utilidad para la realización de estudios farmacocinéticos de bioequivalencia.

Conclusión

El método creado y validado para la medición del nivel plasmático de diclofenac resulta rápido, sensible, específico y reproducible. Además, brinda un nivel mayor de sensibilidad en comparación con otros métodos. La utilización de hexano como solvente para la extracción representó una ventaja, debido al nivel relativamente menor de toxicidad en comparación con el heptano y el benceno. El método tuvo un nivel bajo de variabilidad y un nivel elevado de reproducibilidad, lo cual resulta potencialmente favorable para la realización de estudios farmacocinéticos y clínicos.

Análisis Bioinformático del Efecto de los Antiinflamatorios en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Título: Determining the Molecular Pathways Underlying the Protective Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Alzheimer's Disease: A Bioinformatics Approach

Autores: Nevado-Holgado A, Lovestone S

Institución: University of Oxford, Oxford, Reino Unido

Fuente: Computational and Structural Biotechnology Journal 15(1):1-7, Ene 2017

Traducción textual: Evaluación de las Vías Moleculares Subyacentes al Efecto Protector de los Antiinflamatorios no Esteroides en la Enfermedad de Alzheimer: Enfoque Bioinformático

El uso de antiinflamatorios no esteroides disminuye la probabilidad de enfermedad de Alzheimer, especialmente luego del tratamiento prolongado. Si bien se desconocen los mecanismos involucrados en dicho efecto, el análisis bioinformático puede ser útil para obtener información al respecto.

Introducción y objetivos

La frecuencia de enfermedad de Alzheimer (EA) es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población, la ausencia de tratamientos que modifiquen la enfermedad y el costo elevado del cuidado de los pacientes. Existen factores ambientales que pueden modificar el riesgo de EA, como la obesidad o el antecedente de diabetes. De acuerdo con la información disponible, el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) también disminuye la probabilidad de EA, especialmente luego del tratamiento prolongado; no obstante, dicho hallazgo no se ratificó en estudios aleatorizados debido a cuestiones relacionadas con el diseño y la etiología mixta de la EA, entre otras causas. Con el fin de mejorar la evaluación del efecto de los AINE sobre la EA, algunos autores analizaron los mecanismos mediante los cuales dichas drogas disminuyen el riesgo de presentar la enfermedad; pero, el mecanismo responsable de la disminución del riesgo de EA ante la administración de AINE no se definió con precisión. Los autores evaluaron la informa-

ción obtenida en estudios de expresión genética con el fin de identificar las vías moleculares afectadas por los AINE. Luego, emplearon análisis de enriquecimiento y lógica difusa para detectar las coincidencias entre el perfil genético asociado con la exposición a las drogas y el perfil hallado en estudios efectuados en presencia de EA. Para relacionar ambos resultados, los investigadores analizaron la expresión del ARN en células humanas expuestas a diferentes AINE. El nivel de desregulación de cada gen se combinó para identificar la existencia de alguna vía especialmente afectada por la exposición a las drogas. Los resultados indicaron que los AINE pueden inducir cambios en la expresión genética en vías que, si bien no están asociadas en forma directa con la inflamación, afectan el riesgo de EA y se asocian con la función de los ribosomas y el estrés oxidativo. Esto indica la posibilidad de generar nuevos objetivos terapéuticos para los pacientes con EA.

Métodos

Se buscó evaluar la presencia de genes cuya desregulación, en presencia de EA y exposición a los AINE, fue mayor que la esperada por azar. Esto se llevó a cabo mediante tres pasos: primero, se evaluó la expresión genética asociada con la EA y con la exposición a las drogas y se obtuvo un valor pro-

porcional a la desregulación del gen. Luego, se combinaron los hallazgos genéticos asociados con la EA y la exposición a las drogas mediante un análisis de lógica difusa, con el fin de identificar un perfil genético común a ambas circunstancias. En este segundo paso se generó un nuevo valor para cada gen, fruto de la combinación de ambos resultados. Por último, los autores estimaron si la combinación de ambos perfiles de expresión genética destacaba alguna de las vías moleculares. En este último paso se evaluó si los valores obtenidos en el segundo paso se vieron afectados en forma significativa en alguna de las vías moleculares incluidas en la base de datos *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG). Los autores también consultaron la base de datos *Add-NeuroMed*, con información obtenida mediante muestras de sangre; una segunda base de datos con estudios *post mortem* de expresión genética, correspondiente a la corteza prefrontal de pacientes con EA y controles sin esta enfermedad, y una tercera base de datos, correspondiente al análisis del hipocampo de pacientes con EA y de individuos sanos. Con el fin de obtener un perfil genético de EA, cada base de datos se analizó en forma independiente. Como resultado se obtuvieron dos perfiles genéticos.

Además de la información mencionada, los autores emplearon un mapa de conectividad (CMap [*connectivity-map*]), con el fin de definir el perfil de expresión genética asociado con el uso de diferentes AINE y comparar los resultados frente a lo observado ante la administración de drogas no AINE. El perfil genético evaluado correspondió a la combinación de cada fármaco con la presencia de EA, calculado mediante un modelo lineal generalizado (MLG), que incluyó la consideración de la edad, el sexo y la fuente de información utilizada. La aplicación de lógica difusa permitió combinar diferentes resultados al efectuar un análisis adicional posterior.

El perfil genético correspondiente a las drogas de interés también se analizó mediante un MLG logístico, que incluyó la consideración de covariables que pueden influir sobre la expresión genética. Los autores aplicaron un modelo lineal independiente sobre los grupos de datos de interés del CMap y obtuvieron un perfil correspondiente a la desregulación genética de las células expuestas a una droga determinada. Los fármacos de interés incluyeron 8 AINE y 5 no AINE. Luego, se combinaron los resultados correspondientes a los 5 no AINE, con el fin de obtener un único perfil que, con posterioridad, se combinó con los perfiles asociados con la EA obtenidos en las células sanguíneas y cerebrales.

Resultados

Los AINE considerados fueron los más utilizados en el CMap fueron sulindac, nabumetona, ketoprofeno, piroxicam, naproxeno, diclofenac, paracetamol y aspirina. Dichas drogas se compararon frente a otras no AINE, como carbamazepina, amitriptilina, apomorfina, simvastatina y ramipril.

La vía incluida en la KEGG, denominada "ribosoma", fue significativa para 4 de los AINE, en tanto que la

vía "fosforilación oxidativa" lo fue para 2 de los AINE. Ninguna de las drogas no AINE tuvieron una asociación significativa con alguna de las vías evaluadas. La consideración de la EA, sin la inclusión de ninguno de los fármacos, arrojó valores de p inferiores al límite aplicado tanto para la vía "ribosoma" como para la vía "fosforilación oxidativa". La estimación de la magnitud de efecto correspondiente a los modelos lineales indicó una dirección de efecto generalmente negativa para la EA y para los AINE. En cambio, la dirección del efecto de las drogas no AINE generalmente fue positiva para las vías significativas.

La evaluación de todos los fármacos de una misma clase junto con el perfil genético obtenido en la sangre de los pacientes con EA indicó que la vía más significativa fue la "ribosoma". El análisis del tejido cerebral de individuos con EA permitió identificar las vías incluidas en la KEGG con valores de $p < 0.0001$, denominadas "enfermedad de Huntington", "enfermedad de Parkinson" y "fosforilación oxidativa". La combinación del perfil correspondiente a la EA con los AINE o las drogas no AINE no se asoció con la identificación de vías con valores significativos de $p < 0.0001$.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la vía "ribosoma" y, en menor medida, la vía "fosforilación oxidativa" coincidieron ante la exposición a EA y a los AINE. Esta coincidencia fue superior en comparación con lo esperado por azar. La asociación mencionada se identificó al analizar el perfil genético vinculado con la EA en muestras de sangre y al considerar la exposición a los AINE.

Según los hallazgos descritos, los genes asociados con la vía "ribosoma" fueron afectados en forma simultánea por la EA y el uso de AINE en mayor medida, en comparación

con lo esperado por azar. Este nivel de desregulación simultánea no se observó para otros fármacos. A diferencia de lo observado al analizar las muestras de sangre, no se encontraron vías desreguladas simultáneamente en presencia de EA y ante la exposición a los AINE al utilizar el tejido cerebral.

El estrés oxidativo es un componente de diferentes eventos fisiopatológicos asociados con la EA y podría subyacer a la relación entre la EA y las enfermedades inflamatorias y metabólicas. La actividad ribosómica se asoció con la EA, en tanto que la disfunción ribosómica se relacionó con la oxidación del ARN y el retículo endoplasmático. También es posible que las mutaciones de los ribosomas generen anemias familiares y aumenten el riesgo de cáncer, y que ambos cuadros modifiquen el riesgo de EA. La afectación de la vía "ribosoma" podría mediar el riesgo mencionado, en tanto que el efecto de los AINE sobre dicha vía explicaría la protección ante la EA. Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la ausencia de información sobre la alteración de la expresión genética en pacientes con EA. La información sobre las drogas no se obtuvo en células del sistema nervioso central. De todos modos, la obtención de información útil al respecto es creciente.

Conclusión

El enfoque bioinformático empleado en el presente estudio permitió evaluar la influencia de los AINE sobre el riesgo de EA mediante vías de acción molecular desconocidas hasta el momento. Con un análisis de lógica difusa fue posible combinar la modificación de la expresión genética inducida por la enfermedad y por los AINE. Como resultado, se observó que los AINE actuarían sobre las vías incluidas en la KEGG, denominadas "fosforilación oxidativa" y "ribosoma".

Interacción Farmacocinética entre Piperina y Diclofenac

Título: Study on Influence of Piperine Treatment on the Pharmacokinetics of Diclofenac in Healthy Volunteers

Autores: Bedada SK, Boga P, Kotakonda H

Institución: Kakatiya University, Andhra Pradesh, India

Fuente: Xenobiotica 6:1-6, Abr 2016

Traducción textual: Estudios sobre la Influencia del Tratamiento con Piperina sobre la Farmacocinética del Diclofenac en Voluntarios Sanos

Se encontró una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre piperina y diclofenac, con un aumento de la biodisponibilidad de este último en voluntarios sanos.

Introducción

El diclofenac sódico (DIC) es un antiinflamatorio no esteroide que se utiliza frecuentemente para el control del dolor y el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Tiene una buena absorción luego de la administración por vía oral y sufre un extenso metabolismo de fase I y fase II. El extenso metabolismo de primer paso hepático y la poca circulación enterohepática reducen la biodisponibilidad del DIC en un 50% a 60% de la dosis administrada. El DIC se asocia con complicaciones gastrointestinales, como úlceras gástricas y sangrado, y su combinación con otros analgésicos permitiría utilizar dosis inferiores y reducir la incidencia de efectos adversos. La farmacocinética del DIC lo predispone a interacciones medicamentosas, tanto con otras drogas como con productos herbales. Estos últimos se utilizan como alternativas a los fármacos para prevenir las úlceras gástricas, por su eficacia, mayor tolerabilidad y bajos costos. Entre los alcaloides alimentarios, la piperina (PIP) es el componente principal de la pimienta negra y tiene efectos antioxidantes, antimutagénicos, antiulcerosos, antiinflamatorios y actividad antitumoral. Las propiedades antiinflamatorias de la PIP se deben a la modulación de las enzimas y vías que producen mediadores de la inflamación.

Los efectos protectores de la úlcera gástrica se documentaron en ratas y ratones. La PIP podría utilizarse como terapia adyuvante para las enfermedades inflamatorias, con un buen perfil de efectos adversos. Se demostró que la PIP aumentó la biodisponibilidad de diversos agentes relacionados estructural y terapéuticamente, como nimesulida, rifampicina, propranolol, teofilina, carbamazepina, midazolam y fenitoína por la inhibición de la actividad del sistema citocromo (CYP) P450 y, específicamente, del CYP P450 2C9 (CYP2C9) en el caso de la fenitoína. Además, se postuló que la PIP proveniente de diferentes especies de pimientas en la dieta y en las formulaciones herbales tradicionales puede ser responsable del aumento de la biodisponibilidad de los fármacos como consecuencia de la modulación del metabolismo.

El objetivo de este estudio fue determinar la influencia de la PIP sobre la farmacocinética del DIC en voluntarios sanos. La hipótesis de los autores fue que la PIP puede interactuar con el DIC a nivel metabólico, ya que este último es sustrato del CYP2C9.

Materiales y métodos

Los criterios de inclusión fueron voluntarios sanos, de sexo masculino, de entre 18 y 35 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/m². Participaron del estudio 12 voluntarios sanos con una edad de 28.02 ± 3.24 años (25-32 años), un peso de 68.35 ± 8.13 kg (58-75 kg), una estatura de

167.56 ± 7.32 cm (166-187.7cm) y un IMC de 22.68 ± 3.08 kg/m² (18.27-26.67 kg/m²). El ensayo se llevó a cabo en la India y su diseño fue de tipo abierto, secuencial, de 2 períodos (fase control y fase de tratamiento), separados entre sí por una semana de reposo farmacológico. Durante la fase control se administró una dosis única de 100 mg de DIC en 240 ml de agua a la mañana, luego de más de 10 horas de ayuno, por vía oral. Durante la fase de tratamiento se suministraron 20 mg de PIP en una dosis diaria por vía oral durante 10 días, y el día 11, una dosis única de 100 mg de DIC en 240 ml de agua a la mañana, luego de más de 10 horas de ayuno, por vía oral. Tanto en las fases control como de tratamiento, luego de la administración de la dosis de DIC, se suministraron alimentos estándar a las 4 a 10 horas y solamente se permitió la toma de agua.

Se obtuvieron muestras de sangre venosa seriadas antes de la administración de la dosis de DIC y a las 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas luego de ésta.

La farmacocinética del DIC se estimó mediante el método no compartamental. Se determinaron la concentración plasmática máxima, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima, la constante de la tasa de eliminación, el área bajo la curva de concentración-tiempo, la vida media y la depuración aparente.

Los resultados se expresaron como media más desviación estándar. La farmacocinética del DIC entre las

fases control y de tratamiento se comparó entre sí mediante la prueba de la *t* pareada. Se construyeron los intervalos de confianza del 90% (IC) para la relación de la fase de tratamiento con PIP con la fase control, mediante datos con transformación logarítmica para los índices medios geométricos (IMG) de los distintos parámetros evaluados. Se estableció la existencia de una interacción si los IMG y los IC de los parámetros farmacocinéticos se encontraron por fuera de los límites estadísticos establecidos entre 0.80 y 1.25.

Resultados

Todos los voluntarios sanos completaron las fases de la investigación. No se detectaron efectos adversos durante el período de estudio. El tratamiento con PIP aumentó significativamente la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 2.24 a 3.68 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$), el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) de 7.09 a 11.81 $\mu\text{g h/ml}$ ($p < 0.05$), la vida media de 1.23 a 1.65 horas ($p < 0.05$) en un 64.3%, 66.5% y 34.1%, respectivamente, en comparación con la fase control. Por otro lado, disminuyeron significativamente la constante de la tasa de eliminación (K_{el}) de 0.62 a 0.41 h^{-1} ($p < 0.05$) y la depuración aparente (CL/F) de 7.57 a 4.52 l/h ($p < 0.05$) de DIC, en comparación con la fase control, que representan un descenso del 33.9% y del 40.3%, respectivamente. El aumento en la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la vida media y la disminución de K_{el} y de CL/F se debieron a la inhibición significativa del CYP2C9 que interviene en el metabolismo del DIC. Los IMG y los IC de $C_{m\acute{a}x}$, ABC, vida media, K_{el} y CL/F del DIC se encontraron por fuera

de los límites establecidos, lo cual indica la significación clínica de la interacción entre DIC y PIP.

Discusión y conclusión

Las hierbas medicinales contienen más de un ingrediente farmacológicamente activo y suelen utilizarse como medicina complementaria con diversas drogas, con las potenciales interacciones. Las interacciones hierba/fármacos son de origen farmacocinético y se deben a los efectos de las primeras sobre las enzimas metabólicas, con cambios farmacocinéticos en la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de las drogas prescritas de manera concomitante. Los constituyentes activos de los alimentos y los suplementos alimentarios suelen modular el sistema CYP, y CYP2C9 es una de las isoformas más importantes en el metabolismo de las drogas en los seres humanos, encontrándose en el hígado y el intestino. El CYP2C9 está involucrado en la mayoría de las interacciones droga/fitoquímicos. Los resultados obtenidos indicaron que la administración por vía oral de PIP, en dosis de 20 mg una vez por día durante 10 días, produjo alteraciones significativas en la farmacocinética del DIC, con mejoría en su biodisponibilidad, mediante la inhibición de la enzima CYP2C9 en voluntarios sanos. Se observó un incremento significativo en la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la vida media y una disminución significativa en la K_{el} y CL/F del DIC luego del tratamiento con PIP en comparación con la fase control. El incremento en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC indicaron un incremento en la exposición al DIC después del tratamiento con PIP, mientras que la disminución de K_{el} y la CL/F y el aumento en la vida

media indicaron la inhibición de la eliminación de DIC. El hecho de que los IMG y los IC de $C_{m\acute{a}x}$, ABC, vida media, K_{el} y CL/F de DIC se encontrasen por fuera de los límites establecidos en 0.8 a 1.25 indica que la interacción entre DIC y PIP es clínicamente significativa.

Los hallazgos de esta investigación son congruentes con un estudio publicado en 1987 sobre la interacción entre fenitoína, un sustrato de CYP2C9, y PIP, en el cual se demostró un aumento de la biodisponibilidad de la primera luego de la administración de 20 mg de PIP durante 7 días. Según los autores, los datos obtenidos indican que la PIP actúa como inhibidor del metabolismo del DIC mediado por CYP2C9 en los seres humanos y aportan pruebas *in vivo*. Consideran que la combinación de DIC y PIP puede representar un enfoque terapéutico novedoso para reducir la dosis de DIC y disminuir los efectos adversos gastrointestinales, con maximización del efecto antiinflamatorio, mediante la producción de sinergia entre ambos fármacos. No obstante, es necesaria la realización de más investigaciones con diferentes dosis de DIC. En conclusión, se encontró una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre PIP y DIC, con un aumento de la biodisponibilidad de este último en voluntarios sanos. Los cambios farmacocinéticos de DIC parecen deberse a la inhibición de CYP2C9 mediada por PIP. La combinación de DIC con PIP podría constituir una terapia antiinflamatoria eficaz, con disminución de la dosis y los consiguientes efectos adversos gastrointestinales de DIC, que se observan especialmente con dosis altas.

Efectos del Pretratamiento con Analgésicos sobre la Anestesia Pulpar en la Pulpitis Irreversible

Título: Effect of Preoperative Oral Analgesics on Pulpal Anesthesia in Patients with Irreversible Pulpitis - A Systematic Review and Meta-Analysis
Autores: Shirvani A, Shamszadeh S, Asgary S y colaboradores

Institución: Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Irán

Fuente: Clinical oral investigations 21(1):43-52, Ene 2017

Traducción textual: Efectos de los Analgésicos Orales Preoperatorios sobre la Anestesia Pulpar en Pacientes con Pulpitis Irreversible. Reseña Sistemática y Metanálisis

Introducción

El logro de la anestesia pulpar profunda es dificultoso en pacientes con pulpitis irreversible, con una tasa estimada de fracaso del 30% al 80% en los casos de molares mandibulares inflamados. El fracaso de la anestesia local se atribuye a los mediadores inflamatorios activados por los nociceptores periféricos y al aumento de la actividad de los receptores de resistencia de tetrodotoxina que disminuye la respuesta nerviosa a la solución anestésica. Con el fin de aumentar la eficacia del procedimiento anestésico se evaluaron diversas estrategias farmacológicas adyuvantes, como el pretratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINE) y paracetamol, pero aún se discute si estas intervenciones son más eficaces que la solución anestésica sola en el logro de la anestesia profunda en la pulpa inflamada. Un metanálisis de 2012 concluyó que la eficacia de los AINE por vía oral en el logro de la anestesia profunda en la pulpa inflamada fue superior al grupo control, pero los estudios incluidos fueron escasos y se señaló la necesidad de más metanálisis con ensayos clínicos de alta calidad. El objetivo de este metanálisis fue evaluar la información disponible

En pacientes con pulpitis irreversible, el pretratamiento con analgésicos en dosis únicas es una estrategia eficaz para mejorar la eficacia anestésica.

sobre la eficacia de la administración de pretratamiento por vía oral con una única dosis de AINE y paracetamol sobre la eficacia de la anestesia local en pacientes adultos con pulpitis irreversible.

Materiales y métodos

El metanálisis se realizó según las normas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA). Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Cochrane Databases for Systematic Review*, PubMed, *Science Direct*, Scopus y *Google Scholar* hasta marzo de 2015, sin restricciones en cuanto al idioma. Además, se realizó una búsqueda manual de las referencias de los artículos de interés. Se incluyeron ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que evaluaron la eficacia de la analgesia como pretratamiento sobre la eficacia de la anestesia en pacientes adultos con molares mandibulares con pulpitis irreversible. La analgesia como pretratamiento incluyó diferentes tipos de AINE y paracetamol, administrados en dosis únicas en el preoperatorio.

El criterio principal de valoración fue la tasa de eficacia de la anestesia dentro de los 15 minutos de administración del agente. La anestesia eficaz se definió por la ausencia de dolor o la presencia de dolor leve durante la preparación de la cavidad y la instrumentación determinada por el nivel de sensibilidad dentaria (NSD) o con una escala visual analógica (EVA).

Dos de los autores evaluaron la calidad metodológica de los ensayos

mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la *Cochrane Collaboration*. Se estimaron los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante el método estadístico de varianza inversa de efectos fijos y aleatorios. Por último, se realizaron análisis de metarregresión y de subgrupos para evaluar posibles fuentes de heterogeneidad.

Resultados

Se analizaron los datos de 1900 pacientes, de entre 22.8 y 38.5 años, de ambos sexos, con molares mandibulares con pulpitis irreversible, incluidos en 17 ensayos. Los analgésicos (ibuprofeno, indometacina, ketorolac, meloxicam, paracetamol, diclofenac potásico, aceclofenac, lornoxicam, piroxicam, etodolac) se administraron en dosis únicas, por vía oral, a los 30, 45 y 60 minutos antes de la cirugía. La dosis de ibuprofeno varió entre 200 mg y 800 mg y la de paracetamol, entre 325 mg y 1000 mg. En 4 estudios se evaluó la administración conjunta de analgésicos (AINE y paracetamol o 2 AINE); en 11, los AINE como monoterapia; en 3, sólo paracetamol, y en los 2 restantes, la administración conjunta de paracetamol y opioides. Los anestésicos locales utilizados fueron mepivacaína (n = 1), articaína (n = 1) y lidocaína (n = 14). La eficacia anestésica se determinó por una EVA (n = 15) y por el NSD (n = 1).

En cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo, todos los ensayos tuvieron un diseño aleatorizado y controlado con placebo e informaron el enmas-

caramiento de los participantes y del evaluador y la información selectiva. En todos los estudios se evitaron las cointervenciones. Ningún estudio tuvo seguimiento ni abandonos.

Para el metanálisis se efectuaron 29 comparaciones en 16 ensayos sobre la eficacia anestésica de los analgésicos como pretratamiento entre los grupos de intervención y placebo. Los pacientes tratados con analgésicos como pretratamiento presentaron mayor eficacia anestésica, que fue significativa en comparación con placebo (OR: 0.30; IC 95%: 0.13 a 0.68; $p = 0.000$; $Q = 55.860$). En el análisis de subgrupo, la administración de AINE como monoterapia (OR: 0.25; IC 95%: 0.16 a 0.387; $p = 0.000$ [$Q = 40.539$, $p = 0.003$]), ibuprofeno como monoterapia (OR: 0.44, IC 95%: 0.26 a 0.75, $p = 0.002$ [$Q = 12.833$, $p = 0.11$]) o en combinación (OR: 0.48, IC 95%: 0.30 a 0.74, $p = 0.002$ [$Q = 15.898$, $p = 0.14$]), el paracetamol como terapia en combinación con opioides (OR: 0.30, IC 95%: 0.14 a 0.63, $p = 0.001$ [$Q = 7.506$, $p = 0.002$]) y los oximas (OR: 0.10, IC 95%: 0.05 a 0.22, $p = 0.000$ [$Q = 5.075$, $p = 0.079$]) fueron más eficaces en el incremento de la tasa de eficacia anestésica. El paracetamol como monoterapia no aumentó la eficacia anestésica en comparación con placebo. En la metarregresión, la administración de los analgésicos indometacina, oximas y diclofenac potásico y del anestésico articaína fueron predictores significativos del incremento de la eficacia anestésica. No se encontró una asociación entre las diferentes dosis y el momento de administración de los AINE y el paracetamol con el efecto terapéutico.

Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados de la presente reseña indicaron un efecto clínicamente significativo del pretratamiento analgésico sobre la eficacia anestésica. Una dosis única de analgésicos como pretratamiento fue una intervención eficaz para incrementar la eficacia anestésica y aliviar el dolor en los pacientes con pulpitis irreversible. Estos hallazgos coincidieron con una investigación previa, de 2012, que recomendó el uso de un AINE por vía oral en el preoperatorio para aumentar la profundidad de la anestesia en la pulpa inflamada. Sin embargo, los investigadores detallan que la reseña actual incluyó más de 10 ensayos que no se incorporaron en el estudio de 2012 o que se publicaron después de esa fecha. También, analizaron diferentes tipos de AINE y paracetamol e incluyeron el análisis de metarregresión como prueba estadística adicional, que no se había realizado previamente. El concepto de utilizar analgesia preoperatoria como los AINE y paracetamol se sustenta en la mayor inflamación en la pulpitis irreversible. El mayor nivel de prostaglandinas puede afectar al receptor de resistencia de tetrodotoxina y disminuir la respuesta nerviosa a la anestesia. Además, el pretratamiento con analgésicos puede reducir significativamente el inicio del dolor en el posoperatorio. En el análisis de subgrupo se demostró que la administración conjunta de paracetamol y opioides se asoció con mayor eficacia anestésica local en comparación con la monoterapia con paracetamol. Este último ejerce un efecto antiinflamatorio leve y el agregado de opioides permite el bloqueo del mecanismo central de percepción del dolor su-

mado a un efecto analgésico periférico relacionado con los receptores opioides localizados en las terminales del nociceptor. La administración conjunta de paracetamol y opioides puede indicarse en los pacientes con contraindicaciones al uso de AINE. Los AINE son los analgésicos más utilizados por su eficacia en la disminución del dolor y la inflamación. En esta investigación, los AINE aumentaron estadísticamente la eficacia de la anestesia, aunque todavía se debate sobre la superioridad de los diferentes tipos de AINE entre sí. En el análisis de regresión, la indometacina, el meloxicam, el diclofenac potásico y el piroxicam se asociaron con un tamaño mayor del efecto, lo cual pudo deberse al inicio rápido de acción. En cuanto al anestésico, la articaína fue el que mostró los mejores resultados, que pueden atribuirse a su actividad química, que permite la difusión de la solución al ápice del diente, además del bloqueo del nervio, relacionado con su mayor liposolubilidad. Las fortalezas principales de este estudio radicarón en la inclusión de ensayos de alta calidad y con bajo riesgo de sesgo, en tanto que la limitación principal se atribuyó al tamaño escaso de la muestra en las investigaciones incluidas. En conclusión, en pacientes con pulpitis irreversible, el pretratamiento con analgésicos en dosis únicas constituye una estrategia eficaz para mejorar la eficacia anestésica. Con el fin de maximizar el efecto terapéutico se recomienda la prescripción de ciertos tipos de AINE, como indometacina, meloxicam, piroxicam y diclofenac potásico, o la administración conjunta de paracetamol con un opioide y de articaína como anestésico local.