

# Potenciación del efecto antinociceptivo de ácido acetilsalicílico por cafeína, en un modelo de dolor inflamatorio en rata

R. POVEDA, A. ROMERO, S. SÁNCHEZ, M.E. PLANAS

## RESUMEN

En el presente trabajo se ha estudiado la interacción entre el ácido acetilsalicílico (AAS) y cafeína (CAF), en un modelo inflamatorio agudo en rata, valorándose el efecto antinociceptivo y el antiinflamatorio. La administración oral de AAS a dosis de 50, 100, 200 y 400 mg/kg produce un efecto antinociceptivo de tipo dosis dependiente, mientras que la administración de cafeína a dosis de 5, 20, 100 y 200 mg/kg sólo induce un ligera acción analgésica a las dosis más altas de todas las estudiadas. La asociación de 1 dosis fija de cafeína (5 mg/kg) a cada una de las dosis de AAS (50-400 mg/kg), provoca una potenciación del efecto antinociceptivo en todos los casos, pero sólo resulta estadísticamente significativa para las combinaciones de CAF 5 mg/kg + AAS 50 mg/kg y CAF 5 mg/kg + AAS 100 mg/kg. En cuanto al efecto antiinflamatorio, AAS disminuye la inflamación de modo dosis dependiente. Cafeína carece de efecto antiinflamatorio. Cuando se administraron las combinaciones AAS + CAF previamente citadas, CAF no potenció el efecto antiinflamatorio de AAS en ninguno de los casos. Estos resultados demuestran que la adición de una dosis de CAF exenta de efecto antinociceptivo, a dosis de AAS bajas con un moderado efecto antinociceptivo, es capaz de potenciar este efecto moderado hasta alcanzar los niveles de analgesia obtenidos con las dosis más altas de AAS valoradas en este estudio.

**Palabras clave:** Ácido acetilsalicílico. Cafeína. Interacción. Antinocicepción. Rata.

## SUMMARY

In the present study we have evaluated the interaction between acetylsalicylic acid (AAS) and caffeine (CAF) in acute inflammatory model in rat. Both have been administered by oral route. Antinociceptive and antiinflammatory effects has been assessed. AAS at 50, 100, 200 and 400 mg/kg produces a dose-related antinociceptive effect, whereas CAF at 5, 20, 100 and 200 mg/kg has no the same effect, however at higher doses shows a weak analgesic action. Combinations of 5 mg/kg CAF with either 50, 100, 200 or 400 mg/kg AAS potentiate antinociceptive effects of AAS, but only two selected doses (CAF 5 + AAS 50 and CAF 5 + AAS 100) are significantly different. The antiinflammatory efficacies evaluated using AAS and CAF (administered either separately) show that AAS decreases edema with a dose-related response, whereas CAF alone is ineffective. Combinations of CAF with AAS (at same doses described above) no potentiate the antiinflammatory effects of AAS. These results show that CAF, at dose without antinociceptive effect, is able to potentiate antinociception when is combined/mixed with AAS administered at doses (50 or 100 mg/kg) that induce moderate antinociceptive effect, increasing these values to reach same percentages of antinociception obtained with higher doses of AAS used in this study.

**Key words:** Acetylsalicylic acid. Caffeine. Interaction. Antinociception. Rat.

### Dirección para correspondencia:

M. Eulalia Planas  
Unitat de Farmacologia  
Facultat de Odontologia  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona  
E-mail: eplanas@ub.edu

---

## INTRODUCCIÓN

---

La asociación de cafeína con analgésicos, tanto del grupo de los opioides<sup>1</sup> como de los AINE<sup>2</sup>, ha sido una práctica frecuentemente utilizada en terapéutica durante muchos años. La finalidad de la administración de estas asociaciones sería potenciar el efecto analgésico y/o disminuir la dosis, con lo que probablemente, se minimizarían los efectos secundarios en intensidad y frecuencia. La revisión bibliográfica del tema muestra que los resultados dependen de la situación particular estudiada y de los parámetros que la conforman, como pueden ser la especie, analgésico empleado, dosis, vía de administración, modelo de dolor, etc. Si nos centramos en el caso del ácido acetilsalicílico (AAS) y cafeína, la información sobre esta interacción es escasa y contradictoria<sup>3-5</sup>, por lo que nos propusimos estudiar la combinación AAS-cafeína en cuanto a su efecto analgésico y antiinflamatorio, en un modelo de dolor inflamatorio agudo en rata y, en el caso de la existencia de potenciación, la determinación de las proporciones de combinación de ambos más adecuadas.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### Animales

El estudio ha sido realizado en rata macho Sprague-Dawley de pesos comprendidos entre 180-200 g a los que se mantuvo durante 1 semana en aclimatación al laboratorio antes de iniciar los experimentos; los animales tuvieron libre acceso a agua y alimentos a lo largo de todo el estudio. El protocolo de trabajo siguió la normativa de la CEE para el uso y manejo de animales de investigación y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universitat de Barcelona.

### Valoración de los efectos antinociceptivo y antiinflamatorio

El efecto antinociceptivo de los fármacos y sus combinaciones fue evaluado mediante el modelo descrito por Randall y Selitto (1957)<sup>6</sup>, el cual utiliza un estímulo nociceptivo de tipo mecánico. De un modo resumido, consiste en aplicar una presión de modo continuo y creciente sobre una extremidad previamente inflamada, hasta que el animal realiza un intento de retirada de la pata. El parámetro cuantificado es la presión tolerada expresada en gramos. Para evitar una posible lesión tisular

se fijó una presión máxima de corte (cut-off pressure) de 700 g, que, aproximadamente, equivale al doble del valor basal. La inflamación fue inducida mediante la inyección subplantar (s.p.) en la pata derecha de la rata, de 0,05 ml de una solución del polisacárido carragenina al 1%. La valoración del efecto antiinflamatorio de estos mismos fármacos y combinaciones se realizó por pletismografía (Ugo Basile 7150) según el método descrito por Winter, et al.<sup>7</sup>. En este caso el parámetro cuantificado es el incremento de volumen de la pata (ml). Se compara el volumen de la pata de los animales del grupo control con el volumen de la pata de los animales de los grupos tratados a los diferentes tiempos del estudio.

Los fármacos y sus combinaciones, suspendidos en carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5% en un volumen final de 5 ml/kg, se administraron por vía oral (v.o.) mediante una cánula intragástrica. Los animales fueron distribuidos al azar en grupos tratados, a los que se administraron las distintas dosis de fármacos, y grupo control, que recibió vehículo (CMC) por la misma vía y volumen que los tratados. Para todos los grupos la metodología experimental fue la que se presenta en la figura 1. Quince minutos antes de la administración de los distintos tratamientos se realizó una valoración de la presión tolerada en condiciones basales, así como del volumen inicial de la pata. A tiempo cero se administraron los fármacos v.o. y la carragenina vía s.p. y a cada una de las 5 h siguientes se volvieron a realizar determinaciones de ambos parámetros.

### Experimentos realizados

- Determinación del efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de AAS administrado individualmente. Las dosis empleadas fueron 50, 100, 200 y 400 mg/kg.
- Determinación del efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de cafeína administrada individualmente a dosis de 5, 20, 100 y 200 mg/kg.
- Determinación del efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de la asociación AAS-cafeína.

### Análisis de datos

#### *Efecto antinociceptivo*

Los resultados se presentan en gramos de presión soportados por la pata de la rata  $\pm$  error estándar de la media (EEM). Para estudiar la evolución en el tiempo del efecto antinociceptivo de los fármacos y



**Figura 1.** Representación secuencial del diseño experimental seguido en el presente trabajo. A tiempo -15 min se efectúa la determinación de presión y volumen basales, a tiempo cero se administran el agente inflamatorio vía s.p. y los distintos tratamientos v.o. y durante las 5 h siguientes se realizan las determinaciones correspondientes.

sus combinaciones los datos obtenidos con el grupo control fueron comparados con los datos obtenidos con cada uno de los tratamientos administrados mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de 2 factores, siendo estos factores tratamiento y tiempo, seguido de post hoc Knewman Keuls test. Para averiguar el efecto antinociceptivo general de los tratamientos, se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los tratamientos, por el método de los trapezoides (datos no presentados). Los valores utilizados para calcular las AUC fueron los umbrales individuales de retirada de la pata de cada uno de los animales. Posteriormente se llevó a cabo la comparación entre AUC mediante (ANOVA) de un factor, seguido de post hoc Knewman Keuls test. El nivel de significación para todos los análisis estadísticos fue  $p < 0,05$ .

### **Efecto antiinflamatorio**

El efecto antiinflamatorio se calcula para cada uno de los animales y cada uno de los tratamientos y se expresa como porcentaje del incremento de volumen. Para calcularlo se emplea la fórmula:

$$\% \Delta V = \frac{V_f - V_i}{V_i} \times 100$$

$V_i$  es el volumen inicial de la pata de cada uno de los animales y  $V_f$  el volumen de la misma pata a cada uno de los tiempos de valoración. Posteriormente, y de igual modo que para el efecto antinociceptivo, se comparan los incrementos debidos a cada uno de los tratamientos con los incrementos obtenidos con el grupo control mediante ANOVA de 2 factores (tratamiento y tiempo) y post hoc Knewman Keuls.

## **RESULTADOS**

### **Efecto antinociceptivo**

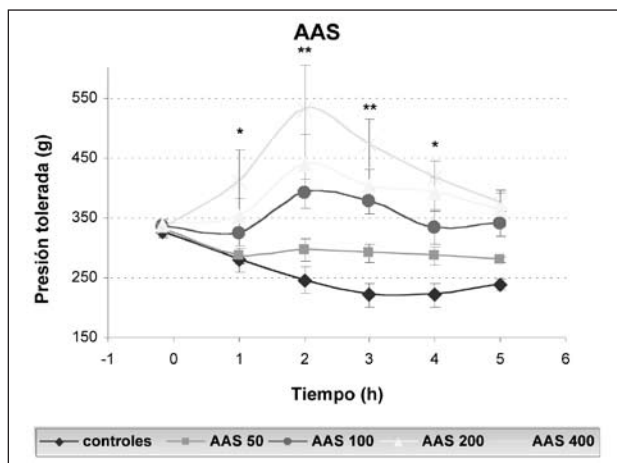
En el grupo de animales control se produjo una disminución progresiva en los gramos de presión tolerada, que resultó significativa con respecto al valor basal. Esta disminución fue más acusada durante las 3-4 primeras horas, tiempo a partir del cual se observa una tendencia a la recuperación espontánea de los niveles iniciales.

### **Administración sistémica de AAS**

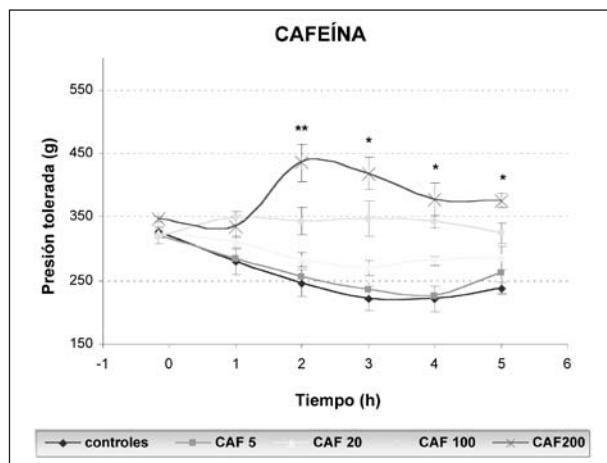
Las 4 dosis de AAS ensayadas (50, 100, 200 y 400 mg/kg) incrementaron de un modo significativo el umbral de presión tolerada con respecto al grupo control (Fig. 2). El mayor incremento se obtuvo con la dosis de 400, 200, 100 y 50 mg/kg respectivamente, ANOVA de 2 factores (\*)  $p < 0,05$ , (\*\*)  $p < 0,01$ . Por otra parte, la comparación entre las AUC obtenidas con las 4 dosis de AAS, y el AUC del grupo control, confirmó el incremento significativo del efecto antinociceptivo, así como la existencia de una clara relación dosis-efecto en el rango de dosis de AAS estudiadas.

### **Administración sistémica de cafeína**

De las dosis de cafeína ensayadas (5, 20, 100 y 200 mg/kg) solamente las dosis de 100 y 200 incrementaron de un modo significativo el umbral de presión tolerada, respecto al grupo control (Fig. 3), ANOVA de 2 factores (\*)  $p < 0,05$ . Por otra parte, la comparación de AUC confirmó la existencia de estas



**Figura 2.** Diferencias significativas entre controles y cada una de las dosis de AAS. ANOVA 2 factores (post hoc) Newman Keuls. (\*)  $p < 0,05$ , (\*\*)  $p < 0,01$ .



**Figura 3.** Diferencias significativas entre controles y las dosis de cafeína de 100, 200 y 400 mg/kg. ANOVA 2 factores (post hoc) Newman Keuls. (\*)  $p < 0,05$ , (\*\*)  $p < 0,01$ .

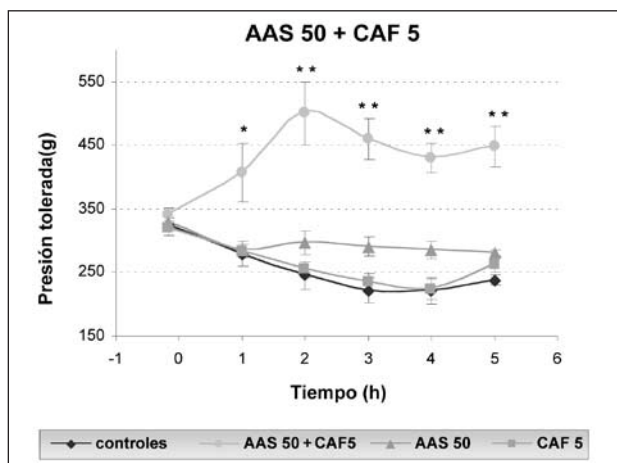
diferencias sólo para las dosis de 100 y 200 mg/kg, lo que implica una falta de relación dosis-respuesta en el rango de dosis estudiadas, ANOVA 1 factor (\*)  $p < 0,05$ .

### Administración sistémica de las combinaciones AAS-cafeína

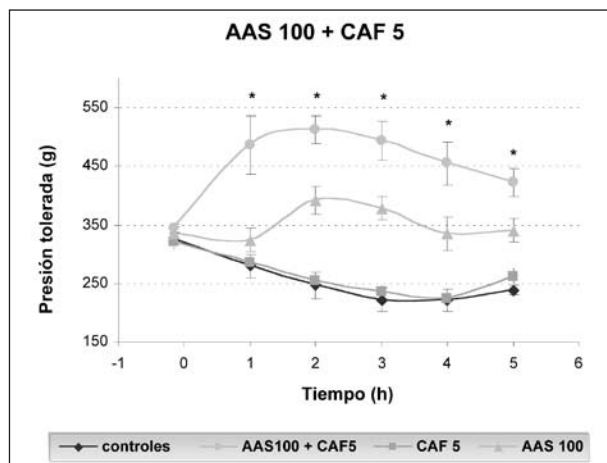
Una vez conocido el comportamiento individual de los fármacos se procedió a combinarlos. Puesto que no se obtuvo una dosis-respuesta bien definida para uno de los fármacos estudiados, el patrón de combinación no pudo efectuarse en base a asociar dosis equipotentes de ambos, por lo tanto, se procedió a utilizar un modelo de dosis fija que consiste en com-

binar una dosis fija de uno de ellos, con cada una de las dosis ensayadas del otro. En el caso que nos ocupa se tomó como dosis fija la de 5 mg/kg de cafeína, que no produce ningún efecto antinociceptivo. Esta dosis se asoció a las de 50, 100, 200 y 400 mg/kg de AAS.

La administración de las combinaciones AAS 50 mg/kg + cafeína 5 mg/kg y AAS 100 mg/kg + cafeína 5 mg/kg produjo en los animales un incremento muy significativo del efecto antinociceptivo (gramos de presión tolerados) cuando se comparó con el efecto obtenido con la dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg de AAS solo (Figs. 4 y 5) (ANOVA 2 factores). Estos incrementos se mantuvieron durante las 5 h en las



**Figura 4.** Diferencias significativas entre la combinación AAS 50 mg/kg + cafeína 5 mg/kg y AAS 50 mg/kg, ANOVA 2 factores (post hoc) Newman Keuls. (\*)  $p < 0,05$ , (\*\*)  $p < 0,01$ .



**Figura 5.** Diferencias significativas entre la combinación AAS 100 mg/kg + cafeína 5 mg/kg y AAS 100 mg/kg, ANOVA 2 factores (post hoc) Newman Keuls. (\*)  $p < 0,05$ .

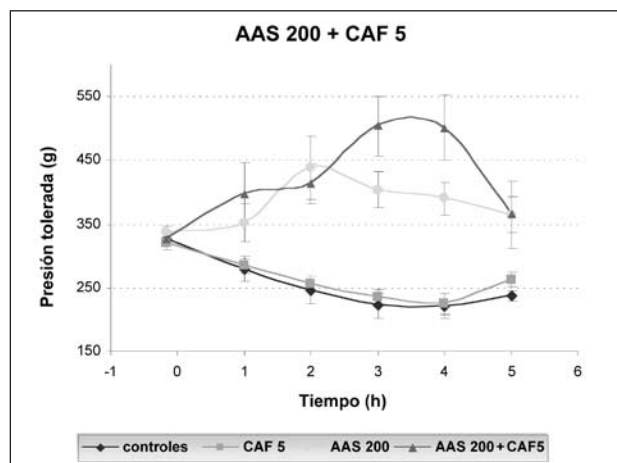
que transcurrió el experimento. Por otra parte, la comparación entre las AUC de las combinaciones y las AUC de AAS 50 y AAS 100 mg/kg corroboró la existencia de diferencias estadísticas muy significativas (ANOVA 1 factor).

Cuando se administró la asociación AAS 200 mg/kg + cafeína 5 mg/kg (Fig. 6) también se produjo un incremento del efecto, pero en este caso no resultó estadísticamente significativo cuando se comparó con el efecto obtenido con la dosis de 200 mg/kg de AAS sola (ANOVA 2 factores). En cambio, para la comparación entre AUC este incremento sí resultó significativo (ANOVA 1 factor).

La asociación de 5 mg/kg de cafeína a la dosis de 400 mg/kg de AAS (Fig. 7) produjo un incremento del efecto no significativo cuando se comparó con el efecto obtenido con la dosis de 400 mg/kg de AAS sola (ANOVA 2 factores). La comparación entre AUC corroboró la inexistencia de diferencias significativas entre ambos tratamientos (ANOVA 1 factor).

### Efecto antiinflamatorio

Todas las dosis de AAS (50, 100, 200 y 400 mg/kg) produjeron una reducción de la inflamación (volumen) con respecto a la inflamación que presentaron los animales del grupo control, de un modo dosis dependiente. Esta disminución de la inflamación resultó estadísticamente significativa para todas las dosis estudiadas exceptuando la de 50 mg/kg. La administración de cafeína sola no presentó efecto antiinflamatorio. La asociación de 5 mg/kg de cafeína a cada una de las dosis de AAS estudiadas individualmente no produjo potenciación del efecto antiinflamatorio en ninguno de los casos.

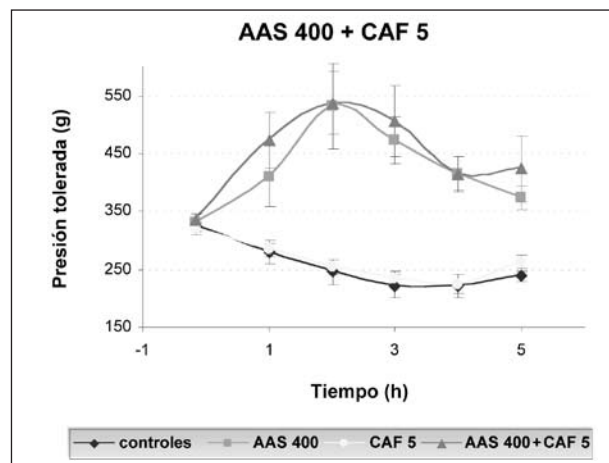


**Figura 6.** No existen diferencias significativas entre la combinación AAS 200 mg/kg + cafeína 5 mg/kg y AAS 200 mg/kg sola, ANOVA 2 factores (post hoc) Newman Keuls.

## DISCUSIÓN

En la actualidad se dispone de analgésicos con una potencia suficiente para aliviar cualquier tipo de dolor; el problema radica en que para conseguir una analgesia efectiva administrando un único fármaco las dosis necesarias son, en general, muy elevadas, por lo que pueden inducir efectos indeseables. Para intentar paliar este inconveniente una estrategia utilizada frecuentemente es la administración simultánea de 2 o más analgésicos. Como norma general, la asociación de 2 fármacos que actúen por el mismo mecanismo no está justificada, puesto que puede producir una mayor incidencia de efectos indeseables. Por el contrario, la asociación de 2 fármacos que produzcan efecto analgésico por distintos mecanismos (opioides, AINE, etc.) puede conseguir un efecto mayor que el que resulta de sumar el efecto de cada uno de ellos por separado. En este tipo de asociaciones se consigue reducir la dosis de cada uno de los componentes y, de este modo, se disminuyen los efectos adversos<sup>8</sup>.

Cuando administramos conjuntamente 2 analgésicos pueden no interactuar, produciendo cada uno de ellos el efecto farmacológico que le corresponde de forma independiente (aditividad), o pueden interactuar provocando un efecto diferente del esperado. Si este efecto es mayor se produce sinergia y si es menor antagonismo<sup>9</sup>. En el tratamiento del dolor, la demostración de sinergia o simple aditividad del efecto analgésico se considera beneficiosa; sin embargo, para establecer la utilidad terapéutica de la asociación es preciso demostrar que no se produce también una sinergia en los efectos secundarios<sup>10</sup>.



**Figura 7.** No existen diferencias significativas entre la combinación AAS 400 mg/kg + cafeína 5 mg/kg y AAS 400 mg/kg sola, ANOVA 2 factores (post hoc) Newman Keuls.

En la asociación objeto de este estudio se combinan un analgésico (AAS) con mecanismo de acción bien conocido desde los años 70 con una sustancia, la cafeína, que ha sido ampliamente utilizada como adyuvante de la analgesia<sup>11</sup>. Algunos estudios han demostrado que, en determinados modelos animales de nocicepción, la cafeína es capaz de producir efecto antinociceptivo cuando se administra a dosis altas<sup>12</sup> mientras que otros autores no pudieron corroborar estos datos<sup>5</sup>. Probablemente, esta variedad en los resultados experimentales se debe a que el efecto de la cafeína varía según las condiciones del ensayo, como la especie animal, dosis, vía de administración, tipo de dolor valorado e intensidad del estímulo nociceptivo.

La asociación AAS-cafeína se ha utilizado desde hace muchos años de forma empírica, postulándose que la potenciación del efecto analgésico de AAS era el resultado de la variación de las propiedades farmacocinéticas de AAS (aumento de la absorción, disminución de la eliminación, etc.) inducidas por cafeína<sup>13</sup>. Actualmente la teoría basada en una interacción de tipo farmacocinético ha sido desestimada, ya que existen datos que sugieren que esta potenciación se debe a un mecanismo farmacodinámico. Las hipótesis propuestas para intentar explicar el modo por el cual estas sustancias interactúan se basan en encontrar un punto de conexión entre los múltiples mecanismos de acción adjudicados a cafeína y los ya conocidos para AAS.

Cafeína tanto a dosis bajas como altas es capaz de bloquear de modo no selectivo los receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>. Está demostrado que dosis altas de cafeína presentan cierto efecto analgésico intrínseco<sup>12</sup> en modelos animales de estimulación aguda, que podría estar mediado por el impedimento de la acción de la adenosina sobre sus receptores. Estos receptores se sitúan con ubicuidad a todos los niveles del sistema nervioso, con la particularidad de que el bloqueo selectivo de cada uno de los diferentes subtipos conduce a acciones diferentes e incluso contrapuestas entre sí (analgésia/dolor)<sup>12</sup>. La administración sistémica de cafeína produce un bloqueo inespecífico de todos los receptores y a todos los niveles, por lo que resulta difícil determinar qué parte del efecto neto corresponde a cada uno de ellos. Por lo tanto, el bloqueo de la unión de la adenosina endógena a sus receptores podría ser uno de los mecanismos implicados en la interacción entre ambos fármacos que explique nuestros resultados.

Desde hace tiempo, también ha sido demostrada la capacidad de la cafeína de bloquear gran variedad

de formas de la enzima fosfodiesterasa<sup>14</sup>, así como de inhibir directamente la actividad de la fosfolipasa A y, en consecuencia, la liberación de ácido araquidónico<sup>15</sup>. Todas estas acciones conducen a una inhibición en la transmisión de los estímulos dolorosos, pero para que resulten patentes las dosis necesarias de cafeína deben ser muy altas. Cualquiera de estos mecanismos podría ser el responsable del efecto antinociceptivo que presentan las dosis de 100 y 200 mg/kg de cafeína sola en el presente estudio, aunque no satisfacen la explicación en el caso de la potenciación de AAS por cafeína, ya que la dosis empleadas de esta última quedan muy por debajo de las requeridas para desencadenar estas acciones.

Otra hipótesis recientemente propuesta como plausible para explicar la potenciación de AINE por cafeína es la capacidad de ésta de activar la vía periférica del NO-GMP<sub>c</sub>, tanto directa como indirectamente, lo que llevaría a un aumento del efecto antinociceptivo de los AINE<sup>16,17</sup>, aunque, como en la hipótesis expuesta previamente, las dosis de cafeína necesarias para provocar estos efectos exceden considerablemente las administradas en nuestro estudio.

En conclusión, se presenta un trabajo de interacción entre AAS y cafeína en un modelo de dolor inflamatorio en rata, en el que una dosis de 5 mg/kg de cafeína es capaz de potenciar el efecto antinociceptivo moderado que presentan las dosis de 50 y 100 mg/kg de AAS hasta conseguir con la combinación los mismos niveles de analgesia alcanzados con una dosis mucho mayor de AAS sola (400 mg/kg).

Cuando se analizan los resultados obtenidos con las combinaciones AAS 200 mg/kg + CAF 5 mg/kg y AAS 400 mg/kg + CAF 5 mg/kg, no se aprecia potenciación. Esto puede deberse a que al ir aumentando la dosis de AAS la interacción entre ambos fármacos deje de producirse por algún mecanismo de tipo saturable o, también, al hecho de que las dosis de 200 y 400 mg/kg de AAS ya inducen por sí solas niveles de antinocicepción cercanos al tope del efecto, por lo que una posible potenciación podría pasar inadvertida por falta de sensibilidad del modelo empleado. Es decir, con la asociación AAS-cafeína se consiguen niveles de analgesia próximos al máximo establecido en el presente modelo de dolor empleado, lo que comparado con el uso de AAS sola supone una disminución muy considerable de la dosis para obtener los mismos efectos. En cuanto al mecanismo de acción por el cual se produce esta potenciación, objetivo no planteado en el presente trabajo, se necesitan estudios adicionales que ayuden al esclarecimiento del tema.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por Grup de Recerca Clínica/Básica del Tractament del Dolor, 2003XT00015 (2003-2004), Generalitat de Catalunya 2001SGR00409 y Química Farmacéutica Bayer, SA. Los autores agradecen a Salut Sánchez su asistencia técnica.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. Potentiation of morphine by analgesia caffeine. *Br J Pharmacol* 1985;84:789-91.
2. Díaz-Reval MI, Ventura-Martínez R, Hernández-Delgado 2GP, Domínguez-Ramírez AM, López-Muñoz FJ. Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rats. *Arch Med Res* 2001;32:13-20.
3. Vinegar R, Truax JF, Sep JL, Welch RM, White HL, Ellis CH. Potentiation of the antiinflammatory and analgesic activity of aspirin by caffeine in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;151:556-60.
4. Castañeda-Hernández G, Castillo-Méndez MS, López-Muñoz FJ, Granados-Soto V, Flores-Murrieta FJ. Potentiation by caffeine of the analgesic effect of aspirin in the pain-induced functional impairment model in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:1127-31.
5. Engelhardt G, Mauz AB, Pairet M. Role of caffeine in combined analgesic drugs from the point of view of experimental pharmacology. *Arzneimittelforschung* 1997; 47:917-27.
6. Randall LO, Selito JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn* 1957;111:409-19.
7. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenan induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:544-7.
8. Poveda R, Planas E, Pol O, Romero A, Sánchez S, Puig MM. Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats. *Eur J Pain* 2003;7(5): 439-48.
9. Berenbaum MC. What is synergy? *Pharmacol Exper Ther* 1989;41:93-135.
10. Planas ME, Poveda R, Sánchez S, Romero A, Puig MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs antagonise the constipating effects of tramadol. *Eur J Pharmacology* 2003;482:223-6.
11. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacological Reviews* 1993;45:43-85.
12. Malec D, Michalska E. The effect of methylxanthines on morphine analgesia in mice and rats. *Polish J Pharmacol Pharmacy* 1988;40:223-32.
13. Onrot J, Shaheen O, Biaggione I, et al. Reduction of liver plasma flow by caffeine and theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:506-10.
14. Choi OH, Shamim MT, Padgett WL, Daly JW. Caffeine and teophylline analogues: correlation of behavioral effects with activity as adenosine receptor agonists and as a phosphodiesterase inhibitors. *Life Sci* 1988;43:387-98.
15. Whorton AR, Collawn JB, Montgomery ME, Young SL, Kent RS. Arachidonic acid metabolism in cultured aortic endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1985;34:119-23.
16. Aguirre-Bañuelos P, Castañeda-Hernández G, López-Muñoz FJ, Granados-Soto V. Effect of coadministration of caffeine and either adenosine agonists or cyclic nucleotides on ketorolac analgesia. *Eur J Pharmacol* 1999; 377:175-82.
17. Hatano Y, Mizumoto K, Yoshiyama T, Yamamoto M, Iranami H. Endothelium-dependent and independent vasodilation of isolated rat aorta induced by caffeine. *Am J Physiol* 1995;269:H1679-HH184.