



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

**“INTERACCION ANALGESICA DE NAPROXENO CON CODEINA EN  
DOLOR OROFACIAL EXPERIMENTAL”**

**Tyron Jaque Villaseca**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dr. Hugo F. Miranda G.**

**TUTOR ASOCIADO**

**Prof. Dr. Fernando Sierralta G.**

**SANTIAGO – CHILE**

**2011**

Dedicada a mi madre, que siempre me ha  
apoyado incondicionalmente

## **AGRADECIMIENTOS**

- A mis padres y hermanos, por haberme dado su amor y apoyo en todo momento
- Al Doctor Hugo Miranda, por su tiempo y dedicación para que este trabajo se concretara
- A los señores José López y Alejandro Correa, por toda su ayuda y buen humor en el laboratorio de Farmacología
- A Marco Rojas, que se ha vuelto una de las personas más importantes para mi
- A mis queridos amigos Claudia González Díaz, Ignacio Godoy, Alexis Ahumada, Pamela Gómez, Brigitte Lütty y Natacha Pacheco, quienes me ayudaron, con su cariño y apoyo a toda prueba, a hacer más llevaderos los largos años en la Facultad

## ÍNDICE

1- RESUMEN.....	6
2- INTRODUCCIÓN.....	7
3- MARCO TEÓRICO.....	10
3.1- El dolor .....	10
3.1.1- Definición.....	10
3.1.2- Características.....	10
3.1.3- Fisiología del dolor.....	12
3.2- Nocicepción en la región orofacial .....	21
3.3- ANALGÉSICOS OPIOIDES .....	22
3.3.1- El receptor opioide.....	23
3.3.2- Clasificación de los opioides .....	26
3.3.3- Mecanismos nerviosos de la analgesia de los opioides.....	27
3.3.4- Dependencia .....	28
3.3.5- Efectos de los opioides en el organismo.....	29
3.3.6- Morfina.....	33
3.3.7 Farmacocinética de los opioides.....	34
3.3.8 Codeína.....	36
3.4- Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs).....	39
3.4.1- Mecanismo de acción de los AINEs.....	39
3.4.2- Reacciones adversas de los AINEs.....	41
3.4.3- Clasificación de los AINEs.....	42
3.4.4- Naproxeno.....	43
4- HIPÓTESIS.....	47
5- OBJETIVO GENERAL.....	48
6- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
7- MATERIAL Y MÉTODO.....	49
7.1- Animales de experimentación.....	50
7.2- Test de la formalina .....	50
7.3- Evaluación de la analgesia.....	52
7.4- Estudio de la interacción antinociceptiva.....	52
7.5- Análisis estadístico.....	54

8- RESULTADOS.....	55
8.1- Animales controles.....	55
8.2- Curvas dosis-respuesta de naproxeno.....	56
8.3- Curvas dosis- respuesta de codeína .....	57
8.4- Interacción de naproxeno y codeína.....	58
9- DISCUSIÓN.....	60
10- CONCLUSIONES.....	63
11- SUGERENCIAS.....	64
12- BIBLIOGRAFÍA.....	65

## 1- RESUMEN.

El dolor forma parte del quehacer de los odontólogos, ya sea como motivo de consulta de los pacientes o como consecuencia de alguna intervención por parte del propio dentista. Por esta razón es imperioso contar con distintas alternativas de fármacos analgésicos, siendo los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) los más utilizados por los odontólogos. En caso de dolores más severos se puede complementar el uso de AINEs con algún opioide. Lamentablemente, dichos medicamentos no están libres de efectos adversos, por lo que constantemente se están investigando nuevas combinaciones de drogas que mejoren el efecto analgésico proporcionado, con una menor incidencia de efectos no deseados. En el presente estudio se evaluó la interacción antinociceptiva de naproxeno (AINE) y de codeína (opioide), utilizando el ensayo algésimétrico de la formalina orofacial, que consiste en la inyección de 20  $\mu$ L de formalina al 1% en el labio superior de ratones, lo que desencadena un proceso algésico característico, con dos etapas definidas como fases I y II, en las que se mide el tiempo total que el ratón se rasca la zona inyectada. Media hora antes de la inyección de formalina, se administró a los ratones, por vía i.p., 10, 30, 50 y 75 mg/kg de naproxeno y 1, 3, 10 y 30 mg/kg de codeína, por separado en una primera etapa, con lo que se determinó la  $DE_{50}$  (dosis que produce el 50% del efecto máximo) para cada droga. Luego se administraron por vía i.p. cuatro dosis logarítmicas crecientes (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16) de las  $DE_{50}$  de naproxeno y codeína en forma conjunta. Los resultados demuestran que naproxeno y codeína inducen efecto analgésico, dosis dependiente, luego de su administración vía intraperitoneal, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial en ratones. Mediante análisis isoblográfico de la mezcla de naproxeno y codeína se determinó que la interacción que se logra es de tipo sinérgica o supraaditiva, en ambas fases del mismo ensayo. La sinergia obtenida por la coadministración de los fármacos antes mencionados indica que dicha combinación de drogas podría ser válida para un nuevo enfoque del tratamiento farmacológico multimodal del dolor.

## 2- INTRODUCCION.

Uno de los motivos principales de consulta de urgencia al Odontólogo es el dolor en la región orofacial, siendo éste uno de los más temidos por la mayoría de las personas.

En muchos casos los pacientes ya se han automedicado con uno o más tipos de analgésicos y/o antiinflamatorios antes de acudir por atención profesional, con los riesgos para la salud que ello implica. Esto se puede explicar porque un gran porcentaje de la población espera varios días antes de acudir por atención profesional y la intensidad del dolor puede llegar a ser alta, pudiendo incluso afectar el desarrollo de las actividades cotidianas (1).

A pesar de que subjetivamente el dolor es siempre una sensación desagradable (2), tiene una gran importancia fisiológica, ya que cumple una función primordial en la preservación de la integridad del individuo. Es una estrategia adaptativa que le permite protegerse de las agresiones del medio externo o interno, produciendo una reacción del sujeto para eliminar de manera oportuna el estímulo doloroso. Sin embargo, a veces el dolor deja de tener una función benéfica y se convierte en una patología en sí mismo. De no ser eliminado, puede incluso poner en riesgo la capacidad de supervivencia del organismo (3)

Actualmente se dispone de una variedad de analgésicos con una potencia y eficacia suficiente para aliviar o eliminar 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 secundarios que pueden afectar el bienestar y la seguridad del paciente (4). Debido a lo anterior es que el Odontólogo debe conocer en profundidad el manejo farmacológico del dolor, tanto en las ventajas como en los posibles riesgos que nuestro tratamiento pueda implicar para el paciente.

En la actualidad contamos con un amplio surtido de medicamentos con diversa potencia y selectividad en la inhibición del dolor, dentro de los cuales podemos mencionar a los anestésicos locales, los opiodes y los más comúnmente utilizados por los Odontólogos: los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los AINEs son ampliamente utilizados en el tratamiento de dolores de distinta etiología. Su actividad analgésica se fundamenta en el bloqueo de enzimas que participan en la activación y transmisión del impulso doloroso. Sin embargo, independiente de su potencia analgésica, presentan una variedad de efectos adversos que limitan su uso (5).

Aún más serio es el caso de los opiodes, los que, a pesar de tener la mayor potencia analgésica, presentan los efectos adversos más severos, con un margen de seguridad más estrecho y un alto grado de desarrollo de tolerancia y dependencia (6).

Con el objeto de disminuir los efectos adversos y mejorar el desempeño de la terapia analgésica, se ha estado probando la administración conjunta de distintos tipos de medicamentos para el tratamiento del dolor, lo que podría resultar en una disminución de las dosis de cada medicamento administrado, con la consiguiente mejora en la tolerancia de los pacientes al tratamiento.

Cuando se administran de forma conjunta dos drogas, sus efectos pueden ser de tres diferentes formas:

- 1) **Aditivo**: corresponde a la suma de los efectos que producen cada una por separado.
- 2) **Subaditivo o Antagónico**: en que el efecto es menor que la suma de cada fármaco por separado.
- 3) **Sinérgico o Supraaditivo**: se consigue un efecto mayor que la suma de los dos medicamentos por separado (7, 8, 9).



Es evidente entonces la ventaja del efecto sinérgico de los analgésicos en el tratamiento del dolor, por lo que la investigación en ésta área es en la actualidad de gran interés en Farmacología.

En el presente estudio se evaluará la interacción analgésica que se consigue al administrar de forma conjunta Naproxeno y Codeína en un modelo de dolor orofacial experimental, usando el método algesiométrico agudo de la formalina orofacial (10).

### **3- MARCO TEÓRICO.**

#### **3.1- El Dolor.**

##### **3.1.1- Definición.**

Es difícil definir el amplio concepto que abarca la palabra dolor, ya que éste no es solo una experiencia física, sino que también (y en un importante grado) una experiencia emocional.

Una de las definiciones de dolor más ampliamente aceptada es la planteada por la Asociación Internacional Para el Estudio del Dolor (IASP por su sigla en inglés), según la cual éste es “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” (2). En esta definición el término “potencial” indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, implicará que la permanencia de la noxa que está provocando dicho dolor, producirá daño tisular (11).

Todo dolor moderado o intenso conlleva ansiedad y el deseo imperioso de suprimir dicha sensación (12).

##### **3.1.2- Características**

Las características semiológicas del dolor nos pueden dar importantes pistas con respecto a su etiología, facilitándonos así un correcto diagnóstico, plan de tratamiento y pronóstico para el paciente.

Semiológicamente, el dolor debe ser evaluado en relación a su intensidad, duración, características, lugar de origen y etiología.

###### **i) Intensidad**

La Intensidad del dolor es la característica que más llama la atención del paciente, y es la que determina el tipo de conducta a seguir para aliviar el dolor. Lamentablemente esta característica no es muy confiable, ya que la intensidad del dolor no siempre se relaciona con el grado de daño tisular.

## **ii) Duración**

Con respecto a la duración, el dolor puede ser clasificado como agudo o crónico. El dolor agudo es aquel que comprende un lapso de tiempo necesario para que los tejidos sanen. Según la IASP no debiera sobrepasar los 3 meses.

El dolor crónico, por el contrario, es aquel que tiene una duración superior a tres meses, o que por las características de su origen, sobrepasa el tiempo que habitualmente podría definir un dolor agudo semejante. Este tipo de dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero se acompaña de un gran compromiso psicológico.

## **iii) Característica Somatosensorial**

Según su característica, el dolor puede ser epicrítico o protopático. El dolor epicrítico es superficial. Es localizado de forma precisa y bien delimitada por el paciente. Por naturaleza este tipo de dolor no es referido. El dolor protopático es difuso, mal localizado por el paciente y generalmente se le describe como un dolor sordo. Este tipo de dolor es referido varios cuadros clínicos, lo que quiere decir que el paciente lo localiza en un lugar distante al sitio donde se genera.

## **iv) Lugar de Origen**

Según el sitio dónde se origina, el dolor puede ser periférico, profundo o visceral y central. El periférico es aquel que se origina en los tegumentos. El dolor profundo incluye aquel que se inicia en vísceras, cavidades serosas y articulaciones. El dolor central involucra a aquellos que tienen su sitio de origen en el sistema nervioso central.

## **v) Etiología**

La etiología nos guía en la determinación de un tratamiento correcto, pudiendo ser traumática, física, infecciosa, disfunción neurológica o psicogénica (11).

### **3.1.3- Fisiología del dolor**

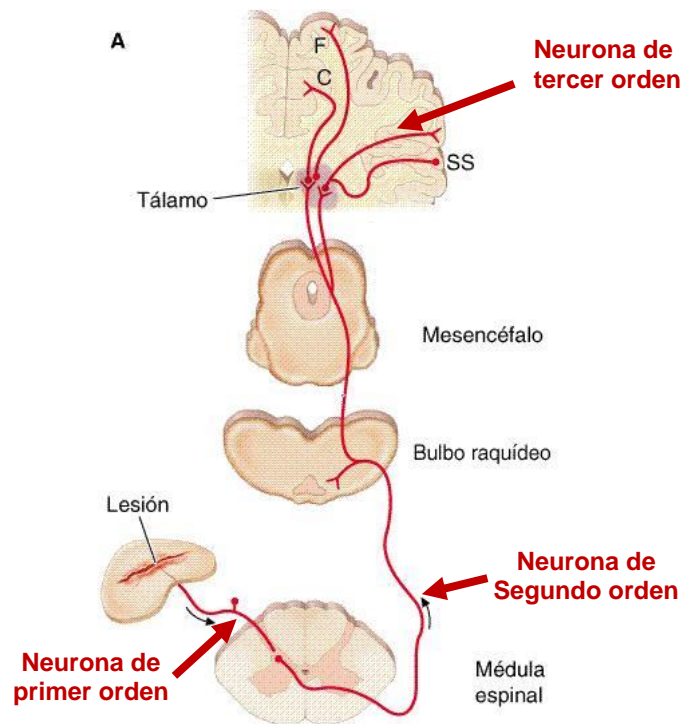
De forma muy general, se puede decir que para percibir un dolor se necesita:

1. Una estructura periférica que actúe como receptor
2. Una sinapsis en la médula espinal
3. Vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores como bulbo, diencéfalo y corteza
4. Vías descendentes desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares, a la médula (11)

El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción, que corresponde al proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales nerviosas que se generan en respuesta a un estímulo nocivo y que son enviadas al sistema nervioso central (SNC), resultando en la percepción consciente del dolor (13). Una forma simple de esquematizar este sistema es graficarlo como una cadena de tres neuronas. Una de primer orden que se ubica en la periferia y que proyecta su axón hacia la médula espinal. Una neurona de segundo orden que asciende por la médula y una de tercer orden que se proyecta hasta la corteza cerebral (Figura 1) (14).

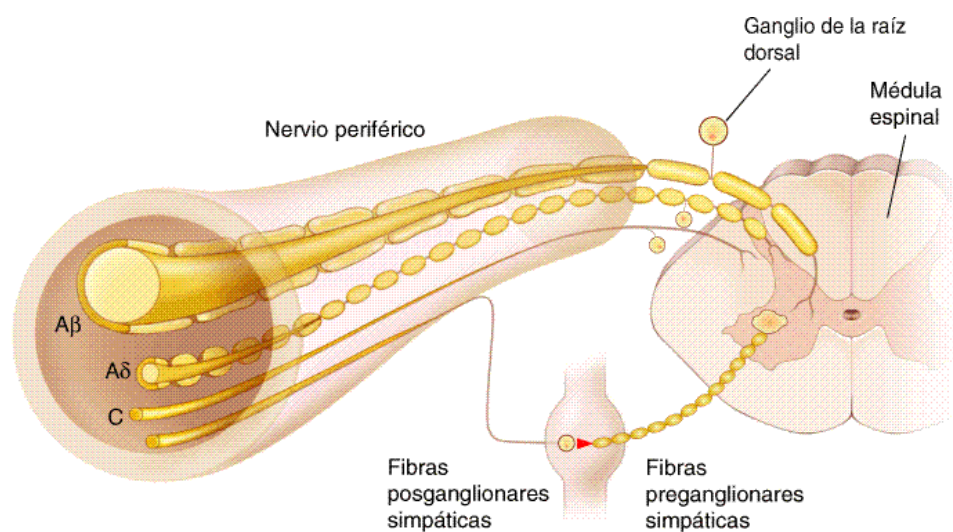
#### **3.1.3.1- Estructuras periféricas**

En los nervios periféricos se encuentran los axones de tres clases de neuronas: las neuronas sensoriales aferentes, las motoras y las neuronas simpáticas postganglionares (Figura 2). Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias se localizan en los ganglios de las raíces dorsales, desde donde se bifurca el tronco del axón, con una rama que se dirige hacia los tejidos periféricos y una que penetra en la médula. Las neuronas aferentes primarias se clasifican por su diámetro, su grado de mielinización y su velocidad de conducción (12).



Fuente: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: HARRISON Principios de Medicina Interna, 17a edición: <http://www.harrisonmedicina.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

**Figura 1:** Esquema de neuronas aferentes que componen la vía nociceptiva.



Fuente: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: HARRISON Principios de Medicina Interna, 17a edición: <http://www.harrisonmedicina.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

**Figura 2:** Esquema de los diferentes tipos de aferentes primarios. Están los axones de gran diámetro mielínicos (**Aβ**), los mielínicos de diámetro fino (**Aδ**) y los amielínicos (**C**).

Las fibras más gruesas (A-beta) tienen un umbral de estimulación muy bajo, produciendo respuestas máximas frente a roces ligeros (tacto superficial) o ante estímulos de movimiento. Estas fibras se encuentran principalmente en los nervios que se distribuyen por la piel. Las fibras A-delta y C se encuentran en los nervios de la piel y en las estructuras somáticas viscerales profundas. La mayoría de las fibras aferentes A-delta y C sólo producen respuestas máximas al aplicar estímulos intensos (dolorosos) y despiertan la sensación subjetiva de dolor cuando se las estimula eléctricamente. Esto las define como **nociceptores aferentes primarios** (receptores del dolor).

La capacidad para detectar los estímulos dolorosos desaparece completamente al bloquear los axones A y C (11, 12).

Las fibras A-delta son de pequeño diámetro, variando entre 1 y 5 micrones, presentan una delgada capa de mielina y tienen una velocidad de conducción relativamente rápida, de entre 4 a 30 metros por segundo. Responden a estímulos químicos y térmicos en forma proporcional al grado de lesión tisular, y a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los mecanorreceptores de bajo umbral, lo que evidencia que se localizan en el lugar de la lesión.

Las fibras C tienen un diámetro de 0.3 a 1.5 micrones, carecen de mielina y tienen una velocidad de conducción lenta, de sólo 0.5 a 2 metros por segundo. Tienen la capacidad de responder a estímulos térmicos, mecánicos o químicos y también se activan por sustancias liberadas por daño tisular, como la bradicinina y el potasio. Debido a su respuesta a diferentes estímulos nocivos es que también se les denomina nociceptores polimodales.

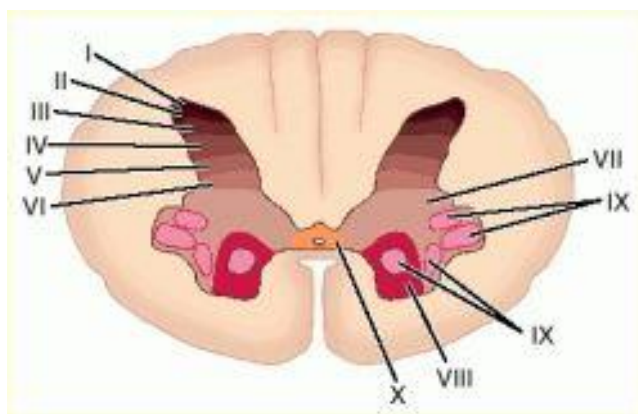
La diferencia de velocidad entre los dos tipos de fibras nociceptoras explica la doble percepción del estímulo doloroso: uno inicial leve y bien

localizado, de tipo punzante, que corresponde al dolor epicrítico, transmitido por las fibras A-delta, y otro más profundo y difuso, de tipo quemadura, que corresponde al protopático, transmitido por las fibras C (11).

Cuando se estimula el nociceptor, éste libera sustancias en el terminal axonal, las que actúan de forma autocrina y paracrina en dicho nociceptor, aumentando su rango de estimulación (15). El daño celular y la inflamación aumentan la concentración de mediadores como la histamina y la serotonina, que son liberadas por los mastocitos, desencadenando la síntesis de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) y ácidos monohidroxiicosatetraenoicos (HETEs) desde células endoteliales, generando hiperalgesia y otros efectos proinflamatorios. También se sintetiza bradicinina, que es una de las sustancias más algógenas del proceso, en conjunto con iones potasio e hidrógeno. Todos estos mediadores actúan de forma sinérgica, aumentando la transmisión de impulsos nociceptivos a través de las fibras sensoriales aferentes (16).

### 3.1.3.2- Estructuras Centrales

Las fibras A-delta y C, luego de entrar en el asta posterior de la médula y ya dentro de la sustancia gris, sinapta con la neurona de segundo orden, cuyo soma se puede encontrar en las láminas II (zona gelatinosa) y II y III (sustancia gelatinosa de Rolando) de Rexed (Figura 3)(11).



**Figura 3:** Esquema de las Láminas de Rexed.

Muchas fibras nociceptivas, antes de llegar a la sustancia gris, emiten colaterales ascendentes y descendentes, formando parte del haz de Lissauer. Estas colaterales sinaptan entre sí, prolongándose hasta por 6 segmentos medulares. Esta interrelación es importante al explicar en parte el dolor irradiado o referido.

El soma de la segunda neurona de esta vía puede estar ubicado en diferentes zonas del asta posterior, que pueden ser: la lámina marginal de Waldayer, que corresponde a la lámina I de Rexed y el núcleo propio, que equivale a las láminas IV, V y VI de Rexed. Las neuronas de carácter nociceptivo específico, que responden sólo a estímulos dolorosos aplicados en piel o estructuras profundas tienen su soma en la lámina I. Las neuronas polimodales, que responden a estímulos nociceptivos, presión, tacto débil y cambios térmicos, tienen su soma en el núcleo propio.

Es importante destacar el hecho de que la sinapsis entre la neurona periférica y la segunda neurona, cualquiera sea su distribución en el asta posterior, se realiza siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, y esta sinapsis está modulada por neuronas propias de esta región, llamadas interneuronas. En relación al V par, esta sinapsis se realiza en el subnúcleo caudal del núcleo espinal del trigémino, que equivale a los eventos sinápticos del asta dorsal de la médula. La participación de las interneuronas constituye el fundamento de la teoría de la compuerta.

A las láminas II y III llegan colaterales de las fibras propioceptivas A $\alpha$  y  $\beta$ , que entran al sistema nervioso central por el asta posterior, recorren la sustancia blanca y pasan a constituir los cordones posteriores o haces de Goll y Burdach. Estas colaterales ingresan a la sustancia gris y sinaptan con interneuronas de la sustancia gelatinosa, las que modulan las sinapsis de las fibras A $\delta$  y C, con la segunda neurona. Las aferencias musculares sinaptan



con neuronas de las láminas I, V y VI, y las aferencias viscerales lo hacen en las láminas I, V, VII y X (11).

La segunda neurona puede hacer sinapsis con más de una neurona periférica (neuronas convergentes). Por otro lado, también existe la bifurcación de una misma aferencia primaria que inerva distintos territorios (bifurcación axonal). La convergencia neuronal y la bifurcación axonal explicarían el dolor referido (11).

### **3.1.3.3- Vías Ascendentes**

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el haz espinoreticulotalámico.

Las fibras cruzan entre el canal central de la médula y la comisura gris anterior. Dicho cruce puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunas fibras ascienden en forma ipsilateral, mientras que otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar al bulbo y ascender al tálamo (17, 18).

Los tres haces hacen sinapsis en el tálamo. El haz neoespinotalámico sinapta con los núcleos ventral posterior y ventral pósterolateral del tálamo. Luego estos núcleos se proyectan hacia la corteza parietal o somestésica, en las áreas SI y SII, dónde se da la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinotalámico hace sinapsis de forma bilateral con los núcleos inespecíficos del tálamo y luego se proyecta hacia la zona no específica, preferentemente frontal de la corteza, siendo importante en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico está conformado por fibras que hacen sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo,

terminando y distribuyéndose ampliamente en corteza inespecífica. Este haz por poseer abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular es el que aporta el componente afectivo del dolor (11).

#### **3.1.3.4- Neurotransmisores y neuromoduladores de la nocicepción**

El dolor se inicia con la activación de receptores periféricos por estímulos traumáticos, inflamatorios, térmicos o infecciosos, los que producen la liberación de mediadores. La liberación de sustancia P tiene un papel importante en el origen del estímulo electroquímico. Luego median la histamina producida por los mastocitos, y la serotonina, proveniente de las plaquetas, cuya liberación desencadena la síntesis de prostaglandinas, especialmente PGE<sub>2</sub>, de los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Las prostaglandinas actúan principalmente sensibilizando las neuronas, lo que facilitaría la acción de aminoácidos excitatorios como el glutamato. También se estimula la síntesis de bradicinina, junto con iones potasio e hidrógeno. Se ha demostrado que la estimulación de las fibras aferentes propioceptivas conlleva un aumento del potasio extracelular, lo que facilita la despolarización de las terminaciones nerviosas, especialmente las terminaciones libres. El aumento de iones hidrógeno disminuye el pH, facilitando el dolor.

El impulso doloroso se propaga por el axón de la neurona en T, que libera en su terminación dendrítica sustancia P y glutamato, neurotransmisores que despolarizan la segunda neurona. La neurona periférica también puede liberar otras sustancias que se consideran neuromoduladores, como la somatostatina (SS), péptido vasoactivo intestinal (VIP), colecistocinina (CCK), ocitocina, galanina y angiotensina II. También se encuentran altas concentraciones de glutamato en la sinapsis de la primera neurona, lo que produce una rápida despolarización. Posteriormente es recaptado al terminal presináptico. En esta región se encuentran gran número de receptores a N-metil-D-aspartato (NMDA) y otros receptores no

NMDA. De igual manera se ha encontrado ácido gama-aminobutírico (GABA), cuyo precursor es el ácido glutámico. Existe evidencia que indicaría que GABA actúa como inhibidor presináptico (11).

### **3.1.3.5- Modulación de la percepción dolorosa**

Existen varios circuitos neuronales de tipo modulador que tiene por función regular la percepción del dolor. Estos circuitos se encuentran en varios niveles del sistema nervioso, por lo que las vías nociceptivas aferentes son moduladas de forma permanente por sistemas reguladores situados en distintos niveles del SNC.

El primer nivel de modulación se encuentra en la médula espinal, donde las conexiones que se establecen entre las fibras aferentes nociceptivas y las fibras aferentes no nociceptivas controlan la información nociceptiva que se transmite hacia los centros nerviosos superiores. Este primer circuito modulador se conoce como la Teoría del Umbral del Dolor o de la Puerta de Control de Wall y Melzack, según la cual el dolor es la resultante del equilibrio de la actividad de las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas.

A las láminas I y V del cuerno dorsal medular llegan estímulos de fibras nociceptivas ( $A\delta$  y C) y fibras no nociceptivas ( $A\alpha$  y  $\beta$ ). Las fibras  $A\beta$  activan interneuronas inhibitorias de la lámina II, que inhiben la descarga de las neuronas de la lámina V y por consiguiente, la salida de la información nociceptiva ("Puerta cerrada"). Las fibras  $A\delta$  y C producen la excitación de las neuronas de la lámina V y al mismo tiempo inhiben a las interneuronas inhibitorias de la lámina II, lo que permite la salida de la información nociceptiva ("Puerta abierta") (19).

La teoría de la puerta de control ha sufrido varias modificaciones posteriores, y en la actualidad se considera que la inhibición de la

transmisión del dolor se produce tanto por fibras aferentes presinápticas como postsinápticas periféricas, y también por fibras descendentes que se originan en los niveles centrales del sistema nervioso (19).

A nivel central existen sistemas inhibitorios descendentes para el control de dolor. Las vías descendentes se originan en la sustancia gris periacueductal, la formación reticular y el núcleo magno del rafe. Los axones de estas vías actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias y postsinápticamente en las neuronas de segundo orden o en las interneuronas (20).

Estas vías ejercen su efecto antinociceptivo por mecanismos  $\alpha$ 2-adrenérgicos, serotoninérgicos y mediante los receptores opioides. La norepinefrina interviene en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y hacia la formación reticular. Las fibras serotoninérgicas producen la inhibición de las neuronas del asta dorsal, mientras que el sistema opiáceo actúa por medio de péptidos opioides endógenos de los que se han aislado tres tipos principales, con mayor o menor afinidad a los diversos receptores ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\epsilon$ ): encefalinas,  $\beta$ -endorfinas y dinorfinas. Cada uno de estos tipos de opioides endógenos posee una distribución diferenciada aunque localizada en áreas asociadas con el procesamiento o la regulación del dolor:

- Las encefalinas y las dinorfinas se localizan fundamentalmente en las neuronas de la sustancia gris periacueductal, en la porción rostroventral del bulbo raquídeo y en las láminas I y II del asta posterior de la médula.
- Las  $\beta$ -endorfinas se encuentran en las neuronas del hipotálamo que envían proyecciones a la sustancia gris periacueductal y a los núcleos noradrenérgicos del tronco encefálico.

Los opiodes endógenos además actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias inhibiendo la sustancia P (19, 20).

### 3.2- Nocicepción en la región orofacial

Debido a la importancia que representa la región orofacial en la exploración táctil del ambiente, las fibras nerviosas del principal nervio sensitivo de esta región, el nervio trigémino o V par craneal, presentan una mayor proporción de fibras mielinizadas que los nervios espinales (21).

Casi todas las aferencias sensitivas de los tejidos craneofaciales inervadas por el V par, incluyendo los aferentes nociceptivos, tienen su soma en el ganglio de Gasser, desde donde emergen los axones que se dirigen al tronco encefálico, en donde se encuentran los tres núcleos sensitivos del trigémino:

**i) Núcleo sensitivo Principal o Póntigo**, que recibe las fibras de gran diámetro que participan en el tacto discriminativo y ligero. A este núcleo también llegan algunas ramas del núcleo mesencefálico.

**ii) Núcleo Mesencefálico**, que posee los somas de algunos propioceptores de músculos, tendones y fibras periodontales. Estas son las únicas neuronas sensitivas primarias cuyos somas se encuentran en el sistema nervioso central (21, 22)

**iii) Núcleo espinal**, que se divide a su vez en tres subnúcleos; oral, interpolar y caudal. Es el núcleo espinal, principalmente su porción caudal, que se extiende desde la zona de decusación piramidal en el bulbo raquídeo hasta los primeros segmentos cervicales de la médula espinal, el que se relaciona con la percepción del dolor y la temperatura (23). En el subnúcleo caudal se encuentra la segunda neurona, que cruza la línea media y hace sinapsis en el núcleo ventral pósteromedial del tálamo para proyectarse luego a la corteza somatosensitiva.

## 2.2- ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides han sido la piedra angular del tratamiento del dolor por miles de años. Ejercen su efecto al imitar a sustancias naturales, llamadas péptidos opioides endógenos. Los opioides endógenos actúan en varios circuitos moduladores del dolor por medio de mecanismos inhibitorios de tipo presináptico y postsináptico, como en las fibras descendentes originadas en la sustancia gris periacueductal, que envían conexiones excitatorias a los núcleos del rafe relacionados con la supresión del dolor. Los opiáceos inducen una desinhibición de las neuronas de la sustancia gris periacueductal, produciéndose la activación de la vías moduladoras descendentes del dolor. Desde los núcleos del rafe se envían fibras que realizan conexiones inhibitorias con las neuronas de las láminas I, II y V del asta dorsal y con las del núcleo espinal del trigémino, regulando la entrada de señales nociceptivas (19). Los opioides endógenos también participan en la regulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas y del sistema nervioso autónomo. Además tienen participación emocional, que se hace evidente en las potentes capacidades de recompensa y adictivas de los opioides, así como una función cognitiva en la regulación del aprendizaje y la memoria (5).

El término opioide se refiere a todos los compuestos relacionados con el opio, que es el jugo que se obtiene de la cápsula de la amapola de opio (*papaver somniferum*). El opio contiene más de 20 alcaloides. Entre éstos las dos series más importantes son las del fenantreno, a la que pertenecen la morfina y la codeína, entre otros.

El principal alcaloide en el opio es la morfina, que se encuentra en una concentración cercana al 10%. La codeína está presente en una concentración menor del 0.5% y se sintetiza comercialmente a partir de la morfina (5, 6, 11).

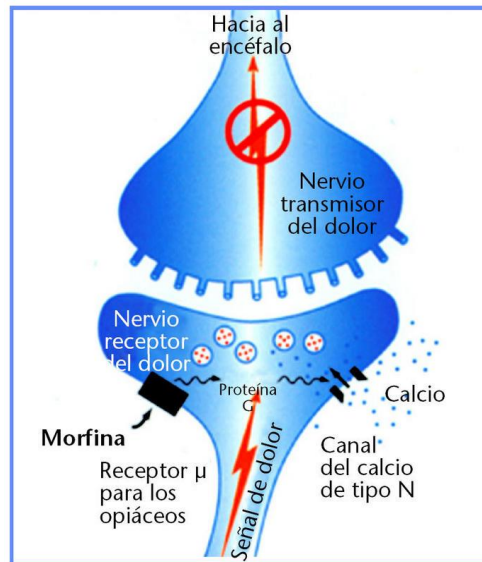
Además de los efectos beneficiosos de los opiodes, también se han conocido durante siglos los efectos tóxicos y el potencial adictivo de estos fármacos, lo que estimuló la búsqueda de analgésicos opioides sintéticos. Sin embargo, todos los compuestos sintéticos que se han introducido en el uso clínico comparten las desventajas de los opioides clásicos (5).

### **3.3.1- El receptor opioide.**

Los estudios farmacológicos han establecido la existencia de al menos 3 tipos de receptores opiodes, denominados MOP ( $\mu$ ), DOP ( $\delta$ ) y KOP ( $\kappa$ ), los que se diferencian por su afinidad por varios ligandos y su distribución en el sistema nervioso. Diversos estudios han determinado algunas de las características de estos receptores, según las que se ha podido establecer que la analgesia inducida por los opioides se debe fundamentalmente a la activación de receptores específicos ubicados en la médula espinal, en algunas estructuras encefálicas y en el sistema límbico.

Los principales receptores opiodes son los MOP ( $\mu$ ), DOP ( $\delta$ ) y KOP ( $\kappa$ ), los que a su vez presentan los subtipos  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  y  $\kappa_3$ . Los receptores DOP ( $\delta$ ) se unen con gran afinidad a las encefalinas (opiodes endógenos) y tienen una menor distribución en el cerebro que los receptores MOP ( $\mu$ ) y los KOP ( $\kappa$ ), con alta concentración en los ganglios basales y en el sistema límbico. Aunque la morfina interactúa principalmente con los receptores MOP, la administración oral o endovenosa de ella induce la liberación de encefalinas. Por esto las encefalinas pueden mediar parte de las respuestas fisiológicas de la morfina, presumiblemente por interacción con receptores DOP. A pesar de sus diferencias, tanto farmacológicas como fisiológicas, los 3 tipos de receptores opioides inhiben la adenilatociclasa (AC), aumentan la conductancia del  $K^+$ , lo que produce la hiperpolarización e inhibición de las neuronas postsinápticas e inactivan canales de  $Ca^{+}$  dependientes de voltaje en las terminales nerviosas presinápticas, reduciendo la liberación de neurotransmisores (figura 4). Lo anterior sugiere

que a pesar de que los receptores opioides se originan a partir de diferentes genes, pertenecen a la misma superfamilia de receptores de membrana que transducen su señal por medio de proteína G, siendo el mecanismo de transducción más conocido el de la inhibición de AC (6,24).



**Figura 4:** Mecanismo de acción de la Morfina

La actividad de la morfina es selectiva sobre el receptor  $\mu$ , ya que en los otros tipos de receptores opioides, su acción es de sólo un 1% de la ejercida en MOP (24).

Diversos efectos producidos por los opiodes han permitido su caracterización farmacológica, entre ellos:

1. Analgesia
2. Modulación de convulsiones
3. Efectos cardiovasculares y cardiorrespiratorios
4. Regulación neuroendocrina
5. Efectos electrofisiológicos
6. Consecuencias de la interacción ligando-receptor, que representan el efecto final de la activación de un receptor opioide



Las consecuencias de la interacción ligando-receptor son las más importantes, dado que los receptores opioides han sido localizados en células neuronales, siendo la modulación de la liberación de los neurotransmisores presentes en la misma neurona la interacción farmacológica de mayor interés (24).

El tratamiento crónico con opioides conduce al desarrollo de tolerancia y dependencia. Las bases moleculares que explican estos fenómenos no son conocidas, pero se han sugerido las siguientes: a) cambios en el número de los receptores opioides; b) cambios en la afinidad de los receptores opioides; c) desarrollo de supersensibilidad no específica a neurotransmisores; e) aumento de la actividad de adenilatociclasa.

A pesar de los numerosos estudios existentes, es difícil precisar con certeza el rol funcional de los diferentes tipos de receptores opioides en cualquier sistema neuronal. Sin embargo, con la ayuda de diversas técnicas se ha logrado establecer un cierto número básico de funciones para los diferentes receptores opioides descritos hasta el momento, resumidos en la tabla 1 (24).

<b>Funciones asociadas a receptores opioides</b>			
<b>MOP<sub>1</sub></b>	<b>MOP<sub>2</sub></b>	<b>KOP</b>	<b>DOP</b>
Analgesia	Analgesia	Analgesia	Analgesia
Miosis		Miosis	
Euforia	Sedación	Sedación	
	Apnea		Apnea
Constipación			
Náuseas			Náuseas
Vómitos			Vómitos
Prurito			Prurito
Hipertermia		Sin cambios	
Retención urinaria		Diuresis	
Tolerancia		Escasa Tolerancia	Tolerancia Dependencia física

**Tabla 1:** Funciones asociadas a receptores opioides (25)

En el año 2000, el Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification de la International Union of Pharmacology adoptó los términos MOP, DOP y KOP para indicar a los receptores de péptidos opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  respectivamente (5).

### 3.3.2- Clasificación de los opioides.

Los opioides se pueden categorizar en tres grupos. Dos de estos grupos son químicos sintéticos: fenilpiperidinas (ej. Meperidina [Demerol®] y fentanil) y pseudopiperidinas (ej. Metadona y propoxifeno). Otro grupo se relaciona con los alcaloides obtenidos naturalmente desde la amapola del opio, los que a su vez se clasifican en fenantrenos (morfina, codeína y tebaína) y benzilisoquinolinas (papaverina y noscapina). De este grupo también se obtienen derivados semisintéticos, como hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, etc. (5,25)

Los opioides también pueden clasificarse según su actividad sobre los distintos receptores, así tenemos:

- Agonistas puros: son aquellos opioides que tienen una acción casi exclusiva sobre el receptor MOP, presentando la máxima actividad intrínseca. El representante clásico de este tipo es la morfina.
- Agonistas-antagonistas mixtos: son los que poseen su actividad agonista preferentemente sobre el receptor KOP, pero mantienen alguna actividad agonista sobre el receptor MOP, de menor importancia que la primera. Algunos ejemplos de este grupo son la nalbufina y el butorfanol.
- Agonistas parciales: en este grupo se incluye aquellos opioides cuya actividad intrínseca es inferior a la máxima, por lo tanto nunca tendrán un efecto tan potente como el de la morfina, pudiendo hablar de un efecto techo. Un fármaco tipo de este grupo es la buprenorfina.

- Antagonistas puros: son aquellos opioides que tienen afinidad en todos los receptores, pero que carecen de actividad intrínseca. Dentro de este grupo tenemos a la naloxona y naltrexona.

Debido a que hay diferentes subtipos de receptores opioides, es posible que algún compuesto tenga un efecto agonista en uno de los subtipos y un efecto agonista parcial o antagonista en otro.

La morfina es un agonista total sobre el receptor MOP. Un agonista parcial o débil como la codeína, se fija al receptor, pero produce menor efecto máximo aun cuando esté unido a todos los receptores (6).

### **3.3.3- Mecanismos nerviosos de la analgesia de los opioides**

En el asta dorsal de la médula espinal se encontraron muy concentrados los tres principales receptores. Éstos se localizan tanto en las neuronas transmisoras del dolor de la médula espinal, como en los aferentes primarios que conducen el mensaje del dolor hacia ellas. Los agonistas opioides inhiben la liberación de transmisores excitatorios a partir de estos aferentes primarios e inhiben de manera directa las neuronas transmisoras de dolor del asta dorsal. De este modo, los opioides ejercen un poderoso efecto analgésico de manera directa sobre la medula espinal. Esta acción espinal se utiliza en clínica para la aplicación directa de agonistas opioides en la médula espinal, proporcionando un efecto analgésico regional mientras se minimiza la depresión respiratoria, las náuseas, el vómito y la sedación que se pueden presentar por las acciones supraespinales de los fármacos opioides administrados de manera sistémica (6).

Al administrar los opioides de forma sistémica, actúan tanto en sitios espinales como supraespinales y dicha interacción tiende a incrementar su eficacia analgésica global. En las regiones supraespinales implicadas en la transmisión y modulación del dolor se encuentran diferentes combinaciones

de receptores opioides. Particularmente importantes son los sitios de unión de opioides en las vías descendentes moduladoras del dolor, incluyendo la médula ventral rostral, el locus coeruleus y el área gris periacueductal del mesencéfalo. En estos sitios los opioides inhiben a las neuronas de manera directa (6).

Cuando se administran analgésicos opioides de manera sistémica, actúan sobre circuitos cerebrales que contienen péptidos opioides endógenos. Parte de la acción analgésica de los opioides exógenos implica la liberación de péptidos opioides endógenos.

Tanto los opioides endógenos como los exógenos pueden producir analgesia mediada por opioides fuera del SNC. En especial, el dolor relacionado con inflamación parece ser susceptible a éstas acciones opioides periféricas. La identificación de receptores MOP funcionales en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales apoyan esta hipótesis. Además, la estimulación de receptores MOP periféricos disminuye la actividad neuronal sensorial y la liberación de neurotransmisores (6).

#### **3.3.4- Dependencia.**

Con la administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina o sus derivados, y en ciertos tipos de estructura psíquica pueden llevar en principio a dependencia psíquica del fármaco, pudiendo luego constituirse en dependencia física. La dependencia se compone de cuatro síntomas básicos que son (11):

**i) Elación:** es una sensación placentera con exaltación de la realidad circundante, lo que produce un cambio del estado anímico denominado euforia. Hay pérdida de la capacidad de autocrítica y marcada satisfacción por las acciones realizadas. Pocos individuos no presentan este síntoma, y por el contrario presentan disforia intensa que impide futuras administraciones del fármaco.

**ii) Dependencia psíquica:** es la búsqueda consciente del fármaco por los efectos que produce sobre el estado de ánimo. Se genera con mayor facilidad en individuos que hacen uso marcado del mecanismo de defensa psíquico de la evitación y en aquellos que experimentan gran elación al recibir un opioide.

**iii) Dependencia física:** es un síndrome que se caracteriza por que la supresión del fármaco desencadena los síntomas de privación, tanto en el SNC como en el sistema neurovegetativo. Se manifiesta con ansiedad, irritabilidad, insomnio, dilatación pupilar, temblores que pueden llegar a convulsiones, e incluso causar la muerte. Entre los síntomas neurovegetativos tenemos: sudoración, rinorrea, inapetencia, piloerección, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y espasmos musculares. La severidad de los signos y síntomas depende del fármaco que la produce, el tiempo de la dependencia y el tipo de personalidad del individuo.

**iv) Tolerancia:** consiste en la necesidad de utilizar dosis cada vez mayores para obtener los efectos deseados. No siempre se manifiesta, especialmente cuando sólo se busca analgesia y no efectos sobre el estado de ánimo, lo que se constata en enfermos con dolor crónico de origen neoplásico, los que durante meses se pueden mantener en la segunda etapa de la escala analgésica. Una característica importante de la tolerancia es que se pierde en un tiempo relativamente breve, si es que el paciente pierde el contacto con el fármaco por un tiempo (11).

### **3.3.5- Efectos de los opioides en el organismo.**

Las acciones que se mencionan a continuación corresponden a la morfina, que es el agonista opioide tipo, pero que también se observan en los demás agonistas.

### 3.3.5.1- Efectos en el SNC.

Los principales efectos de los analgésicos opioides con afinidad por los receptores  $\mu$  se encuentran en el SNC; entre los más importantes se incluyen analgesia, euforia, sedación y depresión respiratoria. Con el uso continuo se presenta un alto grado de tolerancia a todos estos efectos.

- a) Analgesia: El dolor consiste tanto de componentes sensoriales como emocionales. Los opioides pueden modificar ambos aspectos de la experiencia del dolor. En la mayor parte de los casos estos fármacos tienen un efecto más marcado sobre el componente afectivo.
- b) Euforia: Después de una dosis de morfina, un paciente típico con dolor, o un adicto, experimenta una sensación flotante placentera, sin ansiedad ni angustia. No obstante, otros pacientes y personas sin dolor experimentan más frecuentemente efectos disfóricos más que placenteros después de una dosis de analgésicos opioides. La disforia es un estado desagradable que se caracteriza por inquietud y sensación de malestar general. Cuando hay indicación médica para administrar un opioide, la respuesta afectiva más frecuente por lo general es la euforia (6).
- c) Sedación: La somnolencia y la perturbación mental son efectos frecuentes de la acción de opioides. Puede presentarse un poco de amnesia o nada. Los opioides inducen sueño con mayor frecuencia en las personas sanas de edad avanzada que en las jóvenes. La combinación de morfina con otros depresores centrales, como los sedantes hipnóticos, puede causar sueño profundo. Generalmente los compuestos derivados del fenantreno producen una sedación más marcada.
- d) Depresión respiratoria: Todos los analgésicos opioides pueden producir depresión respiratoria significativa al inhibir los mecanismos respiratorios del tronco encefálico.

El aspecto de la respiración más sensible a los opioides es la generación del ritmo, y cambios en el patrón respiratorio son observados a menores dosis de opioides que los cambios en el volumen de ventilación pulmonar. Dosis mayores de opioides causan una reducción en el volumen de ventilación pulmonar, probablemente debido a la disminución del tono de los quimiorreceptores sensibles a los opioides, que in vivo son parcialmente compensadas por aumentos en la PCO<sub>2</sub> (26). En pacientes sin problemas respiratorios previos no presentan mayores problemas, pero en personas con patologías respiratorias como asma o enfermedad pulmonar obstructiva la disminución de la función respiratoria puede que no sea tolerada (6).

- e) Supresión de la tos: La codeína se utiliza con buenos resultados en casos de tos patológica. Sin embargo la supresión de la tos por opioides puede permitir la acumulación de secreciones.
- f) Miosis: La contracción de las pupilas se presenta con casi todos los agonistas opioides. La miosis presenta poca o nula tolerancia, por lo que es útil para el diagnóstico de sobredosis por opioides, ya que incluso adictos con alta tolerancia presentarán miosis.
- g) Rigidez del tronco: Se ha observado un aumento en el tono de los músculos largos del tronco con diversos opioides, la que sería de origen central. Dicha rigidez interfiere con la ventilación. Este efecto es más notorio cuando se administran rápidamente por vía intravenosa dosis altas de opioides muy liposolubles o no polares como el fentanil. La rigidez del tronco se puede prevenir, y preservar el efecto analgésico con el uso concomitante de bloqueadores neuromusculares.
- h) Náuseas y vómitos: Los opioides pueden acelerar la zona activadora de quimiorreceptores del tronco encefálico para producir náuseas y vómitos; puede haber también un componente vestibular para estos efectos, ya que la ambulación al parecer aumenta su incidencia (6).

### 3.3.5.2- Efectos periféricos.

- a) Sistema cardiovascular: La mayor parte de los opioides no tienen efectos directos importantes sobre el corazón ni efectos mayores sobre el ritmo cardíaco. Sin embargo pueden presentarse bradicardia e hipotensión, por lo que se debe tener precaución en caso de pacientes con volumen sanguíneo bajo.
- b) Tracto gastrointestinal: El estreñimiento es uno de los efectos reconocidos de los opioides. Éste se produce tanto por un efecto sobre el sistema entérico local como sobre el SNC. Hay una disminución en la secreción ácida del estómago. Aumenta el tono en reposo del intestino delgado, con espasmos periódicos, pero la amplitud de las contracciones no propulsivas disminuye de manera notable. En el intestino grueso pasa algo similar, lo que retrasa el paso de la materia fecal y permite una mayor absorción de agua, lo que finalmente es lo que produce el estreñimiento. Estas acciones en el intestino grueso son las bases para el uso de los opioides en el control de la diarrea (6).
- c) Vías Biliares: Los opioides contraen el músculo liso biliar, lo que puede ocasionar cólicos biliares. El esfínter de Oddi puede contraerse, produciéndose el reflujo de las secreciones biliares y pancreáticas, elevando las concentraciones plasmáticas de amilasa y lipasa.
- d) Vías genitourinarias: Los opioides deprimen la función renal, lo que se debería a una disminución del flujo plasmático renal. Además pueden aumentar la reabsorción tubular renal de sodio. El tono ureteral, de la vejiga y del esfínter aumenta, lo que puede precipitar retención urinaria, especialmente en los pacientes postoperados.
- e) Útero: Los opioides pueden prolongar el trabajo de parto. Mediante un mecanismo incierto se disminuye el tono uterino.
- f) Neuroendocrino: Los analgésicos opioides estimulan la liberación de la hormona antidiurética, prolactina y somatotropina, pero inhiben la



liberación de hormona luteinizante. Estos efectos sugieren que los péptidos opioides endógenos, a través de los efectos en el hipotálamo, tienen funciones reguladoras en estos sistemas.

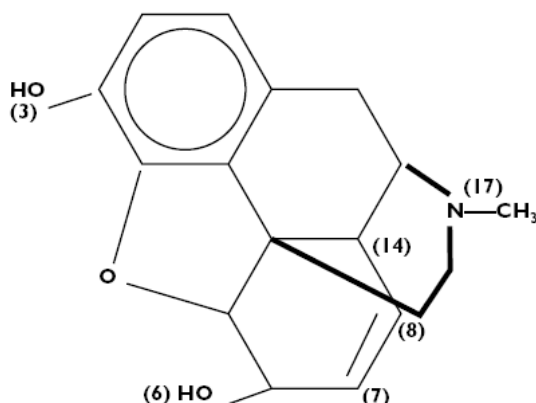
- g) Diversos: Las dosis habituales de opioides producen rubor y calentamiento de la piel, acompañados a veces de sudoración y prurito; los efectos centrales y liberación de histamina pueden ser responsables de estas reacciones. Los opioides pueden regular las funciones del sistema inmunológico, las que están mediadas por el sistema nervioso simpático, en administración aguda, y por el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en la administración prolongada de opioides (6).

### **3.3.6- Morfina.**

Como se mencionó con anterioridad, la morfina es el representante tipo de los analgésicos opioides, siendo el más importante y ampliamente usado en medicina (27).

La morfina mimetiza las acciones de los péptidos opioides endógenos, y sus acciones serán más marcadas en determinados sitios del organismo mientras más receptores opioides existan en él.

Químicamente corresponde a un derivado fenantrénico estructurado en un núcleo morfiniano, en el que se destacan el hidroxilo fenólico en el carbono 3 y el hidroxilo alcohólico en el carbono 6 (11) (Figura 5). Las posiciones de los átomos de carbono 3 y 6, junto con el nitrógeno en la posición 17 son los tres sitios que tienen varias sustituciones con los grupos ester (-OCX<sub>2</sub>), hidroxilo (-OH), keto (=O) y metilo (-CH<sub>3</sub>), creando así otros derivados opioides naturales o sintéticos. Las posiciones 3 y 6 a menudo son mencionadas como sitios "O" y "N", respectivamente, en relación al metabolismo hepático de la morfina (25).



**Figura 5:** Estructura química de la Morfina (25).

### 3.3.7- Farmacocinética de los opioides.

#### 3.3.7.1- Absorción.

En general, los opioides se absorben con facilidad por vía digestiva. Los opioides más lipófilos también se absorben con facilidad a través de las mucosas oral y nasal. También se absorben con facilidad luego de una inyección intramuscular o subcutánea, y pueden penetrar lo suficiente en la médula espinal después de la administración epidural o intratecal.

Con la mayor parte de los opioides, entre ellos la morfina, el efecto de una dosis determinada es menor después de la administración oral que después de la parenteral, a causa del metabolismo variable, pero importante, del primer paso hepático. Por ejemplo, la biodisponibilidad de los preparados orales de la morfina es de solo el 25%.

Cuando se administran opioides por vía intravenosa, éstos actúan de inmediato. Sin embargo, los compuestos más liposolubles lo hacen con mayor rapidez que la morfina después de la administración subcutánea, a causa de las diferentes velocidades de absorción y entrada en el SNC. En

comparación con otros opioides más liposolubles, como la codeína y la heroína, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica a una tasa mucho más baja (5).

### **3.3.7.2- Distribución.**

Los opioides se fijan a las proteínas plasmáticas con afinidad variable, por ejemplo, el 33% de la morfina en el plasma está ligada a proteínas después de la administración de una dosis terapéutica.

Los fármacos salen de la sangre con rapidez y se localizan en concentraciones altas en el cerebro, pulmones, hígado, riñones y bazo. Aunque las concentraciones de estos medicamentos en el músculo esquelético pueden ser más bajas, estos tejidos son el principal reservorio del fármaco debido a su mayor volumen.

Comparativamente, las concentraciones de opioides en el cerebro son, en general pequeñas, debido a la barrera hematoencefálica. La morfina por poseer tanto un grupo ácido (un grupo hidroxilo fenólico en C3) y uno básico (la amina en N17) tiene más dificultades de acceso al cerebro que la codeína, que tiene sustituido el grupo hidroxilo por un grupo metilo en C3.

La morfina no persiste en los tejidos y 24 horas después de administrada la última dosis, su concentración en ellos es baja (5, 6).

### **3.3.7.3- Metabolismo.**

El metabolismo de la morfina es hepático, donde las posiciones 3 y 6 son los principales sitios de conjugación con ácido glucurónico por varias enzimas uridin difosfato glucuronosil transferasa (UGT, lo que da como resultado dos metabolitos principales: *morfina-6-glucurónido* (M6G) y *morfina-3-glucurónido* (M3G), siendo este último metabolito el que se

produce de forma más abundante, pero que carece de cualquier actividad analgésica opioide.

Por el contrario M6G es más potente como analgésico que la propia morfina. Según la literatura, dicha potencia iría entre 2 y 50 veces la de la morfina. Además se ha encontrado que tiene alta afinidad por los receptores opioides (5, 25, 27, 28).

La codeína se convierte en un metabolito de mayor actividad por CYP2D6, enzima del citocromo P450 que tiene amplia variabilidad genética, presentándose metabolizadores lentos, rápidos y ultrarrápidos, lo que puede afectar clínicamente la capacidad analgésica de la codeína en dichos pacientes, pudiendo ir desde el nulo efecto por la no metabolización del fármaco, hasta la toxicidad por la excesiva formación de metabolitos activos (6, 26, 28, 29).

#### **3.3.7.4- Excreción.**

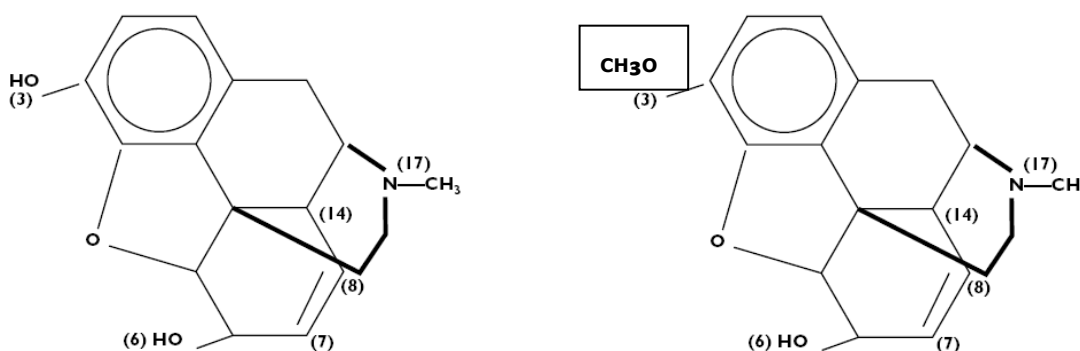
Los metabolitos polares de los opioides se excretan principalmente por la orina, en la cual se puede encontrar una pequeña porción del fármaco sin cambio. El 90% de la excreción total de la morfina ocurre dentro de las 24 horas siguientes a la administración de la última dosis. Se produce circulación enterohepática de la morfina y de sus glucurónidos, lo que explica la presencia de pequeñas cantidades del fármaco en las heces y orina durante varios días después de administrada la última dosis (5, 6).

#### **3.3.8- Codeína.**

La codeína es un opioide débil, que comúnmente se utiliza en el paso 2 de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, asociado a paracetamol u otro AINE de buena acción analgésica. También se utiliza como un antitusivo de acción central. La codeína tiene la ventaja de no

producir elación, por lo tanto su capacidad de producir dependencia es prácticamente nula. Es la droga narcótica más ampliamente usada en la práctica clínica alrededor del mundo (11, 29).

Químicamente, la codeína es muy similar en estructura a la morfina. Simplemente adiciona un grupo metilo en el grupo hidroxilo del carbono 3 de la morfina (figura 6) (30).



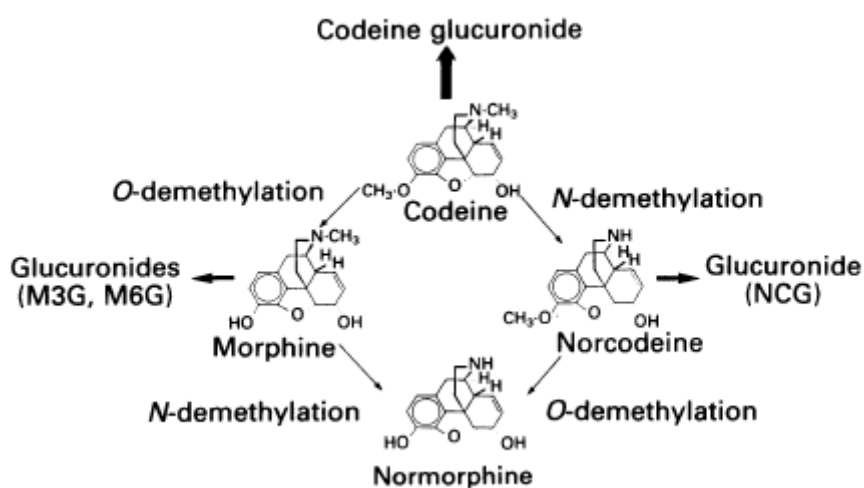
**Figura 6:** Estructura química de Codeína comparada con la de Morfina (30)

La codeína es un analgésico débil con una baja afinidad por el receptor MOP, unas 300 veces menor que la morfina (30).

Luego de la administración oral es bien absorbida a nivel del tubo digestivo (alrededor de un 60%), con una vida media de 2 a 4 horas. Una vez absorbida, la codeína se metaboliza en el hígado, y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, en su mayor parte en formas inactivas (5, 11).

Generalmente ha sido aceptado que la conversión de la codeína a morfina es la razón principal para las propiedades analgésicas de la codeína. Esta conversión ocurre en el citocromo P450, mediado por la enzima CYP450 2D6. Generalmente los estudios demuestran que el 80% de la

codeína es directamente glucuronidada por la enzima UGT 2B7 a codeína-6-glucuronido (C6G), el 5% o menos es metabolizado a morfina por 2D6, y el resto es metabolizado por la enzima CYO450 3A4 a norcodeína, un compuesto que es inactivo como analgésico. Los productos del metabolismo de la codeína de las enzimas 2D6 y 3A4 son rápidamente glucuronidadas a morfina-6-glucuronido (M6G), un analgésico activo, y morfina-3-glucuronido (M3G), respectivamente (figura 7)(30).



**Figura 7:** Principales vías metabólicas de la codeína (28)

### **3.4- Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs).**

Al igual que los opioides, los AINEs han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de dolor agudo y crónico. Comprenden un gran número de medicamentos de estructura química diferente, pero que tienen en común su actividad terapéutica, así como efectos adversos a distintos niveles. Generalmente corresponden a ácidos orgánicos débiles que pueden presentar uno o más de los siguientes efectos:

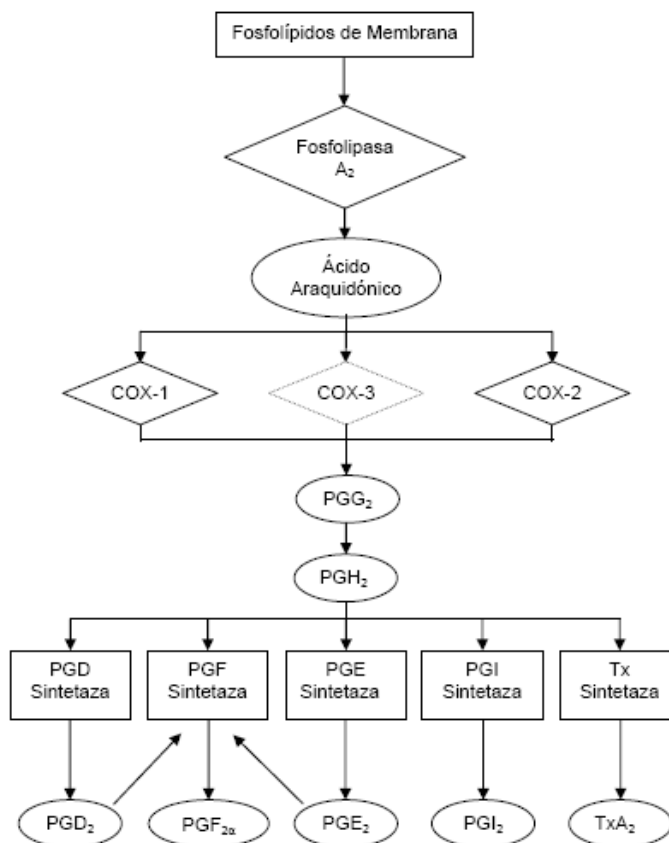
- Analgésico
- Antiinflamatorio
- Antipirético
- Antiagregante plaquetario

Cada medicamento presenta un diferente grado de eficacia para cada una de las diferentes acciones terapéuticas. Su mecanismo de acción se produce mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, al actuar sobre las enzimas ciclooxigenasas (COXs) (31).

#### **3.4.1- Mecanismo de acción de los AINEs.**

La familia de los prostanoides se compone de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, los que actúan como mediadores lipídicos de procesos fisiológicos y patológicos. Son sintetizados a partir del ácido araquidónico, el que es removido de las membranas celulares por la acción de fosfolipasas (PLA<sub>2</sub>) cuando las células son activadas por trauma mecánico, citocinas y/o factores de crecimiento. Luego el ácido araquidónico es convertido, por acción de la ciclooxigenasa (COX), en prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) y luego en PGH<sub>2</sub>, las que después se transforman, mediante la prostaglandina-sintasa, en variados productos como prostaciclina,

tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y prostaglandinas D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>, las que tienen una importante participación en la homeostasis celular, así como en la mediación de la respuesta inflamatoria (figura 8) (31).



**Figura 8:** Esquema de la formación de prostaglandinas (31)

Hoy se sabe que existen por lo menos tres tipos de isoformas de enzima COX: COX-1, COX-2 y COX3. La COX-1 es una enzima constitutiva, responsable de la síntesis de prostanoides en cantidades necesarias para mantener la homeostasis del organismo, encontrándose expresada en casi todas las células, siendo la isoforma constitutiva dominante de las células en el epitelio gástrico, constituyendo la principal fuente de prostaglandinas citoprotectoras. La COX-2, en cambio, se encuentra expresada en forma



constitutiva en algunos tejidos, como en algunas zonas de los riñones y el encéfalo, pero aumenta su concentración hasta 20 veces ante un estímulo nocivo, contribuyendo de forma directa con la hiperalgesia e inflamación, por lo que se la conoce como “inducible”. La COX-3, también conocida como COX-1b, es una enzima que se sintetiza a partir del mismo gen de la COX-1, al que se adiciona el intrón 1 del ARN<sub>m</sub>. Se encuentra en el corazón y principalmente en el cerebro. Presenta acciones analgésicas y antipiréticas al actuar en el hipotálamo (5, 31).

Una de las novedosas aplicaciones de los AINEs, actualmente en investigación, es la de disminuir el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, patología que se deriva de un proceso neuroinflamatorio crónico de ciertas zonas del cerebro. Estudios retrospectivos en humanos artríticos han identificado que el consumo a largo plazo de AINEs sería un factor protector contra dicha enfermedad (33).

Han sido demostradas otras propiedades de los AINEs, que son independientes de la inhibición de las COXs, como alteraciones de los procesos dependientes de Ca<sup>2+</sup>, entre los que podemos mencionar la liberación de enzimas lisosomales desde los neutrófilos y vasoconstricción inducida por análogos de tromboxanos. Otro efecto de los AINEs es su capacidad antitumorogénica, la que estaría mediada por su habilidad de inducir apoptosis en las células tumorales (34).

### **3.4.2- Reacciones adversas de los AINEs.**

Existe una amplia variedad de efectos adversos que se pueden presentar con la administración de los AINEs, los que tienen una mayor probabilidad de ser más graves a medida que aumenta la edad del paciente. Dentro de estos efectos no deseados podemos mencionar (5, 31):

- a) **Vías gastrointestinales:** Se puede presentar dolor abdominal, náuseas, anorexia, erosiones o úlceras gástricas, hemorragia en las vías gastrointestinales, perforación, diarrea.
- b) **Riñones:** Retención de agua y sodio, edema, disminución de la eficacia de antihipertensivos y diuréticos, disminución de la excreción de ácido úrico.
- c) **SNC:** Cefalea, vértigo, mareos, tinnitus, pérdida de audición, confusión, depresión, disminución del umbral de convulsiones, hiperventilación.
- d) **Plaquetas:** Inhibición de la activación de plaquetas, propensión a la aparición de hematomas, mayor riesgo de hemorragias.
- e) **Embarazo:** Prolongación de la gestación e inhibición del parto, cierre prematuro del ducto arterioso.
- f) **Hipersensibilidad:** Rinitis vasomotora, edema angioneurótico, asma, urticaria, hiperemia, hipotensión, anafilaxia.
- g) **Hígado:** Daño hepático, hepatitis.
- h) **Sistema Inmune:** Inhibición en la producción de anticuerpos (35).

Se piensa que la inhibición de la COX-2 media en gran medida las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los AINEs tradicionales, en tanto que la inhibición simultánea de la COX-1 explicaría en gran medida (aunque no del todo) los efectos adversos en las vías gastrointestinales (5).

### 3.4.3- Clasificación de los AINEs.

Hay diversas formas de clasificar a los AINEs, ya sea por su estructura o familia química, sus efectos adversos o su grado de selectividad en la inhibición de las COXs.

<b>Tipo Estructural</b>	<b>Inhibidores no selectivos COXs</b>
Alcalinas	<i>nabumetona</i>
Derivados del ácido antranílico	<i>ác. Mefenámico, ác. Meclofenámico</i>
Derivados del ácido propiónico	<i>ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno</i>
Derivados de ácidos enólicos	<i>piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona</i>
Derivados del ác. hetero-aril-acético	<i>diclofenaco, ketorolaco, tolmetin</i>
Derivados del ácido Indolacético	<i>indometacina, sulindaco</i>
Derivados del para-amino-fenol	<i>acetaminofeno (paracetamol)</i>
Derivados del ácido salicílico	<i>aspirina, diflunisal, sulfasalazina</i>

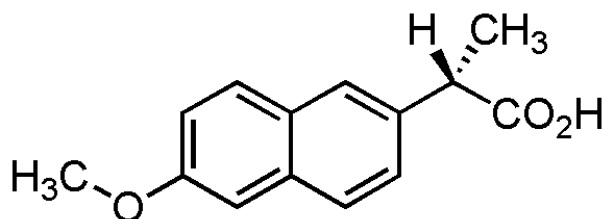
**Tabla 2:** AINEs inhibidores no selectivos de las COXs (31)

<b>Tipo Estructural</b>	<b>Inhibidores selectivos COX-2</b>
Di-aril-heterociclicos	<i>celecoxib, etoricoxib, parecoxib, lumiracoxib</i>
Derivados del ácido antranílico	<i>meclofenamato</i>
Derivados de ácidos enólicos	<i>meloxicam</i>
Derivados del ácido Indolacético	<i>etodolaco, indometacina</i>
Derivados del ácido salicílico	<i>APHS</i>
Di-ter-butil-fenoles	<i>darbufelona</i>
Sulfanilidas	<i>nimesulida</i>

**Tabla 3:** AINEs inhibidores selectivos de COX-2 (31)

#### 3.4.4- Naproxeno.

El naproxeno es un AINE perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, a la que también pertenece el ibuprofeno, destacándose sobre éste por una vida media más larga, de modo que puede administrarse dos veces al día. Químicamente, el naproxeno corresponde a un ácido nartil propiónico (figura 9). Es el único AINE que se comercializa como un único isómero (5, 6).



**Figura 9:** Estructura química del naproxeno

El naproxeno presenta actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetario. Es el que presenta la mayor actividad inhibitoria de COX-1 entre los AINEs (36). Su uso se indica en dolores medios a moderados, síntomas de artritis reumatoídea u osteoartritis, bursitis, tendinitis, dolor lumbosacro, espondilitis cervical y anquilosante, gota aguda, dismenorrea primaria, cefalea, odontalgia y como antipirético. Su uso está contraindicado en pacientes con alergia a la aspirina u otro AINE, pacientes en los que los AINEs inducen síntomas de asma, rinitis o pólipos nasales (37, 38).

Evidencia actual, basada en metanálisis y estudios observacionales, indica que el naproxeno no incrementa el riesgo de infarto al miocardio, a diferencia de diclofenaco, ibuprofeno e inhibidores selectivos de COX-2. Debido a lo anterior se ha convertido en el AINE preferido en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado (39, 40).

#### **3.4.4.1- Interacciones medicamentosas (38).**

- a) **Anticoagulantes:** puede incrementar el efecto de anticoagulantes debido a la disminución de unión a proteínas plasmáticas. Puede incrementar el riesgo de erosión gástrica y sangramiento. Aumenta el efecto anticoagulante de la aspirina (36).

- b) **Litio:** puede disminuir la eliminación renal del litio.
- c) **Metotrexato:** Puede disminuir los niveles de metotrexato.

#### 3.4.4.2- Reacciones Adversas (37, 38).

- a) **Cardiovascular:** edema, vasodilatación, palpitaciones, taquicardia, dolor pectoral, bradicardia.
- b) **SNC:** cefalea, dificultad para concentrarse, vértigo, nerviosismo, irritabilidad, fatiga, insomnio, meningitis aséptica.
- c) **Dermatológicas:** rash cutáneo, urticaria, púrpura, erupciones cutáneas.
- d) **Gastrointestinales:** constipación, pirosis, dolor abdominal, úlcera péptica y hemorragia, náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, colitis, flatulencia.
- e) **Genitourinarias:** glomerulonefritis, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y falla renal, disuria.
- f) **Hematológicas:** Tiempo de sangría aumentado, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, eosinofilia, equimosis.
- g) **Respiratorias:** broncoespasmo, edema laríngeo, disnea, falta de aliento.

#### 3.4.4.3- Farmacocinética del naproxeno.

Después de su ingestión, el naproxeno se absorbe totalmente. La presencia de alimento reduce la velocidad de absorción, pero no su magnitud. La concentración plasmática máxima se consigue a las 2-4 horas, y alrededor de 30 minutos al utilizar naproxeno sódico (41). La absorción se acelera con la administración conjunta con bicarbonato de sodio, pero se retrasa con el óxido de magnesio o el hidróxido de aluminio. La vía rectal es una alternativa, pero la absorción es más lenta. La vida media es variable, siendo de aproximadamente 14 horas en los jóvenes y puede aumentar al

doble en los ancianos, por la disminución en la función renal relacionada al envejecimiento.

El naproxeno se fija casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas después de una dosis terapéutica normal. Cruza la placenta y aparece en la leche en una concentración aproximada del 1% de la concentración plasmática.

El metabolismo es hepático, principalmente a través de CYP2C9, con algo de participación de CYP1A2. Cerca del 30% del fármaco es objeto de 6-desmetilación y el resto es conjugado.

La excreción de los metabolitos del naproxeno es casi por completo a través de la orina (5, 6).

#### **4- HIPÓTESIS.**

La coadministración por vía intraperitoneal (i.p.) de naproxeno y codeína produce actividad antinociceptiva de tipo sinérgica, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

## **5- OBJETIVO GENERAL.**

Estudiar la actividad antinociceptiva de la asociación de naproxeno y codeína en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

## **6- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

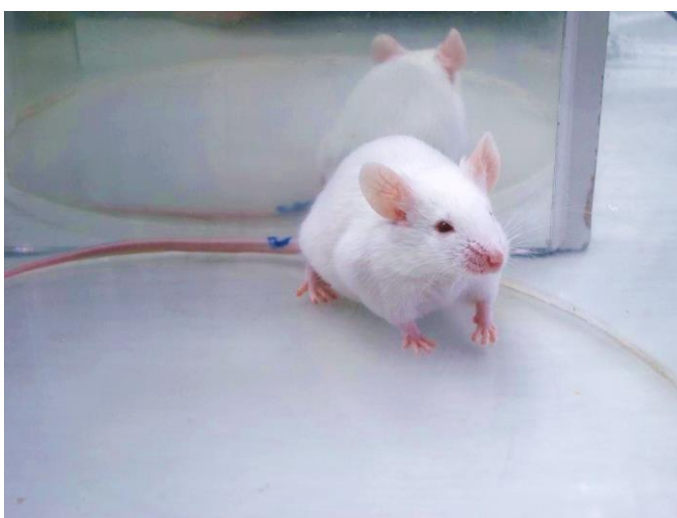
- 1- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración i.p. de naproxeno en el test de formalina orofacial.
- 2- Estudiar la analgesia producida por la administración i.p. de codeína en el ensayo de formalina orofacial.
- 3- Estudiar el tipo de interacción analgésica que se obtiene al administrar en conjunto naproxeno con codeína en el ensayo algesiométrico antes citado.



## 7- MATERIAL Y MÉTODO.

### 7.1- Animales de experimentación.

En el ensayo se usaron ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1 de 28 a 30 g de peso promedio, habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento. El estudio se realizó de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. De acuerdo a este protocolo cada animal fue seleccionado de manera aleatoria y recibió solamente una dosis de las drogas. Durante el experimento las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, aleatoria y controladas con solución salina. El número de animales utilizados para cada ensayo fue de un mínimo de seis y un máximo de ocho, los que fueron sacrificados inmediatamente después de realizado el ensayo mediante dislocación cervical, por personal capacitado.

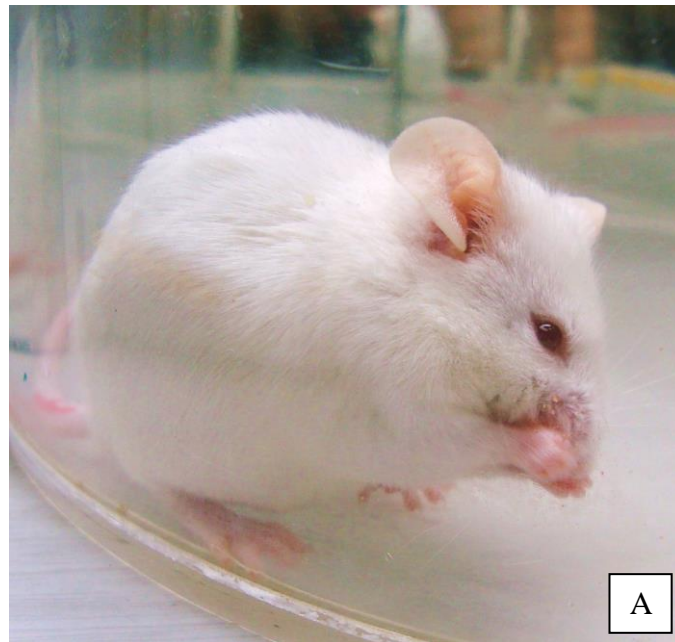


**Figura 10:** Ratón (*Mus musculus*) macho de la cepa CF/1

## 7.2- Test de la formalina.

La evaluación de la actividad antinociceptiva se realizó utilizando una modificación del test algesiométrico orofacial de la formalina de Luccarini, en el que se inyectan 10 $\mu$ L de solución de formalina al 0.5%, 1%, 2%, 4% y 8% o salino en el caso de los controles y se observa el comportamiento de los animales por 45 minutos (10) lo que permite medir el dolor originado por la estimulación del nervio trigémino, uno de los nervios de mayor inervación sensitiva del territorio maxilofacial. En el test de la formalina orofacial modificado se realizó una inyección subcutánea de 20  $\mu$ L de una solución de formalina al 1 % en el labio superior del animal, que permite una buena discriminación del comportamiento y una baja posibilidad de daño tisular. Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal. Luego los ratones fueron depositados en un cilindro diseñado para la observación. Se registró, por medio de un cronómetro digital, el tiempo total (en segundos) que los ratones se frotaron el área perinasal durante los 5 minutos inmediatos a la inyección de formalina, período que corresponde a la fase algésica aguda (fase I). Transcurridos 20 minutos de la inyección, se registra por 10 minutos el tiempo total durante el cual los animales se frotan el labio comprometido y que corresponde a la fase inflamatoria (fase II). No se contabiliza el tiempo entre la fase algésica y la inflamatoria, debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud (10).

El ensayo de la formalina se realizó luego de transcurridos 30 minutos de la inyección de los medicamentos en estudio, considerado como el tiempo de máximo efecto determinado previamente.



**Figuras 11 A y B:** Frotamiento de la zona perinasal luego de la inyección con formalina

### 7.3- Evaluación de la analgesia.

Para su evaluación se confeccionó una curva dosis-respuesta para naproxeno y otra para codeína, con el fin de probar su actividad antinociceptiva al administrarlos por vía i.p., en un volumen constante de 10 mL/kg con dosis de 10, 30, 50 y 75 mg/kg de naproxeno y 1, 3, 10 y 30 mg/kg de codeína, a un número mínimo de seis y un máximo de ocho ratones por cada una de las cuatro dosis administradas, tanto para la fase I como para la fase II. A partir de dicha curva se determinó la dosis que produce un 50% del efecto máximo ( $DE_{50}$ ), mediante análisis de regresión lineal.

El efecto antinociceptivo se calculó en base al valor del porcentaje del efecto máximo posible (%MPE o % de analgesia o de antinocicepción), el cual se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = 100 - (\text{tiempo de rascado experimental} / \text{tiempo de rascado control} \times 100)$$

A los animales del grupo control se les administró una solución salina al 0.9%, en un número de al menos dos ejemplares en cada grupo experimental. La evaluación de la actividad antinociceptiva se realizó de la misma manera que la de los animales tratados en el estudio.

### 7.4- Estudio de la interacción antinociceptiva.

Para la evaluación de las interacciones se utilizó el método isoblográfico del laboratorio, adaptado de Tallarida (42), que corresponde a representaciones gráficas de dosis isoefectivas para un efecto determinado, de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo y cuál es su

magnitud. Las interacciones entre las drogas se efectuaron coadministrando vía i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE<sub>50</sub> de naproxeno y codeína.

Para cada combinación de las drogas se determinó la DE<sub>50</sub> (dosis que produce el 50 % del efecto máximo) mediante el análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

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

Donde:

- R: relación de potencia entre las drogas administradas solas.
- P1: proporción de naproxeno en la mezcla.
- P2: proporción de codeína en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la DE<sub>50</sub> de naproxeno en la abscisa con la DE<sub>50</sub> de codeína en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica (supraaditiva), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad.

Al mismo tiempo, el programa usado para la construcción del isoblograma (Pharm Tools Pro, version 1.27, The McCary Group Inc. PA, USA) calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$DE_{50} \text{ experimental} / DE_{50} \text{ teórico}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica (42)

Los resultados se expresan como promedio  $\pm$  error estándar del promedio (SEM) o bien como promedio con su correspondientes 95 % de límite o intervalo de confianza (95 % LC).

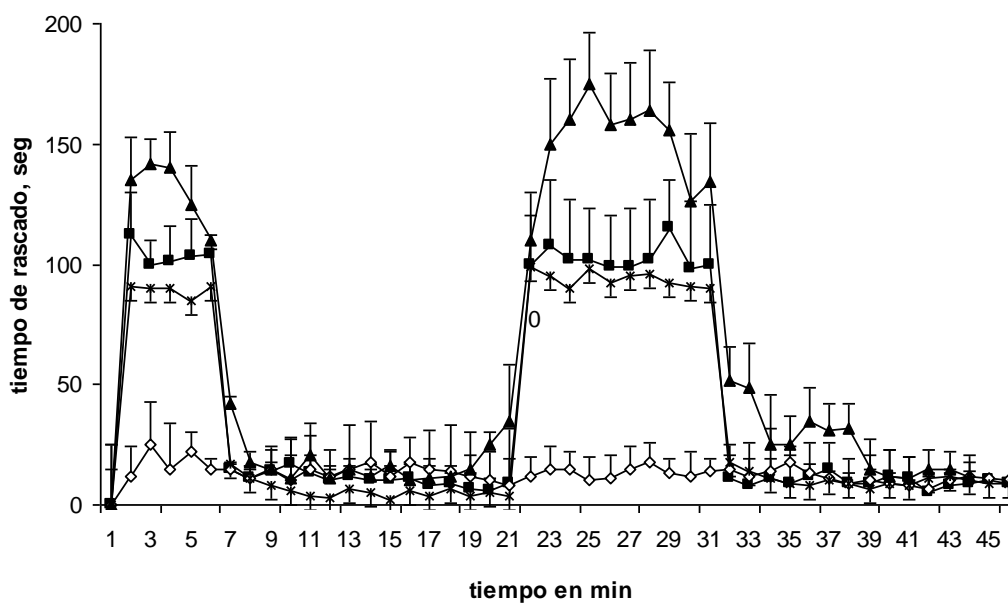
### **7.5- Análisis estadístico.**

El análisis estadístico de los datos obtenidos en las curvas log dosis respuestas se realizó mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las  $DE_{50}$ , ya sea de los fármacos administrados en forma aislada como de sus combinaciones. Todos los parámetros estadísticos, se calcularon con el programa computacional del laboratorio, y la significancia estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student, considerando un nivel del 5% ( $p < 0,05$ ).

## 8- RESULTADOS.

### 8.1- Animales controles.

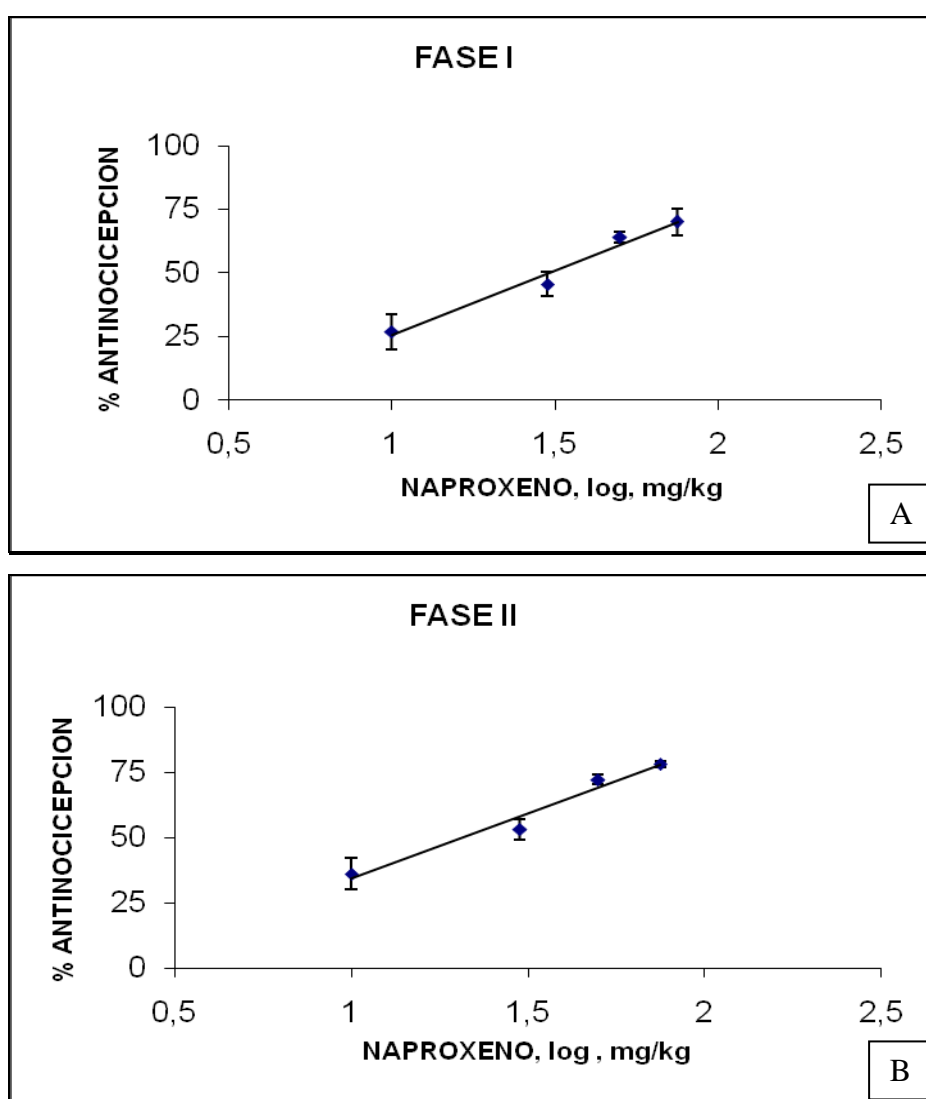
Los animales inyectados i.p. con solución salina al 0.9% y sometidos al ensayo de la formalina orofacial arrojaron los siguientes resultados:  $104 \pm 7.43$  segundos, para la fase I y  $106,67 \pm 7,95$  segundos para la fase II. Estos valores posteriormente se utilizaron para calcular los porcentajes de antinocicepción. El curso temporal del ensayo de la formalina orofacial se muestra en el gráfico siguiente:



**Figura 12:** Curso temporal del ensayo de la formalina orofacial en ratones. \* formalina 1%; ■ formalina 2 %; ▲ formalina 5 % y ◇ salino. Cada punto representa el promedio  $\pm$  SE de al menos 8 animales.

## 8.2- Curvas dosis-respuesta de naproxeno.

La administración i.p. de naproxeno produjo una actividad analgésica dosis dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, cuyas curvas dosis respuesta se observan en las figuras 13 A y 13 B. A partir de estas curvas, por análisis de regresión lineal se calculó la  $DE_{50}$ , que para la fase I fue de  $30,192 \pm 2,568$  mg/kg y para la fase II de  $20,591 \pm 2,418$  mg/kg.

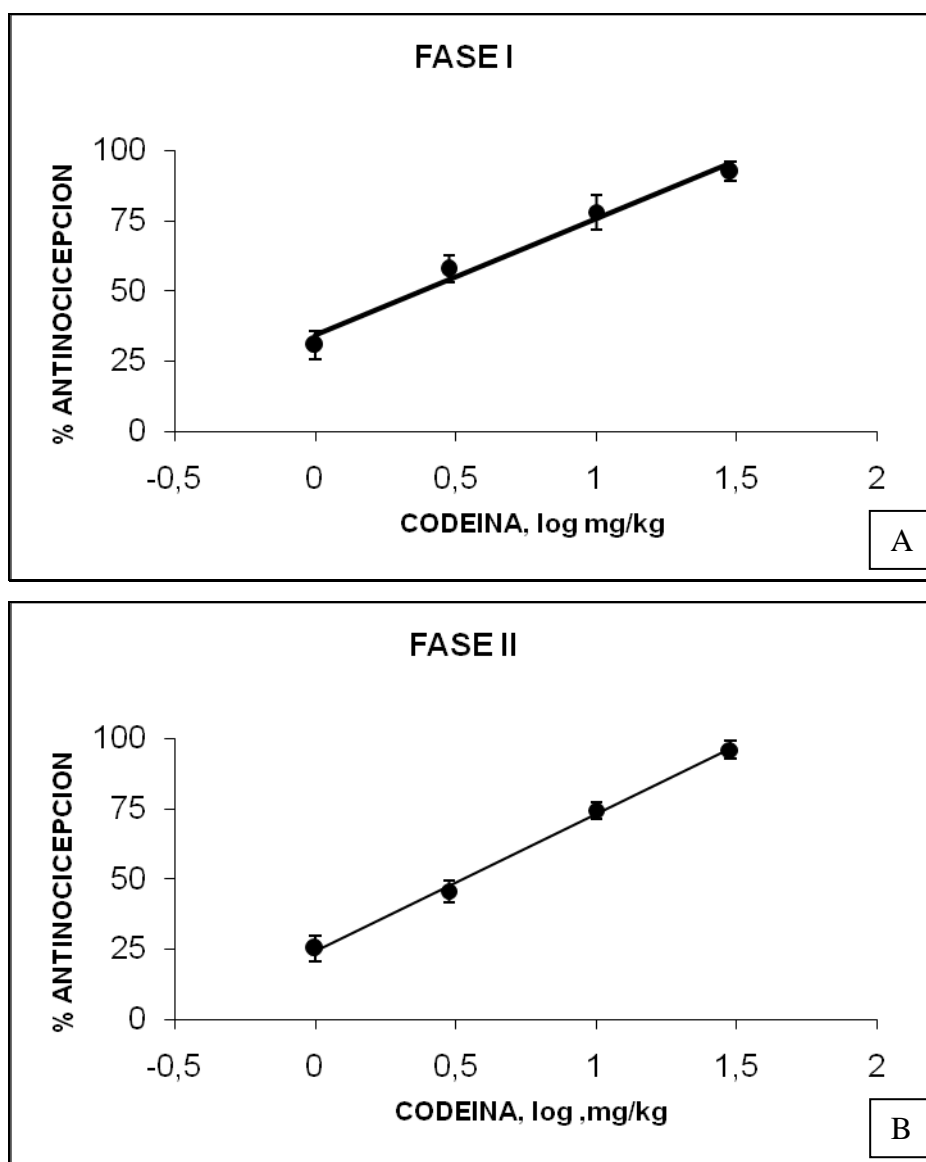


**Figura 13:** Curvas de dosis-respuestas de naproxeno i.p. **A)** para la fase I, **B)** para la fase II, en el ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio  $\pm$  SE de al menos 6 animales.



### 8.3- Curvas dosis- respuesta de codeína.

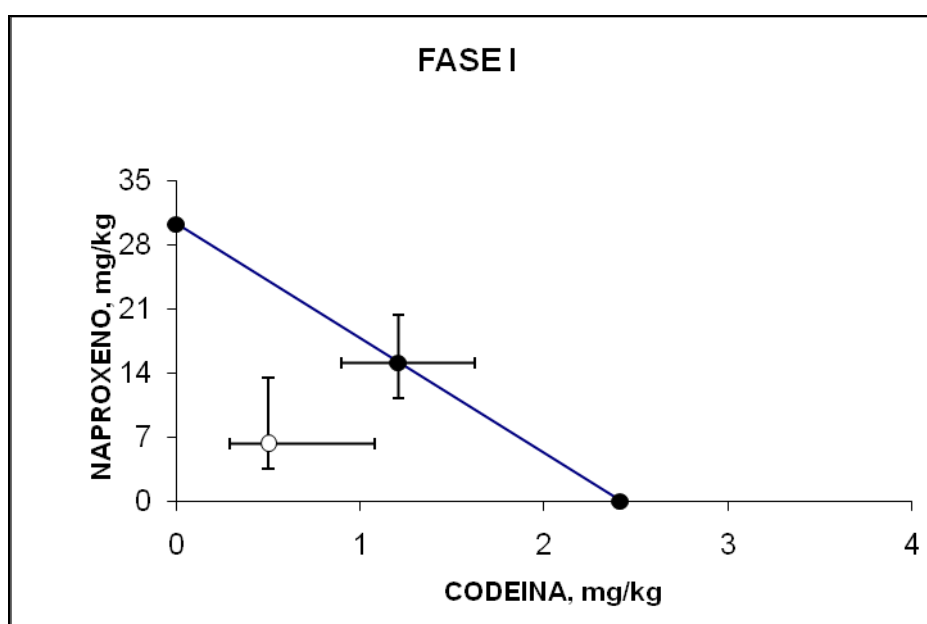
Al administrar codeína por vía i.p. se produjo actividad analgésica dosis dependiente. La  $DE_{50}$  para la fase I fue de  $2,416 \pm 0,363$  mg/kg y para la fase II fue de  $3.370 \pm 0,152$ . Las curvas dosis-respuesta se muestran en las figuras 14 A y 14 B.



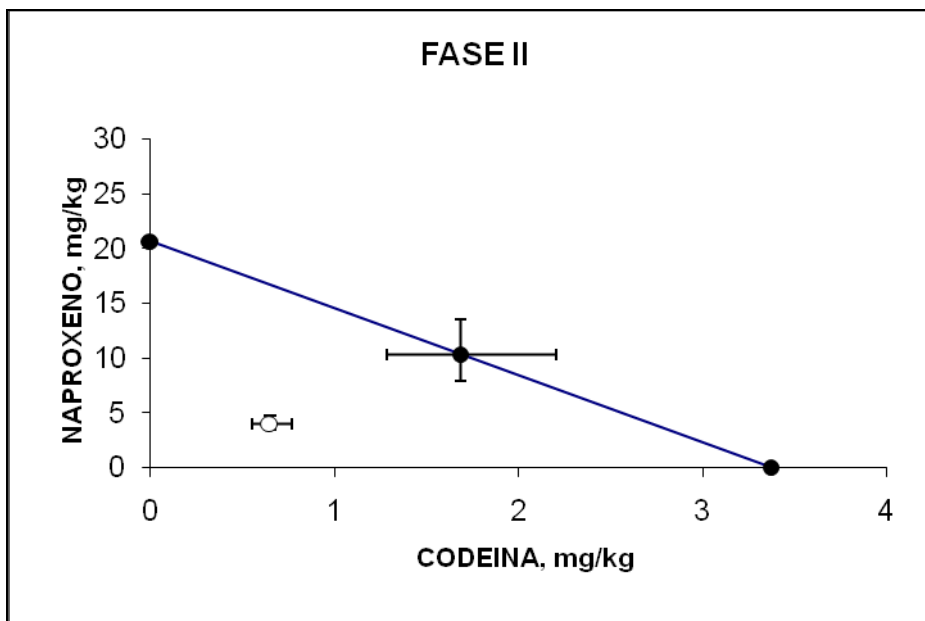
**Figura 14:** Curva de dosis-respuestas de codeína i.p. **A)** para la fase I **B)** para la fase II, en el ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio  $\pm$  SE de al menos 6 animales.

#### 8.4- Interacción de naproxeno y codeína.

La actividad antinociceptiva inducida por la administración conjunta vía i.p. de proporciones logarítmicas crecientes (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16) de las  $DE_{50}$  de naproxeno y codeína, fue evaluada por análisis isoblográfico. Los resultados demuestran que el tipo de interacción antinociceptiva que resulta es sinérgica o supraaditiva, ya que el índice que se obtuvo fue de 0,413 en la fase I (figura 15) y 0,385 en la fase II (figura 16).



**Figura 15:** Isoblograma de la interacción analgésica entre naproxeno y codeína, administrados por vía i.p. en la fase I del ensayo de la formalina orofacial. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) corresponde al punto experimental. La ubicación del punto experimental bajo la línea de aditividad indica interacción analgésica supraaditiva.



**Figura 16:** Isoblograma de la interacción analgésica entre naproxeno y codeína, administrados por vía i.p. en la fase II del ensayo de la formalina orofacial. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) corresponde al punto experimental. La ubicación del punto experimental bajo la línea de aditividad indica interacción analgésica supraaditiva.

## 9- DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo demuestran que la administración intraperitoneal de codeína produce un efecto antinociceptivo que es dosis-dependiente, en el ensayo de la formalina orofacial, tanto en la primera como en la segunda fase. Los efectos antinociceptivos de codeína han sido demostrados anteriormente en modelos de dolor térmico agudo (43, 44).

Por otra parte, en este estudio se demostró que la administración de naproxeno por vía intraperitoneal produce antinocicepción dosis-dependiente, en ambas fases del ensayo de formalina orofacial. Existe evidencia de la antinocicepción producida por naproxeno luego de la administración sistémica a animales en varios modelos de dolor experimental (45,46). Estos resultados demuestran la eficacia antinociceptiva de naproxeno, y son consistentes con la significativa participación de un componente periférico en su mecanismo de acción en la nocicepción inducida por formalina.

El enfoque del presente estudio fue puesto en el efecto que se consigue luego de la administración intraperitoneal conjunta de codeína y naproxeno. El resultado obtenido mediante análisis isoblográfico, demostró que se produce un significativo efecto antinociceptivo de tipo sinérgico o supraaditivo, en el ensayo de la formalina orofacial. Estos resultados concuerdan con informes previos que han demostrado que la administración sistémica de AINEs y opioides produce actividad antinociceptiva aumentada, comparada con el efecto de drogas individuales, en diversos modelos algesiométricos utilizados en animales (47, 48).

Los mecanismos involucrados en el sinergismo entre codeína y naproxeno no están claros. Una posible explicación sería la de una interacción farmacodinámica, donde el efecto sinérgico conseguido al

administrar de forma conjunta ambas drogas puede explicarse por los diferentes sitios de acción de codeína y naproxeno, así como a los múltiples mecanismos por los que proporcionan analgesia. En el caso de naproxeno, su acción se explica al inhibir de forma competitiva y reversible la actividad de las enzimas ciclooxigenasas (principalmente COX-1), y en consecuencia la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos, mediadores del proceso inflamatorio, principalmente a nivel periférico (49), sin embargo este mecanismo no explica el efecto de naproxeno durante la fase I del test de formalina orofacial, en la que se estimularían directamente los nociceptores, sin una participación importante de prostaglandinas (50). Codeína por su parte ejerce su acción analgésica al mimetizar los efectos de péptidos opioides endógenos y actuar en diferentes niveles del SNC, como la médula espinal y el tronco encefálico, modulando los impulsos de las vías del dolor. Codeína también tendría un efecto analgésico mediante receptores MOP fuera del SNC. En especial el dolor relacionado con inflamación parece ser susceptible a éstas acciones opioides periféricas (6). Hoy se sabe que los efectos de los opioides involucran varios mecanismos. Se ha descrito que los agonistas opioides del receptor MOP actúan inhibiendo la activación de adenilil ciclasa y los canales de  $\text{Na}^+$  en las neuronas aferentes periféricas, producidas por mediadores inflamatorios como prostaglandina  $\text{E}_2$  y serotonina. Además hay evidencia que apunta a que los opioides inhiben la liberación de sustancia P y calcitonina de neuronas aferentes primarias y abren los canales de  $\text{K}^+$ , resultando en la hiperpolarización, reducción de la conducción de la neurona aferente primaria y antinocicepción. Todos o algunos de estos mecanismos podrían estar involucrados en el efecto antinociceptivo de codeína, ya sea a nivel periférico, espinal o supraespinal (48). Cuál de estos mecanismos está involucrado en la interacción sinérgica entre codeína y naproxeno debería ser dilucidado. Así, tanto AINEs como opioides pueden actuar, en distinto grado, tanto a nivel central como periféricamente y la sinergia se puede dar en la periferia, a nivel central o en ambos (51).

Estudios clínicos sobre la interacción de codeína con AINEs son escasos. Un estudio clínico de la interacción de naproxeno y codeína concluyó que la combinación de dichas drogas era de tipo aditiva, contrariamente a los hallazgos del presente estudio (52). La explicación para estos resultados no concordantes podría radicar en la naturaleza del estudio: clínico versus preclínico, dosis usadas, protocolo experimental, etc. Por otra parte, los estudios en los que se combina codeína con otros AINEs, como por ejemplo, paracetamol son más numerosos. Dicha mezcla ha sido ampliamente usada en el manejo de dolor postoperatorio. Sin embargo, evidencia reciente ha demostrado que dicha combinación no presenta ventajas en los niveles de analgesia en comparación con AINEs administrados solos. Incluso se aprecia un aumento de las reacciones adversas en los grupos que usaron codeína más paracetamol (53).

Estudios in vitro con microsomas de hígado humano revelaron que la glucuronidación de un análogo estructural de codeína (dihidrocodeína) fue inhibida por diclofenaco y naproxeno (54). Un estudio posterior descartó tal efecto in vivo por parte de diclofenaco (55), pero no ha sido descartado en el caso de naproxeno, por lo que se requiere mayor investigación al respecto. En un estudio clínico del año 2002 se concluyó que en la administración de una combinación de Ibuprofeno (un derivado del ácido propiónico, al igual que naproxeno) más codeína, no se ve afectada la farmacocinética de ninguno de los medicamentos, lo que indica una buena biodisponibilidad de ibuprofeno y codeína luego de su administración conjunta por vía oral (56).

Es necesario realizar estudios respecto al tipo de interacción farmacocinética y farmacodinámica de codeína y naproxeno administrados de forma conjunta. No obstante, la sinergia obtenida por la coadministración de los fármacos antes mencionados indica que dicha combinación de drogas podría ser válida para un nuevo enfoque del tratamiento farmacológico multimodal del dolor.

## 10- CONCLUSIONES.

- 1- Naproxeno induce efecto analgésico, dosis dependiente, luego de su administración vía intraperitoneal, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial en ratones.
- 2- Codeína tiene efecto similar, luego de su administración vía intraperitoneal, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial en ratones.
- 3- La administración conjunta de naproxeno y codeína, vía intraperitoneal, produce una interacción de tipo sinérgica o supraaditiva, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial en ratones.
- 4- La sinergia obtenida por la coadministración de los fármacos antes mencionados indica que dicha combinación de drogas podría ser válida para un nuevo enfoque del tratamiento farmacológico multimodal del dolor.

## **11- SUGERENCIAS.**

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio, se puede sugerir:

1- Estudiar la interacción de naproxeno y codeína en otros ensayos algesiométricos, como por ejemplo el test de contorsiones abdominales, plancha caliente, formalina inyectada en la pata del animal, etc.

2- Evaluar la actividad moduladora en la antinocicepción de naproxeno y codeína, usando otros fármacos, como óxido nítrico, antagonistas adrenérgicos, agentes serotoninérgicos, etc.

3- Realizar estudios respecto al tipo de interacción farmacocinética y farmacodinámica de codeína y naproxeno administrados de forma conjunta.



## 12- BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Leonard A, Bonito A, Akin D, Manski R, Macek M, Edwards R, Cornelius L. Toothache Pain: A comparison of visits to Physicians, Emergency Departments and Dentists, *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1205-1216
- 2- Merskey H. and Bogduk. Classification of Chronic Pain. 2ª Edición, impreso por IASP. 1994.
- 3- Bonica JJ. Anatomic and physiology basics of nociception and pain. En: Bonica JJ (ed). The Management of pain. 2ª ed. Pennsylvania, Lea & Febiger. 1990; 28-94.
- 4- Poveda R., Fernandez V., Áreas temáticas, interacciones farmacológicas, *Rev Soc Esp Dolor.* [en línea] <[www.areastematicas.com](http://www.areastematicas.com)>. [consulta: 12 de enero de 2010].
- 5- Bertram G. Katzung Et al. Farmacología básica y clínica. 8ª Edición, Editorial El Manual Moderno. México. 2001; cap. 21-26 pag. 547-584, 671-685.
- 6- Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª Edición, Editorial McGraw Hill Interamericana. México. 2006; cap. 31 pag. 577-595.
- 7- Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. "Antinociceptive synergy, additivity and subadditivity with combinatios of oral glucosamine plus nonopiod analgesic in mice". *J. Pharmacol.Exp Ther.* 2003; 307(2):699-704.
- 8- Tallarida RJ. The interaction index: a measure of drug synergism . *Pain.* 2002; 98 (1-2):163-168.
- 9- Tallarida RJ. Drug Synergism: Its detection and application. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2001; 298 (3):865-872.
- 10- Luccarini P, Childeric A, Gaydier AM, Voisin D, Dallel R. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J. Pain.* 2006; 12:908-914.
- 11- Paeile C., Bilbeny N., El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos. 2ª Edición, Publicaciones Técnicas Mediterraneo. Santiago de Chile. 1997; cap.1-2 pag. 19-58.

- 12- Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª Edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2009; Cap. 12.
- 13- Lamont L, Tranquilli W, Grimm K, Physiology of Pain. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 2000; 30:703-723.
- 14- Guirimand F. Recent data on the physiology of pain. Nephrologie. 2003; 7:401-407.
- 15- McHugh JM., McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators and clinical implicatios. AACN Clinical Issues. 2000; 11:168-178.
- 16- Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol Scand. 1995; 103:1-44.
- 17- Klueber KM. Neuroanatomy for the dentist in the twenty-first century. J Dent Educ. 2003; 67:366-369.
- 18- Schnitzler A., Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. J Clin Neurophysiol. 2000; 17:592-603.
- 19- Vilallonga J.R., Neuroanatomía del dolor: bases anatómicas de la percepción dolorosa, Unidades del dolor. Realidad hoy, reto para el futuro, ACMCB. 2002; 217-250.
- 20- Perena M.J., Perena M.F., Rodrigo-Royo M.D., Romera E., Neuroanatomía del dolor, Rev. Soc. Esp. Dolor. 2000; 7:5-10.
- 21- Sessle B.J., Acute and Chronic Craniofacial Pain: Brainstem Mechanisms of Nociceptive Transmission and Neuroplasticity, and Their Clinical Correlates. Crit Rev Oral Biol Med. 2000; 11:57-91.
- 22- Neil S. Norton: Netter Anatomía de Cabeza y Cuello para Odontólogos. 1ª Edición, Editorial Elsevier, Barcelona, España. 2007, Cap. 3, pag. 86-96.
- 23- NERVIO TRIGÉMINO. [en línea] <<http://www.monografias.com/trabajos15/trigemino/trigemino.shtml>> [consulta: 9 de marzo de 2010).
- 24- Miranda G. Hugo, Receptor Opioide. En: PAEILE C., BILBENY N., El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos. 2ª Edición, Publicaciones Técnicas Mediterraneo. Santiago de Chile. 1997; cap.3 pag. 60-78.

- 25- Armstrong S., Cozza K. Pharmacokinetic drug interactions of Morphine, Codeine and their derivatives: theory and clinical reality, Part I. *Psychosomatics*. 2003; 44:167-171.
- 26- Pattinson K. Opioids and the Control of Respiration. *Br J Anaesth*. 2008; 100: 747-758.
- 27- Coffman B., King C., Ríos G., Tephly T. The Glucuronidation of Opioids, Other Xenobiotics, and Androgens by Human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). *Drug Metabolism and Disposition*. 1997; 26:73-77.
- 28- Yue Q.Y., Hasselström J., Svensson J.O., Säwe J. Pharmacokinetics of Codeine and its Metabolites in Caucasian Healthy Volunteers: Comparisons Between Extensive and Poor Hydroxylators of Debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 31:635-642.
- 29- Lötsch J., Rohrbacher M., Schmidt H., Doehring A., Brockmöller J., Geisslinger G. Can extremely low or high morphine formation from codeine be predicted prior to therapy initiation? *PAIN* 2009; 144:119-124.
- 30- Armstrong S., Cozza K. Pharmacokinetic drug interactions of Morphine, Codeine and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003; 44:515-520.
- 31- Warner T., Mitchell J. Cyclooxygenases: new inhibitors and lessons from the clinic. *Faseb J*. 2004; 18:790-804.
- 32- Chandrasekharan N, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl. Acad Sci USA* 2002; 99:13926-13931.
- 33- Varvel NH, Bhaskar K, Kounnas MZ, Wagner SL, Yang Y, Lamb BT, Herrup K. NSAIDs prevent, but do not reverse, neuronal cell cycle reentry in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest*. 2009; 119:3692-3702.
- 34- Salgueiro-Pagadigorria CL, Kelmer-Bracht AM, Bracht A, Ishii-Iwamoto EL. Naproxen affects  $Ca^{2+}$  fluxes in mitochondria, microsomes and plasma membrane vesicles. *Chemico-Biological Interactions*. 2004; 147:49-63.

- 35- Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cellular Immunology*. 2009; 258:18-28..
- 36- Galliard-Grignoni K., Reinhart W. A randomized, controlled study on the influence of acetaminophen, diclofenac, or naproxen on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation. *Eur J Pharmacol*. 2009; 609:96-99.
- 37- Hersh E., Moore P. Drug interactions in dentistry: the importance of knowing your CYPs. *J Am Dent Assoc*. 2004; 135(3):298-311.
- 38- FDA's Drugs Information Online [en línea]. <<http://www.drugs.com/ppa/naproxen.html>>. [Consulta: 18 de agosto de 2010].
- 39- Lai H., Chan F. Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. *Current opinion in Gastroenterology*. 2009; 25:544-548.
- 40- Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29:481-496.
- 41- Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, Desjardins P. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *Clin J Pain*. 2004; 20:147-155).
- 42- Tallarida RJ, Murray RB. "Manual of pharmacologic calculations with computer programs". Second edition, Springer-Verlag, New York, 1986.
- 43- Troncoso C. Estudio de la interacción antinociceptiva entre paracetamol y codeína en un ensayo de dolor agudo térmico. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano dentista. U. de Chile. 2003.
- 44- Zepeda C. Estudio de interacción antinociceptiva entre paracetamol y codeína en dolor agudo experimental. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano dentista. U. de Chile. 2003.

- 45- Moreira M. Modulación opioide y nitridérgica de diclofenaco naproxeno en analgesia e inflamación experimental. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano dentista. U. de Chile. 2005
- 46- García G. Asociación de dexketoprofeno con naproxeno en dolor orofacial experimental. Trabajo de investigación requisito para optar al título de cirujano dentista. U. de Chile. 2009.
- 47- Fletcher D, Benoist J, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology*. 1997;87:317-326.
- 48- Jiménez-Andrade J, Ortiz M, Pérez-Urizar J, Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V, Castañeda-Hernandez G. Synergistic effects between codeine and diclofenac after local, spinal and systemic administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;76:463-471.
- 49- Snyder M, Shugars DA, White RP, Phillips C. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Aug; 63:1130-1137.
- 50- Hunskar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. 1987; 30:103-114
- 51- Mitchell D, Gelgor L, Weber J, Kamerman P. Antihypernociceptive synergy between ibuprofen, paracetamol and codeine in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2010 (artículo en prensa).
- 52- Forbes JA, Keller CK, Smith JW, Sevelius H, Beaver WT. Analgesic effect of naproxen sodium, codeine, a naproxen-codeine combination and aspirin on the postoperative pain of oral surgery. *Pharmacother*. 1986;6:211-218.
- 53- Nauta M, Landsmeer L, Koren G. Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *Am J Surg*. 2004; 198:256-261.
- 54- Kirkwood LC, Nation RL, Somogyi AA. Glucuronidation of dihydrocodeine by human liver microsomes and the effect of inhibitors. *Clin Exp Physiol*. 1998;25:266-270.

- 55- Ammon S, Marx C, Behrens C, Hofmann U, Mürdter T, Griese E, Mikus G. Diclofenac does not interact with codeine metabolism in vivo: A study in healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol.* 2002, 2:2.
- 56- Portolés A, Vargas E, Burgos A, Moreno E, García M, Terleira A, Caturla MC, Moreno A. Pharmacokinetic study of a new ibuprofen 600 mg plus codeine 30 mg combination versus ibuprofen or codeine alone in single oral doses in healthy volunteers. *Clin Drug Invest.* 2002;22(1).