



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

INTERACCION DE DEXIBUPROFENO CON KETOPROFENO EN DOLOR AGUDO TERMICO EXPERIMENTAL

Luis Armando Antilef Bañares

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

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Fernando Sierralta G.**

**TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Hugo Miranda G.**

**Santiago - Chile
2011**

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar esta etapa de mi vida, debo agradecer sinceramente a mi Madre y a mi Padre, que durante todos estos años me han apoyado y han estado a mi lado cada vez que los he necesitado. Nada me hace más feliz que poder entregarles esta alegría, que gracias a su esfuerzo, perseverancia, además de su amor, es más suya que mía, son un ejemplo para mí. A mi hermano, con el cual crecí como persona y me entregó tantas alegrías y buenos momentos (no cambies nunca y mucha suerte en tu vida y con tu retoño). A mi abuelita Lolo, por su cariño, paciencia y sabiduría. A mi pareja Constantina, por el amor, ternura y compañía incondicional que me entregas, me haces muy feliz. Y a todos los que han ayudado a que este camino fuera más ligero y que me permitieron lograr esta meta: familiares (sobre todo mis padrinos), académicos de la Universidad y amigos. A todos Uds., muchísimas gracias por todo. Los quiero mucho.

ÍNDICE

Páginas

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO.....	3
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	27
MATERIAL Y MÉTODO	28
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	43
SUGERENCIAS.....	45
BIBLIOGRAFÍA	46

RESUMEN

El estudio y tratamiento del dolor es de gran importancia en la actualidad, en todas las áreas de la salud. Existen una gran variedad de fármacos utilizados para su control y tratamiento. Entre estos se encuentran los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales actúan inhibiendo la producción de las prostaglandinas (quienes actúan directamente en el proceso doloroso), mediante el bloqueo de las enzimas que las sintetizan llamadas COXs. Con el afán de encontrar mejores soluciones terapéuticas, se han probado interacciones entre AINEs, buscándose aquellos que posean comportamiento sinérgico, esto se ha realizado con el objetivo de lograr una terapia con menores dosis de los fármacos, lo cual genera una disminución de las reacciones adversas encontradas y mejora la tolerancia por parte del paciente. Este estudio, realizado en ratones, a través del test llamado movimiento de la cola o tail flick, el cual consiste en la aplicación de un estímulo térmico nociceptivo en la cola del animal, mostró que la administración de Dexibuprofeno y Ketoprofeno presentaban actividad analgésica, la cual era dosis dependiente. Además que la coadministración de ellos, produce interacción aditiva en las proporciones 1:1 y 3:1 (Dexibuprofeno: Ketoprofeno) y subaditiva en la proporción 1:3. En conclusión se demuestra un escaso valor práctico de la utilización de esta combinación en el tratamiento del dolor.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una de las situaciones de mayor importancia en la clínica odontológica diariamente, ya que causa gran sufrimiento en los pacientes, es de alta prevalencia y genera grandes costos para las personas y la sociedad. (1)

El dolor se entiende como una experiencia sensitiva acompañada de un fuerte componente emocional multifactorial, en donde intervienen factores biológicos, cognitivos, emocionales y ambientales, siendo a su vez, una experiencia subjetiva y por ende, cada cual lo percibe y lo vive de distinta forma (2). Además su interpretación depende de la experiencia previa del individuo. (3)

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como: **“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”**. El término potencial implica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, la permanencia de la noxa en la zona produciría un daño tisular (4). Además muchas personas refieren dolor en ausencia de tal daño tisular o causa fisiopatológica conocida; sin embargo, esta experiencia igualmente debe ser aceptada como dolor, puesto que no hay manera de distinguirla de aquella generada por un daño tisular efectivo. (5)

A través de la historia, abolir el dolor ha sido esencial para el hombre. Las primeras evidencias escritas que relatan intentos de supresión del dolor provienen de los antiguos sumerios y egipcios, los cuales recurrían al opio, alcaloide de la amapola (*papaverum somniferum*), planta originaria del Asia menor y de la cual posteriormente Friedrich Sertuner, en 1803, aisló la morfina, denominada así en honor a Morfeo, el dios griego del sueño. (4)

El dolor, posee una enorme trascendencia en el campo de la farmacología, tanto en el ámbito de la investigación de los mecanismos involucrados en su génesis, como en la síntesis de nuevos fármacos que ayuden a su alivio.

Dentro de este contexto, aún cuando existe en el mercado una amplia variedad de fármacos que ayudan al control y alivio del dolor, no se ha logrado dilucidar en forma completa y detallada los mecanismos de acción responsables de tal efecto, ya que la transmisión del impulso doloroso es de gran complejidad y puede estar modulada por diversos neuropéptidos, aminas biógenas, fosfolípidos e incluso iones. (4)

En el área de la odontología, el dolor es un problema común casi en todas sus áreas, por lo que el estudio de las distintas alternativas farmacológicas que ayuden a su alivio, es sin duda un aspecto crítico y de crucial importancia a la hora de desarrollar investigaciones clínicas y de laboratorio. (1)

En el presente trabajo de investigación se pretende dilucidar la acción del Dexibuprofeno y Ketoprofeno por separado, además de su efecto al interaccionar en el dolor agudo térmico experimental.

MARCO TEÓRICO

A través de la sensación y la percepción, el ser humano establece contacto con el ambiente que lo rodea, esto le permite relacionarse e interactuar con él. Existe un sistema sensorial especializado en dar la señal de alarma, ante el daño que se produce en el organismo, tanto interno como externo. Este sistema, de un fuerte contenido sensorial, es lo que llamamos dolor. El dolor es una percepción que deriva de la estimulación del sistema nociceptivo aferente o de las estructuras del sistema nervioso central y es uno de los responsables de la homeostasis del organismo. El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción y 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. Su función de protección, se basa en el desencadenamiento e inducción de comportamientos de evitación aprendidos, que llevan a la disminución de la exposición del agente causante. Cada individuo aprende el significado de la palabra dolor a través de la experiencia personal, ya que tiene múltiples causas, diversas características anatómicas, fisiopatológicas y variadas interrelaciones con aspectos psicológicos y culturales. (4)

Clasificación del dolor

El dolor es clasificado de diversas formas, entre éstas tenemos de acuerdo a su origen anatómico y a sus características clínicas:

1. Origen Anatómico.

Dolor nociceptivo somático: es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física, excita los receptores nociceptivos.

Estos receptores son los que, se encuentran en piel, músculo, articulaciones y tejido conectivo. Además, por sus características somatosensoriales, se puede clasificar en epicrítico y protopático. El primero es superficial y de localización precisa, bien delimitado por el paciente que lo describe como punzante, lacerante, lancinante o quemante. Por su parte el dolor protopático es difuso y mal localizado por el paciente; además puede ser referido, es decir, el paciente lo describe en un lugar distante al sitio donde se genera. (4)

Dolor nociceptivo visceral: usualmente es denominado como un dolor profundo iniciado en las vísceras, ya sea de la cavidad craneana, torácica, abdominal o pélvica. Este dolor es menos localizado y puede ser referido a una zona cutánea que tiene la misma inervación. (4)

Dolor neurogénico: es aquel originado en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central y que puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Puede presentarse como una sensación quemante (disestesia), con hiperalgesia o alodinia (percepción de cualquier estímulo como doloroso). (4)

2. **Características clínicas.**

Dolor agudo: es aquel en que entre su génesis y duración transcurre un corto periodo de tiempo, lo que implica que los tejidos que se vieron comprometidos tienen alta potencialidad de sanarse, constituyendo así un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar la reparación. En su mayor parte proviene de una inflamación, enfermedad o daño directo de un tejido. Se caracteriza por aparecer repentinamente, por ejemplo, después de un trauma o cirugía (ej: exodoncia) y puede estar acompañado por ansiedad o estrés emocional, además de taquicardia, aumento de la presión arterial, sudoración, palidez, cambios en el

diámetro pupilar y náuseas. La causa de este dolor generalmente puede ser diagnosticada, determinar su severidad y tratada. Si bien los factores psicológicos tienen una importante influencia en la manera en que se experimenta, con raras excepciones obedece a causas psicológicas o ambientales. En algunas ocasiones puede desencadenar un dolor crónico. (4,6)

Dolor crónico: es aquel dolor que persiste por un periodo mayor de tiempo al de la lesión que lo originó (más allá de 3 meses). Se establece por la persistencia del estímulo de la enfermedad o de ciertas condiciones fisiopatológicas y es extensamente aceptado por representar una enfermedad en si misma. Es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos, por lo que puede ser causa de severos trastornos para los pacientes. Presenta poco o nulo componente neurovegetativo y puede agravarse por factores ambientales y psicológicos. (6)

Neuroquímica del dolor

El dolor se inicia, al ser activadas las fibras nerviosas por estímulos físicos (traumas, quemaduras), químicos, biológicos (infeccioso, inflamatorio), además de disfunción neurológica y psicógena. Las fibras nerviosas son despolarizadas, un evento que es propagado a lo largo de la fibra aferente completa, transformándose en impulsos sensoriales que alcanzan el asta dorsal de la médula espinal. Esta despolarización de la fibras aferentes primarias en el sitio de la injuria tisular, causa liberación axonal de vesículas, que contienen neuropéptidos tales como la sustancia P, los cuales actúan de una manera autocrina y paracrina para sensibilizar el nociceptor y aumentar su rango de estimulación (7). Además de la sustancia P, son liberados varios mediadores como la histamina y serotonina desde las células cebadas, estos desencadenan la síntesis de los llamados eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos), que se sintetizan en la zona lesionada a partir del ácido araquidónico, ácido poliinsaturado que ingresa por la dieta y forma parte de

los fosfolípidos de la membrana celular, la que al hidrolizarse por la fosfolipasa A2, genera los ya mencionados mediadores. Por otro lado, el ácido araquidónico libre, por la acción de las ciclooxigenasas (COXs), forma prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxano, a los que colectivamente se les llama prostanoides (fig. 1). Las prostaglandinas producen cambios en el potencial de membrana, disminuyendo el umbral de excitación de los nociceptores y sensibilizando las terminaciones nerviosas aferentes, lo que facilita la acción de aminoácidos excitatorios como el glutamato. Se estimula también la síntesis de bradicidina y se liberan iones potasio e hidrógeno, estos mediadores actúan sinérgicamente aumentando la sensibilización de la fibra aferente. Por otro lado, hay una acción directa de la prostaglandina E2 y la bradicidina sobre los nociceptores, generando hiperalgesia y otros efectos proinflamatorios; además al actuar sinérgicamente, aumentan la transmisión de impulsos nociceptivos a través de las fibras sensoriales aferentes. Junto con esto se produce una alteración de la microcirculación de leucocitos, al estimular la circulación sanguínea en la región inflamada. (3,7,8,9,10)

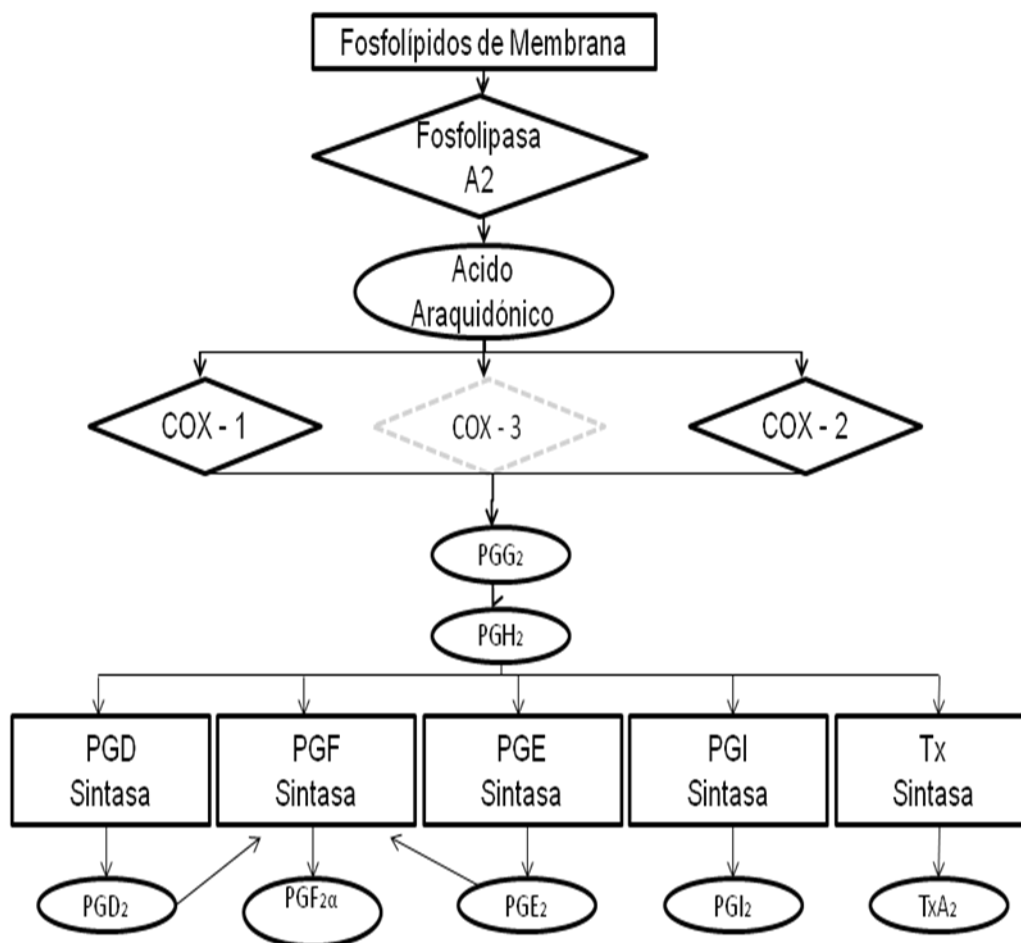


Fig 1. Esquema de formación de prostaglandinas (modificado desde Warner & Mitchell, 2004). (11)

Fisiopatología del dolor

La fisiopatología del dolor involucra interacciones complejas de varias estructuras, tanto a nivel periférico y central. Resumiendo el proceso a una forma simple, podemos considerar el sistema como una cadena de tres neuronas (Fig. 2). La primera neurona, la cual capta el estímulo, se origina en la periferia y se proyecta a la médula espinal, acá otra neurona asciende por la médula espinal y contacta una tercera, que se proyecta en la corteza cerebral. En formas más

complejas además puede haber comunicación con otras neuronas que modulan el proceso, estas vías pueden ser ascendentes o descendentes. (4,12,13)

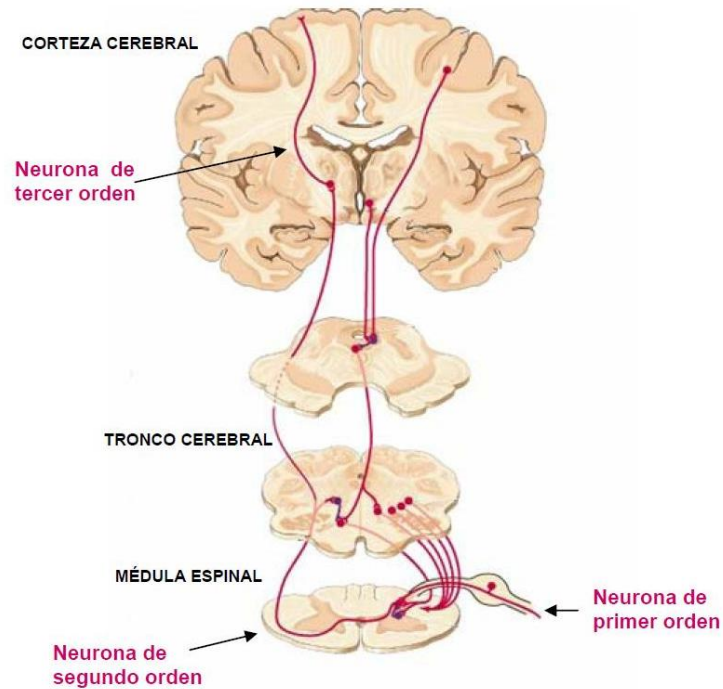


Fig 2. Representación de vía aferente, en la fisiopatología del dolor.

Estructuras periféricas

Se localizan a través de la piel, peritoneo, pleura, periostio, hueso, en el tejido subcutáneo, músculos, articulaciones, vísceras y en la piel. Para transmitir la sensación dolorosa, deben ser estimuladas por agentes como calor, presión, lesión de fibras de dolor, inyección de sustancias químicas o daño tisular. (14)

Las neuronas sensoriales pueden ser divididas en grupos basado en su anatomía (tamaño de la fibra, grado de mielinización, conexiones sinápticas),

histoquímicas (presencia de péptidos y otros neurotransmisores, presencia de canales de iones), receptores (regulación por factores de crecimiento) y psicológicas (responsables de las modalidades sensoriales). (12)

Las estructuras periféricas de las vías del dolor están constituidas por una neurona en T (la que tiene su soma ubicado en los ganglios raquídeos y su axón penetra en el asta dorsal del cordón espinal); la cual contiene diferentes tipos de fibras nerviosas somatosensoriales, que se pueden clasificar según su diámetro y la presencia o ausencia de mielina. Dentro de las fibras que transmiten las sensaciones dolorosas se encuentran:

- Fibras C, que son de pequeño diámetro (0,3 a 1,5 micrones), carecen de cubierta mielínica y su velocidad de conducción del estímulo nervioso es de aproximadamente 0,5 a 2 m/s. Entre ellas tenemos a los nociceptores polimodales o mixtos que responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Están modulados por la liberación de diferentes intermediarios químicos, tales como PGs, sustancia P, bradicinina, iones hidrógeno, iones potasio y ATP. Estos nociceptores dan origen al dolor lento, protopático y de tipo crónico. (10,14,16)
- Fibras A δ , las cuales son mielinizadas y de 1 a 5 micrones de diámetro, por lo que la velocidad de conducción del estímulo nervioso, es superior a la de las fibras C, alcanzando los 4 a 30 m/s. Tienen escasa capacidad de adaptación al dolor y a mayor intensidad del estímulo mayor es el efecto. Aquí tenemos los nociceptores mecánicos de umbral alto o nociceptores mecanotermiales, que se activan por estímulos intensos sin la mediación de intermediarios químicos. Se relacionan con el dolor de tipo agudo, bien localizado, epicrítico, cuya duración depende directamente de la presencia del estímulo. (10,13,17)

Estructuras Centrales

Las fibras A δ y C son despolarizadas por estímulos nocivos, esta información es transmitida a lo largo de la fibra aferente completa, transformándose en impulsos sensoriales que alcanzan el asta posterior de la médula espinal. En este lugar, hacen sinapsis con una segunda neurona, en la sustancia gelatinosa de Rolando, la cual está dividida en 6 láminas, de las cuales las zonas sinápticas de las fibras polimodales corresponden a las láminas II y III. Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten ramas colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas ramas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces neuronales vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía, puede encontrarse en la lámina I o en las láminas IV, V ó VI. (12)

Una vez realizada la sinapsis con la segunda neurona, esta cruza la línea media en la comisura blanca anterior, inmediatamente por delante del epéndimo. Estas neuronas pueden dar origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, el haz espinoreticular y el haz espinomesencefálico. (4,5,17)

El haz neoespinotalámico, hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y ventral pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal o somatosensorial (áreas SI y SII), cuya función es entregar la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinotalámico, inicialmente corre junto al neoespinotalámico en una ubicación medial, se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo, mediales e intralaminares, luego se proyecta a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, donde se conecta con el sistema límbico, hipotálamo, ganglios basales y corteza en general, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor. Es un sistema que transmite

impulsos relacionados con dolor sordo, pobremente localizado y se asocia con algunos componentes afectivos del dolor. (4,5)

El haz espino-reticular, corresponde a la comunicación más directa entre la médula espinal y la formación reticular. La formación reticular desempeña un papel importante en los mecanismos nociceptivos, siendo sus principales funciones: desencadenar los mecanismos de alerta, contribuir a la actividad neuronal de los aspectos motivacionales y afectivos del dolor y participar en reflejos somáticos y autonómicos motores. Tiene que ver con las respuestas autonómicas reflejas y el componente afectivo-motivacional de la respuesta dolorosa. (4,5)

El haz espinomesencefálico asciende contralateralmente, junto a los tractos anteriores, para conectarse con el mesencéfalo. Dado que del mesencéfalo se proyectan fibras al tálamo medial, ventrobasal y al sistema límbico, es posible que algunas neuronas de este tracto estén relacionadas con el componente discriminativo del dolor y otras que provoquen reflejos autonómicos y respuestas afectivo-motivacionales. (4,5)

Estudios anatómicos y fisiológicos han mostrado que múltiples áreas corticales son activadas por estímulos dolorosos. Las siguientes áreas corticales han demostrado estar involucradas en el procesamiento del estímulo doloroso: corteza somatosensorial primaria, corteza somatosensorial secundaria y su vecindad en el opérculo parietal, ínsula, corteza cingular anterior y corteza prefrontal. Estas áreas procesan aspectos diferentes del dolor en paralelo. (4,5,10)

También existen sistemas inhibitorios como son el gate control y el sistema inhibitorio centrífugo descendente, los cuales van a estimular a las neuronas encefalinérgicas ubicadas en la lámina II de la médula, las que modulan la vía del dolor. (18)

Control del dolor

El control del dolor es esencial para una práctica clínica adecuada. Incluso en muchas situaciones debe proporcionarse analgesia (definida como ausencia de dolor en respuesta a una estimulación, la cual normalmente habría sido dolorosa), antes de realizar un diagnóstico definitivo. (1,19)

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico en animales, como a nivel clínico en el hombre (20). Los fármacos más utilizados para combatir el dolor, pueden dividirse en las siguientes categorías según su nivel de acción:

1. **Anestésicos generales:** fármacos que producen inconsciencia y como resultado evitan el dolor, pueden afectar todas las funciones sensoriales y motoras.
2. **Anestésicos locales:** fármacos que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma reversible, como la lidocaína. Además se pueden incluir alcoholes y fenoles de acción prolongada, los cuales actúan a nivel de la conducción del impulso nervioso, bloqueando su transmisión de forma prolongada e irreversible. (4)
3. **Analgésicos opioides o centrales:** ejercen su función en algún nivel del neuroeje, de manera similar a las endorfinas, de estos, el fármaco tipo es la morfina. Actualmente estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero presentan un gran número de reacciones adversas.
4. **Analgésicos no esteroideos (AINEs):** grupo de fármacos de estructura química diferente, pero con acciones farmacológicas comunes, los cuales actúan a nivel periférico y algunos también a nivel central.

5. Otros: estos que sin ser típicamente analgésicos, son denominados coanalgésicos o coayudantes, ejemplo de ellos serian los antidepresivos, algunos antiepilépticos, benzodiazepinas, relajantes musculares, entre otros. (21)

De todos los grupos de fármacos antes citados, los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), son los más utilizados en los tratamientos de los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, en las distintas áreas de la salud y por lo tanto, son también los más estudiados. (1)

Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), son un grupo de sustancias químicas de composición diversa y que en su mayoría son ácidos orgánicos débiles, derivados de los ácidos carboxílicos y enólicos. A pesar de esto, poseen mecanismos de acción común, con ciertas características terapéuticas y efectos adversos que les son similares. Poseen una serie de acciones, por lo cual son ampliamente utilizados en el tratamiento sintomático de una gran variedad de desórdenes asociados con dolor e inflamación, sin embargo, poseen un sinnúmero de reacciones adversas, que afectan principalmente al tracto gastrointestinal, el sistema renal y las plaquetas, todo lo cual condiciona su uso en clínica. (16)

Por lo general, son fácilmente absorbidos desde el tracto gastrointestinal superior. Los AINEs tienen una distribución extracelular, y al ser ácidos débiles, tienden a difundir a través del medio ambiente ácido de los tejidos dañados e inflamados. Como grupo, los AINEs tienen la característica de unirse a proteínas plasmáticas en una alta proporción (90%), por lo tanto pueden desplazar a otros fármacos, lo que tiene importancia clínica cuando se administran en forma

simultánea con otros medicamentos como hipoglicemiantes orales, anticoagulantes, corticoides, etc. Particularmente frecuentes son las interacciones con drogas antihipertensivas, donde los AINEs pueden interferir con los antagonistas beta-adrenérgicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora, usadas en el control de la hipertensión e insuficiencia cardiaca. El metabolismo de los AINEs es generalmente hepático, mediado por los sistemas de oxidación y conjugación, existiendo diferencias entre AINEs en las distintas especies. La excreción renal es la más importante vía filtración glomerular y secreción tubular. (22,23)

Mecanismo de acción de los AINEs

El mecanismo de acción más conocido de los AINEs consiste en la bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), responsables de la síntesis de prostaglandinas (PGs), tanto a nivel periférico como central, las cuales son mediadores químicos de la inflamación, que intervienen en la producción de dolor, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, quimiotaxis y fiebre. (8,23,27)

El descubrimiento de las isoformas de COXs (COX-1 y COX-2) condujo a los conceptos de que la isoforma constitutiva COX-1, posee una función homeostática, ya que está involucrada en la protección de la mucosa gástrica, en la mantención del flujo sanguíneo renal y en promover la agregación plaquetaria, mientras que COX-2 es inducida durante la inflamación y además facilita la respuesta inflamatoria (28). Los AINEs de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1 y COX-2, en consecuencia, la inhibición de la COX-2 es la principal responsable de las acciones antiinflamatorias, mientras que la inhibición simultánea de la COX-1, es la responsable de la generación de las reacciones adversas (10). Estudios recientes, postulan que los AINEs poseen una modulación del efecto analgésico, mediado por otros mecanismos y agentes como son los sistemas adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos y nitridérgicos. (27)

Hay evidencia creciente, que un mecanismo analgésico central se sumaría a los efectos periféricos descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural, inducida por aminoácidos o quininas y explicaría la disociación entre la acción analgésica y la acción antiinflamatoria de algunos AINEs. (27)

Recientemente se ha descubierto una tercera isoenzima de la ciclooxigenasa, llamada COX-3, la cual corresponde a una variante de procesamiento del mRNA de COX-1 y se encuentra en abundancia en la corteza cerebral y en el corazón. Variados estudios indican que es inhibida preferentemente por analgésicos-antipiréticos como el paracetamol y la dipirona. Esto podría indicar, que la inhibición de la COX-3, representaría un mecanismo central por el cual estos fármacos disminuirían el dolor y posiblemente la fiebre. (22,23,27)

Los AINEs se clasifican de acuerdo a su constitución química en:

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico y acetilsalicilato de lisina
- Paraminofenol: acetaminofeno o Paracetamol
- Pirazolonas: metamizol (Dipirona)
- Indoles: indometacina
- Fenilacéticos o arilacéticos: Diclofenaco sódico
- Fenamatos Arilantranillicos: ácido mefenámico
- Pirrolacéticos: Ketorolaco
- Piranoacético: Etodolaco
- Derivados sulfanilida: Nimesulide
- Derivados Naftlcalonona: Nabumetona
- Oxicanos: Piroxicam, Tenoxicam y Meloxicam
- Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno

- Coxibs: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib

Otra forma de clasificación de los AINEs, es según su grado de selectividad por las distintas isoenzimas COXs, así tenemos:

- Inhibidores selectivos de la COX-1: ácido acetilsalicílico en dosis bajas.
- Inhibidores no selectivos de la COX: ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias, indometacina, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco.
- Inhibidores selectivos preferenciales de la COX-2: nimesulide, meloxicam.
- Inhibidores altamente selectivos de la COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib.

Dentro de las principales acciones de los AINEs encontramos:

- **Analgésica:**

Esto como consecuencia de la inhibición en distintas fases de la cascada del ácido araquidónico. Aún así es importante considerar el tipo de dolor tanto como su intensidad para poder evaluar su eficacia analgésica. (22)

- **Antiinflamatoria:**

Por la inhibición de distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las COXs. (23)

- **Antipirética:**

La fiebre puede ser el resultado de un estado infeccioso o la secuela de un daño tisular, en ambos casos aumenta la formación de citoquinas,

estimulando la síntesis de PGE₂, que mediante el aumento del AMP cíclico, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal. Los AINEs inhiben la síntesis de PGE₂ suprimiendo esta respuesta. (23)

- **Antiagregante plaquetario:**

Esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs que inhiben la COX plaquetaria; siendo el ácido acetilsalicílico el único capaz de realizar esta acción en forma irreversible, con lo cual el efecto antiplaquetario de una sola dosis de esta droga puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida media de las plaquetas. (24)

- **Labor de parto:**

Los AINEs retardan el parto prematuro al inhibir la síntesis de prostaglandinas, involucradas en este proceso. (23)

- **Antitumorigénica:**

Estudios epidemiológicos han establecido un fuerte vínculo entre la ingestión crónica de ácido acetilsalicílico y un reducido riesgo de desarrollar cáncer de colon (23). Hoy se cree también que los tumores gástricos y mamarios, son susceptibles de ser tratados con inhibidores selectivos COX-2, dado que esta proteína se encuentra en altos niveles en estos tumores, a diferencia de los tejidos circundantes. (17,23)

Efectos adversos de los AINEs

Una reacción adversa a droga, es cualquier respuesta no deseada y no intencionada que ocurre con la dosis terapéutica de ella. (23)

Dentro de los principales efectos adversos provocados por el uso de estos fármacos se encuentran:

- **Ulceración gastrointestinal**

Es la más común de las complicaciones y frecuentemente se acompaña de anemia secundaria e hipoproteinemia, debido a la pérdida sanguínea y plasmática respectivamente.

El mecanismo involucrado incluye la irritación local y la inhibición en la síntesis de PGE1 y PGE2, las cuales son responsables de promover la producción del mucus citoprotector en el tracto gastrointestinal. (23)

- **Bloqueo de la agregación plaquetaria**

La prostaciclina favorece la acción antiagregante y vasodilatadora siendo la sustancia más poderosa conocida con estas funciones, y por otra parte, el tromboxano favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La administración de AINEs debilita la adhesión plaquetaria mediante la disminución de la prostaciclina y el tromboxano A2 plaquetario, generándose así una tendencia al sangrado. (6, 25)

- **Nefropatía**

Los AINEs tienen poco efecto sobre la función renal de animales saludables. Sin embargo animales que padecen hipovolemia, falla cardíaca congestiva u otros desórdenes cardiovasculares, pueden desarrollar una disfunción renal aguda si son sometidos a varias dosis de AINEs. Este efecto refleja la función de las prostaglandinas renales de disminuir la influencia vasoconstrictiva de la norepinefrina y la Angiotensina II, así, el uso crónico de AINEs sumado a los factores predisponentes, puede traer como consecuencia el desarrollo de necrosis papilar o de la cresta renal y nefritis intersticial crónica. (25)

- **Discrasias sanguíneas**

Las discrasias sanguíneas pueden ser inducidas por drogas y comprenden alteraciones hematológicas tales como agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombocitopenia (24). La dipirona (metamizol) es una de las drogas que con mayor frecuencia provocaría casos de agranulocitosis o neutropenia, este efecto ha sido observado sobretodo en anglosajones. (26)

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Los síntomas clínicos más frecuentes incluyen shock anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema y erupciones cutáneas. (26)

La aspirina (ácido acetilsalicílico), es uno de los AINEs más utilizados en el mundo, sin embargo, un 10% de los adultos asmáticos son intolerantes a este fármaco. Muchos de estos pacientes presentan la llamada triada de la sensibilidad salicílica, la cual incluye rinosinusitis crónica, poliposis nasal y asma severo. (23)

El presente estudio comprende la utilización de dos fármacos de la familia de los AINEs, Dexibuprofeno y Ketoprofeno, los cuales serán descritos a continuación.

Dexibuprofeno

El Ibuprofeno es un derivado del ácido 2-arilpropiónico. Es un fármaco con efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, usado prácticamente en todo el mundo. Se compone de una mezcla de dos racematos (fig. 3), de los cuales la parte R-ibuprofeno es la parte inactiva y la parte S-ibuprofeno es la parte que inhibe la síntesis de prostaglandinas (siendo la parte activa de la mezcla). (27,30)

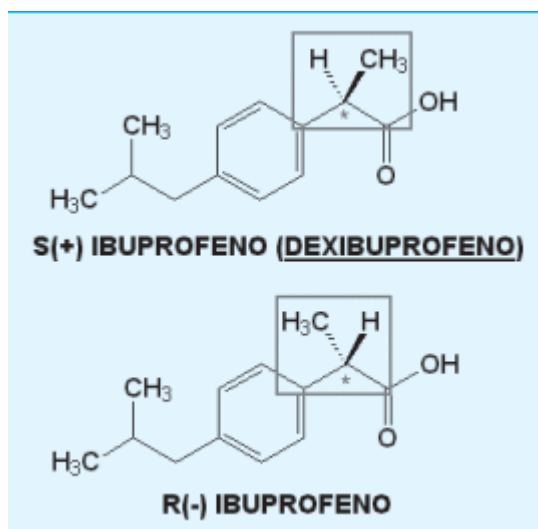


Fig. 3. Racematos del ibuprofeno

El Dexibuprofeno es el enantiómero S (+) del ibuprofeno racémico, se diferencia de su par, por la presencia de un átomo de carbono asimétrico en la molécula, que está ubicado en la posición α con respecto al grupo carboxílico, esta configuración permite la inhibición reversible de la ciclooxigenasa, la cual se logra de forma competitiva simple impidiendo la unión del sustrato (ácido araquidónico). Tanto el Dexibuprofeno como el Ibuprofeno racémico, presentan una escasa actividad frente a la COX-2 ya que son unas 15 veces más activos sobre la COX-1, lo cual explica sus efectos adversos. (29,30,31,32)

Características:

Presenta acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, con una buena absorción oral, la cual se realiza mayoritariamente en el intestino delgado. Su biodisponibilidad es del 92% y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, se metaboliza principalmente en el hígado por hidroxilación y carboxilación, es excretado en un 90% por vía renal y en un 10% por las heces, su vida media de eliminación es de alrededor de 2 horas. (29,30,32)

Efectos adversos:

Los estudios muestran una correlación entre los efectos adversos del Dexibuprofeno y el Ibuprofeno, siendo los problemas gastrointestinales los más prevalentes (dispepsias, diarreas, náuseas, dolor abdominal y vómitos). Se describen además efectos adversos hematológico (prolongación del tiempo de sangrado, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica), efectos vasculares (edema periférico), efectos en el sistema nervioso central (fatiga, cefalea, somnolencia, mareos, vértigo), presentándose estos últimos en menor cantidad en relación al Ibuprofeno. Además se encuentra contraindicado en pacientes con sensibilidad a Ibuprofeno y Dexibuprofeno y durante el embarazo. (29,31,32)

Ketoprofeno

Es un AINE de la familia de los ácidos 2-aryl propiónicos, corresponde a una mezcla racémica formado por dos enantiómeros S (+) y R (-), aunque únicamente el primero posee actividad farmacológica sobre la COX. Inhibe con mayor sensibilidad a la COX-2 en relación a la COX-1, aunque la inhibición de esta última explicaría sus efectos adversos. El Ketoprofeno (fig. 4) es también un potente inhibidor de la bradiquinina, uno de los mediadores químicos de la inflamación y del dolor, y previene la liberación de enzimas lisosomales que provocan la destrucción tisular en las reacciones inflamatorias. (33,34,35)

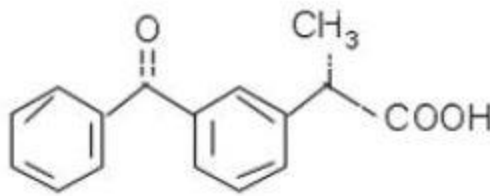


Fig. 4. Conformación química ketoprofeno

Características:

El Ketoprofeno después de su administración por vía oral, alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 60 a 90 minutos. Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en una proporción de 99%. Su vida media es de aproximadamente 3 horas. Se metaboliza en su mayor parte en el hígado y aproximadamente el 1% del fármaco, se encuentra en la orina sin modificar. Sus principales metabolitos son conjugados glucurónidos o compuestos hidroxilados, tales metabolitos son eliminados en 80% como glucurónidos en la orina y solo 10

a 20% en la bilis. Se excreta mayoritariamente en la orina y solo un 8% se encuentra en las heces. Atraviesa la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica. (33,34,35)

Efectos adversos:

Los efectos adversos más frecuentes se presentan en el tracto gastrointestinal y consisten en dispepsia, náusea, dolor abdominal, diarrea o constipación y flatulencia. En forma menos frecuente se observan anorexia, vómito y estomatitis. También pueden presentarse esofagitis, úlceras gástricas u duodenales y colitis. Los efectos más graves consisten en ulceración y sangrado gastrointestinal. Además por la inhibición de la agregación plaquetaria prolonga el tiempo de sangrado. Ocasionalmente se han reportado casos de retención hídrica y edema. En el sistema nervioso central el 5% de los pacientes pueden presentar astenia, depresión, nerviosismo y debilidad. Se han reportado algunos casos de elevación de las enzimas hepáticas y de otras pruebas de función hepática, los cuales retornan a la normalidad al suspender la administración. Pueden presentarse en menor proporción eccema, urticaria, fotosensibilidad y dermatitis exfoliativa. No se debe usar durante el embarazo. (33,34,35)

Interacciones farmacológicas

Cuando dos fármacos se administran en forma conjunta se producen ciertas interacciones, que según sus efectos se clasifican en:

- Aditivas, lo cual corresponde a la simple suma de los efectos que producen cada una de ellas en forma separada.
- Sinérgicas o supraaditivas, que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separado de cada una de las drogas.
- Subaditivas o antagónicas, que corresponde a un efecto menor que la simple suma de cada agente por separado. (36)

Los fármacos que producen sinergismo, por generar un efecto mayor al esperado por los fármacos de forma separada y por poseer un menor número de reacciones adversas, tienen un uso promisorio en el tratamiento del dolor en relación a los fármacos que no lo son, por lo tanto, el estudio de las diferentes combinaciones de fármacos, se hace prioritario si queremos contar con un mayor número de fármacos sinérgicos entre sí. (36,37)

La cantidad de estudios, que abordan el tema de la interacción analgésica a nivel preclínico ha ido en aumento en los últimos años. Ejemplo de esto, son los trabajos indicando la sinergia entre Dexibuprofeno y Dexketoprofeno, entre AINEs y Paracetamol, entre diversos AINEs entre si y combinaciones de AINEs con opioides. (38,39,40,41,42)

Para aumentar la información respecto a las combinaciones de fármacos sinérgicos, es que en este trabajo de investigación, se evaluó la acción que presentan el Dexibuprofeno y Ketoprofeno por separado, además de su efecto al interaccionar en el dolor agudo térmico experimental.

HIPÓTESIS

La administración subcutánea de Ketoprofeno, Dexibuprofeno y de sus combinaciones en proporción a sus dosis efectivas 25, producen actividad analgésica de naturaleza sinérgica en el ensayo algesiométrico térmico del movimiento de la cola (tail flick).

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de Ketoprofeno, de Dexibuprofeno y de sus combinaciones en el ensayo algesiométrico experimental del movimiento de la cola (tail flick).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal de Ketoprofeno y Dexibuprofeno en el test del tail-flick.
- 2.- Caracterizar la potencia analgésica de ambos AINEs.
- 3.- Estudiar la naturaleza de la interacción de la combinación de ellos, en diferentes proporciones de sus dosis efectivas 25 (DE25), por medio del análisis isobolográfico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) tanto machos como hembras (fig. 5), de 25 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación. Esto se realizó de acuerdo al protocolo N° 84 y 131 aprobado por la comisión de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, cada animal recibió solamente una dosis de los fármacos en estudio. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después de la experimentación mediante dislocación cervical.



*Fig. 5. Ratón de la cepa CF/1 (*Mus musculus*)*

Test de la cola o Tail Flick

El método algesiométrico que se utilizó corresponde a uno de dolor térmico agudo y se denomina tail-flick, el cual ha sido descrito por diferentes autores y en diferentes épocas, este utiliza un aparato diseñado y fabricado por Ugo Basile (Italia), el cual mide la latencia de las respuestas (fig. 6). El test consiste en aplicar sobre la cola del animal, el cual está ubicado en un dispositivo especialmente diseñado por el fabricante, para mantenerlo en reposo (fig.7), un estímulo de calor radiante regulable, el cual proviene de una fuente de poder infrarroja. En el momento de iniciar la aplicación del calor se activa un cronómetro digital sensible al movimiento, este permite determinar el tiempo que demora el ratón en retirar la cola de la noxa (tiempo de latencia) y es la medida para evaluar el efecto analgésico. La intensidad de la fuente calórica se regula en un valor constante para todo el curso de la experimentación y el tiempo máximo de reacción (denominado cut-off) se fijó en 8 segundos. Este tiempo máximo de reacción, se fija de acuerdo a las condiciones experimentales y no está relacionado solamente con el daño de la piel, sino con la reacción de comportamiento del animal de acuerdo a la intensidad del haz calórico que se aplica sobre la cola, que puede variar según las necesidades de la investigación, entre 2 a 15 segundos. El cut-off es la señal que indica cuales son los animales que pueden ser utilizados en la experimentación, pues aquellos que lo sobrepasan son descartados. (43,44,45)

En primer lugar se determinaron los valores de las latencias controles, para lo cual los animales se introdujeron previamente en los dispositivos contenedores durante 3 minutos con el objeto de lograr la adaptación al espacio reducido de éste y evitar los movimientos inespecíficos de la cola.



Fig. 6. Aparato para tail flick



Fig. 7. Contenedor utilizado para tail-flick.

En segundo lugar se administraron los fármacos (fig. 8), los cuales fueron suministrados por el laboratorio de farmacología de la Universidad de Chile

y que correspondieron a Dexibuprofeno y Ketoprofeno, en un volumen de 10 ml/kg, se esperó 30 minutos antes de realizar la algiesimetría, ya que se utilizó la vía intraperitoneal, antes de obtener la latencia experimental.



Fig. 8. Administración de fármacos I.P.

Los resultados se expresaron como Δ latencia \pm el error estándar del promedio o como el % del máximo posible efecto (MPE), que se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = 100 \times [(L - LC) / (\text{Cut-off} - LC)]$$

Donde: L, es la latencia con el fármaco

LC, es la latencia control

y cut-off es el tiempo máximo de exposición de la cola del animal para evitar daño de la piel.

Para la evaluación de la actividad nociceptiva, se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía sistémica. Se utilizó un mínimo de 6 animales, por cada concentración de fármacos. La dosis que produce

un 25% del efecto máximo (DE 25) se calculó mediante análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos. Se utiliza particularmente esta dosis (DE 25), para no alterar las condiciones de movilidad de los ratones, ni sus parámetros cardíacos y respiratorios, que podrían verse afectadas con dosis más altas (de todas formas el análisis isobolgráfico, se puede realizar con cualquier DE, de acuerdo con el método original de Tallarida) (46). Las interacciones entre los fármacos se efectuó coadministrando intraperitonealmente 1/2, 1/4, 1/8, y 1/16 de las DE 25 de Ketoprofeno y Dexibuprofeno en proporciones de 1:1, 1:3 y 3:1 respectivamente.

Para cada mezcla de fármacos, la DE25 se determinó por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y se comparó estadísticamente con la actividad teórica de la DE25 obtenida de la siguiente fórmula:

$$DE25 \text{ aditividad teórica} = DE25 \text{ droga} / (P1 + R \times P2)$$

Donde R, es la relación de potencia entre Ketoprofeno y Dexibuprofeno administrada aisladamente, P1 es la proporción de Ketoprofeno en la mezcla y P2 es la proporción de Dexibuprofeno en la mezcla.

Así obtenida la DE25 experimental se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas (isobolograma), construido conectando las correspondientes DE de Ketoprofeno en la abscisa con la DE de Dexibuprofeno en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad. La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determinó el tipo de interacción. Si el valor se ubicaba bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva (el efecto de las drogas es más alta y estadísticamente diferente que el efecto teórico calculado de la combinación con las mismas proporciones); si la combinación de las drogas da una DE experimental que no es estadísticamente diferente a la DE

calculada en forma teórica, se determina que la interacción tiene un efecto de simple aditividad, lo que significa que cada constituyente contribuye con su propia potencia y la droga menos potente está actuando como si fuera meramente una forma diluida de la otra. Por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica.

Al mismo tiempo, el programa computacional, calcula el índice de interacción I.I. entre las drogas, a partir de la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE_{25} \text{ experimental} / DE_{25} \text{ teórica}$$

Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraaditiva; si el resultado es igual a 1 la interacción es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica.

El análisis estadístico se calculó con un programa computacional del laboratorio, basado en los antecedentes de Tallarida (36,37,46) y el significado estadístico fue determinado por el análisis de varianza y pruebas T de Student. El significado se consideró a un nivel de 5%.

RESULTADOS

1. Evaluación de la antinocicepción:

- **Dexibuprofeno:** La administración de Dexibuprofeno intraperitoneal (I.P.), en el ensayo algesiométrico del movimiento de la cola o tail-flick, produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva se muestra en el gráfico 1:

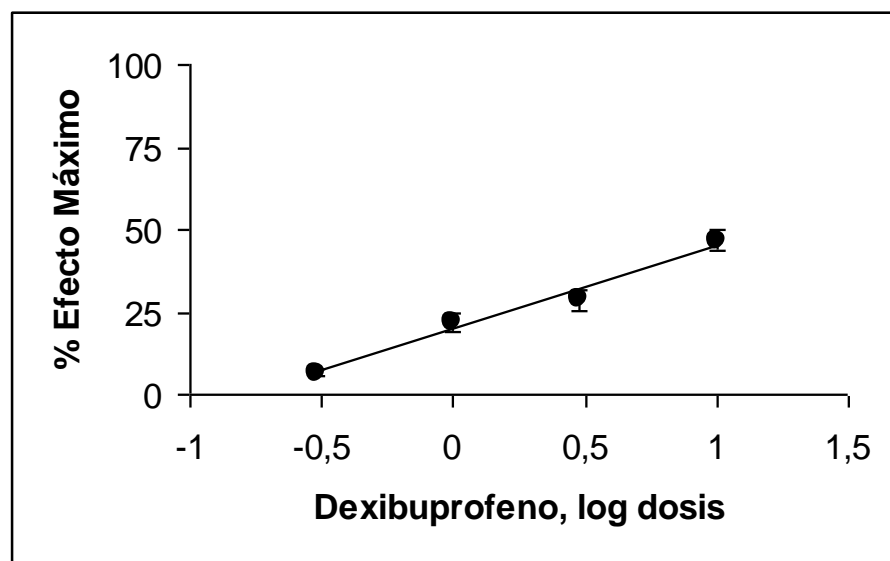


Grafico 1. Curva dosis respuesta de Dexibuprofeno administrado por vía I.P. en el test de tail-flick.

La DE 25 del dexibuprofeno resultó ser de 1.59 ± 0.21 mg/Kg

- **Ketoprofeno:** la administración de Ketoprofeno I.P. induce una respuesta antinociceptiva dosis dependiente en el ensayo del tail flick, cuya curva se muestra en el gráfico 2:

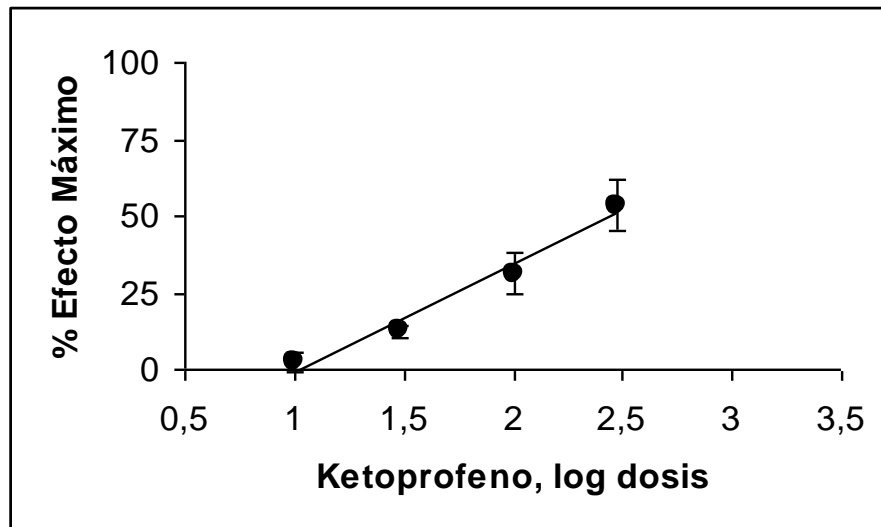


Gráfico 2. Curva dosis respuesta de Ketoprofeno administrado por vía I.P. en el test de tail-flick.

La DE25 del Ketoprofeno resultó ser de 54.55 ± 6.00 mg/kg

Por lo tanto, ambos fármacos muestran actividad antinociceptiva dosis dependiente, sin embargo el Dexibuprofeno demostró ser más potente (34 veces mayor) que el Ketoprofeno.

2) Paralelismo de las curvas dosis – respuestas

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuestas del Dexibuprofeno y de Ketoprofeno, demostró que ellas no son paralelas, lo cual se muestra en el gráfico 3.

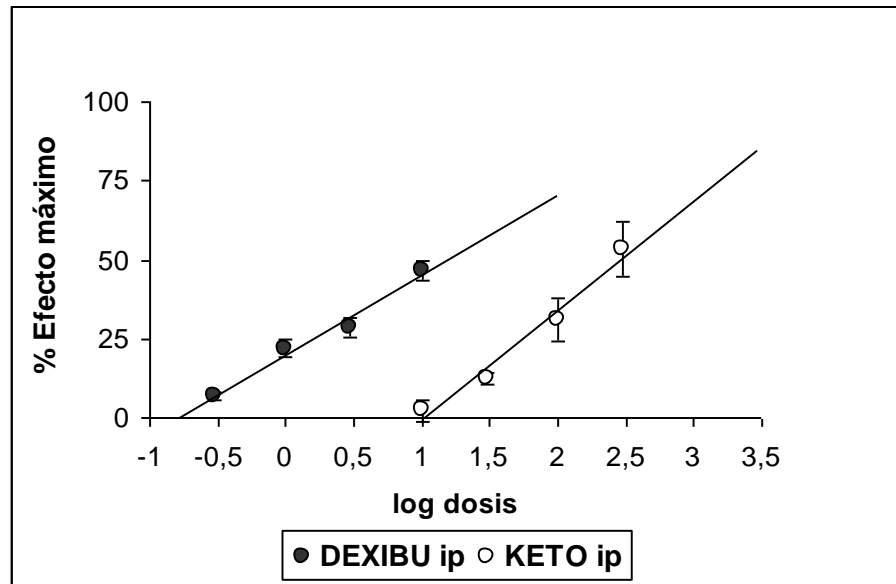


Gráfico 3. Paralelismo de curvas dosis-respuesta de Dexibuprofeno y de Ketoprofeno en el test de tail-flick. (●)= Dexibuprofeno; (○) = Ketoprofeno.

Este resultado indica que el Dexibuprofeno y el Ketoprofeno actuarían en sitios distintos.

3) Análisis isobolográfico:

- El estudio de la interacción analgésica entre Dexibuprofeno y Ketoprofeno administradas por vía I.P. y en proporciones 1:1 de sus DE 25 fue realizado por el análisis isobolográfico. Los resultados demostraron que dicha interacción antinociceptiva es de naturaleza aditiva, no encontrándose ni potenciación del efecto ni antagonismo (gráfico 4). El índice encontrado fue de 0,92

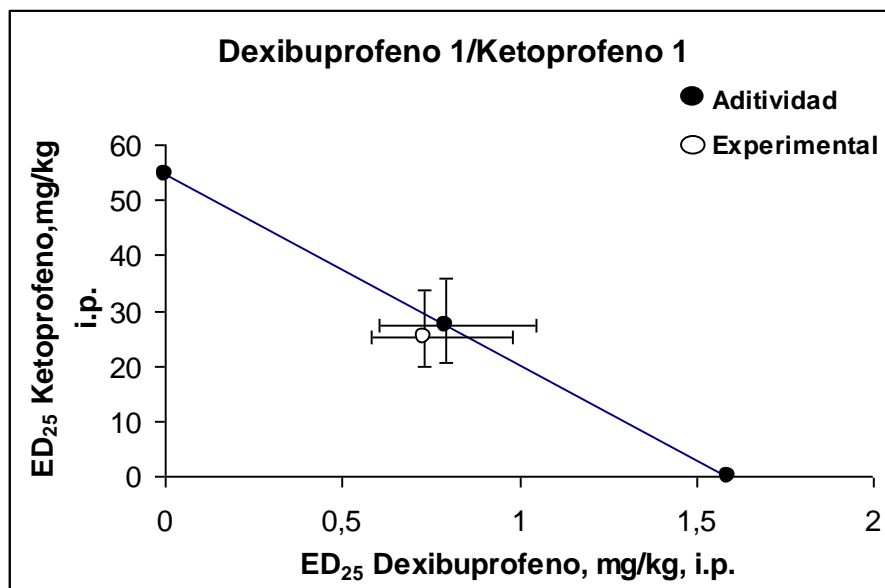


Gráfico 4. Isoblograma de la proporción (1:1) de (Dexibuprofeno: Ketoprofeno), en dolor agudo térmico experimental, por vía I.P. El (●) corresponde al punto de aditividad teórica y el (○) al punto experimental encontrado.

- El estudio de la interacción de los dos fármacos en sus proporciones 3:1 (Dexibuprofeno: Ketoprofeno), demostró que la combinación es aditiva (gráfico 5), con un índice de interacción de 0,977.

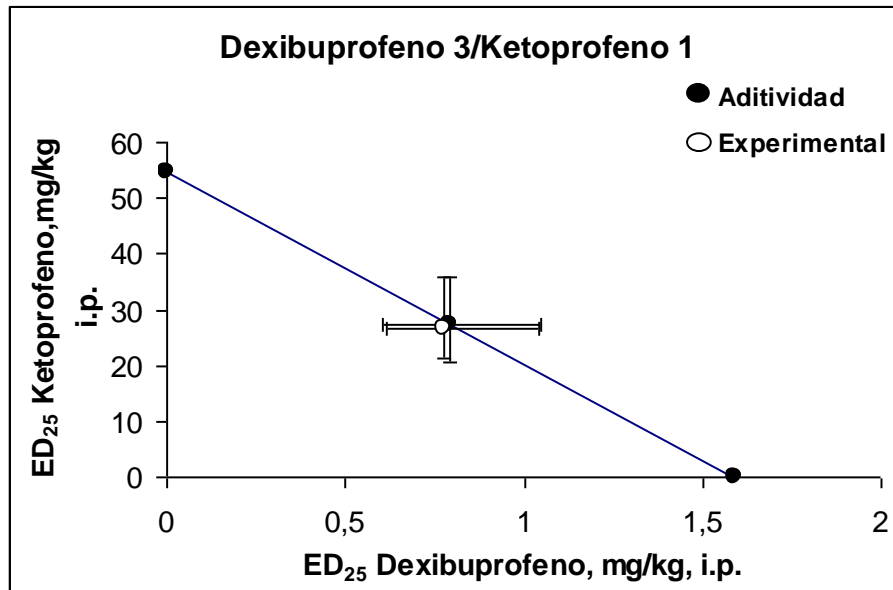


Gráfico 5. Isoblograma de la proporción (3:1) de (Dexibuprofeno: Ketoprofeno), en dolor agudo térmico experimental, por vía I.P. El (●) corresponde al punto de aditividad teórica y el (○) al punto experimental encontrado.

- El estudio de la interacción de los fármacos en sus dosis (1:3) (Dexibuprofeno: Ketoprofeno), demostró que la combinación es subaditiva (gráfico 6), con un valor del índice de interacción de 2,664.

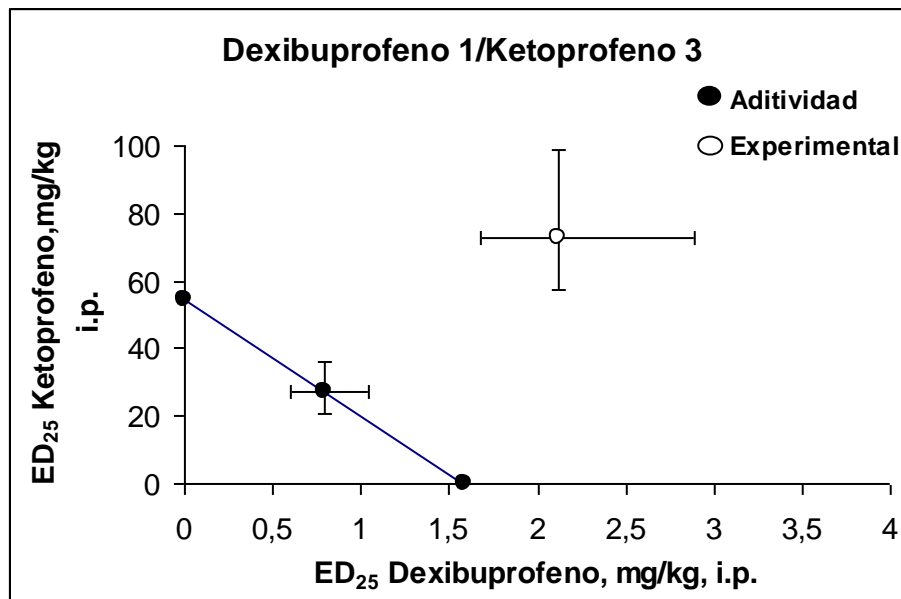


Gráfico 6. Isoblograma de la proporción (1:3) de (Dexibuprofeno: Ketoprofeno), en dolor agudo térmico experimental, por vía I.P. El (●) corresponde al punto de aditividad teórica y el (○) al punto experimental encontrado.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo utilizando el ensayo algesiométrico de dolor agudo térmico experimental (tail-flick), demuestran que cuando se estudiaron los fármacos Ketoprofeno y Dexibuprofeno por separado, ambos mostraban un comportamiento dosis dependiente en cuanto a la evaluación de la antinocicepción. Estos resultados son concordantes con informes previos, evaluando la administración sistémica de AINEs en diversos modelos algesiométricos utilizados en animales. (21, 27, 29,30,39,40,41,42)

Además, el Dexibuprofeno, demostró tener una potencia 34 veces mayor que la del Ketoprofeno, esto indica que se requiere una menor dosis de Dexibuprofeno para lograr efectos similares que el Ketoprofeno. Esto se podría explicar, porque el primero en su composición sólo presenta la parte racémica activa de la molécula, mientras que el Ketoprofeno presenta ambos isómeros, esto es concordante con otros estudios realizados. (29,30,31)

La falta de paralelismo de la curva dosis-respuesta de Dexibuprofeno y Ketoprofeno, sugiere que estos AINEs estarían inhibiendo distintos receptores, en las enzimas que están involucradas en la génesis de la respuesta dolorosa, aunque deriven del mismo compuesto químico, el ácido fenilpropiónico.

A diferencia de lo esperado en la Hipótesis, los resultados de la investigación mostraron, que las combinaciones de Ketoprofeno y Dexibuprofeno en diferentes proporciones no son sinérgicas entre sí. Esto se puede explicar debido a que ambos fármacos son derivados del mismo compuesto químico (derivados del ácido fenilpropiónico), lo que lleva que a nivel celular, tengan una similar acción, aunque actúen en sitios distintos de la misma enzima. De esta forma, si el Ketoprofeno se une al receptor y lo estimula tendremos un “efecto A” y obtendremos el mismo efecto “A”, cuando el Dexibuprofeno se una a su receptor y

no efectos distintos que se sumen entre sí y que sean superiores a la de los fármacos por separado. (29,30,31,32,33,34,35)

En cuanto al estudio comparativo de las diferentes combinaciones de los fármacos administrados vía I.P., se determinó que producen antinocicepción dosis-dependiente en el test del movimiento de la cola (tail flick).

Detalladamente podemos decir que:

En la combinación 1:1 de Dexibuprofeno: Ketoprofeno, se obtuvo un valor de interacción de 0,92, lo cual indica que tal asociación es aditiva, lo cual se puede explicar, ya que ambos fármacos generarían un efecto celular similar, aunque actúen sobre receptores distintos y no efectos diferentes que se puedan potenciar.

En la combinación 3:1 de Dexibuprofeno: Ketoprofeno, el valor del cociente de interacción fue de 0,977, lo cual, al igual que en el caso anterior, indica que el comportamiento de tal asociación es aditivo, aunque se aumente la concentración de Dexibuprofeno en tres veces en comparación con la concentración de Ketoprofeno. Esto nuevamente puede explicarse por lo indicado anteriormente, en relación al similar efecto generado sobre las enzimas, responsables del desencadenamiento de la respuesta dolorosa.

En la combinación 1:3 de Dexibuprofeno: Ketoprofeno, el valor del cociente interactivo obtenido es de 2,664, lo cual indica que tal asociación es subaditiva. Este resultado sin duda llama la atención, sin embargo, se podría explicar por la diferencia de potencias mostrada por ambos fármacos, además de una distinta selectividad por las COX. Así, se ha demostrado en un estudio de selectividad de AINEs, por medio de la razón del 50% de la concentración inhibitoria de la COX-2 a la concentración inhibitoria de la COX-1 (COX-2/COX-1), que el Ketoprofeno tiene una razón de 8.16 contra 1.69 del racémico Ibuprofeno.

En este estudio se establece que si la razón COX-2/COX-1 es mayor que 1, indica mayor selectividad por COX-2, lo cual nos muestra una selectividad mayor de Ketoprofeno por la COX-2, que la mostrada por el racémico del Ibuprofeno, esto influenciaría la respuesta a los estímulos dolorosos, al estar presente los dos fármacos, inclinándose por la respuesta del Ketoprofeno favorecida por su concentración mayor, además de su selectividad en la inhibición de la enzima mayoritariamente responsable de la síntesis de los mediadores inflamatorios (COX-2). Además, en base a la razón de potencia, se podría hipotetizar que el Ketoprofeno generaría, a nivel celular, una competencia por la enzimas COXs, por haber mayor concentración de Ketoprofeno, lo que lleva a que este último se una a una mayor cantidad de receptores que el Dexibuprofeno y como el Ketoprofeno posee una menor potencia (34 veces menor), prima este efecto más bajo sobre el efecto que produciría el Dexibuprofeno, si estuviera en una cantidad mayor. (47)

El mecanismo analgésico de Ketoprofeno y Dexibuprofeno no ha sido completamente dilucidado. Aunque se ha demostrado que inhiben mayoritariamente las COXs periféricas, con las ya mencionadas diferencias de selectividad, con un efecto menor en enzimas a nivel central. (29,30,31,32,34,35,47)

En base a los resultados obtenidos, no parece posible recomendar la utilización de la combinación de Ketoprofeno y Dexibuprofeno en el tratamiento del dolor, ya que su relación, mostrada en diversas concentraciones, no es eficiente. Rechazándose la hipótesis propuesta para este modelo de estudio algesiométrico.

CONCLUSIONES

1. La administración de Dexibuprofeno produce una actividad antinociceptiva que es dosis dependiente al ser administrado por vía I.P., en el test de movimiento de la cola.
2. La administración de Ketoprofeno produce una actividad antinociceptiva que es dosis dependiente al ser administrado por vía I.P., en el test de movimiento de la cola.
3. Ambas drogas poseen distinta potencia analgésica, siendo 34 veces mayor la del Dexibuprofeno.
4. La administración conjunta de Dexibuprofeno y Ketoprofeno produce efectos antinociceptivos dosis dependiente en el ensayo del movimiento de la cola.
5. La administración conjunta de Dexibuprofeno y Ketoprofeno, en este modelo de dolor térmico agudo, produce una interacción aditiva cuando son administrados en proporción 1:1.
6. La administración conjunta de Dexibuprofeno y Ketoprofeno, en este modelo de dolor térmico agudo, produce una interacción aditiva cuando son administrados en proporción 1:3.
7. La administración conjunta de Dexibuprofeno y Ketoprofeno, en este modelo de dolor térmico agudo, produce una interacción subaditiva cuando son administrados en proporción 3:1.

8. Este estudio sugiere que la coadministración de Dexibuprofeno con Ketoprofeno, no produce sinergia y por lo tanto no es práctico su uso en este modelo de dolor agudo térmico experimental.

SUGERENCIAS

Del presente estudio se pueden dar las siguientes sugerencias:

- Estudiar la interacción entre los distintos fármacos utilizados en este estudio, pero en otros ensayos analgésicos.
- Estudiar la interacción entre los distintos fármacos utilizados en este estudio, pero combinados con analgésicos derivados de distintas familias químicas, para determinar de esta forma la combinación más eficiente en la relación dosis efecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poveda, R., Bagán, J. "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review". *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2007; 12:10-8.
2. Bernucci, J. "Anatomía y Fisiología del dolor". *Rev. Sanidad Def. Nac.* 1994; 11:17-120.
3. Ganong, W. "Fisiología Médica". Ed. El Manual Moderno., S.A. de C.V. México, 1994;148-152.
4. Paeile, C. "El Dolor, Aspectos Básicos y Clínicos". Segunda Edición, Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda., Stgo. Chile, 1997;1:13-144.
5. Dagnino, J. "Definiciones y clasificación del dolor". *Boletín Esc. De Medicina, P. Universidad Católica de Chile* 1994;23:148-151.
6. Aliaga, L., Baños, J., De Barutell, C. "Dolor y utilización clínica de los analgésicos". 1996;1:7-40.
7. McHugh, J., McHugh, W. "Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications". *AACN Clin. Issues.* 2000;11:168-78.
8. Hanns, U., Brune, K. "Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases". *Trends in Pharmacological Sciences.* 2006;27:467-74.
9. Adams, V., Harper, A. "Principios de neurología". Sexta edición, Mc Graw-Hill Interamericana S.A., México D.F. 1999;115-133.
10. Ortega, E. "Neurofisiología del dolor". *Cuad. Cir.* 1995;9:50-54.
11. Warner, T., Mitchell, J. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". *FASEB Journal* 2004;18:790-804.

12. Fúrst, S."Transmitters involved in antinociception in the spinal cord". Brain Research Bulletin. 1999;458:129-1451.
13. Pinardi, G."Neuromodulación de la nocicepción". Rev. El dolor. Chile.1993; 8:1-6.
14. Besson, J., Chaouch, A."Peripheral and espinal mechanisms of nocicepcion". Physiol. Rev.67,1987;1:67-186.
15. Bjorkman, R."Central antinoceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat". Acta Anaesthesiol. Scand. 1995;103:1-44.
16. Cashman, J."The mechanism of action of NSAIDs in analgesia". Drugs. 1996;52:13-23.
17. Bakhle, Y."COX-2 and cancer: a new approach to an old problem". Br.J.Pharmacol. 2001;134:1137-1150.
18. Miranda, H., Pelissier, Pinardi, G."Involvement of adrenergic serotonergic and opiod mechanisms in tramadol-induced antinocicepcion in mice". Analgesia. 1997;4:1-7.
19. Katzun, B."Farmacología básica y clínica". Octava Edición, Ed. El Manual Moderno S.A., México, 2002;31:577-598; 36:671-700.
20. Martin, T., Eisenach, J.C."Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". J.Pharmacol. 2001;3:811-817.
21. Contreras, D. "Modulación serotoninérgica y opioide de la actividad antinociceptiva de paracetamol y ketoprofeno". Rev. el Dolor. 1998;6: 7-11.
22. Aki, M., Masashi, K. "Intrathecally administered COX-2 but not COX-1 or COX-3 inhibitors attenuate streptozotocin-induced mechanical hiperalgesia in rats". Eur. Jour. Of Pharm. 2007;5:12-17.

23. Vane, J. "Aspirin and other anti-inflammatory drugs". *Thorax* 2000; 55:3-9.
24. Handin, R., Loscalzo, J. "Hemostasis, Thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease". 4^o Ed.W.B.Saunders Company. USA.1992;1767-1789.
25. Simon, L."Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicity. Current opinion". *Rheumathology*. 1993;5:265-275.
26. Brooks, P., Day, R., "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-differences and similarities". *N. Engl. J. Med.* 1991;13: 1716-1725.
27. Leigh, C., Wilson. "Dual Function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Inhibition of Cyclooxygenase and induction of NSAID-Activated gene" *The Journal of Pharma. and Exper.* 2002;301: 1126-1131.
28. Warner, T. and Mitchell, J. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". *FASEB Journal* 2004;18:790-804.
29. Bonabello, A., Galmozzi, R. "Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) Reduces gastric damage and improves analgesic and anti-inflammatory effects in rodents". *Anesthetic Pharmacology* 2003;97:402-8.
30. Gonzalez, J., Monsalud, M. "Effects of Dexibuprofen on platelet function in humans". *Anesthesiology* 2007;106:218-25.
31. Pheleps, W. "Overview on clinical data of dexibuprofeno". *Clin. Rheumatol.* 2001;20:15-21.
32. Yoon, J., Jeong, D. "The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection". *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:854-60.
33. Schumacher, H. "Ketoprofen extended-release capsules: a new formulation for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis". *Clin. Ther.* 1994;16:145-59.

34. Veys, E. "20 years' experience with ketoprofeno". *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1991;90:1-44.
35. Jamali, F., Brocks, D. "Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers". *Clin. Pharmacokinet.* 1990;19:197-217.
36. Tallarida, R. "In drug synergism and dose effect analysis". Chapman & Hall CRC, New York, 2000.
37. Tallarida, R. "Drug synergism: its detection and applications". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;298: 865-872.
38. Gonzalez, C., Zegpi, C., Prieto, J., Miranda, H. "Synergism between dexketoprofen and meloxicam in an orofacial formalin test was not modified by opioid antagonists". *Pharmacol. Rep.* 2011;63:433-40.
39. Miranda, H., Noriega, V., Sierralta, F., Prieto, J. "Interaction between dexibuprofen and dexketoprofen in the orofacial formalin test in mice". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011;97:423-7.
40. Miranda, H., Puig, M., Prieto, J., Pinardi, G. "Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain". *Pain* 2006;121:22-8.
41. Miranda, H., Sierralta, F., Prieto, J."Synergism between NSAIDs in the orofacial formalin test in mice". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009;92:314-8.
42. Miranda, H., Prieto, J., Pinardi, G. "Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice". *Brain Res.* 2005;1049:165-270.
43. Andurkar, S., Gulati, A. "Assessment of the Analgesic Effect of Centhaquin in Mouse Tail Flick and Hot-Plate Tests". *Pharmacology* 2011;88:233-241.

44. d'Amore, A., Chiarotti, F., Renzi, P. "High-intensity nociceptive stimuli minimize behavioral effects induced by restraining stress during the tail-flick test". *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 1992;27:197–201.
45. Danneman, P., Kiristsy-Roy J., Morrow, T. "Central delay of the laser-activated tail-flick reflex". *Pain* 1994;58:39–44.
46. Tallarida, R., Porreca, F., Cowan, A. "A statical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms". *Life Sci.* 1987;45: 947-96.
47. Chou, R., Helfand, M., Peterson K, Dana T, Roberts C. " Drug class review on cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): final reports update 3". Portlan (OR): Oregon Health & Science University, 2006: 31".