



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
LABORATORIO DE FARMACOLOGIA DEL DOLOR**



INTERACCIÓN ANALGÉSICA DE KETOROLACO CON MELOXICAM EN DOLOR OROFACIAL EXPERIMENTAL

LADY MARÍA SEPÚLVEDA ESPINOZA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda G.**

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

**SANTIAGO, CHILE
2011**

DEDICATORIA

A mi Familia, mis padres, Yolanda y Raúl, y mis hermanos, Raúl y Boris, los pilares más importantes de mi vida, por brindarme siempre apoyo, amor y comprensión incondicional; por estar presentes aún cuando nos separaba una gran distancia; porque vivieron este proceso como si fuera suyo; por celebrarme y disfrutar juntos los éxitos de esta larga y hermosa carrera educacional; por levantarme en las frustraciones; por enseñarme que las derrotas, más que fracasos, son experiencias que enseñan y engrandecen; por mostrarme explícitamente el orgullo que sienten de mí; por hacerme creer que era capaz de grandes cosas y porque sé que dieron todo para hacer mi estadía en Santiago, lo más cómoda y libre de preocupaciones posible.

A mis sobrinas Agustina y Javiera, para que tengan un ejemplo a seguir, pero por sobre todo sepan que cuentan con todo mi apoyo y tengan por seguro que cuando me necesiten ahí voy a estar.

Hoy, momento en el que siento que todo el esfuerzo dió resultados, les ofrezco este trabajo como símbolo del fin de un largo camino que termina y como inicio de otro, que recién comienza y que anhelo volverlo a vivir en su compañía.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, los que con sus conocimientos extensos en la materia y su corazón repleto de buenos sentimientos, hicieron este trabajo de investigación posible.

A José López Durán y Alejandro Correa Macaya por su afecto, apoyo, ayuda y trabajo desinteresado. Sin duda, los cimientos primordiales de la etapa experimental de este trabajo.

A mi profesor, pero por sobre todo gran amigo, el cual me motivó, me hizo confiar en mis capacidades y guió la parte teórica e investigativa de este trabajo.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO.....	5
HIPÓTESIS.....	30
OBJETIVOS.....	30
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES.....	51
SUGERENCIAS.....	52

RESUMEN

Los AINEs son fármacos utilizados para el tratamiento del dolor agudo y crónico. En este estudio se evaluó la analgesia de Ketorolaco, de Meloxicam y su combinación, ambos AINEs inhibidores de las ciclooxygenasas. Como método algesiométrico en este trabajo se utilizó el test de la formalina orofacial al 2%. Se utilizaron 120 ratones *Mus musculus* cepa CF/1 a los que se les inyectó solución salina, Ketorolaco, Meloxicam y su combinación en un volumen constante de 10 mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, este consiste en la inyección en el labio superior del animal de formalina, evaluando el tiempo de frotamiento del animal en la zona inyectada, tanto en la fase algésica, aguda o fase I, como en la fase inflamatoria, crónica o fase II. Luego, se elaboró el análisis isoblográfico para evaluar la acción combinada de ambos fármacos.

El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, se expresaron como el promedio \pm SEM (error estándar del promedio) o con su límite de confianza del 95% (95% L.C) y se calcularon en un programa computacional elaborado en base a antecedentes publicados por Tallarida ⁽⁴⁶⁾. La significación estadística fue considerada a un nivel de 5%, a través del análisis de varianza ANOVA y prueba de t de Student ⁽⁴⁵⁾.

La administración vía intraperitoneal de Ketorolaco, Meloxicam y su combinación produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases del test; la coadministración de Ketorolaco y Meloxicam actúan de forma supraaditiva o sinérgica, resultado arrojado en el análisis isoblográfico ⁽²⁹⁾. La DE50 para el Ketorolaco fue, en fase I, 8.090 mg/kg, para fase II fue 8.597; Meloxicam en fase I fue 6.461, para fase II 5.505; y su combinación 1.016 mg/kg para la fase I, y de 0.937 mg/kg para la fase II.

Estos hallazgos poseen relevancia clínica, ya que la combinación de estos fármacos disminuye la dosis a emplear sin aumentar los efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

En el ejercicio odontológico, el principal motivo de consulta, es el dolor, siendo considerado como la manifestación clínica más frecuente. Tiene una alta prevalencia y gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico. Por estas razones es natural que el hombre se haya interesado en entender la naturaleza del dolor y haya hecho (y siga haciendo) incontables intentos por controlarlo ⁽¹⁾.

El dolor es una experiencia compleja, multidimensional, que involucra aspectos sensoriales, cognitivos, emocionales, culturales y motivacionales. El dolor, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. Es por tanto, subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele ⁽²⁾.

El dolor se genera cuando diversas áreas corticales del sistema nervioso central reciben estímulos, a través de sistemas aferentes normalmente inactivos, no solo generando sensaciones de tipo reflejas, si no también sensaciones desagradables con un gran porcentaje de respuestas emocionales que poseen un componente sensorial discriminativo, cognitivo-evaluativo y afectivo-sensorial ⁽³⁾.

Suele confundirse los términos nocicepción y dolor. Nocicepción, es un proceso sensorial consistente en la activación de unos receptores (nociceptores) y la transmisión de la información nociceptiva desde la periferia hasta el SNC; es, por tanto, un fenómeno fisiológico, una experiencia meramente sensorial. El dolor, en cambio, implica un proceso perceptivo, una actividad de mayor complejidad en la que intervienen los centros nerviosos superiores y estaría influenciada por experiencias previas, aspectos socioculturales y por el contexto donde se produce, es decir, el dolor es una percepción que deriva de la activación del sistema nociceptivo que es, por tanto, uno de los responsables de la homeostasis del organismo ⁽⁴⁾.

La investigación básica está generando gran cantidad de información en lo referente al conocimiento del sistema nociceptivo tanto en su situación fisiológica como en diferentes situaciones patológicas. Se prohíbe éticamente la utilización de humanos en los experimentos científicos, a pesar que se busque dar soluciones a esta especie ⁽⁵⁾, generándose un inconveniente en la investigación, para ello se utilizan modelos animales, que pretenden dar respuesta a estas interrogantes.

No podemos conocer las sensaciones de un animal, ya que obviamente no nos las puede comunicar, sólo podremos estudiar las reacciones de éstos ante estímulos nocivos de muy diversa naturaleza. En el animal valoramos fundamentalmente la dimensión somática de la respuesta nociceptiva ante un estímulo nocivo, mientras que no podemos valorar la dimensión afectiva inherente al dolor en el ser humano y probablemente en los animales. Conociendo sus ventajas y sus inconvenientes se trata de llegar a la mejor interpretación de los resultados obtenidos ⁽⁵⁾.

Los fármacos más usados para el tratamiento del dolor son los AINEs, en menor medida los opiodes existiendo también agentes coadyudantes como antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, alcohol, etc ⁽⁶⁾. Tan influyente llega a ser la experiencia dolorosa en la vida de un paciente, que incluso se han propuesto tratamientos tan radicales, a la fecha no aceptado en humanos, como la eutanasia.

Los AINEs cumplen funciones analgésica, antiinflamatoria, antipirética y/o antiplaquetaria. Son capaces de alterar el curso natural de la respuesta inflamatoria inhibiendo aquellas vías que generan dolor, mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), responsables de la formación de elementos proinflamatorios a nivel periférico y central. Poseen reacciones adversas, reacciones de hipersensibilidad cruzada, contraindicaciones en pacientes comprometidos sistémicamente, que limitan su uso ⁽⁷⁾.

Una estrategia muy utilizada para disminuir estos efectos no deseados, es la administración conjunta de dos o más fármacos, puesto que con la coadministración se disminuyen las dosis, basándose en el fundamento que actúan en distintos lugares o con diferentes mecanismos de acción.

En este estudio se evaluará la analgesia inducida por la asociación de 2 AINEs, Ketorolaco y Meloxicam, usando como método algesiométrico una modificación del ensayo de la formalina orofacial de Luccarini ⁽⁸⁾.

MARCO TEORICO

1. DEFINICION DE DOLOR

Todos sabemos perfectamente a qué nos referimos cuando hablamos de qué es el dolor y sin embargo no significa lo mismo para ninguno de nosotros. Ello implica definirlo desde un concepto biopsicosocial. Se han propuesto gran número de definiciones lo cual refleja la enorme dificultad para encontrar una definición exacta.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define dolor, como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño ⁽²⁾.

El dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del SNC un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no sólo una respuesta refleja, ni sólo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes ⁽³⁾:

- Componente sensorial-discriminativo: hace referencia a cualidades estrictamente sensoriales del dolor, tales como su localización, calidad, intensidad y sus características témporo-espaciales.
- Componente cognitivo-evaluativo: analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir.
- Componente afectivo-emocional: por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, temor, angustia etc. Respuestas en relación con experiencias dolorosas previas, a la personalidad del individuo y con factores socio-culturales.

2. TERMINOS Y DEFINICIONES ASOCIADAS A DOLOR

- Alodinia: Dolor provocado por un estímulo que, en condiciones normales, no lo provoca.
- Analgesia: Ausencia de dolor ante un estímulo normalmente doloroso.
- Artralgia: Dolor referido a una articulación.

- Causalgia: Síndrome caracterizado por dolor quemante, alodinia e hiperpatía, secundario a una lesión nerviosa traumática.
- Dermatoma: Segmento sensorial cutáneo correspondiente a una metámera nerviosa.
- Disestesia: Sensación desagradable, espontánea o evocada.
- Dolor por desaferentación: Secundario a la pérdida de estimulación sensorial del Sistema Nervioso Central (SNC) desde el Sistema Nervioso Periférico (SNP).
- Dolor central: Asociado con lesiones del SNC.
- Dolor fisiológico: En el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.
- Dolor patológico. Respuestas anormales a la estimulación dolorosa.
- Estímulo doloroso: Estímulo que produce daño en un tejido normal.
- Hiperalgesia: Respuesta exagerada a un estímulo doloroso.
- Hiperestesia: Sensibilidad aumentada al estímulo sensorial.
- Hiperpatía: Síndrome doloroso caracterizado por respuesta aumentada ante un estímulo, especialmente repetitivo.
- Hipoalgesia: Sensibilidad disminuida al estímulo nociceptivo.
- Hipoestesia: Sensibilidad disminuida a la estimulación sensorial.
- Neuralgia: Dolor en la zona de distribución de uno o varios nervios.
- Neuritis: Inflamación de uno o varios nervios.
- Neuropatía: Alteración patológica de un nervio (mononeuropatía, neuropatía múltiple, polineuropatía).
- Nociceptor: Receptor sensible a un estímulo nociceptivo o a un estímulo que se volverá nociceptivo si persiste.
- Parestesia: Sensación anormal de tipo «calambre» u «hormigueo» espontánea evocada.
- Umbral doloroso: La mínima sensación dolorosa que una persona puede reconocer.

3. CLASIFICACION DEL DOLOR ⁽⁹⁾

3.1) Según duración en el tiempo

- **Dolor agudo:** tiene un propósito de protección contra las injurias y una duración corta. Este tipo de dolor normalmente se acompaña de respuestas neurovegetativas importantes, tales como taquicardia, aumento de la presión arterial, taquipnea, sudoración, palidez, cambios en el diámetro pupilar y estados nauseosos. Puede ser:
 - Dolor agudo continuo, es aquel que permanece estable en una cierta intensidad.
 - Dolor agudo recurrente, es aquel que experimenta períodos de alivio y períodos de mayor intensidad.
- **Dolor crónico:** es un dolor que persiste más allá del tiempo necesario para que sanen los tejidos, incluso posterior a la eliminación de la causa. Produce efectos psicológicos y conductuales y tiene poco o nulo efecto neurovegetativo. Además, puede provocar estados depresivos severos.

En 1979 Bonica planteó una taxonomía para describir el dolor crónico que consta de 5 ejes:

- Eje I: región anatómica afectada.
- Eje II: sistema involucrado.
- Eje III: característica temporal del dolor, es decir, episodios únicos o recurrentes, regulares e irregulares, paroxísticos o no.
- Eje IV: intensidad descrita por el paciente.
- Eje V: etiología, es decir, genética, traumática, infecciosa, inflamatoria, metabólica, neoplásica, mecánica, degenerativa, sicogénica.

3.2) Según las características somatosensoriales.

De acuerdo a las características somatosensoriales, el dolor se puede describir como epicrítico o protopático:

- **Dolor epicrítico:** se define como un dolor de tipo superficial, de localización precisa y bien delimitado por el paciente, quien relata una sensación punzante, lacerante, quemante, opresiva o fulgurante.
- **Dolor Protopático:** se define como un dolor difuso y mal localizado, descrito como sordo. Es un dolor referido, esto es, el paciente localiza este dolor en un lugar distante del sitio de origen.

3.3) Según la etiología del dolor

- **Dolor nociceptivo:** se produce como consecuencia de una lesión somática (piel y sistema músculo-esquelético) o visceral. El dolor somático es bien localizado, circunscrito a la zona dañada y no se acompaña de alteraciones neurovegetativas. En cambio, el dolor visceral es difuso, referido y presenta reacciones neurovegetativas.
- **Dolor neuropático:** es provocado por una lesión primaria que se encuentra en el sistema nervioso, lo que desencadena el episodio doloroso.
- **Dolor psicógeno:** es el dolor se atribuye a factores psicológicos, sin causal somática identificable.
- **Dolor oncológico:** se presenta en pacientes con cánceres avanzados o en estados terminales, en donde coexisten varios tipos de dolores. La principal característica es la presencia de sufrimiento, es decir, malestar generalizado por la amenaza inminente de la pérdida de la integridad o continuidad existencial de la persona.(2)

4. COMPONENTES ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS DEL DOLOR

Los mecanismos neuronales involucrados en la percepción del dolor ocurren a través de una serie de vías que permiten finalmente discriminar el origen del estímulo e integrarlo con sus aspectos afectivos, emocionales y cognitivos en los centros superiores nerviosos. Los fenómenos que participan en el proceso nociceptivo pueden esquematizarse en cuatro aspectos: transducción, transmisión, modulación y percepción (9).

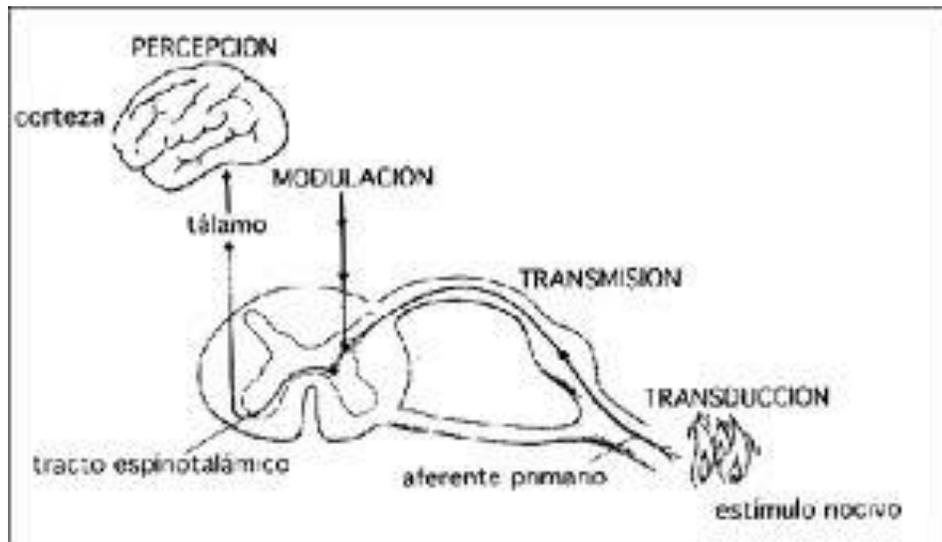


Figura 1. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, percepción y modulación ⁽¹⁰⁾

2.1 Transducción y Transmisión del dolor por las vías aferentes.

La propagación del dolor se inicia con la activación de los nociceptores, los cuales, se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo y en la región orofacial. En efecto, estos receptores corresponden a terminaciones nerviosas libres de una neurona bipolar o en T, cuyo soma neuronal se encuentra en los ganglios raquídeos. Estas neuronas representan la parte más distal de las fibras aferentes sensitivas de primer orden ^(11,12).

Los nociceptores responden en forma directa a estímulos lesivos o bien de forma indirecta a algunas sustancias liberadas por el tejido lesionado, como pueden ser la histamina o la bradicinina, la disminución de pH y el aumento de la concentración de algunos iones ⁽¹⁰⁾.

Las fibras aferentes sensitivas de primer orden se clasifican según su diámetro, estructura y velocidad de conducción ⁽¹¹⁾:

* **Fibras A-Delta (A δ)**: mielínicas, su diámetro varía entre 2.0-6.0 μ y tiene una velocidad de conducción de 12-30m/s. Son fibras nerviosas de conducción rápida,

transmiten información nociceptiva de marcada intensidad y corta latencia. Existen dos tipos de fibras A-Delta:

- * Tipo I: responden a estímulos mecánicos de gran intensidad, y pobremente a estímulos térmicos.
- * Tipo II: responde preferentemente a estímulos térmicos (altas temperaturas entre 45-53°C, y bajas temperaturas -15°C).

* **Fibras C:** amielínicas, cuyo diámetro fluctúa entre 0.4-1.2µ y tiene una velocidad de conducción de 0.5-2.0m/s. Son fibras nerviosas de conducción lenta, polimodales. Responden a estímulos mecánicos, térmicos y a algunas sustancias químicas como iones potasio, acetilcolina, enzimas proteolíticas, serotonina, prostaglandinas, sustancia P e histamina.

***Fibras A-Beta (Aβ):** las cuales no propagan los estímulos nociceptivos en condiciones normales, sino que participan en los mecanismos de supresión segmentaria del dolor ⁽¹¹⁾.



Figura 2. Características de los tipos de fibras aferentes primarias

Las fibras aferentes primarias hacen sinapsis con la neurona de segundo orden, las cuales se distribuyen a nivel medular según una organización laminar (Láminas de Rexed). Existen 10 láminas, que determinan la conformación de 4 zonas medulares características: cuerno dorsal, zona Intermedia, cuerno ventral y sustancia gris periependimaria. Las fibras A δ y C se distribuyen en las láminas I (o zona marginal), II (sustancia gelatinosa), V y VI (núcleo dorsal o de Clark). La lámina II está formada casi exclusivamente por interneuronas (excitatorias e inhibitorias) las cuales regulan la intensidad de los estímulos, tanto nociceptivos como no nociceptivos. En efecto, esto constituye el primer lugar de integración y control de la información nociceptiva proveniente de la periferia ⁽¹¹⁾. Este control se realiza a través de la liberación de sustancias químicas (neuromediadores). Actualmente se sabe que existen más de 20 sustancias que podrían ser liberadas en el asta posterior. Estas sustancias se clasifican en aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato) y péptidos (sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina), además del ATP. Estos neuromediadores actúan en receptores postsinápticos, que al activarse depolarizan la segunda neurona aferente (neurona de segundo orden) para transmitir el estímulo nociceptivo hacia los núcleos del tálamo y posteriormente a la corteza cerebral ^(9,13).

Desde la médula espinal se organizan tres haces contralaterales que ascienden hacia estructuras del tallo cerebral y tálamo ⁽¹⁾:

* **El haz paleoespinal** asciende en forma bilateral a núcleos inespecíficos del tálamo y se proyecta a la corteza frontal, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor.

* **El haz espinoreticulotalámico**, por otro lado, está formado por fibras que se comunican con la formación reticular en diferentes partes: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Posteriormente hace sinapsis de forma bilateral con el tálamo en núcleos inespecíficos. Este haz es el que aporta el componente emocional y afectivo del dolor.

* **El haz neoespinal** hace sinapsis con núcleos específicos del tálamo (ventral posterior y ventral posterolateral); luego se comunica con la corteza

parietal (corteza somestésica), en las áreas I y II de Brodman, lo que determina la ubicación topográfica del dolor.

La tercera neurona de esta vía es la neurona tálamo cortical, la cual se encarga de llevar la información antes procesada a la corteza cerebral.

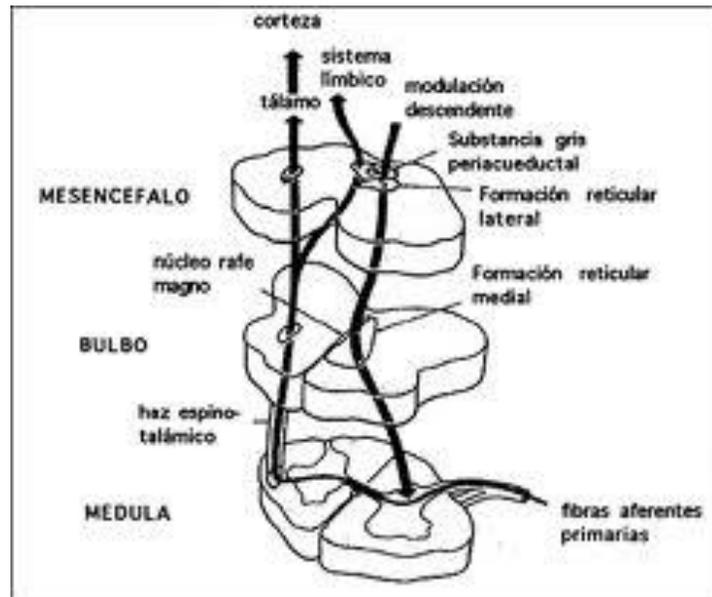


Figura 3. Representación esquemática de las vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor.

5. NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR OROFACIAL

La información sensorial de la región orofacial se transmite desde la periferia hacia el sistema nervioso central casi en su totalidad por el nervio trigémino; sin embargo también participan el nervio facial (VII), nervio glossofaríngeo (IX), nervio vago (X) y plexo cervical (9). El nervio trigémino es un nervio mixto, con una raíz sensitiva grande y una raíz motora pequeña; su porción sensorial transmite los estímulos táctiles, nociceptivos, térmicos y propioceptivos de: cara, músculos faciales y masticatorios, articulación temporomandibular y cavidad oral. Se divide en 3 ramas: oftálmica, maxilar y mandibular.

La primera neurona de la vía trigeminal la constituye una neurona bipolar, cuyo soma se encuentra en el ganglio trigeminal, semilunar o de Gasser; esta neurona

bipolar emite dos prolongaciones, una periférica o terminación libre que recibe los estímulos nociceptivos. La otra prolongación, transcurre por la fosa craneal media, en dirección al tronco cerebral, para hacer sinapsis con la neurona de segundo orden del complejo nuclear sensorial trigeminal. Este complejo está formado por los núcleos sensitivo principal, mesencefálico y finalmente, el núcleo espinal trigeminal; este último se divide a su vez en: núcleo oral, interpolar y caudal. Los núcleos interpolar y caudal resumen la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio orofacial ⁽⁹⁾. La neurona de segundo orden parte desde el núcleo espinal, y puede ser de dos tipos: a) neurona nociceptiva específicas (neurona nociceptiva propiamente tal) o bien b) neurona de amplio rango dinámico (WDR); esta última recibe además aferencias táctiles.

El 90% de los axones de la neurona de segundo orden decusan en la línea media, mientras que el 10% lo hace de forma ipsilateral, llegando a los núcleos del tálamo ventral posteromedial (VPM). Desde aquí se origina la neurona de tercer orden, la cual se proyecta a la corteza somatosentitiva, sistema límbico, sistema autónomo, etc; el resultado de este proceso, es la integración de los aspectos sensoriales, cognitivos y afectivos de la experiencia dolorosa ^(1,9).

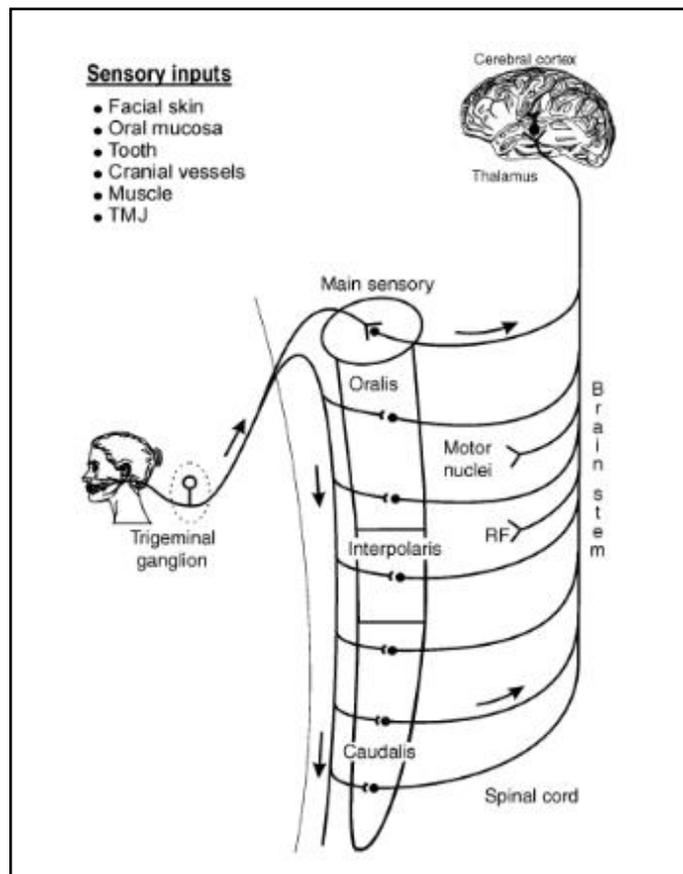


Figura 4: Vía somatosensorial principal de la región orofacial

6. INFLAMACIÓN

Todas las células tienen la capacidad de reaccionar ante un estímulo agresivo con manifestaciones de adaptación y de reparación, pero sólo los componentes del tejido conectivo y los elementos de la microcirculación tienen la propiedad de actuar organizadamente en una respuesta que constituye la reacción inflamatoria. La respuesta inflamatoria como proceso es la mejor defensa del huésped ⁽¹⁴⁾, pero en exceso provoca una reacción dañina en el organismo, a pesar de los mecanismos naturales que la controlan.

La inflamación participa en la patogenia de muchas enfermedades. No constituye una enfermedad, sino una reacción generalmente benéfica que predispone a la reparación del daño. Sin embargo, al ser un proceso que se desarrolla con importantes alteraciones locales y sistémicas, lleva implícito el riesgo de transformarse en un fenómeno pernicioso para el organismo. En algunas

enfermedades gran parte del daño de los tejidos resulta justamente de la respuesta inflamatoria (14).

Si bien la reacción inflamatoria parece tener la propiedad de mantener estrictamente focalizadas, las manifestaciones del daño recibido y de las reacciones evocadas, los pacientes con procesos inflamatorios muestran varias manifestaciones sistémicas de este cuadro las más evidentes son la fiebre y la leucocitosis. Otro efecto es el aumento de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos, atribuible a una alteración en la composición de las proteínas del plasma.

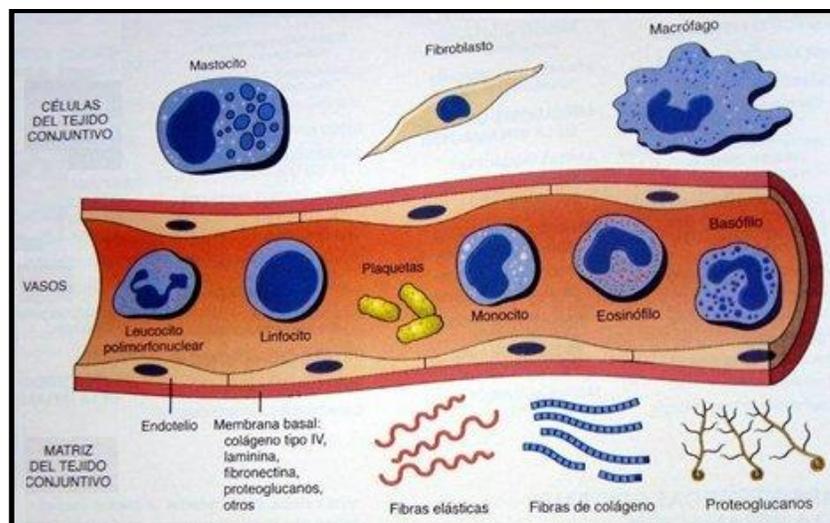


Figura 5: Elementos que participan en la inflamación.

MEDIADORES QUÍMICOS DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACIÓN

Como ya dijimos uno de los principales causantes del dolor es la inflamación, por lo tanto los elementos celulares que participan en el efecto nociceptivo y en la inflamación se repiten.

Cuando se produce una lesión tisular por cualquiera de los mecanismos ya nombrados, los tejidos dañados liberan múltiples sustancias mediadoras. Estas se originan a partir de componentes normales del plasma, y son liberadas por células que las contienen preformadas en su citoplasma, durante el desarrollo del proceso doloroso o inflamatorio. Entre ellas destacan: histamina, eicosanoides, bradicinina, interleukina-1, FNT, interferones, protones, serotonina, adenosina, sustancia P,

péptido relacionado con el gen de la calcitonina, óxido nítrico, entre los principales (14).

7. FÁRMACOS UTILIZADOS EN ANALGESIA

En la actualidad, existe un número importante de sustancias capaces de producir analgesia, inhibiendo de algún modo la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel experimental en animales, como a nivel clínico en el hombre. Sin ir más lejos, el presente estudio indaga acerca de la interacción de dos fármacos en la inhibición de un estímulo nociceptivo particular. A este respecto, es que se pueden mencionar los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), antagonistas de NMDA, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, agonistas α -adrenérgicos, colinérgicos y opiodes (15).

Sin lugar a dudas, de todas las clases de fármacos antes mencionados, los inhibidores de la COX, mejor conocidos como analgésicos no esteroideos (AINEs) son los más ampliamente difundidos, estudiados y usados por el personal de salud, ya sea en cuadros agudos como crónicos. No obstante, independientemente de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que exigen buen criterio al administrarlos terapéuticamente. Dentro de ellas, la irritación gástrica y la patología renal son las de mayor importancia (16).

La categoría de los AINEs es un grupo heterogéneo de compuestos, con estructuras químicas diferentes. A pesar de esta diversidad estructural, estas drogas comparten propiedades farmacológicas. De ellas, las de mayor relevancia clínica son sus capacidades analgésica y antiinflamatoria.

Los seres humanos han usado los AINEs en varias formas por más de 3500 años (17). En la actualidad, cientos de formulaciones de AINEs están disponibles en el mercado y son consumidas de forma habitual en la mayoría de los países. Sin embargo, a pesar de la larga historia y el gran volumen de uso, aún el entendimiento de cómo estos analgésicos logran sus efectos es incompleto.

El primer progreso real en el entendimiento de los mecanismos de acción de los AINEs ocurrió hace más de 30 años, cuando se reveló que todas estas drogas químicamente diversas reducían la formación de prostaglandinas (18). Los

AINEs producen su actividad antinociceptiva primariamente por inhibición de la COX, la cual convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas.

8. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Como ya se ha dicho, los AINEs constituyen un grupo farmacológico muy heterogéneo que tienen en común su mecanismo de acción, caracterizado por inhibir la síntesis de eicosanoides, los cuales ejercen un importante papel tanto en la sensibilización de los nociceptores, como en la mediación de los procesos inflamatorios, fiebre e interferencia de la agregación plaquetaria y algunos de ellos, con propiedades uricosúricas. Por esta razón son usados terapéuticamente como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios.

También poseen efectos quimiopreventivos sobre el cáncer colorectal ⁽¹⁹⁾. Del mismo modo, poseen reacciones adversas en común dado que tienen mecanismos de acción similares.

GRUPO FARMACOLOGICO	FARMACO PROTOTIPO
<p>Ácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salicílico • Enólicos <p>- Pirazolonas - Pirazolidindionas - Oxicams</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acético <p>- Indolacético - Pirrolacético - Fenilacético - Pironoindolacético</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propiónico • Antrafínico • Nicotínico 	<p>Acido Acetilsalicílico</p> <p>Metamizol Fenilbutazona Piroxicam y Meloxicam</p> <p>Indometacina Ketorolaco Diclofenaco Etodolaco</p> <p>Naproxeno Acido Mefenámico Clonixina</p>
<p>No ácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfoanilidas • Alcalonas • Paraminofenoles 	<p>Nimesulida Nabumetona Paracetamol</p>

Figura 6: Principales AINEs y fármacos prototipos ⁽⁴⁷⁾

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Propiedades Diferenciales

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que los definen (analgésica, antiinflamatoria y antipirética), su eficacia relativa puede ser diferente. Lo mismo pasa con su toxicidad, que puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica. De ahí que su uso clínico preferente, dependa de su eficacia analgésica y/o antiinflamatoria, así como de su vía de administración, pero también de sus efectos adversos ⁽²⁰⁾.

Mecanismo General de Acción

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINEs se pueden explicar por su efecto inhibitorio de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico, en endoperóxidos y luego en prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas pertenecen a un grupo de compuestos conocidos como eicosanoides, los cuales participan en el proceso de la inflamación, dolor y fiebre; cuando las membranas celulares son dañadas, el ácido araquidónico es liberado al citoplasma donde sirve como sustrato para las lipooxigenasas, ciclooxigenasas y otras enzimas ⁽²²⁾.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica, aunque dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Las prostaglandinas son potentes mediadores hiperalgésicos que modulan múltiples sitios a lo largo de las vías nociceptivas y mejoran tanto la transducción (efecto de sensibilización periférica) como la transmisión (efecto de sensibilización central) de la información nociceptiva. La inhibición de la formación de prostaglandinas en sitios centrales y periféricos por los AINEs, por tanto conduce a la normalización del umbral del dolor asociado con la inflamación. La contribución de los mecanismos centrales y periféricos en la acción antinociceptiva de los AINEs depende de varios factores incluyendo la localización de los puntos de

acción de los fármacos, el sitio de liberación del fármaco, la absorción y distribución al sitio de acción ⁽²³⁾.

Los AINEs inhiben las COXs, y actualmente se ha demostrado la existencia de tres isoformas de estas enzimas: COX-1, COX-2 y COX-3.

La COX-1 es una isoforma constitutiva, producto de un gen que transcribe en forma estable y continua. Ésta es producida por muchos tejidos y participa en el mantenimiento de funciones fisiológicas como protección de mucosa gastrointestinal, mantenimiento del flujo sanguíneo renal, hemostasia, entre otras ⁽²²⁾. La inhibición de la COX-1 gástrica constitutivamente expresada, resulta en el mayor efecto colateral indeseado visto en los pacientes ⁽²⁴⁾.

La COX-2 es el producto de un gen con un elevado nivel de regulación, y cataliza la producción local de prostaglandinas en situaciones fisiológicas y patológicas. Aunque en condiciones basales su expresión está restringida, se pueden detectar niveles elevados en SNC y corteza renal. Además, la expresión de COX-2 es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y crecimiento celular, desempeñando un rol esencial en la inflamación, dolor, fiebre y proliferación celular normal y patológica ⁽²⁰⁾. Vasodilatación, cambios en la permeabilidad capilar, potenciación de otros mediadores químicos de la inflamación, quimiotaxis e hiperalgesia son todos aspectos de la inflamación que son iniciados y perpetuados por la presencia de prostaglandinas relacionadas con COX-2 ⁽²⁵⁾.

La COX-3 es codificada por el mismo gen de la COX-1, pero la diferencia radica en que un intrón de su mRNA es retenido. En el ser humano, la COX-3 es abundante en la corteza cerebral y tejido cardíaco ⁽²⁶⁾. En investigaciones realizadas con animales menores, se comprobó que la COX-3 es inhibida selectivamente por acetaminofeno (paracetamol) y dipirona (metamizol), y es potencialmente inhibida por otros AINEs ⁽²⁷⁾. Se ha sugerido que esta tercera forma de COX aparecería 48 horas después de iniciado el proceso inflamatorio y participaría en la producción de prostaglandinas involucradas en la resolución de la inflamación ⁽²⁸⁾.

La mayoría de los AINEs actualmente disponibles inhiben, a concentraciones terapéuticas, en forma no-selectiva las isoformas COX-1 y COX-

2, como en el caso del ketorolaco. Basados en la naturaleza y acciones fisiológicas de las enzimas COX-1 y COX-2, los AINEs que bloquean preferentemente la COX-2 pueden ser clínicamente superiores a esos con menor selectividad por esta enzima, como es el caso del meloxicam. Los antiinflamatorios no esteroidales que inhiben la COX-2 pueden ser terapéuticamente mejores, porque ellos inhiben la formación de prostaglandinas catalizadas por COX-2, que son responsables de los signos clínicos asociados con la inflamación, y porque ellos no tienen mucho efecto sobre las prostaglandinas catalizadas por COX-1, las cuales tienen muchas propiedades homeostáticas.

Las propiedades terapéuticas analgésica y antiinflamatoria y las reacciones adversas se relacionan con la cantidad de producción de prostaglandinas que es impedida. El ácido araquidónico que no es metabolizado por las enzimas COXs puede entrar en la vía metabólica de la lipooxigenasa. De este modo, el uso de inhibidores de COX puede resultar en sobre representación de los efectos proinflamatorios de los leucotrienos. Esta posibilidad es de particular importancia, ya que los productos finales de la vía de la lipooxigenasa, es decir los leucotrienos, pueden jugar un rol integral en la inflamación y pueden contribuir con algunos de los efectos adversos asociados con los AINEs (22).

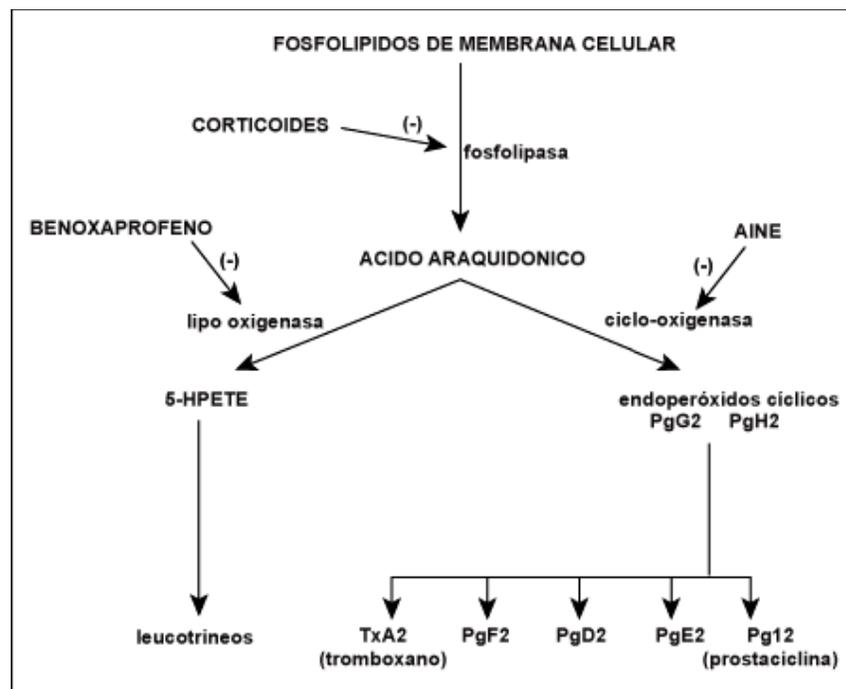


Figura 7: Inhibición de la síntesis de prostaglandinas por parte de los AINEs.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción Analgésica

La actividad analgésica de las AINEs es de intensidad leve a moderada, alcanzándose un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a estos presentan la ventaja de no alterar la percepción.

Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas. Los AINEs están indicados especialmente en ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de las prostaglandinas.

A nivel periférico, los AINEs actúan inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas producidas por ambas isoformas de la COX, en respuesta a una agresión o lesión tisular. Por otra parte, a nivel de la médula espinal, las dos isoformas de COX son expresadas constitutivamente, con la COX-2 como forma predominante. En aquellas situaciones que originan sensibilización espinal como consecuencia de una estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas, el efecto analgésico o antihiperalgésico parece depender de la inhibición preferente de esta forma constitutiva de la COX-2 (20).

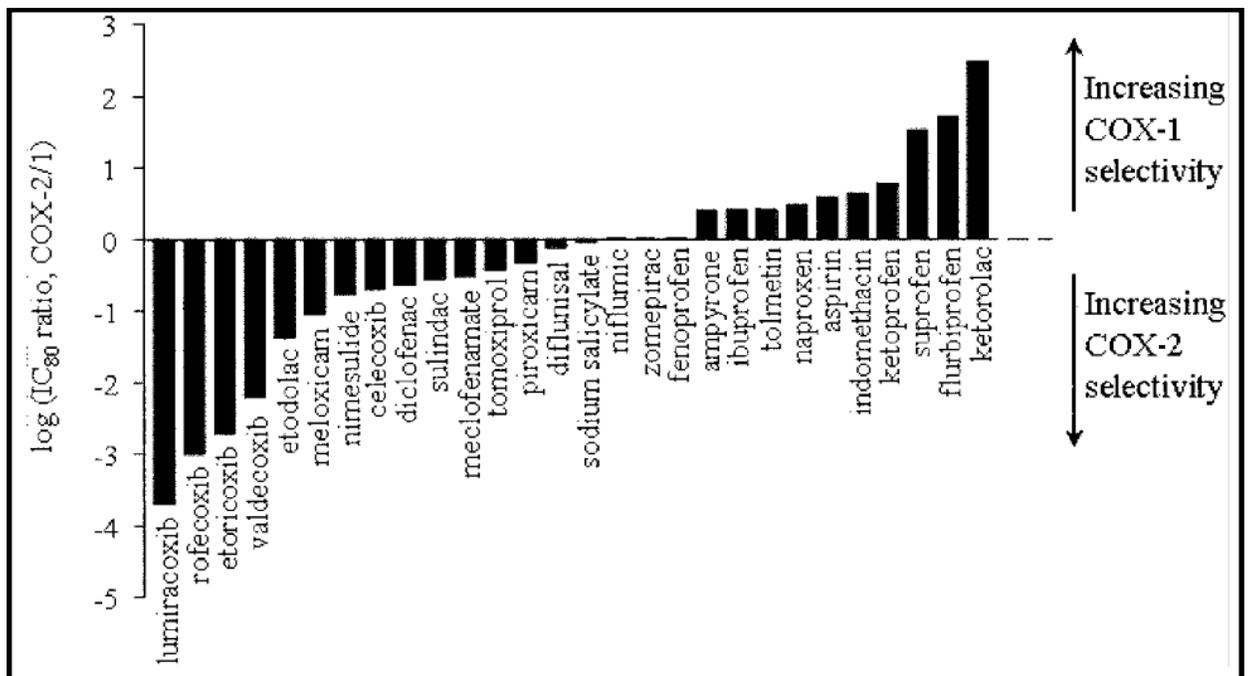


Figura 8: Selectividad de los AINEs por enzimas ciclooxigenasas.

Acción Antipirética

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina, conductual compleja y coordinada, que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, etc. Tiene una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4° C ⁽²⁰⁾. Esta acción antitérmica de los AINEs se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentraciones centrales de prostaglandina E₂, la cual actúa como mediador de la reacción febril inducida por los pirógenos endógenos, mediante la inhibición directa de la actividad de la COX-3.

En clínica, el acetaminofeno (paracetamol) es el AINE más popular en el mundo utilizado como antipirético ⁽²⁶⁾, con claras acciones inhibitorias sobre la COX-3.

Acción Antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos (por ejemplo, infecciones, lesiones de diversa índole, procesos isquémicos), aunque en ocasiones, su exageración y persistencia no parece que sirva a tal propósito.

La capacidad de los AINEs para reducir la inflamación es variable; en general son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas. Al inhibir la síntesis de PGs y tromboxanos, los AINEs reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica ⁽²⁰⁾.

Acción Antiagregante Plaquetaria

Es una función que no comparten todos los AINEs, aunque sea consecuencia de su efecto inhibitorio de la COX-1. Esta acción, que es utilizada terapéuticamente en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos

coronarios y cerebrales, puede asimismo facilitar la aparición de hemorragias ⁽²⁰⁾. El fármaco más importante que presenta esta acción es la aspirina a bajas dosis.

Acción Uricosúrica

Es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Es un proceso apreciable sólo con algunos AINEs y a dosis elevadas. ⁽²⁰⁾.

REACCIONES ADVERSAS

Los AINEs, como ya ha sido mencionado, a pesar de sus estructuras diferentes poseen las mismas propiedades terapéuticas ⁽¹⁹⁾, pero también comparten sus efectos adversos en la mayoría de los casos. Los podemos clasificar en los siguientes:

Gastrointestinales

Los efectos adversos más serios asociados al uso de los AINEs son los que ocurren en el tracto digestivo. Perforación, ulceración y sangrado gastrointestinal (GI) han sido asociados con la depresión de las PGE₂, que median los mecanismos protectivos de la mucosa (secreción de bicarbonato y mucus, epitelización y mantenimiento del flujo sanguíneo de la mucosa) ⁽²²⁾. A causa de que el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal es el resultado de la actividad de la COX-1, es lógico pensar que los AINEs selectivos para la COX-2 estén asociados con muy pocas complicaciones GI. Las reacciones indeseables más frecuentes son: pirosis, gastritis, diarrea y estreñimiento.

Renales

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden causar nefropatía, especialmente con el uso crónico. El mantenimiento del flujo sanguíneo renal al enfrentar un tono arterial aumentado se acompaña de efectos vasodilatadores de las prostaglandinas ⁽³⁰⁾.

Los AINEs pueden disminuir el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, junto con producir retención de sodio potasio y agua (produciendo

edema, insuficiencia cardiaca, HTA y disminuyendo la acción de fármacos antihipertensivos). La complicación más importante es la insuficiencia renal.

Hematológicas

Aunque su frecuencia en conjunto es baja, el amplio uso de los AINEs y la gravedad de alguna de ellas obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están en relación con las propiedades ya descritas, como un efecto en exceso de la actividad antiagregante plaquetaria ⁽²⁰⁾. Una dosis o administración inapropiada de aspirina puede resultar en un efecto antitrombótico exagerado.

Hipersensibilidad

Con una frecuencia de alrededor de 1 a 2% de los pacientes bajo tratamiento con AINEs, se caracteriza como rinitis alérgica, asma bronquial, trastornos dérmicos etc. Pueden ser de carácter alérgico, de mecanismo inmunológico con anticuerpos, o pseudoalérgico, que son más frecuentes y relacionado con la inhibición de la síntesis de PGs y un desvío hacia la síntesis de los leucotrienos y en conexión con una sensibilidad individual especial ⁽²⁰⁾.

KETOROLACO

Es un AINE perteneciente al grupo pirrolacético, derivado cíclico de la familia del ácido acético. Predomina el efecto analgésico, con moderada eficacia anti-inflamatoria, antipirética, e inhibe la agregación plaquetaria.

Se administra como sal de trometamina, la que aumenta la solubilidad en agua, lo cual permite la formulación de un producto parenteral.

Es una alternativa segura comparada con algunos analgésicos opiodes, ya que no genera tolerancia, efectos de abstinencia, ni depresión respiratoria. En estudios clínicos, se ha demostrado que 10 a 30 mg de ketorolaco intramuscular es equivalente a 6 a 12 mg de morfina, a pesar de que la rapidez del ketorolaco es menor a la morfina, su efectividad analgésica es similar y la duración del efecto es mayor.

Su eficacia analgésica aumenta al incrementar la dosis, sin embargo, sobre los 60 mg intramuscular o sobre los 100 mg vía oral, no mejora el efecto, ya sea

en cuanto su acción analgésica, además de siempre recibir el paciente la menor dosis efectiva posible con el fin de evitar riesgos de toxicidad.

El mecanismo de acción del ketorolaco corresponde a la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2, presentando principalmente acción selectiva sobre COX-1. Su acción sobre COX-2 permite su efecto analgésico y anti-inflamatorio, sin embargo, su acción sobre COX-1 genera reacciones adversas. Es posible que otros de sus mecanismos de acción sean la liberación de opiáceos endógenos y la síntesis del ácido nítrico. Además de su actividad inhibitoria en la síntesis de las prostaglandinas, existen diversas evidencias que demuestran una acción del medicamento en el sistema nervioso central, lo que explicaría el marcado efecto analgésico del ketorolaco, especialmente cuando se administra por la vía parenteral.

Su absorción por vía oral es rápida y completa, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 30 minutos, con biodisponibilidad de un 100%. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Atraviesa con dificultad la barrera placentaria y se encuentra en pequeñas concentraciones en la leche materna, siendo considerado seguro su uso en la lactancia.

Tiene excreción principalmente renal (90% a través de la orina) y un 6% por medio de las heces. La vida media de eliminación es de 4-6 horas y está prolongada en ancianos e insuficiencias renales.

Su uso prolongado puede dar origen a reacciones adversas tales como: formación de úlcera gástrica, inhibición plaquetaria, posible enlentecimiento en el proceso de cicatrización y daño renal agudo, los cuales revierten al discontinuar el uso del fármaco.

Finalmente, cabe destacar, que su uso se limita a 4-5 días, especialmente en períodos post operatorios, debido a severos efectos adversos reportados, especialmente, gastrointestinales, renales, cardíacos y de hipersensibilidad. Se recomienda su uso odontológico en tiempos restringidos, pues ha reportado ser un excelente analgésico en patologías dolorosas de origen odontogénico, con escasos efectos adversos (31, 32, 33, 34).

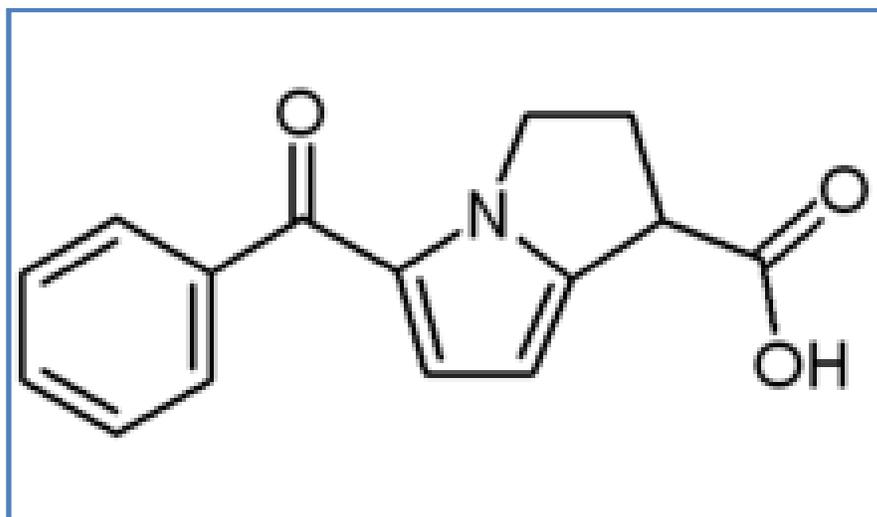


Figura 9: Estructura química de Ketorolaco

MELOXICAM

El meloxicam es un fármaco perteneciente al grupo de los AINES, que corresponde de un moderno derivado enolcarboxamídico relacionado con los oxicanos, donde se incluye el piroxicam y tenoxicam. Desarrolla una potente actividad inhibitoria selectiva sobre las COX-2 tanto in vivo como in vitro en la cascada de las prostaglandinas. Este bloqueo selectivo y específico sobre las COX-2 le otorga un doble beneficio terapéutico al lograr por un lado una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por el otro, una excelente tolerancia con mínimos efectos gastrolesivos o ulcerogénicos.

La dosis efectiva del meloxicam causa una disminución significativa de la concentración de PGE2 en cuadros inflamatorios, no así en la presencia de la PGE2 gástrica, lo que explicaría de alguna manera la preferencia del fármaco sobre las COX-2.

Tiene un efecto anti-inflamatorio similar o mejor que otros AINEs comprobado en experimento con animales y un mejor radio terapéutico. En individuos sanos, el meloxicam en una dosis de 7,5 o 15 mg causa menos daños de la mucosa gastrointestinal que otros fármacos similares, como el piroxicam en dosis de 20 mg.

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes tratados con meloxicam experimentan menos efectos adversos gastrointestinales que aquellos tratados con otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos. Esto se debe a que el

meloxicam parece no afectar la COX-1 que es la enzima que facilita la producción de prostaglandinas relacionada con los efectos colaterales gastrointestinales y renales. En estudios con animales, el meloxicam ha demostrado una potente acción anti-inflamatoria con una menor inhibición de PGE2 a nivel estomacal y renal, comparado con otros AINEs y también ha demostrado ser más potente reduciendo el edema en tejidos inflamados de rata en comparación con el piroxicam, diclofenaco o naproxeno. En dosis terapéuticas de 7,5 o 15 mg, no reduce la agregación plaquetaria y no aumenta el tiempo de sangrado, sin embargo, la formación de tromboxano desde las plaquetas fue inhibida en un 35% después de 15 mg de meloxicam, lo que demuestra la baja actividad que posee sobre las COX-1 in vivo.

Este derivado oxicano tiene una buena absorción digestiva después de su administración oral, sin verse afectada por la ingesta de alimentos. Posee una óptima biodisponibilidad alrededor del 89%, luego de una dosis única oral. Una de las características farmacocinéticas más destacada es su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación, de veinte horas, lo que permite su administración única diaria. Luego de su absorción digestiva, difunde fácilmente hacia la sangre y tejidos inflamados, posee una alta unión a proteínas plasmáticas, mayor al 99%. Posee un extenso metabolismo oxidativo hepático.

Aproximadamente el 50% de una dosis absorbida de meloxicam es excretada en la orina principalmente como metabolitos inactivos y trazas de fármaco sin cambios y la otra mitad de la dosis se detecta en las heces de igual forma que en la orina; metabolitos inactivos y fármacos inalterado. Su farmacocinética no es afectada por insuficiencia hepática o renal leve o moderada.

Como otros enólicos, el meloxicam puede producir reacciones de hipersensibilidad, y algunos efectos en el SNC, como somnolencias, cefaleas, vértigo, etc (31, 35, 36).

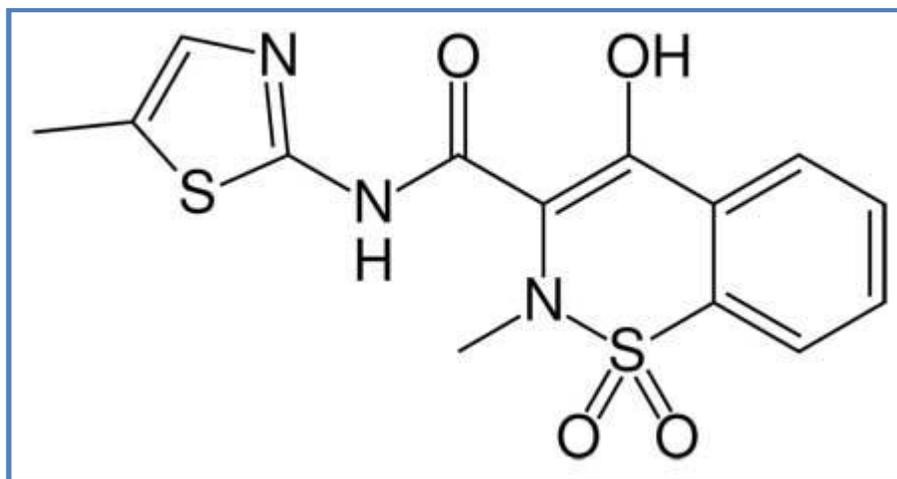


Figura 10: Estructura química de Meloxicam

9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La asociación de dos o más fármacos puede dar origen a interacciones. La interacción farmacológica es un fenómeno en el cual la acción que ejerce un fármaco sobre otro, produce cambios cualitativos o cuantitativos. En algunos casos, esta interacción ocurre de forma bidireccional entre ambos fármacos. Las interacciones pueden ocurrir a dos niveles ^(19, 47):

1.- A nivel farmacodinámico, se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, lo cual puede expresarse como interacción:

***Aditiva**, en donde el efecto de la asociación es la suma algebraica de los efectos individuales.

***Sinérgica, Supraaditiva o Superaditiva**, en la cual el efecto obtenido es significativamente mayor a la suma de los efectos individuales de las drogas. Esta interacción es de gran interés clínico, ya que permite aumentar el efecto disminuyendo tanto la dosis de los fármacos, como las reacciones adversas.

***Subaditiva o Antagónica** en donde el efecto resultante es significativamente menor que la suma de los efectos individuales.

2.- A nivel farmacocinético, en donde un fármaco produce cambios en los procesos de absorción, distribución y eliminación de otro fármaco. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas del fármaco que van a actuar sobre el órgano efector (19, 47).

Estudios recientes señalan que la coadministración de AINEs tiene un efecto benéfico en el manejo del dolor postoperatorio, ya que se potenciaría el efecto analgésico junto con la reducción de las reacciones adversas de cada fármaco involucrado (29, 37, 38). A raíz de lo anterior, en el presente estudio se evaluará la interacción analgésica de Ketorolaco y Meloxicam utilizando como método algesiométrico el test de la formalina orofacial.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal de Ketorolaco en combinación con Meloxicam produce una actividad antinociceptiva sinérgica, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Estudiar la actividad antinociceptiva de Ketorolaco, Meloxicam y de su combinación en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de Ketorolaco en el test de la formalina orofacial.
- Estudiar la analgesia producida por la administración i.p. de Meloxicam en el ensayo mencionado anteriormente.
- Estudiar el tipo de interacción analgésica al administrar la combinación de Ketorolaco con Meloxicam en el mismo test.

MATERIALES Y MÉTODO

1. ANIMALES:

Se usaron 120 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) de 28 a 30 gramos de peso y habituados al ambiente de la laboratorio al menos 2 horas antes del experimento, teniendo libre acceso a comida y agua durante ese lapso de tiempo, para evitar ansiedad y conductas de exploración durante la realización del test, de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (cada animal recibe solo una dosis de droga, las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, en relación a los fármacos, aleatoria y controladas con solución salina. Los animales se sacrificaron después del experimento mediante dislocación cervical.

Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimento, el número de animales utilizados fue el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico.



Foto 1: Ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1

2. TEST DE LA FORMALINA OROFACIAL

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando una modificación del test algiesométrico orofacial de la formalina, que permite medir el dolor originado en la estimulación del nervio trigémino, uno de los nervios de mayor inervación del territorio maxilofacial para ello se realizó una inyección subcutánea de 20µL de solución de formalina al 2%, debido a que es la concentración que permite la mayor discriminación del efecto analgésico sin alterar significativamente la actividad motora del animal. Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal ⁽⁸⁾.

Este ensayo presenta una respuesta bifásica frente a la inyección de formalina subcutánea calificada como noxa, que produce un daño en el tejido, de igual forma activa las fibras Aδ y C, así como los nociceptores trigeminales que perciben la irritación química corrosiva.

Esto induce una respuesta que la podemos dividir en 2 fases y entre ellas un periodo de latencia:

- Fase I: fase algésica aguda o temprana, los nociceptores perciben la irritación química provocada por la formalina. Comienza en el minuto 0 (inmediatamente después de realizada la inyección con formalina) y termina al minuto 5 ⁽³⁹⁾.
- Periodo de latencia: este periodo comienza al minuto 5 y termina al minuto 20 de realizada la inyección con formalina, no se contabiliza el tiempo debido a que el ratón se encuentra en un periodo de quietud ⁽⁸⁾.
- Fase II: fase inflamatoria o tardía, debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria con la consecuente sensibilización central y periférica. Comienza al minuto 20 de realizada la inyección y termina al minuto 30. Esta reacción mide el dolor crónico ⁽³⁹⁾.

Los ratones fueron colocados en un cilindro especialmente diseñado para la observación y fue cuantificado con un cronometro digital, el tiempo total (en segundos) que ellos se frotaron con las patas delanteras o la pata trasera ipsilateral, la región perinasal, durante las dos fases antes mencionadas.

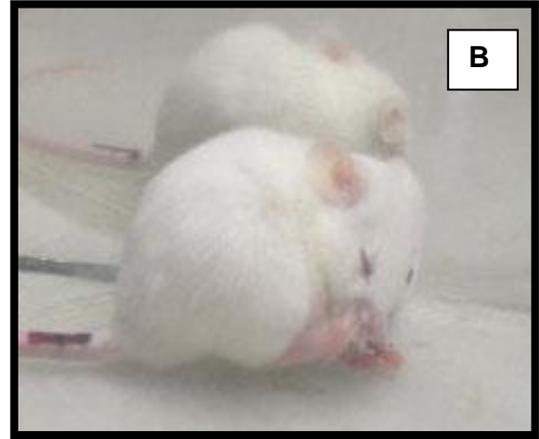
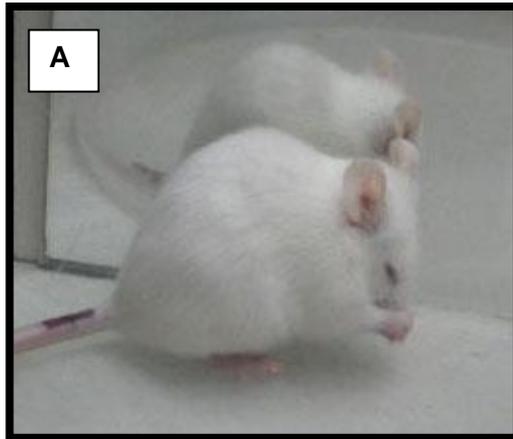


Foto 2.: Frotamiento de la zona perinasal post-inyección de formalina.

A) Con la pata delantera y B) Con la pata trasera.



Foto 3: Inyección subcutánea de formalina 2% en el labio superior del ratón.



Foto 4: Inyección Intraperitoneal (i.p) de los fármacos

3. FÁRMACOS

Los animales controles fueron inyectados vía intraperitoneal (i.p.), con una solución salina al 0.9%, 30 minutos antes del test de la formalina. Los grupos experimentales con Ketorolaco fueron inyectados en dosis de 3, 10, 30 y 60 mg/Kg; los grupos con Meloxicam fueron inyectados en dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/Kg. Cada una de las dosis fue disuelta en solución salina en un volumen constante de 10 mL/Kg para ambos fármacos empleados. El ensayo de la formalina se realizó al momento de obtenerse el efecto máximo de cada droga. Todos los fármacos utilizados fueron suministrados por el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y corresponden a: Ketorolaco y Meloxicam; así como también la solución salina y la de formalina.

4. ANÁLISIS DE LAS INTERACCIONES

La interacción entre los fármacos utilizados, tanto para la fase algésica como para la inflamatoria, se evaluó llevando a cabo el análisis isoblográfico para

las diferentes combinaciones. Para ello se construyeron curvas dosis respuesta de los fármacos administrados por vía sistémica (i.p.) con 7 animales por cada una de las 4 dosis administradas. De cada una de ellas, se obtuvo, en forma computarizada la DE50 (dosis que produce una respuesta igual a la mitad de la respuesta máxima), por análisis de regresión lineal. Las interacciones entre Ketorolaco y Meloxicam se efectuó coadministrando, en proporción 1:1, por vía i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE50, en un esquema de proporciones fijas. Para cada mezcla de drogas, la DE50 se determinó por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente con la aditividad teórica de la DE50 obtenida de la siguiente fórmula:

$$\text{DE50 aditividad teórica} = \text{DE50 droga} / (\text{P1} + \text{R} \times \text{P2}),$$

Donde **R** es la relación de potencia entre ketorolaco y meloxicam, al ser administradas por sí solas; **P1** es la proporción de ketorolaco en la mezcla; y **P2** es la proporción de meloxicam en la mezcla. Así obtenidas las DE50 experimentales, el isoblograma fue construido dentro de un sistema de coordenadas cartesianas, conectando la DE50 del Ketorolaco trazado en la abscisa con la DE50 del Meloxicam trazado en la ordenada para obtener la línea de aditividad ⁽³⁷⁾. La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el valor se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva (el efecto de la combinación de las drogas es más alto y estadísticamente diferente que el efecto teórico calculado de la combinación con las mismas proporciones); cuando la combinación de las drogas da una DE50 experimental que no es estadísticamente diferente a la DE50 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. Además se calculó el Índice de Interacción

(I.I.), que es un valor que confirma la naturaleza de la interacción sinérgica entre las drogas de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE50 \text{ experimental} / DE50 \text{ teórica}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica, si resulta igual a 1, la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados son presentados como valores promedio \pm error estándar del promedio o como los valores DE50 con un intervalo de confianza de al menos 95%. Cabe decir que para el análisis de datos se practicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con el test de Newman Keul para comparaciones múltiples, y así determinar si existían diferencias significativas entre los grupos. Posteriormente, para comparar los puntos experimental y teórico en los isobogramas, la significación estadística fue examinada por análisis de varianza seguido de pruebas de t de Student. La significancia es aceptada en un nivel de $p < 0,05$ (5%) (37).

6. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente proyecto es un estudio del tipo explicativo, con un diseño experimental de laboratorio con post-prueba únicamente y grupo de control (40).

7. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Las observaciones se realizaron en forma aleatoria, ciega simple y con un grupo control. La selección de los animales para ser asignados a sus respectivos grupos se realizó de forma aleatoria, por lo tanto, la muestra es de tipo probabilística.

El tamaño de muestra fue de 120 ratones, los cuales se dividieron en 5 grupos:

- **Grupo Ketorolaco**: los ratones fueron inyectados con Ketorolaco por vía i.p. con dosis de 3, 10, 30 y 60 mg/Kg. La administración de este fármaco fue realizada 30 minutos antes de aplicar el estímulo nociceptivo. Para cada una de las dosis se utilizó 7 animales.
- **Grupo Meloxicam**: los ratones fueron inyectados con Meloxicam por vía i.p. con dosis de 1, 3, 10, 30 mg/Kg. La administración de este fármaco fue realizada 30 minutos antes de aplicar el test algesiométrico. Para cada una de las dosis se utilizaron 7 animales.
- **Grupo Ketorolaco/Meloxicam fase algésica**: los ratones fueron inyectados por vía i.p. con una mezcla de la DE50 de cada fármaco, en una proporción de 1:1, en 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE50, en un esquema de proporciones fijas. La administración de estas proporciones fue realizada 30 minutos antes de aplicar el estímulo nociceptivo, y la medición del tiempo de rascado fue cuantificada sólo en los primeros 5 minutos del test de la formalina (primera fase). Para cada una de las dosis se utilizaron 7 animales.
- **Grupo Ketorolaco/Meloxicam fase inflamatoria**: los ratones fueron inyectados por vía i.p. con una mezcla de la DE50 de cada fármaco, en una proporción de 1:1, en 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE50, en un esquema de proporciones fijas. La administración de estas proporciones fue realizada 30 minutos antes de aplicar el estímulo nociceptivo, y la medición del tiempo de rascado fue cuantificada sólo en los últimos 10 minutos del test de la formalina (segunda fase). Para cada una de las dosis se utilizaron 7 animales.
- **Grupo control**: los ratones fueron inyectados por vía i.p. con solución salina al 0.9%. Su administración fue realizada 30 minutos antes de aplicar el test algesiométrico. Se utilizaron 8 animales.

8. VARIABLES

a) **Variable independiente:** Tipo de fármacos.

- Definición conceptual: corresponde a los fármacos administrados, cuyo mecanismo de acción es la inhibición no selectiva de la COX, el que explica sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, así como sus reacciones adversas.

- Definición operacional: esta variable se medirá a través de la administración de distintas concentraciones de los fármacos en estudio. A saber, dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/Kg vía intraperitoneal para Ketorolaco y 3, 10, 30 y 100 mg/Kg para Meloxicam.

b) **Variable dependiente:** Tipo de interacción.

- Definición conceptual: se define como la naturaleza de la asociación que se produce al administrar en forma conjunta Ketorolaco y Meloxicam en cada una de las fases (fases algésica e inflamatoria).

- Definición operacional: se obtiene a través del análisis isoblográfico, pudiendo tomar tres valores distintos: interacción aditiva, sinérgica o antagónica.

c) **Variables desconcertantes:** variación interindividual de los ratones;

Variación inter-ejecutor en las mediciones experimentales; variación de la respuesta antinociceptiva en función del tiempo; nivel de estrés de los animales; estado de ánimo de los evaluadores al realizar las mediciones; fuentes de desconcentración (ruidos, calor o frío excesivos, diálogos, etc.)

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de las mediciones, expresados como promedios se acompañan de su respectivo error estándar (ES), los cuales son presentados con mayor detalle en la tabla N° 1. Para el análisis de los datos se utilizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y posteriormente el test de Newman-Keul para comparaciones múltiples. Los isobogramas fueron analizados por medio de la prueba t de Student. En todos los casos se aceptó como significativo un $p \leq 0.05$.

GRUPO CONTROL

Los ratones pertenecientes al grupo control dieron como sumatoria de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de $89,5 \pm 3,5$ para la fase I y de $97,75 \pm 5,41$ para la fase II, con un $n=8$ ratones por cada fase.

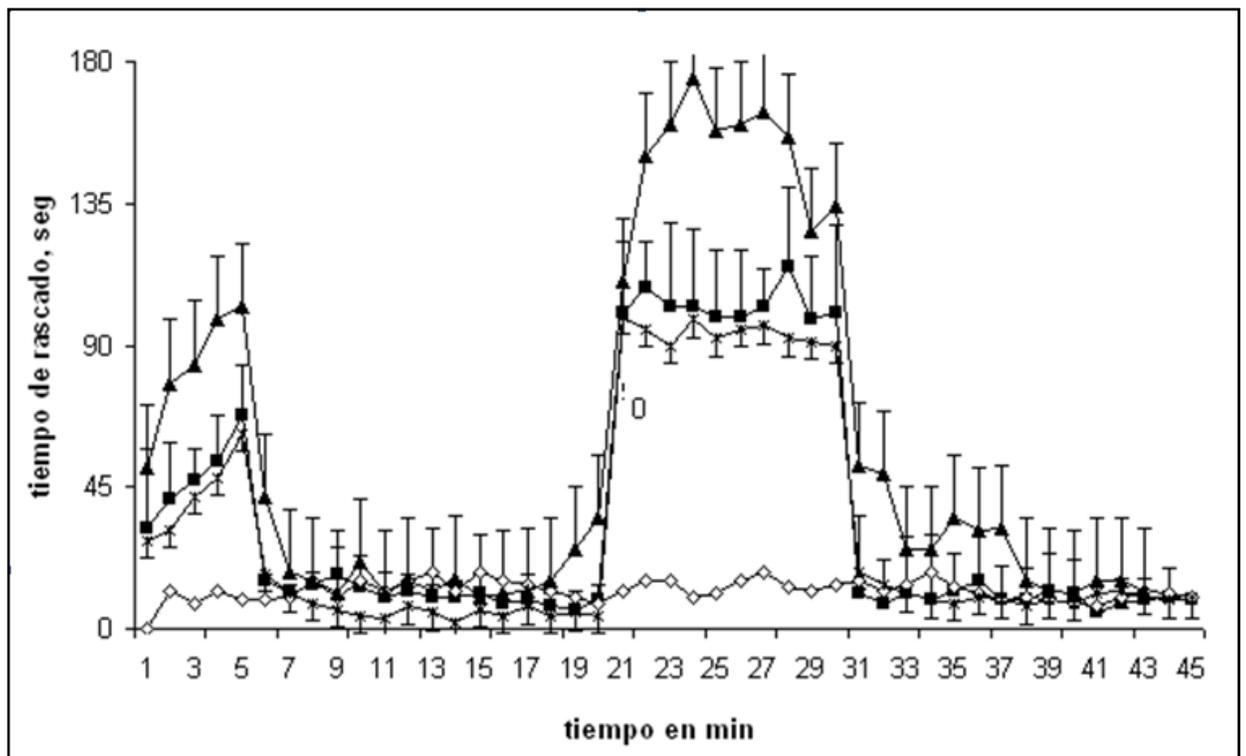


Figura 11: Curso temporal del ensayo de la formalina orofacial en ratones. Control salino (◇), formalina 1 % (*), 2 % (■), formalina 5 % (▲). Cada punto es el promedio de al menos 6 animales con su respectivo EEM.

GRUPO TRATADO CON KETOROLACO

- Para la dosis de 3 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $58,14 \pm 2,08$ segundos ($p < 0,05$) y en la segunda fase fue de $64,71 \pm 4,80$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 10 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $42,57 \pm 2,94$ segundos ($p < 0,05$) y en la segunda fase fue de $46,23 \pm 2,22$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 30 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $27,29 \pm 3,87$ segundos ($p < 0,05$) y en la segunda fase fue de $30,57 \pm 1,90$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 60 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $14,71 \pm 2,02$ segundos ($p < 0,05$) y en la segunda fase fue de $19,86 \pm 2,73$ segundos ($p < 0,05$).
- La DE50 de Ketorolaco en la primera fase fue de 8,09 mg/Kg, y la DE50 en la segunda fase, fue de 8,597 mg/Kg, como se observa en la Tabla 1.

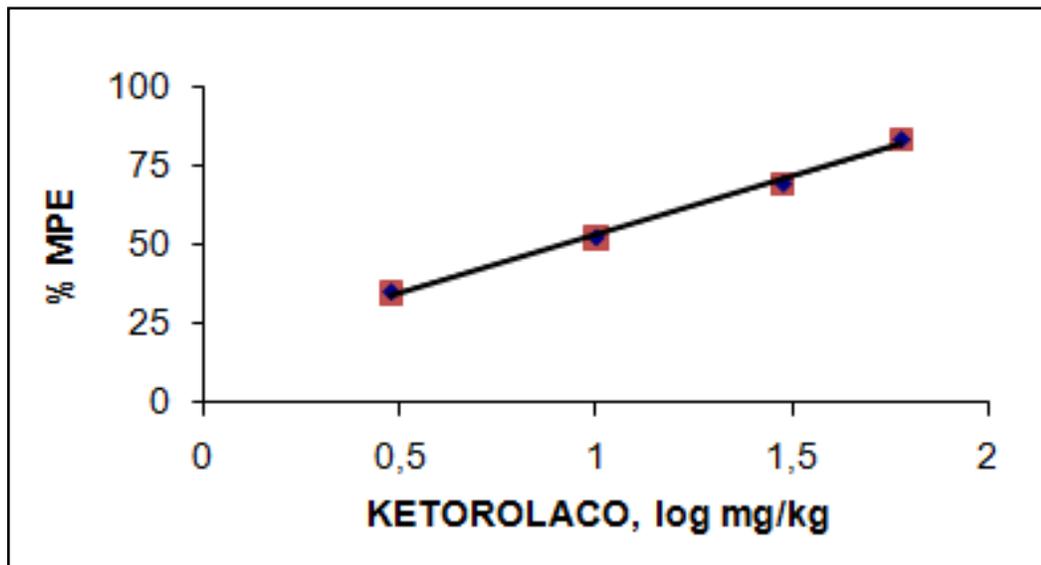


Figura 12 :Curva dosis respuesta para la administración de ketorolaco en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales.

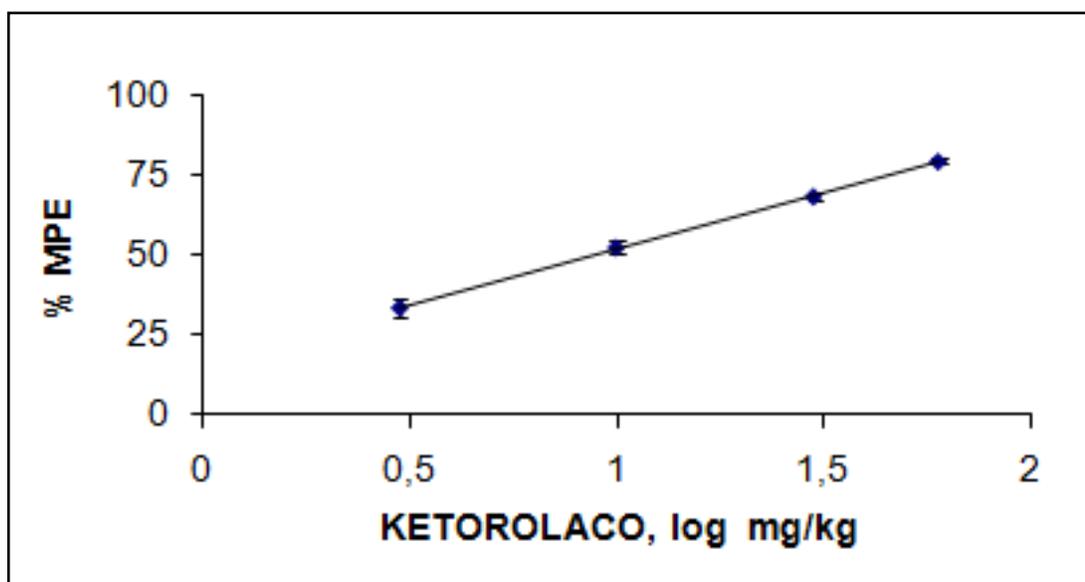


Figura 13: Curva dosis respuesta para la administración de ketorolaco en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales.

GRUPO TRATADO CON MELOXICAM

- Para la dosis de 1 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $71,71 \pm 5,87$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $73,83 \pm 11,67$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 3 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $52,29 \pm 4,46$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $57,29 \pm 3,32$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 10 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $35 \pm 2,68$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $40 \pm 3,66$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 30 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $28,57 \pm 5,25$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $24,71 \pm 3,38$ segundos ($p < 0.05$).
- La DE50 de diclofenaco en la primera fase fue de 6,461mg/Kg, y la DE50 en la segunda fase, fue de 5,505 mg/Kg. Ver tabla 1.

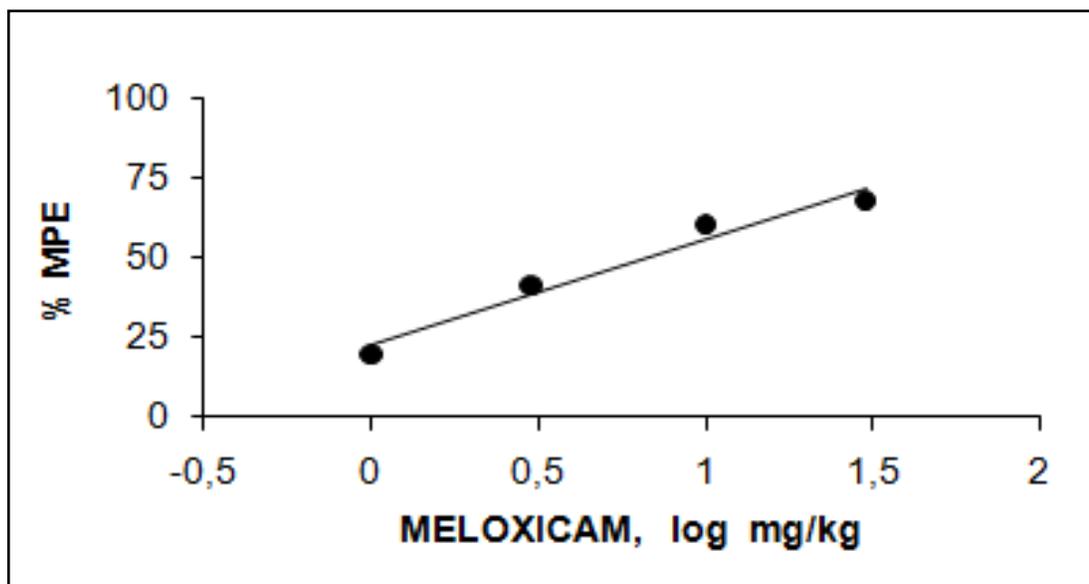


Figura 14: Curva dosis respuesta para la administración de MELOXICAM en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales

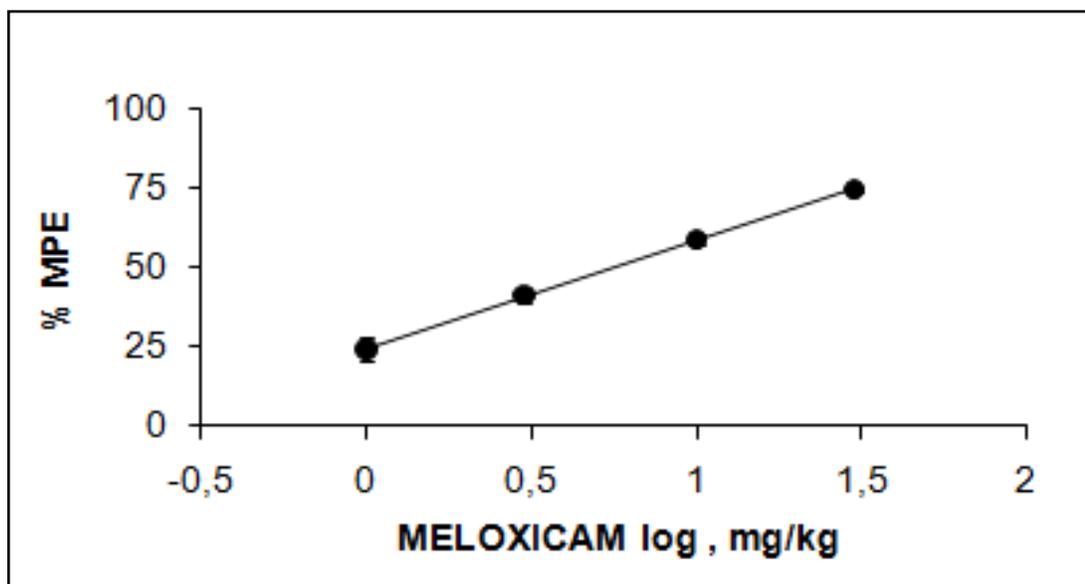


Figura 15: Curva dosis respuesta para la administración de MELOXICAM en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales

PARALELISMO DE LAS CURVAS DOSIS-RESPUESTA DE KETOROLACO Y MELOXICAM

El análisis de las curvas dosis respuestas de ketorolaco y meloxicam, en el test de la formalina orofacial demostró que ellas eran estadísticamente paralelas, como se observa en la figura 16 (fase I) y figura 17 (fase II).

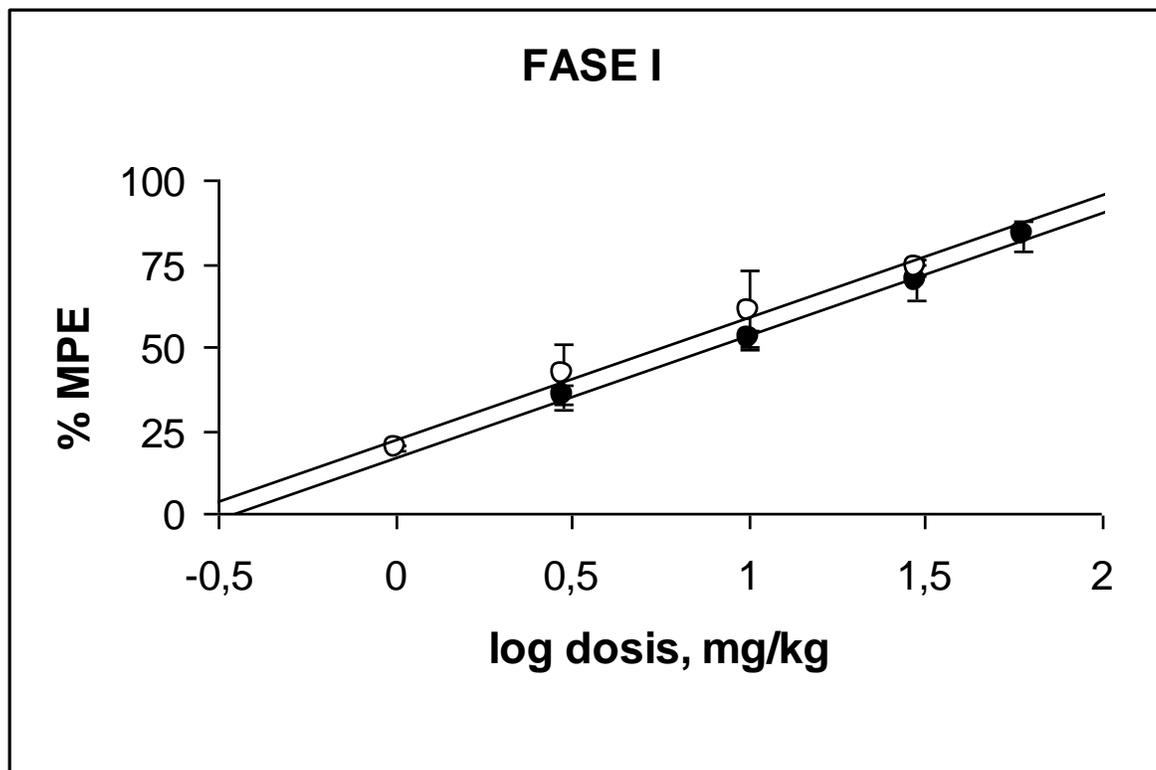


Figura 16: Paralelismo de las curvas dosis respuesta de ketorolaco (●) y meloxicam (○) en la fase I del ensayo de la formalina orofacial en ratones.

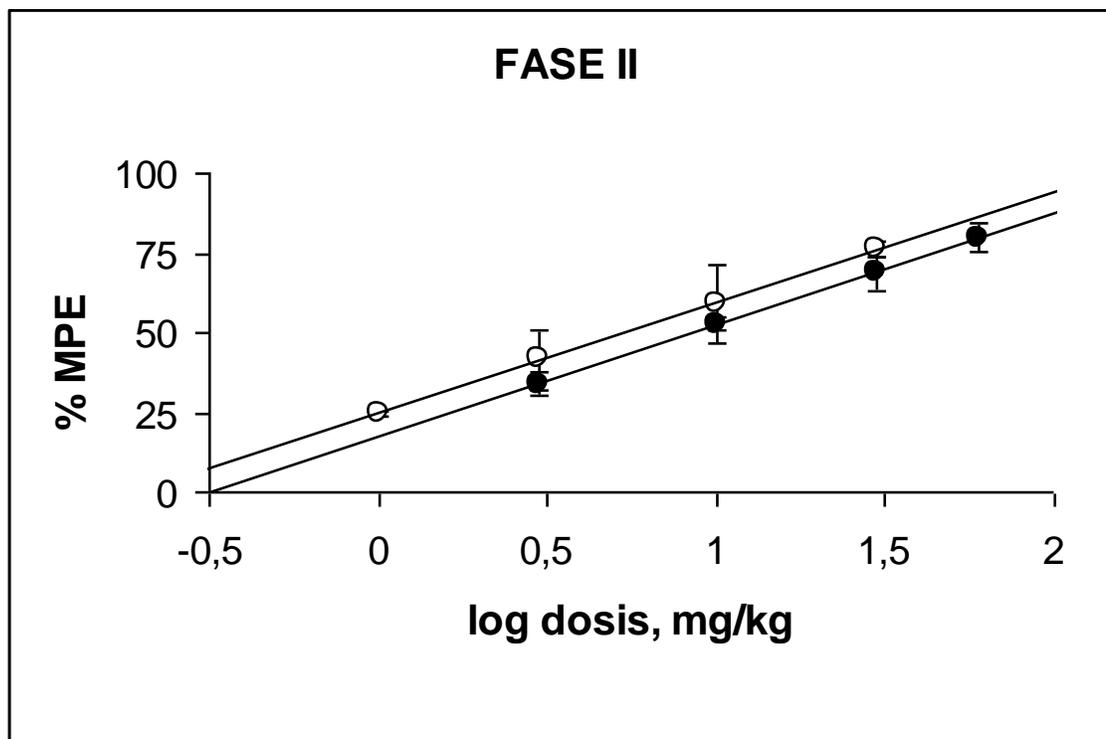


Figura 17: Paralelismo de las curvas dosis respuesta de ketorolaco (●) y meloxicam (○) en la fase II del ensayo de la formalina orofacial en ratones.

GRUPO TRATADO CON LA MEZCLA DE KETOROLACO/MELOXICAM EN FASE I

- Para la dosis de 7,2750 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{2}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $18,43 \pm 3,53$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 3,6375 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{4}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $25,29 \pm 3,55$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 1,8187 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{8}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $39,14 \pm 2,82$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 0,9093 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{16}$ DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $44,43 \pm 6,69$ segundos ($p < 0,05$).

- La DE50 experimental resultó ser de 1.02 ± 0.15 mg/kg para la fase I, en cambio la DE50 teórica era de 7.27 ± 0.04 mg/kg, como se muestra en la tabla 1.

Fármacos	Fase I	Fase II
Ketorolaco	$8.09 \pm 0,51$	8.60 ± 0.13
Meloxicam	6.46 ± 1.18	$5.51 \pm 0.09*$
ketorolaco/meloxicam teórico	7.27 ± 0.04	7.05 ± 0.01
ketorolaco/meloxicam experimental	$1.02 \pm 0.15*$	$0.94 \pm 0.13 *$

Tabla 1: Valores de las DE₅₀ ± EEM (mg/kg i.p.) de Ketorolaco, Meloxicam y su combinación en el ensayo de la formalina orofacial en ratones. * = P<0.05

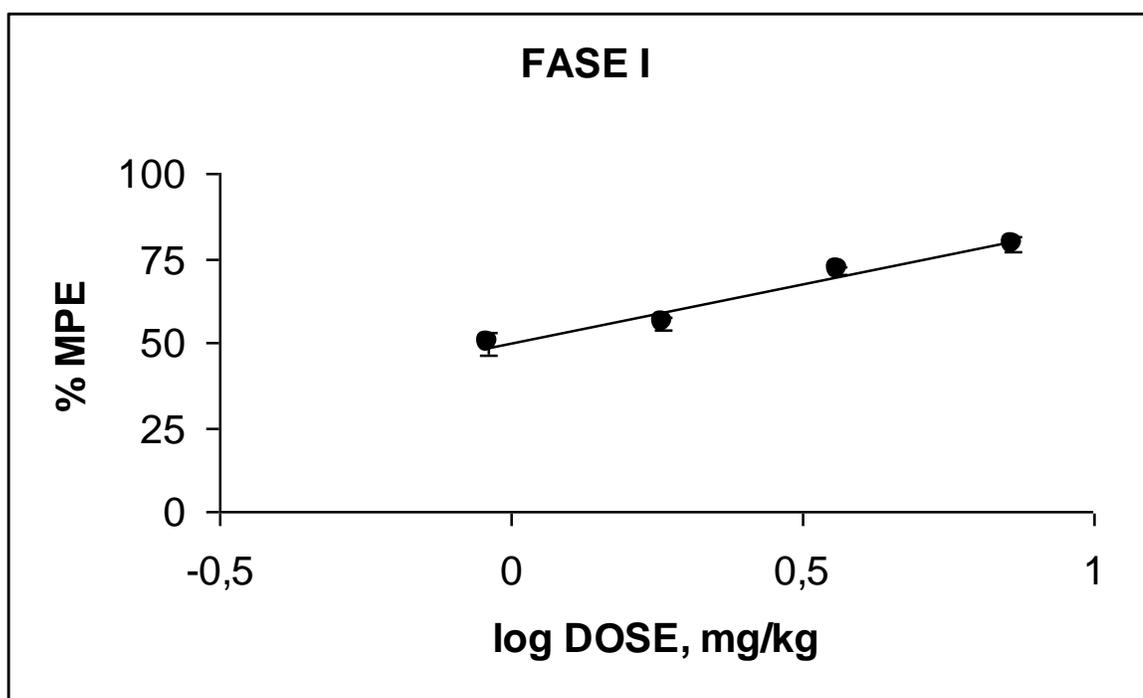


Figura 18: Curva dosis respuesta para la administración de KETOROLACO/MELOXICAM en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio ± EEM de 7 animales

GRUPO TRATADO CON LA MEZCLA DE50 DE KETOROLACO/MELOXICAM EN FASE II

- Para la dosis de 7,0475 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{2}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $7,43 \pm 2,03$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 3,5337 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{4}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $15,43 \pm 2,98$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 1,7618 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{8}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $35,71 \pm 3,39$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 0,8809 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{16}$ DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $51 \pm 7,24$ segundos ($p < 0.05$).
- La DE50 experimental resultó ser de 0.94 ± 0.13 mg/kg para la fase II, en cambio la DE50 teórica era de 7.05 ± 0.01 mg/kg. ($p < 0.05$), ver tabla 1.

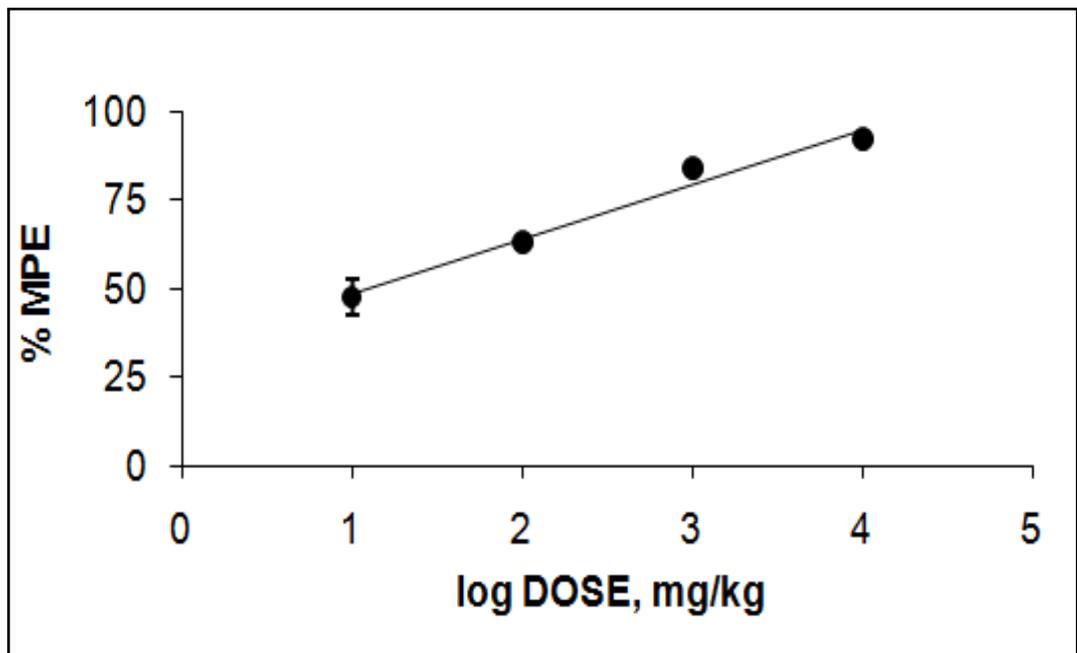


Figura 19: Curva dosis respuesta para la administración de KETOROLACO/MELOXICAM en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales

RESULTADO DEL ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO PARA KETOROLACO Y MELOXICAM EN LA FASE ALGÉSICA

Al aplicar la prueba de t de Student a la diferencia entre el valor teórico esperado como simple aditividad y el experimental se obtuvo un “t” observado de 11,385 con un $P < 0,05$. El índice de interacción resultó ser de 0.140, lo que es congruente con una interacción de tipo supra-aditiva (sinérgica).

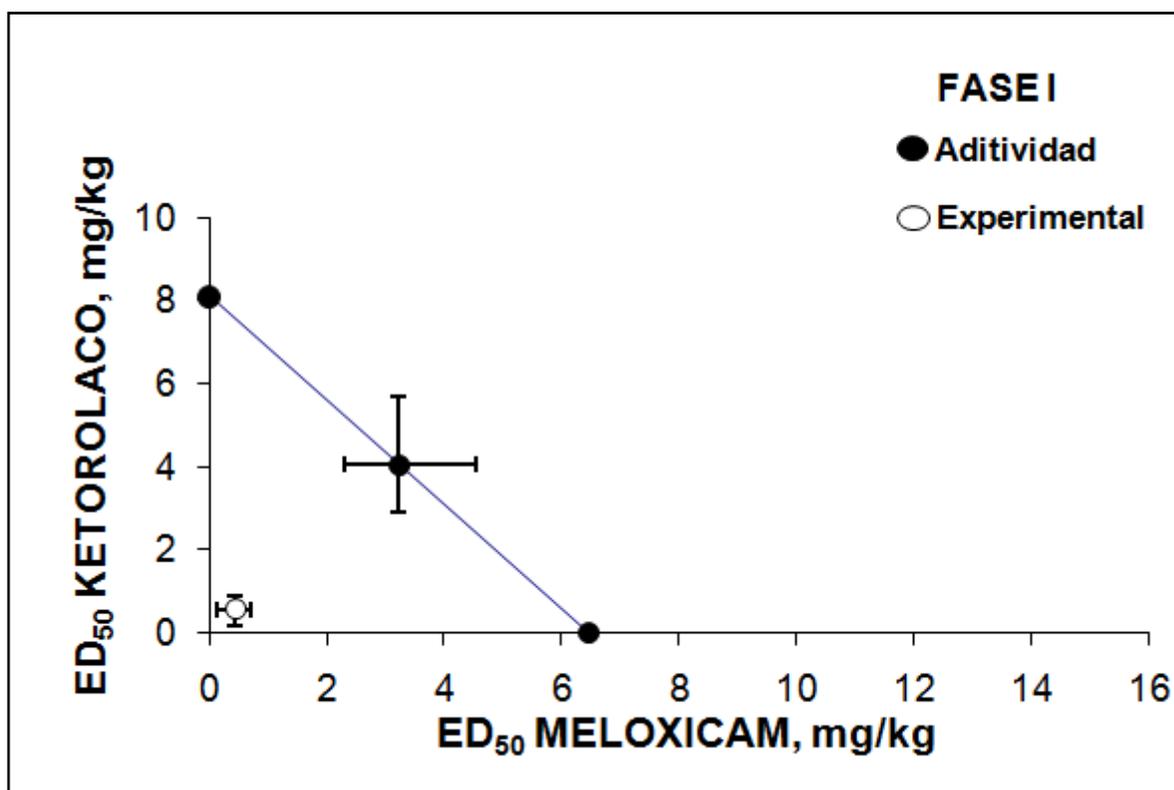


Figura 20: Isoblograma para la administración intraperitoneal de la combinación de la DE50 de Ketorolaco con Meloxicam en el test de la formalina orofacial durante la fase algésica. El círculo relleno corresponde a la DE50 teórica con un intervalo de confianza del 95 %; el círculo en blanco corresponde a la DE50 experimental con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADO DEL ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO PARA KETOROLACO Y MELOXICAM EN LA FASE ALGÉSICA

Al aplicar la prueba de t de Student a la diferencia entre el valor teórico esperado como simple aditividad y el experimental se obtuvo un “t” observado de 14,500, con un $P < 0,05$. El índice de interacción resultó ser de 0.133, lo que es congruente con una interacción de tipo supra-aditiva (sinérgica).

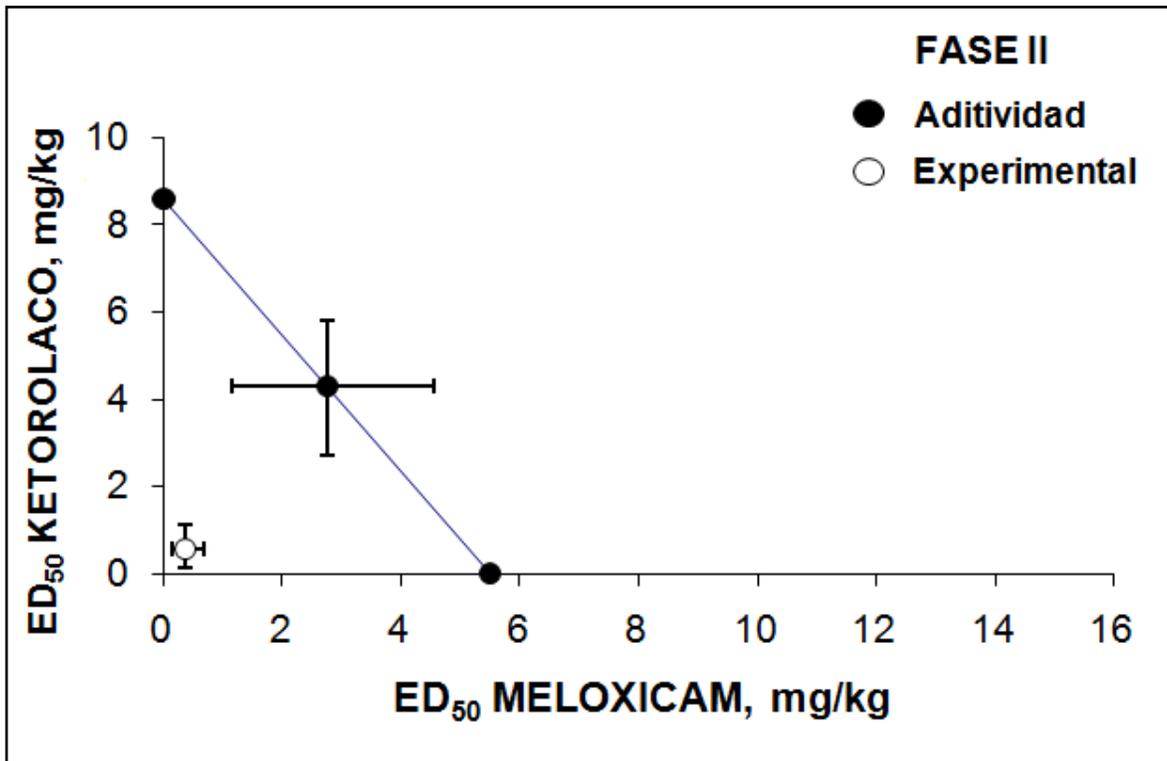


Figura 21: Isoblograma para la administración intraperitoneal de la combinación de la DE50 de Ketorolaco con Meloxicam en el test de la formalina orofacial durante la fase inflamatoria. El círculo relleno corresponde a la DE50 teórica con un intervalo de confianza del 95 %; el círculo en blanco corresponde a la DE50 experimental con un intervalo de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

Este estudio utilizó el test algiesométrico de la formalina orofacial al 2%, el cual permite cuantificar el efecto antinociceptivo de fármacos en un modelo experimental en animales, siendo uno de los más indicados para estudiar el dolor de este territorio, por cuanto la respuesta dolorosa se considera similar a la que se produce en humanos. La inyección de formalina, genera un comportamiento debido a la estimulación nerviosa de fibras Aδ y C, en neuronas del asta dorsal y núcleos del trigémino, así como el rascado o frotamiento del animal es una respuesta directa a ésta, en la que se distinguen 2 fases, la algésica, debida a la estimulación directa de los nociceptores periféricos y la inflamatoria debida a la síntesis de los mediadores inflamatorios.

La potencia relativa del Meloxicam resultó ser mayor 1,3 veces en la fase I y 1,6 veces en la fase II que la del Ketorolaco. Estos hallazgos podrían ser explicados por las características del perfil farmacológico de cada uno de los fármacos usados, así pues, Ketorolaco ha sido caracterizado como inhibidor de las enzimas COXs, preferentemente de COX-1, en cambio Meloxicam, es un inhibidor selectivo de las COX-2 ⁽⁴²⁾.

El paralelismo estadístico que se obtuvo con las curvas dosis-respuesta, en ambas fases del ensayo, confirma que estos AINEs, están actuando sobre un receptor común, las ciclooxigenasas, aunque no sean idénticas, ya que una es COX-1 y la otra es COX-2 ⁽⁴¹⁾.

El sinergismo obtenido por la combinación de Ketorolaco y Meloxicam, en ambas fases, podría explicarse por una saturación de los receptores de las COX-2, puesto que ambos fármacos las inhiben, esto permitiría al Ketorolaco, actuar en las vías de conducción del estímulo doloroso, en una mayor cantidad que cuando se aplica este fármaco en monoterapia. Así como resultado final, se produciría un efecto analgésico mayor debido a una mayor cantidad de Ketorolaco disponible para su acción sobre el sistema nervioso central, estando bloqueadas las COX-2 periféricas por el Meloxicam.

Colabora con el paradigma precedente, las hipótesis de los AINEs en su acción sobre el SNC por: a) inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel espinal y cerebral, en respuesta a la estimulación periférica; b) penetración en la membrana plasmática que interferiría en señal de transducción dependiente de proteína G; c) activación de vías serotoninérgicas descendentes que participan en la inhibición de la información dolorosa; d) retroalimentación del sitio modulador redox del complejo receptor NMDA-canal iónico y e) abolición de la inducción por aminoácidos excitatorios de genes de expresión inmediata (42).

El sinergismo producido entre estos fármacos, es concordante con la teoría general de interacción de drogas, que establece que la combinación de ellas es más efectiva cuando los agentes individuales actúan, a través de mecanismos de acción analgésicos diferentes, por lo tanto, la posibilidad de que actúen de forma sinérgica es mayor. Otros posibles mecanismos pueden explicar las interacciones sinérgicas entre los fármacos analgésicos, que comprometen prácticamente todos los niveles de la función celular. Entre ellos se podrían citar: cambios en la afinidad de los fármacos; disminución de la tasa de eliminación; mayor activación de proteína G con el consecuente aumento en la actividad del otro fármaco, etc. (43, 44).

Se pueden mencionar múltiples factores, pero en la actualidad el mecanismo íntimo es desconocido. Sin duda sus beneficios terapéuticos son importantes. Estos hallazgos podrían mejorar el perfil terapéutico de este tipo de combinación, sobre todo porque con bajas dosis de los componentes, los efectos secundarios es probable que disminuyan sensiblemente, y es posible utilizar estas combinaciones especialmente para el tratamiento farmacológico del dolor a largo plazo.

CONCLUSIONES

- El Ketorolaco produce una actividad antinociceptiva, en ratones, que es dosis dependiente al ser administrado por vía i.p. en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- El Meloxicam produce una actividad antinociceptiva, en ratones, que es dosis dependiente al ser administrado por vía i.p. en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- El Ketorolaco posee similar potencia analgésica en ambas fases.
- El Meloxicam posee similar potencia analgésica en ambas fases.
- El Meloxicam posee mayor potencia analgésica que el Ketorolaco en la fase I o algésica.
- El Meloxicam posee mayor acción analgésica que el Ketorolaco en la fase II o inflamatoria.
- La combinación de ambos fármacos interactúan en forma sinérgica en el test de la formalina orofacial.
- La coadministración de Ketorolaco y Meloxicam permite buscar nuevas alternativas farmacológicas para producir un mejor efecto analgésico con menores dosis y así también reducir los efectos secundarios.

SUGERENCIAS

- Evaluar la interacción analgésica de Ketorolaco con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de Meloxicam con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de Ketorolaco con fármacos opioides, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de Meloxicam con fármacos opioides, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Estudiar si la administración conjunta de Ketorolaco y Meloxicam produce un aumento de las reacciones adversas, y si la naturaleza de ese incremento de los efectos indeseados es cualitativamente igual al tipo de interacción que se produce en sus acciones farmacológicas.



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
LABORATORIO DE FARMACOLOGIA DEL DOLOR**



INTERACCIÓN ANALGÉSICA DE KETOROLACO CON MELOXICAM EN DOLOR OROFACIAL EXPERIMENTAL

LADY MARÍA SEPÚLVEDA ESPINOZA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda G.**

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

**SANTIAGO, CHILE
2011**

DEDICATORIA

A mi Familia, mis padres, Yolanda y Raúl, y mis hermanos, Raúl y Boris, los pilares más importantes de mi vida, por brindarme siempre apoyo, amor y comprensión incondicional; por estar presentes aún cuando nos separaba una gran distancia; porque vivieron este proceso como si fuera suyo; por celebrarme y disfrutar juntos los éxitos de esta larga y hermosa carrera educacional; por levantarme en las frustraciones; por enseñarme que las derrotas, más que fracasos, son experiencias que enseñan y engrandecen; por mostrarme explícitamente el orgullo que sienten de mí; por hacerme creer que era capaz de grandes cosas y porque sé que dieron todo para hacer mi estadía en Santiago, lo más cómoda y libre de preocupaciones posible.

A mis sobrinas Agustina y Javiera, para que tengan un ejemplo a seguir, pero por sobre todo sepan que cuentan con todo mi apoyo y tengan por seguro que cuando me necesiten ahí voy a estar.

Hoy, momento en el que siento que todo el esfuerzo dió resultados, les ofrezco este trabajo como símbolo del fin de un largo camino que termina y como inicio de otro, que recién comienza y que anhelo volverlo a vivir en su compañía.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, los que con sus conocimientos extensos en la materia y su corazón repleto de buenos sentimientos, hicieron este trabajo de investigación posible.

A José López Durán y Alejandro Correa Macaya por su afecto, apoyo, ayuda y trabajo desinteresado. Sin duda, los cimientos primordiales de la etapa experimental de este trabajo.

A mi profesor, pero por sobre todo gran amigo, el cual me motivó, me hizo confiar en mis capacidades y guió la parte teórica e investigativa de este trabajo.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO.....	5
HIPÓTESIS.....	30
OBJETIVOS.....	30
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES.....	51
SUGERENCIAS.....	52

RESUMEN

Los AINEs son fármacos utilizados para el tratamiento del dolor agudo y crónico. En este estudio se evaluó la analgesia de Ketorolaco, de Meloxicam y su combinación, ambos AINEs inhibidores de las ciclooxygenasas. Como método algesiométrico en este trabajo se utilizó el test de la formalina orofacial al 2%. Se utilizaron 120 ratones *Mus musculus* cepa CF/1 a los que se les inyectó solución salina, Ketorolaco, Meloxicam y su combinación en un volumen constante de 10 mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, este consiste en la inyección en el labio superior del animal de formalina, evaluando el tiempo de frotamiento del animal en la zona inyectada, tanto en la fase algésica, aguda o fase I, como en la fase inflamatoria, crónica o fase II. Luego, se elaboró el análisis isoblográfico para evaluar la acción combinada de ambos fármacos.

El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, se expresaron como el promedio \pm SEM (error estándar del promedio) o con su límite de confianza del 95% (95% L.C) y se calcularon en un programa computacional elaborado en base a antecedentes publicados por Tallarida ⁽⁴⁶⁾. La significación estadística fue considerada a un nivel de 5%, a través del análisis de varianza ANOVA y prueba de t de Student ⁽⁴⁵⁾.

La administración vía intraperitoneal de Ketorolaco, Meloxicam y su combinación produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases del test; la coadministración de Ketorolaco y Meloxicam actúan de forma supraaditiva o sinérgica, resultado arrojado en el análisis isoblográfico ⁽²⁹⁾. La DE50 para el Ketorolaco fue, en fase I, 8.090 mg/kg, para fase II fue 8.597; Meloxicam en fase I fue 6.461, para fase II 5.505; y su combinación 1.016 mg/kg para la fase I, y de 0.937 mg/kg para la fase II.

Estos hallazgos poseen relevancia clínica, ya que la combinación de estos fármacos disminuye la dosis a emplear sin aumentar los efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

En el ejercicio odontológico, el principal motivo de consulta, es el dolor, siendo considerado como la manifestación clínica más frecuente. Tiene una alta prevalencia y gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico. Por estas razones es natural que el hombre se haya interesado en entender la naturaleza del dolor y haya hecho (y siga haciendo) incontables intentos por controlarlo ⁽¹⁾.

El dolor es una experiencia compleja, multidimensional, que involucra aspectos sensoriales, cognitivos, emocionales, culturales y motivacionales. El dolor, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. Es por tanto, subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele ⁽²⁾.

El dolor se genera cuando diversas áreas corticales del sistema nervioso central reciben estímulos, a través de sistemas aferentes normalmente inactivos, no solo generando sensaciones de tipo reflejas, si no también sensaciones desagradables con un gran porcentaje de respuestas emocionales que poseen un componente sensorial discriminativo, cognitivo-evaluativo y afectivo-sensorial ⁽³⁾.

Suele confundirse los términos nocicepción y dolor. Nocicepción, es un proceso sensorial consistente en la activación de unos receptores (nociceptores) y la transmisión de la información nociceptiva desde la periferia hasta el SNC; es, por tanto, un fenómeno fisiológico, una experiencia meramente sensorial. El dolor, en cambio, implica un proceso perceptivo, una actividad de mayor complejidad en la que intervienen los centros nerviosos superiores y estaría influenciada por experiencias previas, aspectos socioculturales y por el contexto donde se produce, es decir, el dolor es una percepción que deriva de la activación del sistema nociceptivo que es, por tanto, uno de los responsables de la homeostasis del organismo ⁽⁴⁾.

La investigación básica está generando gran cantidad de información en lo referente al conocimiento del sistema nociceptivo tanto en su situación fisiológica como en diferentes situaciones patológicas. Se prohíbe éticamente la utilización de humanos en los experimentos científicos, a pesar que se busque dar soluciones a esta especie ⁽⁵⁾, generándose un inconveniente en la investigación, para ello se utilizan modelos animales, que pretenden dar respuesta a estas interrogantes.

No podemos conocer las sensaciones de un animal, ya que obviamente no nos las puede comunicar, sólo podremos estudiar las reacciones de éstos ante estímulos nocivos de muy diversa naturaleza. En el animal valoramos fundamentalmente la dimensión somática de la respuesta nociceptiva ante un estímulo nocivo, mientras que no podemos valorar la dimensión afectiva inherente al dolor en el ser humano y probablemente en los animales. Conociendo sus ventajas y sus inconvenientes se trata de llegar a la mejor interpretación de los resultados obtenidos ⁽⁵⁾.

Los fármacos más usados para el tratamiento del dolor son los AINEs, en menor medida los opiodes existiendo también agentes coadyudantes como antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, alcohol, etc ⁽⁶⁾. Tan influyente llega a ser la experiencia dolorosa en la vida de un paciente, que incluso se han propuesto tratamientos tan radicales, a la fecha no aceptado en humanos, como la eutanasia.

Los AINEs cumplen funciones analgésica, antiinflamatoria, antipirética y/o antiplaquetaria. Son capaces de alterar el curso natural de la respuesta inflamatoria inhibiendo aquellas vías que generan dolor, mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), responsables de la formación de elementos proinflamatorios a nivel periférico y central. Poseen reacciones adversas, reacciones de hipersensibilidad cruzada, contraindicaciones en pacientes comprometidos sistémicamente, que limitan su uso ⁽⁷⁾.

Una estrategia muy utilizada para disminuir estos efectos no deseados, es la administración conjunta de dos o más fármacos, puesto que con la coadministración se disminuyen las dosis, basándose en el fundamento que actúan en distintos lugares o con diferentes mecanismos de acción.

En este estudio se evaluará la analgesia inducida por la asociación de 2 AINEs, Ketorolaco y Meloxicam, usando como método algesiométrico una modificación del ensayo de la formalina orofacial de Luccarini ⁽⁸⁾.

MARCO TEORICO

1. DEFINICION DE DOLOR

Todos sabemos perfectamente a qué nos referimos cuando hablamos de qué es el dolor y sin embargo no significa lo mismo para ninguno de nosotros. Ello implica definirlo desde un concepto biopsicosocial. Se han propuesto gran número de definiciones lo cual refleja la enorme dificultad para encontrar una definición exacta.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define dolor, como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño ⁽²⁾.

El dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del SNC un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no sólo una respuesta refleja, ni sólo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes ⁽³⁾:

- Componente sensorial-discriminativo: hace referencia a cualidades estrictamente sensoriales del dolor, tales como su localización, calidad, intensidad y sus características témporo-espaciales.
- Componente cognitivo-evaluativo: analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir.
- Componente afectivo-emocional: por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, temor, angustia etc. Respuestas en relación con experiencias dolorosas previas, a la personalidad del individuo y con factores socio-culturales.

2. TERMINOS Y DEFINICIONES ASOCIADAS A DOLOR

- Alodinia: Dolor provocado por un estímulo que, en condiciones normales, no lo provoca.
- Analgesia: Ausencia de dolor ante un estímulo normalmente doloroso.
- Artralgia: Dolor referido a una articulación.

- Causalgia: Síndrome caracterizado por dolor quemante, alodinia e hiperpatía, secundario a una lesión nerviosa traumática.
- Dermatoma: Segmento sensorial cutáneo correspondiente a una metámera nerviosa.
- Disestesia: Sensación desagradable, espontánea o evocada.
- Dolor por desaferentación: Secundario a la pérdida de estimulación sensorial del Sistema Nervioso Central (SNC) desde el Sistema Nervioso Periférico (SNP).
- Dolor central: Asociado con lesiones del SNC.
- Dolor fisiológico: En el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.
- Dolor patológico. Respuestas anormales a la estimulación dolorosa.
- Estímulo doloroso: Estímulo que produce daño en un tejido normal.
- Hiperalgesia: Respuesta exagerada a un estímulo doloroso.
- Hiperestesia: Sensibilidad aumentada al estímulo sensorial.
- Hiperpatía: Síndrome doloroso caracterizado por respuesta aumentada ante un estímulo, especialmente repetitivo.
- Hipoalgesia: Sensibilidad disminuida al estímulo nociceptivo.
- Hipoestesia: Sensibilidad disminuida a la estimulación sensorial.
- Neuralgia: Dolor en la zona de distribución de uno o varios nervios.
- Neuritis: Inflamación de uno o varios nervios.
- Neuropatía: Alteración patológica de un nervio (mononeuropatía, neuropatía múltiple, polineuropatía).
- Nociceptor: Receptor sensible a un estímulo nociceptivo o a un estímulo que se volverá nociceptivo si persiste.
- Parestesia: Sensación anormal de tipo «calambre» u «hormigueo» espontánea evocada.
- Umbral doloroso: La mínima sensación dolorosa que una persona puede reconocer.

3. CLASIFICACION DEL DOLOR ⁽⁹⁾

3.1) Según duración en el tiempo

- **Dolor agudo:** tiene un propósito de protección contra las injurias y una duración corta. Este tipo de dolor normalmente se acompaña de respuestas neurovegetativas importantes, tales como taquicardia, aumento de la presión arterial, taquipnea, sudoración, palidez, cambios en el diámetro pupilar y estados nauseosos. Puede ser:
 - Dolor agudo continuo, es aquel que permanece estable en una cierta intensidad.
 - Dolor agudo recurrente, es aquel que experimenta períodos de alivio y períodos de mayor intensidad.
- **Dolor crónico:** es un dolor que persiste más allá del tiempo necesario para que sanen los tejidos, incluso posterior a la eliminación de la causa. Produce efectos psicológicos y conductuales y tiene poco o nulo efecto neurovegetativo. Además, puede provocar estados depresivos severos.

En 1979 Bonica planteó una taxonomía para describir el dolor crónico que consta de 5 ejes:

- Eje I: región anatómica afectada.
- Eje II: sistema involucrado.
- Eje III: característica temporal del dolor, es decir, episodios únicos o recurrentes, regulares e irregulares, paroxísticos o no.
- Eje IV: intensidad descrita por el paciente.
- Eje V: etiología, es decir, genética, traumática, infecciosa, inflamatoria, metabólica, neoplásica, mecánica, degenerativa, sicogénica.

3.2) Según las características somatosensoriales.

De acuerdo a las características somatosensoriales, el dolor se puede describir como epicrítico o protopático:

- **Dolor epicrítico:** se define como un dolor de tipo superficial, de localización precisa y bien delimitado por el paciente, quien relata una sensación punzante, lacerante, quemante, opresiva o fulgurante.
- **Dolor Protopático:** se define como un dolor difuso y mal localizado, descrito como sordo. Es un dolor referido, esto es, el paciente localiza este dolor en un lugar distante del sitio de origen.

3.3) Según la etiología del dolor

- **Dolor nociceptivo:** se produce como consecuencia de una lesión somática (piel y sistema músculo-esquelético) o visceral. El dolor somático es bien localizado, circunscrito a la zona dañada y no se acompaña de alteraciones neurovegetativas. En cambio, el dolor visceral es difuso, referido y presenta reacciones neurovegetativas.
- **Dolor neuropático:** es provocado por una lesión primaria que se encuentra en el sistema nervioso, lo que desencadena el episodio doloroso.
- **Dolor psicógeno:** es el dolor se atribuye a factores psicológicos, sin causal somática identificable.
- **Dolor oncológico:** se presenta en pacientes con cánceres avanzados o en estados terminales, en donde coexisten varios tipos de dolores. La principal característica es la presencia de sufrimiento, es decir, malestar generalizado por la amenaza inminente de la pérdida de la integridad o continuidad existencial de la persona.(2)

4. COMPONENTES ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS DEL DOLOR

Los mecanismos neuronales involucrados en la percepción del dolor ocurren a través de una serie de vías que permiten finalmente discriminar el origen del estímulo e integrarlo con sus aspectos afectivos, emocionales y cognitivos en los centros superiores nerviosos. Los fenómenos que participan en el proceso nociceptivo pueden esquematizarse en cuatro aspectos: transducción, transmisión, modulación y percepción (9).

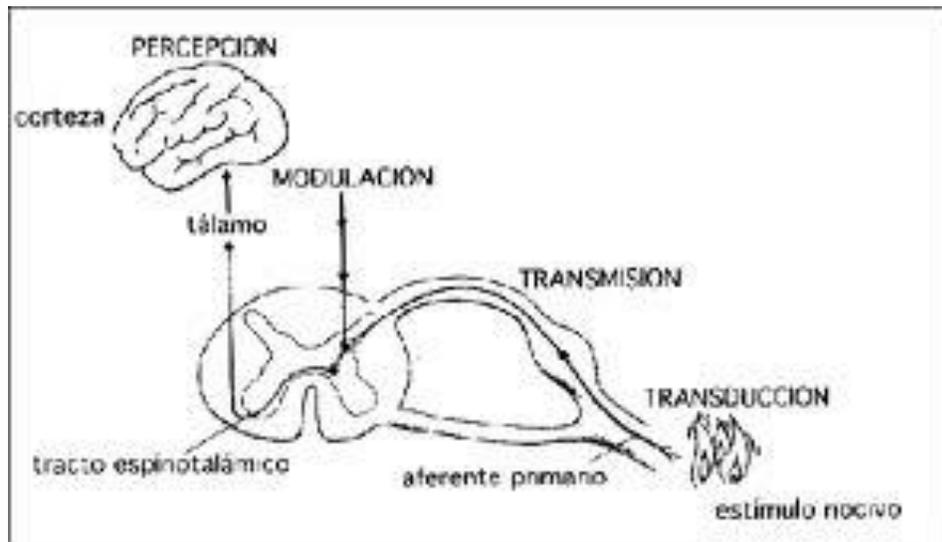


Figura 1. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, percepción y modulación ⁽¹⁰⁾

2.1 Transducción y Transmisión del dolor por las vías aferentes.

La propagación del dolor se inicia con la activación de los nociceptores, los cuales, se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo y en la región orofacial. En efecto, estos receptores corresponden a terminaciones nerviosas libres de una neurona bipolar o en T, cuyo soma neuronal se encuentra en los ganglios raquídeos. Estas neuronas representan la parte más distal de las fibras aferentes sensitivas de primer orden ^(11,12).

Los nociceptores responden en forma directa a estímulos lesivos o bien de forma indirecta a algunas sustancias liberadas por el tejido lesionado, como pueden ser la histamina o la bradicinina, la disminución de pH y el aumento de la concentración de algunos iones ⁽¹⁰⁾.

Las fibras aferentes sensitivas de primer orden se clasifican según su diámetro, estructura y velocidad de conducción ⁽¹¹⁾:

* **Fibras A-Delta (A δ)**: mielínicas, su diámetro varía entre 2.0-6.0 μ y tiene una velocidad de conducción de 12-30m/s. Son fibras nerviosas de conducción rápida,

transmiten información nociceptiva de marcada intensidad y corta latencia. Existen dos tipos de fibras A-Delta:

- * Tipo I: responden a estímulos mecánicos de gran intensidad, y pobremente a estímulos térmicos.
- * Tipo II: responde preferentemente a estímulos térmicos (altas temperaturas entre 45-53°C, y bajas temperaturas -15°C).

* **Fibras C**: amielínicas, cuyo diámetro fluctúa entre 0.4-1.2µ y tiene una velocidad de conducción de 0.5-2.0m/s. Son fibras nerviosas de conducción lenta, polimodales. Responden a estímulos mecánicos, térmicos y a algunas sustancias químicas como iones potasio, acetilcolina, enzimas proteolíticas, serotonina, prostaglandinas, sustancia P e histamina.

***Fibras A-Beta (Aβ)**: las cuales no propagan los estímulos nociceptivos en condiciones normales, sino que participan en los mecanismos de supresión segmentaria del dolor ⁽¹¹⁾.



Figura 2. Características de los tipos de fibras aferentes primarias

Las fibras aferentes primarias hacen sinapsis con la neurona de segundo orden, las cuales se distribuyen a nivel medular según una organización laminar (Láminas de Rexed). Existen 10 láminas, que determinan la conformación de 4 zonas medulares características: cuerno dorsal, zona Intermedia, cuerno ventral y sustancia gris periependimaria. Las fibras A δ y C se distribuyen en las láminas I (o zona marginal), II (sustancia gelatinosa), V y VI (núcleo dorsal o de Clark). La lámina II está formada casi exclusivamente por interneuronas (excitatorias e inhibitorias) las cuales regulan la intensidad de los estímulos, tanto nociceptivos como no nociceptivos. En efecto, esto constituye el primer lugar de integración y control de la información nociceptiva proveniente de la periferia ⁽¹¹⁾. Este control se realiza a través de la liberación de sustancias químicas (neuromediadores). Actualmente se sabe que existen más de 20 sustancias que podrían ser liberadas en el asta posterior. Estas sustancias se clasifican en aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato) y péptidos (sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina), además del ATP. Estos neuromediadores actúan en receptores postsinápticos, que al activarse depolarizan la segunda neurona aferente (neurona de segundo orden) para transmitir el estímulo nociceptivo hacia los núcleos del tálamo y posteriormente a la corteza cerebral ^(9,13).

Desde la médula espinal se organizan tres haces contralaterales que ascienden hacia estructuras del tallo cerebral y tálamo ⁽¹⁾:

* **El haz paleoespinal** asciende en forma bilateral a núcleos inespecíficos del tálamo y se proyecta a la corteza frontal, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor.

* **El haz espinoreticulotalámico**, por otro lado, está formado por fibras que se comunican con la formación reticular en diferentes partes: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Posteriormente hace sinapsis de forma bilateral con el tálamo en núcleos inespecíficos. Este haz es el que aporta el componente emocional y afectivo del dolor.

* **El haz neoespinal** hace sinapsis con núcleos específicos del tálamo (ventral posterior y ventral posterolateral); luego se comunica con la corteza

parietal (corteza somestésica), en las áreas I y II de Brodman, lo que determina la ubicación topográfica del dolor.

La tercera neurona de esta vía es la neurona tálamo cortical, la cual se encarga de llevar la información antes procesada a la corteza cerebral.

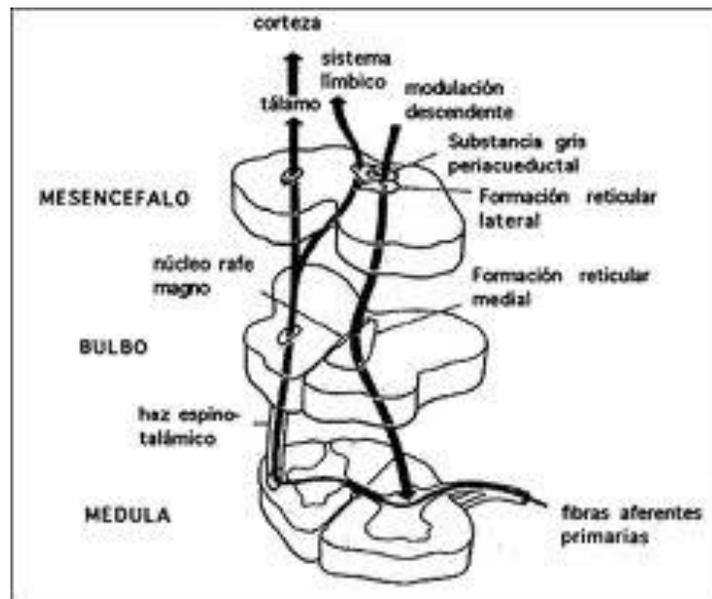


Figura 3. Representación esquemática de las vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor.

5. NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR OROFACIAL

La información sensorial de la región orofacial se transmite desde la periferia hacia el sistema nervioso central casi en su totalidad por el nervio trigémino; sin embargo también participan el nervio facial (VII), nervio glossofaríngeo (IX), nervio vago (X) y plexo cervical (9). El nervio trigémino es un nervio mixto, con una raíz sensitiva grande y una raíz motora pequeña; su porción sensorial transmite los estímulos táctiles, nociceptivos, térmicos y propioceptivos de: cara, músculos faciales y masticatorios, articulación temporomandibular y cavidad oral. Se divide en 3 ramas: oftálmica, maxilar y mandibular.

La primera neurona de la vía trigeminal la constituye una neurona bipolar, cuyo soma se encuentra en el ganglio trigeminal, semilunar o de Gasser; esta neurona

bipolar emite dos prolongaciones, una periférica o terminación libre que recibe los estímulos nociceptivos. La otra prolongación, transcurre por la fosa craneal media, en dirección al tronco cerebral, para hacer sinapsis con la neurona de segundo orden del complejo nuclear sensorial trigeminal. Este complejo está formado por los núcleos sensitivo principal, mesencefálico y finalmente, el núcleo espinal trigeminal; este último se divide a su vez en: núcleo oral, interpolar y caudal. Los núcleos interpolar y caudal resumen la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio orofacial ⁽⁹⁾. La neurona de segundo orden parte desde el núcleo espinal, y puede ser de dos tipos: a) neurona nociceptiva específicas (neurona nociceptiva propiamente tal) o bien b) neurona de amplio rango dinámico (WDR); esta última recibe además aferencias táctiles.

El 90% de los axones de la neurona de segundo orden decusan en la línea media, mientras que el 10% lo hace de forma ipsilateral, llegando a los núcleos del tálamo ventral posteromedial (VPM). Desde aquí se origina la neurona de tercer orden, la cual se proyecta a la corteza somatosentitiva, sistema límbico, sistema autónomo, etc; el resultado de este proceso, es la integración de los aspectos sensoriales, cognitivos y afectivos de la experiencia dolorosa ^(1,9).

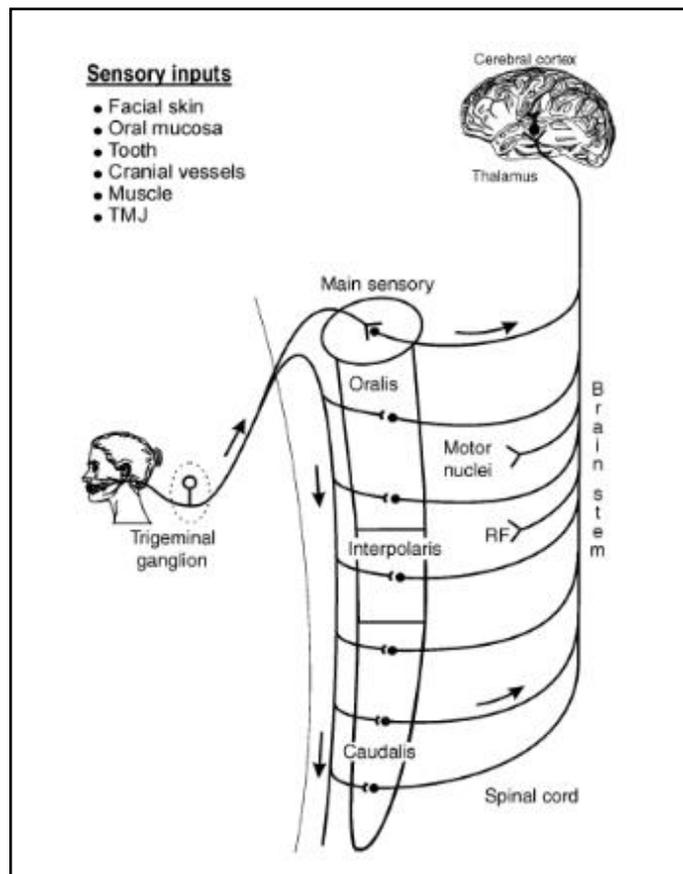


Figura 4: Vía somatosensorial principal de la región orofacial

6. INFLAMACIÓN

Todas las células tienen la capacidad de reaccionar ante un estímulo agresivo con manifestaciones de adaptación y de reparación, pero sólo los componentes del tejido conectivo y los elementos de la microcirculación tienen la propiedad de actuar organizadamente en una respuesta que constituye la reacción inflamatoria. La respuesta inflamatoria como proceso es la mejor defensa del huésped ⁽¹⁴⁾, pero en exceso provoca una reacción dañina en el organismo, a pesar de los mecanismos naturales que la controlan.

La inflamación participa en la patogenia de muchas enfermedades. No constituye una enfermedad, sino una reacción generalmente benéfica que predispone a la reparación del daño. Sin embargo, al ser un proceso que se desarrolla con importantes alteraciones locales y sistémicas, lleva implícito el riesgo de transformarse en un fenómeno pernicioso para el organismo. En algunas

enfermedades gran parte del daño de los tejidos resulta justamente de la respuesta inflamatoria (14).

Si bien la reacción inflamatoria parece tener la propiedad de mantener estrictamente focalizadas, las manifestaciones del daño recibido y de las reacciones evocadas, los pacientes con procesos inflamatorios muestran varias manifestaciones sistémicas de este cuadro las más evidentes son la fiebre y la leucocitosis. Otro efecto es el aumento de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos, atribuible a una alteración en la composición de las proteínas del plasma.

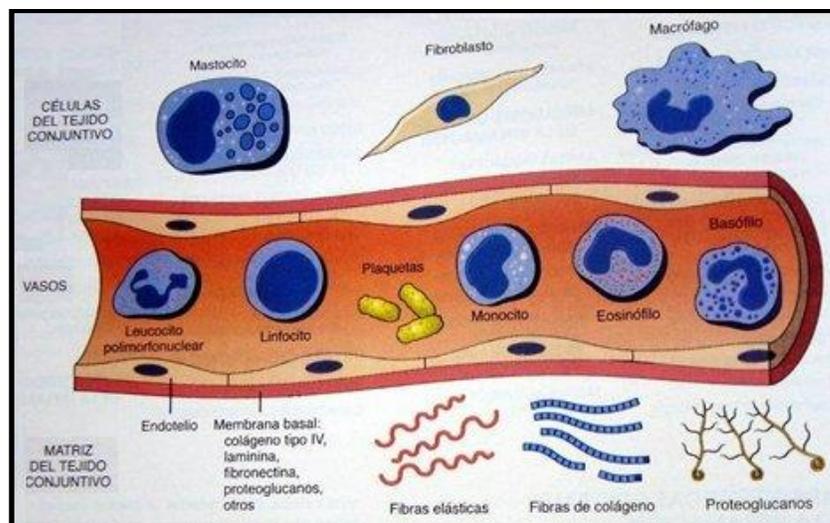


Figura 5: Elementos que participan en la inflamación.

MEDIADORES QUÍMICOS DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACIÓN

Como ya dijimos uno de los principales causantes del dolor es la inflamación, por lo tanto los elementos celulares que participan en el efecto nociceptivo y en la inflamación se repiten.

Cuando se produce una lesión tisular por cualquiera de los mecanismos ya nombrados, los tejidos dañados liberan múltiples sustancias mediadoras. Estas se originan a partir de componentes normales del plasma, y son liberadas por células que las contienen preformadas en su citoplasma, durante el desarrollo del proceso doloroso o inflamatorio. Entre ellas destacan: histamina, eicosanoides, bradicinina, interleukina-1, FNT, interferones, protones, serotonina, adenosina, sustancia P,

péptido relacionado con el gen de la calcitonina, óxido nítrico, entre los principales (14).

7. FÁRMACOS UTILIZADOS EN ANALGESIA

En la actualidad, existe un número importante de sustancias capaces de producir analgesia, inhibiendo de algún modo la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel experimental en animales, como a nivel clínico en el hombre. Sin ir más lejos, el presente estudio indaga acerca de la interacción de dos fármacos en la inhibición de un estímulo nociceptivo particular. A este respecto, es que se pueden mencionar los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), antagonistas de NMDA, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, agonistas α -adrenérgicos, colinérgicos y opiodes (15).

Sin lugar a dudas, de todas las clases de fármacos antes mencionados, los inhibidores de la COX, mejor conocidos como analgésicos no esteroideos (AINEs) son los más ampliamente difundidos, estudiados y usados por el personal de salud, ya sea en cuadros agudos como crónicos. No obstante, independientemente de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que exigen buen criterio al administrarlos terapéuticamente. Dentro de ellas, la irritación gástrica y la patología renal son las de mayor importancia (16).

La categoría de los AINEs es un grupo heterogéneo de compuestos, con estructuras químicas diferentes. A pesar de esta diversidad estructural, estas drogas comparten propiedades farmacológicas. De ellas, las de mayor relevancia clínica son sus capacidades analgésica y antiinflamatoria.

Los seres humanos han usado los AINEs en varias formas por más de 3500 años (17). En la actualidad, cientos de formulaciones de AINEs están disponibles en el mercado y son consumidas de forma habitual en la mayoría de los países. Sin embargo, a pesar de la larga historia y el gran volumen de uso, aún el entendimiento de cómo estos analgésicos logran sus efectos es incompleto.

El primer progreso real en el entendimiento de los mecanismos de acción de los AINEs ocurrió hace más de 30 años, cuando se reveló que todas estas drogas químicamente diversas reducían la formación de prostaglandinas (18). Los

AINEs producen su actividad antinociceptiva primariamente por inhibición de la COX, la cual convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas.

8. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Como ya se ha dicho, los AINEs constituyen un grupo farmacológico muy heterogéneo que tienen en común su mecanismo de acción, caracterizado por inhibir la síntesis de eicosanoides, los cuales ejercen un importante papel tanto en la sensibilización de los nociceptores, como en la mediación de los procesos inflamatorios, fiebre e interferencia de la agregación plaquetaria y algunos de ellos, con propiedades uricosúricas. Por esta razón son usados terapéuticamente como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios.

También poseen efectos quimiopreventivos sobre el cáncer colorectal ⁽¹⁹⁾. Del mismo modo, poseen reacciones adversas en común dado que tienen mecanismos de acción similares.

GRUPO FARMACOLOGICO	FARMACO PROTOTIPO
<p>Ácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salicílico • Enólicos <p>- Pirazolonas - Pirazolidindionas - Oxicams</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acético <p>- Indolacético - Pirrolacético - Fenilacético - Pironoindolacético</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propiónico • Antrafínico • Nicotínico 	<p>Acido Acetilsalicílico</p> <p>Metamizol Fenilbutazona Piroxicam y Meloxicam</p> <p>Indometacina Ketorolaco Diclofenaco Etodolaco</p> <p>Naproxeno Acido Mefenámico Clonixina</p>
<p>No ácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfoanilidas • Alcalonas • Paraminofenoles 	<p>Nimesulida Nabumetona Paracetamol</p>

Figura 6: Principales AINEs y fármacos prototipos ⁽⁴⁷⁾

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Propiedades Diferenciales

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que los definen (analgésica, antiinflamatoria y antipirética), su eficacia relativa puede ser diferente. Lo mismo pasa con su toxicidad, que puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica. De ahí que su uso clínico preferente, dependa de su eficacia analgésica y/o antiinflamatoria, así como de su vía de administración, pero también de sus efectos adversos ⁽²⁰⁾.

Mecanismo General de Acción

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINEs se pueden explicar por su efecto inhibitorio de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico, en endoperóxidos y luego en prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas pertenecen a un grupo de compuestos conocidos como eicosanoides, los cuales participan en el proceso de la inflamación, dolor y fiebre; cuando las membranas celulares son dañadas, el ácido araquidónico es liberado al citoplasma donde sirve como sustrato para las lipooxigenasas, ciclooxigenasas y otras enzimas ⁽²²⁾.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica, aunque dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Las prostaglandinas son potentes mediadores hiperalgésicos que modulan múltiples sitios a lo largo de las vías nociceptivas y mejoran tanto la transducción (efecto de sensibilización periférica) como la transmisión (efecto de sensibilización central) de la información nociceptiva. La inhibición de la formación de prostaglandinas en sitios centrales y periféricos por los AINEs, por tanto conduce a la normalización del umbral del dolor asociado con la inflamación. La contribución de los mecanismos centrales y periféricos en la acción antinociceptiva de los AINEs depende de varios factores incluyendo la localización de los puntos de

acción de los fármacos, el sitio de liberación del fármaco, la absorción y distribución al sitio de acción ⁽²³⁾.

Los AINEs inhiben las COXs, y actualmente se ha demostrado la existencia de tres isoformas de estas enzimas: COX-1, COX-2 y COX-3.

La COX-1 es una isoforma constitutiva, producto de un gen que transcribe en forma estable y continua. Ésta es producida por muchos tejidos y participa en el mantenimiento de funciones fisiológicas como protección de mucosa gastrointestinal, mantenimiento del flujo sanguíneo renal, hemostasia, entre otras ⁽²²⁾. La inhibición de la COX-1 gástrica constitutivamente expresada, resulta en el mayor efecto colateral indeseado visto en los pacientes ⁽²⁴⁾.

La COX-2 es el producto de un gen con un elevado nivel de regulación, y cataliza la producción local de prostaglandinas en situaciones fisiológicas y patológicas. Aunque en condiciones basales su expresión está restringida, se pueden detectar niveles elevados en SNC y corteza renal. Además, la expresión de COX-2 es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y crecimiento celular, desempeñando un rol esencial en la inflamación, dolor, fiebre y proliferación celular normal y patológica ⁽²⁰⁾. Vasodilatación, cambios en la permeabilidad capilar, potenciación de otros mediadores químicos de la inflamación, quimiotaxis e hiperalgesia son todos aspectos de la inflamación que son iniciados y perpetuados por la presencia de prostaglandinas relacionadas con COX-2 ⁽²⁵⁾.

La COX-3 es codificada por el mismo gen de la COX-1, pero la diferencia radica en que un intrón de su mRNA es retenido. En el ser humano, la COX-3 es abundante en la corteza cerebral y tejido cardíaco ⁽²⁶⁾. En investigaciones realizadas con animales menores, se comprobó que la COX-3 es inhibida selectivamente por acetaminofeno (paracetamol) y dipirona (metamizol), y es potencialmente inhibida por otros AINEs ⁽²⁷⁾. Se ha sugerido que esta tercera forma de COX aparecería 48 horas después de iniciado el proceso inflamatorio y participaría en la producción de prostaglandinas involucradas en la resolución de la inflamación ⁽²⁸⁾.

La mayoría de los AINEs actualmente disponibles inhiben, a concentraciones terapéuticas, en forma no-selectiva las isoformas COX-1 y COX-

2, como en el caso del ketorolaco. Basados en la naturaleza y acciones fisiológicas de las enzimas COX-1 y COX-2, los AINEs que bloquean preferentemente la COX-2 pueden ser clínicamente superiores a esos con menor selectividad por esta enzima, como es el caso del meloxicam. Los antiinflamatorios no esteroidales que inhiben la COX-2 pueden ser terapéuticamente mejores, porque ellos inhiben la formación de prostaglandinas catalizadas por COX-2, que son responsables de los signos clínicos asociados con la inflamación, y porque ellos no tienen mucho efecto sobre las prostaglandinas catalizadas por COX-1, las cuales tienen muchas propiedades homeostáticas.

Las propiedades terapéuticas analgésica y antiinflamatoria y las reacciones adversas se relacionan con la cantidad de producción de prostaglandinas que es impedida. El ácido araquidónico que no es metabolizado por las enzimas COXs puede entrar en la vía metabólica de la lipooxigenasa. De este modo, el uso de inhibidores de COX puede resultar en sobre representación de los efectos proinflamatorios de los leucotrienos. Esta posibilidad es de particular importancia, ya que los productos finales de la vía de la lipooxigenasa, es decir los leucotrienos, pueden jugar un rol integral en la inflamación y pueden contribuir con algunos de los efectos adversos asociados con los AINEs (22).

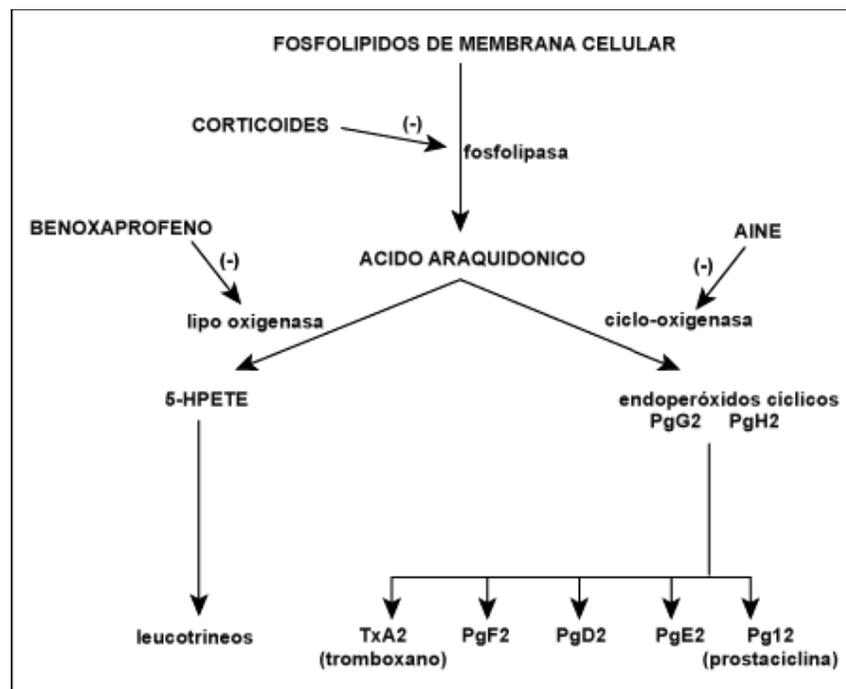


Figura 7: Inhibición de la síntesis de prostaglandinas por parte de los AINEs.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción Analgésica

La actividad analgésica de las AINEs es de intensidad leve a moderada, alcanzándose un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a estos presentan la ventaja de no alterar la percepción.

Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas. Los AINEs están indicados especialmente en ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de las prostaglandinas.

A nivel periférico, los AINEs actúan inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas producidas por ambas isoformas de la COX, en respuesta a una agresión o lesión tisular. Por otra parte, a nivel de la médula espinal, las dos isoformas de COX son expresadas constitutivamente, con la COX-2 como forma predominante. En aquellas situaciones que originan sensibilización espinal como consecuencia de una estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas, el efecto analgésico o antihiperalgésico parece depender de la inhibición preferente de esta forma constitutiva de la COX-2 (20).

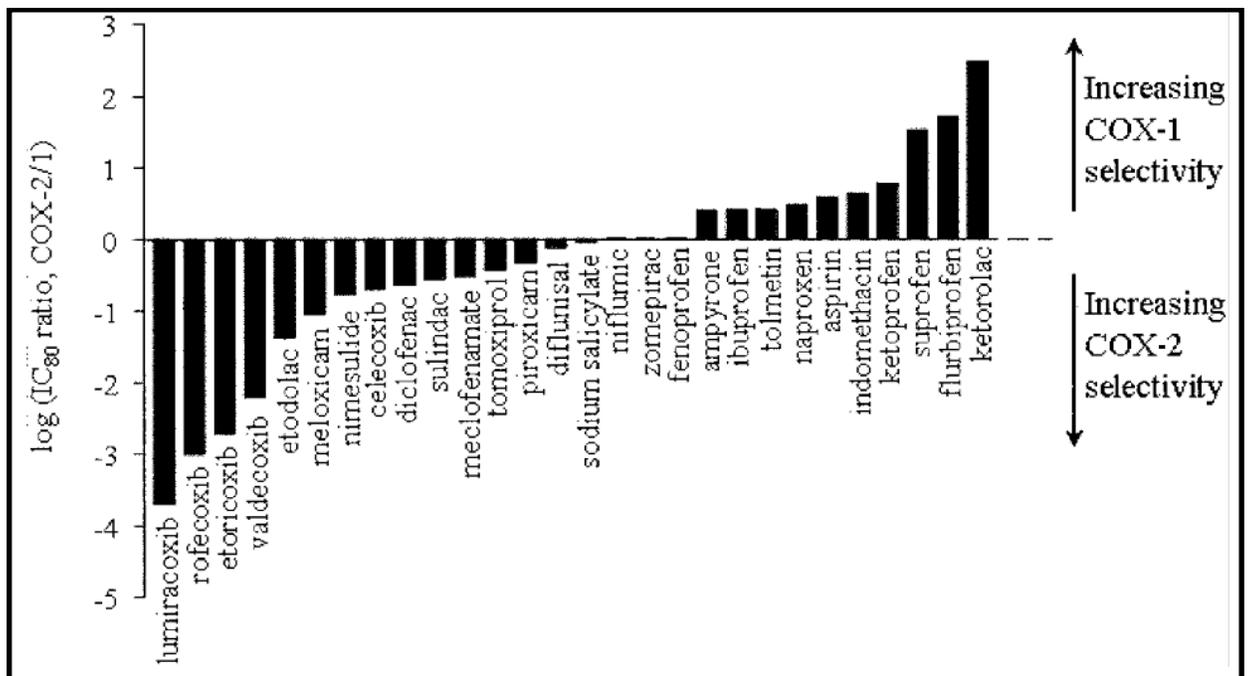


Figura 8: Selectividad de los AINEs por enzimas ciclooxigenasas.

Acción Antipirética

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina, conductual compleja y coordinada, que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, etc. Tiene una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4° C ⁽²⁰⁾. Esta acción antitérmica de los AINEs se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentraciones centrales de prostaglandina E₂, la cual actúa como mediador de la reacción febril inducida por los pirógenos endógenos, mediante la inhibición directa de la actividad de la COX-3.

En clínica, el acetaminofeno (paracetamol) es el AINE más popular en el mundo utilizado como antipirético ⁽²⁶⁾, con claras acciones inhibitorias sobre la COX-3.

Acción Antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos (por ejemplo, infecciones, lesiones de diversa índole, procesos isquémicos), aunque en ocasiones, su exageración y persistencia no parece que sirva a tal propósito.

La capacidad de los AINEs para reducir la inflamación es variable; en general son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas. Al inhibir la síntesis de PGs y tromboxanos, los AINEs reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica ⁽²⁰⁾.

Acción Antiagregante Plaquetaria

Es una función que no comparten todos los AINEs, aunque sea consecuencia de su efecto inhibitorio de la COX-1. Esta acción, que es utilizada terapéuticamente en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos

coronarios y cerebrales, puede asimismo facilitar la aparición de hemorragias ⁽²⁰⁾. El fármaco más importante que presenta esta acción es la aspirina a bajas dosis.

Acción Uricosúrica

Es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Es un proceso apreciable sólo con algunos AINEs y a dosis elevadas. ⁽²⁰⁾.

REACCIONES ADVERSAS

Los AINEs, como ya ha sido mencionado, a pesar de sus estructuras diferentes poseen las mismas propiedades terapéuticas ⁽¹⁹⁾, pero también comparten sus efectos adversos en la mayoría de los casos. Los podemos clasificar en los siguientes:

Gastrointestinales

Los efectos adversos más serios asociados al uso de los AINEs son los que ocurren en el tracto digestivo. Perforación, ulceración y sangrado gastrointestinal (GI) han sido asociados con la depresión de las PGE₂, que median los mecanismos protectivos de la mucosa (secreción de bicarbonato y mucus, epitelización y mantenimiento del flujo sanguíneo de la mucosa) ⁽²²⁾. A causa de que el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal es el resultado de la actividad de la COX-1, es lógico pensar que los AINEs selectivos para la COX-2 estén asociados con muy pocas complicaciones GI. Las reacciones indeseables más frecuentes son: pirosis, gastritis, diarrea y estreñimiento.

Renales

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden causar nefropatía, especialmente con el uso crónico. El mantenimiento del flujo sanguíneo renal al enfrentar un tono arterial aumentado se acompaña de efectos vasodilatadores de las prostaglandinas ⁽³⁰⁾.

Los AINEs pueden disminuir el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, junto con producir retención de sodio potasio y agua (produciendo

edema, insuficiencia cardiaca, HTA y disminuyendo la acción de fármacos antihipertensivos). La complicación más importante es la insuficiencia renal.

Hematológicas

Aunque su frecuencia en conjunto es baja, el amplio uso de los AINEs y la gravedad de alguna de ellas obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están en relación con las propiedades ya descritas, como un efecto en exceso de la actividad antiagregante plaquetaria ⁽²⁰⁾. Una dosis o administración inapropiada de aspirina puede resultar en un efecto antitrombótico exagerado.

Hipersensibilidad

Con una frecuencia de alrededor de 1 a 2% de los pacientes bajo tratamiento con AINEs, se caracteriza como rinitis alérgica, asma bronquial, trastornos dérmicos etc. Pueden ser de carácter alérgico, de mecanismo inmunológico con anticuerpos, o pseudoalérgico, que son más frecuentes y relacionado con la inhibición de la síntesis de PGs y un desvío hacia la síntesis de los leucotrienos y en conexión con una sensibilidad individual especial ⁽²⁰⁾.

KETOROLACO

Es un AINE perteneciente al grupo pirrolacético, derivado cíclico de la familia del ácido acético. Predomina el efecto analgésico, con moderada eficacia anti-inflamatoria, antipirética, e inhibe la agregación plaquetaria.

Se administra como sal de trometamina, la que aumenta la solubilidad en agua, lo cual permite la formulación de un producto parenteral.

Es una alternativa segura comparada con algunos analgésicos opiodes, ya que no genera tolerancia, efectos de abstinencia, ni depresión respiratoria. En estudios clínicos, se ha demostrado que 10 a 30 mg de ketorolaco intramuscular es equivalente a 6 a 12 mg de morfina, a pesar de que la rapidez del ketorolaco es menor a la morfina, su efectividad analgésica es similar y la duración del efecto es mayor.

Su eficacia analgésica aumenta al incrementar la dosis, sin embargo, sobre los 60 mg intramuscular o sobre los 100 mg vía oral, no mejora el efecto, ya sea

en cuanto su acción analgésica, además de siempre recibir el paciente la menor dosis efectiva posible con el fin de evitar riesgos de toxicidad.

El mecanismo de acción del ketorolaco corresponde a la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2, presentando principalmente acción selectiva sobre COX-1. Su acción sobre COX-2 permite su efecto analgésico y anti-inflamatorio, sin embargo, su acción sobre COX-1 genera reacciones adversas. Es posible que otros de sus mecanismos de acción sean la liberación de opiáceos endógenos y la síntesis del ácido nítrico. Además de su actividad inhibitoria en la síntesis de las prostaglandinas, existen diversas evidencias que demuestran una acción del medicamento en el sistema nervioso central, lo que explicaría el marcado efecto analgésico del ketorolaco, especialmente cuando se administra por la vía parenteral.

Su absorción por vía oral es rápida y completa, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 30 minutos, con biodisponibilidad de un 100%. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Atraviesa con dificultad la barrera placentaria y se encuentra en pequeñas concentraciones en la leche materna, siendo considerado seguro su uso en la lactancia.

Tiene excreción principalmente renal (90% a través de la orina) y un 6% por medio de las heces. La vida media de eliminación es de 4-6 horas y está prolongada en ancianos e insuficiencias renales.

Su uso prolongado puede dar origen a reacciones adversas tales como: formación de úlcera gástrica, inhibición plaquetaria, posible enlentecimiento en el proceso de cicatrización y daño renal agudo, los cuales revierten al discontinuar el uso del fármaco.

Finalmente, cabe destacar, que su uso se limita a 4-5 días, especialmente en períodos post operatorios, debido a severos efectos adversos reportados, especialmente, gastrointestinales, renales, cardíacos y de hipersensibilidad. Se recomienda su uso odontológico en tiempos restringidos, pues ha reportado ser un excelente analgésico en patologías dolorosas de origen odontogénico, con escasos efectos adversos (31, 32, 33, 34).

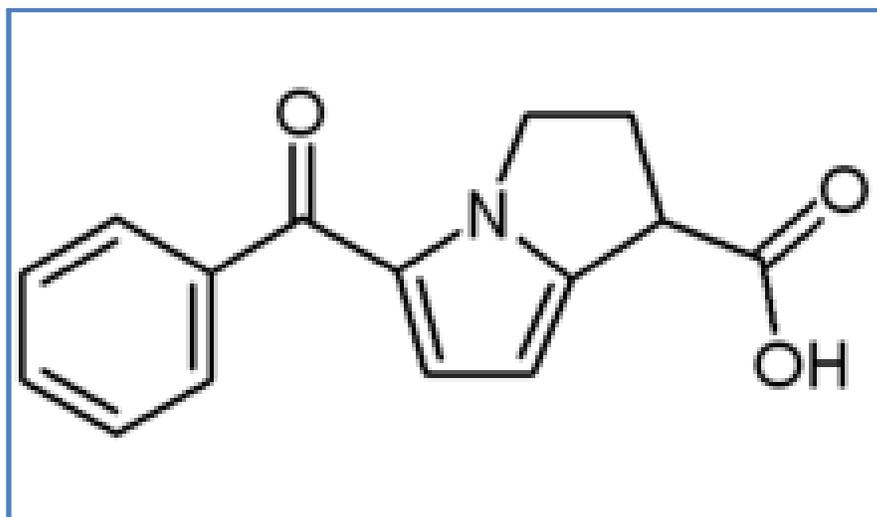


Figura 9: Estructura química de Ketorolaco

MELOXICAM

El meloxicam es un fármaco perteneciente al grupo de los AINES, que corresponde de un moderno derivado enolcarboxamídico relacionado con los oxicanos, donde se incluye el piroxicam y tenoxicam. Desarrolla una potente actividad inhibitoria selectiva sobre las COX-2 tanto in vivo como in vitro en la cascada de las prostaglandinas. Este bloqueo selectivo y específico sobre las COX-2 le otorga un doble beneficio terapéutico al lograr por un lado una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por el otro, una excelente tolerancia con mínimos efectos gastrolesivos o ulcerogénicos.

La dosis efectiva del meloxicam causa una disminución significativa de la concentración de PGE2 en cuadros inflamatorios, no así en la presencia de la PGE2 gástrica, lo que explicaría de alguna manera la preferencia del fármaco sobre las COX-2.

Tiene un efecto anti-inflamatorio similar o mejor que otros AINEs comprobado en experimento con animales y un mejor radio terapéutico. En individuos sanos, el meloxicam en una dosis de 7,5 o 15 mg causa menos daños de la mucosa gastrointestinal que otros fármacos similares, como el piroxicam en dosis de 20 mg.

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes tratados con meloxicam experimentan menos efectos adversos gastrointestinales que aquellos tratados con otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos. Esto se debe a que el

meloxicam parece no afectar la COX-1 que es la enzima que facilita la producción de prostaglandinas relacionada con los efectos colaterales gastrointestinales y renales. En estudios con animales, el meloxicam ha demostrado una potente acción anti-inflamatoria con una menor inhibición de PGE2 a nivel estomacal y renal, comparado con otros AINEs y también ha demostrado ser más potente reduciendo el edema en tejidos inflamados de rata en comparación con el piroxicam, diclofenaco o naproxeno. En dosis terapéuticas de 7,5 o 15 mg, no reduce la agregación plaquetaria y no aumenta el tiempo de sangrado, sin embargo, la formación de tromboxano desde las plaquetas fue inhibida en un 35% después de 15 mg de meloxicam, lo que demuestra la baja actividad que posee sobre las COX-1 in vivo.

Este derivado oxicano tiene una buena absorción digestiva después de su administración oral, sin verse afectada por la ingesta de alimentos. Posee una óptima biodisponibilidad alrededor del 89%, luego de una dosis única oral. Una de las características farmacocinéticas más destacada es su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación, de veinte horas, lo que permite su administración única diaria. Luego de su absorción digestiva, difunde fácilmente hacia la sangre y tejidos inflamados, posee una alta unión a proteínas plasmáticas, mayor al 99%. Posee un extenso metabolismo oxidativo hepático.

Aproximadamente el 50% de una dosis absorbida de meloxicam es excretada en la orina principalmente como metabolitos inactivos y trazas de fármaco sin cambios y la otra mitad de la dosis se detecta en las heces de igual forma que en la orina; metabolitos inactivos y fármacos inalterado. Su farmacocinética no es afectada por insuficiencia hepática o renal leve o moderada.

Como otros enólicos, el meloxicam puede producir reacciones de hipersensibilidad, y algunos efectos en el SNC, como somnolencias, cefaleas, vértigo, etc (31, 35, 36).

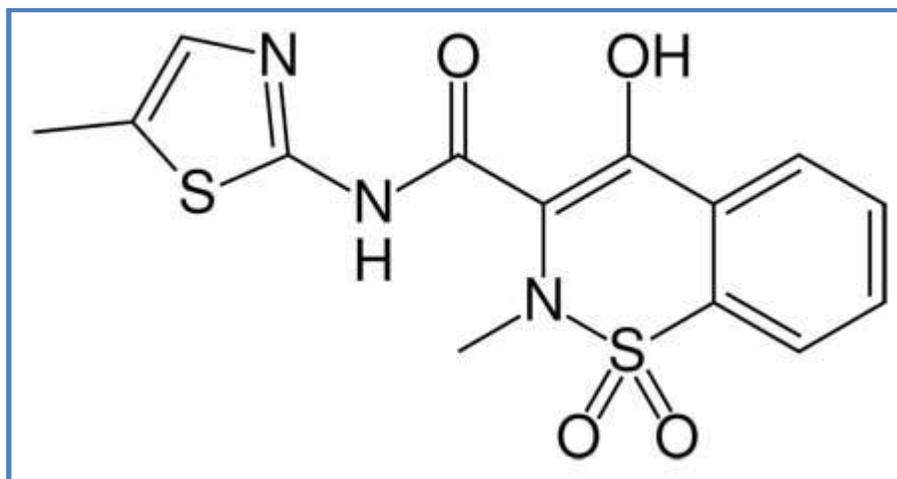


Figura 10: Estructura química de Meloxicam

9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La asociación de dos o más fármacos puede dar origen a interacciones. La interacción farmacológica es un fenómeno en el cual la acción que ejerce un fármaco sobre otro, produce cambios cualitativos o cuantitativos. En algunos casos, esta interacción ocurre de forma bidireccional entre ambos fármacos. Las interacciones pueden ocurrir a dos niveles ^(19, 47):

1.- A nivel farmacodinámico, se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, lo cual puede expresarse como interacción:

***Aditiva**, en donde el efecto de la asociación es la suma algebraica de los efectos individuales.

***Sinérgica, Supraaditiva o Superaditiva**, en la cual el efecto obtenido es significativamente mayor a la suma de los efectos individuales de las drogas. Esta interacción es de gran interés clínico, ya que permite aumentar el efecto disminuyendo tanto la dosis de los fármacos, como las reacciones adversas.

***Subaditiva o Antagónica** en donde el efecto resultante es significativamente menor que la suma de los efectos individuales.

2.- A nivel farmacocinético, en donde un fármaco produce cambios en los procesos de absorción, distribución y eliminación de otro fármaco. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas del fármaco que van a actuar sobre el órgano efector (19, 47).

Estudios recientes señalan que la coadministración de AINEs tiene un efecto benéfico en el manejo del dolor postoperatorio, ya que se potenciaría el efecto analgésico junto con la reducción de las reacciones adversas de cada fármaco involucrado (29, 37, 38). A raíz de lo anterior, en el presente estudio se evaluará la interacción analgésica de Ketorolaco y Meloxicam utilizando como método algesiométrico el test de la formalina orofacial.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal de Ketorolaco en combinación con Meloxicam produce una actividad antinociceptiva sinérgica, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Estudiar la actividad antinociceptiva de Ketorolaco, Meloxicam y de su combinación en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de Ketorolaco en el test de la formalina orofacial.
- Estudiar la analgesia producida por la administración i.p. de Meloxicam en el ensayo mencionado anteriormente.
- Estudiar el tipo de interacción analgésica al administrar la combinación de Ketorolaco con Meloxicam en el mismo test.

MATERIALES Y MÉTODO

1. ANIMALES:

Se usaron 120 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) de 28 a 30 gramos de peso y habituados al ambiente de la laboratorio al menos 2 horas antes del experimento, teniendo libre acceso a comida y agua durante ese lapso de tiempo, para evitar ansiedad y conductas de exploración durante la realización del test, de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (cada animal recibe solo una dosis de droga, las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, en relación a los fármacos, aleatoria y controladas con solución salina. Los animales se sacrificaron después del experimento mediante dislocación cervical.

Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimento, el número de animales utilizados fue el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico.



Foto 1: Ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1

2. TEST DE LA FORMALINA OROFACIAL

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando una modificación del test algiesométrico orofacial de la formalina, que permite medir el dolor originado en la estimulación del nervio trigémino, uno de los nervios de mayor inervación del territorio maxilofacial para ello se realizó una inyección subcutánea de 20µL de solución de formalina al 2%, debido a que es la concentración que permite la mayor discriminación del efecto analgésico sin alterar significativamente la actividad motora del animal. Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal ⁽⁸⁾.

Este ensayo presenta una respuesta bifásica frente a la inyección de formalina subcutánea calificada como noxa, que produce un daño en el tejido, de igual forma activa las fibras Aδ y C, así como los nociceptores trigeminales que perciben la irritación química corrosiva.

Esto induce una respuesta que la podemos dividir en 2 fases y entre ellas un periodo de latencia:

- Fase I: fase algésica aguda o temprana, los nociceptores perciben la irritación química provocada por la formalina. Comienza en el minuto 0 (inmediatamente después de realizada la inyección con formalina) y termina al minuto 5 ⁽³⁹⁾.
- Periodo de latencia: este periodo comienza al minuto 5 y termina al minuto 20 de realizada la inyección con formalina, no se contabiliza el tiempo debido a que el ratón se encuentra en un periodo de quietud ⁽⁸⁾.
- Fase II: fase inflamatoria o tardía, debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria con la consecuente sensibilización central y periférica. Comienza al minuto 20 de realizada la inyección y termina al minuto 30. Esta reacción mide el dolor crónico ⁽³⁹⁾.

Los ratones fueron colocados en un cilindro especialmente diseñado para la observación y fue cuantificado con un cronometro digital, el tiempo total (en segundos) que ellos se frotaron con las patas delanteras o la pata trasera ipsilateral, la región perinasal, durante las dos fases antes mencionadas.

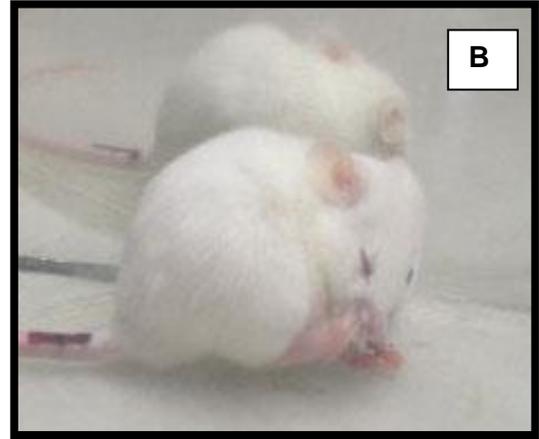
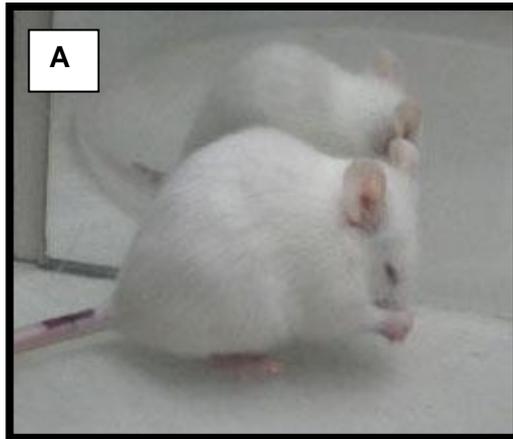


Foto 2.: Frotamiento de la zona perinasal post-inyección de formalina.

A) Con la pata delantera y B) Con la pata trasera.



Foto 3: Inyección subcutánea de formalina 2% en el labio superior del ratón.



Foto 4: Inyección Intraperitoneal (i.p) de los fármacos

3. FÁRMACOS

Los animales controles fueron inyectados vía intraperitoneal (i.p.), con una solución salina al 0.9%, 30 minutos antes del test de la formalina. Los grupos experimentales con Ketorolaco fueron inyectados en dosis de 3, 10, 30 y 60 mg/Kg; los grupos con Meloxicam fueron inyectados en dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/Kg. Cada una de las dosis fue disuelta en solución salina en un volumen constante de 10 mL/Kg para ambos fármacos empleados. El ensayo de la formalina se realizó al momento de obtenerse el efecto máximo de cada droga. Todos los fármacos utilizados fueron suministrados por el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y corresponden a: Ketorolaco y Meloxicam; así como también la solución salina y la de formalina.

4. ANÁLISIS DE LAS INTERACCIONES

La interacción entre los fármacos utilizados, tanto para la fase algésica como para la inflamatoria, se evaluó llevando a cabo el análisis isoblográfico para

las diferentes combinaciones. Para ello se construyeron curvas dosis respuesta de los fármacos administrados por vía sistémica (i.p.) con 7 animales por cada una de las 4 dosis administradas. De cada una de ellas, se obtuvo, en forma computarizada la DE50 (dosis que produce una respuesta igual a la mitad de la respuesta máxima), por análisis de regresión lineal. Las interacciones entre Ketorolaco y Meloxicam se efectuó coadministrando, en proporción 1:1, por vía i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE50, en un esquema de proporciones fijas. Para cada mezcla de drogas, la DE50 se determinó por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente con la aditividad teórica de la DE50 obtenida de la siguiente fórmula:

$$\text{DE50 aditividad teórica} = \text{DE50 droga} / (\text{P1} + \text{R} \times \text{P2}),$$

Donde **R** es la relación de potencia entre ketorolaco y meloxicam, al ser administradas por sí solas; **P1** es la proporción de ketorolaco en la mezcla; y **P2** es la proporción de meloxicam en la mezcla. Así obtenidas las DE50 experimentales, el isoblograma fue construido dentro de un sistema de coordenadas cartesianas, conectando la DE50 del Ketorolaco trazado en la abscisa con la DE50 del Meloxicam trazado en la ordenada para obtener la línea de aditividad ⁽³⁷⁾. La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el valor se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva (el efecto de la combinación de las drogas es más alto y estadísticamente diferente que el efecto teórico calculado de la combinación con las mismas proporciones); cuando la combinación de las drogas da una DE50 experimental que no es estadísticamente diferente a la DE50 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. Además se calculó el Índice de Interacción

(I.I.), que es un valor que confirma la naturaleza de la interacción sinérgica entre las drogas de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE50 \text{ experimental}/DE50 \text{ teórica}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica, si resulta igual a 1, la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados son presentados como valores promedio \pm error estándar del promedio o como los valores DE50 con un intervalo de confianza de al menos 95%. Cabe decir que para el análisis de datos se practicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con el test de Newman Keul para comparaciones múltiples, y así determinar si existían diferencias significativas entre los grupos. Posteriormente, para comparar los puntos experimental y teórico en los isobogramas, la significación estadística fue examinada por análisis de varianza seguido de pruebas de t de Student. La significancia es aceptada en un nivel de $p < 0,05$ (5%) (37).

6. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente proyecto es un estudio del tipo explicativo, con un diseño experimental de laboratorio con post-prueba únicamente y grupo de control (40).

7. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Las observaciones se realizaron en forma aleatoria, ciega simple y con un grupo control. La selección de los animales para ser asignados a sus respectivos grupos se realizó de forma aleatoria, por lo tanto, la muestra es de tipo probabilística.

El tamaño de muestra fue de 120 ratones, los cuales se dividieron en 5 grupos:

- **Grupo Ketorolaco**: los ratones fueron inyectados con Ketorolaco por vía i.p. con dosis de 3, 10, 30 y 60 mg/Kg. La administración de este fármaco fue realizada 30 minutos antes de aplicar el estímulo nociceptivo. Para cada una de las dosis se utilizó 7 animales.
- **Grupo Meloxicam**: los ratones fueron inyectados con Meloxicam por vía i.p. con dosis de 1, 3, 10, 30 mg/Kg. La administración de este fármaco fue realizada 30 minutos antes de aplicar el test algesiométrico. Para cada una de las dosis se utilizaron 7 animales.
- **Grupo Ketorolaco/Meloxicam fase algésica**: los ratones fueron inyectados por vía i.p. con una mezcla de la DE50 de cada fármaco, en una proporción de 1:1, en 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE50, en un esquema de proporciones fijas. La administración de estas proporciones fue realizada 30 minutos antes de aplicar el estímulo nociceptivo, y la medición del tiempo de rascado fue cuantificada sólo en los primeros 5 minutos del test de la formalina (primera fase). Para cada una de las dosis se utilizaron 7 animales.
- **Grupo Ketorolaco/Meloxicam fase inflamatoria**: los ratones fueron inyectados por vía i.p. con una mezcla de la DE50 de cada fármaco, en una proporción de 1:1, en 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE50, en un esquema de proporciones fijas. La administración de estas proporciones fue realizada 30 minutos antes de aplicar el estímulo nociceptivo, y la medición del tiempo de rascado fue cuantificada sólo en los últimos 10 minutos del test de la formalina (segunda fase). Para cada una de las dosis se utilizaron 7 animales.
- **Grupo control**: los ratones fueron inyectados por vía i.p. con solución salina al 0.9%. Su administración fue realizada 30 minutos antes de aplicar el test algesiométrico. Se utilizaron 8 animales.

8. VARIABLES

a) **Variable independiente:** Tipo de fármacos.

- Definición conceptual: corresponde a los fármacos administrados, cuyo mecanismo de acción es la inhibición no selectiva de la COX, el que explica sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, así como sus reacciones adversas.

- Definición operacional: esta variable se medirá a través de la administración de distintas concentraciones de los fármacos en estudio. A saber, dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/Kg vía intraperitoneal para Ketorolaco y 3, 10, 30 y 100 mg/Kg para Meloxicam.

b) **Variable dependiente:** Tipo de interacción.

- Definición conceptual: se define como la naturaleza de la asociación que se produce al administrar en forma conjunta Ketorolaco y Meloxicam en cada una de las fases (fases algésica e inflamatoria).

- Definición operacional: se obtiene a través del análisis isoblográfico, pudiendo tomar tres valores distintos: interacción aditiva, sinérgica o antagónica.

c) **Variables desconcertantes:** variación interindividual de los ratones;

Variación inter-ejecutor en las mediciones experimentales; variación de la respuesta antinociceptiva en función del tiempo; nivel de estrés de los animales; estado de ánimo de los evaluadores al realizar las mediciones; fuentes de desconcentración (ruidos, calor o frío excesivos, diálogos, etc.)

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de las mediciones, expresados como promedios se acompañan de su respectivo error estándar (ES), los cuales son presentados con mayor detalle en la tabla N° 1. Para el análisis de los datos se utilizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y posteriormente el test de Newman-Keul para comparaciones múltiples. Los isobogramas fueron analizados por medio de la prueba t de Student. En todos los casos se aceptó como significativo un $p \leq 0.05$.

GRUPO CONTROL

Los ratones pertenecientes al grupo control dieron como sumatoria de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de $89,5 \pm 3,5$ para la fase I y de $97,75 \pm 5,41$ para la fase II, con un $n=8$ ratones por cada fase.

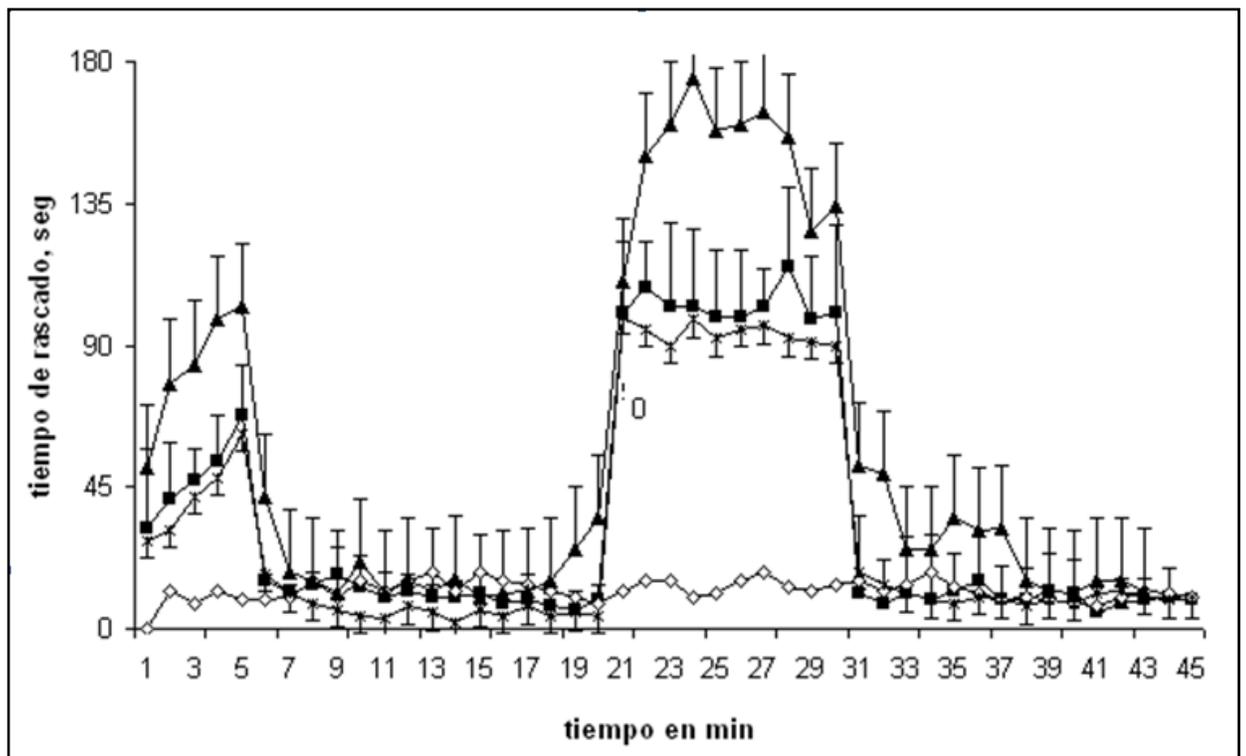


Figura 11: Curso temporal del ensayo de la formalina orofacial en ratones. Control salino (◇), formalina 1 % (*), 2 % (■), formalina 5 % (▲). Cada punto es el promedio de al menos 6 animales con su respectivo EEM.

GRUPO TRATADO CON KETOROLACO

- Para la dosis de 3 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $58,14 \pm 2,08$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $64,71 \pm 4,80$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 10 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $42,57 \pm 2,94$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $46,23 \pm 2,22$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 30 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $27,29 \pm 3,87$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $30,57 \pm 1,90$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 60 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $14,71 \pm 2,02$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $19,86 \pm 2,73$ segundos ($p < 0.05$).
- La DE50 de Ketorolaco en la primera fase fue de 8,09 mg/Kg, y la DE50 en la segunda fase, fue de 8,597 mg/Kg, como se observa en la Tabla 1.

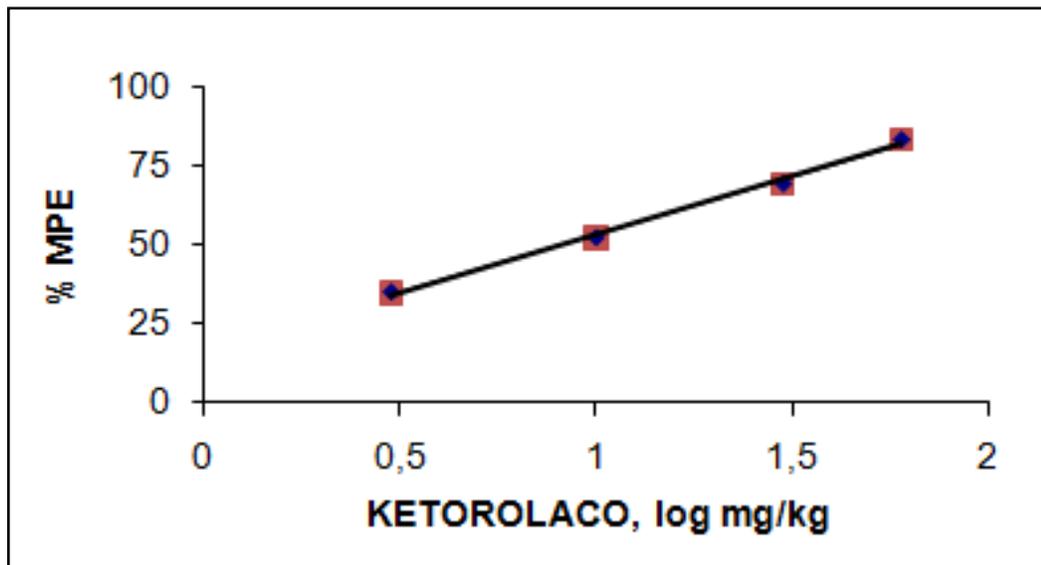


Figura 12 :Curva dosis respuesta para la administración de ketorolaco en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales.

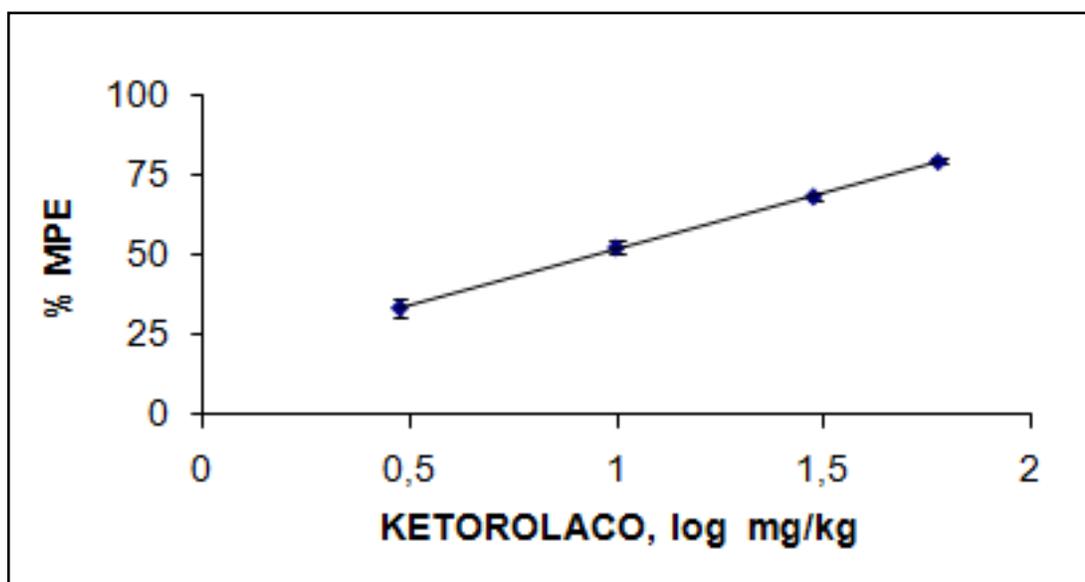


Figura 13: Curva dosis respuesta para la administración de ketorolaco en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales.

GRUPO TRATADO CON MELOXICAM

- Para la dosis de 1 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $71,71 \pm 5,87$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $73,83 \pm 11,67$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 3 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $52,29 \pm 4,46$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $57,29 \pm 3,32$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 10 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $35 \pm 2,68$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $40 \pm 3,66$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 30 mg/Kg vía i.p., el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $28,57 \pm 5,25$ segundos ($p < 0.05$) y en la segunda fase fue de $24,71 \pm 3,38$ segundos ($p < 0.05$).
- La DE50 de diclofenaco en la primera fase fue de 6,461mg/Kg, y la DE50 en la segunda fase, fue de 5,505 mg/Kg. Ver tabla 1.

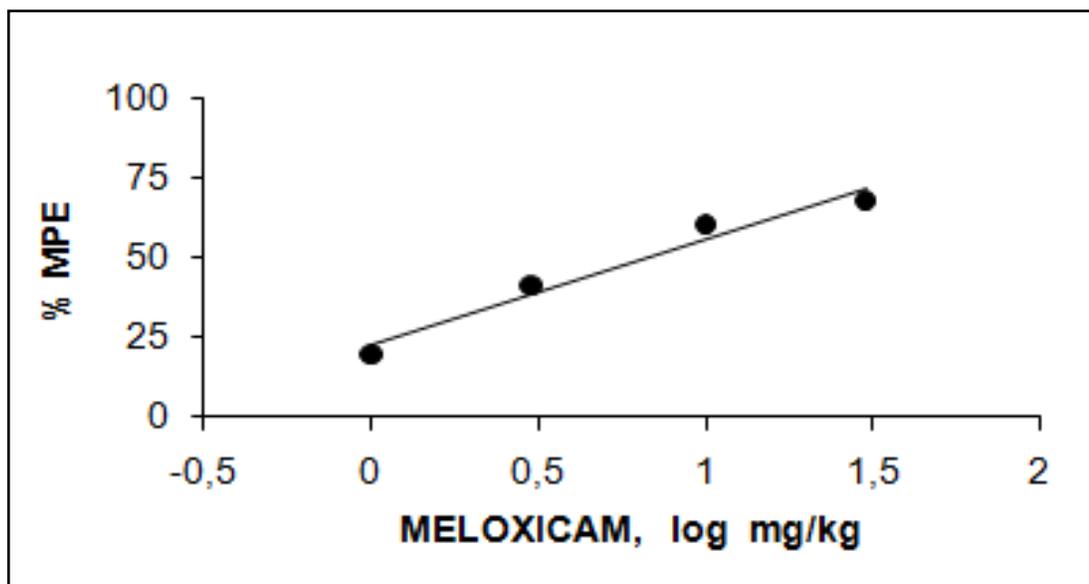


Figura 14: Curva dosis respuesta para la administración de MELOXICAM en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales

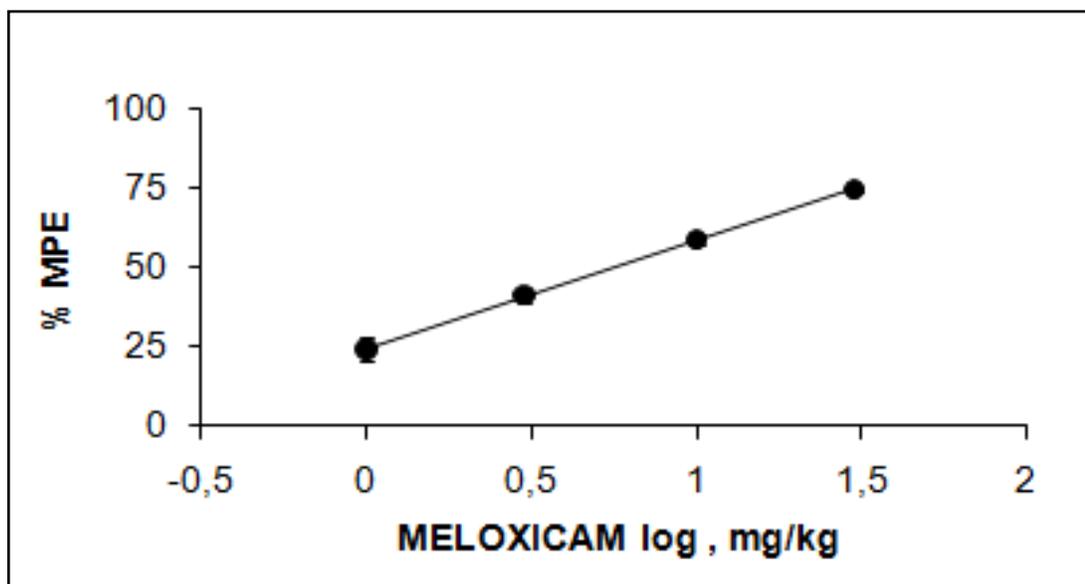


Figura 15: Curva dosis respuesta para la administración de MELOXICAM en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales

PARALELISMO DE LAS CURVAS DOSIS-RESPUESTA DE KETOROLACO Y MELOXICAM

El análisis de las curvas dosis respuestas de ketorolaco y meloxicam, en el test de la formalina orofacial demostró que ellas eran estadísticamente paralelas, como se observa en la figura 16 (fase I) y figura 17 (fase II).

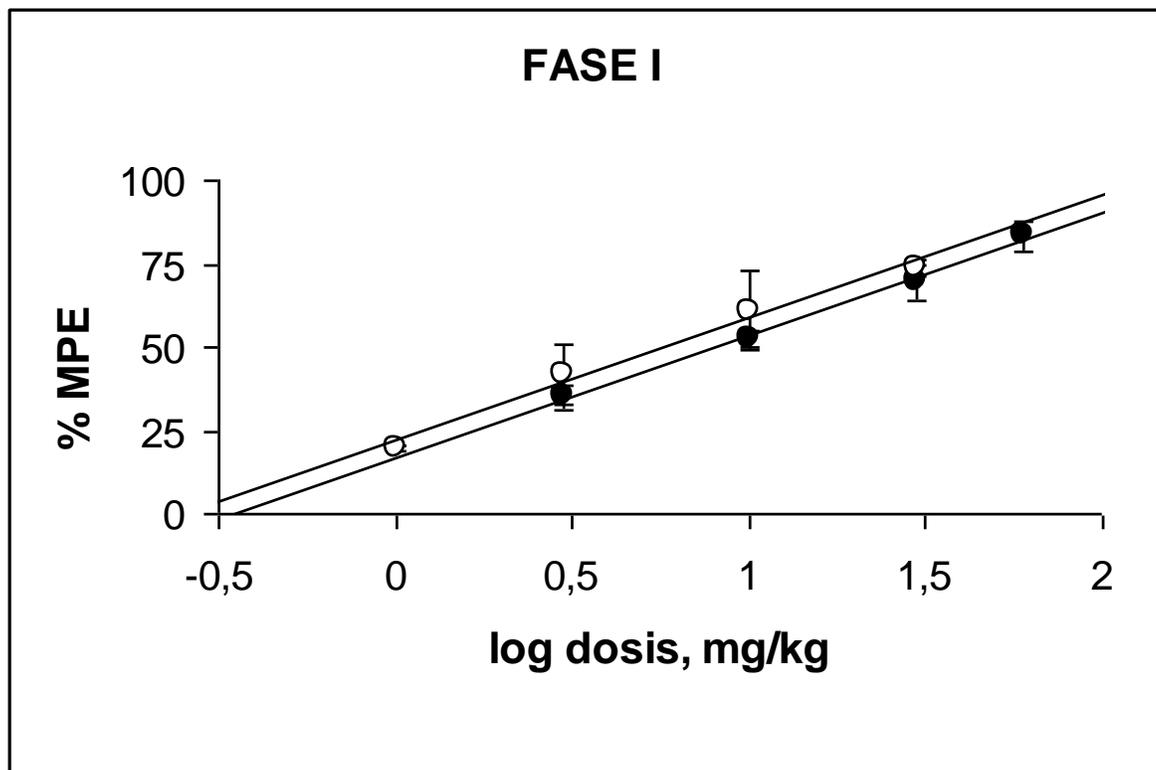


Figura 16: Paralelismo de las curvas dosis respuesta de ketorolaco (●) y meloxicam (○) en la fase I del ensayo de la formalina orofacial en ratones.

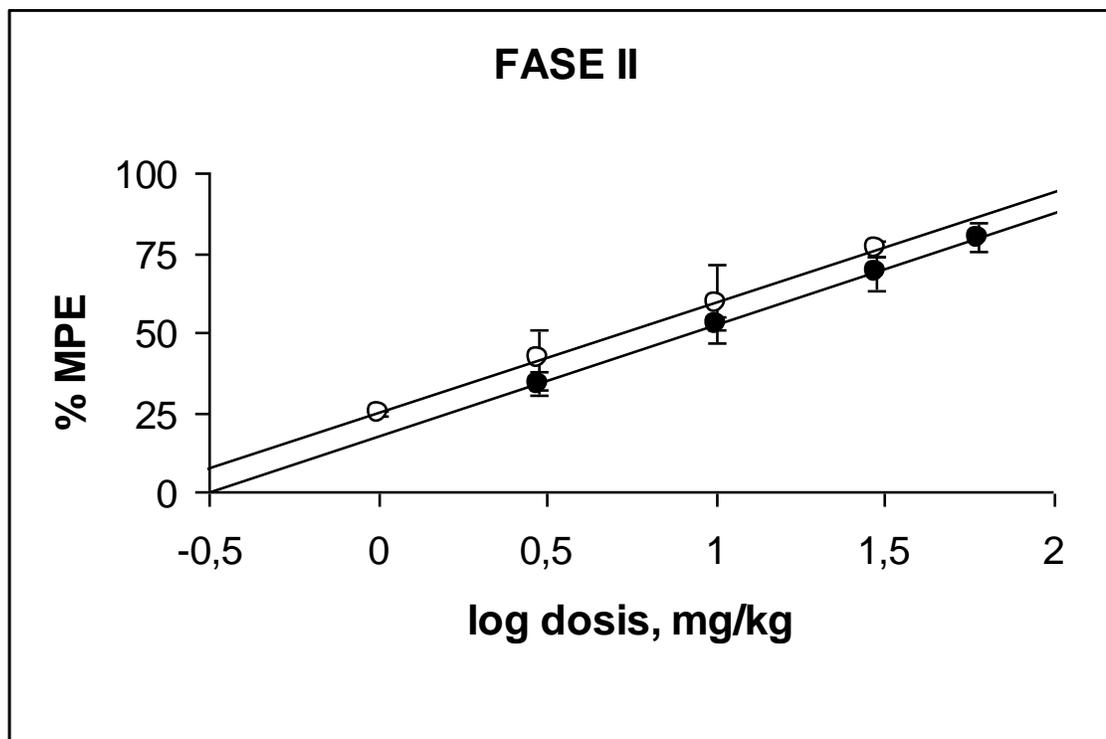


Figura 17: Paralelismo de las curvas dosis respuesta de ketorolaco (●) y meloxicam (○) en la fase II del ensayo de la formalina orofacial en ratones.

GRUPO TRATADO CON LA MEZCLA DE KETOROLACO/MELOXICAM EN FASE I

- Para la dosis de 7,2750 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{2}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $18,43 \pm 3,53$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 3,6375 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{4}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $25,29 \pm 3,55$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 1,8187 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{8}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $39,14 \pm 2,82$ segundos ($p < 0,05$).
- Para la dosis de 0,9093 mg/Kg vía i.p. que corresponde a $\frac{1}{16}$ DE50, el tiempo promedio de rascado durante la primera fase fue de $44,43 \pm 6,69$ segundos ($p < 0,05$).

- La DE50 experimental resultó ser de 1.02 ± 0.15 mg/kg para la fase I, en cambio la DE50 teórica era de 7.27 ± 0.04 mg/kg, como se muestra en la tabla 1.

Fármacos	Fase I	Fase II
Ketorolaco	$8.09 \pm 0,51$	8.60 ± 0.13
Meloxicam	6.46 ± 1.18	$5.51 \pm 0.09*$
ketorolaco/meloxicam teórico	7.27 ± 0.04	7.05 ± 0.01
ketorolaco/meloxicam experimental	$1.02 \pm 0.15*$	$0.94 \pm 0.13 *$

Tabla 1: Valores de las DE₅₀ ± EEM (mg/kg i.p.) de Ketorolaco, Meloxicam y su combinación en el ensayo de la formalina orofacial en ratones. * = P<0.05

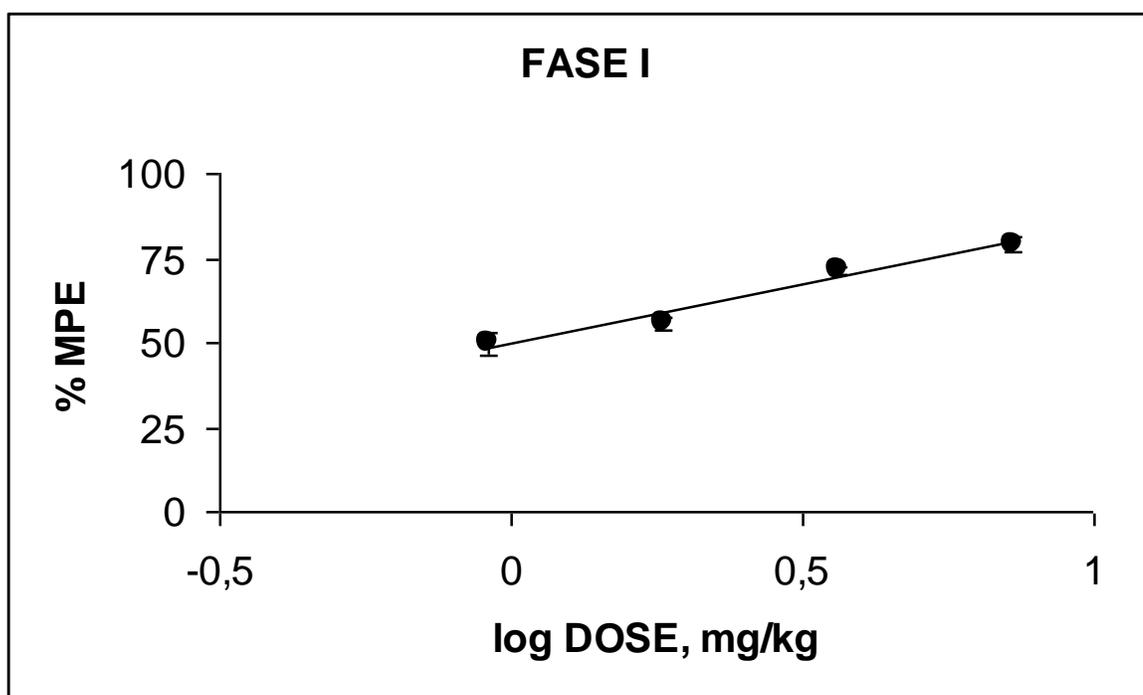


Figura 18: Curva dosis respuesta para la administración de KETOROLACO/MELOXICAM en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio ± EEM de 7 animales

GRUPO TRATADO CON LA MEZCLA DE50 DE KETOROLACO/MELOXICAM EN FASE II

- Para la dosis de 7,0475 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{2}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $7,43 \pm 2,03$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 3,5337 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{4}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $15,43 \pm 2,98$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 1,7618 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{8}$ de la mezcla DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $35,71 \pm 3,39$ segundos ($p < 0.05$).
- Para la dosis de 0,8809 mg/Kg vía i.p., que corresponde a $\frac{1}{16}$ DE50, el tiempo promedio de rascado durante la segunda fase fue de $51 \pm 7,24$ segundos ($p < 0.05$).
- La DE50 experimental resultó ser de 0.94 ± 0.13 mg/kg para la fase II, en cambio la DE50 teórica era de 7.05 ± 0.01 mg/kg. ($p < 0.05$), ver tabla 1.

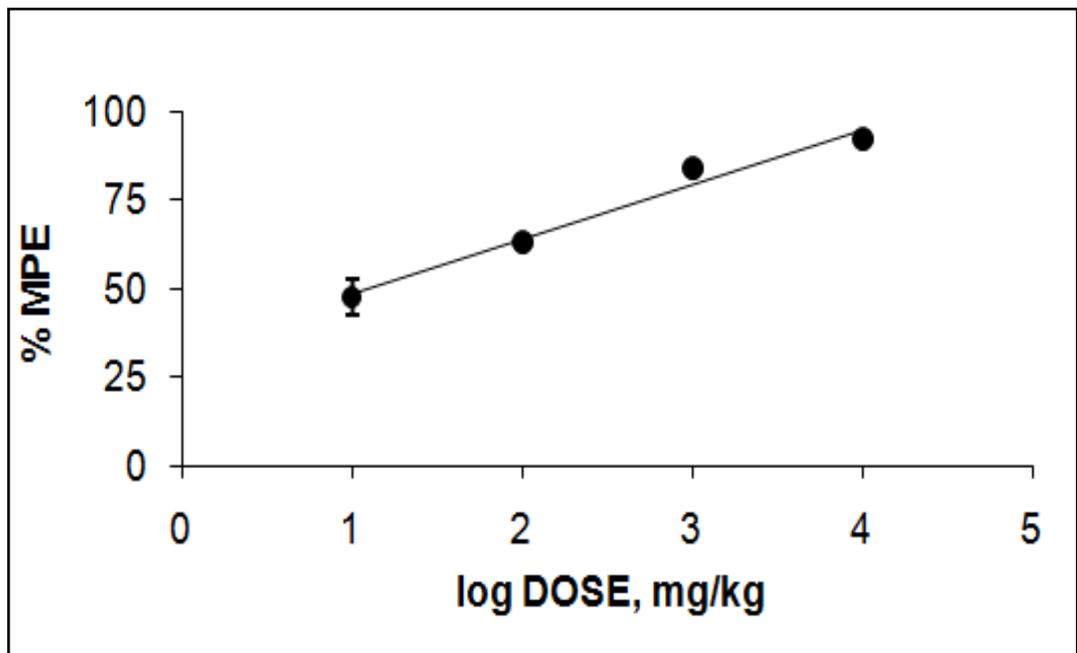


Figura 19: Curva dosis respuesta para la administración de KETOROLACO/MELOXICAM en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 7 animales

RESULTADO DEL ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO PARA KETOROLACO Y MELOXICAM EN LA FASE ALGÉSICA

Al aplicar la prueba de t de Student a la diferencia entre el valor teórico esperado como simple aditividad y el experimental se obtuvo un “t” observado de 11,385 con un $P < 0,05$. El índice de interacción resultó ser de 0.140, lo que es congruente con una interacción de tipo supra-aditiva (sinérgica).

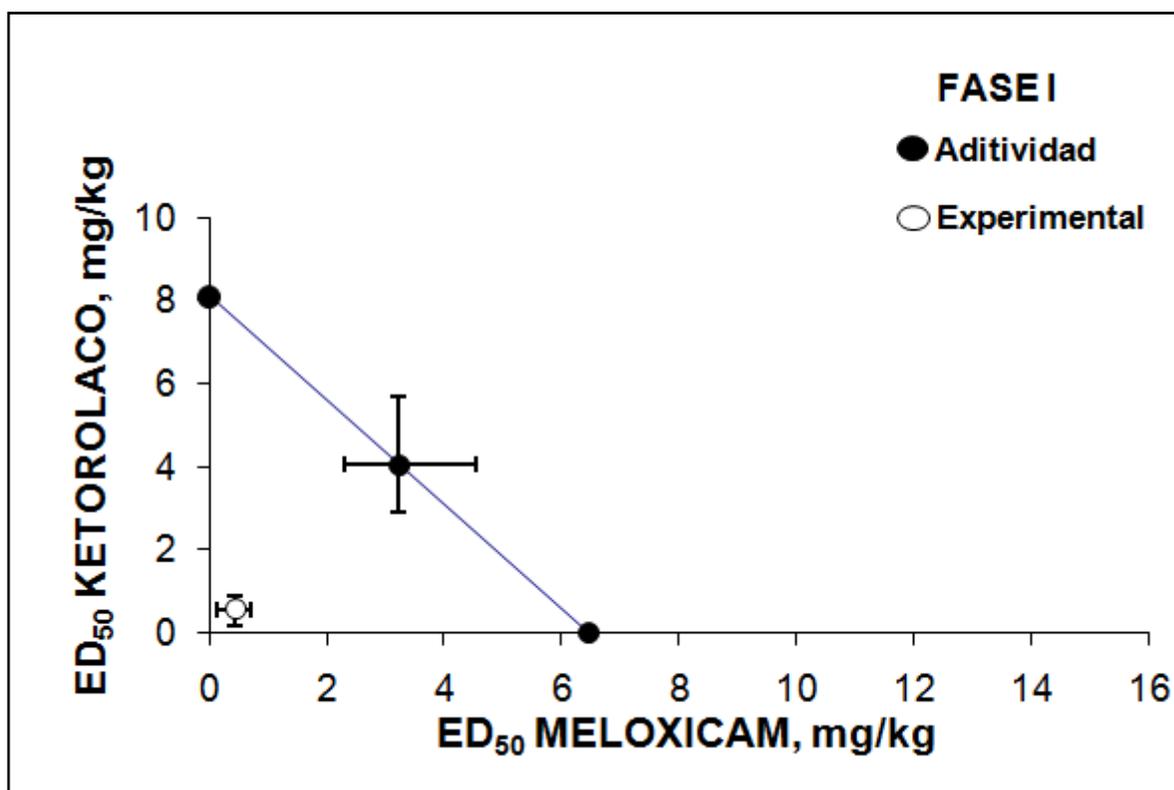


Figura 20: Isoblograma para la administración intraperitoneal de la combinación de la DE50 de Ketorolaco con Meloxicam en el test de la formalina orofacial durante la fase algésica. El círculo relleno corresponde a la DE50 teórica con un intervalo de confianza del 95 %; el círculo en blanco corresponde a la DE50 experimental con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADO DEL ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO PARA KETOROLACO Y MELOXICAM EN LA FASE ALGÉSICA

Al aplicar la prueba de t de Student a la diferencia entre el valor teórico esperado como simple aditividad y el experimental se obtuvo un “t” observado de 14,500, con un $P < 0,05$. El índice de interacción resultó ser de 0.133, lo que es congruente con una interacción de tipo supra-aditiva (sinérgica).

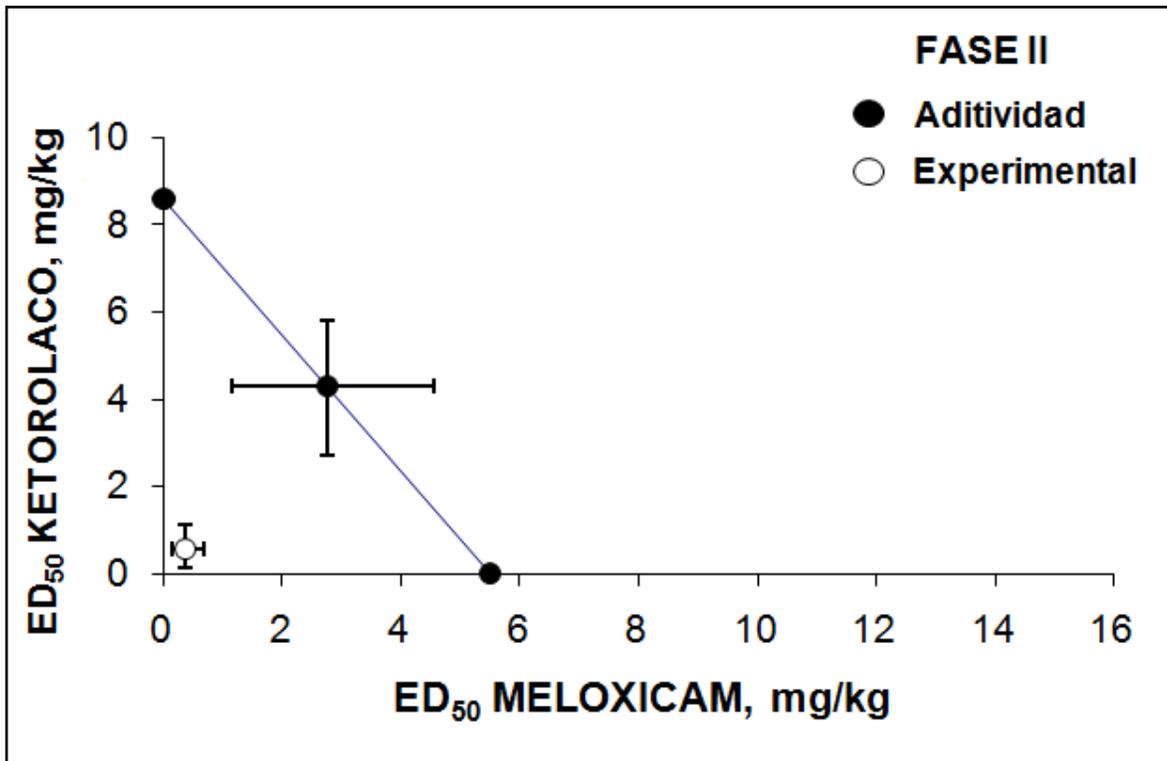


Figura 21: Isoblograma para la administración intraperitoneal de la combinación de la DE50 de Ketorolaco con Meloxicam en el test de la formalina orofacial durante la fase inflamatoria. El círculo relleno corresponde a la DE50 teórica con un intervalo de confianza del 95 %; el círculo en blanco corresponde a la DE50 experimental con un intervalo de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

Este estudio utilizó el test algiesométrico de la formalina orofacial al 2%, el cual permite cuantificar el efecto antinociceptivo de fármacos en un modelo experimental en animales, siendo uno de los más indicados para estudiar el dolor de este territorio, por cuanto la respuesta dolorosa se considera similar a la que se produce en humanos. La inyección de formalina, genera un comportamiento debido a la estimulación nerviosa de fibras A δ y C, en neuronas del asta dorsal y núcleos del trigémino, así como el rascado o frotamiento del animal es una respuesta directa a ésta, en la que se distinguen 2 fases, la algésica, debida a la estimulación directa de los nociceptores periféricos y la inflamatoria debida a la síntesis de los mediadores inflamatorios.

La potencia relativa del Meloxicam resultó ser mayor 1,3 veces en la fase I y 1,6 veces en la fase II que la del Ketorolaco. Estos hallazgos podrían ser explicados por las características del perfil farmacológico de cada uno de los fármacos usados, así pues, Ketorolaco ha sido caracterizado como inhibidor de las enzimas COXs, preferentemente de COX-1, en cambio Meloxicam, es un inhibidor selectivo de las COX-2 ⁽⁴²⁾.

El paralelismo estadístico que se obtuvo con las curvas dosis-respuesta, en ambas fases del ensayo, confirma que estos AINEs, están actuando sobre un receptor común, las ciclooxigenasas, aunque no sean idénticas, ya que una es COX-1 y la otra es COX-2 ⁽⁴¹⁾.

El sinergismo obtenido por la combinación de Ketorolaco y Meloxicam, en ambas fases, podría explicarse por una saturación de los receptores de las COX-2, puesto que ambos fármacos las inhiben, esto permitiría al Ketorolaco, actuar en las vías de conducción del estímulo doloroso, en una mayor cantidad que cuando se aplica este fármaco en monoterapia. Así como resultado final, se produciría un efecto analgésico mayor debido a una mayor cantidad de Ketorolaco disponible para su acción sobre el sistema nervioso central, estando bloqueadas las COX-2 periféricas por el Meloxicam.

Colabora con el paradigma precedente, las hipótesis de los AINEs en su acción sobre el SNC por: a) inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel espinal y cerebral, en respuesta a la estimulación periférica; b) penetración en la membrana plasmática que interferiría en señal de transducción dependiente de proteína G; c) activación de vías serotoninérgicas descendentes que participan en la inhibición de la información dolorosa; d) retroalimentación del sitio modulador redox del complejo receptor NMDA-canal iónico y e) abolición de la inducción por aminoácidos excitatorios de genes de expresión inmediata (42).

El sinergismo producido entre estos fármacos, es concordante con la teoría general de interacción de drogas, que establece que la combinación de ellas es más efectiva cuando los agentes individuales actúan, a través de mecanismos de acción analgésicos diferentes, por lo tanto, la posibilidad de que actúen de forma sinérgica es mayor. Otros posibles mecanismos pueden explicar las interacciones sinérgicas entre los fármacos analgésicos, que comprometen prácticamente todos los niveles de la función celular. Entre ellos se podrían citar: cambios en la afinidad de los fármacos; disminución de la tasa de eliminación; mayor activación de proteína G con el consecuente aumento en la actividad del otro fármaco, etc. (43, 44).

Se pueden mencionar múltiples factores, pero en la actualidad el mecanismo íntimo es desconocido. Sin duda sus beneficios terapéuticos son importantes. Estos hallazgos podrían mejorar el perfil terapéutico de este tipo de combinación, sobre todo porque con bajas dosis de los componentes, los efectos secundarios es probable que disminuyan sensiblemente, y es posible utilizar estas combinaciones especialmente para el tratamiento farmacológico del dolor a largo plazo.

CONCLUSIONES

- El Ketorolaco produce una actividad antinociceptiva, en ratones, que es dosis dependiente al ser administrado por vía i.p. en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- El Meloxicam produce una actividad antinociceptiva, en ratones, que es dosis dependiente al ser administrado por vía i.p. en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- El Ketorolaco posee similar potencia analgésica en ambas fases.
- El Meloxicam posee similar potencia analgésica en ambas fases.
- El Meloxicam posee mayor potencia analgésica que el Ketorolaco en la fase I o algésica.
- El Meloxicam posee mayor acción analgésica que el Ketorolaco en la fase II o inflamatoria.
- La combinación de ambos fármacos interactúan en forma sinérgica en el test de la formalina orofacial.
- La coadministración de Ketorolaco y Meloxicam permite buscar nuevas alternativas farmacológicas para producir un mejor efecto analgésico con menores dosis y así también reducir los efectos secundarios.

SUGERENCIAS

- Evaluar la interacción analgésica de Ketorolaco con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de Meloxicam con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de Ketorolaco con fármacos opioides, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de Meloxicam con fármacos opioides, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Estudiar si la administración conjunta de Ketorolaco y Meloxicam produce un aumento de las reacciones adversas, y si la naturaleza de ese incremento de los efectos indeseados es cualitativamente igual al tipo de interacción que se produce en sus acciones farmacológicas.