



Universidad de Chile
Facultad de Odontología
Facultad de Medicina
Laboratorio de Dolor
Farmacología

“ASOCIACIÓN DE PARACETAMOL CON NAPROXENO EN DOLOR
OROFACIAL EXPERIMENTAL”

Carlos Roberto Garay Sepúlveda

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

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

TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Fernando A. Sierralta G.

Santiago – Chile
2010



Universidad de Chile
Facultad de Odontología
Facultad de Medicina
Laboratorio de Dolor
Farmacología

“ASOCIACIÓN DE PARACETAMOL CON NAPROXENO EN DOLOR
OROFACIAL EXPERIMENTAL”

Carlos Roberto Garay Sepúlveda

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

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

TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Fernando A. Sierralta G.

Santiago – Chile
2010

Dedicatoria

A mis padres, que fueron un apoyo fundamental a lo largo de todos los años de carrera.

A Natalia Jiménez, por su incondicional apoyo y amor en los momentos más duros.

A la Dra. María Consuelo Fresno y Dra. Ljubica Petrasic, por demostrarme que siempre se puede hacer lo que uno se propone.

Al Dr. Nicolás Escobar, por su apoyo y calidez.

Agradecimientos

Al Dr. Hugo Miranda y al Dr. Fernando Sierralta, por su eterna paciencia y disposición para lograr el mejor trabajo posible.

A los señores José López Durán y Alejandro Correa Urzúa, del Laboratorio del Dolor, Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, por su indiscutible disposición y buena voluntad para la realización con éxito del presente trabajo.

¡Muchas Gracias!

Índice

Resumen.....	1
Introducción	2
Marco Teórico.....	4
1. Dolor	4
1.1 Clasificación del dolor	5
2. Bases anatómicas de la percepción dolorosa en la región orofacial.....	9
2.1. Receptores sensitivos.....	9
2.2. Sensibilización periférica	12
2.3. Vías superiores de la transmisión dolorosa.....	12
2.4. Control descendente del estímulo nociceptivo	14
3. Tratamiento farmacológico del dolor	16
3.1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales.....	16
3.2 Paracetamol.....	18
3.3. Naproxeno	20
4. Interacción de fármacos	22
Hipótesis	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos.....	23
Material y Método.....	24
Test de formalina orofacial	26
Evaluación de la analgesia.....	29
Resultados	32
1. Grupo Control	32
2. Grupo tratado con paracetamol	32
3. Grupo tratado con naproxeno	34
4. Grupo tratado con combinación de paracetamol y naproxeno	36
5. Análisis isoblográfico de la interacción de paracetamol y naproxeno.....	38
Discusión.....	40
Conclusión	42
Sugerencias.....	43
Referencias.....	44

Resumen

Introducción: Los fármacos más usados en el tratamiento farmacológico del dolor son principalmente los opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En este estudio se evaluará la actividad analgésica del paracetamol, del naproxeno y de su combinación. Como método algiesiométrico en este trabajo se usará el de la formalina orofacial.

Material y Método: Se utilizaron 110 ratones *Mus musculus* cepa CF/1 a los que se les inyectó solución salina de paracetamol, naproxeno y su combinación en un volumen constante de 10mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algiesiométrico de la formalina orofacial, el cual consiste en la inyección en el labio del animal de formalina al 2%, evaluando el tiempo de frotado del animal de la zona inyectada, tanto en la fase aguda o fase I, y en fase inflamatoria o fase II. Luego, se analiza isobolográficamente para evaluar la acción combinada de ambos fármacos. El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, fueron expresados como promedio \pm S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95% L.C) y se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicados por Tallarida. La significación estadística fue considerada a un nivel de 5% ($p < 0.05$) a través de análisis de varianza (ANOVA) y pruebas *t de Student*.

Resultados: Las Dosis Efectivas 50 (DE₅₀) para el paracetamol fue en fase I 12,264 \pm 2,041 mg/kg, fase II 12,386 \pm 0,769 mg/kg; naproxeno en fase I 46,471 \pm 11,911 mg/kg; fase II 45,369 \pm 10,313 mg/kg; y su combinación 5,142 \pm 0,528 mg/kg para la fase I, y de 12,177 \pm 2,092 mg/kg para la fase II. El análisis isobolográfico arroja que ambos fármacos poseen una acción sinérgica.

Conclusión: La administración vía intraperitoneal de paracetamol, naproxeno y su combinación produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases; la coadministración de paracetamol y naproxeno actúan de forma sinérgica, la cual se obtiene debido a la acción similar de ambos fármacos en su inhibición de las COXs y los hallazgos poseen relevancia clínica pues la combinación de fármacos disminuye la dosis a emplear.

Introducción

A lo largo de la historia la profesión odontológica ha sido relacionada con dolor, el cual es considerado como una experiencia subjetiva y desagradable, que complementa las experiencias físicas con las psicológicas y sociales de cada individuo, resultando así una percepción individual diferente para cada ser humano.

El manejo del dolor sigue siendo uno de los mayores desafíos a los que las ciencias de la salud se han enfrentado a lo largo de la historia. Para ello, se han desarrollado una gran variedad de fármacos, siendo los más utilizados los opioides y los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs).

Entre los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales, se encuentra el paracetamol el cual posee una excelente actividad analgésica y la ventaja de poder ser administrado por diferentes vías (oral, rectal) y en diversas formas farmacéuticas, en procesos dolorosos diversos (1,2). Actúa a través de la vía de las ciclooxigenasas (COX) inhibiendo la producción de prostaglandinas (PGs). A pesar de que el paracetamol es analgésico y antipirético con efectos similares a los de la aspirina –que es el arquetipo de los antiinflamatorios no esteroidales-, no posee un rol significativo como antiinflamatorio o inhibiendo la producción procoaguladora del tromboxano A. Además, no tiene mayor efecto a nivel periférico, sino que su efecto es más bien a nivel central. Como mecanismos alternos de acción se han propuesto la inhibición de la vía L-arginina-óxido nítrico (NO) mediada a través de la sustancia P, reforzamiento de la inhibición de la vía serotoninérgica descendente y efectos en receptores cannabinoides por metabolitos activos del paracetamol (3).

Otro AINE derivado del ácido propiónico, es el naproxeno, cuyo mecanismo de acción principal está relacionado con la inhibición tanto de COX – 1 como de la COX – 2, y por lo tanto inhibiendo prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la inhibición de COX – 2 es la que produce los efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios.

En este estudio se evaluará la actividad analgésica del paracetamol, del naproxeno y de su combinación utilizando el test algesiométrico de la formalina orofacial (4).

Marco Teórico

1. Dolor:

El dolor ha sido uno de los más grandes factores que afectan el curso de la historia humana, ya que casi ningún ser humano ha escapado de su padecimiento. Así como los escritores clásicos nos hablan de la vida de los héroes, como los cronistas medievales nos hablan de las leyendas de los santos, y los biógrafos nos hablan de los filósofos, artistas, soldados, inventores, científicos y reformistas, invariablemente un capítulo de estas biografías se titula “Dolor”. Las consecuencias físicas y emocionales de un dolor persistente han sido enfatizadas repetidamente por científicos, escritores y poetas. Por lo tanto, es absolutamente comprensible que desde los albores de la humanidad, la comunidad científica haya enfocado sus fuerzas hacia el entendimiento de la naturaleza del dolor y hacer esfuerzos por controlarlo (5,6).

El dolor es uno de los problemas más frecuentes en el quehacer odontológico, siendo una experiencia que abarca dimensiones emocionales, cognitivas, sensoriales y motivacionales en el individuo que lo padece (7).

La importancia fisiológica del dolor es su función de preservación de la integridad del individuo. Es una estrategia adaptativa que le permite protegerse de las agresiones del medio externo e interno, produciendo una reacción del sujeto para eliminar de manera oportuna el estímulo doloroso. Sin embargo, en algunas circunstancias el dolor pasa de tener una función benéfica y se convierte en sí mismo en una patología que debe ser suprimida para permitir al organismo sobrevivir (7).

Según la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP, 1979), el dolor puede ser definido como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular presente o potencial, descrita en términos de ese daño”, y el mecanismo mediante el cual los estímulos nocivos son transmitidos al sistema

nervioso central se denomina *nocicepción*, el cual participa en la capacidad de analizar la naturaleza, localización, intensidad y duración de la estimulación dolorosa (7).

Este mecanismo consta de tres partes (7):

- Un **componente sensitivo**, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor.
- Un **componente cognitivo**, que se relaciona con el aprendizaje cultural, entorno social y experiencias previas respecto al dolor.
- Un **componente emotivo- afectivo**, que hace referencia a las emociones frente a un impulso doloroso y la manera en que éstas puedan influir en la interpretación del mismo.

1.1 Clasificación del dolor:

Existen diversas clasificaciones de dolor. A lo largo de los años, se han definido 3 tipos de clasificaciones, cada una con sus subdivisiones correspondientes:

1.1.1: **Según tiempo de evolución:**

Es el tipo de clasificación más usado. Se basa en el tiempo de duración del dolor, y puede ser:

A. *Dolor crónico* (7,8):

Por lo general, es provocado por una lesión, pero puede ser perpetuado por factores que están a la vez patogénica y físicamente muy alejados de la causa original en el tiempo, pues el dolor crónico se extiende por un largo período de tiempo y representa bajos niveles de patología subyacente que no explica la presencia y/o grado de dolor.

Debido a que el dolor persiste, es probable que factores ambientales y afectivos eventualmente interactúen con el daño tisular, contribuyendo a la persistencia del dolor y comportamiento patológico. También es posible que, al igual como el cerebro es modificado por las experiencias especialmente en los primeros años de vida, éste pueda alterar la forma en que es procesada la información nociva, reduciendo o aumentando su efecto sobre la conciencia subjetiva; por tanto, se dice que este tipo de dolor tiene un gran compromiso psicológico.

Este tipo de dolor constituye un problema de salud pública, debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral, etc.

En 1979, Bonica planteaba la necesidad de realizar una taxonomía del dolor crónico, inquietud que luego de varios años logró materializarse, describiéndose en ella todas las posibles algias crónicas y se establece la descripción de un dolor junto con varias características importantes.

Así, dicha taxonomía comprende 5 ejes:

- Eje I: Define regiones anatómicas (cabeza, cuello, tórax, abdomen, etc.)
- Eje II: Define Sistemas (nervioso, respiratorio, músculo-esquelético, gastrointestinal, etc.)
- Eje III: Define Características del dolor (Episodios únicos, continuos, recurrente regular e irregular, paroxístico, etc.).
- Eje IV: Define Intensidad asociada al tiempo de inicio del dolor (leve, moderado, severo asociado a menos de un mes, entre uno y seis meses o más)
- Eje V: Define Etiología (Genética, traumática, infecciosa, inflamatoria, metabólica, neoplásica, mecánica, degenerativa, psicológica, etc.).

B. *Dolor agudo* (8,9):

Este tipo de dolor es a menudo razón para buscar la atención en salud, pues se produce después de traumatismos, intervenciones quirúrgicas, y algunos procesos patológicos.

Así, este tipo de dolor es provocado por una lesión de los tejidos y la consecuente activación de la transducción nociceptiva en el sitio del daño tisular local. La injuria local altera la respuesta característica de los nociceptores y tal vez también afecta a las conexiones centrales y del sistema nervioso autónomo de la región.

En general, los estados de dolor agudo duran un tiempo relativamente corto, remitiendo al resolverse la patología que lo causa, normalmente en el lapso de un mes, según lo descrito por Bonica en 1953; sin embargo, el Comité de Taxonomía de las Algas de la International Association for the Study of Pain (IASP), determinó un tiempo máximo de 3 meses para dolor agudo. Lo anterior aún es tema de controversia, pues algunos autores siguen clasificando al dolor agudo como aquel que tiene una duración de hasta 6 meses.

1.1.2: **Según características somatosensoriales** (8):

A. *Dolor epicrítico*:

Dolor de tipo superficial, de localización precisa y bien delimitado. Este tipo de dolor puede ser descrito por parte del paciente, como un dolor “punzante, lacerante, opresivo, lancinante, quemante, fulgurante o en ramalazo”. No es de tipo referido.

B. *Dolor protopático*:

Dolor de tipo difuso, y mal localizado. Se describe como un dolor “sordo” por parte del paciente. Este dolor es referido; esto quiere decir que el paciente localiza o describe este dolor en un lugar distante al sitio donde se genera.

1.1.3: Según etiología (8):

A. *Dolor nociceptivo:*

Se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral, y es la reacción normal frente a dicha lesión.

- *Dolor Somático:* Su origen se encuentra a nivel de piel, músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Es bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y no suele acompañarse de reacciones vegetativas.
- *Dolor Visceral:* Su característica es ser difuso, extendiéndose a otros territorios alejados del órgano lesionado; por lo tanto, es referido y se acompaña frecuentemente de reacciones vegetativas.

B. *Dolor neuropático:*

La lesión primaria se ubica en el sistema nervioso, lo cual desencadena el episodio doloroso.

C. *Dolor psicógeno:*

Es un dolor que puede ser atribuido a factores psicológicos, pues no tiene causal somática claramente identificable.

2. Bases anatómicas de la percepción dolorosa en la región orofacial:

Actualmente se considera que el dolor no sólo es una sensación como el tacto o la audición, sino que se trata de una percepción que implica la sensibilidad a determinadas alteraciones tisulares y su interpretación como lesivas para la integridad del sujeto.

La información sensorial, exteroceptiva y propioceptiva orofacial se transmite desde la periferia hacia el sistema nervioso central (SNC), casi en su totalidad, a través del nervio trigémino, con sus tres ramas, para inervar la cara en su totalidad.

Hoy en día sabemos que la nocicepción comienza a nivel del cuerno dorsal medular; sin embargo, no se puede hablar de dolor hasta que el estímulo doloroso llega al encéfalo (9).

2.1. Receptores sensitivos:

Un receptor sensitivo es la estructura anatómica capaz de responder ante determinados estímulos, convirtiendo la energía de estos estímulos en un potencial eléctrico, en forma de señal neural, que se transmite por una vía periférica hasta los niveles centrales del sistema nervioso. Todo este proceso de respuesta de los receptores específicos de dolor y transmisión del impulso nervioso, se denomina transducción (9, 10).

Los receptores se pueden clasificar en función de la respuesta que presentan ante el estímulo (Figura 1):

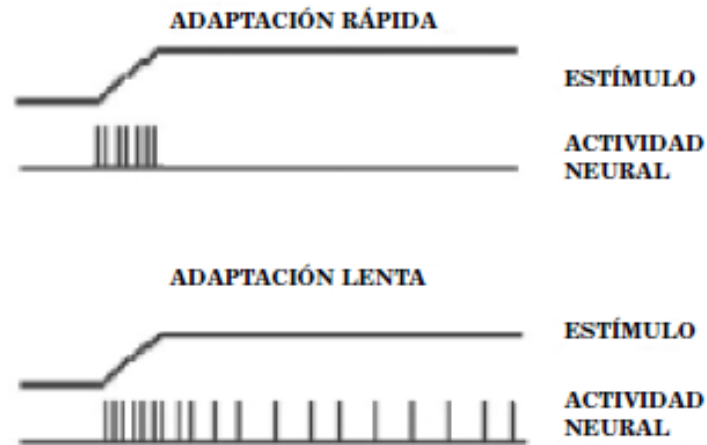


Figura 1: Tipos de receptores según el tipo de respuesta ante el estímulo. **Receptores de adaptación rápida:** Envían señales eléctricas cuando comienza o termina el estímulo, pero si el estímulo es continuo, el receptor deja de responder. Es el caso del receptor del tacto. **Receptores de adaptación lenta.** Envían señales eléctricas mientras persiste el estímulo. Los nociceptores son un ejemplo de este último tipo (10).

De esta manera, la propagación del dolor ocurre con la activación de los nociceptores, receptores de adaptación lenta, que pueden responder de dos formas ante los estímulos lesivos:

- *Respuesta Directa:* Respuesta por sí mismo ante el estímulo lesivo.
- *Respuesta Indirecta:* Respuesta mediante algunas sustancias liberadas por parte del tejido lesionado (como por ejemplo, histamina o bradicinina); o frente a alteraciones metabólicas que se producen en caso de una lesión (disminución del pH y aumento de concentración iónica).

De esta manera, la gran mayoría de los nociceptores se pueden considerar quimiorreceptores, sensibles a los cambios de concentración de determinadas sustancias (9, 10), y corresponden a terminaciones nerviosas libres, las que

representan la parte más distal de una neurona aferente de primer orden, neurona bipolar o en T (10), cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el Ganglio de Gasser (ganglio sensitivo del trigémino), siendo éste el lugar donde las tres ramas del trigémino, confluyen.

Las fibras aferentes de primer orden son clasificadas en términos de su estructura, diámetro, y velocidad de conducción:

- **Fibras tipo C:** son amielínicas, variando en diámetro desde los 0,4 a 1,2 μm , y poseen una velocidad de 0,5 – 2,0 m/s. Transmite dolores protopáticos: más persistente, debido a su lenta capacidad de transmisión del impulso, pues antes de que éste llegue al sistema nervioso central, ya se ha generado un nuevo impulso.
- **Fibras tipo A δ :** están escasamente mielinizadas, poseyendo un diámetro que varía entre 2,0 a 6,0 μm y tienen una velocidad de 12 – 30 m/s. Transmite dolor epicrítico, de respuesta rápida y corta duración, debido a su rápida velocidad de conducción.

Estas neuronas presentan un carácter polimodal, es decir, son capaces de reaccionar frente a una diversa gama de estímulos (térmicos, mecánicos, químicos) (10), y contienen una cantidad importante de neuropéptidos, gran parte de los cuales son liberados a nivel periférico y/o central luego de una estimulación nociceptiva. De esta forma, la actividad de los nociceptores polimodales puede modificarse una vez que las sustancias algógenas sean liberadas a partir de la lesión tisular. Así, el mensaje inicialmente generado por los nociceptores periféricos será amplificado por las sustancias liberadas en el foco inflamatorio (11).

2.2. Sensibilización periférica:

El efecto de muchos de estos mediadores químicos es aumentar la excitabilidad de los nociceptores, siendo este aumento de la excitabilidad común ante tejidos dañados o inflamaciones, siendo este proceso denominado como la sensibilización periférica o de nociceptores (8).

Cuando los nociceptores son activados por estímulos intensos, que generan leve daño tisular, provocan dolor de tipo transitorio o pasajero, que sirve de alerta fisiológica. Sin embargo, cuando se produce daño tisular o infección, estímulos que comúnmente serían percibidos como una leve molestia, serán percibidos notablemente más dolorosos, en el área afectada y su entorno, fenómeno conocido como hiperalgesia. Además de lo anterior, se pierden la selectividad frente a los estímulos que lo desencadenan (fenómeno conocido como alodinia), la capacidad de localización y comienza a afectar regiones corporales no relacionadas directamente con la lesión tisular, pudiendo incluso llegar a auto perpetuarse en el tiempo. Este tipo de dolor carece de carácter protector produciendo efectos adversos, que influyen negativamente en la evolución postoperatoria del paciente. Todo lo anterior se produce debido al proceso llamado sensibilización, que a grandes rasgos, es responsable de la disminución del umbral doloroso y de la modificación de las características del dolor (11, 12, 13).

En el presente trabajo de investigación, se pondrá especial énfasis en los procesos que tiene relación con la sensibilización periférica, que es el resultado de la interacción de los nociceptores, con la que ha sido denominada “sopa inflamatoria”, de sustancias liberadas por los tejidos dañados, promotores de la inflamación y del dolor agudo (13).

2.3. Vías superiores de la transmisión dolorosa:

Son muy variadas las estructuras nerviosas que participan en la percepción de la experiencia dolorosa. Existen niveles de integración, donde la información nociceptiva es procesada de forma organizada y sometida a control de los

sistemas individuales (10, 14). Entonces, el mecanismo de la nocicepción puede ser graficado como una cadena de 3 neuronas (10, 13, 14):

- **Neurona de primer orden** que se origina en la periferia, lugar donde se encuentran los nociceptores. Desde aquí se proyecta a la médula espinal.
- **Neurona de segundo orden** que asciende a través del asta posterior de la médula espinal.
- **Neurona de tercer orden** que se proyecta a la corteza cerebral.

Las fibras C y A δ , conocidas también como neuronas de primer orden o aferentes primarias, tienen forma de T, con una prolongación axónica periférica, donde se forman una arborización que es el nociceptor, y otra prolongación central, que termina en el asta posterior de la médula espinal, en el ganglio raquídeo correspondiente. En este lugar, hace sinapsis con neuronas de segundo orden, las que presentan un cuerpo ubicado en el asta posterior de la médula espinal, y una prolongación axónica que da origen a tres haces contralaterales que ascienden hacia estructuras del tallo cerebral y tálamo (5, 15):

- **Haz neoespinotalámico:** hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal otorgando información de la ubicación topográfica del dolor.
- **Haz paleoespinotalámico:** se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. Junto con el haz neoespinotalámico forman la vía espinotalámica.
- **Haz espinoreticulotalámico:** está conformado por fibras que hacen sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal. De allí se dirige en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, terminando en la corteza inespecífica. Nos entrega el componente afectivo del dolor.

Existe evidencia de que los principales neurotransmisores que participan en este sitio, son los aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato), los péptidos como la sustancia P, y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos neurotransmisores actúan en receptores post sinápticos, que al activarse despolarizan la segunda neurona aferente para transmitir el estímulo nocivo hacia los núcleos del tálamo y posteriormente a la corteza cerebral (15).

La tercera neurona de la vía, es la neurona tálamo cortical, que es la encargada de llevar la información antes procesada a la corteza cerebral.

Sobre las neuronas nociceptivas de esta vía, actúan unas interneuronas, las cuales modulan la transmisión de los tractos sensitivos ascendentes; sobre todo, a nivel de la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal. (16)

2.4. Control descendente del estímulo nociceptivo:

Recientemente se ha reportado que las vías descendentes que van desde la corteza cerebral hacia la médula espinal participan en forma determinante en la modulación del dolor. Las neuronas de la sustancia gris periventricular (SGPV) y periacueductal (SGPA) del cerebro medio hacen conexiones excitatorias en la médula rostro ventral (MRV) incluyendo al núcleo serotoninérgico del Rafe Magno (NRM) y al núcleo *reticularis paragigantus celularis*. Las neuronas del MVR hacen sinapsis inhibitorias con la lámina I, II, V del asta dorsal, sitios de terminación de las fibras aferentes primarias nociceptivas. La estimulación de las fibras MVR inhiben a las neuronas adrenérgicas, incluyendo a las del tracto espinotalámico, que responden a la estimulación nociceptiva. Los circuitos locales de la médula espinal modulan las acciones descendentes (17).

Por otra parte, en la SGPA se localiza una red inhibitoria gabaérgica activa, que cuando se genera un estímulo nociceptivo, se produce una inhibición de este sistema, activándose la vía excitatoria del glutamato en la SGPA, estimulando al NRM liberando 5-HT, NA y encefalinas. Estos actúan directamente en la médula

espinal bloqueando la transmisión de estímulos nocivos; se ha podido identificar en este proceso a receptores serotoninérgicos (5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT3), adrenérgicos $\alpha(2)$ y opioides (MOR, DOR, KOR). Recientemente se han identificado dos tipos de células participantes en los mecanismos descendentes en el NRM: a) células de encendido (on) y b) de apagado (off), las que excitan o inhiben directamente a las aferencias nociceptivas (18).

3. Tratamiento farmacológico del dolor

Dentro de la amplia gama de fármacos, existen algunos que son capaces de inducir efectos selectivos en la inhibición de la transmisión dolorosa. Entre éstos, los más importantes son:

- *Anestésicos generales*
- *Anestésicos locales*
- *Analgésicos opioides*
- *Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

En el presente trabajo de investigación, se evaluará la actividad analgésica de dos de éstos últimos mencionados: del paracetamol y del naproxeno, y de su combinación en un modelo de dolor orofacial en ratón (4).

3.1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINEs, junto con los opioides, han sido los fármacos más comúnmente utilizados para el manejo del dolor agudo y crónico. Comprenden una numerosa familia de medicamentos, de estructura química diferente pero que comparten actividades terapéuticas y efectos adversos a distintos niveles (gastrointestinal, renal, cardiovascular, encefálico, hematológico, respiratorio, dermatológico, sistema nervioso central).

En general, corresponden a ácidos orgánicos débiles que muestran uno o más de los siguientes efectos: analgésico, antiinflamatorio, antipirético y/o antiagregante plaquetario, pudiendo ser diferente la eficacia relativa para cada una de sus acciones; es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro.

Su mecanismo de acción se produce mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas actuando sobre las enzimas ciclooxigenasas (COXs) (1), enzimas

responsables de la transformación del ácido araquidónico (presente en membranas celulares) en prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TX), los que genéricamente se denominan eicosanoides.

Algunos de estos eicosanoides, participan en mayor o menor grado, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre; por lo tanto, el efecto provechoso de los AINEs radica en la inhibición de la producción de éstos eicosanoides; sin embargo, aquí radican también los efectos adversos que los AINES pueden presentar, debido a que estos eicosanoides también participan en diversos procesos fisiológicos (1, 19).

Es importante destacar que los eicosanoides representan sólo una parte de los mediadores celulares que están implicados en la modulación de los procesos patológicos, y que los AINEs no inhiben el conjunto de la biosíntesis que tiene su origen en el ácido araquidónico, con lo cual se comprende las limitaciones y efectos adversos que éstos fármacos poseen para el control de procesos, los cuales se caracterizan por la intervención de múltiples factores (19). Algunos de los efectos adversos que puede presentar la inhibición de la síntesis de eicosanoides son (1, 20, 21, 22,23)

- Tracto gastrointestinal: tienen un rol citoprotectivo de la mucosa gástrica; al no estar presentes las PGs, este rol se pierde.
- Riñón: incrementan el filtrado glomerular, al presentar un efecto vasodilatador; al no estar presentes el filtrado glomerular disminuye.
- Sistema cardiovascular: pueden causar efectos hemodinámicos tales como vasodilatación, necesaria en algunos momentos.
- Musculatura lisa: provocan su contracción, lo que es importante en el útero, especialmente en mujeres embarazadas que se encuentran en las fases finales del embarazo.
- Agregante plaquetario: la producción de tromboxano A₂, generado por acción de las COXs. Su acción es ser un potente agregante plaquetario.

En general, los AINES poseen un alto grado de afinidad por las proteínas plasmáticas, lo cual prolonga su vida media. Debido a esta misma razón, tienden a desplazar a otros fármacos desde el sitio de unión a las proteínas plasmáticas, lo cual puede ocurrir con anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, metotrexato y fenitoína, por lo que su administración debe ser muy controlada en pacientes que consuman éstos fármacos de forma crónica (22).

Los AINEs son metabolizados en el hígado por el sistema citocromo P₄₅₀ y son excretados por el riñón, tanto en su forma libre como metabolizada (22).

3.2 Paracetamol: (2, 22, 23)

El paracetamol, también llamado acetaminofén, es uno de los fármacos más populares y ampliamente utilizados a nivel mundial, para el tratamiento del dolor y la fiebre.

Pertenece al grupo de los derivados anilínicos, de los cuales es el único que se utiliza en la actualidad. Hasta hace un tiempo atrás, se consideraba un AINE atípico ya que se decía que carecía de efectos antiinflamatorios, al menos desde un punto de vista clínico; sin embargo, este último tiempo han aparecido en la literatura trabajos que atestiguan las acciones antiinflamatorias del paracetamol, además de sus acciones antipiréticas y analgésicas comparable con el ácido acetilsalicílico (AAS o Aspirina), que es el arquetipo de los AINEs (24).

En cuanto a su mecanismo de acción, sigue siendo una controversia, pues las COX de diversas localizaciones parecen ser diferentemente sensibles a la acción de este AINE, pues a nivel de la mucosa gástrica puede estimular la síntesis de PG, mientras que en pulmón y plaquetas dicha síntesis no se modifica, y a nivel central, se ve inhibida moderadamente. Además, se ha observado que su efecto, más que periférico, es más bien a nivel central; se ha propuesto como mecanismo

de acción alterno, la inhibición de la vía L-arginina-óxido nítrico (NO), la cual es mediada por la sustancia P y refuerza la inhibición de la vía serotoninérgica descendente y que posee efectos cannabinoides por sus metabolitos.

En cuanto a la farmacocinética del paracetamol, podemos decir que tiene:

- *Absorción*: Rápida y casi completa a nivel del intestino delgado.
- *Biodisponibilidad*: dosis-dependiente, entre el 75 y el 90%.
- *Velocidad de Absorción*: depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: retrasada con los alimentos, y fármacos que retrasen el vaciamiento; mientras que aumenta con fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico.
- *Tiempo en llegar a la Concentración Máxima (t_{max})*: se alcanza en 30 a 90 minutos, con una vida media de 2-2,5 hr.
- *Vías de Administración*: Oral, intravenosa, rectal.
- *Fijación a proteínas plasmáticas*: A concentraciones terapéuticas (5-20 $\mu\text{g/ml}$) no se fija, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300 $\mu\text{g/ml}$), la fijación varía entre el 20 y el 50%.
- *Metabolización*: Hasta en un 95% en el hígado. Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60%), o sulfato (35%). Una pequeña fracción (4-5%) utiliza el sistema del citocromo P-450.

Sus aplicaciones terapéuticas son como analgésico y/o antipirético, siendo un buen sustituto del AAS, especialmente cuando éste esté contraindicado o su uso sea desaconsejable, como en pacientes que reciben terapia anticoagulante o uricosúrica, si existe úlcera péptica, gastritis, hernia de hiato, intolerancia o hipersensibilidad al AAS y en pacientes con hemofilia u otros problemas de la coagulación. No debe usarse en lugar del AAS u otros AINEs en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, puede usarse para tratar el dolor en una

osteoartritis moderada. Se ha visto que en los últimos meses del embarazo, el uso de este AINE puede provocar problemas en el desarrollo pulmonar.

A dosis terapéuticas, el paracetamol es posiblemente uno de los analgésicos y antipiréticos más seguros, siendo muy baja la incidencia de reacciones adversas.

La dosis habitual en adultos es de 500- 650 mg c/4 horas ó 1 g c/6-8 horas, sin exceder los 4 g/día. En niños, se recomienda una dosis de 10mg/kg de peso por ingesta.

3.3. Naproxeno: (4, 22, 24, 25, 26)

Ocupa el segundo lugar en la serie de compuestos químicos de la familia de los derivados del ácido fenilpropiónico, siendo el primero de esta serie el Ibuprofeno. Fue sintetizado, ya que el éxito que tuvo el ibuprofeno, y sus bajas reacciones adversas, indujo al desarrollo de nuevas moléculas.

Todos los miembros de este grupo, comparten todas las características propias de los AINES: analgesia, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. A su vez, todos inhiben a la COX, si bien no existe una buena correlación entre esta característica y la eficacia analgésica o antiinflamatoria. En conjunto son considerados antiinflamatorios de eficacia moderada.

Los derivados propiónicos tienen un carácter quiral, siendo las formas farmacéuticas, en su mayoría, mezclas racémicas de los enantiómeros R(-) y S(+); en el caso del naproxeno, los preparados farmacéuticos contienen el enantiómero S(+).

En cuanto a las características farmacocinéticas, podemos decir:

- *Absorción*: Completa por vía oral.
- *Biodisponibilidad*: 95-99%.
- *Velocidad de absorción*: los alimentos la reducen.
- *Tiempo en llegar a la Concentración Máxima* (t_{max}): se alcanza entre las 2 y 4 horas para el naproxeno, y 1 a 2 horas para el naproxeno sódico.
- *Vías de Administración*: Oral, intravenosa, rectal (lenta e irregular).
- *Fijación a proteínas plasmáticas*: 99,7% (disminuye ante artritis reumatoide, cirrosis hepática, edad avanzada y si existe hipoalbuminemia).
- *Metabolización*: En el hígado, por desmetilación y conjugación, eliminándose casi completamente por la orina.

Entre sus indicaciones están el tratamiento de la inflamación, del dolor agudo leve/moderado, la dismenorrea, ataque agudo de gota, antirreumático.

Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal y las de origen neurológico. Así, puede producir desde dispepsia leve y pirosis, hasta náuseas, vómitos y hemorragia gástrica. Sus efectos centrales incluyen desde somnolencia, cefalea y mareo, hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Muy raramente ha producido ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis. Las preparaciones que contienen sodio deben utilizarse con precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de este catión.

La dosis habitual en adultos es de 550 mg cada 8 horas de naproxeno sódico (que equivalen a 500 mg de naproxeno); en niños, se recomienda una dosis de 10 mg/kg/día, repartido en 2 dosis.

4. Interacción de fármacos:

La coadministración de dos o más fármacos, que pueden o no tener diferente mecanismo de acción, pero con un efecto similar, pueden producir distintas formas de interacción:

- **Aditivos:** se *suma* algebraicamente el efecto producido por cada fármaco.
- **Subaditivo o antagónico:** el efecto producido será *menor* que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.
- **Supraditivo o sinérgico:** el efecto obtenido es significativamente *mayor* que la suma de los efectos de cada fármaco por separado (27).

La interacción de tipo sinérgica es la más importante, pues así permite disminuir las dosis necesarias de cada droga, logrando el efecto deseado y reduciendo de este modo, la posibilidad de que aparezca alguna reacción adversa de cada fármaco involucrado (5, 21, 22, 27).

Hipótesis

La administración intraperitoneal (i.p.) de paracetamol o de naproxeno producen antinocicepción, y su combinación es sinérgica, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

Objetivo general

Estudiar la actividad antinociceptiva de paracetamol, de naproxeno y de la coadministración de ellos en el ensayo de la formalina orofacial en ratones.

Objetivos específicos

- 1.- Evaluar la actividad antinociceptiva inducida por la administración i.p. de paracetamol y de naproxeno en el test de la formalina orofacial.
- 2.- Estudiar la analgesia producida por la coadministración de ambos AINEs por vía i.p. en el ensayo de formalina orofacial.
- 3.- Estudiar, en el mismo ensayo, el tipo de interacción farmacológica que se obtiene al coadministrar paracetamol con naproxeno.

Material y Método

Para la realización del presente estudio experimental se utilizaron 110 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), de peso promedio entre 28 y 30 g (Imagen 1). Los animales fueron habituados al ambiente de laboratorio al menos dos horas antes de realizar el experimento.

El estudio se realizó de acuerdo al protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. De acuerdo a este protocolo, cada animal fue utilizado sólo una vez y recibió una única dosis de las drogas estudiadas. Durante el experimento se realizaron observaciones en forma ciega, fundamentalmente en cuanto a la administración de fármacos. Los animales fueron elegidos de forma aleatoria y se utilizaron grupos de control con solución salina. El número de animales utilizados para cada ensayo fue el mínimo estrictamente necesario para un correcto análisis estadístico, los que fueron sacrificados inmediatamente después de realizado el ensayo mediante dislocación cervical por personal con amplia experiencia en ello.



Imagen 1. Ratón *Mus musculus* de la cepa CF/1.

Las drogas disueltas en solución salina fueron naproxeno y paracetamol, los que se administraron intraperitonealmente (i.p.) (Imagen 2) en un volumen constante de 10mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, ya que existe evidencia, en estudios preliminares, que demuestra que en ese tiempo se alcanza el efecto máximo de cada droga.

Las dosis utilizadas fueron 1, 3, 10 y 30 mg/kg para el naproxeno y de 10, 30, 100 y 300 mg/kg para el paracetamol. Los animales usados como grupo control fueron tratados con solución salina i.p. incluyéndose al menos 1 ejemplar en cada grupo experimental. Posteriormente, después de inyectados, son dejados en las cajas de observación para su habituación.

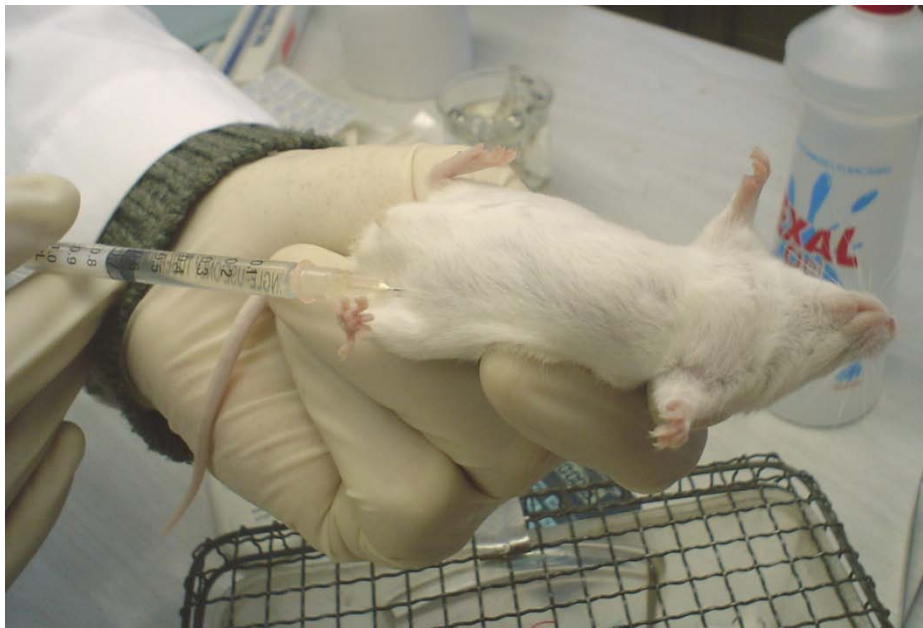


Imagen 2. Inyección intraperitoneal de fármacos, en ratón *Mus musculus* de la cepa CF/1.

Test de formalina orofacial

Debido a los impedimentos éticos para el estudio del dolor en seres humanos, se ha optado por la utilización del modelo en ratones, mediante el test de la formalina orofacial, para medir de forma experimental la capacidad antinociceptiva de los fármacos antes expuestos.

Dicho test consiste en la inyección subcutánea de formalina, en este caso a una concentración del 2%, que produce una buena discriminación analgésica (Figura 2) en el labio superior derecho del animal (Imagen 3). Esto da lugar a una respuesta dolorosa que puede ser dividida en 2 fases (4, 30):

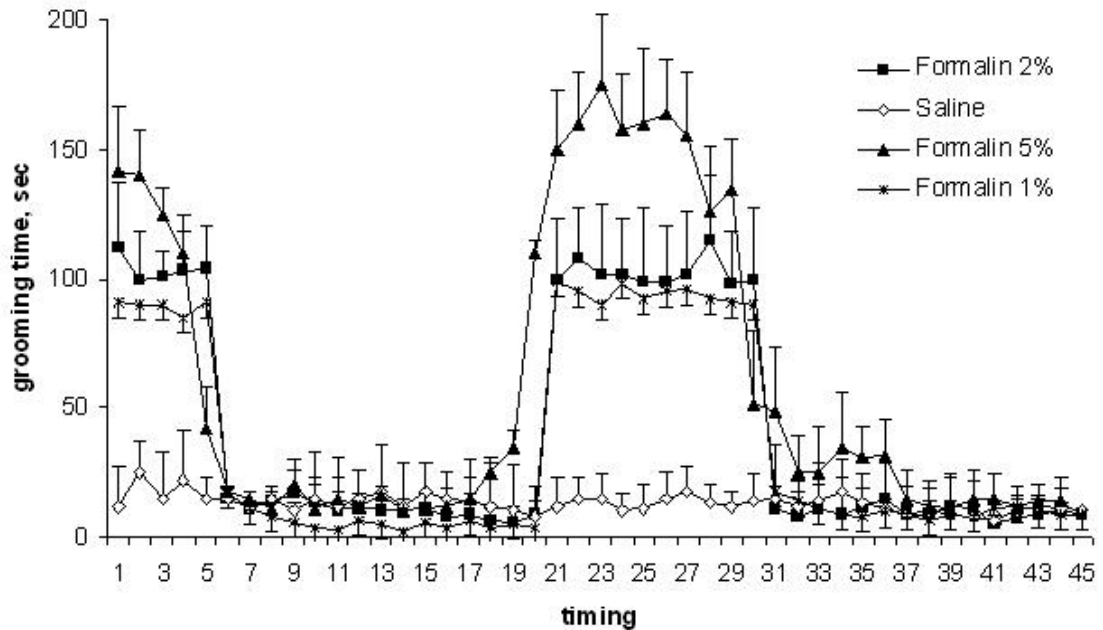


Figura 2. Curso temporal del ensayo en formalina en ratones. Modificado de (31).

- **Fase I:** En una fase inicial, los nociceptores perciben la irritación química corrosiva provocada por la formalina. Comienza en el minuto 0 (inmediatamente después de realizada la inyección con formalina) y termina al minuto 5.

- **Fase II:** Fase 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 de realizada la inyección.



Imagen 3. Inyección subcutánea en el labio del ratón de formalina al 2%

En ambas fases se induce dolor provocando una conducta de frotamiento del sitio de inyección con alguna de sus extremidades, como se aprecia en las imágenes 4 y 5. El periodo comprendido entre ambas fases, vale decir desde los 5 hasta los 20 minutos corresponde a un periodo de inactividad por lo cual no se contabiliza. (4, 30)



Imagen 4. Frotamiento de la región paranasal con la extremidad superior.

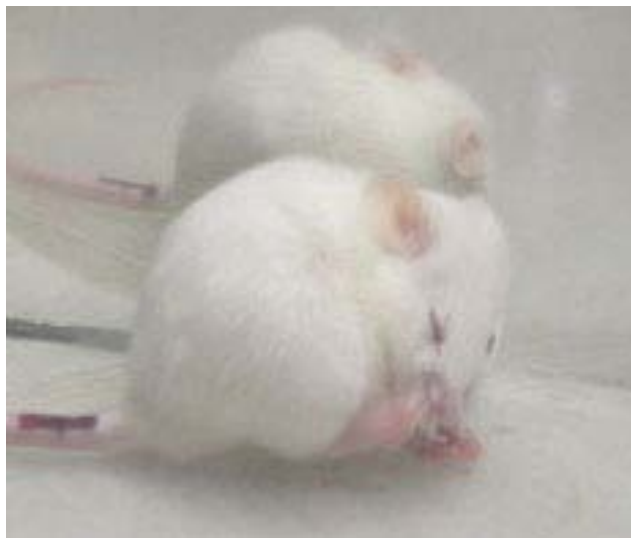


Imagen 5. Frotamiento de la región paranasal con la extremidad inferior.

Para el experimento se utilizó una jeringa Hamilton de tuberculina con aguja de 27 Gauge, y un volumen de 20 μ l de formalina al 2%. Inmediatamente después de la inyección, los ratones fueron regresados a las cajas de observación y se registró el tiempo de frotado en ambas fases: de 0 a 5 minutos para la fase I y de 20 a 30

minutos para la fase II. Los resultados se expresaron en segundos de frotamiento registrados en cada intervalo.

Evaluación de la analgesia

El primer paso es la evaluación de la actividad antinociceptiva de cada fármaco en forma individual, lo que se realizó mediante la construcción de curvas dosis-respuesta de los AINEs administrados vía i.p. Para ello se obtuvieron curvas dosis-respuesta del paracetamol y del naproxeno, se utilizaron 4 grupos de ratones para cada fármaco, de 6 a 8 animales cada uno, que recibieron 4 dosis diferentes y crecientes de cada fármaco.

Para cada droga se determinó la dosis efectiva 50 (DE_{50}), dosis que produce el 50% del efecto máximo posible. Dicha dosis es la utilizada, debido a que dosis mayores no muestran un efecto significativamente mayor (27, 28); sin embargo se ha observado un detrimento en las funciones motoras de los animales (29).

La DE_{50} de cada fármaco, se realizó mediante el análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta, las cuales fueron construidas utilizando el logaritmo de las dosis en la abscisa y el máximo efecto posible (MEP) en la ordenada. El valor del MEP que permite graficar en el eje de la ordenada se obtuvo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\%MEP = 100 - \left[\left(\frac{\text{tiempo de rascado experimental}}{\text{tiempo de rascado control}} \right) \times 100 \right]$$

Para evaluar la interacción de la combinación entre el paracetamol y el naproxeno, se utilizó el método de análisis isoblográfico del laboratorio de Neurofarmacología del dolor, sitio en que se realizó el presente trabajo de investigación, y que fue adaptado de los trabajos realizados por Tallarida (27) y Zelcer (28). Este método utiliza representaciones gráficas de dosis isoeffectivas de cada fármaco y ambos

fármacos combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo es ésta y cuál es su magnitud.

La analgesia producida por la interacción entre las drogas fue analizada, mediante la coadministración por vía i.p. proporción 1:1 de las DE_{50} de cada fármaco y en razón de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de ellas, para así obtener la curva dosis respuesta de la coadministración de fármacos, de la que se obtuvo su DE_{50} a través del análisis de regresión lineal. La DE_{50} resultante de la mezcla, se comparó estadísticamente, por medio de t-test, representando de esta manera, de forma teórica, la simple adición de efectos. Lo anterior se representa mejor en la siguiente fórmula:

$$DE_{50} \text{ aditividad teórica} = \frac{DE_{50} \text{ droga 1}}{P1 + R \times P2}$$

Donde:

- R: relación de potencia entre paracetamol y naproxeno administradas aisladamente.
- P1: proporción de paracetamol en la mezcla.
- P2: proporción de naproxeno en la mezcla.

La DE_{50} experimental resultante se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas, que contiene una línea conectando la DE_{50} del naproxeno en uno de los ejes con la DE_{50} del paracetamol en el otro eje, conformando la llamada línea de aditividad simple. En dicha línea encontramos el punto que representa la DE_{50} de aditividad teórica.

La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso que la interacción sea sinérgica, el punto experimental se ubicará bajo la línea de aditividad; mientras que, si resultase una interacción antagónica, el punto de se ubicará sobre la línea de aditividad. Por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción obtenida será la simple aditividad de sus efectos.

Al mismo tiempo, el programa utilizado calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de interacción} = \frac{DE_{50} \text{ experimental}}{DE_{50} \text{ teórica}}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción de tipo sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si el resultado es mayor que 1 nos encontramos frente a una interacción antagónica (31).

El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, fueron expresados como promedio \pm S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95% L.C) y se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicados por Tallarida (32). La significación estadística fue considerada a un nivel de 5% ($p < 0.05$) a través de análisis de varianza (ANOVA) y pruebas *t de Student*.

Resultados

1. Grupo Control:

La administración i.p. de 10 mg/kg de solución salina al 0,9%, 30 minutos antes de la administración de formalina al 2% en el labio superior, produjo un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de 98,88 segundos para la fase I, con un n de 16 ratones, y de 110,06 segundos para la fase II, con un n de 16 ratones.

2. Grupo tratado con paracetamol:

En el ensayo algiesiométrico de la formalina orofacial al 2%, al administrar paracetamol por vía i.p., en el ratón produjo un actividad nociceptiva de tipo dosis dependiente tanto en la fase aguda (fase I) como en la fase inflamatoria (fase II).

Así, para el cálculo efectivo de la DE_{50} en fase I, se realiza una curva dosis-respuesta antinociceptiva, expresada en el logaritmo de la dosis de paracetamol versus el porcentaje del efecto máximo esperado (sigla en inglés, MPE), según se muestra en el gráfico 1.

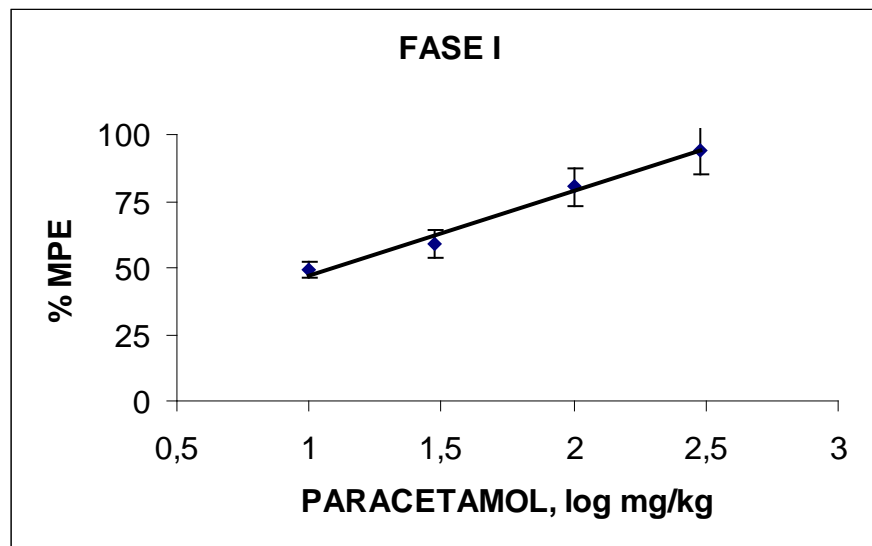


Gráfico 1. Curva dosis-respuesta para la administración de paracetamol i.p. en fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

Desde esta curva se obtiene la DE_{50} del paracetamol que fue de $12,264 \pm 2,041$ mg/kg.

En el caso de la fase II, el cálculo de la DE_{50} se obtuvo mediante la curva dosis-respuesta antinociceptiva que se aprecia en el gráfico 2:

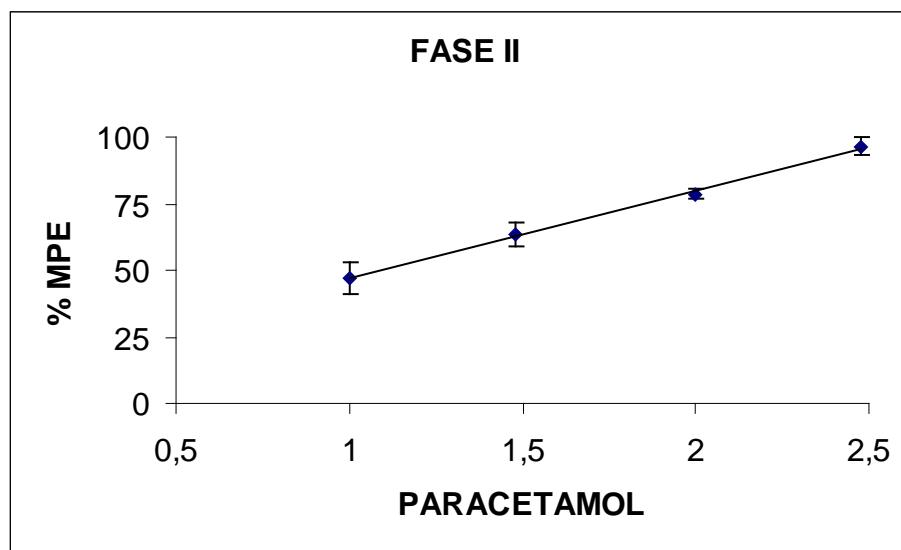


Gráfico 2. Curva dosis-respuesta para la administración de paracetamol i.p. en fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

A partir de esto, se obtiene una DE_{50} de $12,386 \pm 0,769$ mg/kg.

3. Grupo tratado con naproxeno:

Al inyectar una solución de naproxeno por vía i.p. al ratón en el test de la formalina orofacial, produjo una actividad nociceptiva de tipo dosis dependiente tanto en fase I (aguda) como en fase II (inflamatoria).

Así, la curva dosis-respuesta nociceptiva de la fase I, que se aprecia en el gráfico 3, expresada en el logaritmo de la dosis de naproxeno versus el porcentaje de MPE:

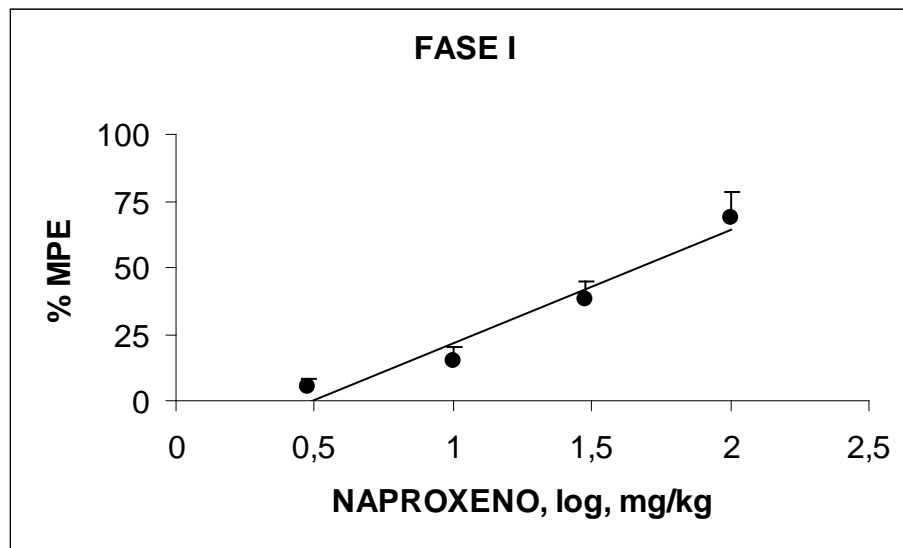


Gráfico 3. Curva dosis-respuesta para la administración de naproxeno i.p. en fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

De esta forma, se determina la DE_{50} para el naproxeno, en fase I, de $46,471 \pm 11,911$ mg/kg.

Por otra parte, en la fase II, la DE_{50} se obtuvo mediante la curva dosis-respuesta nociceptiva que se aprecia en el gráfico 4:

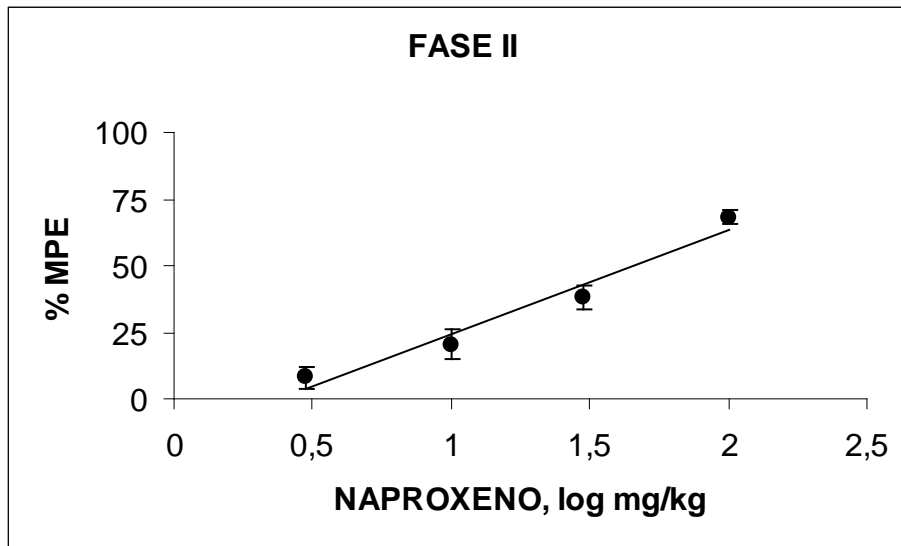


Gráfico 4. Curva dosis-respuesta para la administración de naproxeno i.p. en fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

Así, se obtiene una DE_{50} de $45,369 \pm 10,313$ mg/kg para el naproxeno, en fase II.

4. Grupo tratado con combinación de paracetamol y naproxeno:

Al administrar por vía i.p la combinación de paracetamol y naproxeno en proporción de 1:1 de cada una de sus respectivas DE_{50} s, se obtuvo en los ratones una actividad antinociceptiva dosis dependiente, tanto en las fases I y II, como se puede apreciar en los gráficos 5 y 6, mostrados a continuación.

A partir de ellos, se obtiene la DE_{50} para la combinación de ambos fármacos, la cual es $5,142 \pm 0,528$ mg/kg para la fase I, y de $12,177 \pm 2,092$ mg/kg para la fase II.

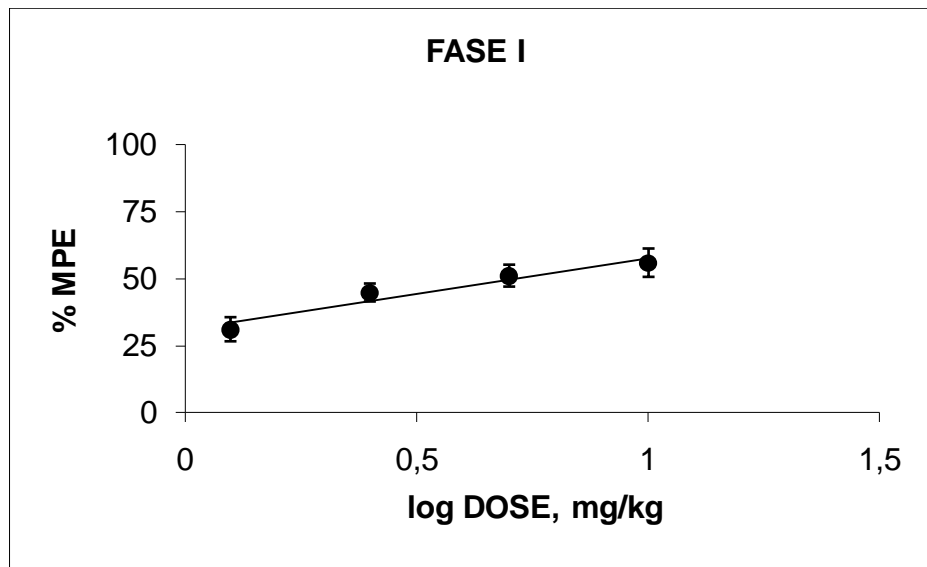


Gráfico 5. Curva dosis-respuesta para la administración de la combinación de paracetamol con naproxeno i.p. en fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

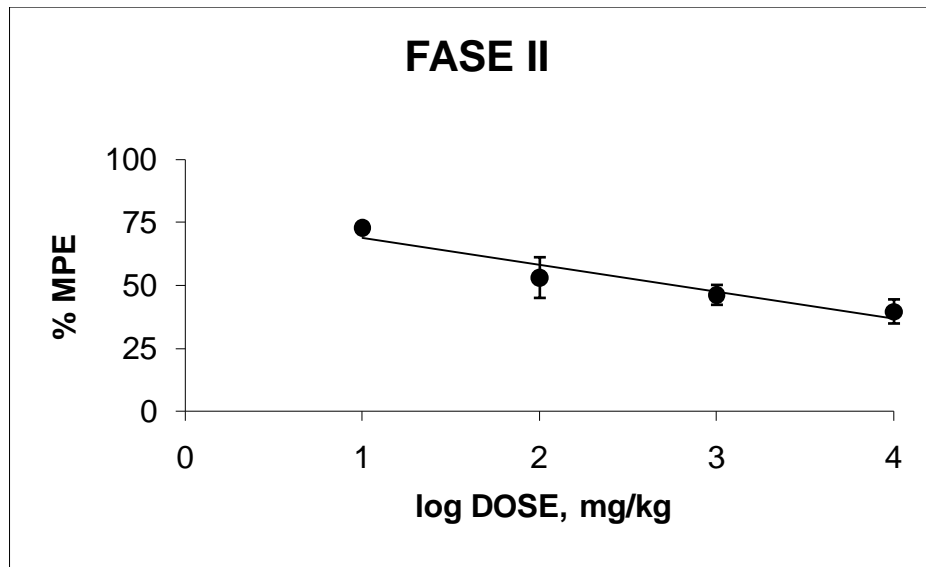


Gráfico 6. Curva dosis-respuesta para la administración de la combinación de paracetamol con naproxeno i.p. en fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales.

5. Análisis isoblográfico de la interacción de paracetamol y naproxeno:

Al realizar el análisis isoblográfico de la combinación de paracetamol con naproxeno, se observa una interacción de antinocicepción de tipo supraaditiva o sinérgica, para ambas fases del proceso doloroso (aguda e inflamatoria). Esto se obtiene debido a la ubicación del punto experimental, el cual se encuentra bajo la línea de aditividad de ambos fármacos, y con un índice de interacción menor a 1 en ambas fases (fase I=0,175 y fase II=0,422), como se observa en los siguientes gráficos (gráficos 7 y 8), los que corresponden al isoblograma de la interacción antinociceptiva de ambos fármacos.

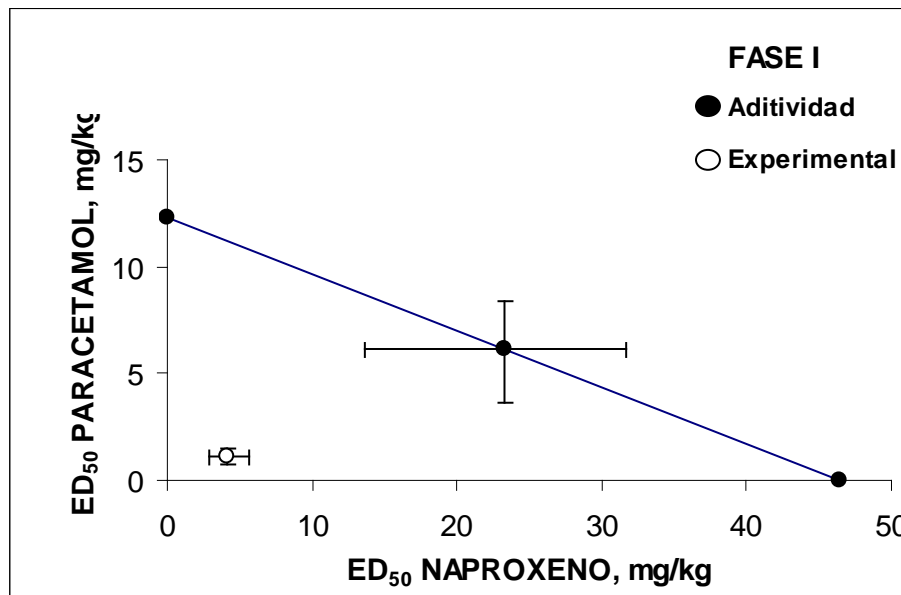


Gráfico 7. Isoblograma de la interacción antinociceptiva de paracetamol y naproxeno, en fase I, en el test de formalina orofacial. El \bullet sobre la línea de aditividad, representa el punto de actividad teórica de la combinación, mientras que el \circ representa el punto de aditividad experimental, cada uno con sus límites de confianza al 95%.

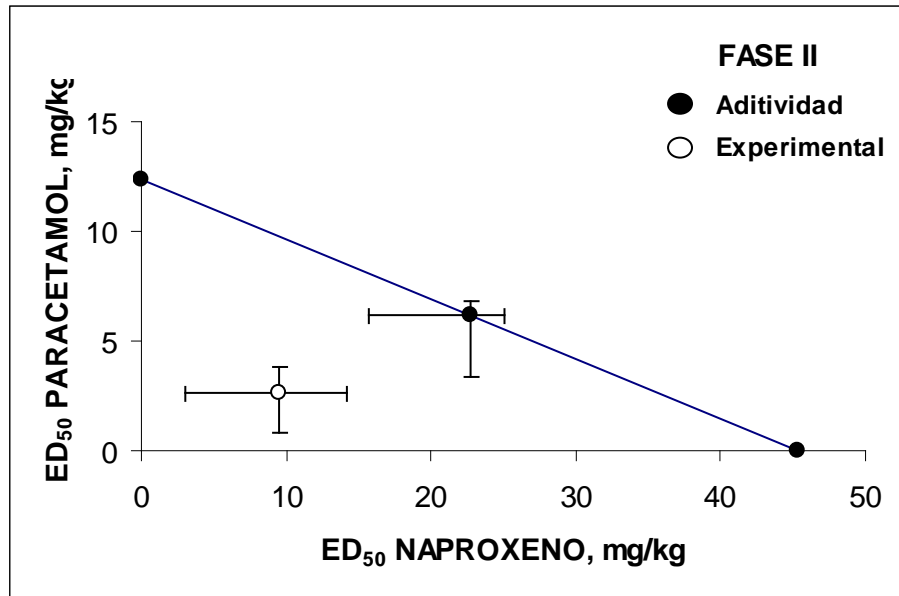


Gráfico 8. Isoblograma de la interacción antinociceptiva de paracetamol y naproxeno, en fase II, en el test de formalina orofacial. El \bullet sobre la línea de aditividad, representa el punto de actividad teórica de la combinación, mientras que el \circ representa el punto de aditividad experimental, cada uno con sus límites de confianza al 95%.

Discusión

Los resultados obtenidos mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial al 2% con naproxeno, paracetamol y su combinación por vía intraperitoneal, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, tanto en la fase aguda como en la fase inflamatoria en ratones. Además, el paracetamol posee mayor potencia relativa (alrededor de 4 veces), al compararlo con el naproxeno.

La respuesta observada en este experimento, consistió en el curso temporal bifásico visto en todos los modelos de formalina, por lo cual la primera fase (fase aguda) resulta esencialmente de la directa estimulación de los nociceptores periféricos; por otra parte, la segunda fase (o fase inflamatoria) involucra un período de sensibilización en el cual ocurre la síntesis de los mediadores de la inflamación (30, 33), lo cual es congruente con lo que se puede apreciar en otros ensayos preclínicos (29, 34).

La combinación de paracetamol con naproxeno en proporciones de 1:1, produjo una interacción de tipo supraaditiva o sinérgica, lo cual concuerda con estudios anteriores (29).

Los resultados obtenidos en este trabajo, pueden deberse a las diferencias de ambos fármacos en cuanto a la inhibición de la COX, pues el paracetamol presenta varios mecanismos de acción propuestos, principalmente a nivel central, donde actuaría sobre la COX-3 cerebral, tendría un efecto en la vía moduladora descendente serotoninérgica, actuaría indirectamente sobre receptores cannabinoides a través de la formación de AM404 y tendría un rol sobre la nocicepción producida por el óxido nítrico (2,22) y, en cambio, el naproxeno inhibe de forma balanceada tanto a la COX-1 como a COX-2, lo cual se refleja que es un efectivo analgésico en el tratamiento del dolor agudo post-operatorio y dolor agudo en pacientes que presentan osteoartritis(24, 25, 26, 34, 35).

Así, los datos aportados por el presente estudio muestran que la combinación de naproxeno con paracetamol en dolor orofacial, posee un actividad sinérgica.

Conclusión

- La administración vía intraperitoneal de paracetamol o de naproxeno y de su combinación, produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente, tanto para la fase aguda (fase I) como para la fase inflamatoria (fase II) en el test de la formalina orofacial.
- La coadministración de paracetamol y naproxeno, actúan de forma sinérgica o supraaditiva en el mismo test.
- La supraaditividad obtenida, puede deberse a la acción similar de ambos fármacos para la inhibición de las COXs.
- Los hallazgos pueden tener relevancia clínica, pues su combinación reduce significativamente las dosis a emplear, pudiendo así disminuir sus efectos adversos.

Sugerencias

- Evaluación de naproxeno y paracetamol con otros AINES mediante distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la antinocicepción de paracetamol y naproxeno, y la naturaleza de su interacción, utilizando otro tipo de evaluación algesiométrica.
- Se sugiere la realización de estudios de la mezcla de ambos fármacos en modelos de dolor crónico.
- Evaluar la actividad de la mezcla y reacciones adversas en ensayos clínicos de dolor crónico.
- Se sugiere el análisis de las alteraciones en los umbrales de dolor con la administración de paracetamol y naproxeno.

Referencias

1. Warner T.D., Mitchell J.A. “Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic”. *FASEB J.*, 2004; 18: 790 – 804.
2. Anderson BJ. *Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action*. *Pediatric Anesthesia* 2008 18: 915–921.
3. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. *Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 71 (2002) 533–554.
4. Luccarini P. et al. “The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception”. *J. Pain*. 2006; 12: 908 – 914.
5. Bonica, JJ., Loeser JD. History of Pain Concepts and Therapies. En: Loeser, JD., Butler, SH., Chapman, CD. *Bonica’s Management of Pain*. 3Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
6. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:117-136.
7. Bonica, J.J. “Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain”. *Arch. Surg* 112:750-61; 1977.
8. Turk, DE. Okifuji A. Pain terms and taxonomies of Pain. En: Loeser, JD., Butler, SH., Chapman, CD. *Bonica’s Management of Pain*. 3Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
9. Reig, J. Neuroanatomía del Dolor: Bases Anatómicas de la Percepción Dolorosa. [12], 217-250. 2002. *Monografies Mèdiques de l'Acadèmia de Ciènces Mèdiques de Catalunya i de Balears. Unidades de Dolor. Realidades Hoy, Retos para el Futuro*. Busquets, J. and Ribera, MV
10. Almeida, TF., Roizenblatt, S., Tufik, S.: Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004;1000:40-56.
11. Villanueva, L.: Asta dorsal medular: ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev Soc Esp Dolor* 1998;5:52-69.
12. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T: Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001;41:299-332.

13. Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, Hall W C, LaMantia A S, McNamara J O, White L E. "Neuroscience", third Edition. Sinauer Associates, Inc.2004; 209-228.
14. Guirimand F: Recent data on the physiology of pain. *Nephrologie* 2003;24:401-407.
15. Guevara-López U: Dolor Mixto. Cambiando Paradigmas. *Anest Mex Suppl* 2005;1:12-20.
16. Sessle BJ: Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates. *J Oral Rehabil* 2006;33:243-261.
17. Millan MJ: Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.
18. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL: Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004;73:953-990.
19. Vane J: The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;2.
20. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G: An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception. *Anesth Analg* 2001;93:430-5.
21. Miranda H.F, Sierralta F, Pinardi G. Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135: 1591-1597
22. Florez J, Armijo JA, Mediavilla AF "Farmacología Humana". 4° Edición, Masson, Barcelona, España 2003; p 355-361, cap. 20; p 375-385, cap. 22.
23. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM: Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000;69:145-182.
24. Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ: Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004234.
25. Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ: Single-dose oral naproxen for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2003;3:4.
26. Setiawati E., Deniati S.H., Yunaidi D.A., Handayani L.R., Harinanto G., Santoso I.D., Purnomo Sari A., Romainar. "*Bioequivalence study with two naproxen sodium tablet formulations in healthy subjects*". *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 2009; 28: 28 – 33.

27. Tallarida RJ, Murray RB. 1986. Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2^o edition. Springer-Verlag. New York.
28. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res*, 2005; 1040: 151-156.
29. Miranda HF, Sierralta F, Prieto JC: Synergism between NSAIDs in the orofacial formalin test in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92:314-318.
30. Raboisson P, Dallel R: The orofacial formalin test. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:219-226.
31. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinaridi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 121: 22-28, 2006.
32. Tallarida RJ, Murray RB. 1986. Manual of pharmacologic calculations with computer programs. Second edition. Springer-Verlag. New York.
33. Le Bars D, Gzariu M, Cadden SW. Animal models of Nociception. *Pharmacol Rev* 2001;53:597-652.
34. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE: Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:520-523.
35. Schiff M, Minic M: Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31:1373-1383.
36. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M: Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther* 2004;11:85-94.