

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**ANALISIS DE LA INTERACCION DE DEXKETOPROFENO Y PARACETAMOL
EN LA NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL POR MEDIO DEL TEST OROFACIAL DE
LA FORMALINA**

Andrés Vergara Arce

TRABAJO DE INVESTIGACION

REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Fernando Sierralta G.

Santiago – Chile

2008

Índice

Agradecimientos	3
Introducción	4
Marco teórico	
Dolor	6
Fisiología del dolor	8
Estructuras centrales	10
Vías del dolor	11
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	13
Mecanismos de acción de los Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	14
Dexketoprofeno Trometamol	23
Paracetamol	25
Interacción de Fármacos	29
Hipótesis	30
Objetivo general	30
Objetivos específicos	30
Material y Método	31
Resultados	36
Discusión	41
Conclusiones	44
Sugerencias	45
Resumen	46
Referencias Bibliográficas	47

Agradecimientos

A mis padres Gabriel y Luz, y a mis hermanos Cesar, Isabel , Mariluz , Claudio Y Carolina por su apoyo incondicional y constante a través de estos años.

A mis amigos Juan Carlos Valenzuela, Diego Vivanco, Yahir López, Mauricio Valdivia, Soledad Wipe por su amistad incondicional y apoyo a toda prueba.

A los doctores Hugo F. Miranda, Gianni Pinardi, Fernando Sierralta y a los señores José López y Alejandro Correa por su ayuda y apoyo para realizar este trabajo, a todos ellos mucha gracias.

1.Introducción

El dolor es uno de las causas de consulta más comunes en odontología, debido a esto, el objetivo del profesional es tratar la sintomatología y además eliminar la patología que lo origina, permitiendo al paciente volver a su rutina diaria habitual.

Una gran diversidad de sustancias, con diferentes mecanismos de acción, son capaces de producir inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel de investigación, como en el uso clínico. Entre ellos se mencionan los fármacos α -adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, antiinflamatorios no esferoidales (AINEs), opioides (1,2).

El dolor por causas odontológicas se presenta en una intensidad leve a moderada generalmente, los AINEs tienen una acción satisfactoria ante estos dolores y por su fácil administración y pocas reacciones adversas son la elección mas adecuada para actuar frente a ellos.

Los AINEs actúan fundamentalmente por bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) y se sabe que las prostaglandinas están relacionadas directamente con la patogénesis del dolor e inflamación, pero también este efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores, como por ejemplo agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos.

Entre los AINEs, se encuentra el dexketoprofeno, enantiómero del racémico ketoprofeno, descrito como de mayor acción analgésica en dolores de moderado a severo, y que es un inhibidor preferencial de la COX-1 (3,4), y Paracetamol, metabolito activo de la fenacetina, AINE atípico ya que presenta escasa actividad antiinflamatoria y es una de las drogas analgésica y antipirética mas usadas en el mundo. Se sostiene que inhibe selectivamente la COX-3 (5,6)

En la presente investigación se analizará la actividad antinociceptiva de dos AINEs, dexketoprofeno, enantiómero (+S) del racémico ketoprofeno y paracetamol, tanto en forma individual como en su combinación, de manera de conocer el tipo de interacción entre ambos.

2. Marco Teórico

Dolor

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”. La importancia del dolor radica en que es un mecanismo de defensa, es decir, es una señal de alarma para proteger al organismo y aumentar la supervivencia del individuo (7).

Clasificación Del Dolor

Existen muchas clasificaciones del dolor pero tal vez la más utilizada es aquella basada en su duración, en donde se clasifica en agudo y crónico. El dolor agudo es producido por un daño tisular importante y su duración depende del lapso estimado como suficiente para que los tejidos sanen. El dolor crónico, en cambio, es aquel que tiene una duración mayor a tres meses, presentando poco o ningún componente neurovegetativo, pero grandes efectos psicológicos y conductuales. Podría decirse que mientras el dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, el dolor crónico constituye una enfermedad en si mismo (7).

El dolor también puede ser clasificado según su fisiología, en dolor fisiológico, inflamatorio y neuropático. El dolor de tipo fisiológico es desencadenado por estímulos específicos de gran intensidad (alto umbral), es bien localizado y de tipo transitorio. Su rol fundamental es proveer un sistema protector, advirtiendo sobre estímulos potencialmente dañinos. El dolor inflamatorio es generado a partir de la existencia de una lesión tisular, la cual

conduce a un estado inflamatorio. Existe una activación permanente de las vías nociceptivas que puede evolucionar a la resolución del dolor cuando cesa la inflamación, a la cronicidad o a la transformación en dolor neuropático. El dolor neuropático es el resultado de lesiones o alteraciones de las vías nerviosas periféricas o centrales, de tal manera que puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia y alodinia, que es el dolor producido por un estímulo que normalmente no lo produce (7,8).

Según la característica somatosensorial, el dolor puede ser epicrítico y protopático. El dolor epicrítico es superficial, bien localizado y delimitado, descrito como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante. El dolor protopático es difuso, mal localizado, y descrito como un dolor sordo (7).

En cuanto al sitio de origen, el dolor ha sido descrito como periférico, visceral y central. El dolor periférico es producido por la activación de nociceptores de los tegumentos. Es un dolor sordo, continuo, bien localizado y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas. El dolor visceral o profundo es ocasionado por la activación de nociceptores por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras pélvicas, abdominales o torácicas, y en las articulaciones. Se caracteriza por ser difuso, y es descrito a menudo como profundo y opresivo. El dolor central incluye el dolor que tiene su origen en el sistema nervioso central (8).

Fisiopatología Del Dolor

La fisiopatología del dolor involucra diferentes mecanismos e interacciones entre las estructuras periféricas y centrales, que se pueden esquematizar de forma sencilla como una cadena de tres neuronas, una neurona de primer orden desde la periferia a la medula espinal, una neurona de segundo orden que asciende hasta centros superiores y una neurona de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral (9).

A nivel periférico estímulos intensos con potencial de causar daño tisular producen la liberación de una diversidad de mediadores químicos, los cuales estimulan los terminales periféricos de fibras sensitivas aferentes primarias (nociceptores), generando señales nociceptivas. (10,11). Frente a daño tisular las células dañadas liberan contenidos intracelulares como ATP, iones K^+ , el pH disminuye y células inflamatorias reclutadas al sitio del daño liberan citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento. (12). Estas sustancias pueden: activar directamente los terminales nociceptivos, por ejemplo: H^+ , ATP, glutamato, histamina, bradicinina; otros pueden sensibilizar las terminaciones nerviosas a la acción de otros estímulos, por ejemplo prostaglandinas, bradicinina, factor de crecimiento nervioso, citoquinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α); o ejercer efectos regulatorios en las neuronas sensitivas, células inflamatorias adyacentes y nervios simpáticos, por ejemplo bradicinina, factor de crecimiento nervioso (NGF)(4). Los agentes sensibilizantes reducen el umbral de activación de los terminales nociceptivos e incrementan las respuestas del terminal por unión a receptores específicos en su membrana (12).

Se pueden distinguir distintos tipos de fibras sensitivas aferentes primarias, conocidas como neuronas en T o neuronas de primer orden, cuyos cuerpos celulares están contenidos en la cadena ganglionar dorsal:

-Fibras A β : de mayor diámetro, mielínicas, de conducción rápida y bajo umbral de excitación. La mayoría de estas fibras detecta estímulos inocuos aplicados en piel, músculos y articulaciones, transmite tacto suave o ligero, no contribuyendo al dolor. (13)

-Fibras A δ : tienen una delgada capa mielínica, poseen la conducción más rápida (4 a 30 m/s). Conducen dolor rápido, agudo, bien localizado. Hay 2 clases principales de receptores A δ , ambos responden a estímulos mecánicos intensos, se pueden distinguir en su respuesta diferencial a calor intenso, la mayoría posee un umbral a 45 y otros a 52 C (15,16)

-Fibras C: corresponden a la mayoría de los nociceptores, de diámetro pequeño y mediano, son amielínicas y de conducción lenta (0.5 a 2 m/s). Transmiten dolor tardío, difuso. Son polimodales, respondiendo a estímulos nocivos mecánicos y térmicos (frío bajo 0 y calor sobre 45 C), la mayoría también responde a estímulos químicos (15,16)

Estructuras centrales.

Las fibras A δ y C, luego de entrar por el asta posterior, sinaptan con la segunda neurona, sinapsis que se realiza en la lamina II del asta posterior de la médula, lo cual tiene una gran significación, ya que a este nivel se encuentran una serie de neuronas intermedias encefalinérgicas que cumplen un importante rol en la modulación del dolor. Las fibras C, al entrar a la sustancia blanca de la médula espinal y antes de realizar su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales ascendentes y descendentes las que a su vez sinaptan entre sí, hecho que podría explicar en parte el dolor irradiado o referido. El soma de la segunda neurona está ubicado en el asta posterior (lámina V) dando origen a tres vías ascendentes. También existen sistemas inhibitorios como son el Gate Control y el Sistema Inhibitorio Centrífugo Descendente, los que modulan la vía del dolor a este nivel. (14,17).

Las fibras entran por el asta dorsal de la médula, donde existe la vía espinotalámica que envía información a los centros moduladores suprasegmentarios. Las vías moduladoras descendentes, que son vías noradrenérgicas y serotoninérgicas, inhiben la liberación de sustancia P en la sustancia gelatinosa (lámina II). (17).

Vías del dolor.

Son tres las vías ascendentes en el hombre, el haz neoespinothalámico, el haz paleoespinothalámico y el haz espinoreticulotalámico. Todos estos hacen sinapsis en el tálamo.

El haz neoespinothalámico sinapta en los núcleos específicos del tálamo: ventral posterior y posterolateral. Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o parietal, en las áreas SI y SII, región encargada de darle la ubicación topográfica al dolor. El haz paleoespinothalámico, se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo, y luego a la corteza frontal, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo. La formación reticular, se relaciona con el estado de sueño y vigilia, función que se perturba en forma importante en los cuadros dolorosos. Este haz por sus importantes conexiones asociativas, es el que aporta el componente emocional y afectivo al dolor.

Vía trigeminal

Los tejidos orofaciales, como los dientes, la piel facial, articulaciones temporomandibulares y la musculatura adyacente son principalmente inervados por ramas nerviosas del trigémino y en menor medida, por las ramas nerviosas del facial, glossofaríngeo y vago.

El nervio trigémino aferente contiene fibras nerviosas primarias que responden a la estimulación periférica de los nociceptores. Los cuerpos celulares de la primera neurona, se sitúan en el caso de las regiones cefálicas, en los ganglios de los nervios de los pares craneales (18). El soma de la primera neurona de la vía del dolor trigeminal está en el ganglio de Gasser, con una prolongación periférica que es una terminación libre y una prolongación central que se dirige al núcleo espinal trigeminal ipsilateral, llevando la información nociceptiva orofacial al encéfalo a través de fibras A δ y C hacia la segunda neurona, de los respectivos núcleo sensoriales. Estos núcleos también reciben proyecciones de otros centros superiores, que modulan estas vías. Tanto las fibras A δ y C, descienden al llegar a la protuberancia, formando el tracto espinal del trigémino, al que se unen las fibras aferentes somáticas del resto de los pares craneales, que aportan información nociceptiva. Las fibras nociceptivas llegan al subnúcleo caudal, que recibe también fibras de los segmentos cervicales superiores (3,18,19). Cada rama del trigémino ha sido ordenada en un campo terminal específico, tanto en el núcleo sensitivo trigeminal (NST), como en el núcleo espinal, el que se subdivide en: subnúcleo oral, subnúcleo interpolar y subnúcleo caudal.

Los axones de la segunda neurona, ubicada en el núcleo espinal, se cruzan y ascienden, enviando colaterales a la formación reticular, terminando en los núcleos de tálamo ventral posteromedial (VPM), e intralaminares. Desde aquí, la información viaja a la región facial del área sensitiva primaria de la corteza, área 1, 2, 3 de Brodman, y a otras estructuras corticales y subcorticales, como son la corteza insular, que procesa información del estado interno del organismo, integrando el aspecto sensorial, cognitivo y afectivo,

modulando así el umbral del dolor; y la circunvolución cingular, parte del Sistema Límbico, relacionada con el procesamiento afectivo y emocional del dolor (18).

En los distintos núcleos diana se pueden caracterizar dos sistemas de procesamiento nociceptivo: medial y lateral. El sistema medial sería el responsable del componente afectivo del dolor, o aspecto emocional del dolor, relevante en el dolor crónico. En él participan la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y los núcleos talámicos mediales e intralaminares, que se proyectan hacia la circunvolución del cíngulo, estructuras límbicas, y corteza prefrontal (3). El sistema lateral da la percepción conciente, localización exacta, calidad, intensidad y duración del estímulo doloroso y están involucrados los núcleos talámicos VPM, que procesa la información orofacial y el núcleo ventral posterolateral, que recibe la información del resto del cuerpo, los que se proyectan hacia el córtex parietal(3,18).

Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales.

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, a nivel periférico. De ellos los más frecuentemente utilizados son los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) que corresponde a un grupo de fármacos de estructura química variada pero con acciones farmacológicas comunes a nivel periférico y también a nivel central (5).

Los AINEs se han clasificado en diferentes familias, dependiendo de sus características químicas, como se ve a continuación: (5)

- Alcalones : nabumetona
- Derivados del ácido antranílico: ác. mefenámico, clonixinato de lisina
- Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno
- Diarilheterociclos: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib,
- Derivados del ácido enólico: piroxicam, tenoxicam, meloxicam
- Derivados del ácido heteroarilacético: diclofenaco, ketorolaco, tolmetín, lumiracoxib
- Derivados del ácido indolacético: indometacina, sulindaco, etodolaco
- Derivados del para-aminofenol: paracetamol
- Derivados del ácido salicílico: aspirina, diflunisal.
- Sulfanilidas: nimesulida.

En odontología los AINES son fármacos de uso diario para el manejo del dolor y de la inflamación siendo paracetamol e ibuprofeno los más utilizados (6). Sin embargo, independientemente de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso (5).

Mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Ciclooxigenasas y su función biológica

Los AINEs en general actúan a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), que son responsables de la síntesis de prostanoïdes, mediadores de la inflamación, a partir de ácido araquidónico tanto a nivel central como periférico. Se han identificado tres isoformas de esta enzima: COX-1, COX-2 y COX-3, diferenciándose en su patrón de distribución y

expresión. La COX-1 se define como una enzima constitutiva ya que se presenta prácticamente en todos los tejidos del cuerpo. Se asocia con la producción de prostaglandinas (PGs) que tienen variados efectos fisiológicos, por ejemplo, COX-1 induce la expresión de PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica frente a aumento del flujo gástrico, incrementando la secreción de mucus y bicarbonato, inhibiendo la acción ácida. COX-1 induce la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), promoviendo la agregación plaquetaria. También se asocia con la homeostasis vascular, mantención del flujo sanguíneo renal y ovulación. (21,23).

Por otro lado, la COX-2 es conocida como enzima inducible ya que se expresa en células involucradas en el proceso inflamatorio, como macrófagos y monocitos, siendo inducida por citoquinas inflamatorias y otros mediadores como factores de crecimiento y endotoxinas presentes en el sitio de la inflamación, por lo cual, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen de estos sitios. Es expresada en el SNC y juega un rol en la mediación del dolor y la fiebre. COX-2 también se expresa en forma constitutiva en algunos tejidos especializados, principalmente en el cerebro, riñón, sistema reproductivo femenino, endotelio vascular y hueso, teniendo un papel fisiológico. COX-2 en las células endoteliales induce la síntesis de prostaciclina (PGI₂), la cual previene la agregación plaquetaria y promueve la vasodilatación (23). Aunque los genes de COX1 y COX2 son diferentes, las proteínas son muy homogéneas en cuanto a secuencia de aminoácidos, peso molecular y longitud.(5)

La COX-3 ha sido identificada hace pocos años, siendo una variante de COX-1, esta proviene del gen COX-1 pero retiene el intrón 1 en su mRNA. COX-3 en humanos ha sido encontrada principalmente en la corteza cerebral y corazón, sus funciones están todavía en estudio, pero se ha sugerido que su inhibición representa un mecanismo central mediante el cual disminuiría el dolor y la fiebre. (5)

Ciclooxigenasas y síntesis de PG

La síntesis de PG esta regulada principalmente por 2 enzimas, fosfolipasa y ciclooxigenasas. La fosfolipasa A2 (PLA2), activada por citoquinas proinflamatorias, guía la degradación de fosfolípidos de membrana, resultando en la producción de ácido araquidónico (5). A partir de éste las COXs producen PGG2 y PGH2. Las COXs catalizan una reacción de oxigenación (reacción ciclooxigenasa), en la cual el ácido araquidónico es convertido en PGG2, y una reacción peroxidasa, donde PGG2 es reducido a PGH2.(7) Estos precursores de PG son metabolizados por distintas vías enzimáticas, específicas a los distintos tejidos en donde fueron expresadas las COXs, obteniendo los distintos tipos de PG biológicamente activas (PGD2, PGE2, PGF2 α y PGI2) y tromboxano A2, conocidos en conjunto como eicosanoides o prostanooides (5,11).

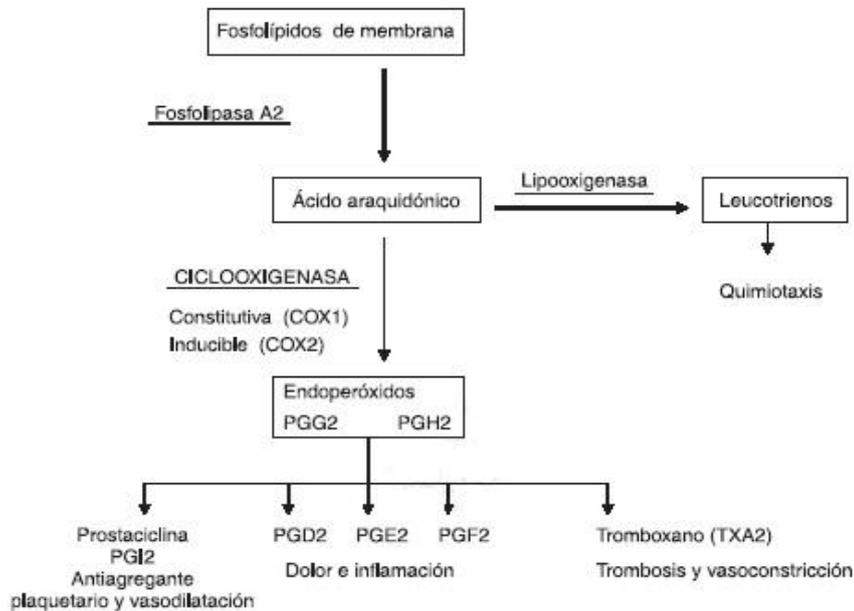


Figura .1 Secuencia de la síntesis de eicosanoides

Los efectos de los eicosanoides son efectuados a través de su interacción con receptores específicos, ubicados en las membranas celulares, unidos a proteína G, favoreciendo el sistema adenilciclasa con incremento del AMP cíclico y calcio intracelular. (5,11).

Mecanismo de acción de los AINES

El mecanismo de acción común de los AINES es la inhibición de las COXs, la que conlleva una disminución de la síntesis de PG, a través de la unión al sitio con actividad ciclooxygenasa de las COXs. Este es un proceso competitivo entre el AINE y ácido araquidónico por la unión al aminoácido arginina en posición 120, presente en ambas COXs, siendo esta una interacción reversible. Se pueden distinguir dos mecanismos de inhibición: una inhibición competitiva reversible, mecanismo que posee la mayoría de los AINES y una inhibición irreversible producida por una modificación en la

estructura molecular de la COX, es el caso de la aspirina. En el caso de los inhibidores selectivos de COX-2 se produce una mayor afinidad entre el complejo enzima-inhibidor, lo que lo hace una unión lentamente reversible. (24, 25).

Sumado a la participación en la homeostasis del organismo, las PGs poseen efectos fisiopatológicos provocando: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, eritema, contribuyendo al proceso inflamatorio; además de hiperalgesia, probablemente por la sensibilización de receptores de dolor; e incremento de la temperatura corporal en el hipotálamo a través de la estimulación de citoquinas. (22) Las prostaglandinas PGE2 y PGI2 son los más relevantes en la inducción del dolor inflamatorio. PGI2 contribuye principalmente a la sensibilización vía receptores periféricos, PGE2 actúa a través de diferentes subtipos de receptores, tanto a nivel periférico como espinal, en ambos niveles aumenta la excitabilidad neuronal descargándose más potenciales de acción (11,26); también se le asocia una acción pirogénica (11, 21). El efecto analgésico de los AINEs resulta indirectamente de la reducción de la inflamación y de la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios, y también directamente debido a la acción a nivel del sistema nervioso central (27).

Una gran cantidad de los AINEs inhibe de manera no selectiva las COXs, inhibiendo tanto COX-1 como COX-2, dentro de los fármacos que inhiben ambas COXs, se pueden mencionar ibuprofeno y naproxeno (20), aunque la mayoría de los AINEs posee una tendencia general hacia COX-1. Estos AINEs se han vinculado con daño gastrointestinal, principal reacción

adversa. Con el fin de disminuir las reacciones adversas asociadas a la inhibición de COX-1 se desarrollaron AINEs inhibidores selectivos de COX-2. (5,28). Entendiéndose también como ventaja la inhibición de COX-2 por su considerable participación en procesos inflamatorios, en donde puede aumentar hasta 20 veces, mientras que COX-1 lo hace en menor grado. Entre estos fármacos que inhiben en mayor grado COX-2 se encuentran meloxicam, nimesulida, diclofenaco y la familia de los coxibs, inhibidores con una mayor selectividad por COX-2 (25). Los inhibidores de COX-2 con vida media más larga que los AINEs no selectivos, requieren menor frecuencia de dosis. Hay que tener en cuenta el factor costo, los inhibidores de COX-2 son varias veces más caros que los AINEs tradicionales (14), teniendo ambos tipos, selectivos y no selectivos, similar eficacia analgésica (5, 25) por lo que el uso de inhibidores selectivos COX-2 podría ser recomendado en pacientes que no toleren los AINEs no selectivos, pacientes con historia de complicaciones gastrointestinales (GI). Además los coxibs se asocian a un mayor riesgo cardiovascular (5,28).

Las principales acciones de los AINEs son:

- **Antipirética:** la fiebre puede ser el resultado de un estado infeccioso o la secuela de un daño tisular, en ambos casos aumenta la formación de citoquinas, estimulando la síntesis de PGE₂, que mediante el aumento del AMP cíclico, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal. Los AINEs inhiben la síntesis de PGE₂ suprimiendo esta respuesta(5)

- **Antiinflamatoria:** por la inhibición de distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las COXs (5)
- **Analgésica:** es importante considerar el tipo de dolor tanto como su intensidad para poder evaluar su eficacia analgésica. Esto queda demostrado, en algunos casos de dolor post operatorio donde los AINEs pueden ser superiores a los analgésicos opioides (5)
- **Antiagregante plaquetario:** esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs como la indometacina, sulfinpirazona, que inhiben la COX plaquetaria; siendo el ácido acetilsalicílico el único capaz de realizarlo en forma irreversible, con lo cual el efecto antiplaquetario de una sola dosis de esta droga puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario. Conocido es ya el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico en profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares.(5)

Otras acciones de los AINEs, son:

- **Antitumorígenica:** Estudios epidemiológicos han establecido un fuerte vínculo entre la ingestión crónica de ácido acetilsalicílico y un reducido riesgo de desarrollar cáncer de colon. Hoy se cree también que los tumores gástricos y mamarios son susceptibles de ser tratados con inhibidores selectivos COX-2, dado que esta proteína se encuentra en altos niveles en estos tumores a diferencia de los tejidos circundantes (5)
- **Labor de parto:** Los AINEs retardan el parto prematuro al inhibir la síntesis de prostaglandinas. De esta manera, bloqueadores COX-2

selectivos pueden ser usados para retardar el parto sin los efectos colaterales de los AINEs tradicionales no selectivos (5)

- **Enfermedad de Alzheimer:** Existiría una correlación inversa entre la severidad o la incidencia de la enfermedad de Alzheimer y la ingestión de AINEs. Se propone que los AINEs reducen la respuesta inflamatoria de la microglia al B- amiloide proteico causante de la enfermedad (5)

Principales reacciones adversas (RAMs) de los AINEs:

- **Gastrointestinales:** hasta un 60% de los pacientes que consumen AINEs por tiempo prolongado, presentan daño gastroduodenal silente, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias. (5)
- **Renales:** Los AINEs, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el flujo renal y la filtración glomerular, y puede producir retención de sodio, agua y potasio.(5)
- **Hematológicas:** los AINEs prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A2. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el efecto la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que esta circule.(5,6)
- **Hepáticos:** aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad son la aspirina(6) y el paracetamol.(5)
- **Agregación plaquetaria:** todos los AINEs, con la excepción de paracetamol, inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, provocando hemorragias por interferir con función

antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por falla medular .(5,6)

- **Hipersensibilidad:** algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINEs. El cuadro puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión.(5)
- **Sistema nervioso central:** los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.(5)
- **Embarazo:** los AINEs pueden prolongar el embarazo, por disminución de las contracciones, por bloqueo de la COX-1. Además, la administración prolongada de AINEs durante el tercer trimestre podría provocar un cierre del ductus arteriosus e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en nodrizas por paso del fármaco al recién nacido a través de la leche materna y riesgo de síndrome de Reye.(5,6)

Dexketoprofeno Trometamol

El ketoprofeno racémico es un agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio y es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas. Este compuesto racémico está formado por dos enantiómeros S (+) y R (-). Se ha comprobado que su efecto farmacológico reside en el enantiómero de configuración S (+) ó dexketoprofeno, mientras el enantiómero R (-) carece de dicha actividad. Debido a esto el ketoprofeno racémico fue separado para obtener el enantiómero S (+) ó dexketoprofeno .con el objetivo de disminuir las dosis terapéuticas a la mitad y así también la incidencia de reacciones adversas. Dexketoprofeno es usado ampliamente para el tratamiento del dolor leve a moderado. Su mayor ventaja es su rápida velocidad de acción analgésica y potente actividad antiinflamatoria. (21). Pertenece a la familia de los AINEs propiónicos y es inhibidor con mayor actividad sobre COX-1 que COX-2(3,4). El dexketoprofeno se ha formulado como sal de trometamina, denominado dexketoprofeno Trometamol. Este corresponde a una sal hidrosoluble del enantiómero dextrorrotatorio del ketoprofeno para mejorar su tolerabilidad, al aumentar la penetración gástrica disminuyendo el tiempo de contacto con la mucosa, y su farmacocinética, disminuyendo el tiempo de concentración máximo en el plasma (tmax) y aumentando la concentración plasmática máxima (Cmax). El dexketoprofeno trometamol se absorbe a nivel del intestino delgado, administrado por vía oral, se absorbe en 0.25-0.75 horas hasta la concentración plasmática máxima (tmax), mientras que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima del enantiómero S (+) del fármaco racémico es de 0.5-3 horas. El dexketoprofeno presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas, similar a los otros AINEs,

siendo su fracción libre de menos del 0.8%. Es metabolizado en el hígado, utilizando las enzimas citocromo P450. La droga tiene un alto número de metabolitos, principalmente derivados hidroxilos, los cuales son rápida y completamente eliminados. En humanos la principal vía de excreción es renal (aproximadamente 70-80 % en 12 horas). La eliminación es tan rápida que no se evidencia acumulación en el plasma. (29)

Otra de las cualidades de dexketoprofeno sobre su forma racémica es que ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable o mejor incluso que tramadol y diclofenaco. (30) Su rápida absorción pareciera ofrecer alguna protección frente a complicaciones gastrointestinales provocadas por irritación directa de la mucosa gástrica independiente de la inhibición de la COX-1 (21). La acción ulcerogénica del dexketoprofeno trometamol es muy baja; en concreto el número de lesiones provocadas por este compuesto es 5 veces menor que el debido al racemato. (31). En un estudio la eficacia analgésica de dexketoprofeno Trometamol (12.5, 25 y 50 mg) fue comparada con la dosis estándar de ketoprofeno (50 mg) y con un placebo en el modelo de dolor dental. La conclusión fue que DKP es un analgésico altamente efectivo en el tratamiento del dolor luego de la remoción quirúrgica de los terceros molares impactados, siendo la dosis óptima la de 25mg. El comienzo de la analgesia con todas las dosis de dexketoprofeno trometamol fue mas rápida que con ketoprofeno 50 mg y además todas fueron mejor toleradas. (21). Al ser comparado con ibuprofeno en el manejo del dolor dental post operatorio, se comprobó que el dexketoprofeno 25 mg es más efectivo en la primera hora tras la intervención que el ibuprofeno de 600 mg (31).

Paracetamol

Paracetamol o acetaminofeno, es uno de los fármacos más populares y ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor y la fiebre. Es prácticamente el único sobreviviente de los denominados "derivados de anilina" o "analgésicos anilínicos": acetanilida, fenacetina y paracetamol (acetaminofeno) (32).

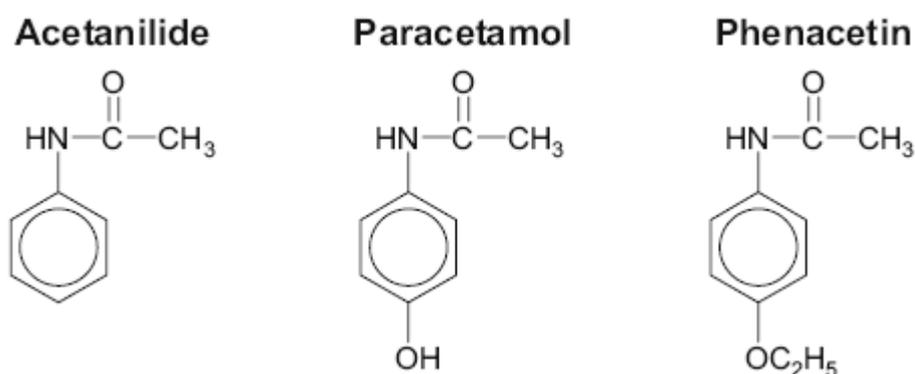


Fig. .2 Estructura química de los analgésicos "anilínicos".

Es generalmente aceptado que los dos efectos terapéuticos de importancia de paracetamol son la analgesia y antipiresis, mientras que sus actividades antiinflamatorias y antirreumáticas son pobres; lo que le da un carácter peculiar entre los AINEs y no produce daño gastrointestinal o efectos adversos cardiorrenales. . Por otra parte, se ha informado en repetidas ocasiones que, tras la ingestión de paracetamol, la relajación, ligera somnolencia, euforia, o sensación de tranquilidad puede ser experimentado.

Se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida

media es de alrededor de dos horas. La unión a proteínas plasmáticas es variable y se metaboliza a través de enzimas hepáticas microsomales. La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). Es en general bien tolerado y en raras ocasiones se presentan erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. El efecto adverso más grave debido a la sobredosis crónica de paracetamol es la necrosis hepática, dosis dependiente; pudiendo ser fatal (33).

La eficacia analgésica del paracetamol es equivalente al de la aspirina, mientras que sus niveles plasmáticos necesarios para la actividad analgésica son más altos que los necesarios para la actividad antipirética.

El mecanismo de acción del paracetamol fue desconocido por más de un siglo, y aún hoy no se conoce del todo. El efecto antipirético del paracetamol se debe a la inhibición de la COX-3 en el cerebro. Así el paracetamol es capaz de inhibir la COX-3, siempre que la concentración ambiental de peróxidos se mantiene baja porque bloquea su actividad mediante la reducción de la conversión de la forma oxidada activa de la enzima a una forma inactiva, lo que explica por qué el paracetamol es más eficaz en reducidas condiciones de baja concentración de peróxido. Tal peróxido dependiente inhibición de la COX-3, podría explicar por qué el paracetamol no está activo en los sitios de la inflamación, donde la concentración de peróxidos es alta, al tiempo que se mantiene activa en el cerebro, donde la concentración de peróxidos es muy baja (32,34). Recientemente dos investigaciones independientes, Bertolini y colaboradores y Zigmunt y colaboradores (32) descubrieron un nuevo e imprevisto mecanismo de acción de paracetamol. Ellos encontraron similitud

estructural entre el paracetamol y un agente relacionado con los cannabinoides, el AM404. Este compuesto y sus derivados comparten la capacidad de mostrar actividad analgésica una variedad de pruebas en animales, y para bajar la temperatura corporal. AM404 es un potente activador de receptores vanilloides subtipo1 (TRPV1), y un inhibidor de canal celular anandamida (transportador de membrana anandamida, AMT), lo que conduce a un mayor nivel de los cannabinoides endógenos. El receptor TRPV1 y también el de cannabinoide CB1, están presentes en las vías de dolor y la termorregulación (32,34). Además, demostraron que el paracetamol, seguido de desacetilación de sus aminas primarias (p-aminofenol) se conjuga con el ácido araquidónico en el cerebro y la médula espinal para formar AM404. La enzima involucrada es la hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH), que cataliza la hidrólisis de la anandamida y que también puede actuar en la dirección opuesta y catalizar la síntesis de anandamida de etanolamina y ácido araquidónico. Por la peculiaridad de los efectos analgésicos-antipiréticos de paracetamol, y la falta de inhibición de la respuesta inflamatoria y efectos secundarios gástricos, que va acompañada a menudo por un peculiar sentido de sentirse bien, relajado y tranquilo, asimilaron e efecto global de paracetamol al de los cannabinoides (32,34).

El efecto antinociceptivo del paracetamol implica la activación de proyecciones serotoninérgicas descendente espinales. Cannabinoides también producen su efecto antinociceptivo por inhibición descendente espinal, en la cual los receptores CB1 están casi exclusivamente involucrados. Los datos experimentales sugieren que la antinocicepción de paracetamol implica redes opioides del CNS, se asocia con una disminución de los niveles de dinorfina en

la corteza frontal, y se ve impedida por antagonistas de los receptores κ (32,34).

Los antinocicepción canabinoide inducida se ha demostrado que depende en cierta medida a la liberación de péptidos opioides y su interacción con receptores κ cerebrales y espinales. Por otra parte, además de que inhiben la nocicepción, los canabinoides marcan una baja de temperatura corporal a través de la activación de receptores CB1 en la zona preóptica (32).

En los experimentos realizados en ratas, Bertolini y cols. (32) han demostrado que el tratamiento previo con un antagonista del receptor CB1 previene totalmente la actividad analgésica de paracetamol.

Por lo tanto, paracetamol actuaría como un pro-fármaco, con el metabolito activo (AM404) se forma en el cerebro a través de la conjugación del desacetilizado derivado de paracetamol (p-aminophenol) con ácido araquidónico, por la acción de la hidrolasa amida de ácido graso (FAAH) (32,34).

Interacción de fármacos

La interacción farmacológica entre drogas se puede considerar desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico. Por esta razón, cuando dos drogas se administran en forma conjunta, sus efectos pueden ser:

- Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.
- Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
- Sinérgico o supraditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separados de cada droga (35).

Asociar drogas que produzcan supra-aditividad, mejor que simple aditividad, presenta grandes ventajas en el tratamiento del dolor porque implicaría disminuir las dosis de ambos fármacos, mejorando la tolerancia por parte del paciente, y una disminución de las reacciones adversas. Es por esto que la exploración de drogas analgésicas busca una interacciones de tipo sinérgicas.

En el presente trabajo se evaluará la interacción entre el paracetamol y el dexketoprofeno, en el test de la formalina orofacial para conocer el tipo de asociación entre estos fármacos.

2. Hipótesis:

La administración intraperitoneal de dexketoprofeno, de paracetamol, inducen actividad antinociceptiva y su combinación, produce mayor efecto que cada uno de sus componentes por separado, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

3. Objetivo general:

Evaluar la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno, de paracetamol y de su combinación en el ensayo de la formalina orofacial.

4. Objetivos específicos

- 1.- Estudiar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de dexketoprofeno y de paracetamol en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- 2.- Comparar la potencia analgésica de estos AINEs en la fase I del ensayo.
- 3.- Comparar la potencia analgésica-antiinflamatoria entre dexketoprofeno y paracetamol, midiendo la inhibición de la fase II del test de la formalina orofacial.
- 4.- Estudiar la interacción de la combinación dexketoprofeno con paracetamol, para tipificar la naturaleza de ella por medio del análisis isoblográfico.

5. Material y método

Se usaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) machos y hembras, de 25 a 30 gramos de peso, los cuales son criados de acuerdo a las condiciones estándar internacionales de experimentación, a temperatura, presión y humedad adecuados, sometidos a 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, procurando no sobrepasar el número de 9 crías. Posteriormente, fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento. Éste 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. Cada animal recibió solamente una dosis de las drogas y como la inflamación inducida en el labio por la inyección de formalina, es de muy fácil reconocimiento, las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada y ciega, en relación al tiempo de rascado inducido por los fármacos, del labio inyectado. Los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical por personal especializado. 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.



Foto1 Ratones de la cepa CF/1 en ambientación.

Test de la formalina orofacial.

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó a través del método algésiométrico agudo de la formalina. Para ello se inyectó subcutáneamente 20 uL de una solución de formalina al 5% en el labio superior, justo en la región lateral a la nariz del animal (13). Los ratones fueron colocados en un cilindro especialmente diseñado para la observación y con un cronómetro digital, se midió el tiempo total (en segundos) que ellos se frotaron con las patas delanteras o la pata trasera ipsilateral, la región perinasal inyectada, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, período que corresponde a la fase algésica aguda (primera fase o fase I). Luego se cuantificó durante 10 minutos, a partir de los 20 desde la aplicación de la formalina, y hasta los 30 minutos, el tiempo total durante el cual los animales se frotaron el área inyectada y que corresponde a la fase algésica inflamatoria (segunda fase o fase II). Entre ambas fases existe un período de inactividad que no se contabiliza.



Foto 2. Inyección i.p. de AINE 30 min antes del test.

Fármacos

El paracetamol y el dexketoprofeno fueron administrados por vía i.p. disueltos en solución salina en un volumen constante de 10 ml/Kg, 30 minutos antes del test, tiempo en el cual se ha demostrado que los fármacos ejercen su efecto máximo, mediante experimentos pilotos previos. Para el análisis de la acción analgésica y antiinflamatoria de paracetamol y dexketoprofeno, se construyeron, por separado, curvas dosis-respuestas de los fármacos administrados por vía sistémica (ip) con un mínimo de 6 animales por cada una de las 4 dosis administradas, tanto para la fase I como para la fase II.

Para determinar las dosis equianalgésicas, en cada fase, se determinaron, por análisis de regresión lineal, a partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta, las dosis que producen el 50% de la respuesta máxima (DE_{50}) que representan la potencia de cada fármaco. Se construyeron curvas dosis- respuesta utilizando el logaritmo de la dosis y el máximo efecto posible (MEP), administrando dosis crecientes de los fármacos. El valor de M.P.E. se obtuvo como:

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

Análisis de las interacciones.

La interacción entre los fármacos utilizados tanto para la fase I como para la algésica II, se evaluó usando el análisis isoblográfico para las diferentes combinaciones. Las interacciones entre paracetamol y dexketoprofeno se evaluaron coadministrando, en proporción 1:1, por vía ip

1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE_{50} 's, en un esquema de proporciones fijas. Para cada mezcla de drogas, la DE_{50} se determinó por análisis de regresión lineal de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente con la aditividad teórica de la DE_{50} obtenida de la siguiente formula:

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

Donde **R** es la relación de potencia entre dexketoprofeno y paracetamol, al ser administradas por si solas; **P1** es la proporción de dexketoprofeno en la mezcla; y **P2** es la proporción de paracetamol en la mezcla.

Así obtenidas las DE_{50} experimentales, el isoblograma fue construido por un sistema de coordenadas cartesianas, conectando la DE_{50} del dexketoprofeno de la abscisa con la DE_{50} del paracetamol de la ordenada para obtener la línea de aditividad (36). La región del gráfico donde se ubica el valor experimental de la DE_{50} , 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.; cuando la combinación de las drogas da una DE_{50} experimental que no es estadísticamente diferente a la DE_{50} teórica, la interacción tiene un efecto de simple aditividad. 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 entre las drogas de acuerdo a la siguiente formula:

$$I.I. = DE_{50} \text{ experimental} / DE_{50} \text{ teórica}$$

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.

Análisis estadístico.

Los resultados son presentados como valores promedio \pm error estándar del promedio (EEM) o con los límites de confianza (LC) al 95%. La significación estadística fue examinada por la prueba t de Student para comparar solamente 2 parámetros y por ANOVA para múltiples comparaciones. La significancia es aceptada en un nivel de $p < 0,05$ (5%) (36).

Tipo de investigación

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

6. Resultados

1.- Controles

Los animales controles inyectados con suero salino, usados como controles, dieron un tiempo de frotamiento de $134,16 \pm 5,16$ seg ($n = 16$) para la fase I y de $168,66 \pm 6,11$ seg ($n = 16$) para la fase II. Es de notar que tanto la administración de suero salino como de dexketoprofeno o de paracetamol, no indujeron cambios visibles en el comportamiento de los animales.

2. Determinación de las DE_{50} para dexketoprofeno y paracetamol en la fase I

La administración de paracetamol por vía i.p., en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, durante la fase I produjo una curva dosis-respuesta antinociceptiva, expresada en % de MPE versus log de la dosis de paracetamol, que se muestra la figura 1. De esta curva se calculó la DE_{50} que fue de $92,78 \pm 7,03$ mg/kg. Por otra parte, la administración de dexketoprofeno por la misma vía, produjo una curva dosis-respuesta similar a la de paracetamol (ver figura 1). A partir de esta curva se calculó la DE_{50} la fase I que resultó ser de $16,00 \pm 2,59$ mg/kg. Las curvas dosis respuesta de ambos AINEs resultaron ser estadísticamente no paralelas, como se grafica en la figura 3.

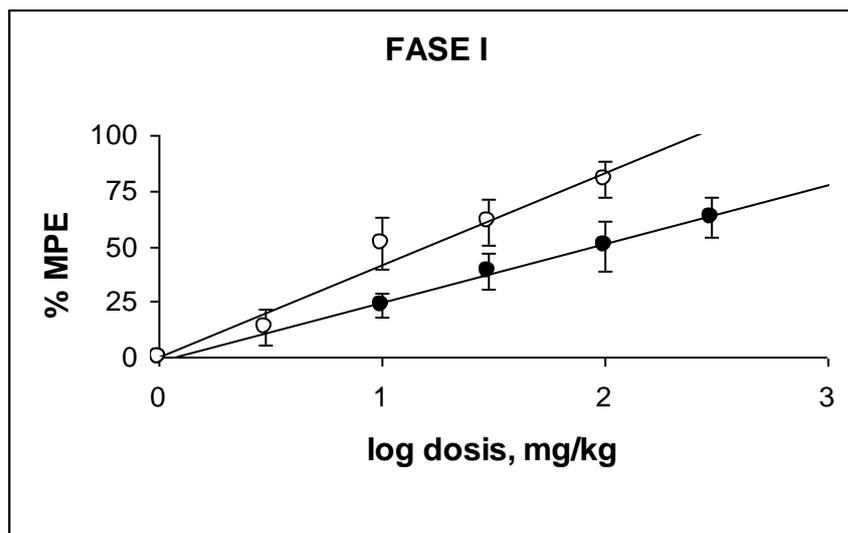
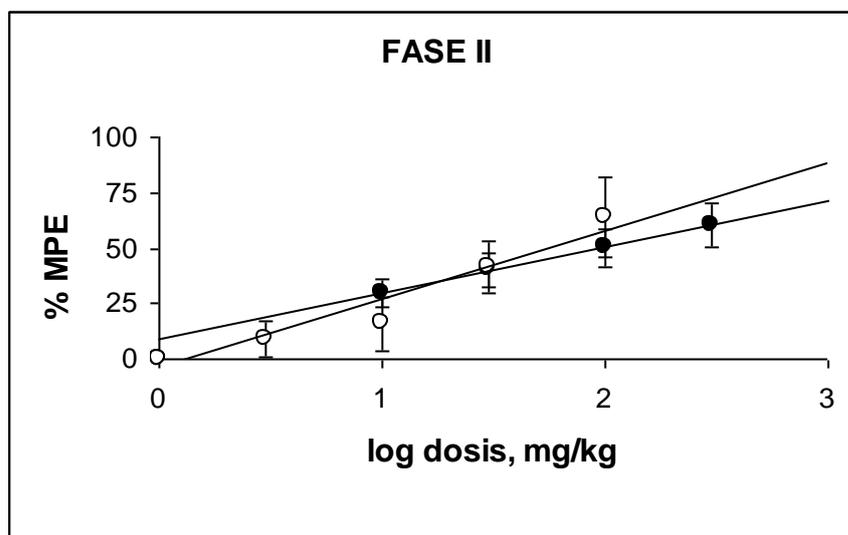


Figura 3. Curvas dosis respuesta de paracetamol (●) y dexketoprofeno (O) entre 0 y 5 minutos después de la inyección de formalina orofacial en ratones. Cada punto es el promedio \pm EEM del al menos 6 animales por dosis.

2. Determinación de las DE_{50} para dexketoprofeno y paracetamol en la fase II

La administración de paracetamol por vía i.p., en el ensayo algiesiométrico de la formalina orofacial, durante la fase II produjo una curva dosis-respuesta antinociceptiva, expresada en % de MPE versus log de la dosis de paracetamol, que se muestra la figura 4. De esta curva se calculó la DE_{50} que fue de 94.58 ± 3.29 mg/kg. Por otra parte, la administración de dexketoprofeno por la misma vía, produjo una curva dosis-respuesta similar a la de paracetamol (ver figura 1). A partir de esta curva se calculó la DE_{50} la fase I que resultó ser de $50.16 \pm 8,10$ mg/kg. Las curvas dosis respuesta de ambos

AINEs resultaron ser estadísticamente no paralelas, como se grafica en la figura 4.



. Figura 4. Curvas dosis respuesta de paracetamol (●) y dexketoprofeno (○) en la fase II del ensayo de la formalina orofacial en ratones. Cada punto representa el promedio \pm EEM de un mínimo de 6 ratones.

3. Análisis isobolográfico

El estudio de la interacción entre paracetamol y dexketoprofeno, administrados por vía i.p. fue realizado por análisis isobolográfico tanto de la fase I como en la fase II.

- **Isoblograma de la fase I**

El isoblograma de la interacción antinociceptiva determinada entre 0 y 5 minutos aparece en la Figura 5. La DE_{50} determinada experimentalmente para la mezcla fue estadísticamente diferente del valor de aditividad calculado teóricamente, lo cual indica que la interacción en esta fase es supraaditiva. El índice de interacción fue de 0,467, lo que es congruente con una interacción de tipo supra-aditiva.

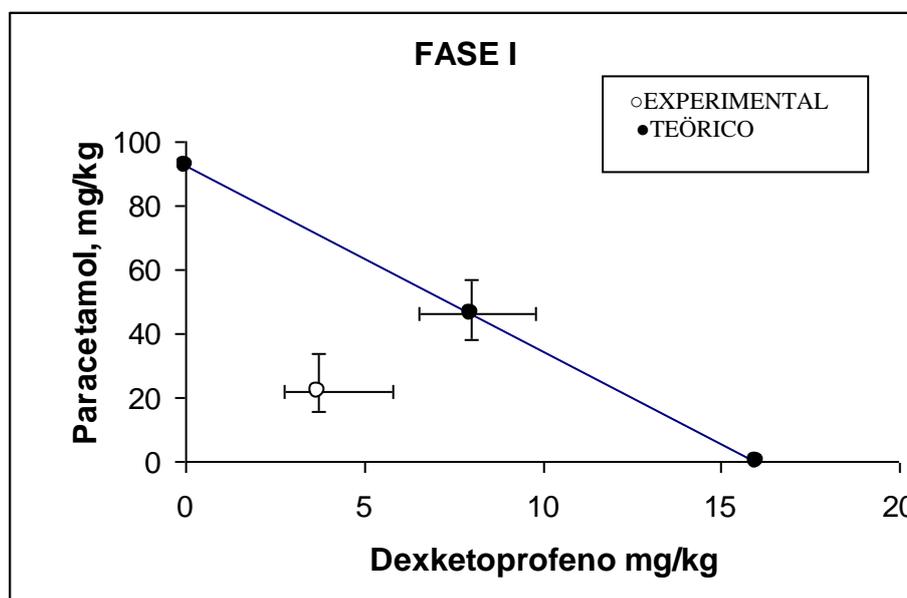


Figura 5. Isoblograma del efecto antinociceptivo de la mezcla paracetamol/dexketoprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial. Las líneas verticales y horizontales representan los límites de confianza 95% de la DE_{50} experimental y de la DE_{50} de aditividad teórica.

- **Isoblograma de la fase II**

En la figura 6, se muestra el isoblograma correspondiente a la fase II de la interacción analgésica entre paracetamol y dexketoprofeno en el test de la formalina orofacial. La DE_{50} experimental de la combinación fue distinta del valor calculado teóricamente, lo que indica que la interacción es de tipo supra-aditivo. El índice de interacción obtenido fue de 0.136, lo que es congruente con la interacción de tipo supra-aditiva.

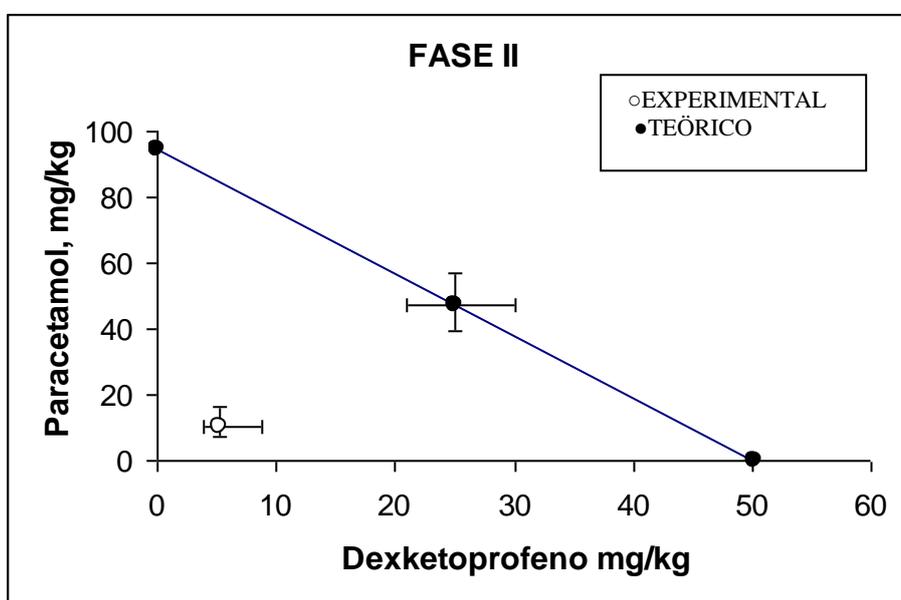


Figura 6. Isoblograma del efecto antinociceptivo de la mezcla paracetamol/dexketoprofeno en la fase II (20-30 minutos) del test de la formalina orofacial en ratones. Las líneas verticales y horizontales representan los límites de confianza 95% de la DE_{50} experimental y de la DE_{50} de aditividad teórica.

7. Discusión.

En el presente trabajo, por medio del test algesiométrico de la formalina orofacial, la antinocicepción dosis dependiente, inducida en ambas fases del ensayo, por paracetamol o por dexketoprofeno, es concordante con la actividad analgésica producida por ambas drogas en otros ensayos algesiométricos, como por ejemplo, el test de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético, el test del movimiento de la cola, el ensayo de la formalina en la pata, el test de la plancha caliente (1,3,10,36).

La potencia analgésica relativa de paracetamol resultó ser 6 veces menor que la del dexketoprofeno en la primera fase y 2 veces en la segunda fase. Esta diferencia podría radicar en el distinto mecanismo de acción de los AINEs estudiados. Paracetamol presenta actividad analgésica por la inhibición de COX-3, a nivel del SNC (5,6), la que se realiza siempre que la concentración ambiental de peróxidos se mantenga baja, lo que no ocurre en la inflamación, por ello su débil actividad anti-inflamatoria (32,34). Se ha postulado, además, que en la actividad analgésica de paracetamol existe un componente relacionado con la analgesia inducida por cannabinoides, que aumentan su nivel central, por efecto de paracetamol que promueve la formación de N-araquidonoilfenolamina (AM404), lo que conduce a un mayor nivel de los cannabinoides endógenos(32,34). En cambio, dexketoprofeno es conocido por sus efectos analgésico, antiinflamatorio y antipirético, como inhibidor con mayor actividad sobre COX-1 que COX-2 (3,4). Los diferentes mecanismos de acción, señalados precedentemente, se corroboran con la falta de paralelismo de las curvas dosis respuesta de paracetamol, y dexketoprofeno, tanto en la

fase I como en la fase II. Es importante mencionar que cuando 2 curvas dosis-respuesta son paralelas el mecanismo de acción de cada uno de los fármacos es igual o idéntico, interactuando con el mismo sitio de un determinado receptor (38).

La similitud de los valores de las DE_{50} paracetamol, podría explicarse a través de su acción por medio de AM404 en el sistema canabinoide endógeno y por su acción preferencial por la COX-3 a nivel del SNC (5,32), tanto en la fase I como en la fase II. En cambio, la diferencia de 3 veces entre los valores de la DE_{50} de dexketoprofeno, puede deberse a que el dexketoprofeno al ser un AINE no selectivo, con mayor afinidad por COX-1(3,4), necesitaría una mayor concentración para inhibir a la COX-2, la que es inducida principalmente en los procesos inflamatorios, también puede sumarse a esto su formulación como sal de trometamina para mejorar su tolerabilidad, al aumentar la penetración gástrica disminuyendo el tiempo de contacto con la mucosa, y su farmacocinética, disminuyendo el tiempo de concentración máximo en el plasma (t_{max}) y aumentando la concentración plasmática máxima (C_{max})

Al analizar el isoblograma se observa, tanto en la fase I como la fase II del test, que la coadministración de paracetamol y dexketoprofeno produce un efecto sinérgico, lo cual significa que la acción de ambos fármacos en conjunto es superior a la suma de los efectos de los dos fármacos administrados por separado. Este resultado puede deberse a la cooperatividad que existe entre los AINEs, debido a la distinta actividad y selectividad que poseen sobre las COXs, dado que, paracetamol actúa a nivel de COX-3 y actúa en el sistema

canabinoide por medio de AM404, y dexketoprofeno un inhibidor no selectivo de COX-1 y COX-2, pero con mayor preferencia por COX-1. Esta diferencia en el mecanismo de acción – diferentes blancos farmacológicos — pero la producción de un efecto común concuerda con las bases generales de la sinergia entre fármacos (37). En general, la teoría que pretende explicar la sinergia entre fármacos, establece que ella suele obtenerse cuando, como condición primaria, cada fármaco a pesar de actuar por un mecanismo de acción diferente, producen un efecto común, en este caso acción analgésica-antiinflamatoria.

La utilidad clínica de este hallazgo radicaría en que al coadministrar paracetamol y dexketoprofeno, producirían un efecto sinérgico, con lo cual es posible disminuir la dosis de cada fármaco, reduciendo así los efectos adversos, en el tratamiento farmacológico del dolor.

8. Conclusiones

1. Paracetamol y dexketoprofeno inducen efecto analgésico, dosis dependiente, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial
2. Dexketoprofeno es de mayor actividad, que el paracetamol, tanto en la fase I como en la II del test orofacial de la formalina.
3. Dexketoprofeno es de mayor actividad en la fase I del test orofacial.
4. La coadministración de ambos AINEs produce una interacción sinérgica tanto en la fase I como en la fase II del ensayo algésiométrico.
5. Esta sinergia se debería a los diferentes mecanismos de acción de los fármacos administrados.

9. Sugerencias

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

1. Estudiar la interacción paracetamol con dexketoprofeno, en otros ensayos algesiométricos, tanto de dolor agudo como dolor crónico, como son : test de las contorsiones, movimiento de la cola, formalina en la pata e inducción de dolor músculo-esquelético por CFA
2. . Estudiar la interacción paracetamol y dexketoprofeno con otros AINEs, de distintos sistemas neuromoduladores, por ejemplo serotoninérgicos, adrenérgico, colinérgicos, nitridérgico, etc, con el uso de antagonistas selectivos de dichos sistemas.
3. Evaluar el efecto de algunos mediadores del dolor, como ser: noradrenalina; serotonina, NO, opioides, péptidos, cannabinoides en la acción de la combinación paracetamol con dexketoprofeno.

10. Resumen

Gran variedad de productos farmacológicos se han usado para el manejo del dolor, siendo los más usados los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por su fácil manejo, reacciones adversas tolerables y buen manejo del dolor leve y moderado. De ellos merecen consideración el dexketoprofeno trometamol (isómero S+ del ketoprofeno, unido a la sal de trometamina) y el paracetamol. Se evaluó la actividad antinociceptiva de paracetamol y dexketoprofeno en el test orofacial de la formalina en ratones, administrando 20 uL de una solución de formalina al 5% en el labio superior. Se evalúa en 2 etapas o fases. Fase I algésica y la fase II algésica – inflamatoria. Ambos AINEs en el test orofacial indujeron actividad antinociceptiva dosis dependiente en las 2 fases, siendo el dexketoprofeno de mayor eficacia tanto en la fase I como en la fase II, y a su vez esta es mayor en la fase I del test. La coadministración de los AINEs produce una interacción sinérgica tanto en la fase I como en la fase II del ensayo algésiométrico. Los resultados obtenidos se pueden interpretar por los diferentes mecanismos de acción de los fármacos administrados, así, paracetamol actuaría sobre la COX-3 a nivel de SNC y médula espinal y también sobre el sistema canabinoide por medio de la formación de AM404. En cambio dexketoprofeno es un AINE con mayor actividad sobre COX-1 que COX-2. En conclusión, la combinación de paracetamol con dexketoprofeno podría tener aplicación clínica por su interacción de naturaleza sinérgica, en el tratamiento del dolor leve a moderado como son los que se presentan en general en la zona orofacial.

11. Referencias bibliográficas.

1. Martin TJ, Eisenach JC."Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". J. Pharmacol. Exp. Ther. 299 :811-7. 2001.
2. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. "Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief". Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 27: 520-523. 2000.
3. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, and Gich I." Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen ".Clin. Pharmacokinet. 40 (4): 245-262. 2001
4. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. "Preclinical and clinical development of dexketoprofen ". Drugs. 52:24-46. 1996
5. Warner TD, Mitchell JA." Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". FASEB J.18: 790-804.2004.
6. Vane J."Aspirin and other anti-inflammatory drugs". Thorax 55: 3-9. 2000
7. Bonica J.J. "The managment of pain". Editorial Lea & Febiger. Philadelphia. 18-27. 1990.
8. 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. 41(4): 299-332, 2001
9. Almeida TF, Roizenblatt S,Tufik S. "Afferent pain pathways: A neuroanatomical review". Brain. Res. 1000:40-56, 2004
- 10.Sawynok J. "Topical and Peripherally Acting Analgesics". Pharmacol. Rev. 2003 Vol.55:1

11. Zeilhofer H.U., Brune K. "Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases". *Pharmacol. Sciences* 2006 Vol.27 No 9
12. Woolf CJ. "Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management", *Ann. Intern. Med.* Vol 140, No 6: 441-451,2004
13. Luccarini P, Childeric A, Gaydier AM, Voisin D, Dallel R." The Orofacial Formalin Test in the Mouse: A Behavioral Model for Studying Physiology and Modulation of Trigeminal Nociception". *J. Pain.* 7 (12): 908-914. 2006.
14. DeLeo JA . "Basic Science of Pain" *J. Bone Joint. Surg. Am.* 88:58-62.2006.
15. Almeida TF, Roizenblatt S,Tufik S. "Afferent pain pathways: A neuroanatomical review". *Brain. Res.* 1000:40-56, 2004
16. Julius D; Basbaum A."Molecular Mechanisms of Nociception". *Nature.* 413-13. 2001.
17. Burke D., Bannister J." Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management". *Acute Pain.* 5: 57-62.2003.
18. Sessle BJ. "Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates". *J. Oral Rehabil.* 33(4) : 243–261. 2006.
19. Busquets C, Ribera M. "Monografies Mediques. Unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el futuro". Gispert S.A. Barcelona, España ; 19 : 217- 250 .2002.
20. Sweetman BJ." Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral)". *Acute Pain.* 4:109-115. 2003.

21. Jiménez Martínez E, Gasco García C, Arrieta Blanco JJ, Gómez del Torno J, Bartolomé B. "Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery". *Med. Oral.* 9: 38-148. 2004.
22. Esteves H. M., Terreri M., Len C. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors". *J. Pediat.I.* 82, Nº 5 (Suppl), 206-212. 2004.
23. Michael A. Huber, DDS and Geza T. "The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain". *J. Am. Dent. Assoc.*; 137, No 4, 480-487 , 2006
24. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM."Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology" .*Annu. Rev. Biochem.* 69:145–82. 2000.
25. Sciulli MG, Capone ML, Tacconelli S, Patrignani P.. "The future of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain". *Pharmacol. Rep,* 57, suppl., 66-85 2005.
26. Waldhoer M., Bartlett S., Whistler J., " Opiod Receptors". *Annu. Rev. Biochem.* 73:953-90. 2004.
27. Poveda Roda R, Bagán JV, Jiménez Soriano Y, Gallud Romero L. . "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review". *Med Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 12:E10-E18. 2007.
28. Mehlisch D,. "The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain". *J. Dent. Assoc.* 2002 Vol 133 (7): 861-871.
29. Marengo J.L., Perez M, Navarro F.J. "A multicentre randomised double blind study to compare dexketoprofeno trometamol versus diclofenac in

- the symptomatic treatment of knee osteoarthritis". Clin. Drug Invest. 19: 247-256. 2000.
30. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V. "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain". J Clin. Pharmacol. 38 (12 Suppl.): 46S-54S. 1998
31. Barboj MJ, Gich I, Artigas R." Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses". J Clin. Pharmacol. 38 (12 Suppl.): 33-40. 1998
32. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzonil S, Tachil R." Paracetamol: New Vistas of an Old Drug" CNS Drugs Reviews Vol 12, 3-4, pp 250-275.
33. Gomez-Moreno G., Guardiola J., Cutando A. "Interaction of paracetamol in chronic alcoholic patients. Importance for odontologists". Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2008 Apr;13(4):E235-8.
34. Anderson B ." Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action ." Pediatric Anesthesia 2008 18: 915–921.
35. Raboisson P, Dalle R." The orofacial formalin test". Neurosci. Biobehav. Rev. 28: 219–226. 2004
36. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G."An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception". Anesth. Anal. 93: 430-435. 2001.
37. Chou TC." Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol Rev.; 58: 621-681. 2006.
38. Goldstein A, Aronow L, Kalman. Principles of drug action: the basis of pharmacology. John Wiley & Sons, U.S.A. 1974, pp. 91.

