

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**ASOCIACION DE DEXKETOPROFENO Y PARACETAMOL EN DOLOR
OROFACIAL EXPERIMENTAL**

GONZALO MEDEL GARCÍA

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

TUTOR PRINCIPAL

Hugo F. Miranda G.

TUTORES ASOCIADOS

Fernando Sierralta G

Santiago - Chile

2011

Agradecimientos

Al incesante apoyo de mi familia, por su gran paciencia y abnegada tenacidad en llevarme a este momento en mi vida. Dedicado con aprecio a mis padres, hermano y a Gisselle por ayudarme en un crecimiento integral durante todos estos años.

Al Dr. Hugo Miranda y el Dr. Frenando Sierralta por su gran paciencia y compromiso para lograr este trabajo. A José López y Alejandro Correa por su buena disposición y gran acogida en el laboratorio de Farmacología de la Universidad de Chile.

A mis amigos, compañeros y funcionarios de la Facultad de Odontología personas que me vieron crecer en estos años, gracias por su comprensión, consejos, disgustos y alegrías.

Índice

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO.....	4
Clasificación del dolor.....	5
Según duración o tiempo de evolución(2,6,7)	5
Según su característica somatosensorial(1,2,3)	5
Según etiología(8,9).....	5
Neurofisiología del dolor (7,8)	6
Control descendente del dolor.....	8
Control farmacológico del dolor.....	11
Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs):.....	11
Mecanismo de acción	12
Paracetamol	14
Dexketoprofeno.....	16
Interacción farmacológica	18
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIALES Y MÉTODO	20
Test de la formalina orofacial.	22
Análisis isoblográfico de la interacción de paracetamol y dexketoprofeno.....	24
RESULTADOS.....	27
Grupo control:	27
Grupo tratado con paracetamol.....	27

Grupo tratado con dexketoprofeno	27
Grupo tratado con la combinación de paracetamol y dexketoprofeno:	29
Análisis isoblográfico de la interacción de paracetamol y dexketoprofeno:	31
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
SUGERENCIAS.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

INTRODUCCION: Las drogas más usadas en el tratamiento farmacológico del dolor son principalmente los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opioides. En este estudio se evaluó la actividad analgésica del paracetamol, del dexketoprofeno y de su combinación. Para medir esta actividad se ocupó el test de formalina orofacial.

MATERIALES Y METODO: Se utilizaron 162 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), a los que se les inyectó intraperitonealmente una solución salina de paracetamol, dexketoprofeno y su combinación a un volumen constante de 10mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, el que consiste en inyectar en la región perinasal del ratón una solución de formalina al 2%, evaluando el tiempo de frotamiento en la zona: fase I (aguda) y fase II (inflamatoria). Los datos obtenidos se analizan isoblograficamente para evaluar la acción de ambos fármacos y se someten a análisis estadístico expresando su valor en \pm S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95%L.C), los que se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicado 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 12,26 \pm 2,04 mg/kg, fase II 12,38 \pm 0,77 mg/kg; dexketoprofeno en fase I 35,63 \pm 0,57 mg/kg; fase II 22,85 \pm 0,56 mg/kg; y su combinación 6,98 \pm 0,33 mg/kg en fase I y de 4,56 \pm 0,15 mg/kg para la fase II. El análisis isoblográfico demostró que la combinación de ambos fármacos poseen acción sinérgica.

CONCLUSIÓN: La administración de paracetamol, dexketoprofeno y su combinación produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases; la coadministración de paracetamol y dexketoprofeno actúan de forma sinérgica, la cual se debería a factores farmacocinéticos o bien farmacodinámicos. Estos hallazgos pueden tener relevancia clínica pues la combinación de fármacos disminuye la dosis a emplear.

INTRODUCCIÓN

En el campo de la salud el manejo del dolor sin lugar a dudas ha sido una constante preocupación. La enfermedad y su resolución se han visto históricamente ligados a esta experiencia desagradable y muchos han sido los esfuerzos por mejorar esta situación desde hace muchos años y mas intensivamente en los últimos dos siglos.

Para llegar al resultado esperado de la eliminación del dolor se ha pasado de manera histórica por métodos sugestivos, físicos, culturales, hasta en la actualidad manejarlo de manera multidisciplinaria con métodos farmacológicos y psicológicos.

La odontología se ha visto fuertemente ligada a esta percepción y para su manejo los profesionales han aplicado tanto técnicas psicológicas como reducción de stress o bien, las más utilizadas, terapias farmacológicas. Dentro de los fármacos que utiliza comúnmente el odontólogo para el control del dolor se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (Aines), o en menor medida, los fármacos opioides.

Entre los AINEs ampliamente difundido se encuentra el paracetamol, en el cual sus principales características podemos destacar su excelente actividad analgésica y la posibilidad de ser administrado de manera eficaz tanto por vía oral como rectal y en diversos procesos dolorosos (31,32). El paracetamol participa de bloqueando la vía de las ciclooxigenasas (COX) de esta manera inhibe la producción de prostaglandinas (PGs). El mecanismo difiere considerablemente de lo que se suponía en un principio, pues no se comporta como antiinflamatorio, inhibiendo la coagulación o dañando el epitelio gastrointestinal como el caso del ácido acetilsalicílico (ASS), sino más bien presenta un efecto central.

De los diferentes AINEs encontramos la familia de los derivados del ácido propiónico, a esta pertenece el dexketoprofeno, que corresponde a la sal soluble del enantiómero S (+) o dextrógiro de la formulación racémica usual del

ketoprofeno. Este compuesto óptimamente activo gracias a su presentación como racemato, es decir, mezcla proporcional del enantiómero dextrorrotatorio y del levorrotatorio que posee una configuración absoluta (R) y en el caso del dexketoprofeno(S). Al utilizar solo el enantiómero adecuado(S) podemos reducir las dosis y efectos adversos, presentando así varias ventajas comparativas frente al racemato (ketoprofeno). (34)

En este estudio se evaluó la actividad analgésica del paracetamol, del dexketoprofeno y de su combinación utilizando el test algesiométrico del la formalina orofacial (13)

MARCO TEÓRICO

Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma.

Esta definición de “dolor” es la más ampliamente aceptada en la actualidad, la cual, aunque se reconoce correcta y apropiada, contempla solamente sus aspectos sintomatológicos (1).

A través de los últimos cincuenta años, el tema del dolor y su tratamiento ha alcanzado un reconocimiento mundial, no solamente como una especialidad de la Medicina, sino como un tema importante para la investigación científica y el análisis filosófico. Como consecuencia de dicho interés, su estudio y desarrollo ha sido considerado desde la perspectiva de diversas disciplinas, con el fin de progresar en el entendimiento científico y humanitario de esa condición y consecuentemente optimizar su tratamiento. (2)

Cuando se hace referencia a potencial en la definición de dolor, este término hace referencia a un estímulo nocivo que si se mantiene en el tiempo, produce daño tisular. Por otra parte, muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular o causa fisiopatológica conocida; sin embargo, esta experiencia debe ser aceptada como dolor, puesto que no hay manera de distinguirla de aquella debida a un daño tisular efectivo. Inclusive en aquellos pacientes en los cuales es imposible demostrar ese potencial daño tisular, el dolor debe ser manejado, ya que está produciendo una sensación desagradable que implica sufrimiento para el paciente. (3,4)

Hoy en día se entiende el dolor como la integración de tres componentes: **el sensitivo**, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor. **El componente cognitivo**, se relaciona con nuestro aprendizaje cultural respecto al dolor, y con las conductas que tomamos como reacción a este; integra factores tales como el entorno social y cultural, aprendizajes previos, etc. El tercer componente es el emotivo-afectivo, que hace

referencia a nuestras emociones frente a un impulso doloroso y la manera como estas pueden influir en la interpretación del mismo. La percepción final del dolor es consecuencia de estos tres componentes, y depende de la contribución relativa de uno u otro, de la persona y de la clase de dolor. (5)

Clasificación del dolor

Existen variadas clasificaciones de dolor, siendo las tres principales:

Según duración o tiempo de evolución(2,6,7)

Agudo: Es aquel producido por un daño tisular que comprende un periodo corto de tiempo, lo suficiente como para que los tejidos limiten el daño y logren reparar.

Crónico: Es aquel que persiste mas allá de la capacidad de reparación de los tejidos y la limitación del daño, prolongándose en el tiempo y comprendiendo un factor ambiental y afectivo que permite la persistencia de la sensación, generando un componente psicológico, subjetivo y conductual respecto a la patología.

Según su característica somatosensorial(1,2,3)

Epicrítico: Es un dolor que se localiza con precisión en general y aparece en el lugar donde produjo el daño tisular, superficial o profundo. Suele ser agudo y bien definido, punzante, lacerante y opresivo.

Protopático: Es un dolor profundo, deslocalizado, sordo que se irradia de forma difusa y a veces distante a la zona afectada originalmente, denominándose esto último dolor referido.

Según etiología(8,9)

Dolor Nociceptivo: Es aquel que resulta como consecuencia de un daño tisular evidente y cuya ubicación se corresponde con el sitio de injuria. Dependiendo de los nociceptores estimulados se puede establecer un dolor somático cuando es en superficie y bien localizado, y un dolor visceral cuando es difuso, inclusive referido.

Dolor neuropático: Es aquel que responde a una lesión primaria o disfunción del SNP o central por lo cual se encuentra asociado a trastornos motores y sensitivos.

Dolor psicógeno: No posee causa somática definida ni neuronal, se suele asociar a una causa psíquica como depresión, hipocondría, manía. No se condice proporcionalmente con la patología orgánica, por lo tanto se obtiene una respuesta exagerada y sin distribución clara neuroanatómica.

Neurofisiología del dolor (7,8)

La transmisión nociceptiva comprende una serie de complejas interacciones entre estructuras, que participan en la generación del impulso nervioso desde la periferia hasta su percepción como sensación dolorosa.

Este sistema de transmisión y modulación del dolor, se puede simplificar en tres niveles

- 1) A nivel periférico tenemos el estímulo capaz de excitar los receptores
- 2) A nivel medular se generan los mecanismos de transmisión y modulación del asta posterior.
- 3) A nivel central se encuentran los neurotransmisores y mecanismo implicados en la percepción cerebral y medular del dolor (corteza tálamo y núcleos reticulares), y los mecanismos inhibidores de dicha sensación.

Los receptores del primer nivel son las fibras nerviosas que transmiten el dolor, conocidas como A δ y C, estas generan una unión mucocutánea quedando fundidas a la lámina basal del tejido inervado. Ambas poseen la característica de un umbral excitatorio alto, lo que las convierte en buenos nociceptores. Estas terminaciones libres, representan la parte más distal de una neurona aferente de primer orden, neurona bipolar o en T, cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el

ganglio de gasser (ganglio sensitivo del trigémino), siendo este el lugar donde confluyen las tres ramas del trigémino. La neurona tipo A δ posee la característica de encontrarse mielinizada, por lo tanto entrega una respuesta rápida y de corta duración, convirtiéndose con ello en aquella neurona capaz de transmitir el dolor epicrítico. Al contrario de la anterior la fibra C no posee mielina y es más delgada, por lo que, conduce de manera más lenta el impulso, de modo que antes que este alcance el SNC, este se descarga nuevamente para generar una respuesta, lo que ocasiona dolor más persistente.

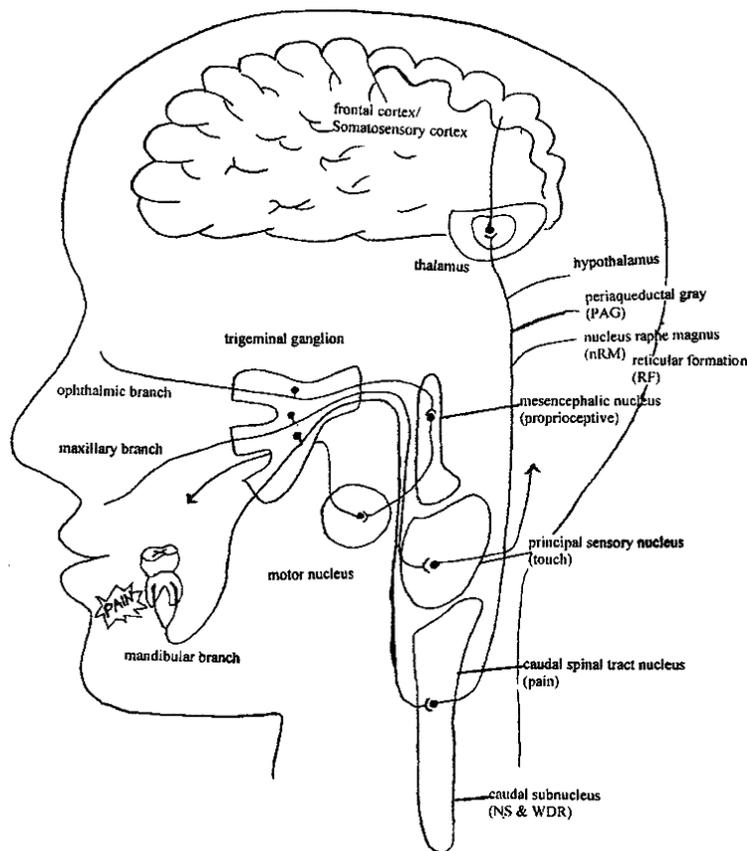


Figura 1 Esquema de la nocicepción y transducción del estímulo nocivo, vías involucradas.

A nivel medular nos encontramos con la proyección axonal proximal de la neurona en T, que se introduce en esta hasta alcanzar alguna de las láminas de rexed de la sustancia gris periacueductal (Figura 1). Luego estas hacen sinapsis con las neuronas de 2^o orden que tienen su 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 (3,9) conocidos como:

Haz neoespinotalámico: Este hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y postero lateral del tálamo y de allí con la corteza parietal otorgando ubicación topográfica al 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: formado 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. Esto nos entrega el componente afectivo del dolor.

Control descendente del dolor

Las vías descendentes del dolor hacen sinapsis en varios núcleos que albergan distintas poblaciones de neuronas capaces de realizar inhibición o facilitación de la respuesta dolorosa, dependiendo del receptor al cual se acoplen. Estas neuronas pueden ser principalmente de 3 tipos: serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas (12)

Las células serotoninérgicas y no serotoninérgicas influyen en la transmisión nociceptiva de una forma bidireccional a través de un efecto directo en las vías aferentes primarias, así también, mediante un efecto indirecto mediado por interneuronas locales. Las mismas neuronas serotoninérgicas pueden verse involucradas en la vasoconstricción cutánea en respuesta a estímulos dolorosos. Las células noradrenérgicas ubicadas en el grupo celular catecolaminérgico del romboencéfalo: A5, A6 Y A7, también se proyectan hacia el asta dorsal superficial

y contribuyen al sistema inhibitorio del dolor descendente. Los grupos celulares antes nombrados se encuentran en la recepción de proyecciones aferentes (fuertes) de la sustancia gris periacueductal, el bulbo raquídeo ventromedial rostral y las láminas superficiales del asta dorsal medular.(figura 2)

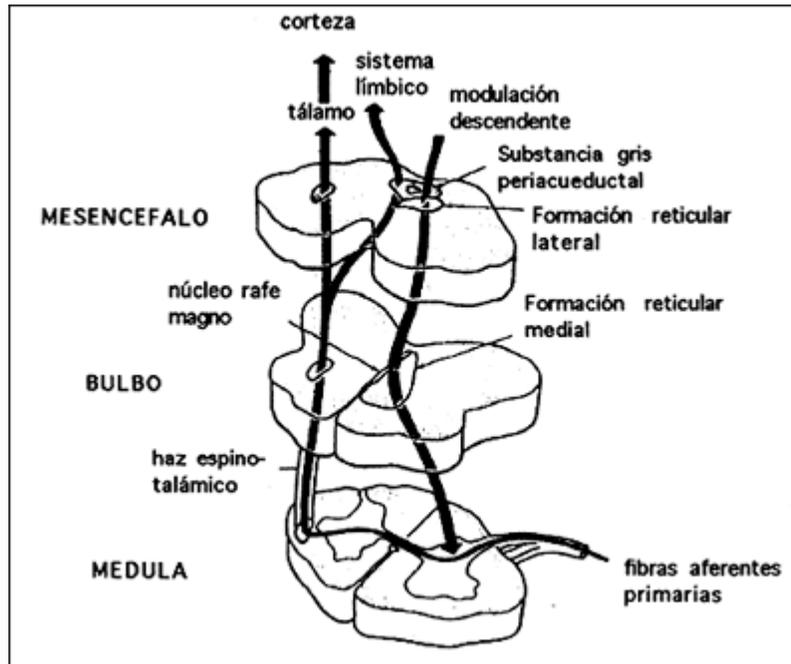


Figura 2 Haz Neoespinotalámico y control descendente del dolor

Se ha reportado recientemente 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 (12).

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-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT₃) adrenérgicos (α_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.

Control farmacológico del dolor

Hoy en día existen una variada cantidad de fármacos que son capaces de realizar inhibiciones selectivas para modular la respuesta dolorosa. Entre las drogas analgésicas se pueden mencionar:

Anestésicos generales

Anestésicos locales

Analgésicos opioides

Analgésicos anti inflamatorios no esteroideos (AINEs)

En este trabajo evaluaremos la actividad analgésica de dos AINEs: el paracetamol y el dexketoprofeno y su combinación en un modelo orofacial en ratones (13)

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

Esta familia de fármacos se encuentra dentro de los antiinflamatorios más utilizados en la actualidad. Químicamente corresponde a un grupo muy heterogéneo, pero con un mecanismo de acción común, el cual consiste en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) responsables de la síntesis de prostanoïdes, los cuales se liberan para mediar la mayoría de las respuestas inflamatorias en el organismo.

Su amplio uso se deriva principalmente de la gran cantidad de efectos terapéuticos: analgésico, antiinflamatorio, antipirético y/o antiagregante plaquetario, pudiendo ser diferente la eficacia relativa para cada una de sus acciones (6)

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es inhibiendo competitivamente y de manera reversible las ciclooxigenasas(COXs), las que son responsables de la transformación del ácido araquidónico presente en membranas celulares en prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TX), genéricamente denominados eicosanoides.

Las PGs son los moduladores claves del proceso inflamatorio. Estas derivan de precursores ácidos grasos. El ácido graso esencial, almacenado en la membrana celular debe ser liberado por una fosfolipasa (A2), para poder ir a activar a las PGs. La activación de las fosfolipasas es estimulada por citoquinas y factores de crecimiento, e inhibida por corticoides. Cuando se libera el precursor de PGs, es atacado por las enzimas ciclooxigenasas (COXs) llevando a la formación de PGs y tromboxanos o por la lipooxigenasa llevando a la formación de leucotrienos (A4, B4, C4, D4, E4). (14,15)

Existen 3 isoformas de COXs: la COX-1 que es considerada como constitutiva o fisiológica de todos los tejidos del organismo, salvo en los eritrocitos. Entre los tejidos constitutivos tenemos: estómago (PGs citoprotectoras), riñón y plaquetas donde es responsable de la producción de tromboxano (16). La COX-2: inducible o patológica se induce por macrófagos ante inflamación, es constitutiva en riñón. La COX-3 es una isoforma relacionada con la COX-1 y se encuentra principalmente en el SNC, pulmón, corazón y algunos tejido periféricos (16,17)

Los efectos beneficiosos de los AINEs estarían ligados a su capacidad de inhibir la COX-2, mientras que los efectos adversos lo estarían por su capacidad de inhibir COX-1(16).

Estos fármacos si bien comparten muchas actividades terapéuticas, así también lo hacen con los efectos colaterales. Las principales reacciones adversas son las de la esfera gastrointestinal, por la inhibición de las PGs constitutivas, las hematológicas, por debilitamiento de la adhesión plaquetaria, aumentando el

tiempo de sangrado; las reacciones adversas a medicamentos(RAM) renales pueden generar hipoperfusión renal, síndrome nefrótico o nefritis intersticial, produciéndose edema periférico(21,22); RAMs hepáticos, que pueden elevar transitoriamente las enzimas hepáticas, lo que a su vez se relaciona con daño hepatocelular, pero la hepatotoxicidad es infrecuente; fenómenos de hipersensibilidad que aparecen en alrededor de 1 a 2% de los pacientes bajo tratamiento con AINEs; a nivel del SNC, entre las cuales las formas más frecuentes cefaleas, vértigo, mareos, sobretodo en pacientes de tercera edad; a nivel cardiovascular se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación a el tratamiento con AINEs y para finalizar en el embarazo los AINEs no afectan la fertilidad de una persona y tampoco aumenta el riesgo de malformaciones, pero si puede incidir en la tasa de abortos(15%). El uso prolongado de estos fármacos durante el tercer trimestre podría provocar un cierre del ductus arterioso e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo (16)

Paracetamol

También conocido con el nombre de acetaminofén, es comparable al ácido acetil salicílico (AAS) en sus efectos analgésico y antipirético, por lo que se constituye en la primera elección para el manejo terapéutico de fiebre y dolor. Es útil en el alivio del dolor leve o moderado del postoperatorio, cefalea, mialgia, dolor post-parto y fiebre. Su uso en odontología por períodos cortos (máximo 10 días) y con las dosis habituales no presenta efectos colaterales conocidos.

Pertenece a la familia de los derivados anilínicos, de los cuales es el único utilizado en la actualidad. Se decía que este AINE no poseía características antiinflamatorias, al menos desde un punto de vista clínico; sin embargo, este último tiempo a aparecido sustancial literatura al respecto que atestiguan sus acciones antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas (35), similares a las acciones del AAS.

Respecto a su mecanismo de acción, sigue siendo una controversia, pues la COX de diversas localizaciones parece 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 a nivel central por lo que 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.(33)

El paracetamol se absorbe rápida y completamente por vía oral, y bastante bien por vía rectal, teniendo la ventaja de evitar el primer paso hepático. Existen también preparaciones intravenosas. La biodisponibilidad es muy elevada (cercana al 100%) y se metaboliza principalmente en el hígado, donde la mayor parte se convierte en compuestos inactivos por formación de sulfatos y glucurónidos, y posteriormente es excretado por los riñones. Solamente una pequeña proporción se metaboliza mediante el sistema enzimático del citocromo

P-450 en el hígado, por acción de las oxidasas mixtas, originando N-acetilbenzoquinoneimida que es inactivado por reacción con los grupos sulfidrilo del glutatión y eliminado en la orina conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Dosis elevadas de paracetamol, saturan sus otras dos vías metabólicas y se crea un exceso de N-acetilbenzoquinoneimida que agota los niveles hepáticos de glutatión. Entonces el metabolito puede reaccionar covalentemente con aminoácidos de las enzimas y proteínas hepáticas, a las que inactiva y llega a provocar necrosis hepática aguda. Los niños tienen una menor capacidad de glucuronidación, lo que los hace más susceptibles a sufrir este trastorno. Su vida media de eliminación es de 4 horas aproximadamente.

En relación a las contraindicaciones y precauciones, cabe destacar que en los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías, existe un riesgo mayor de desarrollar una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida, y el paciente queda expuesto a nuevas lesiones hepáticas. En pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de dosis mínimas durante un máximo de 5 días. Se debe tener precaución al utilizar simultáneamente el paracetamol con agentes inductores enzimáticos como el alcohol y drogas antiepilépticas, ya que puede verse aumentada la toxicidad del analgésico.

La administración crónica de paracetamol debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica, por un mayor riesgo de desarrollar necrosis papilar, falla renal, o enfermedad renal terminal.

El paracetamol debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma que muestren sensibilidad a los salicilatos, porque se ha detectado que estos pacientes pueden presentar broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administran dosis de 1.000 y 1.500 mg., por lo que no deben prescribirse dosis superiores a 1 g en estos pacientes. Tampoco se recomienda el uso concomitante de paracetamol y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal. Se debe tener precaución en pacientes inmunosuprimidos, ya que el

tratamiento con paracetamol puede enmascarar los síntomas de una infección aguda. Otra precaución importante tiene relación con los valores de la glicemia, ya que puede interferir con los sistemas de detección de glucosa reduciendo en 120% los valores medios de ésta.

Dexketoprofeno

El dexketoprofeno es un AINE perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, y corresponde a la sal soluble del enantiómero S (+) o dextrógiro de la fórmula racémica usual del ketoprofeno. Los enantiómeros son isómeros ópticos, es decir, sustancias que tienen la misma fórmula molecular pero cuyos átomos se disponen de manera diferente en el espacio, haciendo que su forma geométrica no presente elementos de simetría (18). Los enantiómeros son idénticos en sus propiedades físicas y químicas y solo difieren en su actividad óptica, desviando el plano de la luz polarizada en dirección opuesta pero en igual número de grados. Para diferenciar los isómeros se designan con (d) o (+) al isómero dextrógiro y (l) o (-) al levógiro. Actualmente la nomenclatura se ha acercado a una manera más descriptiva para denominar la molécula, esto es, según la posición del carbono central y como se ordenan los radicales alrededor de este de mayor a menor en forma horaria se denomina R y el isómero que utiliza la forma antihoraria se nombra como S. (18)

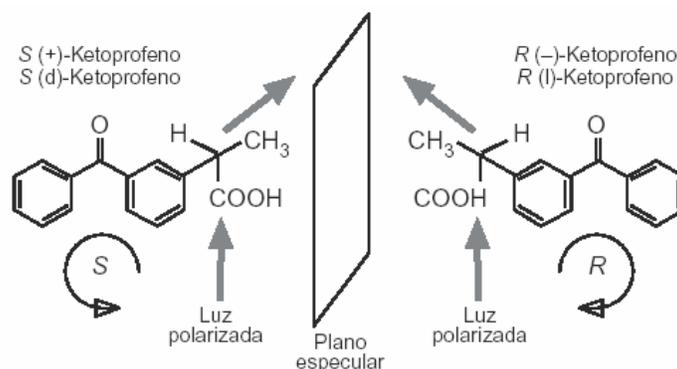


Figura 3 : **Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno en función de sus propiedades químicas y físicas**

Su mecanismo de acción se basa en actuar de forma reversible como un inhibidor competitivo de la actividad lipooxigenasa y de las COX-1 y la COX-2 (mayor efecto en COX-1), produciendo de esta manera el efecto antiinflamatorio, así como también la inhibición de la agregación plaquetaria y de la síntesis de tromboxanos (16,18). Al ser presentado como una sal de trometamol, su acción ulcerogénica es muy baja, unas cinco veces menor que la de su ácido racémico (16,18). Al ser una forma óptica enantiomera pura, obtiene como ventaja potencial reducir la dosis del fármaco necesario para producir el efecto terapéutico, minimizando la toxicidad adicional y las interacciones mediadas por el enantiómero menos activo, disminuyendo la carga hepática y renal, y el total de metabolitos formados(19,20)

Se absorbe rápidamente en el intestino delgado: esto gracias a la sal de trometina que reduce el tiempo de contacto con la mucosa gástrica. Gracias a esto el fármaco posee un rango de velocidad de absorción más alto que su forma acida libre y el racemato, lo que permite que alcance en poco tiempo una concentración plasmática máxima (tabla 1)

Presentación del fármaco	(T _{máx.})
Dexketoprofeno trometamol	0.25-0.75 hrs.
Dexketoprofeno ácido	0.5-3hr.
Ketoprofeno Racémico	0.25-3hr.

Tabla 1. T_{máx.} (Tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima del fármaco), de dexketoprofeno trometamol versus dexketoprofeno ácido y ketoprofeno racémico.

El tiempo de absorción se reduce en presencia de alimentos (19). Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (99%), principalmente albúmina. Además atraviesa la barrera hematoencefálica. Su metabolización es rápida en el hígado,

principalmente hidroxilos que se eliminan de rápida manera. Excreción renal: en 12 hrs aproximadamente ya no se detectan trazas (23,24).

Entre las ventajas terapéuticas podemos mencionar que posee una potente acción antiinflamatoria, una rápida acción analgésica y reducidos efectos secundarios, por lo tanto, es muy útil en dolores agudos leves a moderados y afecciones músculo esqueléticas. Si se compara la acción analgésica en situaciones como dolor post operatorio de cirugía de terceros molares y cirugía ortopédica con otros AINEs como rofecoxib, tramadol o ibuprofeno no presentaría una diferencia estadísticamente significativa en su efecto (25,24).

Interacción farmacológica

Al utilizar dos o más fármacos se pueden potenciar ciertas propiedades deseables para mejorar el efecto terapéutico. En el caso de los AINEs la acción terapéutica se caracteriza por tener un *efecto máximo o techo*, el cual no puede superarse aun así aumentemos la dosis del medicamento, pero si lograremos efectos adversos dosis dependientes por sobre este.

Las formas en que interactúan dos o más fármacos simultáneamente se pueden describir respecto a su efecto terapéutico y la intensidad de este, así tenemos:

- Aditividad o sumación: El efecto logrado es la sumación algebraica de los efectos de ambos fármacos, esto es, cuando los fármacos no interactúan entre sí.
- Supraditividad o sinergismo: El efecto es mayor que la suma de los efectos de ambos fármacos. Esta forma de interacción se considera la más importante porque permite disminuir la dosis necesaria de cada medicamento, reduciendo de manera significativa la posibilidad de alguna reacción adversa de cada uno de los fármacos involucrados (3, 26, 27,6)
- Subaditividad o antagonismo: Aquí el efecto producido es menor que la suma individual de los efectos de ambos fármacos.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal (i.p.) de paracetamol o de dexketoprofeno producen antinocicepción, y su combinación es sinérgica, en modelo del dolor orofacial de la formalina.

OBJETIVO GENERAL

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

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Evaluar la actividad antinociceptiva inducida por la administración i.p. de paracetamol y de dexketoprofeno en el test de formalina orofacial.
- 2.- Estudiar la forma de interacción en la combinación de paracetamol y dexketoprofeno y su coadministración por medio del análisis isobolográfico
- 3 Estudiar la actividad analgésica producida por ambos fármacos vía i.p. el ensayo de formalina orofacial.

MATERIALES Y MÉTODO

Para la realización de este estudio experimental se utilizaron 162 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), con un peso promedio entre 28 y 30g, los que fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento. El estudio se realizó según el protocolo CBA N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, el cual establece que cada animal será utilizado solo una vez y recibirá solo una dosis de las drogas estudiadas. Las observaciones se realizar de forma ciega, aleatoria y controladas con solución salina. La cantidad de animales utilizados para cada ensayo fue el mínimo estrictamente necesario para un correcto análisis estadístico(entre 6 y 8 ratones). Luego de cada observación los animales fueron sacrificados mediante la técnica de dislocación cervical por personal calificado con alta experiencia en ello.



Los fármacos disueltos en solución salina fueron paracetamol y dexketoprofeno, los que se administraron vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, ya que existe evidencia en estudios preliminares, que muestra que en este tiempo se alcanza el efecto analgésico máximo.

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



Test de la formalina orofacial.

Para realizar una evaluación experimental de la actividad antinociceptiva de los fármacos se utilizó el test de formalina orofacial, el cual consiste en la administración subcutánea de formalina, en este caso una concentración al 2 %, en el labio superior derecho del animal. Esto da lugar a una respuesta dolorosa que se puede dividir en 2 fases (13):

Fase I: en una fase inicial, los nociceptores perciben la irritación química corrosiva provocada por la formalina, su duración es el tiempo medido desde la inyección (minuto 0) y concluye el minuto 5.

Fase II: Corresponde a una etapa tardía y ocurre producto del foco inflamatorio que se desarrolla en el sitio de la injuria con la subsecuente sensibilización central y periférica. Su duración es desde el minuto 20 después de la inyección y termina al minuto 30.

En ambas fases se induce alodinia e hiperalgesia que provocan una conducta de frotamiento del sitio de la inyección con alguna de sus extremidades. El periodo comprendido entre ambas fases es considerado de inactividad y no se contabiliza (13)



Para este experimento se utilizó una jeringa Hamilton con aguja de 27 Gauge, y un volumen de 20 μL 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 de 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 frotamientos registrados en cada intervalo.

Análisis isobolográfico de la interacción de paracetamol y dexketoprofeno

Para realizar el análisis primero se realizan curvas dosis respuesta de cada AINE administrado i.p. Para esto se obtienen curvas dosis-respuesta del paracetamol y dexketoprofeno, administrados vía i.p. en al menos seis animales cada uno, que recibieron 4 dosis diferentes y crecientes de cada fármaco. Para ambos fármacos se determinó la dosis que produce el 50% de efecto máximo posible (DE_{50}). Dicha dosis es la utilizada, debido a que con dosis mayores aunque 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 droga, se evaluó mediante el análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta, las cuales fueron construidas utilizando el logaritmo de las dosis en las 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:

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

Para evaluar la interacción de la combinación entre paracetamol y dexketoprofeno, se utilizó el método del análisis isobolográfico del laboratorio de neurofarmacología del dolor, sitio donde se realizó el presente trabajo de investigación, metodología adaptada de los trabajos realizados por Tallarida (27) y Zelcer (28). Este análisis isobolográfico corresponde a representaciones gráficas de dosis isoeffectivas para un efecto determinado, de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo y cuál es su magnitud.

La DE_{50} se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

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

Donde:

R: relación de potencia entre paracetamol y dexketoprofeno administradas aisladamente.

P1: proporción de paracetamol en la mezcla.

P2: proporción de dexketoprofeno en la mezcla.

La DE_{50} experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas, que contiene una línea conectando la DE_{50} del dexketoprofeno en uno de los ejes con la DE_{50} del paracetamol en el otro, conformando la 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 (supraaditiva), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En caso contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por ultimo si el punto se ubica en una zona cercana a la línea de aditividad, la interacción será simple aditividad.

Al mismo tiempo el programa 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 se obtiene un valor menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al ser igual a 1 la interacción es aditiva, si es mayor que 1, es antagónica (30)

El resultado del análisis estadístico de los parámetros de este estudio se expresaron como promedio \pm error estándar promedio (SEM) o bien como promedio con sus correspondientes 95% de límite o intervalo de confianza (95% LC). Todos los análisis estadísticos fueron calculados con el programa Pharm Tools Pro (versión 1.27, the McCary Group Inc, USA) en base a antecedentes publicados por Tallarida (31). La significación estadística se determinó por análisis de varianza (ANOVA) y pruebas t de student, considerando la significancia a un nivel del 5% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Grupo control:

La administración 10 mg/kg solución salina al 0,9% vía i.p. 30 minutos antes de la administración de la solución de formalina al 2 %, produjo un tiempo de frotamiento en la zona labial y perinasal de 90.30 ± 2.85 seg, para la fase I (n=16) y de 98.10 ± 2.98 seg para la fase II (n=16)

Grupo tratado con paracetamol

La administración de (3 – 300 mg/kg) de paracetamol por vía i.p. indujo una respuesta antinociceptiva de tipo dosis dependiente en ambas fases. A partir de la correspondiente curva dosis-respuesta se calcula la DE_{50} de cada fase, que resultó ser de $12,26 \pm 2,04$ mg/kg para la fase I y de $12,38 \pm 0,77$ mg/kg para la fase II. Las curvas dosis-respuesta obtenidas en la fase I y en fase II se muestran en el gráfico 1 y 2, respectivamente.

Grupo tratado con dexketoprofeno

La administración de dexketoprofeno por vía i.p. indujo una respuesta antinociceptiva de tipo dosis dependiente tanto en la fase I como la fase II. En forma similar a los resultados obtenido con paracetamol, de cada curva antinociceptiva dosis-respuesta, se calculó la DE_{50} que resultaron ser de $35,63 \pm 0,57$ mg/kg para la fase I y de $22,85 \pm 0,56$ mg/kg para la fase II.

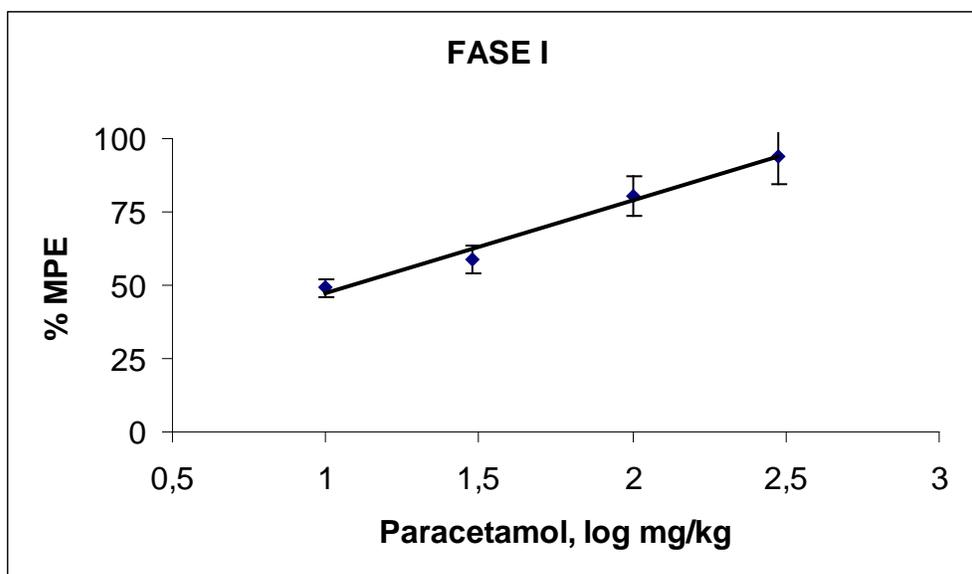


Gráfico 1 curva dosis-respuesta para la administración de paracetamol i.p. en fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. % MPE = porcentaje del máximo posible efecto.

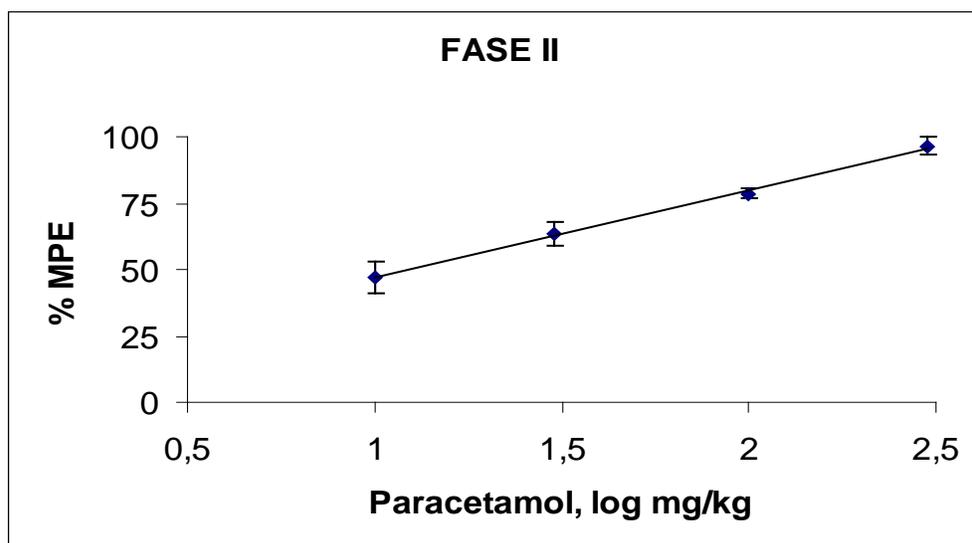


Gráfico 2. Curva dosis-respuesta para la administración de paracetamol i.p. en fase II. Cada punto del gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. % MPE = porcentaje del máximo posible efecto.

Las correspondientes curvas dosis-respuestas antinociceptivas inducidas por dexketoprofeno en cada fase del test de la formalina orofacial se presentan en los gráficos 3 y 4.

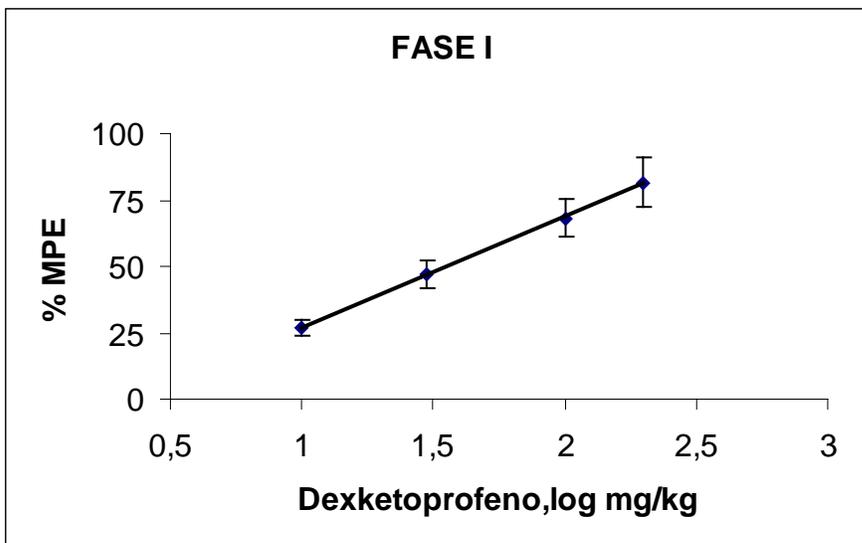


Gráfico 3. Curva dosis-respuesta para la administración de dexketoprofeno i.p. en fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. % MPE = porcentaje del máximo posible efecto.

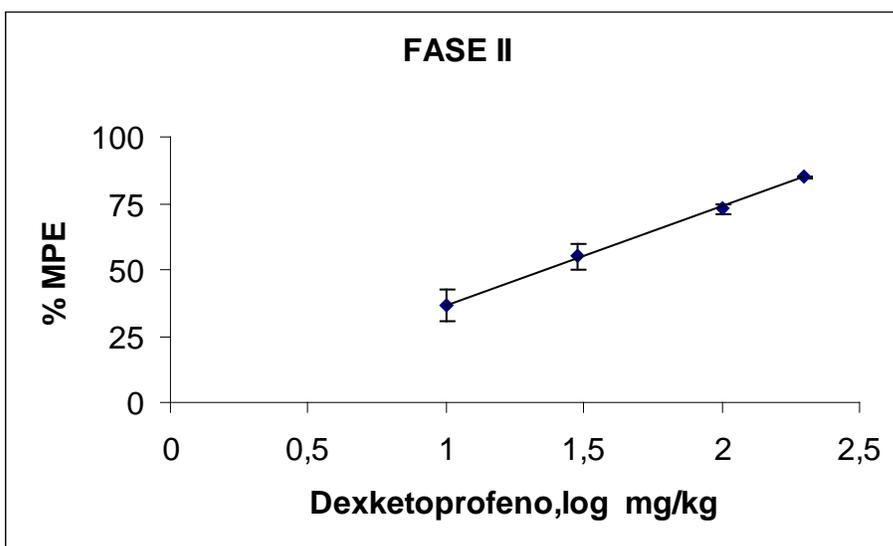


Gráfico 4. Curva dosis-respuesta para la administración de dexketoprofeno i.p. en fase II. Cada punto del gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. % MPE = porcentaje del máximo posible efecto.

Grupo tratado con la combinación de paracetamol y dexketoprofeno:

Al administrar vía i.p. la combinación de paracetamol y dexketoprofeno en proporción de 1:1 de sus respectivas DE_{50} , se obtuvo una actividad

antinociceptiva dosis dependiente, tanto en las fases I y II, como se puede apreciar en los gráficos 5 y 6. La DE_{50} para la combinación fue de $6,98 \pm 0,33$ mg/kg para la fase I, y de $4,56 \pm 0,15$ mg/kg para la fase II.

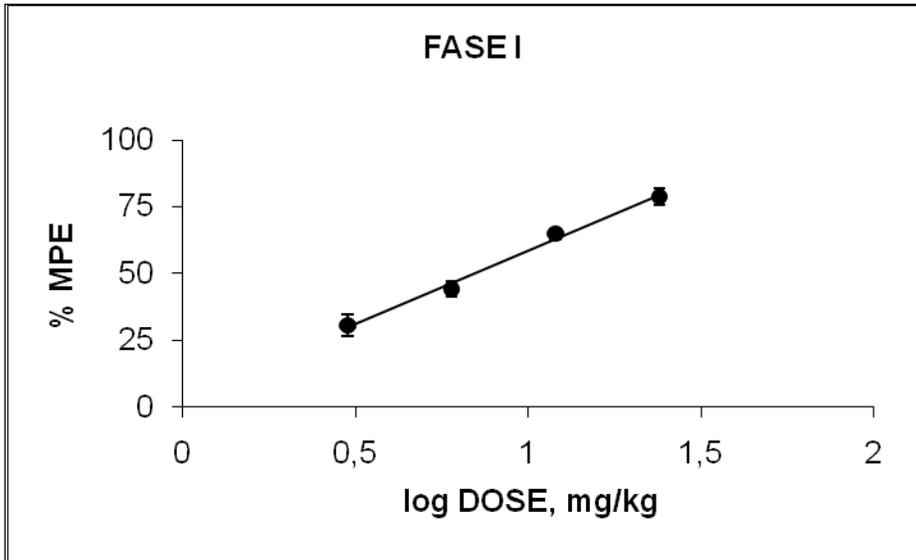


Gráfico 5. Curva dosis-repuesta para la administración de la combinación de Paracetamol con Dexketoprofeno i.p. en la fase I. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. % MPE = porcentaje del máximo posible efecto.

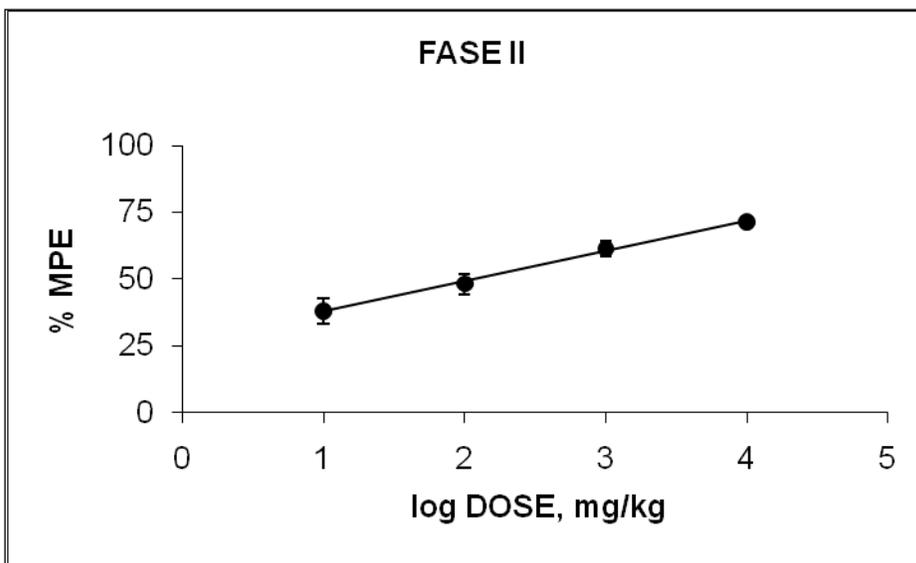


Gráfico 6. Curva dosis-repuesta para la administración de la combinación de Paracetamol con Dexketoprofeno i.p. en la fase II. Cada punto en el gráfico representa el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. % MPE = porcentaje del máximo posible efecto.

Análisis isoblográfico de la interacción de paracetamol y dexketoprofeno:

Al realizar el análisis isoblográfico de la combinación de paracetamol con dexketoprofeno, se obtuvo una interacción de antinocicepción de tipo supraaditiva o sinérgica, para ambas fases del proceso doloroso (aguda e inflamatoria). Esto es debido a la ubicación del punto experimental, el cual se encuentra bajo la línea de aditividad de ambos fármacos, como se observa en los gráficos 7 y 8. El cálculo del índice de interacción, corrobora este sinergismo ya que ellos fueron menor a 1, siendo para la fase I de 0,29 y para la fase de II 0,26.

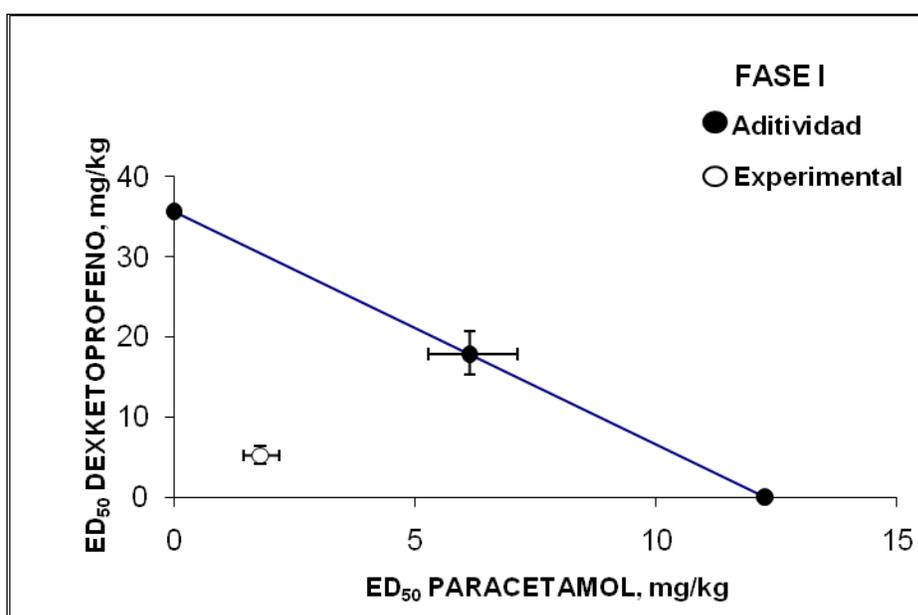


Figura 7. Isoblograma de la interacción entre paracetamol y dexketoprofeno en fase I. El ● representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el ○ el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC a 95%.

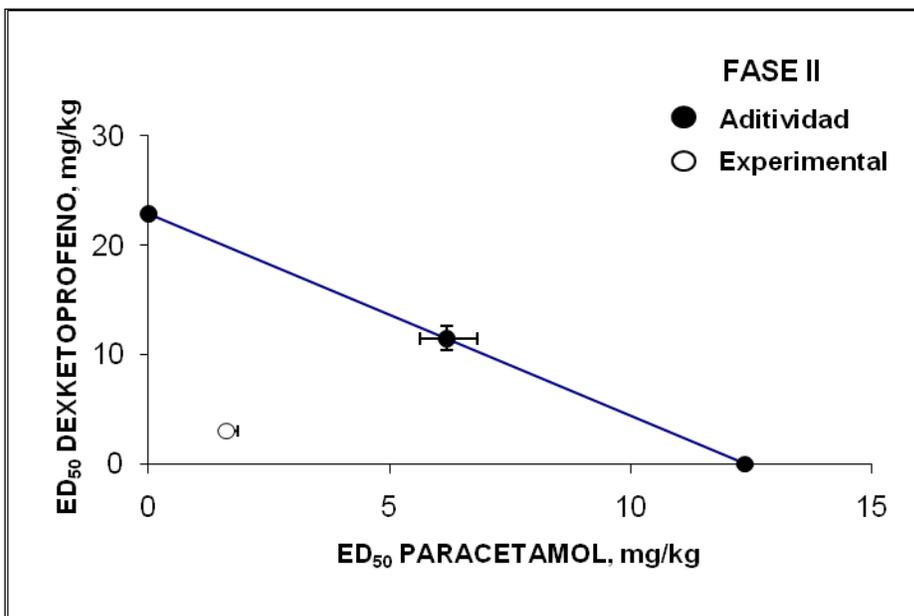


Figura 8. Isoblograma de la interacción entre paracetamol y dexketoprofeno en fase II. El ● representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el ○ el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC a 95%.

DISCUSIÓN

Para comprobar la eficacia de la antinocicepción producida por los dos medicamentos utilizados en esta experimentación se ha debido ocupar a un protocolo con el test de formalina orofacial en ratones, el cual es uno de los modelos con mayor representatividad para las condiciones del dolor orofacial (13)

Los resultados obtenidos mediante este ensayo algiesiométrico demuestra que la administración de paracetamol y dexketoprofeno por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente tanto en la fase I como en la fase II. La potencia relativa de paracetamol fue 2.9 veces mayor que la del dexketoprofeno en la fase I y de 1.8 veces en la fase II. Sin embargo, la potencia relativa del paracetamol fue prácticamente igual en ambas fase, no obstante el dexketoprofeno exhibió una potencia relativa de 1.5 veces mayor en la fase II comparada con la fase I. Los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con hallazgos previos que demuestran la actividad antinociceptiva tanto de paracetamol como de dexketoprofeno en el ensayo de la formalina orofacial (13,29).

La mayor potencia del paracetamol se podría explicar por los diferentes mecanismos de acción que posee: inhibición tanto de COX-1 como de COX-2; modulación del tenor de NO; inhibición de sustancia P, modulación del efecto de NMDA; activación del control de la inhibición descendente serotoninérgica, modulación de la acción de cannabinoides (33).

La combinación de paracetamol y dexketoprofeno en proporciones de 1:1, de sus respectivas ED50 produjo una interacción de tipo supraaditiva o sinérgica, lo cual concuerda con estudios anteriores (29,36,37). Este sinergismo puede explicarse en base a la teoría general de interacciones farmacológicas, ya sea por efectos a nivel farmacocinéticas como farmacodinámicos (38,39). Entre las posibilidades se deben citar el incremento de absorción de uno de los AINEs por el otro ; aumento de afinidad, por su receptor, inducida por uno de los fármacos en combinación sobre el otro ; posibilidad de aumentar los mecanismos de acción de

una droga por el otro, como ser a nivel de proteína G, AMPc, etc. (38,39). Sin embargo, el mecanismo íntimo de la sinergia no ha sido definido con exactitud.

En conclusión, la coadministración de paracetamol con dexketioprofeno induce una actividad sinérgica que puede tener proyecciones clínicas en el tratamiento farmacológico del dolor.

CONCLUSIONES

- La administración vía i.p. de paracetamol o de dexketoprofeno 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 con dexketoprofeno, induce una actividad antinociceptiva de tipo sinérgica.
- La sinergia obtenida podría deberse tanto a factores farmacocinéticos como farmacodinámicos producidos por la interacción entre los AINEs
- El efecto sinérgico obtenido en el presente trabajo, permite reducir significativamente las dosis de los AINEs, lo cual podría proyectarse para un mejor perfil farmacológico de ellos.

SUGERENCIAS

De los hallazgos del presente trabajo, es posible sugerir:

1. Realizar similar investigación con diferentes concentraciones de formalina
2. Evaluar el efecto de los AINEs en distintos métodos algesiométricos, como por ejemplo: test de las contorsiones abdominales inducida por ácido acético; ensayo del movimiento de la cola; test de la plancha caliente; test de la formalina inyectada en la pata: test del dolor neuropático, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Dagnino J. Definiciones y clasificaciones del dolor. Bol Escuel Med Univ Catól Chile 1994; 23:148-151.
- 2 Bonica JJ. Anatomic and physiology basics of nociception and pain. In: Bonica JJ(Ed). The management of pain. 2d Ed, Pennsylvania, Lea&Febiger, 1990:28-94.
- 3 Bonica JJ. Loeser JD. History of Pain concepts and therapies. En: Loeser, JD., Butler, SH., Chapman, CD. Bonica`s Management of pain. 3 Ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 4 Internacional Association for the study of pain. Subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain. Pain 1986; 3: S3-225.
- 5 Vallejo M, Comeche M. Evaluación y tratamiento psicológico del dolor crónico, UNED 1994
- 6 Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A., Farmacología Humana. 4ª Edición, Ed. Masson. Barcelona, España, 2003; pp.355-361, cap 20; p. 375-385, cap. 22.
- 7 Busquets C., Ribera M., Monografies Mediques. "unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el futuro". Gispert S.A Barcelona, España. 2002. Pp. 217-250, cap. 19.
- 8 Turk, DE. Okifuji A. Pain terms and taxonomies of Pain. En: Loeser, JD.; Butler, SH.,Chapman, CD. Bonica`s Management of Pain. 3 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- 9 Julius, D. Basbaum, A. Molecular mechanism of nociception. Nature 413: 203-210, 2001.
- 10 Romera E, Perena MJ, Perena MF and Rodrigo MD. Neurophysiology of pain. Rev Soc Esp. Dolor 2000; 7: Supl. II, 11-17.

- 11 Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. *Brain Res.* 2004 Mar 12; 1000(1-2):40-56
- 12 Descending control of pain. Millan MJ. *Prog neurobiol* 2001 Apr; 66(6): 355-474.
- 13 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.
- 14 Poveda-Roda R., Bgan J.V., Jimenez-Soriano Y., Gallud-Romero L., use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Med. Oral Patol. Oral. Cir. Bucal*, 12:10-18.2007.
- 15 Klasser G.D., Epstein J., Nonsteroidal Antiinflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications. *J Can Dent. Assoc.* 71:575-580.2005.
- 16 Warner T., Mitchell J., Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *The FASEB journal*, 18:790-804.2004.
- 17 Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos L.T., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmon D.L., COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 99:1926-13931.2002
- 18 Sweetman B.J. "Development and use of the quick atino chiral NSAID dexketoprofen trometamol(keral)". *Acute pain.* 4: 109-115.2003.
- 19 Barbanoj et al. "Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen". *Clin. Pharmacokinet*, 40(4): 245-262.2001.
- 20 Capone M. L. et al. "Clinical Pharmacology of selective COX-2 inhibitors". *Int J. Immunopathol. Pharmacol.* 16:9-58.2003.
- 21 Furst S. "Transmitters involved in antinociception in the spinal cord". *Brain Res Bull* 48(2):129-141,1999.
- 22 Wright, V. "historical overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Br J Rheumatol* 34 (suppl.1), 1995
- 23 Lefkowitz J.B. "Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications". *Am. J. Med.* 106 (5B): p. 43S-50S. Mayo 1999
- 24 Martin T J. Eisenach J.C. "Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 299(3): p. 811-817. Dec 2001.

- 25 Jackson et al. "Double-blind, randomized, placebo controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol insurgical dentistry" *Br. J. Anaesthes.* 92 (5): 675-680.2004.
- 26 Miranda H.F, Sierralta F, Pinardi G. Neostigmine interactions with non steroidal anti- inflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135: 1591-1597
- 27 Tallarida RJ, Murray RB. 1986. *Manua of Pharmacologic calculations with computer programs.* 2º edition. Springer-Verlag. New York.
- 28 Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I. Selective Potentation 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 Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between Paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 121:22-28, 2006.
- 31 Tallarida RJ, Murray RB. 1986. *Manual of pharmacologic calculation with computer programs.* Second edition. Springer- Verlag. New York.
- 32 Warner T.D., Mitchell J.A. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic". *FASEB J.*, 2004;18:790-804.
- 33 Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia* 2008 18: 915-921
- 34 Preclinical and clinical development of dexketoprofen. Mauleon D, Artigas R, Garcia ML, Carganico G. *Drugs* 1996;52 Suppl. 5:24-46.
- 35 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
- 36 Miranda HF, V. Noriega V, Sierralta F, Prieto JC. Interaction between dexibuprofen and dexketoprofen in the orofacial formalin test in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2010; 97: 423–427.
- 37 Muñoz J , Navarro C, Noriega V; Pinardi G, Sierralta F, Prieto J C, Miranda HF. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacol* 2010; 18 : 65–71.

- 38 Chou, T.C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev* 2006 ; 58: 621-681.
39. Barrera N.P, Morales B., Torres S.M., et al. Mechanism and modeling of synergism in cellular responses. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26:526-532.