

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
LABORATORIO DE DOLOR
FARMACOLOGIA

**“INTERACCIÓN ENTRE KETOROLACO Y TRAMADOL EN DOLOR
OROFACIAL EXPERIMENTAL”**

María Teresa Jaramillo Vergara

TRABAJO DE INVESTIGACION
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA

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

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

**Santiago – Chile
2010**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. DEFINICIÓN DE DOLOR.....	7
2.2. CLASIFICACIÓN DE DOLOR	7
2.2. NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR.....	8
2.3. NOCICEPCION A NIVEL FACIAL.....	10
2.5. MODULACIÓN DEL DOLOR.....	13
2.6. TRATAMIENTO DEL DOLOR	17
2.6.1. ANALGÉSICOS OPIOIDES	18
2.6.2. ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES	21
2.7. INTERACCIÓN DE FÁRMACOS	25
3. HIPÓTESIS.....	26
4. OBJETIVOS	27
4.1. OBJETIVO GENERAL	27
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	28
5.1. TEST DE LA FORMALINA OROFACIAL	30
5.2. EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA.....	31
5.3. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ANTINOCICEPTIVA.....	32
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
6. RESULTADOS.....	35
6.1. GRUPO CONTROL.....	35
6.2. GRUPO TRATADO CON KETOROLACO	35
6.3. GRUPO TRATADO CON TRAMADOL.....	36
6.4. ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE KETOROLACO / TRAMADOL	37
7. DISCUSIÓN	40
8. CONCLUSIONES	42
9. SUGERENCIAS.....	43
10. BIBLIOGRAFÍA	44
11. ANEXO	47

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de los eventos del proceso nociceptivo. Modificada de Curso de Neurología, IASP. Perú. 2006.....	10
Figura 2. Vía de nocicepción trigeminal, tomada de Atlas de neurofisiología de F. Netter.....	13
Figura 3. Vías descendentes troncoencefálicas que influyen y modulan la transmisión del dolor en el tronco del encéfalo (vías del trigémino) y en la médula espinal. Extraído de “Principios de Neurociencia” Duane E. Haines. 2ª edición. 2003.	16
Figura 4. Fórmula estructural de tramadol.....	19
Figura 5. Fórmula estructural de ketorolaco.....	23
Figura 6. Ratón <i>Mus musculus</i> de la cepa CF/1.....	29
Figura 7. Inyección intraperitoneal de fármacos, en ratón <i>Mus musculus</i> de la cepa CF/1.....	29
Figura 8. Inyección subcutánea de formalina en el labio del ratón.....	30
Figura 9. Cubículo de observación.....	31
Figura 10. Curva dosis respuesta para la administración de ketorolaco en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.	35
Figura 11. Curva dosis respuesta para la administración, de ketorolaco en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.	36
Figura 12. Curva dosis respuesta para la administración, de tramadol en la fase I del test de la formalina orofacial 2%. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.	36
Figura 13. Curva dosis respuesta para la administración, de tramadol en la fase II del test de la formalina orofacial 2%. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.	37
Figura 14. Isoblograma de interacción entre ketorolaco y tramadol, en el test de la formalina orofacial 2%, en la fase I. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95%.	38
Figura 15. Isoblograma de interacción entre ketorolaco y tramadol, en el test de la formalina orofacial 2%, en la fase II. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95%.	38

RESUMEN

Los fármacos más utilizados en el tratamiento farmacológico del dolor son principalmente los opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En este estudio se evaluó la actividad analgésica del ketorolaco, del tramadol y de su combinación. Como método algesiométrico en este trabajo se utilizó el de la formalina orofacial al 2%. Se utilizaron 160 ratones *Mus musculus* cepa CF/1 a los que se les inyectó solución salina de ketorolaco, tramadol y su combinación en un volumen constante de 10mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, este consiste en la inyección en el labio superior del animal de formalina, evaluando el tiempo de frotado del animal de la zona inyectada, tanto en la fase aguda o fase I, y en fase inflamatoria o fase II. Luego, se elaboró el análisis isoblográfico para evaluar la acción combinada de ambos fármacos. El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, se expresaron como promedio \pm S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95% L.C) y se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicados por Tallarida ⁽²⁷⁾. 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*.

Las Dosis Efectivas 50 (DE_{50}) para el ketorolaco fue en fase I $32.31 \pm 2,90$ mg/kg, fase II $37.26 \pm 2,30$ mg/kg; tramadol en fase I $1.65 \pm 0,11$ mg/kg; fase II $2.75 \pm 0,12$ mg/kg; y su combinación 5.66 ± 0.28 mg/kg para la fase I, y de 8.57 ± 0.43 mg/kg para la fase II. El análisis isoblográfico arroja que ambos fármacos poseen acción de tipo sinérgica.

Al administrar por vía intraperitoneal ketorolaco, tramadol y su combinación producen un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases del test; la coadministración de ketorolaco y tramadol actúan de forma supraaditiva, debido a que poseen diferentes mecanismos de acción mejorando el efecto analgésico. Estos hallazgos poseen relevancia clínica, ya que la combinación de estos fármacos disminuye la dosis a emplear sin aumentar los efectos adversos.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor en el ejercicio odontológico, es un motivo de consulta frecuente en nuestros pacientes. Como odontólogos generales, es nuestro deber otorgar un manejo adecuado de esta sintomatología que, sin lugar a dudas, altera la integridad de quien padece el cuadro de dolor.

El dolor es una percepción que deriva de la activación del sistema nociceptivo que es uno de los responsables de la homeostasis del organismo ⁽¹⁾.

Podría describirse como un fenómeno multidimensional donde intervienen factores biológicos, cognitivos, emocionales y ambientales. El dolor es siempre subjetivo, cada individuo aprende el significado de la palabra dolor a través de sus experiencias dolorosas que experimenta desde temprana edad ⁽²⁾.

La investigación básica está generando gran cantidad de información en lo que se refiere al conocimiento del sistema nociceptivo. En gran medida, estos avances se producen como consecuencia de la utilización de los modelos animales de dolor. Aunque no se puede conocer las sensaciones de un animal, ya que éste no las puede comunicar, se pueden estudiar las reacciones de éstos ante estímulos nocivos de diversa naturaleza ⁽¹⁾.

Es así como la investigación se ha centrado en los últimos años en desarrollar fármacos que supriman el dolor ⁽¹⁾. Actualmente se dispone de una variedad de analgésicos con una potencia y eficacia suficiente para aliviar o eliminar cualquier tipo de dolor, el problema radica en que para conseguir una analgesia efectiva administrando un único fármaco, las dosis necesarias son, en general, muy elevadas por lo que pueden inducir efectos secundarios incompatibles con el bienestar y la seguridad del paciente.

Para intentar disminuir este inconveniente, una estrategia utilizada frecuentemente en el tratamiento de casi todos los tipos de dolor, es la administración simultánea de dos o más analgésicos. El fundamento para administrar este tipo de asociaciones es que, si los fármacos analgésicos actúan en distintos receptores o mediante diferentes mecanismos de acción, utilizando en combinación dosis

menores de cada uno de ellos, es posible conseguir una analgesia similar o incluso superior, y disminuir así los efectos indeseables.

Actualmente, los fármacos más usados en el tratamiento farmacológico del dolor son los opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Además, existen agentes coadyuvantes como los antidepresivos, los antiepilépticos, los anestésicos locales, los cannabinoides, el alcohol, etc. (3,4).

Los AINEs han sido ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo como crónico, ya sea en el preoperatorio como postoperatorio médico y dental. Sus principales propiedades son: antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Además, se podría también considerar el efecto de antiagregante plaquetario. Las propiedades antes mencionadas han llevado a que estos fármacos sean ampliamente prescritos para tratar la inflamación, los estados de fiebre y los diferentes tipos de dolor (5). Son fármacos capaces de alterar el curso natural de la respuesta inflamatoria inhibiendo aquellas vías que generan dolor más allá del tiempo necesario. Esto lo realizan mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas, responsables de la formación de elementos proinflamatorios a nivel periférico y central.

Otro tipo de fármacos utilizados, con una menor frecuencia, en el manejo del dolor odontológico son los opioides, fármacos obtenidos a partir de la morfina.

Su mecanismo de acción difiere de los AINEs en que se unen a receptores específicos del sistema nervioso central (SNC), inhibiendo así los impulsos provenientes del sitio injuriado.

El presente trabajo tiene por objetivo evaluar la interacción antinociceptiva de ketorolaco y tramadol en dolor orofacial experimental, utilizando el test de la formalina al 2% en ratones.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. DEFINICIÓN DE DOLOR

El concepto de dolor ha evolucionado y en el año 1979 fue definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño existente o potencial, o descrita en término de ese daño”. En esta definición el término *potencial* indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, la permanencia de la noxa provocará un daño tisular efectivo (6).

Actualmente, entendemos el dolor como la integración de tres componentes (2):

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

2.2. CLASIFICACIÓN DE DOLOR

Los criterios de clasificación son múltiples. Entre ellos se destacan los siguientes:

SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN: - *Dolor agudo*, en general, los estados de dolor agudo duran un tiempo relativamente limitado, y habitualmente remite cuando se resuelve la patología subyacente. El comité de Taxonomía de las Algias de la IASP determinó como tiempo de duración límite para el dolor agudo el de tres meses. Este tipo de dolor es a menudo razón para buscar la atención de salud, y se produce después de traumatismos, intervenciones quirúrgicas y algunos procesos patológicos (9,10).

- *Dolor Crónico*, se extiende por un largo período de tiempo (mayor a tres meses), y representa bajos niveles de patología subyacente que no explica la presencia y/o grado de dolor. Debido a que el dolor persiste, es probable que factores ambientales y afectivos eventualmente interactúen con el daño tisular, contribuyendo a la persistencia del dolor y comportamiento patológico (9). El dolor crónico suele ser refractario a variados tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos como depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento.

SEGÚN ETIOLOGÍA: - *Dolor nociceptivo*, se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral, y es la reacción normal frente a dicha lesión.

**Dolor Somático*, su origen se encuentra a nivel de piel, músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Es bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y no suele acompañarse de reacciones vegetativas. **Dolor Visceral*, su característica es ser difuso, extendiéndose a otros territorios alejados del órgano lesionado; por lo tanto, es referido y se acompaña frecuentemente de reacciones vegetativas (9).

- *Dolor Neuropático*, se produce por anomalías funcionales o estructurales en el sistema nervioso periférico (SNP) o central (SNC), lo que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor (9). - *Dolor Psicógeno*, no resulta de una estimulación nociceptiva ni de una alteración neuronal, sino de causa psíquica o de la intensificación psicógena de un dolor orgánico (9).

SEGÚN CARACTERÍSTICA SOMATOSENSORIAL: - *Dolor Epicrítico*, es superficial, de localización precisa dentro de un campo receptivo, de fácil discriminación. El paciente lo refiere habitualmente como punzante, lacerante, fulgurante, quemante u opresivo. - *Dolor Protopático*, corresponde a un dolor difuso, mal localizado y referido por los pacientes como un dolor sordo que abarca extensiones anatómicas mayores que el dolor epicrítico.

2.2. NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR

Son diversas las estructuras nerviosas que participan en la percepción de la experiencia dolorosa y de todo el cortejo que la acompaña. Existen niveles de integración creciente donde la información del dolor es procesada en forma organizada y sometida al control de los sistemas individuales. Entre el sitio activo dañado y la percepción de dicho daño, se produce una serie de eventos fisiológicos que, colectivamente, se denominan nocicepción (fig.1). Este proceso comprende 4 etapas:

- a) Transducción: proceso que convierte los estímulos nocivos en un potencial de acción a nivel de los receptores.
- b) Transmisión: el potencial de acción se propaga de manera centrípeta y ascendente a través de las vías del sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC).
- c) Modulación o antinocicepción: la transducción de la información nociceptiva es inhibida o regulada en distintos niveles.
- d) Percepción: es el proceso final por el que la transducción, la transmisión y la modulación interactúan con la psicología del paciente para crear la experiencia emocional y, como tal, subjetiva que se percibe como dolor.

Desde el punto de vista neurofisiológico, la percepción del dolor precisa de la participación del SNC y del SNP. El dolor desencadena una serie de reacciones en ambos sistemas que permiten la percepción del mismo con el fin de limitar o disminuir las consecuencias. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso y van desde la periferia por vía medular hasta los centros superiores como tálamo y córtex (fig. 1). Para percibir el dolor, se necesita de una estructura periférica que actúe como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción ascendentes, desde la médula hasta los centros superiores, y por último, vías descendentes desde éstos (2).

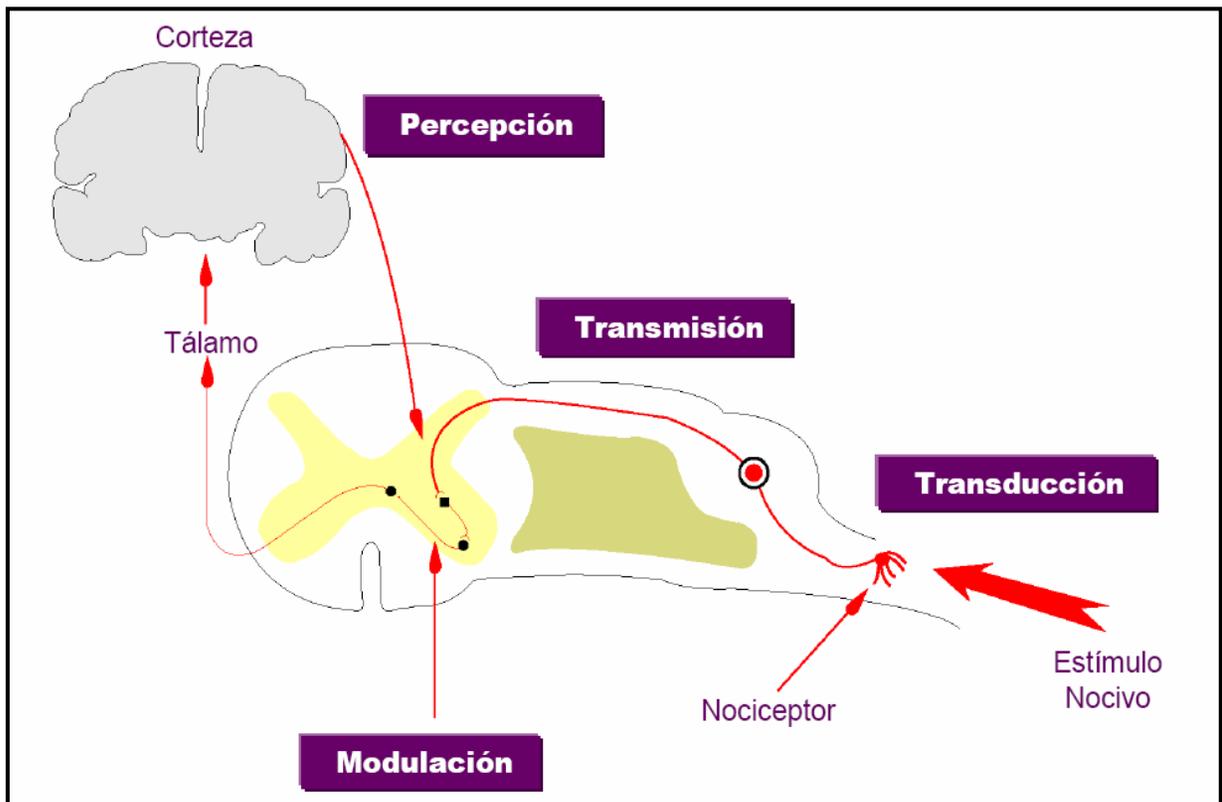


Figura 1. Representación esquemática de los eventos del proceso nociceptivo. Modificada de Curso de Neurología, IASP. Perú. 2006.

2.3. NOCICEPCION A NIVEL FACIAL

Los impulsos nerviosos que codifican el dolor a nivel orofacial, se originan principalmente en la distribución periférica sensorial de cuatro nervios craneales: el nervio trigémino (V par), y en menor medida el nervio facial (VII par), glosofaríngeo (IX par) y vago (X par). Y también en la terminación de los tres nervios cervicales superiores. En toda esta región existen fibras nociceptivas A δ y C, pero son especialmente abundantes en la pulpa dental. Algunas penetran en los túbulos dentinarios y la caries dental las deja expuestas, junto con otros nervios de la pulpa, a los estímulos que provocan dolor. Es probable que el dolor sordo producido por la inflamación de la pulpa se deba a la actividad de las fibras

tipo C. La hipersensibilidad de los dientes, caracterizada por dolor agudo, corresponde a la activación de las fibras A δ ⁽⁸⁾.

El V par, es un nervio mixto, contiene fibras sensitivas (aférentes) y motoras (eferente). Posee un gran ganglio (Trigeminal) que da lugar a tres ramas principales: V1 oftálmica; V2 maxilar y V3 mandibular. Su porción sensorial transmite el tacto, dolor, temperatura, y propiocepción de: la cara, músculos faciales y masticatorios, de la articulación temporomandibular y cavidad bucal.

El nervio trigémino, posee 3 núcleos sensitivos: *Núcleo Sensitivo Principal*, *Núcleo Mesencefálico*, *Núcleo Espinal*. En este último, se reconoce; una unidad superior, correspondiente al Subnúcleo Oral, que al igual que el núcleo sensitivo principal está encargado de la sensibilidad táctil discriminativa; y otra unidad inferior, correspondiente al Subnúcleo Interpolar y al Subnúcleo Caudal que es el que resume tanto la sensibilidad táctil no discriminativa y de presión, como la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio cefálico.

En el ganglio trigeminal se encuentra el soma de la primera neurona de la vía del dolor trigeminal, 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 hacia los respectivos núcleos sensoriales del encéfalo, a través de las fibras A δ y C.

Las neuronas de segundo orden del núcleo sensitivo principal (porción dorsomedial/ventrolateral) se encargan de relevar la información del tacto discriminativo de la cabeza hacia el núcleo ventral posteromedial (VPM).

Los axones derivados de su porción ventrolateral llegan al VPM contralateral junto con fibras procedentes del núcleo espinal (caudal) conforman el fascículo trigeminotalámico anterior. Las neuronas de la división dorsomedial del núcleo sensitivo principal inervan el VPM ipsilateral por medio del fascículo trigeminotalámico posterior. El núcleo mesencefálico contiene células de origen que participan en la propiocepción ⁽⁸⁾.

Las fibras que transmiten el dolor, temperatura y tacto general, descienden formando el fascículo trigéminoespinal. Esta última vía que contiene fibras tanto facilitatorias como inhibitorias junto con su núcleo, se extiende desde la unión de

la protuberancia y el bulbo hasta los segmentos más altos (C2 o C3) de la médula espinal. En el tracto espinal del trigémino, 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. En el núcleo espinal, se produce la sinapsis con la segunda neurona, cuyo axón se cruza y asciende (fascículo trigeminotalámico anterior), enviando colaterales a la formación reticular, para terminar en los núcleos de tálamo (VPM), posterior e intralaminares. Desde allí, la información va al área sensitiva primaria de la corteza, sector 1,2,3 de Brodman y a otras estructuras corticales y subcorticales como la corteza insular, que procesa información del estado interno del organismo, integrando los aspectos cognitivo, sensorial y afectivo, modulando así el umbral doloroso, y la circunvolución cingular, que es parte del sistema límbico, relacionada con el procesamiento afectivo y emocional del dolor (13).

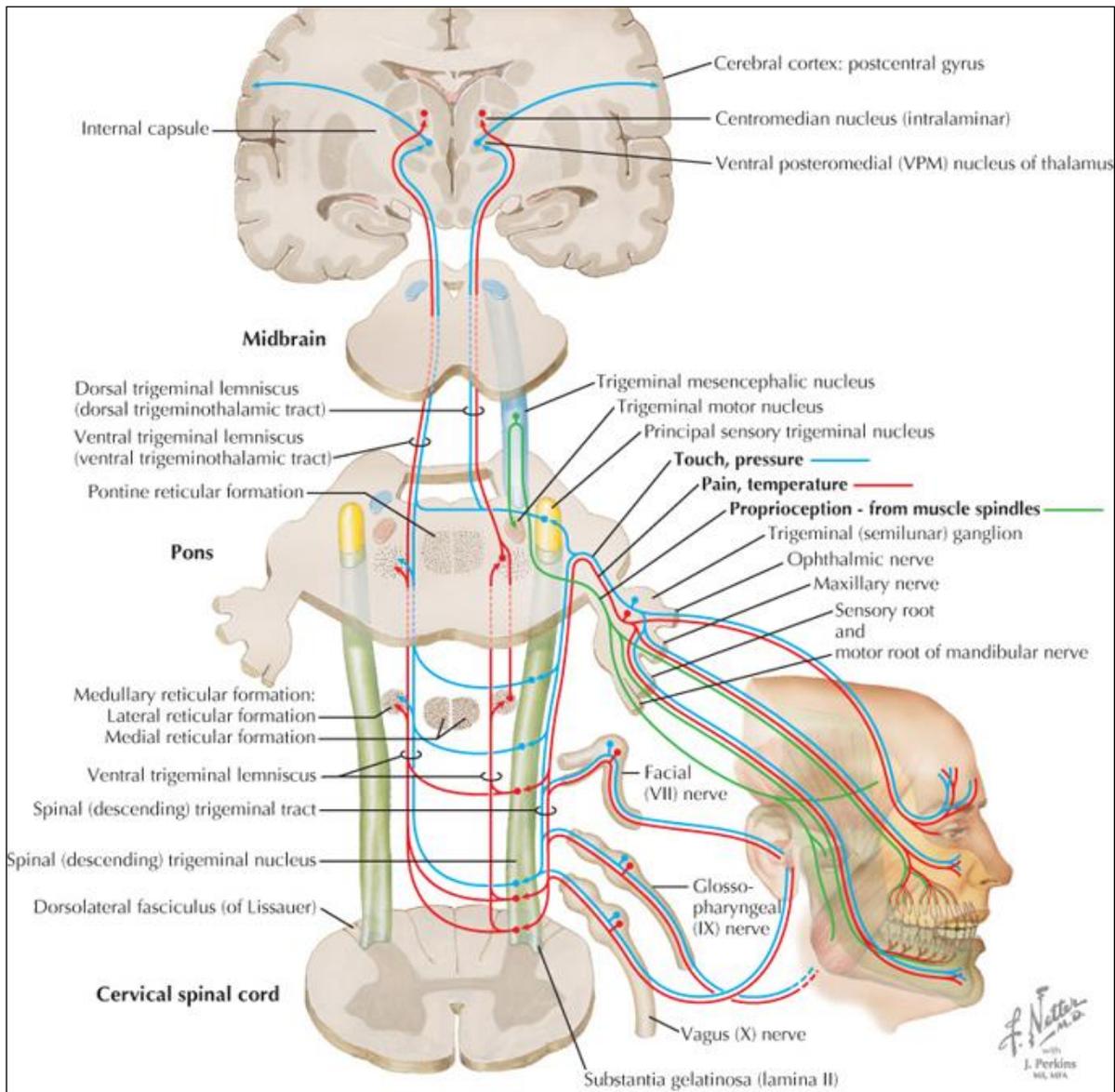


Figura 2. Vía de nocicepción trigeminal. Extraída de Atlas de Neurofisiología de F. Netter.

2.5. MODULACIÓN DEL DOLOR

Los enfoques clínicos eficaces que pueden utilizarse para suprimir el dolor son las intervenciones farmacológicas y la analgesia producida por estimulación. Las estructuras centrales implicadas en el control descendente o inhibitorio de la transmisión dolorosa son: 1) las cortezas somatosensorial, frontal y límbica, 2) el núcleo periventricular del hipotálamo, 3) la sustancia gris periacueductal y 4) los

núcleos del rafe y la formación reticular bulbar adyacente. Las vías descendentes que se originan en estas estructuras se activan con las señales dolorosas aferentes ascendentes ⁽⁸⁾. Estas vías realizan sinapsis en diversos núcleos que albergan distintas poblaciones de neuronas, tanto a nivel del tronco cerebral como de estructuras cerebrales, jugando un rol facilitador de la transmisión nociceptiva o un rol inhibitorio de la respuesta dolorosa, dependiendo del receptor al cual se acoplen. A nivel espinal los mecanismos descendentes están dados básicamente por 3 tipos de neuronas; serotoninérgicas, noradrenérgicas y, con menor importancia, dopaminérgicas ⁽¹¹⁾. Estas vías descendentes monoaminérgicas pueden actuar de 3 formas: a) Mediante la inhibición presináptica a través de la reducción directa de los neurotransmisores pronociceptivos desde las fibras A δ y C. b) Mediante la activación de interneuronas intrínsecas inhibitorias o inhibición de interneuronas intrínsecas excitatorias del asta dorsal. c) Actuando sobre la neurona de proyección involucrada en la transmisión del dolor hacia estructuras supramedulares, acción que puede ser ejercida directamente sobre las neuronas de proyección o en forma indirecta mediante la activación de interneuronas inhibitorias o la inhibición de interneuronas excitadoras.

Otro sistema es a través de sustancias opioides endógenas (vía encefalinérgica), este sistema incluye ligandos y receptores específicos que por medio de interneuronas opiopeptidérgicas que se encuentran en el asta posterior, inhiben a las neuronas de proyección nociceptivo-específicas. Los receptores opioides más conocidos son: DOR (delta), KOR (kappa) y MOR (mu), existiendo otros como el OFQ/N y el ORL-1 (opioide receptor like) ⁽¹²⁾. Dentro del SNC, la distribución de los péptidos opioides y sus receptores es amplia; se los puede encontrar en regiones de la corteza somestésica, prefrontal, orbitaria y cerebelosa, tálamo, ganglios basales (núcleo caudado, globo pálido y putamen), hipotálamo, sistema límbico, hipófisis anterior y posterior, ganglio trigeminal, petroso y yugular y varias regiones del tronco cerebral. Todas estas estructuras se hayan íntimamente conectadas con la transmisión del estímulo doloroso ^(11,15).

La sustancia gris periventricular del hipotálamo se comunica con la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo mediante la vía encefalinérgica. Las fibras

descendientes desde esta estructura excitan a las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe en el bulbo, tanto directamente como a través de las interneuronas de la formación reticular bulbar. Esta proyección utiliza serotonina, neurotensina, somatostatina y glutamato ⁽⁸⁾. Las neuronas rafeespinales se dirigen, a su vez, al asta posterior y la porción caudal del núcleo espinal del trigémino. Estos axones serotoninérgicos terminan en las interneuronas encefalinérgicas de las láminas II y III, que actúan sobre las terminales presináptica y postsináptica para suprimir la actividad que llega a las fibras para el dolor. La colecistocinina y la sustancia P se encuentran entre los posibles neurotransmisores utilizados por las neuronas de proyección de la sustancia gris periacueductal. La analgesia producida por estimulación se basa en la estimulación eléctrica de las estructuras del SNC para inducir la liberación de productos químicos endógenos, como la encefalina que inhibe la transmisión del dolor ⁽⁸⁾. La estimulación de la sustancia gris periacueductal, la sustancia gris periventricular o el núcleo magno del rafe provoca la liberación de encefalinas o monoaminas y analgesia. La administración de sustancias opioideas farmacológicas como la morfina excita las neuronas periventriculares y periacueductales, reforzando su actividad natural. Este aumento de actividad inhibe a las neuronas del asta posterior y bulbar que transmiten la información dolorosa, produciendo analgesia ⁽⁸⁾.

Modulación de Dolor Trigeminal

A nivel central, el subnúcleo caudal, del núcleo espinal del trigémino muestra muchas similitudes citoarquitectónicas con el asta posterior. Por esta razón, ha sido denominada asta del bulbo posterior y se dividió en capas que corresponden a las láminas de Rexed de la médula espinal. Estas estructuras también presentan una distribución semejante de neurotransmisores en la modulación del dolor ⁽⁸⁾. Estos procesos moduladores pueden incluir mecanismos de regulación presináptica o postsináptica, así como una variedad de sustancias neuroquímicas y receptores endógenos. Mecanismos facilitatorios de nocicepción (por ejemplo, la sustancia P y receptor de glutamato llamado N-metil-D-aspartato o NMDA),

mientras que otros de rol inhibitorio (por ejemplo, las encefalinas, GABA y serotonina)⁽¹³⁾. La modulación del dolor orofacial a nivel periférico se consigue con el uso de agentes terapéuticos, como anestésicos locales y AINEs ⁽¹³⁾

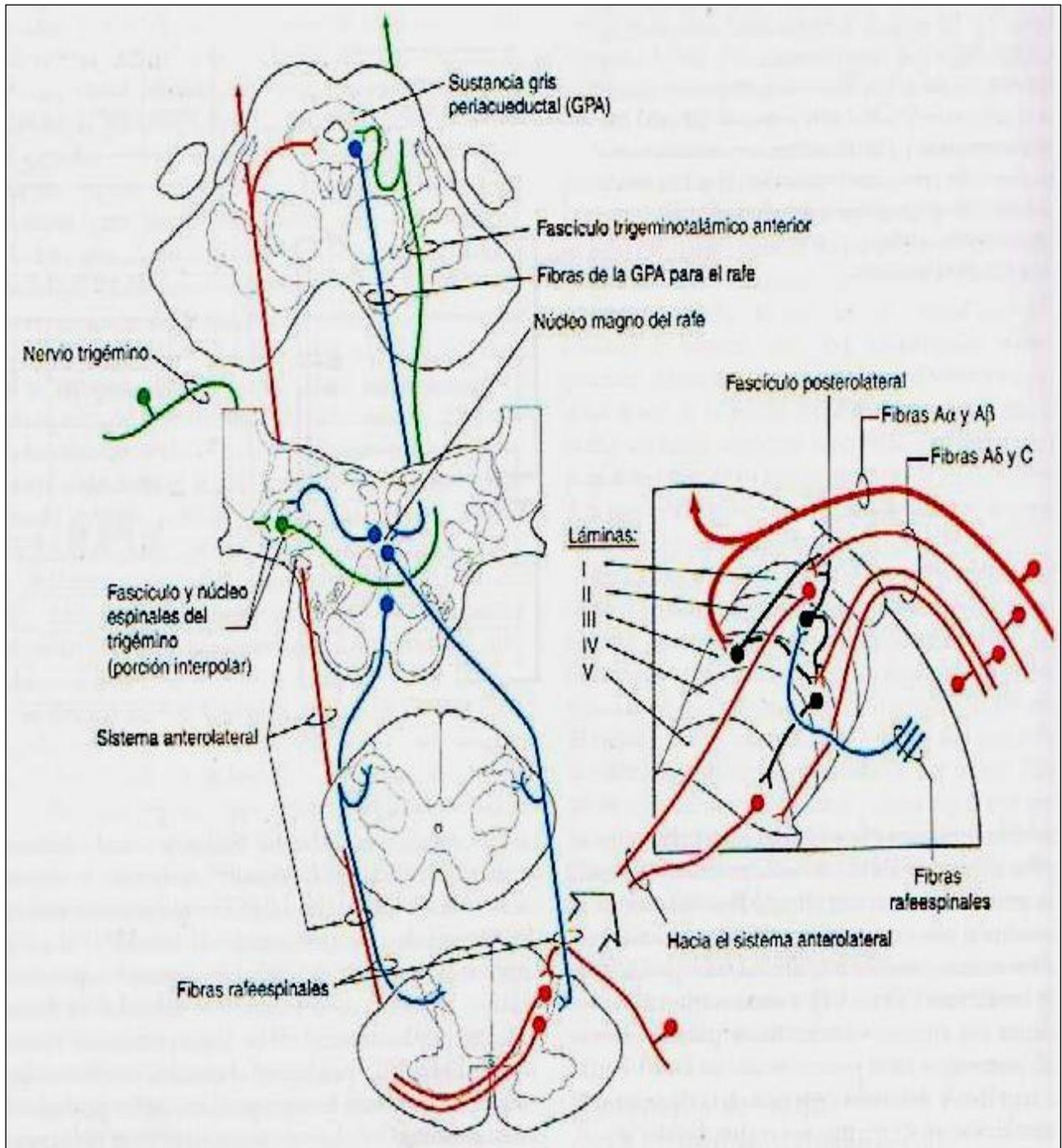


Figura 3. Vías descendentes troncoencefálicas que influyen y modulan la transmisión del dolor en el tronco del encéfalo (vías del trigémino) y en la médula espinal. Extraído de “Principios de Neurociencia” Duane E. Haines. 2ª edición. 2003.

2.6. TRATAMIENTO DEL DOLOR

Actualmente existe un amplio arsenal de fármacos que modifican la respuesta dolorosa, éstos pueden operar de diversas formas:

- a) Afectando la conducción del estímulo doloroso, esto se origina cuando se ejerce una acción inhibitoria reversible en la conducción el potencial de acción de las membranas despolarizables de la neurona, de este modo actúan los anestésicos locales, o bien injuriando el nervio, como lo hacen los alcoholes y fenoles, condición que puede llegar a ser irreversible.
- b) Actuando a nivel central, acoplándose a receptores específicos ubicados en los centros de control descendente del dolor, como lo hacen los fármacos opioides, o bien inhibiendo la recaptación de monoaminas, como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO's) o los inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina los cuales tienen acción antinociceptiva central.
- c) Ejerciendo a nivel periférico, modulando la respuesta inflamatoria local en el sitio de la injuria, lo que determina una disminución de envío de señales dolorosas hacia el SNC. De esta forma actuan los fármacos antiinflamatorios, ya sean esteroidales (corticoides) o no esteroidales (AINEs).

Los fármacos más importantes en el tratamiento del dolor son:

- Analgésicos opioides
- Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales
- Anestésicos generales
- Anestésicos locales
- Coanalgésicos

2.6.1 ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC ⁽³¹⁾.

Estos analgésicos se denominan también analgésicos centrales o narcóticos. Estos fármacos pueden clasificarse según el tipo de actividad que producen sobre el receptor opioide en: - *Agonistas Puros*, tienen acción preponderante sobre el receptor MOR, presentando la máxima actividad intrínseca. Entre estas moléculas tenemos a la morfina, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo, entre otras. - *Agonistas Parciales*, todos ellos presentan una acción sobre el receptor KOR que es marcada y menor acción sobre el receptor MOR, su acción intrínseca es menor. - *Antagonistas Puros*, son aquellos opioides que tienen afinidad sobre todos los receptores opioides, pero que carecen de actividad intrínseca, entre ellos naloxona y naltrexona ⁽¹⁴⁾.

Los fármacos opioides cuando activan los receptores de ubicación presináptica, tienen un rol neuromodulador de la liberación de ciertos neurotransmisores como, acetilcolina, noradrenalina, serotonina, GABA y sustancia P. En el mecanismo de antinocicepción, están involucrados varios neurotransmisores, de esta manera los opioides aumentan el umbral del dolor y no deterioran la conducción del impulso nervioso a lo largo del nervio periférico, pero pueden reducir la transmisión de los impulsos de las fibras aferentes primarias cuando entran a la medula espinal, y deprimir la actividad en otras terminaciones sensoriales.

Los fármacos opioides producen sus efectos en el SNC y en el SNP, ellos incluyen: analgesia, somnolencia, modificación en el estado de ánimo, depresión respiratoria, náuseas, vómitos. El efecto analgésico es, sin pérdida de la consciencia y en algunos casos euforia. La depresión respiratoria se debe, en gran parte, a un efecto directo sobre el centro respiratorio del tallo encefálico. Las náuseas y los vómitos son provocados por efectos secundarios, causados por la estimulación directa de la zona quimiorreceptora gatillo, situada en la zona

posterior del bulbo raquídeo. A nivel vascular, producen vasodilatación periférica e inhibición de los reflejos barorreceptores, especialmente si el paciente está en posición supina. Si el paciente levanta la cabeza se produce hipotensión ortostática y desmayo. El desarrollo de tolerancia y dependencia física, debido al uso repetitivo de opioides, es una de las propiedades características de todas estas drogas y la posibilidad de desarrollo de droga dependencia es una de las principales limitaciones de su uso clínico (14).

En 1962 fue sintetizado por primera vez un analgésico de acción principalmente central, relacionado estructuralmente con la codeína y la morfina llamado tramadol (figura 4).

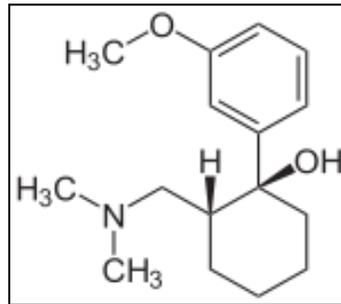


Figura 4. Fórmula estructural de tramadol

TRAMADOL

Corresponde a un analgésico central sintético, derivado de trazodona. El tramadol, es metabolito activo de trazodona, antidepresivo de segunda generación. A tramadol se le describe una acción mixta, agonista de afinidad moderada sobre el receptor MOR y en menor grado a los receptores KOR y DOR y también conserva la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. El efecto sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina, contraindica su uso en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de monoaminoxidasa, IMAO (14). Además, en la última década se han realizado notables avances en el conocimiento de la fisiología de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR [*G-proteincoupled*

receptor]) y se ha podido establecer que constituyen un sitio de acción adicional de varios agentes anestésicos y analgésicos, entre ellos, el tramadol ⁽¹⁷⁾.

Corresponde a un fármaco racémico, cada enantiómero (+,-) presenta diferente afinidad con los receptores opioides. Tanto sus enantiómeros como sus metabolitos, contribuyen a obtener la analgesia a través de diferentes mecanismos, esto incluye la unión al receptor opioide y la inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina y de la unión a receptores α -2 adrenérgicos. En efecto, el enantiómero (+) del tramadol tiene una mayor afinidad por los receptores MOR y DOR opioides que el enantiómero (-). Además, el enantiómero (+) inhibe la recaptación de serotonina, en cambio el enantiómero (-) tiene una menor afinidad por los receptores MOR y DOR y es débil en la recaptación de noradrenalina, siendo más potente el enantiómero (-).

Su acción analgésica es menor que morfina, semejante a codeína.

Entre las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que interesa destacar tenemos: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática y sedación. La sedación puede sumarse a la de otros fármacos depresores que el paciente este utilizando. A dosis habituales no altera las funciones cardíacas y respiratorias, pero si puede hacerlo cuando se administran dosis elevadas ⁽¹⁴⁾.

Tramadol puede administrarse por vía oral, en cápsulas de 50 mg, también existe en solución oral en concentraciones de 100 mg por 2 ml (40 gotas equivalen a 100 mg), se recomienda en las dosis iniciales no sobrepasar las 20 gotas para evitar RAM especialmente la que se refiere a hipotensión ortostática. Vía intramuscular ampollas de 100 mg. En ninguna de las vías a utilizar se debe sobrepasar los 400 mg/día ⁽¹⁴⁾.

Tramadol puede ser recomendado como un analgésico base en el tratamiento del dolor agudo, de intensidad moderada a severa. Su uso es habitual posterior a cirugías, por ejemplo, en exodoncias de terceros molares. También puede ser recomendado en el tratamiento del dolor crónico de origen no maligno, como osteoartritis o dolor neuropático. Además es frecuente el administrarlo asociado a AINEs con el fin de disminuir las dosis y en paralelo sus RAM. En la actualidad existen preparados de asociaciones de tramadol con inhibidores de la COX como

dipirona, paracetamol y ketorolaco ⁽¹⁶⁾. Se han realizado análisis de la interacción analgésica entre tramadol y ketorolaco en ratas con artritis cuyos resultados indican un sinergismo positivo al ser utilizado en combinación ⁽¹⁸⁾.

2.6.2 *ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES*

Los AINEs, incluyen compuestos de heterogénea naturaleza química, pero que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común, como son los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. La eficacia relativa de cada uno puede ser diferente para cada efecto; así, un fármaco puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria y menor acción analgésica que otro y viceversa. De ahí que su utilización en una u otra indicación terapéutica dependerá de su grado de eficacia y de su toxicidad ⁽²⁴⁾.

Los AINEs producen sus efectos primariamente por bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs). Las enzimas son sustancias de naturaleza proteica que catalizan reacciones químicas que ocurren en el organismo siempre que sean termodinámicamente posibles. Entre ellas se encuentran las COXs, de las cuales existen 3 isoenzimas: COX-1; COX-2 y COX-3.

COX-1 es una enzima constitutiva que se expresa en casi todos los tejidos, incluyendo el SNC; por tanto posee múltiples funciones, entre las cuales se pueden destacar su acción protectora de la integridad de la mucosa del tracto gastrointestinal, la que mantiene la función renal a nivel normal, etc. COX-2 es una enzima inducible, pero es constitutiva en el SNC, se induce por varias citoquinas, hormonas y mitógenos en el curso de la inflamación. COX-3, la nueva isoenzima, se encuentra en el SNC, corazón, aorta y tracto gastrointestinal, está relacionada con el dolor, la fiebre y la inflamación.

Estas 3 isoenzimas COXs contribuyen a mantener la homeostasis del organismo y son responsables de la transformación del ácido araquidónico (presente en membranas celulares) en prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TX), los que genéricamente se denominan eicosanoides. Las prostaglandinas intervienen en la

respuesta inflamatoria con producción de vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos permitiendo el paso de los leucocitos; son antiagregante plaquetario; estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas; contraen la musculatura lisa, lo que es importante en la función uterina; intervienen en la regulación de la temperatura corporal, etc. (19,20,21).

ACCIONES DE LOS AINEs

- Acción Analgésica: a nivel central inhiben las prostaglandinas espinales y cerebrales. A nivel periférico, los AINEs alivian el dolor mediante la supresión de la síntesis de prostaglandinas, bloqueando la sensibilización de las terminaciones nociceptivas.
- Acción Antipirética: la fiebre puede ser resultado de una infección, de daño tisular, inflamación u otro estado patológico. Un evento común es la formación de citoquinas, estas provocan la síntesis de PGE2 a nivel del hipotálamo, lo que va a disparar el termostato hipotalámico provocando un aumento de la generación de calor y una disminución en la pérdida del mismo. Los AINEs suprimen la fiebre causada por agentes que aumentan la síntesis de citoquinas y posteriormente de PGE2, inhibiendo éstas (24).
- Acción Antiinflamatoria: los AINEs inhiben la adhesión y la atracción de los neutrófilos promovidas por los mediadores químicos, disminuyendo así el daño tisular y la inflamación (24).
- Efecto Antiagregante Plaquetario: esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico, indometacina, sulfpirazona, que inhiben la cox plaquetaria; siendo el ácido acetilsalicílico el único capaz de realizar esta acción en forma irreversible, con un efecto antiplaquetario de una sola dosis que puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario, logrando un efecto terapéutico o indeseable en las plaquetas, inhiben la agregación plaquetaria prolongando el tiempo de sangría, debido a inhibición de síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas (25).
- Otras: se han demostrado efectos antineoplásicos colónico y coadyuvantes en la terapia del Alzheimer (24).

Los AINEs presentan una serie de RAMs que limitan su uso, o en algunos casos, simplemente lo contraindican, entre las cuales se pueden mencionar: úlcera gástrica o duodenal, dispepsia, náuseas, vómitos, epigastrias, constipación, flatulencia, diarrea, asma o antecedentes de haber sufrido angioedema (edema de la cara, ojos, labios, lengua o dificultad para respirar), broncoespasmo, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, trastornos de la coagulación de la sangre y pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes. A nivel cutáneo; prurito, exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad. Además, se ha informado de cefaleas, palpitaciones, edema, vértigo, acúfenos, mareos, somnolencia. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroides como la aspirina y producción de crisis asmáticas. Deben indicarse con precaución en sujetos con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o que reciben anticoagulantes orales. Pueden modificar el funcionalismo hepático y renal, deberá ponerse una atención especial en pacientes añosos, deshidratados, nefrópatas, cardíacos, cirróticos. Los antihipertensivos (diuréticos, calcio antagonistas, IECA, beta bloqueantes), pueden disminuir sus efectos por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras; dispositivos intrauterinos (DIU), se ha informado que los antiinflamatorios pueden disminuir su eficacia ⁽¹⁹⁾.

Ketorolaco:

Es un AINE perteneciente al grupo pirrolacético, derivado cíclico de la familia del ácido acético (fig. 5). En ketorolaco predomina el efecto analgésico, con moderada eficacia anti-inflamatoria, antipirética, e inhibe la agregación plaquetaria ^(21,26). Se administra como sal de trometamina, la que aumenta la solubilidad en agua, lo cual permite la formulación de un producto parenteral.

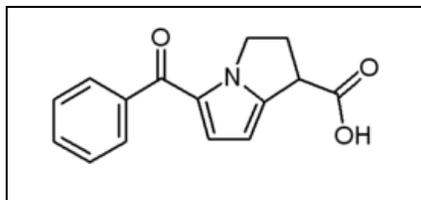


Figura 5. Fórmula estructural de ketorolaco

Se administra por vía intramuscular en forma de sal trometamina y es considerado una alternativa más segura que los analgésicos opioides, ya que no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. El ketorolaco presenta un alto poder analgésico en comparación con otros AINEs. En estudios clínicos se ha demostrado que el uso de 10 a 30 mg de ketorolaco intramuscular es equivalente al uso de 6 a 12 mg de morfina. También se ha comparado la actividad del ketorolaco y la morfina, en cuanto a su rapidez de acción, efectividad analgésica y prolongación del efecto. Los resultados sugieren que la rapidez del ketorolaco es menor a la morfina, sin embargo, su efectividad analgésica es similar y la duración del efecto es mayor ⁽²⁶⁾.

El ketorolaco también puede ser combinado con fármacos opioides como parte de una terapia analgésica. Existen estudios que sugieren que su eficacia analgésica aumenta al incrementar su dosis, sin embargo, el aumento de la dosis intramuscular por sobre los 60 mg o 100 a 200 mg vía oral, no mejora el efecto analgésico. El paciente debe recibir siempre la menor dosis efectiva posible con el fin de evitar riesgos de toxicidad ⁽²⁶⁾.

El mecanismo de acción del ketorolaco corresponde a la inhibición de las enzimas COX-1 y 2, presentando principalmente acción selectiva sobre la COX-1. La inhibición de la COX-2 permite el efecto analgésico y antiinflamatorio, sin embargo, la inhibición de la COX-1 genera efectos adversos. Es posible que otros de sus mecanismos de acción sean la liberación de opiáceos endógenos y la síntesis de óxido nítrico. Su absorción por vía oral es rápida y completa, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 30 minutos, con biodisponibilidad de un 100%. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas.

Atraviesa con dificultad la barrera placentaria y se encuentra en pequeñas concentraciones en la leche materna, siendo considerado seguro para su uso durante la lactancia ⁽²⁶⁾. La principal vía de eliminación es la renal, el 90-91% de la droga se elimina sin cambios a través de la orina, y un 6% se elimina por medio de las heces. La vida media de eliminación es de 4 a 6 horas y está prolongada en ancianos e insuficientes renales. La toxicidad renal del fármaco se manifiesta por reducción en la excreción de potasio. El riesgo asociado es mayor cuando

ketorolaco es usado en altas dosis por un tiempo mayor de 5 días, y en pacientes ancianos (26).

El uso prolongado de ketorolaco puede dar origen a reacciones adversas tales como: formación de úlcera gástrica, inhibición plaquetaria, posible enlentecimiento en el proceso de cicatrización y daño renal agudo, el cual se revierte generalmente al discontinuar el uso del fármaco (26).

Cabe destacar, que pese a ser un excelente analgésico, su uso se limita a 4-5 días, especialmente en los períodos post operatorios, debido a los severos efectos adversos reportados, especialmente gastrointestinales, renales, cardíacos y de hipersensibilidad. Sin embargo, existe información de que el ketorolaco ha sido indicado en patologías inflamatorias dolorosas de origen odontogénico, con escasos efectos adversos (22,23,24).

2.7. INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

La coadministración de dos fármacos, generalmente con diferente mecanismo de acción, pero con similar efecto, pueden generar las siguientes alternativas de interacción:

- Aditivos: el efecto obtenido corresponde a la simple suma de los efectos que produce cada uno de los fármacos por separado.
- Subaditivo o Antagónico: el efecto que se obtiene corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.
- Supraaditivo o Sinérgico: el efecto obtenido es significativamente mayor que la suma de los efectos de cada fármaco por separado.

La farmacología al realizar combinaciones de preparados, en general, busca interacción de tipo sinérgica, ya que esta asociación permitiría disminuir las dosis de cada fármaco reduciendo así sus RAMs, sin minimizar el efecto deseado (27).

3. HIPÓTESIS

La interacción entre ketorolaco y tramadol es de tipo sinérgica en dolor orofacial.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar la actividad antinociceptiva de ketorolaco, de tramadol y de su combinación en el ensayo algésimétrico de la formalina en ratones.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración de ketorolaco en el test de formalina orofacial.
- Estudiar la analgesia producida por la administración de tramadol en el ensayo de formalina orofacial.
- Estudiar el tipo de interacción analgésica que se obtiene al administrar la combinación de tramadol con ketorolaco en el test de formalina orofacial.
- Establecer la diferencia en la potencia analgésica producida por la administración de ketorolaco y tramadol en el test de formalina orofacial.

5. MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1 de 28 a 30 grs de peso (fig.6). Los animales fueron aclimatados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina (cada animal recibe solamente una dosis de las drogas, las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, en relación a los fármacos, aleatoria y controladas con solución salina). Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizados fue el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico. Los animales se sacrificaron después del experimento mediante dislocación cervical, por personal experimentado (ver anexo).

El número total de la muestra fue de 160 ratones, separados en grupos de 8 ratones para cada una de las 4 dosis administrada de ketorolaco, tramadol y su combinación. En total para cada fármaco se utilizaron 32 ratones y para la combinación de ellos 64 ratones. La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el test de la formalina. Las drogas disueltas en solución salina fueron ketorolaco (10, 30, 100, 200 mg/Kg), tramadol (1, 3, 10 y 30 mg/Kg) y la combinación de ellos (16,8,4,2 mg/kg en fase I; 20,10,5,2.5 mg/kg en fase II), estos se administraron vía intraperitoneal (i.p) en un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, ya que existen evidencias previas que demuestran que es el tiempo en que se alcanza el efecto analgésico máximo (fig. 7). Los animales utilizados como grupo control fueron tratados con solución salina al 0.9% i.p, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico. Se incluyeron, 2 ejemplares en cada grupo experimental. Ver tabla 1.

Tabla 1

Resumen de concentraciones de fármacos administradas y número total de ratones por grupo utilizados.

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg)	Nº RATONES (n)
SALINO (control)	0.9 %	32
KETOROLACO	10, 30, 100, 200	32
TRAMADOL	1,3,10,30	32
KETOROLACO CON TRAMADOL	16, 8,4, 2 (fase I) 20,10,5, 2.5 (fase II)	32
TOTAL		160



Figura 6. Ratón *Mus musculus* de la cepa CF/1



Figura 7. Inyección intraperitoneal de fármacos, en ratón *Mus musculus* de la cepa CF/1

5.1. TEST DE LA FORMALINA OROFACIAL

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando una modificación del test algesiométrico orofacial de la formalina de Luccarini y cols. ⁽³⁰⁾, que mide el dolor originado en la estimulación del nervio trigémino, uno de los nervios de mayor inervación del territorio maxilofacial. Se usó la concentración de formalina al 2 %, debido a que es la concentración que permite una mayor discriminación del efecto analgésico, sin alterar significativamente la actividad motora del animal. Para ello se realizó una inyección subcutánea de 20 μ L de solución de formalina al 2 %, en el labio superior derecho del animal (fig. 8).



Figura 8. Inyección subcutánea de formalina en el labio del ratón

Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal. Esto da lugar a una respuesta dolorosa que puede ser dividida en 2 fases:

- **Fase I:** fase algésica aguda o temprana, los nociceptores perciben la irritación química provocada por la formalina. Comienza en el minuto 0 (inmediatamente después de realizada la inyección con formalina) y termina al minuto 5 ⁽²⁹⁾.
- **Fase II:** Fase inflamatoria o tardía, debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria con la consecuente sensibilización central y periférica. Comienza al minuto 20 de realizada la inyección y termina al minuto 30 de realizada la inyección ⁽²⁹⁾.

Los ratones se colocaron en un cilindro diseñado para la observación (fig.9) y se registró por medio de un cronómetro digital el tiempo total que se frotó el área perinasal, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección (fase I). Luego, se registró por 10 minutos, a partir de los 20 minutos de la inyección y hasta los 30 minutos, (fase II). Los resultados se expresan en segundos de frotado en cada intervalo de tiempo medido en cada fase. No se contabilizó el tiempo entre la fase I y II, debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud (30).



Figura 9. Cubículo de observación

5.2. EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA

El tiempo total de frotamiento (grooming) en cada período (en segundos), se convirtió a % del máximo tiempo posible de analgesia (MPE). El valor del MPE se obtuvo de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Para la evaluación de la actividad antinociceptiva, se construyeron curvas dosis-respuesta de ketorolaco y tramadol administrado por vía i.p. de 8 animales para

cada concentración de fármaco: 10,30,100,200; 1,3,10,30 mg/ kg respectivamente (4 dosis logarítmicas crecientes de cada uno). Los animales controles fueron inyectados con solución salina al 0.9 %. Los fármacos se administraron i.p. en un volumen constante, de 10 mL/kg y el ensayo de la formalina se realizó al momento de obtener el efecto máximo de cada droga, el cual fue determinado previamente. Luego, se determinó la dosis efectiva 50 (DE50) de ketorolaco y tramadol, que es la dosis que produce el 50% del efecto máximo posible. La DE50 de cada fármaco, tanto para fase I como fase II, se calculó mediante el análisis de regresión lineal de las curvas dosis-respuesta, que fueron construidas utilizando el logaritmo de las dosis en la abscisa versus el máximo efecto posible (% MEP) en la ordenada.

5.3. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ANTINOCICEPTIVA

Para la evaluación de la interacción antinociceptiva de ketorolaco y tramadol, se construyeron curvas dosis-respuesta de la coadministración de ketorolaco con tramadol, en dosis combinadas de: 1/2,1/4,1/8,1/16 de sus correspondientes valores de DE50, obtenidos en la fase I como en la fase II de cada fármaco, en proporción fija 1:1. Las dosis combinadas corresponderán a A,B,C,D respectivamente. Luego se calcula la DE50 experimental de ketorolaco más tramadol, por análisis de regresión lineal de la curva obtenida por el trazado del logaritmo de la dosis versus %MPE.

En la evaluación de las interacciones se utilizó el método isobolográfico de Tallarida ⁽²⁷⁾, que corresponde a representaciones gráficas de las curvas isoefectivas para un efecto determinado de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de qué tipo y cuál es su magnitud.

La DE50 (experimental) de la mezcla se compara estadísticamente con la DE50 (teórica) que representa teóricamente la adición simple de efectos, mediante un programa computacional elaborado en el laboratorio de dolor de farmacología.

La DE50 teórica se obtiene según la siguiente fórmula:

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

Donde:

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

El punto experimental resultante se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas, que contiene una línea que conecta la DE50 de tramadol en la abscisa con la DE50 de ketorolaco en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica (supraaditiva), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad.

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

$$\text{Índice de interacción} = \frac{DE50 \text{ experimental}}{DE50 \text{ teórica}}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica (27).

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como valores promedio \pm error estándar del promedio (EEM), o bien con sus correspondientes límites de confianza al 95 % (95 % LC). El análisis estadístico de los datos obtenidos de las curvas logarítmicas dosis – respuestas, se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE50, ya sea, de los fármacos administrados en forma aislada como de sus combinaciones. Todos los parámetros estadísticos, se calcularon con el programa computacional del laboratorio (Pham Tools pro. Version 1.2 Mc Cary Group, PA, U.S.A). Para comparar los puntos experimental y teórico en los isobogramas, y la significancia estadística se realizó análisis de varianza(ANOVA) y pruebas t de Student, considerando la significación a un nivel del 5% ($p < 0,05$).

6. RESULTADOS

6.1. GRUPO CONTROL

Los ratones pertenecientes al grupo control, dieron como resultado un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de $95,3 \pm 3,5$ para la fase I, y de $101,8 \pm 3,7$ para la fase II, (n=32).

6.2. GRUPO TRATADO CON KETOROLACO

La administración de ketorolaco, resultó en una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, del ensayo algesiométrico orofacial, lo que se observa en las figuras 10 y 11 respectivamente. La DE50 en fase I resultó ser de $32,31 \pm 2,90$ mg/kg, mientras que en la fase II resultó ser de $37,26 \pm 2,30$ mg/kg. (n=32).

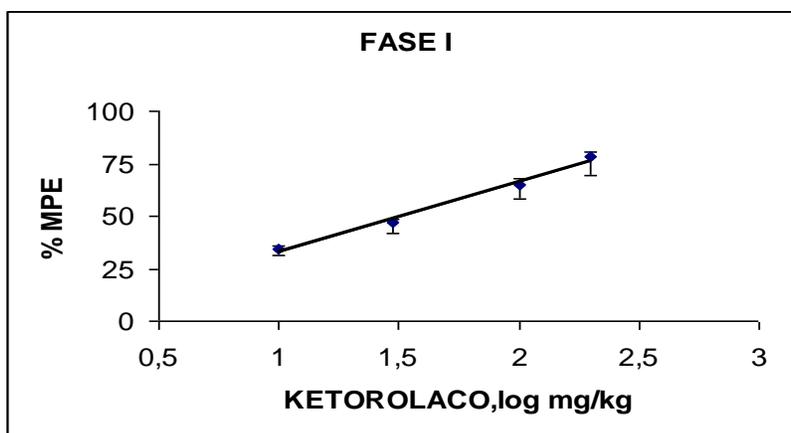


Figura 10. Curva dosis respuesta para la administración de ketorolaco en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.

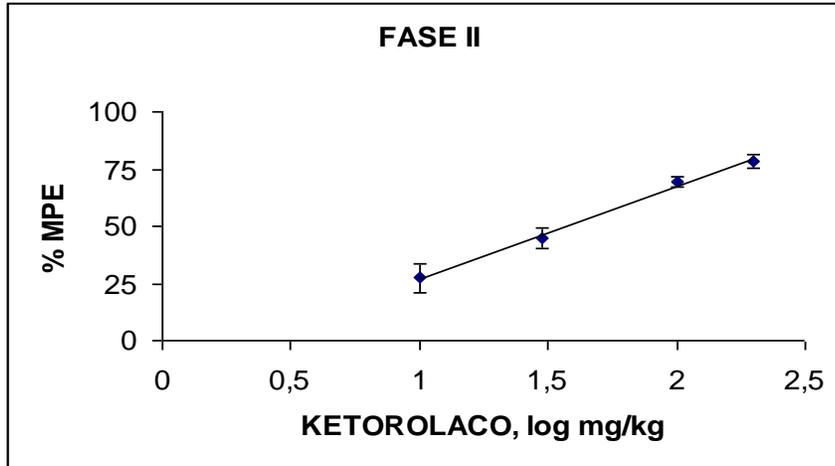


Figura 11. Curva dosis respuesta para la administración, de ketorolaco en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.

6.3. GRUPO TRATADO CON TRAMADOL

La administración de tramadol, provocó una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, del ensayo algesiométrico orofacial, lo que se observa en las figuras 12 y 13 respectivamente. La DE50 resultó ser en fase I de $1,65 \pm 0,11$ mg/kg, mientras que en la fase II fue de $2,75 \pm 0,12$ mg/kg. (n=32)

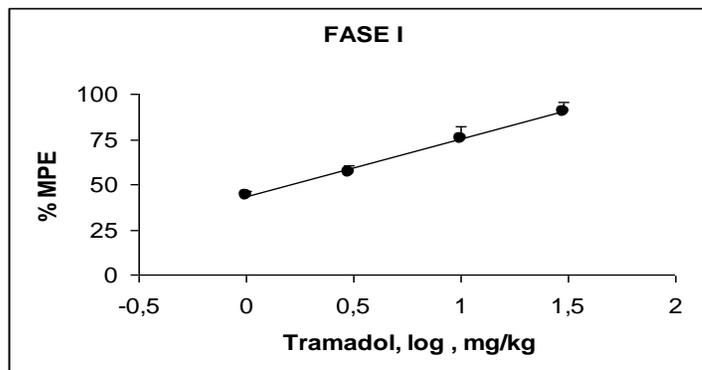


Figura 12. Curva dosis respuesta para la administración, de tramadol en la fase I del test de la formalina orofacial 2%. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.

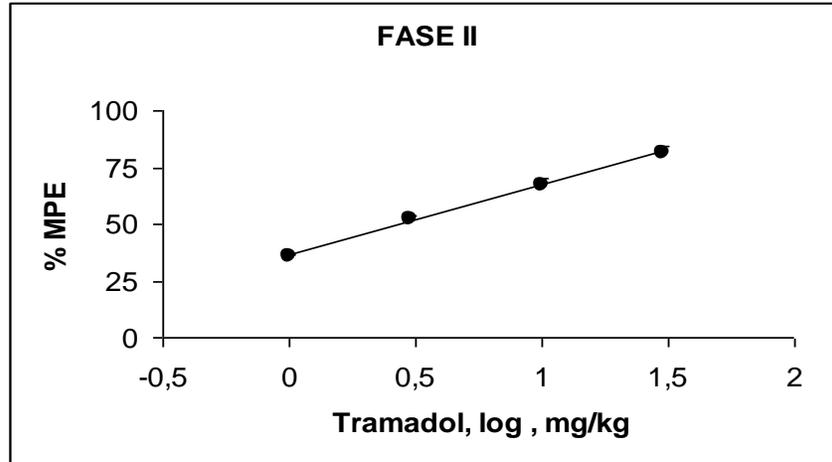


Figura 13. Curva dosis respuesta para la administración, de tramadol en la fase II del test de la formalina orofacial 2%. Cada punto representa el promedio \pm EEM de 8 animales.

6.4. ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE KETOROLACO / TRAMADOL

La coadministración de la mezcla ketorolaco/tramadol en proporción 1:1 de cada una de sus correspondientes DE50, resultó en una actividad antinociceptiva dosis dependiente tanto en la fase I como en la fase II, lo que se muestra en las figuras 14 y 15 respectivamente. La DE50 en la fase I fue de $5,66 \pm 0,28$ mg/kg y para la fase II de $8,57 \pm 0,43$ mg/kg. (n=32).

Del análisis isobolográfico de la combinación de ketorolaco con tramadol, se obtuvo como resultado una interacción antinociceptiva de tipo supraaditiva o sinérgica, tanto para la fase I como para la fase II, esto se concluye a partir de la ubicación del punto experimental, bajo la línea de aditividad, y con índices de interacción estadísticamente menores a 1 en ambas fases.

Fase I = 0,33 y fase II = 0,43.

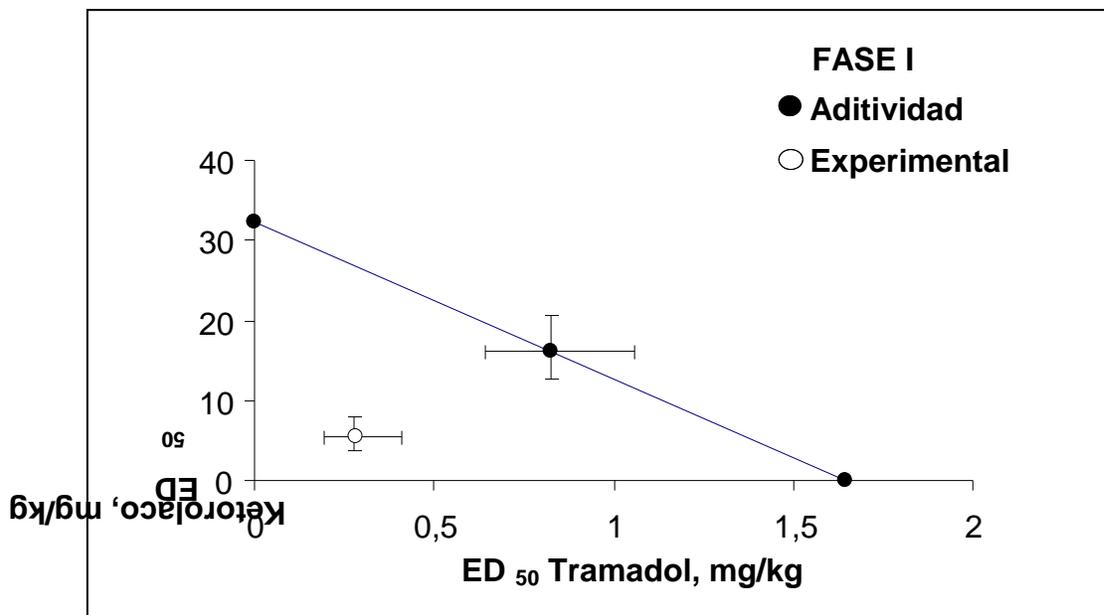


Figura 14. Isoblograma de interacción entre ketorolaco y tramadol, en el test de la formalina orofacial 2%, en la fase I. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95%.

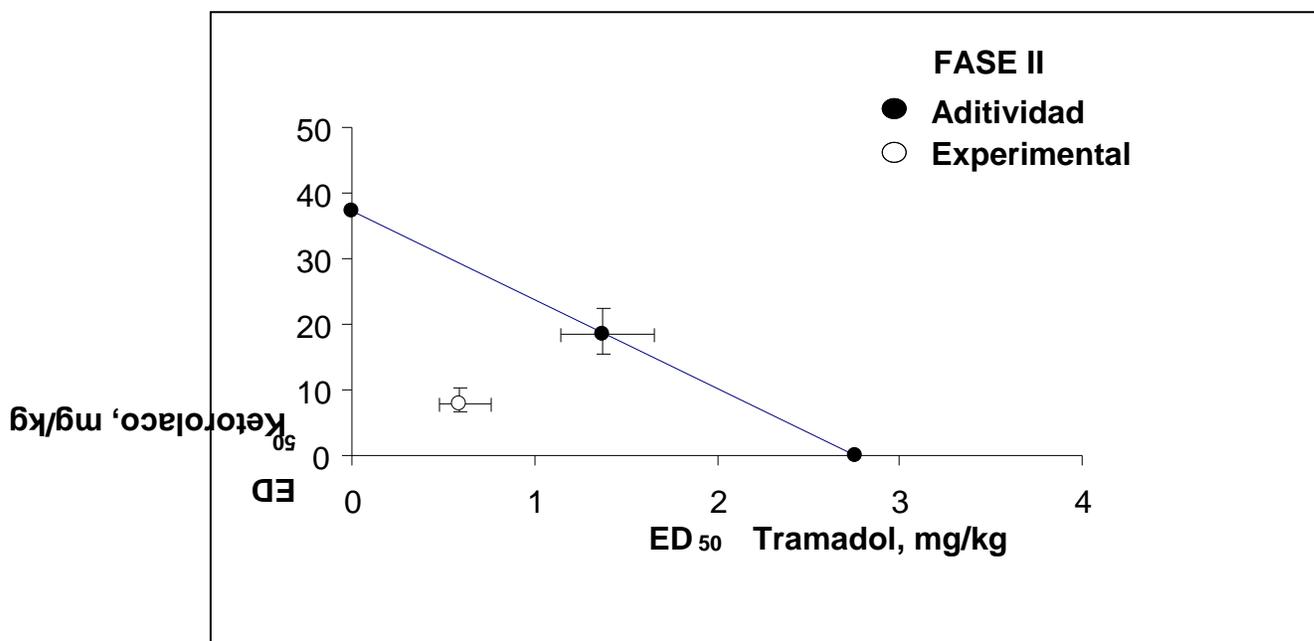


Figura 15. Isoblograma de interacción entre ketorolaco y tramadol, en el test de la formalina orofacial 2%, en la fase II. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95%.

Tabla 2.

Valores de las DE50 de los fármacos usados en dolor orofacial.

Fármacos	DE ₅₀ ± EEM (mg/kg i.p.)	
	Fase I	Fase II
Ketorolaco	32.31 ± 2,90	37.26 ± 2,30
Tramadol	1.65 ± 0.11 ^a	2.75 ± 0.12 ^a
Ketorolaco/Tramadol (teórico)	16.98 ± 0.04	20.00 ± 0.03
Ketorolaco/Tramadol (experimental)	5.66 ± 0.28*	8.57 ± 0.43*

Valores dosis efectiva 50 (DE50) con sus respectivos errores estandar promedio (EEM), para el efecto nociceptivo de la administración intraperitoneal (i.p.) de: ketorolaco, tramadol, y de la mezcla ketorolaco/tramadol; en la fase I y II del test de la formalina orofacia 2%.

a : comparado con ketorolaco

***** : comparado con el valor teórico

7. DISCUSIÓN

El dolor, es mucho más que un síntoma presente en el día a día, tanto en la atención de salud médica como odontológica. Su clasificación diversa, permite englobarlo como una experiencia sensitiva compleja multidimensional, por lo que, es evidente la gran importancia clínica de reducir o eliminar las sensaciones dolorosas. Como odontólogos generales, nuestra principal herramienta para suprimir el dolor orofacial, corresponde a intervenciones clínicas, en conjunto a terapias farmacológicas analgésicas efectivas. La interacción sinérgica de fármacos, nos facilita el control del dolor. Conocer las diversas patologías orofaciales, nos permite establecer qué tipo de dolor es el que prevalece (agudo-crónico) y con esta información seleccionar la interacción entre fármacos que mejor controle el cuadro doloroso. En el caso de tramadol que es un fármaco opioide de elevada potencia analgésica, más ketorolaco que es un AINE cuya principal acción es de tipo analgésica y menor efecto antiinflamatorio, su indicación es ideal en procesos de dolor agudo, como periodontitis, alveolitis, durante la terapia endodóntica, entre otras de sus indicaciones.

El test algesiométrico de la formalina orofacial, permite cuantificar el efecto antinociceptivo de fármacos en modelos animales experimentales y es uno de los métodos más adecuados para estudiar el dolor en este territorio, debido a que se considera similar a la respuesta dolorosa en humanos. En este trabajo la administración de ketorolaco, tramadol y su combinación produjo actividad antinociceptiva dosis dependiente en ambas fases del test aplicado a ratones.

De acuerdo a los valores DE50 de la actividad antinociceptiva, tanto tramadol como ketorolaco presentan mayor potencia analgésica en la fase I del test, que se correlaciona con dolor agudo. La administración de la combinación ketorolaco/tramadol indica que existe mayor interacción sinérgica en la fase I, esto quiere decir, que aumenta la potencia analgésica al mezclarlos, respecto a la fase algésica inflamatoria. La interacción de tipo sinérgica, resultante de la coadministración de ketorolaco/tramadol, concuerda en parte con la teoría general de interacción de drogas, que establece que la combinación de drogas es más

efectiva cuando los agentes individuales actúan, a través de mecanismos analgésicos diferentes, por lo tanto, la posibilidad de que actúen de forma sinérgica es mayor ⁽²⁸⁾.

Los resultados descritos pueden ser interpretados en base al perfil farmacológico de cada uno de los fármacos utilizados, ya que se ha postulado que la actividad analgésica de ketorolaco (AINE) estaría relacionada con la inhibición selectiva de la COX-1 ⁽²⁷⁾. En cambio tramadol que es un analgésico opioide débil, genera su efecto analgésico mediante la activación de los receptores MOR, la cual va acompañada de la capacidad sináptica de recaptación de serotonina y noradrenalina ⁽¹⁶⁾.

8. CONCLUSIONES

- La administración de ketorolaco o tramadol y de la combinación de ellos, produce efecto antinociceptivo dosis dependiente, en el test algésimétrico de la formalina orofacial, tanto en la fase algésica (fase I) como en la fase algésica-inflamatoria (fase II).
- Ambos fármacos presentan mayor potencia analgésica en la fase algésica aguda (fase I).
- Tramadol posee mayor potencia analgésica que ketorolaco, tanto en la fase algésica como en la fase algésica-inflamatoria.
- La interacción de ambos fármacos es de tipo sinérgica en el test de formalina orofacial.
- La sinergia obtenida, se explica por ser fármacos de diferentes mecanismos de acción, además, de la diferencia que existe en la ubicación y tipo de receptores específicos de cada uno de ellos.
- La interacción sinérgica de fármacos es beneficiosa en la práctica clínica, ya que posibilita disminuir significativamente las dosis a emplear, con la consiguiente reducción de RAMs.

9. SUGERENCIAS

- Se sugiere evaluar, en estudios posteriores, la capacidad antinociceptiva e interacción entre ketorolaco y tramadol mediante otras vías de administración.
- Estudiar el compromiso en la interacción tramadol con otros AINEs, que presenten mayor efecto antiinflamatorio.
- Evaluar la antinocicepción de ketorolaco y tramadol, y la naturaleza de su interacción al ser coadministrado, utilizando otro tipo de ensayos algesiométricos.
- Evaluar antinocicepción de la combinación de ketorolaco y tramadol versus otras interacciones, usadas permanentemente en odontología, como por ejemplo, paracetamol e ibuprofeno.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ortega A., Roca A., Mico J.A., Modelos animales de dolor. Una visión crítica, Rev Soc Esp Dolor, 9: 447-453, 2002.
- (2) Bonica JJ. Anatomic and physiology basics of nociception and pain. The management of pain. 2ª ed. Pennsylvania, Lea &Febiger, 28 -94, 1990.
- (3) Martin T J, Eisenach J.C. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states.J. Pharmacol.Exper.Ther. 2001, 299: 811-817
- (4) Christie MJ et al., Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief.Clin.Exper.Pharmacol.Physiol. 2000; 27: 520-523.
- (5) Ulrich, H.Z. Prostanoids in nociception and pain.Biochemcal Pharm 73: 165-174; 2007.
- (6) Schwartz S.I., Principios de Cirugía, Vol II, Mc Graw Hill Interamericana, Séptima Edición, Mexico, pág. 2032-2033, 1999.
- (7) Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W. Animal models of nociception. Pharmacol Rev53:597-652.; 2001
- (8) Principios de Neurociencia. Duane E. Haines. 2a edición 2003. Pág. 264-292.
- (9) Turk DE, Okifuji A. Pain Terms abd Taxonomies of PAIN. In: Loeser JD, Bulter SH, Chapman CR, Turk DE. Bonica`s Management of Pain. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott & Williams, 2001.
- (10) Reig M. Neuroanatomía del dolor: bases anatómicas de la percepción dolorosa En: Busquets CJ, Ribera MV. Unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el future. MONOGRAFIES MÈDIQUES DE IÀcadèmia de CiènciesMèdiques de catalunya i de Balears, 2002.
- (11) Millan Mark J. Descending control of pain. Progress Neurobiology.Apr; 66(6): 355-477. 2002
- (12) Waldhoer M, Barlett SE, Whistler JL..Opioid receptors. Annu Rev Biochem. 73: 953-990. 2004
- (13) Sessle, B.J. "Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates". J. Oral Rehabil 33(4): 243-261; 2006
- (14) El dolor. De lo molecular a lo clínico. C. Paeile J, N. Bilbeny L. 3a edición 2005. Cap 3, 53-69; Cap 11, 167-183
- (15) Bodnar RJ, Klein GE. Endogenous opiates and behavior. Peptides 27; 3390-3478. 2006

- (16) Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *ClinPharmacokinet* 2004; 43(13): 879-923
- (17) K. Minami, Y. Uezono, and Y. Ueta. Pharmacological Aspects of the Effects of Tramadol on G-Protein Coupled Receptors. *Journal of Pharmacology* 103, 253 – 260 .2007.
- (18) López-Muñoz FJ, DiazReval M, Terrón JA &Déciga M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac (NSAID) and tramadol (atypical opioid drug) during arthritic nociception in rat. *Eur J Pharmacol* 484: 157-165, 2004.
- (19) Vane J. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J ClinPract Suppl.*(135):2.Apr 2003.
- (20) Smith WL, DeWitt DL, Garavito R. M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Ann. Rev. Biochem.* 2000; 69: 145-182.
- (21) Florez J., Armijo J.A., Mediavilla A., 2003. *Farmacología Humana*. 4ª Edición, Barcelona, España; cap. 20, Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas. Espluges, JV Lopez-Jaramillo P. pag. 327-342; cap. 22, Fármacos Analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. Feria M. pag. 355-388.
- (22) Wynn RL. Ketorolac (Toradol) for dental pain. *Gen Dent.* 1992; 40:476-479-9.
- (23) Curtis P Jr, Gartman LA, Green DB. Utilization of ketorolac tromethamine for control of severe odontogenic pain. *J Endod.*1994 Sep;20(9):457-459
- (24) Warner TD., Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 18(7): 790-804. May 2004
- (25) Miranda H. Puig M. Prieto J. Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*; 121: 22-28.2006
- (26) Macario A., Lipman A. Ketorolac in the era of cyclo- oxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of efficacy, side effects, and regulatory issues. *Pain.*2:336-351.2001
- (27) Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol ExpTher.* 298(3): 865-872. Sep, 2001
- (28) Chou TC. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacol Rev* 2006;58:621-81
- (29) Raboisson P, Dallel R. The orofacial formalin test. *NeurosciBiobehav Rev* 2004; 28:219-226

(30) Luccarini P, Childeric A, Gaydier A-M, Voisin D, Dallel R. The orofacial formalin test in the mouse: A behavioural model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J Pain* 2006; 12: 908-914

(31) Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Cap.13,341-343; Cap.14,369-379, Undécima edición.2007.

11. ANEXO

Certificado de Comité ético