



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**“INTERACCIÓN DEXIBUPROFENO CON PARACETAMOL EN FORMALINA
OROFACIAL EXPERIMENTAL”**

Carlos Barraza Góngora

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

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

**TUTOR ASOCIADO
Dr. Fernando Sierralta.**

**Santiago-Chile
2009**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**“INTERACCIÓN DEXIBUPROFENO CON PARACETAMOL EN FORMALINA
OROFACIAL EXPERIMENTAL”**

Carlos Barraza Góngora

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

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

**TUTOR ASOCIADO
Dr. Fernando Sierralta.**

**Santiago-Chile
2009**

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO	3
DOLOR.....	3
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.	3
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DOLOR EN EL TERRITORIO TRIGEMINAL.....	5
CONTROL DESCENDENTE DEL DOLOR.	6
SENSIBILIZACIÓN.....	7
CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR.....	10
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs).	11
SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS.	14
REACCIONES ADVERSAS.	16
FÁRMACOS QUIRALES	18
DEXIBUPROFENO.....	21
PARACETAMOL	23
INTERACCIÓN DE FÁRMACOS.....	26
HIPÓTESIS.....	27
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
MATERIAL Y MÉTODO.....	28
TEST DE LA FORMALINA AL 2% O TEST OROFACIAL.	30
EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA.....	32
RESULTADOS	35
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES	43
SUGERENCIAS.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura1 Esquema de selectividad de COX-1 y COX-2 de los AINEs.....	15
Figura 2. Nomenclatura de los enantiómeros del dexibuprofeno en función de sus propiedades físicas y químicas.....	19
Figura 3. Ratón de la cepa CF/1 Mus musculus.	28
Figura 4. Inyección intraperitoneal del fármaco o salino.....	29
Figura 5. Inyección subcutánea de formalina al 2%.....	30
Figura 6. Frotamiento de la región perinasal con la extremidad superior.	31
Figura 7. Frotamiento de la región perinasal con la extremidad inferior.	31
Figura 8. Curvas dosis respuesta para la administración i.p. de dexibuprofeno y paracetamol fase I	35
Figura 9. Curvas dosis respuesta para la administración i.p. de dexibuprofeno y paracetamol fase II	36
Figura 10. Isoblograma de la interacción entre dexibuprofeno y paracetamol para la fase I	37
Figura 11. Isoblograma de la interacción entre dexibuprofeno y paracetamol para la fase II	38

RESUMEN

El dolor corresponde a una de las principales causas de consulta en la clínica odontológica. Para el manejo del dolor, los clínicos contamos con una gran variedad de fármacos, entre los cuales destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), drogas que por regla general, poseen mecanismos de acción y efectos adversos comunes. Para contrarrestar las reacciones adversas, se han realizado una gran cantidad de estudios, que han permitido el desarrollo o mejoras de ciertos fármacos. Como resultado de estas investigaciones se descubrió la existencia de AINEs quirales, habitualmente administrados como mezclas racémicas, donde sólo una parte de ellos presenta actividad farmacológica, entre ellos tenemos al ibuprofeno, cuyo enantiómero activo, y por tanto útil, es el llamado dexibuprofeno. Además se han planteado métodos, como por ejemplo, la evaluación de combinaciones de fármacos buscando un aumento en los efectos analgésicos, que posibilite disminuir las dosis administradas de cada uno. En el presente trabajo se evaluó a través del test de la formalina orofacial, la actividad antinociceptiva e interacción entre dexibuprofeno con paracetamol. Se utilizaron ratones a los que se les inyectó de forma intraperitoneal dexibuprofeno, paracetamol, la mezcla de ambos y solución salina, 30 minutos antes de realizar el test de la formalina. El test consistió en inyectar 20 µl de formalina al 2% a nivel subcutáneo en el labio superior, para luego medir el tiempo de frotamiento de la zona perinasal, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, que corresponde a la fase I (algésica aguda) y desde los 20 a 30 minutos post inyección (fase II o algésica-inflamatoria). Los resultados obtenidos demostraron que los analgésicos dexibuprofeno y paracetamol presentan efecto analgésico dosis dependiente tanto en la fase I como en la fase II, siendo el dexibuprofeno levemente más potente que el paracetamol en las dos fases. El análisis isoblográfico de la coadministración de dexibuprofeno con paracetamol intraperitoneal, entregó una interacción de naturaleza sinérgica para ambas fases del test. Los resultados del presente trabajo confirman la utilidad de asociar dexibuprofeno y paracetamol para obtener un mayor efecto analgésico, debiéndose al parecer a diferencias entre los mecanismos de acción, que resultarían complementarios.

INTRODUCCIÓN

Día a día los odontólogos nos vemos enfrentados a pacientes que acuden a nuestra consulta, o a servicios públicos, en busca del alivio para el dolor que los aqueja. Es más, el dolor representa uno de los principales motivos de consulta odontológica, tanto en Chile como en el extranjero, siendo incluso calificado en algunos países como un problema de salud pública; este hecho repercute además en el miedo, tan arraigado aún, de las personas hacia el dentista.

La lucha contra el dolor data desde los albores de la humanidad. Aliviar el dolor ha sido una de las mayores preocupaciones desde que el género humano dio sus primeros pasos en el campo de la medicina, lo cual se ve reflejado a través del antiguo proverbio “*Sedare dolorem opus divinum est*”, antigua inscripción latina atribuida tanto a Hipócrates (460-370AC) como a Galeno(131-201DC).

En la actualidad existen una gran variedad de sustancias, con diferentes mecanismos de acción, para el manejo del dolor, ya sea agudo o crónico, entre los que destacan los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs. Los AINEs actúan primariamente a través de la bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas o COXs, las cuales contribuyen a mantener la homeostasis del organismo y a la vez a la generación de la respuesta inflamatoria dolorosa. Los AINEs son ampliamente utilizados a nivel mundial, esto debido a su eficacia y seguridad comprobada, además de su fácil acceso, encontrándose habitualmente entre los medicamentos OTC (over the counter), los que no requieren de receta para su venta. Sin embargo, presentan una serie de reacciones adversas, que limitan su uso, y que están asociadas al mecanismo de acción de estos fármacos. Con el fin de contrarrestar y disminuir al mínimo las reacciones adversas, se han realizado múltiples estudios, gracias a los cuales se han desarrollado o mejorados ciertos fármacos y se han planteado métodos, como por ejemplo, evaluar combinaciones de fármacos buscando un aumento en los efectos analgésicos que nos permita disminuir las dosis administradas de cada uno. Es así como se descubrió que existen AINEs quirales, es decir, que pueden existir en el espacio en dos formas diferentes, que son imágenes especulares entre si y no superponibles, de ellas

sólo una parte presenta actividad farmacológica, vale decir, sería necesario administrar sólo los enantiómeros activos de estos fármacos, además se piensa que parte de los efectos adversos podrían estar asociados a las moléculas inactivas. Sin embargo, durante décadas han sido producidos y por lo tanto administrados como mezclas racémicas, es decir, mezclas que presentan un 50% de cada molécula. Como ejemplo de los fármacos quirales tenemos al ibuprofeno, cuyo enantiómero activo es el llamado dexibuprofeno. Si bien el dexibuprofeno fue aislado y puesto a la venta en la década del 90, ya en la década del 80 la FDA recomendaba el uso del enantiómero activo, pero hasta el día de hoy la investigación relacionada a él es limitada, tanto como su uso, al menos en nuestro país. Junto al ibuprofeno, tenemos entre los fármacos más seguros al paracetamol, sin embargo, su uso indebido resulta dañino, por lo cual durante el presente año la FDA, realizó un comunicado sugiriendo cierto control sobre él, dada la toxicidad hepática que presenta, y poniendo énfasis particularmente en la producción y administración del medicamento en su presentación infantil, ante lo cual en nuestro país, el instituto de salud pública estipuló que el paracetamol deberá presentarse en frascos especiales, con sistema de cerrado anti niños y sin endulzantes, para evitar que estos los quieran consumir como caramelos.

Por regla general, la posología habitual de uso de AINEs a nivel odontológico es bastante segura, son periodos cortos de tratamiento, teniendo un mínimo de reacciones adversas. Sin embargo, con el advenimiento de una sociedad moderna, los clínicos nos encontramos, de manera cada vez más frecuente, con desordenes temporomandibulares u otras patologías que suelen requerir periodos más largos de tratamiento, con el consecuente aumento de los riesgos.

De esta necesidad de alternativas de tratamiento para el dolor surge el presente trabajo, donde se evaluó la actividad antinociceptiva del dexibuprofeno y del paracetamol, además de analizar la naturaleza de la combinación de ambos en el test algiesiométrico de la formalina orofacial.

MARCO TEÓRICO

DOLOR

El término dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño” (1). En circunstancias fisiológicas tiene una función protectora, desencadenando reacciones e induciendo comportamientos para evitar posibles daños. Sin embargo, existen patologías en que el dolor deja de ser un signo de alerta y se convierte en el síntoma principal de la enfermedad. La sensación de dolor es considerada una experiencia subjetiva y desagradable, que se complementa con experiencias físicas, psicológicas y sociales del individuo, resultando una percepción individual y subjetiva (2,3).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.

Existen varias clasificaciones de dolor, siendo las más usadas en el campo odontológico, según duración o evolución y según discriminación espacial, debido a que tienen implicaciones de tipo diagnóstico y terapéutico. Entre ellas tenemos:

A) Según duración o evolución:

Dolor agudo: es aquel que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen, considerándose como norma un tiempo máximo de 3 meses. El dolor agudo constituye un mecanismo fisiológico útil, necesario y protector, puesto que evita que nos exponamos a estímulos dañinos, mediando reflejos de protección para limitar el daño e iniciando los procesos de reparación.

Dolor crónico: es aquel que persiste más allá del tiempo necesario para que los tejidos sanen, incluso posterior a la eliminación de la causa. Este dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero grandes efectos psicológicos y conductuales. En la mayoría de los casos, se le atribuyen causas de tipo neurológica, endocrina e inclusive genéticas. Este tipo de dolor constituye un

problema de salud pública, debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral, etc. (3).

B) Según características somatosensoriales o discriminación espacial:

Dolor epicrítico: es superficial, de localización precisa y delimitada por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante.

Dolor protopático: es difuso, mal localizado por el paciente y referido en varios cuadros clínicos (3).

C) Según fisiología:

Dolor fisiológico: es aquel desencadenado por estímulos específicos de gran intensidad, bien localizados y de tipo transitorio. Su rol fundamental es proveer un sistema protector, advirtiendo sobre estímulos potencialmente dañinos.

Dolor inflamatorio: es generado por la existencia de una lesión tisular, la cual conduce a un estado inflamatorio, con la consecuente liberación de mediadores químicos y una activación permanente de las vías nociceptivas.

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. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia y alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no lo produce) (3,4).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DOLOR EN EL TERRITORIO TRIGEMINAL.

Existen múltiples estructuras que participan en la percepción de la experiencia dolorosa. La información sensorial, exteroceptiva y propioceptiva orofacial se transmite desde la periferia hacia el SNC, casi en su totalidad, a través del nervio trigémino, el cual se divide en 3 ramas (nervio oftálmico, nervio maxilar y nervio mandibular) para inervar los 3 tercios de la cara.

La propagación del dolor es iniciada con la activación de receptores de dolor, llamados nociceptores. Los nociceptores se caracterizan por responder ante estímulos nocivos, convirtiendo estímulos químicos, mecánicos o térmicos en impulsos nerviosos, proceso conocido como transducción (5,6).

Estos nociceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres de una neurona bipolar o en T, cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el ganglio sensitivo del trigémino, llamado ganglio de Gasser, lugar donde se unen las tres ramas del nervio Trigémino. Las fibras nerviosas a las que pertenecen estos nociceptores son de dos tipos, A δ y C, las que se clasifican según su estructura, diámetro y velocidad de conducción. Las fibras tipo C son amielínicas, diámetro de 0,4 a 1,2 micrones y tienen una velocidad de conducción lenta, entre 0,5-2,0 m/s, lo que las transforma en las fibras nerviosas que transmiten un dolor de tipo protopático, más persistente, debido a que antes de que el impulso alcance el SNC, se produce una nueva descarga. Estas neuronas presentan carácter polimodal, es decir, responden a múltiples estímulos (térmicos, mecánicos, químicos). A diferencia de las anteriores las fibras A δ presentan una delgada capa de mielina, diámetro de 2,0 a 6,0 micrones y una velocidad de conducción rápida, entre 12-30 m/s, características que la convierten en la vía de transmisión del dolor epicrítico, de respuesta rápida y de corta duración (5).

La proyección axonal proximal de la neurona en T, que parte en el ganglio sensitivo trigeminal (ganglio de Gasser), transcurre por la fosa craneal media, hasta penetrar al sistema nervioso central a través de la protuberancia anular. Una vez al interior de la protuberancia, las fibras sensitivas del trigémino se dirigen hacia los núcleos sensitivos de este nervio, ubicados en el tronco encefálico, formando una gran columna de sustancia gris, que puede ser dividida en tres

núcleos en sentido rostro-caudal: núcleo mesencefálico, núcleo sensitivo principal y núcleo espinal, que representan los centros segmentarios somato-sensitivos del trigémino (7). Este último núcleo, el espinal, se divide en tres subnúcleos: el oral, interpolar y caudal. Los subnúcleos interpolar y caudal resumen la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio orofacial (8).

Desde el núcleo espinal parte la segunda neurona de la vía del dolor que puede ser de dos tipos:

1. Neuronas Nociceptivas Específicas: Solo reciben aferencias de fibras A δ y C (neuronas nociceptivas propiamente tales).
2. Neuronas de amplio rango dinámico (WDR): Reciben aferencias de fibras A δ y C, y además reciben aferencias que tienen que ver con la percepción táctil, mediante colaterales que emiten neuronas A β .

En el 90% de los casos el axón de la segunda neurona decusa la línea media (el 10% sube por el lado ipsilateral), llegando al tálamo, específicamente al núcleo ventro-postero-medial (NVPM). Aquí parte la tercera gran neurona, que puede proyectarse a distintas partes: corteza somato sensitiva, sistema límbico, sistema autónomo, etc; dando como resultado las diferentes características de la experiencia dolorosa.

CONTROL DESCENDENTE DEL DOLOR.

Las vías descendentes del dolor realizan sinapsis en diversos núcleos que albergan distintas poblaciones neuronales capaces de realizar inhibición o facilitación de la respuesta dolorosa, dependiendo del receptor al cual se acoplen. Estas neuronas pueden ser básicamente de tres tipos: serotonérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas. Mencionaremos la vía serotonérgica por la posibilidad de que el paracetamol actúe sobre ella. Las neuronas serotonérgicas se encuentran principalmente en el núcleo rafe magnus, y sus fibras se distribuyen ampliamente en la medula espinal y núcleos trigeminales. Su rol sobre las fibras aferentes de los nociceptores, podría ser mediante la estimulación de interneuronas inhibitorias locales, o bien directamente sobre el nociceptor o la segunda neurona aferente. Los principales receptores asociados son los 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄₋₇ (7).

SENSIBILIZACIÓN

Cuando los nociceptores son activados por estímulos intensos, que generan leve daño tisular, provocan dolor de tipo transitorio o pasajero, que sirve de alerta fisiológica. Sin embargo, cuando se produce daño tisular o infección, estímulos que comúnmente serían percibidos como una leve molestia, serán percibidos notablemente más dolorosos, en el área injuriada y su entorno, fenómeno conocido como hiperalgesia. Además de lo anterior se pierden la selectividad frente a los estímulos que lo desencadenan (alodinia) y la capacidad de localización, comenzando a afectar regiones corporales no relacionadas directamente con la lesión tisular, pudiendo incluso llegar a auto perpetuarse en el tiempo. Este tipo de dolor carece de carácter protector produciendo efectos adversos, que influyen negativamente en la evolución postoperatoria del paciente. Todo lo anterior se produce debido al proceso llamado sensibilización, que a grandes rasgos, es responsable de la disminución del umbral doloroso y de la modificación de las características del dolor (4,7-9). Para que ocurra el proceso de sensibilización deben ocurrir una serie de eventos, tanto a nivel de receptores periféricos como a nivel central. En el caso del presente trabajo de investigación, pondremos especial énfasis en lo que se relaciona con la sensibilización periférica, que es el resultado de la interacción de los nociceptores, con la que ha sido denominada “sopa inflamatoria”, de sustancias liberadas por los tejidos dañados (8). Una característica común a la mayoría de los nociceptores, es su sensibilidad frente a productos químicos, los cuales, en el caso del dolor agudo, son producidos en el mismo sitio de la inflamación o injuria, sintetizados por las distintas estructuras comprometidas. Estos mediadores químicos son los que aumentan el campo de sensibilidad, provocando que no sólo duela el territorio injuriado, sino también el territorio que lo rodea y que no está inflamado, al actuar sobre terminaciones nerviosas que se encuentran en dichos tejidos, aumentando su excitabilidad. Estos mediadores productores de dolor se denominan sustancias algogénicas (7). Los tejidos traumatizados son los responsables de liberar mediadores inflamatorios desde: células dañadas (H^+ , K^+), plasma (bradicininas), plaquetas (serotonina), mastocitos (histamina) y macrófagos (citoquinas). Además, el daño provocado a la membrana celular conduce a la activación de la vía del

ácido araquidónico, la cual es responsable de la producción de prostaglandinas y leucotrienos, principales mediadores de la hiperalgesia que acompaña a la inflamación (6,8-10). Las prostaglandinas (PGs) y leucotrienos causan una sensibilización de los receptores periféricos, reduciendo su umbral de activación e incrementando su sensibilidad frente a estímulos. Otra familia de sustancias llamadas quininas, tales como bradiquinina y kalidina tienen numerosas funciones proinflamatorias que incluyen: liberación de PGs, citoquinas y radicales libres; degranulación de mastocitos y liberación de histamina, etc. Bradiquininas y PGs, particularmente la PGE₂, tienen la capacidad de estimular directamente las terminaciones nerviosas, iniciando la transmisión del impulso doloroso a lo largo de las vías nociceptivas (9).

Por otro lado, la estimulación de los nociceptores conduce a la activación de las terminales de nocicepción, produciendo liberación de sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y ATP, los cuales contribuyen a la respuesta inflamatoria, causando liberación de histamina desde mastocitos, vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y edema. Este aumento de la permeabilidad vascular, acompañado de la liberación de mediadores vasoactivos desde los mastocitos, provocan una respuesta inflamatoria (edema neurogénico), promoviendo la sensibilización y activación de los nociceptores (6, 8, 9). La histamina liberada, además actúa directamente sobre neuronas sensoriales produciendo dolor y picazón. Esta estimulación además fomenta la liberación de más neuropéptidos y PGs, conduciendo a fomentar el efecto inflamatorio e hiperalgesia. Existe otra sustancia la serotonina (5-HT), que dependiendo del receptor al cual se acople presenta diferentes funciones, a nivel periférico es un importante mediador inflamatorio, especialmente en las fases iniciales de la respuesta inflamatoria. Liberada desde los mastocitos y plaquetas la serotonina, al entrar en contacto con el nociceptor causa su activación de forma directa (9).

Sustancias como peróxido de hidrogeno, superóxido y especies hidroxiladas son producidas por los tejidos durante la inflamación. Estas sustancias han mostrado que acentúan los efectos de las bradiquininas, PGE₂ y otros mediadores

inflamatorios, similar al sinergismo que existe entre otras sustancias algogénicas, tales como PGs, bradiquininas y serotonina. De tal modo podemos notar que existen múltiples feed back positivos a nivel periférico (9,10).

La sensibilización central se refiere a la descarga inmediata, debido a la excitabilidad aumentada de la segunda neurona de la vía del dolor (que en el caso orofacial se encuentra en el núcleo espinal trigeminal), producto de los elevados niveles de actividad en las aferencias nociceptivas periféricas. Al producirse liberación de sustancia P, a nivel central, esta se unirá a receptores NK_1 de la segunda neurona, generando como respuesta de parte de ésta, largas despolarizaciones que permitirán el desbloqueo de receptores NMDA. Los receptores NMDA son activados por el glutamato presente en el espacio sináptico, provocando la generación de más impulsos nerviosos por parte de la segunda neurona de la vía y a la vez, en la segunda neurona se producirá la activación de la enzima oxido nítrico sintasa, produciendo oxido nítrico que difunde hacia la terminación pre sináptica, aumentando la liberación de glutamato por la primera neurona, generándose de esta forma un feed back positivo. Como resultado de lo anterior, estímulos que previo a la sensibilización no alcanzaban el umbral doloroso, luego de esta son suficientes para generar potenciales de acción en las neuronas de segundo orden, contribuyendo al incremento en la sensación de dolor (8). De la misma manera que en su contraparte periférica, se postula que a nivel central también existe liberación de citoquinas, desde microglías y otras fuentes, que promoverán la transcripción de la enzima COX-2 y la producción de PGs en las neuronas del asta dorsal, cuyo símil a nivel orofacial es el núcleo espinal del trigémino. Tal como fue descrito a nivel periférico, aumentados niveles de prostaglandinas en neuronas del SNC elevarían la excitabilidad neuronal

Una vez que los tejidos sanan, la sensibilización producida por mecanismos periféricos y centrales habitualmente declina, retornando el umbral doloroso a los niveles previos a la injuria (7,8).

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR.

En la actualidad se dispone de un amplio arsenal de fármacos para modular la respuesta dolorosa. Estos fármacos pueden actuar de diversas formas, a saber:

- a) Actuando sobre la conducción del estímulo doloroso, esto es, ejerciendo una acción inhibitoria reversible sobre la conducción de potenciales de acción de las membranas depolarizables de las neuronas, como lo hacen los anestésicos locales, o bien injuriando el nervio, como lo hacen alcoholes y fenoles, situación que puede llegar a ser irreversible.
- b) Actuando a nivel central, uniéndose a receptores específicos en los centros de control descendente del dolor, como lo hacen los fármacos opioides o los inhibidores de la recaptación de monoaminas con acción antinociceptiva central, como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o los inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina.
- c) Actuando a nivel periférico, modulando la respuesta inflamatoria local en el sitio de la injuria, lo que determina una disminución del envío de señales dolorosas hacia el sistema nervioso central. Dentro de este grupo se encuentran los antiinflamatorios, ya sean esteroidales (corticoides) o no esteroidales (AINEs) (11-15).

De los grupos de fármacos antes citados, los AINEs son de los más usados en los distintos tipos de dolor, tanto agudo como crónico, y por ende los más estudiados en varias especialidades medicas, especialmente, en el campo odontológico, donde se utilizan tanto en el preoperatorio como postoperatorio de diversos cuadros clínicos álgidos o inflamatorios.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs).

Son los antiinflamatorios más utilizados en la actualidad, constituyendo un conjunto de fármacos que presentan acción similar, pero que pertenecen a diferentes familias químicas (Tabla 1).

La mayoría de estos fármacos presentan acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria, pudiendo diferir en la eficacia relativa para cada una de sus acciones, es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad analgésica y antiinflamatoria que otro, sin embargo aquel puede tener una mejor actividad antipirética, esta característica nos brinda la posibilidad de elegir el AINE adecuado según nuestras necesidades clínicas. Dada su eficiencia comprobada y múltiples usos, son ampliamente prescritos, además producto de la relativa seguridad que presentan estos fármacos son fáciles de adquirir en el comercio. Sin embargo, presentan una serie de efectos adversos que limitan su uso y que estarían estrechamente relacionados con su mecanismo de acción (16-18).

Respecto a su mecanismo de acción, se ha visto que actúan sobre algunas enzimas. Las enzimas son sustancias de naturaleza proteica, que catalizan reacciones químicas que ocurren en el organismo, siempre que sea termodinámicamente posible. Los AINEs producen sus efectos primariamente por bioinhibición de las ciclooxigenasas (COXs), enzimas responsables de la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos (19). De especial importancia para el desarrollo del presente trabajo son las prostaglandinas, que corresponden a un conjunto de sustancias que pertenecen a los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides), y que contienen un anillo ciclopentano, constituyendo una familia de mediadores con efectos diversos. Las prostaglandinas están presentes en varios procesos, tanto fisiológicos como patológicos, entre ellos podemos mencionar que participan en los mecanismos inductores de inflamación, dolor y fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por parte de los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica y a la vez de diversas reacciones adversas características de estos fármacos (18).

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
1) Ácidos	
A) salicílico	Acido acetilsalicílico
B) enólico	
i) Pirazolonas	Metamizol
ii) Pirazolidindionas	Fenilbutazona
iii) Oxicams	Piroxicam, meloxicam
C) Acético	
i) Indolacético	Indometacina
ii) Pirrolacético	Ketorolaco
iii) Fenilacético	Diclofenaco
D) Propiónico	Dexibuprofeno , Ibuprofeno, Ketoprofeno, Dexketoprofeno, Naproxeno
E) Antranílico	Ácido mefenámico, clonixinato de lisina
2) No Ácidos	
A) Sulfoanilidas	Nimesulida
B) Paraaminofenoles	Paracetamol
3) Inhibidores específicos de la COX-2	Celecoxib Rofecoxib Valdecoxib Parecoxib

Tabla 1. Principales grupos de AINEs. (Adaptada de Flórez y cols)(18).

Como se ha mencionado anteriormente, las reacciones adversas de los AINEs, provendría de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que presentan funciones homeostáticas a nivel corporal, entre las cuales se pueden mencionar:

- En el tracto gastrointestinal favorecen la irrigación y tienen un rol citoprotector de la mucosa gástrica.
- En el riñón incrementan el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular, al presentar un efecto vasodilatador
- En el sistema cardiovascular pueden causar efectos hemodinámicos tales como vasodilatación
- Contraen la musculatura lisa, lo que es importante en el útero, especialmente en mujeres embarazadas que se encuentran en las fases finales del embarazo
- También es importante mencionar la producción de tromboxano A₂, generado por acción de las COXs y que actúa como un potente agregante plaquetario (12,13,18-24).

Los AINEs en general se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas, factor que prolonga su vida media. Por su alto grado de afinidad a estas proteínas tienden a desplazar a otros fármacos desde el sitio de unión a éstas, lo cual puede ocurrir con anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, metotrexato y fenitoína. Los AINEs son metabolizados en el hígado por el sistema citocromos P450 y son excretados por el riñón tanto en su forma libre como metabolizada (18,20).

SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS.

Para que ocurra síntesis de prostaglandinas debe existir daño a nivel de la membrana celular. Esto hace posible que citoquinas proinflamatorias activen la enzima fosfolipasa A2, que producirá degradación de los fosfolípidos de membrana, generando ácido araquidónico. Este último al metabolizarse forma, por una parte leucotrienos, mediante la acción de la enzima lipooxigenasa, y por otra prostaglandinas a través de la acción de enzimas ciclooxigenasas (COXs).

Las COXs convierten mediante oxigenación el ácido araquidónico en prostaglandina G2 (PgG2) y luego en prostaglandina H2 (PgH2). Estas prostaglandinas posteriormente son transformadas por enzimas prostaglandina sintasa, las que convierten PgH2 en diferentes prostaglandinas biológicamente activas, tales como la prostaciclina, tromboxano A2 y prostaglandinas D2, E2 y F2 α , llamadas genéricamente prostanoides, las cuales cumplen los roles previamente mencionados (16,19,20,25).

Existen tres isoformas de COXs codificadas por distintos genes: COX-1, COX-2 y una última que se ha descrito llamada COX-3. Las enzimas COX poseen una estructura proteica similar, sin embargo presentan algunas diferencias que les confieren distintas funciones a cada una. La enzima COX-1 está presente en casi todos los tejidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estómago, intestino y riñones) y es definida como una enzima “constitutiva”. Esta enzima es asociada con la producción de prostaglandinas que tienen una variedad de efectos fisiológicos como protección gástrica, agregación plaquetaria, homeostasis vascular y mantención del flujo sanguíneo renal. En contraste a esto, la enzima COX-2 es principalmente expresada por células efectoras de la respuesta inflamatoria, tales como macrófagos, monocitos y sinoviocitos, encontrándose aumentada su concentración hasta 20 veces en dichas células ante un estímulo nocivo, contribuyendo directamente con la hiperalgesia e inflamación, por ello se le ha llamado enzima “inducible”. Sin embargo, puede encontrarse también en otros tejidos y órganos en ausencia de inflamación, manteniendo importantes funciones biológicas. Entre algunos tejidos en los que se expresa la COX-2 en forma constitutiva están el riñón, cerebro, huesos y endotelio vascular (16,20,25). La

COX3 es una enzima relacionada con la COX-1, su origen es a partir del gen de la COX1 más el intrón1 del ARN_m, por lo que también es conocida como COX-1b. La enzima COX-3 se encuentra presente en el corazón y principalmente en el encéfalo (26).

Los AINEs pueden inhibir en forma selectiva y no selectiva a la COX-2 (figura 1). Los inhibidores no selectivos, pueden actuar tanto sobre la COX-1 como sobre la COX-2, produciendo efectos terapéuticos y a la vez generando algunos efectos adversos, los que se dan principalmente a nivel gástrico. Estos potenciales efectos secundarios llevaron al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2 (“coxibs”). Diversos estudios sobre modelos de dolor agudo han demostrado que los inhibidores selectivos de la COX-2 no presentan una mayor eficacia que los no selectivos, además de contribuir a un incremento en la morbilidad cardiovascular. Sin embargo presentan beneficios tales como la reducción de la incidencia de úlceras gástricas, efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria y aparentemente una acción más prolongada que los analgésicos convencionales (16, 27).

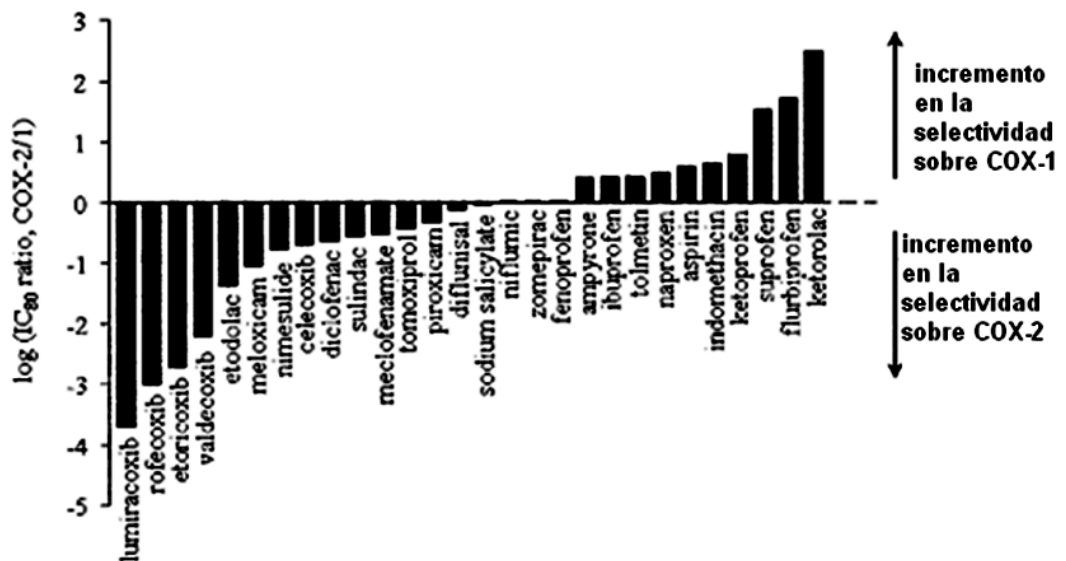


Figura1 Esquema de selectividad de COX-1 y COX-2 de los AINEs (19).

REACCIONES ADVERSAS.

Los AINEs son prescritos en odontología generalmente por períodos cortos en relación a procesos inflamatorios-infecciosos de tipo agudo. Cuando son usados de esta forma, lo más habitual es encontrar efectos secundarios a nivel gastrointestinal, tales como dispepsia, diarrea y dolor abdominal. En individuos que consumen o han consumido estos fármacos por periodos prolongados, se ha observado que los AINEs aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares, como por ejemplo infarto al miocardio. A nivel hematológico, los inhibidores no selectivos de la COX-2, provocan una disminución de la síntesis de tromboxano A₂, lo que conlleva a la inhibición de la agregación plaquetaria, con el consecuente aumento en el tiempo de sangrado (17). En individuos que presentan una función renal normal, es prácticamente imposible provocar toxicidad renal aguda mediante el uso de AINEs, sin embargo, en situaciones patológicas en que esté comprometida la perfusión renal (hipotensión, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca congestiva) el riñón aumenta la síntesis de prostaglandinas para poder cumplir con su función, síntesis que al ser inhibida por los AINEs puede derivar en hipoperfusión renal, síndrome nefrótico o nefritis intersticial. El edema periférico, es el efecto adverso comúnmente observado, el cual es secundario a la inhibición de la síntesis de PGE₂ (17,18). El consumo prolongado y constante de AINEs puede provocar nefropatía intersticial crónica o insuficiencia renal crónica (17). Además de esto, los AINEs pueden interactuar con tres tipos de antihipertensivos: beta bloqueadores, diuréticos e inhibidores de la ECA, disminuyendo el efecto antihipertensivo de estos fármacos (21,28). A nivel hepático casi todos los AINEs se han asociado a algún grado de daño hepatocelular, pero las dos drogas que más comúnmente se relacionan con esta toxicidad son la aspirina y el paracetamol. Además se han observado casos de hipersensibilidad, que puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo e hipotensión. En cuanto al Sistema nervioso central, se ha visto que los salicilatos en altas dosis pueden producir tinnitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. Finalmente se puede mencionar los casos de embarazo, donde el consumo de AINEs puede prolongar el tiempo de gestación

al disminuir las contracciones por bloqueo de la COX-1. Además, la administración prolongada de AINEs durante el tercer trimestre podría provocar el cierre del ductus arterioso e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo (17,18, 21, 28).

FÁRMACOS QUIRALES

La estereoquímica es la rama de la ciencia dedicada al estudio de la configuración geométrico-espacial de las moléculas. Esta adquiere importancia al estudiar ciertos fármacos que están compuestos por moléculas quirales, como algunos AINEs.

La quiralidad o isomería óptica, es la característica de algunos compuestos orgánicos, sintéticos o biológicos, cuyas moléculas poseen una estructura espacial asimétrica respecto a un átomo de carbono clave, de tal forma que tienen la misma composición química elemental, pero diferente configuración tridimensional. Es decir, pueden existir en el espacio en dos formas diferentes, que son imágenes especulares entre sí y no superponibles. A cada una de estas estructuras espaciales que presentan simetría especular se les denomina enantiómeros.

Los fármacos quirales suelen utilizarse en la actualidad como mezclas racémicas, que son mezclas compuestas por un 50% de cada enantiómero. Como ya fue mencionado, estos enantiómeros se diferencian químicamente en función del carbono asimétrico clave que presentan y que les confiere esta asimetría estereoquímica. Este carbono se enlaza con algunos grupos químicos a su alrededor, los que se ordenan de mayor a menor según normas establecidas. Al enantiómero, en el cual la dirección o el orden de los radicales es de mayor a menor siguiendo las agujas del reloj se le asigna la letra (R) y aquel en el que el orden es antihorario se le asigna la letra (S). Las propiedades físicas de ambos enantiómeros difieren entre sí, cada uno de los enantiómeros desvía la luz polarizada hacia un lado. En nomenclatura química los compuestos que desvían la luz polarizada hacia la derecha son llamados dextrógiros y designados con el signo (+) o la letra (d), mientras que los levógiros (desvían la luz polarizada hacia la izquierda) con el signo (-) o la letra (l) (29)(figura 2).

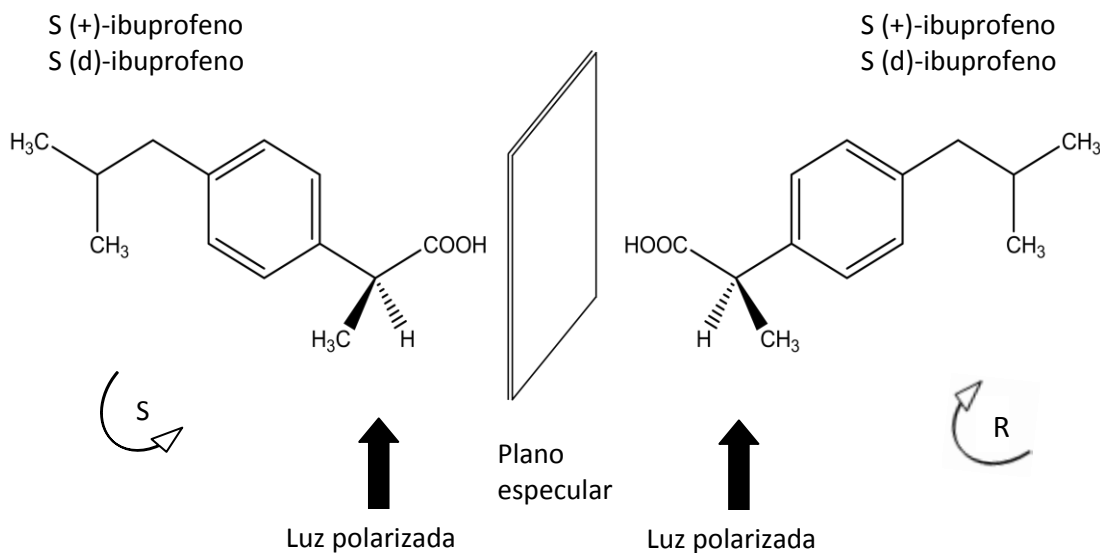


Figura 2. Nomenclatura de los enantiómeros del dexibuprofeno en función de sus propiedades físicas y químicas. (adaptado de Hao et al) (30).

La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de un AINE, es que a cada enantiómero le conferirá características farmacodinámicas y farmacocinéticas distintas. Estas diferencias se deben a que los centros receptores de los sistemas de enzimáticos (COXs), al ser también macromoléculas quirales, presentan una configuración espacial asimétrica que sólo reaccionará con los enantiómeros que sean tridimensionalmente complementarios del fármaco, fenómeno conocido como enantioselectividad. Este fenómeno da lugar a terminología adicional para cada enantiómero; aquel con mayor afinidad se conoce como “eutómero”, mientras que al menos afín se le ha llamado “distómero” (29). Esta afinidad puede variar con cada receptor, por lo que 2 enantiómeros de un mismo compuesto racémico pueden poseer usos clínicos distintos, a veces poseen incluso efectos contrarios. Por lo tanto en la mayoría de

los casos, el uso de un enantiómero específico representa ciertas ventajas a considerar:

- Incremento de la selectividad en el objetivo clínico del fármaco.
- Aumento del potencial terapéutico.
- Perfil farmacocinético menos complejo.
- Mayor o menor potencial de interacciones farmacológicas con otras drogas.
- Relación dosis/efecto menos compleja.

En la actualidad se han aislado los enantiómeros de ciertos AINEs para su uso en clínica, obedeciendo a las ventajas mencionadas. Se ha comprobado que la actividad farmacológica del ibuprofeno reside exclusivamente en el enantiómero S (+) o dexibuprofeno, es decir, es el único enantiómero del ibuprofeno capaz de bloquear la acción de las ciclooxigenasas. El enantiómero R (-) es terapéuticamente inactivo y su administración carece de justificación, principalmente debido a que este enantiómero no es inerte y puede interactuar con numerosas moléculas quirales endógenas, dando lugar a efectos no deseados. Además se propone que su administración es capaz de enturbiar la cinética del fármaco, siendo necesario metabolizarlo y excretarlo sin sacar provecho terapéutico y corriendo riesgos de toxicidad (29-31).

DEXIBUPROFENO.

Entre los AINEs pertenecientes a la familia de los propiónicos, se encuentra el dexibuprofeno, que es el enantiómero dextrorrotatorio del ibuprofeno. El dexibuprofeno es un AINE no selectivo de la COX-1, derivado del ácido propiónico, que presenta características físico-químicas (cristalización, punto de fusión, etc.) diferentes de las correspondientes al ibuprofeno racémico, pero comparable a las propiedades estereoquímicas descritas para los isómeros del ketoprofeno (23). Respecto a la inhibición de las COXs, tanto ibuprofeno como dexibuprofeno presentan escasa actividad relativa frente a la COX-2, siendo 15 veces más activos sobre COX-1. En relación a la potencia, se ha visto que el dexibuprofeno presenta el doble de actividad sobre la COX-1 que el ibuprofeno racémico, lo que indica que el enantiómero (R) (-), levógiro es inactivo. Por ejemplo, se realizó un ensayo clínico doble ciego y aleatorio de pacientes osteoartríticos, donde se concluyó que 800 mg de ibuprofeno son equivalentes a 400 mg de dexibuprofeno. A nivel dental, se comparó después de una extracción 200 y 400 mg de dexibuprofeno versus 400 mg de ibuprofeno y se encontró que el primero es más eficiente en producir analgesia en la primera hora, lo que a las 4 a 6 horas no muestra diferencias (30, 31).

En relación a las propiedades farmacocinéticas de esta droga, al administrarla de forma oral, se ha observado que presenta una absorción rápida y completa, realizada principalmente en el intestino delgado, que permite alcanzar la concentración plasmática máxima a las 2 horas (los alimentos retrasan este tiempo, pero no la cantidad de absorción). Su biodisponibilidad es del 92%. El clearance oral de la forma de ibuprofeno (S) (+) es significativamente mayor que del enantiómero (R) (-), lo que es atribuido a la preferencia por el metabolismo de ese isómero. Posteriormente se distribuye en la sangre, con una unión de alrededor del 99% a proteínas plasmáticas (albúmina). La metabolización oxidativa es hepática, principalmente por el sistema citocromos P450 (al igual que el ibuprofeno racémico), ya sea por carboxilación o hidroxilación, con lo que se generarán metabolitos inactivos desde el punto de vista farmacológico, para así ser luego excretados por el sistema renal en un 90%, y en un menor porcentaje a través de la vía biliar (observado en ratas, mas no en humanos), con lo cual la vida

media es de 1,8 a 3,5 horas. En el organismo, la forma levógira del ibuprofeno sufre una conversión enzimática unidireccional a la forma dextrógira, de modo que el 65% de la forma levo pasa a la forma dextro. Sin embargo, no se produce el proceso contrario (bioinversión a ibuprofeno levógiro).

El dexibuprofeno al igual que el ibuprofeno tiene acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, pudiendo ser utilizado en el tratamiento de la artritis, osteoartritis, dismenorrea, espondilitis anquilopoyetica, inflamación no reumática y dolores leves a moderados de tipo musculo esqueléticos o dentales, entre otros. En relación a su posología, en general lo recomendado son 600 a 900 mg diarios, hasta en tres dosis. En caso de pacientes con procesos agudos o exacerbaciones puede aumentarse la dosis temporalmente hasta 1200 mg al día. Para el dolor de leve a moderado (dolores dentales) se recomiendan dosis iniciales de 200 mg cada 8 horas y dosis máximas de 600 mg diarios. La experiencia clínica ha demostrado que el riesgo de efectos adversos inducidos por el dexibuprofeno, es comparable al del ibuprofeno e incluso menores. Estudios en animales ha mostrado menor cantidad de úlceras gástrica al compararlo con ibuprofeno (32).

En general los efectos adversos más frecuentes son los de tipo gastrointestinal 9.4% (dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, además de úlceras y hemorragias intestinales en casos más graves). En un 25% puede afectar al SNC produciendo fatiga o somnolencia, cefaleas, mareos y vértigo, entre otros. Sin embargo, en términos generales, las reacciones adversas son menores al usar dexibuprofeno respecto a su forma racémica (2,5% contra un 4,6%) (30-32).

PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofeno, es uno de los fármacos más ampliamente utilizados, a nivel mundial, para el tratamiento del dolor y la fiebre. Pertenece al grupo de los derivados de la anilina, de los cuales es prácticamente el único que se utiliza en la actualidad. Ha sido considerado un AINE atípico y en estricto sentido no es un AINE, ya que carece, al menos desde un punto de vista clínico, de actividad antiinflamatoria. Tampoco se ha visto que actúe inhibiendo la acción pro-coaguladora de los TXAs. Sin embargo, posee eficacias antipirética y analgésica comparables a la de la aspirina.

En relación a sus características farmacocinéticas, se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad dosis-dependiente entre el 75 y el 90%. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico. La concentración máxima se alcanza en 30 a 90 minutos, con una vida media de 2-2,5 hr. Una de sus ventajas es que puede ser administrado por diferentes vías, absorbiéndose bien por la vía rectal. A concentraciones terapéuticas (5-20 $\mu\text{g/ml}$) no se fija a proteínas plasmáticas, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300 $\mu\text{g/ml}$), la fijación varía entre el 20 y el 50%. Es metabolizado hasta en un 95% en el hígado. Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60%), o sulfato (35%). Una pequeña fracción (4-5%) utiliza el sistema del citocromos P-450.

A dosis terapéuticas, el paracetamol es posiblemente uno de los analgésicos y antipiréticos más seguros, siendo muy baja la incidencia de reacciones adversas, y destacando el hecho de resultar inocuo para el sistema gastrointestinal. Sin embargo la intoxicación aguda con paracetamol origina un cuadro tóxico de necrosis hepática, a veces complicado con lesiones renales, cardíacas y pancreáticas agudas. Las dosis tóxicas y letal agudas mínimas son, en el adulto, de 10 y 15 gr, respectivamente, pero también se ha descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5-8 gr/día durante varias semanas o 3-4 gr/día durante un año. La hepatotoxicidad aumenta con el uso prolongado de fármacos inductores del metabolismo hepático o con el uso crónico de etanol.

En cuanto a la posología del paracetamol, por vía oral, la dosis habitual en adultos es de 500-650 mg/4 horas o 1 g/6-8 horas, sin exceder los 4 g/día. En niños según su edad, se recomiendan las siguientes dosis 4-5 veces al día: 40 mg (0-3 meses), 80 mg (4-11 meses), 120 mg (1-2 años), 160 mg (2-3 años), 240 mg (4-5 años), 320 mg (6-8 años), 400 mg (9-10 años) y 480 mg (mayores de 10 años). También se ha recomendado para estas edades una dosis de 10 mg/kg por toma (18).

El mecanismo de acción del paracetamol aún es objeto de debate. Se ha asumido que probablemente actúa a través de la vía de las COXs al igual que los demás AINEs, sin embargo, se sabe que no presenta una significativa actividad antiinflamatoria, ni actividad anti-coaguladora. Al parecer la forma en que actuaría el paracetamol es uniéndose al sitio POX de la enzima COX, de esta forma se disminuiría la cantidad producida del radical $Fe_4^+=OPP^*$ en ese sitio. Este radical sería necesario para la generación del radical tyr385 en el sitio COX, el que participaría activamente en la generación de prostaglandinas. La pobre actividad antiinflamatoria y antitrombótica del paracetamol se debería según esto, a la alta concentración de peróxidos y mediadores químicos en tejidos inflamados y plaquetas, lo que permitiría la formación del radical $Fe_4^+=OPP^*$ sin necesidad de la acción del sitio POX, por lo cual el paracetamol tendría una actividad reducida (33). Mecanismos de acción central para el paracetamol han sido propuestos, al observar que concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo tienen un mayor efecto que esas mismas concentraciones a nivel plasmático. Se ha postulado que el paracetamol, tiene su principal efecto a nivel central, donde actuaría sobre la enzima COX-3, enzima altamente sensible al paracetamol. Además, datos obtenidos en estudios realizados en animales, mostraron que los receptores 5-HT₃ estarían involucrados en el efecto antinociceptivo del paracetamol y que por lo tanto la droga interfiere en la vía descendente serotoninérgica del dolor. Soporte en humanos para tal hipótesis, fue la demostración que al administrar tropisetron y granisetron (antagonistas de receptores 5-HT₃) se bloquea el efecto analgésico del paracetamol. Se cree por tanto, que el acetaminofén refuerza la vía descendente inhibitoria del dolor.

Otro mecanismo ha sido propuesto, la existencia de un metabolito activo del paracetamol, el AM404, el cual comparte la habilidad de los cannabinoides para desplegar actividad analgésica y disminuir la temperatura corporal. Se ha visto que en el cerebro y médula espinal de ratones, el paracetamol sufre una desacetilación produciendo p-aminofenol, que luego es conjugado con ácido araquidónico por acción de la hidrolasa amida de ácidos grasos para formar AM404. Este compuesto no actúa directamente sobre receptores CB₁, sino que lo hace indirectamente a través de receptores vanilloides sub tipo 1. Esta constituiría otra forma a través de la cual el paracetamol actuaría en la vía descendente del dolor (33).

Por otra parte se ha estudiado el óxido nítrico (NO), neurotransmisor que lleva información nociceptiva a nivel espinal (núcleo espinal trigeminal) y que su síntesis es promovida por el desbloqueo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA); el paracetamol así como otros AINEs interfieren en la activación del receptor NMDA, pero el mecanismo de acción todavía no se ha clarificado (33-35).

INTERACCIÓN DE FÁRMACOS.

La asociación de 2 o más fármacos, puede originar interacciones entre ellos, que de acuerdo a su nivel de efecto pueden ser:

1. Aditiva: esta correspondería a que el efecto obtenido por asociación de fármacos, es la simple suma algebraica de los efectos individuales.
2. Sinérgica, supraaditiva, o superaditiva: en este caso el efecto obtenido por la combinación de los agentes es significativamente mayor que la suma de los efectos individuales de las drogas.
3. Subaditiva o antagónica: situación en que el efecto resultante de la combinación de fármacos, es significativamente menor que la suma de los efectos individuales.

La interacción de tipo sinérgica es de especial importancia, por cuanto permite disminuir las dosis necesarias de cada droga, para lograr el efecto buscado y con ello se logra también disminuir las RAM de cada fármaco involucrado (12, 13, 36, 37).

En el presente estudio se evaluará la interacción analgésica del dexibuprofeno con paracetamol, utilizando como método algésiométrico el test de la formalina orofacial.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal (i.p.) de dexibuprofeno o de paracetamol, produce actividad antinociceptiva y su combinación produce interacción de naturaleza sinérgica, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad antinociceptiva del dexibuprofeno, del paracetamol y de la asociación entre ellos, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración i.p. de dexibuprofeno en el test orofacial.
2. Evaluar la analgesia producida por la administración i.p. de paracetamol en el mismo ensayo.
3. Comparar la potencia analgésica del dexibuprofeno y paracetamol en el test orofacial.
4. Conocer el tipo de interacción analgésica que se obtiene al coadministrar dosis equianalgésicas dexibuprofeno con paracetamol, en ratones sometidos al test de la formalina orofacial.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización del presente estudio experimental se utilizaron 118 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), de peso promedio entre 28 y 30 gramos (figura 3). Los animales fueron habituados al ambiente de laboratorio al menos dos horas antes de realizar el experimento. El estudio se realizó de acuerdo al protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. De acuerdo a este protocolo cada animal fue utilizado sólo una vez y recibió una única dosis de las drogas estudiadas. Durante el experimento se realizaron observaciones en forma ciega, los animales fueron elegidos de forma aleatoria y se utilizaron grupos de control con solución salina. El número de animales utilizados para cada ensayo fue el mínimo estrictamente necesario para un correcto análisis estadístico, los que fueron sacrificados inmediatamente después de realizado el ensayo mediante dislocación cervical por personal capacitado.



Figura 3. Ratón de la cepa CF/1 Mus musculus.

Las drogas disueltas en solución salina fueron dexibuprofeno y paracetamol, los que se administraron intraperitonealmente (i.p.)(figura 4) en dosis de un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, ya que existe evidencia, en estudios preliminares, que demuestra que en ese tiempo se alcanza el efecto máximo de cada droga. Las dosis utilizadas fueron 3, 10, 30 y 100 mg/kg para el dexibuprofeno y 10, 30, 100 y 300 mg/kg para el paracetamol. Los animales usados como grupo control fueron tratados con solución salina i.p. incluyéndose al menos 1 ejemplar en cada grupo experimental. Posteriormente son dejados en las cajas de observación para su habituación.



Figura 4. Inyección intraperitoneal del fármaco o salino.

TEST DE LA FORMALINA AL 2% O TEST OROFACIAL.

El modelo algiesiométrico utilizado para la medición experimental de la capacidad antinociceptiva de los fármacos, fue una modificación del test de la formalina orofacial de Luccarini (37). El que consiste en la inyección subcutánea de formalina, en este caso a una concentración del 2%, en el labio superior derecho del animal (figura 5). Esto da lugar a una respuesta dolorosa que puede ser dividida en 2 fases de comportamiento: una inicial, donde los nociceptores perciben la irritación química provocada por la formalina (fase I), y una fase tardía, debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria con la consecuente sensibilización central y periférica (fase II). En ambas fases se induce dolor provocando una conducta de frotamiento del sitio de inyección con alguna de sus extremidades (37), como se aprecia en las figuras 6 y 7. El periodo comprendido entre ambas fases, desde los 5 hasta los 20 minutos corresponde a un periodo de inactividad.

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

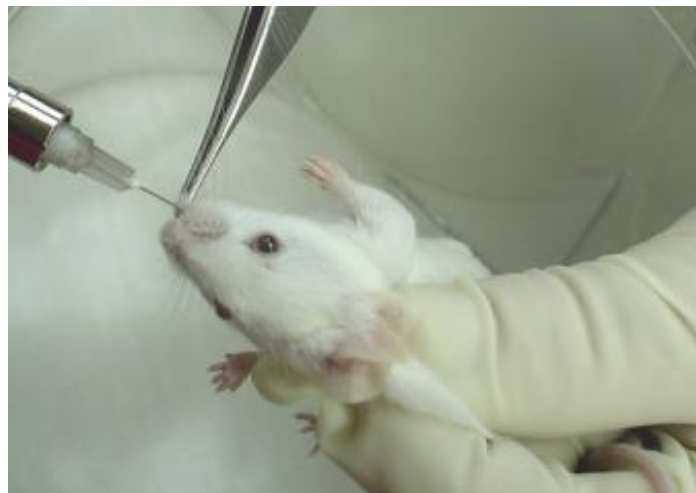


Figura 5. Inyección subcutánea de formalina al 2%



Figura 6. Frotamiento de la región perinasal con la extremidad superior.

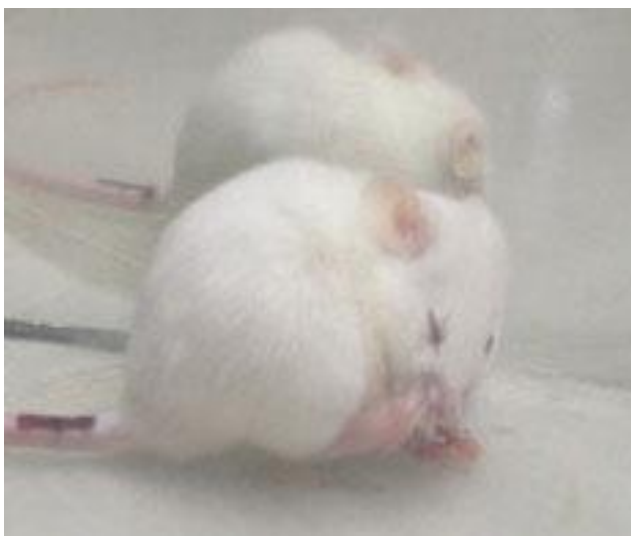


Figura 7. Frotamiento de la región perinasal con la extremidad inferior.

EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA.

Para evaluar la interacción de la combinación entre dexibuprofeno y paracetamol, se utilizó el método de análisis isobolográfico del laboratorio de Neurofarmacología del dolor, sitio en que se realizó el presente trabajo de investigación y que fue adaptado de los trabajos realizados por Tallarida (36) y Zelcer (38). Este método utiliza representaciones gráficas de dosis isoeffectivas de cada fármaco y de su combinación. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo es ésta y cuál es su magnitud.

El primer paso es la evaluación de la actividad antinociceptiva de cada fármaco en forma individual, lo que se realizó mediante la construcción de curvas dosis-respuesta de los AINEs administrados vía i.p. Para obtener las curvas dosis-respuesta del dexibuprofeno y del paracetamol, se utilizaron 4 grupos de ratones para cada fármaco, de 6 a 8 animales cada uno, con el fin de evaluar la actividad antinociceptiva de 4 dosis diferentes. Para cada droga se determinó la dosis efectiva 50 (DE_{50}), que es la dosis que produce el 50% del efecto máximo posible. Utilizar dosis mayores no se justifica debido a que se ha observado un detrimento en las funciones motoras de los animales (39). La DE_{50} se obtuvo mediante el análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta de los fármacos. El valor del máximo efecto posible (MEP) se obtuvo de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Posteriormente se analizó la analgesia producida por la interacción entre las drogas, efectuando la coadministración, por vía i.p. en proporción 1:1, de las DE_{50} de cada fármaco, en dosis de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de ellas, con el fin de obtener la

curva dosis respuesta de la coadministración de fármacos, de la que se obtuvo su DE_{50} a través del análisis de regresión lineal. La DE_{50} resultante de la mezcla, se comparó estadísticamente, por medio del Student t-test, con la DE_{50} que representa, de manera teórica la simple adición de efectos la cual 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 paracetamol y dexibuprofeno administrados aisladamente.
- P1: proporción de paracetamol en la mezcla.
- P2: proporción de dexibuprofeno en la mezcla.

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

La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso que la interacción sea sinérgica, el punto experimental se ubicará bajo la línea de aditividad. Por el contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto de 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 obtenida será la simple aditividad de sus efectos.

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

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

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción de tipo sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si el resultado es mayor que 1 nos encontramos frente a una interacción antagónica (35).

El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, fueron expresados como promedio \pm S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95% L.C) y se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicados por Tallarida (35). La significación estadística fue considerada a un nivel de 5% ($p < 0.05$) a través de análisis de varianza (ANOVA) y pruebas t de Student.

RESULTADOS

1. Grupo control.

La administración i.p. de 10 ml/kg de solución salina al 0,9%, 30 minutos antes de la administración de 20 μ l de formalina al 2% en el labio superior, produjo un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de 95.30 ± 3.45 segundos para la fase I (n=20) y de 101.76 ± 3.62 segundos para la fase II (n=20).

2. Determinación de las DE₅₀ para dexibuprofeno y paracetamol en la fase I.

La administración de dexibuprofeno por vía i.p., en el ensayo algiesiométrico de la formalina orofacial al 2%, produjo, durante la fase I, una curva dosis-respuesta antinociceptiva, expresada en log de la dosis de dexibuprofeno versus % de MPE, que se muestra en la figura 8. Desde esta curva se calculó la DE₅₀ del dexibuprofeno que fue de $8,24 \pm 1,36$ mg/kg. Por otro lado, para la administración de paracetamol se realizó el mismo procedimiento, obteniendo la DE₅₀ para la fase I, que resultó ser $12,66 \pm 2,68$ mg/kg.

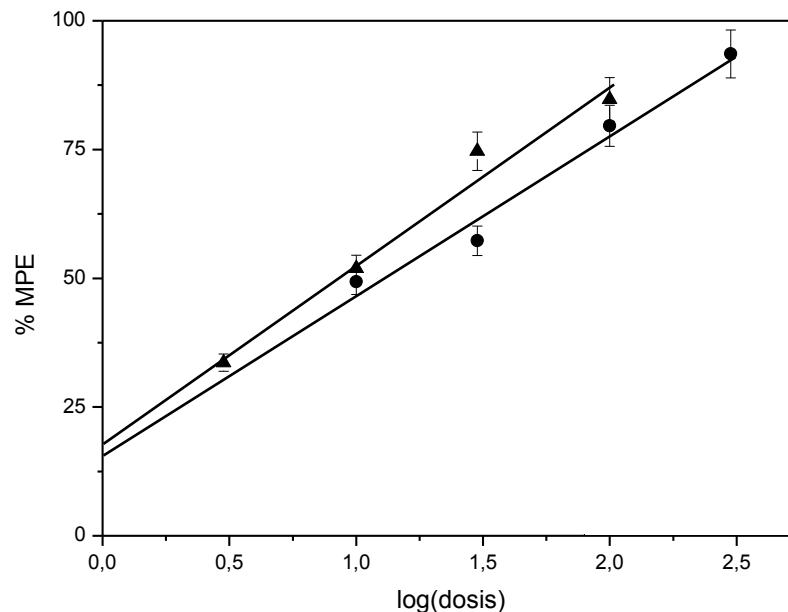


Figura 8. Curvas dosis respuesta para la administración i.p. de dexibuprofeno (▲) y paracetamol (●) en la fase I (medición realizada entre 0 – 5 minutos posteriores a la inyección de formalina 2%). Cada punto representa el promedio \pm S.E.M de un mínimo de 6 ratones. (MPE: máximo efecto posible).

3. Determinación de las DE_{50} para dexibuprofeno y paracetamol en la fase II.

La administración de dexibuprofeno por vía i.p., en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial al 2%, produjo, durante la fase II, una curva dosis-respuesta antinociceptiva, expresada en log de la dosis de dexibuprofeno versus % de MPE, que se muestra en la figura 9. Desde esta curva se calculó la DE_{50} del dexibuprofeno que fue de $8,27 \pm 1,24$ mg/kg. Por otro lado, para la administración de paracetamol se realizó el mismo procedimiento, obteniendo la DE_{50} para la fase II, que resultó ser $12,3 \pm 1,57$ mg/kg.

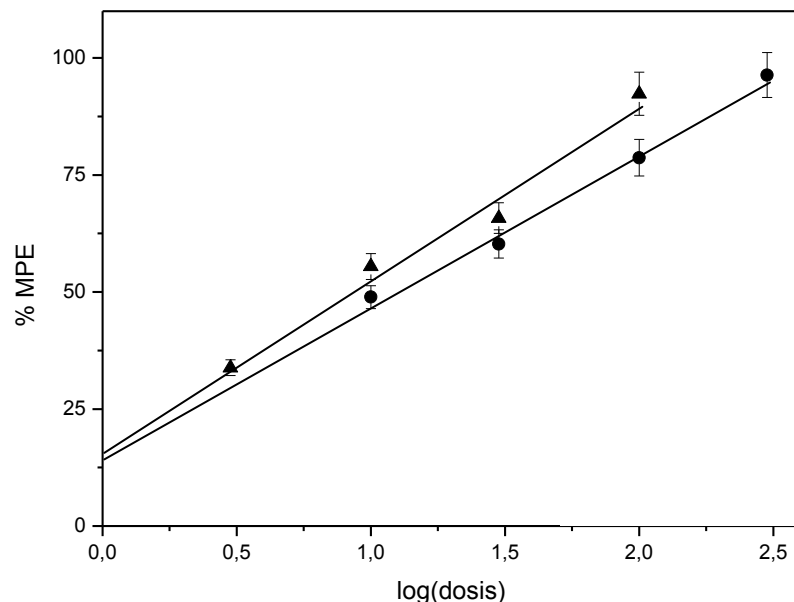


Figura 9. Curvas dosis respuesta para la administración i.p. de dexibuprofeno (▲) y paracetamol (●) en la fase II (medición realizada entre 20 – 30 minutos posteriores a la inyección de formalina 2%). Cada punto representa el promedio \pm S.E.M de un mínimo de 6 ratones. (MPE: máximo efecto posible)

4. Análisis isoblográfico de la fase I.

La siguiente figura corresponde al isoblograma de la interacción antinociceptiva entre dexibuprofeno y paracetamol en la fase I. La DE_{50} determinada experimentalmente para la mezcla fue de 5.14 ± 0.52 que resultó significativamente diferente ($P < 0.05$) respecto a la DE_{50} calculada teóricamente que fue de 10.45 ± 0.06 y el índice de interacción fue de 0.492, lo que es congruente con una interacción de tipo sinérgica.

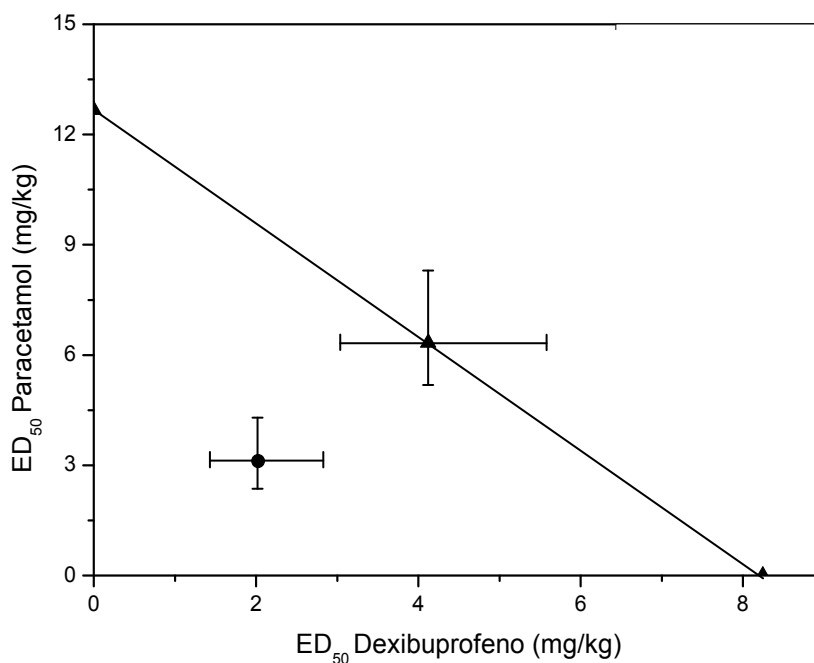


Figura 10. Isoblograma de la interacción entre dexibuprofeno y paracetamol para la fase I en el test de la formalina orofacial. El (▲) representa el punto de aditividad teórica y el (●) corresponde a la aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes límites de confianza (LC) al 95%.

5. Análisis isoblográfico de la fase II.

La figura 11 corresponde al isoblograma obtenido para la fase II de la interacción analgésica entre paracetamol y dexibuprofeno, en el test de la formalina orofacial. La DE_{50} experimental de la combinación fue de 2.85 ± 0.30 lo que resultó significativamente diferente ($P < 0.05$) del valor calculado teóricamente de 10.29 ± 0.04 , lo que indica que la interacción para esta fase, también es de tipo sinérgica. El índice de interacción obtenido fue 0.278 el cual es congruente con una interacción de tipo supraaditiva.

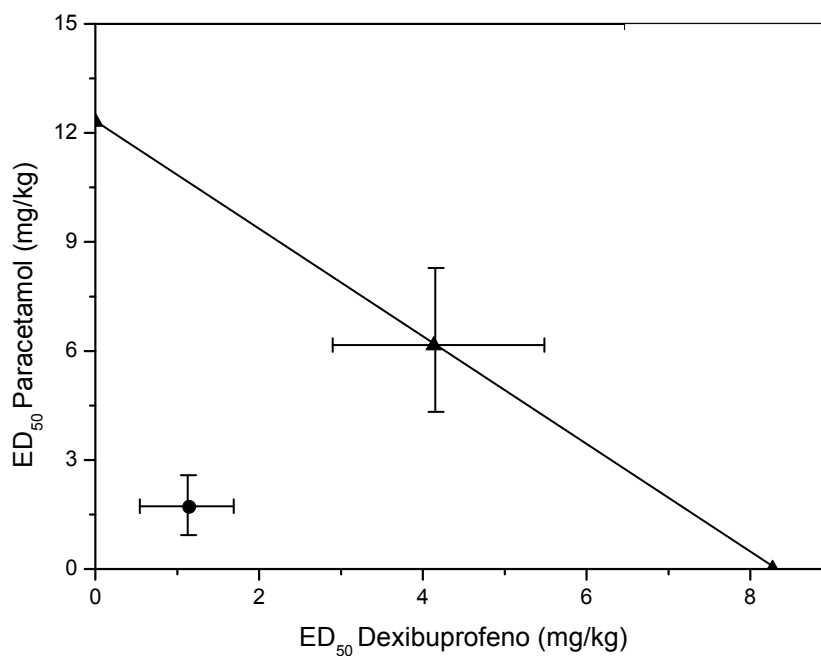


Figura 11. Isoblograma de la interacción entre dexibuprofeno y paracetamol para la fase II en el test de la formalina orofacial. El (▲) representa el punto de aditividad teórica y el (●) corresponde a la aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes límites de confianza (LC) al 95%.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial al 2%, demuestran que la administración intraperitoneal de dexibuprofeno y paracetamol produce actividad antinociceptiva de tipo dosis dependiente, tanto en la fase I como en la fase II. Estos resultados son concordantes con investigaciones previas que demuestran que la administración sistémica de AINEs produce actividad antinociceptiva en diversos modelos algesiométricos en animales (11-13, 23,35,39).

La potencia analgésica relativa del dexibuprofeno fue 1,5 veces mayor que la del paracetamol para ambas fases del estudio. Tal resultado podría ser atribuido a los diferentes mecanismos de acción que presentarían ambos fármacos. Por un lado, para el paracetamol se han propuesto varios mecanismos de acción, principalmente a nivel central, como lo constituyen su actividad sobre la COX-3 cerebral, su efecto en la vía moduladora descendente serotoninérgica, su acción indirecta sobre receptores canabinoides a través de la formación de AM404 y el rol que tendría sobre la nocicepción producida por el óxido nítrico (33). Mientras que el dexibuprofeno actuaría sobre la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo a las enzimas COXs, con mayor actividad sobre COX-1 que COX-2 (30, 31). No se descarta la posibilidad de que exista algún otro mecanismo de acción no descrito hasta el momento.

Se ha reportado que dosis diferentes de los analgésicos son requeridas para inducir una antinocicepción significativa, al comparar la primera con la segunda fase del ensayo de la formalina orofacial (39), necesiándose una cantidad mayor para la segunda fase. Sin embargo, en el presente trabajo, se obtuvo que las DE_{50} de dexibuprofeno y de paracetamol fueron muy similares en ambas fases. Una posible explicación podría estar relacionada con que, a pesar que el dexibuprofeno posee una mayor selectividad sobre COX-1, presentaría también una considerable actividad sobre COX-2, enzima principalmente relacionada con el dolor de tipo inflamatorio, por lo que no se necesita un aumento de la dosis para la segunda fase del test. Recientes resultados demuestran que paracetamol también

poseería efectos sobre las otras COXs, además de su notoria actividad sobre COX-3. Es de notar que el paracetamol, droga que ha sido considerada un AINE atípico, debido a su débil inhibición de las COXs, en nuestra investigación, expresó actividad en ambas fases del test, a pesar que la fase II es considerada representativa del dolor inflamatorio. Dicha observación estaría de acuerdo con lo informado por Hinz (40) y Lokken (41), que asume un rol antiinflamatorio para el paracetamol.

Se podría pensar, que dada la forma en que fue realizado el experimento, es decir, inyección del AINE 30 minutos previos a la inyección de formalina, ambos analgésicos actuarían frente a niveles basales de producción de prostaglandinas. Como se ha demostrado previamente, las enzimas COXs están presentes en prácticamente todos los tejidos del cuerpo de forma constitutiva, principalmente la COX-1, por lo que podrían tener una función homeostática en la regulación del umbral del dolor, disminuyéndolo al estar presentes. Esto explicaría las observaciones obtenidas en este estudio, donde dexibuprofeno presentó mayor potencia en su actividad para la fase I del ensayo, fase en la que no existe un gran componente inflamatorio. De la misma manera, dado que no existe daño de tejidos al momento de administrar el paracetamol, se explicaría la actividad del mismo, proponiendo que actuaría a nivel periférico, a través de inhibición de enzimas COXs producto de la baja cantidad de peróxidos en los tejidos no injuriados, de tal modo no se vería afectada la acción del paracetamol sobre el sitio POX de la enzima COX, permitiéndole inhibir la producción del radical $Fe_4^+=OPP^*$, necesario para la producción de tyr385 en el sitio COX, que a su vez, es requerido para la producción de prostaglandinas (33). Por lo anterior, además podría existir acción del paracetamol en la fase de dolor inflamatorio, actuando a través de la inhibición de las COXs en las fases tempranas de la respuesta inflamatoria en el modelo de la formalina orofacial. Un aspecto a considerar es el postulado que si dos curvas dosis-respuesta son paralelas, los mecanismos de acción son muy parecidos (42), lo que apoyaría esta posible acción del paracetamol sobre las enzimas COXs, tal como sucede con el dexibuprofeno, debido a que al comparar las curvas obtenidas para el dexibuprofeno y paracetamol no existe una diferencia significativa entre

sus pendientes, pudiendo interpretarse como paralelismo, lo que además, es concordante con estudios previos (35).

Al analizar los isobogramas de ambas fases, se observa que la coadministración de dexibuprofeno y paracetamol producen un efecto de tipo sinérgico, lo cual significa que el efecto analgésico de la administración de ambos fármacos en conjunto, es mayor a la simple suma de los efectos de los dos fármacos administrados por separado. Este resultado puede deberse a la cooperatividad que existe entre los fármacos sobre las COXs, actuando el dexibuprofeno tanto sobre COX-1 como COX-2 y el paracetamol sobre COX-1, COX-2 y COX-3 (40), además de otros mecanismos propuestos para el paracetamol (33). Esta diferencia en el mecanismo de acción, pero con la producción de un efecto común (analgesia), concuerda con las bases generales de la sinergia entre fármacos, que establece que cuando se asocian 2 drogas con mecanismos de acción diferente, la posibilidad de obtener sinergia es alta (42). Los resultados demostraron que la sinergia es mayor en la fase II, donde hay un mayor componente inflamatorio, diferenciándose en parte por los mecanismos de acción, donde el dexibuprofeno tendría un mayor efecto sobre las enzimas COXs, particularmente sobre las COX-2, y el paracetamol, realizándolo probablemente, a través de los otros mecanismos de acción propuestos. Por otra parte se ha sugerido que el sinergismo depende de variables como el tipo e intensidad del estímulo; la relación relativa de las concentraciones de las drogas, la localización y amplificación que ejerce cada fármaco en los mecanismos de transducción; de propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y fisicoquímicas de cada uno de los fármacos asociados, etc (43). Tal como los mecanismos exactos de control del dolor orofacial son desconocidos, los mecanismos responsables del sinergismo de la actividad antinociceptiva entre AINEs no son claros y no pueden ser elucidados con el método utilizado en el presente trabajo, teniendo éste como función principal, la evaluación del grado de analgesia producida por los fármacos.

También es de tener en cuenta, que el presente trabajo utilizó modelos de dolor en animales. Zimmermann adoptó la definición de dolor de la IASP para que pudiera ser aplicada en ellos. Así, el dolor en animales se define como “una

experiencia sensorial aversiva causada por una lesión real o potencial, que produce reacciones motoras y vegetativas progresivas, desencadenando un comportamiento aprendido de evitación, y puede modificar comportamientos específicos de la especie, incluyendo sociales”. A partir de esta definición, se puede entender los modelos animales de dolor, procedimientos por los cuales, se valora la reacción de un animal ante un estímulo nocivo de naturaleza variada o situación patológica inducida, que puede ser utilizado en circunstancias fisiológicas o patológicas. Es necesario tener una visión crítica de los mismos, ya que en el animal se valora fundamentalmente la dimensión somática de la respuesta nociceptiva ante un estímulo nocivo, mientras que no es posible valorar la dimensión afectiva inherente al dolor en el ser humano y, probablemente en los animales (2).

Los resultados de este estudio demostraron la actividad analgésica de dexibuprofeno y paracetamol en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial al 2%, y que la asociación de estos AINEs produce un efecto sinérgico o supraaditivo. Si bien, estos resultados han sido obtenidos utilizando un modelo experimental de dolor animal, ellos son suficientemente positivos para estimular la generación de futuras investigaciones en el tema, ya sea con el mismo modelo de estudio y distintos fármacos o a través de distintos modelos experimentales.

La utilidad clínica de este hallazgo radicaría en que al coadministrar dexibuprofeno y paracetamol se obtiene un efecto sinérgico, con lo cual es posible disminuir la dosis de cada fármaco, reduciendo así los efectos adversos. Esta asociación podría constituir una nueva herramienta farmacológica para el tratamiento odontológico del dolor, especialmente en tratamientos a largo plazo.

CONCLUSIONES

- La administración de dexibuprofeno intraperitoneal produce un efecto antinociceptivo de naturaleza dosis dependiente, en el test algesiométrico de la formalina orofacial, tanto en la fase algésica aguda (fase I) como en la fase algésica inflamatoria (fase II).
- La administración de paracetamol intraperitoneal produce un efecto antinociceptivo de naturaleza dosis dependiente, en el test algesiométrico de la formalina orofacial, para ambas fases.
- Dexibuprofeno posee una mayor potencia analgésica que paracetamol tanto en la fase I como en la fase II del ensayo de la formalina orofacial.
- La coadministración de dexibuprofeno y paracetamol inyectados por vía intraperitoneal demostró la existencia de una interacción de tipo sinérgica o supraaditiva en ambas fases.
- La sinergia producida por la coadministración de dexibuprofeno y paracetamol es mayor en la fase II que en la fase I en el test algesiométrico de la formalina orofacial.

SUGERENCIAS

- Se sugiere evaluar, en estudios posteriores, la antinocicepción y la interacción de dexibuprofeno y paracetamol mediante otras vías de administración.
- Evaluar la antinocicepción del dexibuprofeno y paracetamol, y la naturaleza de su interacción al ser coadministrados, en otros ensayos algesiométricos.

BIBLIOGRAFIA.

1. International association for the study of pain, Pain terms. http://www.iasp_pain.org (en línea)
2. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001 Dec; 53(4): 597-652.
3. Bonica JJ. "Anatomic and physiological basics of nociception and pain". En: Bonica JJ:(ed). *The management of pain.* 2° ed. Pennsylvania, Lea & Febiger. 1990; 28-94.
4. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res.* 2001 Dec; 41(4): 299-332.
5. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res.* 2004 Mar 12; 1000(1-2): 40-56.
6. Lemke KA. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can Vet J.* 2004 May; 45(5): 405- 13.
7. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol.* 2005 Apr; 71(4): 117-36.
8. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara J O, White LE. "Neuroscience", third Edition. Sinauer Associates, Inc. 2004; 209-228.
9. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth.* 2001 Nov; 48(10): 1000-10.
10. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anesth.* 1995 Aug ; 75 (2):125-31.
11. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Dec; 299 (3): 811-7.
12. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception. *Anesth Analg.* 2001 Aug; 93(2): 430-5.

13. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol*. 2002 Apr; 135(7): 1591-7.
14. Baek SJ, Wilson LC, Lee CH, Eling TE. Dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): inhibition of cyclooxygenase and induction of NSAID-activated gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jun; 301(3): 1126-31.
15. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000 Jul; 27(7): 520-3.
16. Klasser GD, Epstein J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications. *J Can Dent Assoc*. 2005 Sep; 71(8): 575-80.
17. Poveda Roda R, Bagán JV, Jimenez Soriano Y, Gallud Romero L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Jan; 12(1):E10-8.
18. Florez J, Armijo JA, Mediavilla AF "Farmacología Humana". 4º Edición, Masson, Barcelona, España 2003; p 355-361, cap. 20; p 375-385, cap. 22.
19. Warner TD, Michell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004 May; 18(7): 790-804.
20. Hilario MO, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Nov; 82(5): S206-12.
21. Vane J. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003 Apr; (135): 2.
22. Smith WL, Dewitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000; 69: 145-82.
23. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(4): 245-62.
24. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesthes*. 2004 May; 92(5): 675-80.
25. Zeilhofer HU. Prostanoids in nociception and pain. *Biochem Pharmacol*. 2007 Jan 15; 73(2): 165-74.

26. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Oct 15; 99(21):13926-31.
27. Huber MA, Terezhalmay GT. The use of COX-2 inhibitors for the acute dental pain. A second look. *J Am Dent Assoc*. 2006 Apr; 137(4): 480-7.
28. Swift JQ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids: safety and usage concerns in the differential treatment of postoperative orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Oct; 58(10 Suppl 2): 8-11.
29. McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003 Apr; 5(2): 70-3.
30. Hao H, Wang G, Sun J. Enantioselective pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanism. *Drug Metab Rev*. 2005; 37(1):211-34.
31. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R, Isaia GC, Serpe L, Muntoni E, Zara GP. Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces gastric damage and improves analgesic and antiinflammatory effects in rodents. *Anesth Analg*. 2003 Aug; 97(2): 402-8.
32. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Single dose of oral dexibuprofeno (S(+)-ibuprofen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3): CD007550. Review. Pubmed PMID: 19588434.
33. Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anesth*. 2008 Oct; 18(10): 915-21.
34. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002 Apr; 71 (4): 533-54.
35. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*. 2006 Mar; 121(1-2): 22-8.
36. Tallarida RJ, Murray RB. 1986. *Manual of pharmacologic calculations with computer programs*. Second edition. Springer-Verlag. New York.
37. Luccarini P, Childeric A, Gaydier AM, Voisin D, Dallel R. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J Pain*. 2006 Dec; 7(12): 908-14.

38. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res.* 2005 Apr 8; 1040(1-2): 151-6.
39. Miranda HF, Sierralta F, Prieto JC. Synergism between NSAIDs in the orofacial formalin test in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009 Apr; 92(2): 314-8.
40. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008 Feb; 22(2): 383-90.
41. Lokken P, Skjelbred P. Analgesic and anti-inflammatory effects of paracetamol evaluated by bilateral oral surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 1980 Oct; 10 (Suppl 2): 253-60.
42. Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. Principles of drugs action: the basis of pharmacology. *Jonh Wiley & Sons, U.S.A* 1974, pp. 91.
43. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep; 58(3): 621-81.