

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROFARMACOLOGIA**

**“ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN DEXKETOPROFENO CON
NAPROXENO EN LA NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL USANDO EL
ENSAYO OROFACIAL DE LA FORMALINA”**

Yahir Wladimir López Carvajal

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

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda**

**TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Gianni Pinardi**

Santiago - Chile

2009

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROFARMACOLOGIA**

**“ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN DEXKETOPROFENO CON
NAPROXENO EN LA NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL USANDO EL
ENSAYO OROFACIAL DE LA FORMALINA”**

Yahir Wladimir López Carvajal

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

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda**

**TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Gianni Pinardi**

**Santiago - Chile
2009**

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia, especialmente a mis padres y abuelos, por todo su apoyo y comprensión en este largo camino.

Agradecimientos

- A los doctores Hugo Miranda y Gianni Pinardi por su ayuda, dedicación y paciencia.
- A Don Jose y Don Alejandro por su ayuda en la fase experimental del presente trabajo.
- A mis hermanos Carlos, por su compañía y consejos en estos últimos años y Rodrigo por su cariño a la distancia , a mis tíos y primos por su ayuda y los buenos momentos en La Serena.
- A mis amigos de la infancia (Luciano, Gonzalo, Jorge, Rolando) por haber estado presentes en los buenos y malos momentos.
- A los amigos que conocí en este largo camino (Pablo, Arnoldo, Rodrigo, Oscar, Gustavo, Rodolfo, Diego, Juan Carlos) por su amistad incondicional.
- A Macarena, por su apoyo durante varios años y a su familia, especialmente a su madre, por el cariño otorgado a lo largo de estos años.

INDICE

Introducción.....	9
1. Marco Teórico.....	12
1.1. Clasificación del dolor.....	12
1.1.1 Clasificación del dolor según sus características clínicas.....	12
1.1.2 Clasificación según característica somatosensorial.....	14
1.2. Vías del Dolor.....	14
1.3. Fisiopatología del dolor.....	19
1.4. Control farmacológico del dolor.....	24
1.5. Analgésicos no esferoidales: AINES.....	25
1.5.1. Mecanismo de acción de los AINES.....	28
1.5.2. Dexketoprofeno Trometamol.....	31
1.5.3. Naproxeno.....	35
1.6. Interacción de Fármacos.....	37
2. Hipótesis.....	38
2.1. Objetivo General.....	38
2.2. Objetivos Específicos.....	38
3. Material y Método.....	39
3.1 Test de la formalina.....	40
3.2 Etapa de evaluación de analgesia.....	42

4. Resultados.....	46
4.1 Grupo Control.....	46
4.2 Grupo tratado con naproxeno.....	46
4.3 Grupo tratado con dexketoprofeno.....	48
4.4 Análisis de paralelismo de la interacción entre naproxeno y dexketoprofeno.....	50
4.5 Análisis isobolografico de la interacción naproxeno y dexketoprofeno.....	51
5. Discusión.....	53
6. Conclusiones.....	56
7. Sugerencias.....	57
8. Resumen.....	58
9. Bibliografía.....	60

Tabla de Figuras

Figura 1. Esquema básico de la vía del dolor.....	15
Figura 2. Esquema de las vías de síntesis de los distintos derivados del ácido araquidónico.....	26
Tabla I. Resumen de las funciones fisiológicas de las prostaglandinas y tromboxanos.....	27
Figura 3. Secuencia de la síntesis de eicosanoides.....	29
Figura 4. Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno. AINE derivado del ácido propiónico en función de sus propiedades químicas y físicas.....	34
Foto 1. Ratones (Mus Musculus) machos, cepa CF/1.....	39
Foto 2. Inyección de formalina al 5% en el labio superior.....	40
Foto 3. Animal realizando frotamiento de zona inyectada.....	41
Foto 4. Inyección intraperitoneal de los fármacos.....	43

Gráfico 1. Curva dosis respuesta para la administración i.p.de naproxeno en la fase I del test de la formalina orofacial	47
Gráfico 2. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de naproxeno en la fase II del test de la formalina orofacial.....	48
Gráfico 3. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de dexketoprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial.....	49
Gráfico 4. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de dexketoprofeno en la fase II del test de la formalina orofacial.....	49
Gráfico 5. Curva dosis respuesta de naproxeno (●) y dexketoprofeno (O) en la fase I del test de la formalina orofacial.....	50
Gráfico 6. Curva dosis respuesta de ibuprofeno (●) y dexketoprofeno (O) en la fase II del test de la formalina orofacial.....	50
Gráfico 7. Isoblograma de la interacción entre dexketoprofeno y naproxeno en el test de la formalina orofacial, en la fase I.....	51
Gráfico 8. Isoblograma de la interacción entre dexketoprofeno y naproxeno en el test de la formalina orofacial, en la fase II.....	52

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia compleja que compromete dimensiones sensoriales, cognitivas, emocionales y motivacionales en el sujeto que lo presenta.

Representa una función esencial del sistema nervioso, como respuesta a un estímulo nocivo o posiblemente dañino, se puede presentar en distintas intensidades y diferentes características, sin embargo, este tiene como finalidad, una acción protectora y el actuar como un sistema alerta a una posible noxa o estímulo nociceptivo, sin embargo, hay manifestaciones o respuestas dolorosas que van más allá de del estímulo nociceptivo, convirtiéndose en una manifestación patológica, un ejemplo de esto es la neuralgia trigeminal o las alteraciones provocadas en pacientes con dolor crónico.

En las distintas áreas de la medicina, especialmente en el campo de la odontología, el manejo del dolor ha sido y será una de las principales actividades diarias, ya sea en determinar su etiología, determinar sus características, proponer una solución curativa, preventiva y un manejo clínico y farmacológico de este, de esta forma, el profesional debe tener conocimientos de la fisiología, diagnóstico y tratamiento de los distintos cuadros dolorosos que se puedan presentar.

El área orofacial es una de las áreas más densamente inervadas del cuerpo. La cara y la boca representan unos de los sitios más comunes de dolor en el cuerpo. Estos dolores pueden presentar de distintas etiologías y características, por ejemplo, trastornos temporomandibulares, dolor dentoalveolar y neuralgias entre otros.

Actualmente hay una gran cantidad de herramientas para el manejo del dolor y estas cubren una amplitud de campos en el área médica, siendo una de las más importantes, la farmacología, la cual mediante una amplia variedad de fármacos es capaz de eliminar o disminuir en distintos grados el dolor. Entre los efectos de los distintos fármacos, se puede mencionar el potente y selectivo efecto inhibitorio del impulso doloroso provocado por los opiáceos y anestésicos locales o la inhibición moderada o leve de los impulsos nociceptivos, en este grupo se incluyen los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).

Algunos AINES son fármacos racémicos, es decir, están formados por dos enantiómeros uno S (+) y otro R(-), los cuales poseen distintas funciones biológicas. Se ha demostrado que de ellos solo el enantiómero S(+) presenta actividad terapéutica. Es por esto que la tendencia actual va hacia la sustitución de fármacos racémicos por sus formas enantioméricamente puras, con el fin de reducir la dosis del fármaco necesaria para alcanzar un efecto terapéutico determinado e incrementar la potencia y seguridad del fármaco. Dentro de los AINES que han sido

obtenidos como enantiómeros puros se encuentra el dexketoprofeno, que es el isómero S (+) del racemato que constituye al ketoprofeno.

El naproxeno también es un fármaco, perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroidales, su función se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, es un derivado del ácido propiónico y ha sido demostrada su efectividad clínica en el control del dolor postoperatorio en pacientes.

La manifestación dolorosa más frecuente es el dolor dentario, el cual, presenta intensidades variables que van desde leve a moderado, por lo tanto, es necesario el uso de fármacos de fácil administración y de bajo riesgo de reacciones adversas.

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

1. MARCO TEÓRICO

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”. La importancia del dolor radica en su función como sistema de defensa, una señal de protección al organismo y de esta forma aumentar la supervivencia del individuo, no obstante, en algunos casos este se transforma en una fuente de sufrimiento inútil, por ende, es crucial un conocimiento acabado de este para su control y de esta manera brindar alivio a los pacientes.

1.1. Clasificación Del Dolor

1.1.1. Clasificación del dolor según sus características clínicas:

- **Dolor agudo:** Es un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar la reparación. En su mayor parte proviene de una inflamación, enfermedad o de un daño al tejido; se caracteriza por aparecer repentinamente y puede estar acompañado por estrés emocional o ansiedad. El dolor agudo, puede dividirse en continuo o recurrente. El continuo permanece estable en una cierta intensidad. En cambio, el dolor agudo recurrente experimenta períodos de alivio y períodos más intensos ⁽¹⁾. Además el dolor agudo puede ser

ocasional o previsible .El dolor agudo ocasional, aparece en forma espontánea y su duración es por lo general de algunas horas. En el dolor agudo previsible, puede determinarse con relativa seguridad el tiempo en el que constituirá un problema clínico, como por ejemplo extracción de terceros molares, dismenorrea, etc. ⁽²⁾

- **Dolor crónico:** Es aquél que se mantiene por un periodo mayor de tiempo después de ocurrida la lesión que le dio origen, por lo que el sistema nervioso puede reprogramarse originando un umbral doloroso más bajo. Carece de propiedades fisiológicas reparadoras y es un síntoma de enfermedad continua o en brotes.⁽²⁾
- **Dolor somático:** Es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos de la piel, músculos o articulaciones. Es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. ⁽²⁾
- **Dolor visceral:** El dolor visceral es producto de la estimulación de receptores de dolor que inervan estructuras viscerales tales como intestinos, órganos internos etc. Clásicamente es referido por el paciente como un dolor inespecífico de localización difusa.⁽²⁾
- **Dolor neuropático:** Es el resultado de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede

desarrollarse y persistir en ausencia de estímulo nocivo evidente, e involucra al sistema nervioso central.⁽²⁾

- **Dolor psicogénico:** Ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión. Si bien el daño estuvo o está presente, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico.⁽²⁾

1.1.2 Clasificación según característica somatosensorial

- **Dolor Epicrítico:** dolor superficial de localización precisa y bien determinado por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante. Por naturaleza no es referido.⁽³⁾
- **Dolor Protopático:** es difuso, mal localizado por el paciente, generalmente descrito como dolor sordo. Este tipo de dolor es referido en varios cuadros clínicos.⁽³⁾

1.2. Vías del dolor

En la transmisión de la información aferente relacionada con el dolor, participan los sistemas nerviosos periférico (SNP) y central (SNC). El SNP está representado por una neurona primaria o nociceptor, incluida en los

nervios periféricos y el SNC por una neurona secundaria ubicada en la médula espinal, una neurona terciaria o tálamo cortical y los centros nerviosos superiores ubicados en el tronco encefálico y cerebro, que se relacionan con la integración, modulación y percepción del estímulo doloroso. ⁽³⁾ (Figura 1)

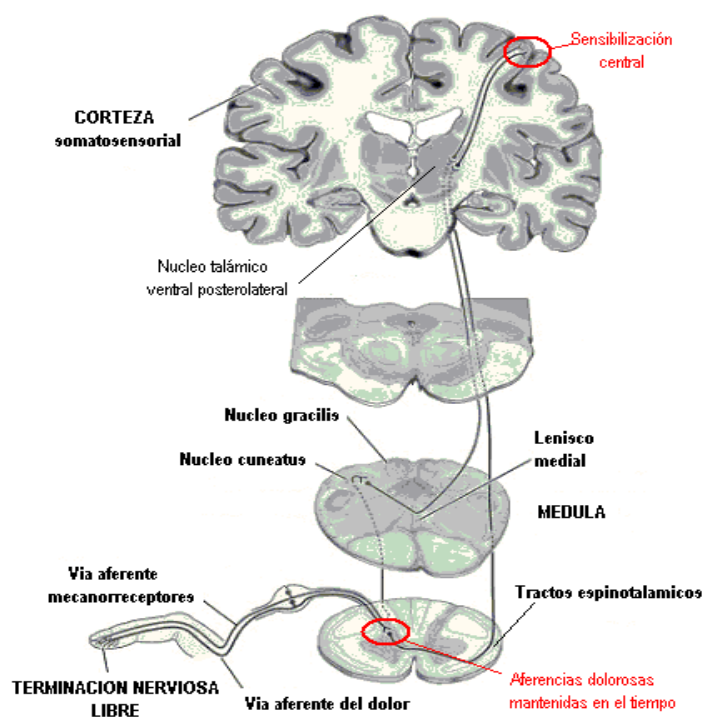


Fig. 1. Esquema básico de la vía del dolor

La neurona primaria posee forma de T, con su cuerpo en el ganglio raquídeo correspondiente y dos prolongaciones axónicas, una periférica en cuyo extremo se produce una arborización, que actúa como receptor de dolor (nociceptor) y otra central que penetra en el asta posterior de la médula

espinal, para establecer sinapsis con la neurona secundaria. Su fibra puede ser del tipo A $\bar{\delta}$ (unimodal, mielínica, de conducción rápida), y/o del tipo C (polimodal, amielínica, de conducción más lenta).

Aquí se produce una modulación espinal en donde hay un control de la aferencia sensitiva, ya sea por mecanismos locales, interneuronas, como también por proyecciones neuronales desde estructuras supraespinales y vías neuronales descendentes. Ambos mecanismos pueden actuar en forma inhibitoria como facilitadora. ^(4,5)

Dentro de la modulación espinal, las vías inhibitorias descendentes noradrenérgica y serotoninérgica, son las principales. Tienen, entre otras, la función de inhibir la liberación de sustancia P en la sustancia gelatinosa del asta dorsal.

Una vez realizada la sinapsis con la segunda neurona de la raíz posterior medular, la fibra originada se cruza en la comisura blanca anterior, inmediatamente por delante del epéndimo, para formar las vías espinotalámicas que ascienden hacia las estructuras cerebrales. ⁽⁶⁾

Son tres las vías ascendentes en el hombre: el haz neoespinotalámico, el haz paleoespinotalámico y el haz espinoreticulotalámico. Todos estos hacen sinapsis en el tálamo. El haz neoespinotalámico hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y posterolateral del tálamo, y de allí con la corteza parietal o somestésica, en las áreas SI y SII, zona restringida de la corteza cerebral que nos da la

ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico está conformado por fibras que hacen sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal, y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, terminando en la corteza inespecífica y distribuyéndose ampliamente en ella. Este haz posee abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular y es el que nos entrega el componente afectivo del dolor.⁽⁶⁾

Las neuronas que conforman las vías descendentes se comunican y ejercen su rol modulador sobre otras neuronas a través de la secreción de múltiples neurotransmisores y neuromoduladores. Los receptores para cada una de estas sustancias están presentes en el asta dorsal ya sea en terminales aferentes primarios, en interneuronas y/o neuronas de proyección supramedular.⁽⁷⁾

Las vías descendentes monoaminérgicas inhibitorias (noradrenalina, serotonina, dopamina) pueden reducir directamente la liberación de neurotransmisores pronociceptivos mediante inhibición presináptica, pero también indirectamente mediante la activación de interneuronas inhibitorias o inhibición de interneuronas excitadoras del asta dorsal.^(3,7)

Las vías descendentes de origen supraespinal pueden también ejercer acciones facilitadoras sobre la información nociceptiva aferente a nivel del asta dorsal. El estudio de los diferentes neurotransmisores o neuromoduladores que median la facilitación descendente está recién comenzando. Hay evidencias de que el óxido nítrico (NO) juega un rol en este sentido.^(7,8)

Los tejidos orofaciales son principalmente inervados por las tres ramas del V par craneal: el nervio trigémino aferente.

Este nervio trigémino aferente, contiene fibras nerviosas primarias que responden a la estimulación periférica de los nociceptores. Los cuerpos celulares de la primera neurona se sitúan en el caso de las regiones cefálicas, en los ganglios de los nervios de los pares craneales.⁽⁹⁾ El soma de la primera neurona de la vía del dolor trigeminal está en el ganglio de Gasser, con una prolongación periférica que es una terminación libre y una prolongación central que se dirige al núcleo espinal trigeminal ipsilateral, llevando la información nociceptiva orofacial al encéfalo a través de fibras A δ y C hacia la segunda neurona, de los respectivos núcleos sensoriales. Estos núcleos también reciben proyecciones de otros centros superiores, que modulan estas vías. Tanto las fibras A δ y C, descienden al llegar a la protuberancia, formando el tracto espinal del trigémino, al que se unen las fibras aferentes somáticas del resto de los pares craneales, que aportan información nociceptiva. Las fibras nociceptivas llegan al subnúcleo caudal,

que recibe también fibras de los segmentos cervicales superiores.^(8,9,10) Cada rama del trigémino ha sido ordenada en un campo terminal específico, tanto en el núcleo sensitivo trigeminal (NST), como en el núcleo espinal, el que se subdivide en: subnúcleo oral, subnúcleo interpolar y subnúcleo caudal.

Los axones de la segunda neurona, ubicada en el núcleo espinal, se cruzan y ascienden enviando colaterales a la formación reticular, terminando en los núcleos de tálamo ventral posteromedial (VPM), e intralaminares. Desde aquí, la información viaja a la región facial del área sensitiva primaria de la corteza, área 1, 2, 3 de Brodman, y a otras estructuras corticales y subcorticales, como son la corteza insular, que procesa información del estado interno del organismo, integrando el aspecto sensorial, cognitivo y afectivo, modulando así el umbral del dolor; y la circunvolución cingular, parte del Sistema Límbico, relacionada con el procesamiento afectivo y emocional del dolor.⁽⁹⁾

1.3. Fisiopatología del Dolor

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

tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral. A nivel periférico estímulos intensos con potencial de causar daño tisular producen la liberación de una diversidad de mediadores químicos, los cuales estimulan los terminales periféricos de fibras sensitivas aferentes primarias (nociceptores), generando señales nociceptivas.^(4,11) Frente a daño tisular las células dañadas liberan contenidos intracelulares como ATP, iones K⁺, el PH disminuye y células inflamatorias reclutadas al sitio del daño liberan citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento.⁽³⁾ Estas sustancias pueden: activar directamente los terminales nociceptivos, por ejemplo: H⁺, ATP, glutamato, histamina, bradiquinina; otros pueden sensibilizar las terminaciones nerviosas a la acción de otros estímulos, por ejemplo prostaglandinas, bradiquinina, factor de crecimiento nervioso, citoquinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α); o ejercer efectos regulatorios en las neuronas sensitivas, células inflamatorias adyacentes y nervios simpáticos, por ejemplo bradiquinina, factor de crecimiento nervioso (NGF).⁽⁵⁾ Los agentes sensibilizantes reducen el umbral de activación de los terminales nociceptivos e incrementan las respuestas del terminal por unión a receptores específicos en su membrana.⁽³⁾

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

-Fibras A beta: de mayor diámetro, mielínicas, de conducción rápida y bajo umbral de excitación. La mayoría de estas fibras detecta estímulos inocuos aplicados en piel, músculos y articulaciones, transmite tacto suave o ligero, no contribuyendo al dolor.⁽¹²⁾

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

-Fibras C: corresponden a la mayoría de los nociceptores, de diámetro pequeño y mediano, son amielínicas y de conducción lenta (0.5 a 2 m/s). Transmiten dolor tardío, difuso. Son polimodales, respondiendo a estímulos nocivos mecánicos y térmicos (frío bajo 0 y calor sobre 45°C), la mayoría también responde a estímulos químicos.⁽³⁾

Las señales nociceptivas son transmitidas por estas fibras desde la periferia al asta dorsal (sustancia gris) de la medula espinal en donde los terminales centrales de las neuronas hacen conexiones sinápticas. Aquí se produce una modulación espinal en donde hay un control de la aferencia sensitiva, ya sea por mecanismos locales, interneuronas, como también por

proyecciones neuronales desde estructuras supraespinales, vías neuronales descendentes. Ambos mecanismos pueden actuar en forma inhibitoria como facilitadora. Luego subgrupos de neuronas transmiten las señales nociceptivas a centros cerebrales superiores, incluyendo formación reticular, tálamo y finalmente corteza cerebral.^(4,11) Las vías ascendentes se organizan en tres haces de ubicación contralateral, el neoespinaltálmico y el paleoespinaltálmico, que conforman la vía espinaltálmica, y el espinoreticulotalálmico.⁽¹²⁾

Dentro de la modulación espinal, las vías inhibitorias descendentes noradrenérgica y serotoninérgica, son las principales moduladoras, tienen entre otras, la función de inhibir la liberación de sustancia P en la sustancia gelatinosa del asta dorsal. Esto se logra directamente por interneuronas e indirectamente por la liberación de opioides endógenos. Se habla de una inhibición descendente como un sistema endógeno para el control del dolor. Las vías facilitadoras descendentes aumentan la transmisión del dolor en la medula espinal. La transmisión sináptica entre nociceptores y neuronas del asta dorsal es mediado por neurotransmisores químicos liberados desde terminales nerviosos sensitivos centrales. Algunos de estos son ácido gamma-aminobutírico (GABA), adenosina, glicina, glutamato.

Los nociceptores pueden ser modulados, cambiar sus propiedades funcionales, su excitabilidad intrínseca y no solo transmitir dolor agudo, esto

depende de la naturaleza y de los niveles de diferentes proteínas expresadas por ellos.

De esta forma pueden contribuir a condiciones de dolor persistente y patológico por medio de sensibilización central en donde hay un incremento en la respuesta de las neuronas que transmiten dolor o por sensibilización periférica al bajar el umbral de activación de los nociceptores.

Como consecuencia de la sensibilización central se puede producir alodinia, el dolor es producido por estímulos inocuos; hiperalgesia, respuesta exagerada a estímulos noxiosos, y dolor por extensión de la sensibilidad a áreas no injuriadas, hiperalgesia secundaria, procesos relacionados principalmente con la liberación glutamato.⁽¹²⁾ La sensibilidad periférica se produce cuando los terminales nociceptivos se exponen a productos del daño tisular e inflamación, como protones, lípidos, serotonina, bradiquinina, nucleótidos y NGF, los cuales interactúan con receptores o canales iónicos del terminal nervioso (alterando la excitabilidad neuronal). Los nociceptores pueden liberar péptidos y neurotransmisores, como sustancia P y ATP, desde sus terminales facilitando la producción de la sopa inflamatoria al promover la liberación de estos factores desde células vecinas y vasculares, fenómeno conocido como inflamación neurogénica.⁽⁶⁾

1.4. Control farmacológico del dolor

La analgesia se puede producir desde el punto de vista farmacológico en 3 niveles distintos. Los fármacos que modifican la transmisión del impulso nervioso son de dos tipos: un primer grupo que interrumpe la transmisión en forma reversible con un periodo de acción de 2 a 16 hr, conocidos como *anestésicos locales*. El segundo grupo interrumpe la transmisión en forma prolongada o irreversible, con un periodo de acción de 3 meses o más; son los *alcoholes y fenoles*. La inhibición puede ser a distintos niveles, por ejemplo, fármacos en que predomina su efecto a nivel del neuroeje sin excluir su acción a nivel periférico, como son los *opioides*. Actualmente estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero su gran defecto son las reacciones adversas.

Existe un grupo representado por los *analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos* (AINEs), en que su acción es predominante a nivel periférico ejerciendo un efecto anti-inflamatorio, analgésico y /o antipirético, sin descartar una efecto a nivel central, especialmente en vías descendentes monoaminérgicas inhibitorias.

1.5. Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales: AINEs

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) comprenden un vasto grupo de moléculas de diferentes estructuras químicas que tienen en común su mecanismo de acción: inhibir a las ciclooxigenasas, enzimas que inician la cascada de transformación del ácido araquidónico en eicosanoides. El potente efecto de los AINEs como inhibidores de las COXs explican sus efectos antiinflamatorios, antiagregante plaquetario, antipirético y analgésicos. Algunos de estos grupos tiene ciertas propiedades mas acentuadas, en cambio otros, las poseen en forma equivalente.

Comúnmente se ha llamado a los AINEs como analgésicos débiles o analgésicos periféricos, pero en la actualidad se ha demostrado que no todo el efecto antiálgico es debido a mecanismos periféricos, sino que también a una acción en el sistema nervioso central.⁽¹³⁾ Como consecuencia de un mecanismo de acción similar, los AINEs, comparten efectos adversos comunes, de los cuales los mas frecuentes son alteraciones gástricas leves (náuseas o vómitos) o graves (hemorragia o perforación gástrica).

Los AINEs pueden ser clasificados según su estructura química y selectividad por las COXs ⁽¹³⁾.

Los metabolitos resultantes (prostaglandinas y tromboxanos) ejercen sus efectos en prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo, en donde cumplen variadas funciones fisiológicas que se resumen en la tabla 1.

(15)

Gastrointestinal	Producción de mucus protector y bicarbonato; disminución síntesis de ácido gástrico; aumento del flujo sanguíneo; regulación de glutación para eliminación de superóxidos; contractilidad musculatura lisa, aumentando secreción al lumen intestinal.
Musculatura vascular	Vasoconstricción o vasodilatación PGI ₂ y PGE ₂ ; mantienen permeabilidad del ductus arterioso en el feto.
Plaquetas	Inhibición de la agregación plaquetaria (PGI ₂); potente agregación plaquetaria (TXA ₂).
Vía aérea	Algunas PG relajan y otras en conjunto con TX y Leucotrienes producen constricción.
Renal	Aumento de la liberación de renina, filtración glomerular, excreción de agua y sodio.
Sistema Reproductor	En la mujer produce contracción uterina, dismenorrea y aborto; las PG tienen rol en la ovulación e implantación. En el hombre favorecen la erección peneana por relajación de músculo liso de cuerpos cavernosos.
Sistema nervioso	Aumento de temperatura corporal; fiebre; inducción de

central	sueño, inhiben la liberación de Noradrenalina.
Sistema óseo	Aumento de recambio óseo, acelera la actividad de osteoblastos y osteoclastos.
Sistema ocular	Disminución de la presión intraocular; aumento del flujo del humor acuoso.

Tabla I. Resumen de las funciones fisiológicas de las prostaglandinas y tromboxanos

En el proceso inflamatorio las PGs tienen un rol gravitante como así también en la génesis del dolor. Respecto a la inflamación su acción es directa en la vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y quimiotaxis, con incremento de leucocitos y células fagocitarias en el foco inflamatorio. Respecto a su rol en el cuadro doloroso PGE₂, PGE_{2a} y PGI₂ sensibilizan a los receptores nociceptivos, aumentando de esta manera la acción de sustancia P, bradicinina, péptido relacionado genéticamente con la calcitonina y ácido glutámico. Minami T *et al* y Vasko MR *et al* han postulado que en el cuadro de alodinia experimental que se produce al inyectar PGE₂ o PGE_{2a}, la liberación de los péptidos anteriormente citados, serían determinantes en la génesis de este cuadro. ⁽¹⁴⁾

1.5.1. Mecanismo de acción de los AINEs

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo de fármacos con una composición molecular muy variada pero con un

mecanismo de acción común, descrito por Vane, que consiste en la inhibición de la ciclooxigenasas (COXs), enzima responsable de la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos⁽¹⁶⁾, como se indica en el siguiente esquema (Figura 3):

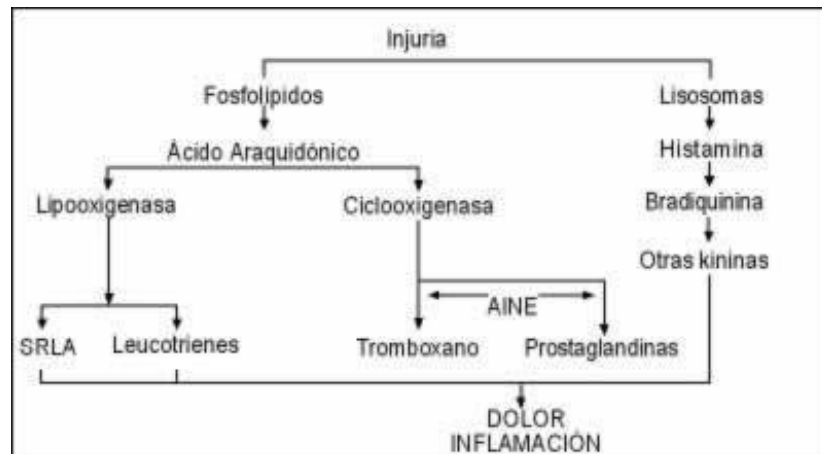


Fig. 3. Secuencia de la síntesis de eicosanoides. Tomada de Warner y Mitchell, 2004.

Se han identificado 3 formas diferentes (isoenzimas) de la enzima ciclooxigenasa: la COX – 1, COX – 2 y COX – 3. La COX-1 está implicada en la hemostasia general y se encuentra en la mayoría de órganos y tejidos, por lo que se conoce como isoenzima constitutiva. Cumple tareas fisiológicas como sintetizar las PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica, las que regulan la función renal y la actividad plaquetaria entre otras.

La COX-2 se expresa en forma constitutiva en el sistema nervioso central, riñón y aparato reproductor, sin embargo es conocida como la isoenzima inducible, ya que se hace presente en los tejidos estimulados con sustancias propias de la inflamación, expresándose posterior a la injuria y

contribuyendo directamente a la inflamación e hiperalgesia. Sus niveles pueden incrementarse de diez a veinte veces durante la inflamación, especialmente en macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales.⁽¹³⁾

La última isoenzima descubierta fue la COX-3. Esta es un producto del gen de COX-1, idéntica a ésta, pero tiene retenido el intrón 1 en su RNAm. La diferencia a nivel proteico estructural entre COX-1 y COX-3 es la inserción de 30 a 34 aminoácidos, dependiendo de la especie. Esta isoenzima sería constitutiva del cerebro y moduladora del dolor. COX-3 es sensible a drogas analgésicas / antipiréticas tales como paracetamol y metamizol.^(17,18)

La inhibición de la COX constitutiva o COX-1 por parte de los AINEs no es solamente eficaz contra el dolor, fiebre e inflamación, sino que también induce efectos colaterales no deseados debido a que bloquea las funciones fisiológicas en las cuales participa la enzima. El descubrimiento de la COX-2, que aumenta considerablemente durante la inflamación, permitió el desarrollo de un nuevo grupo de fármacos con una acción inhibitoria selectiva para COX-2, que tendrían una eficacia clínica similar pero menos efectos adversos.⁽¹⁹⁾ Sin embargo se sabe que COX-2 es también constitutiva en algunos tejidos y COX-1 puede estar sobre-expresada durante la inflamación.⁽²⁰⁾ Esto implica que la inhibición de ambas isoenzimas debiese ser necesaria para conseguir una fuerte reducción del dolor, y por

otro lado, la inhibición de cualquiera de las dos isoenzimas induciría algún efecto no deseado.⁽²¹⁾ Varias observaciones han sido hechas respecto a la acción analgésica de inhibidores selectivos de COX-2 no encontrando ventajas sobre los inhibidores convencionales de COX-1 en el tratamiento del dolor dental o ventajas en el uso terapéutico de estas drogas en tratamientos similares.^(22,23) La potencia relativa y efectividad de los AINEs con diferente selectividad por las isoenzimas de COX no es todavía clara.⁽¹⁹⁾

Aunque ha sido asumido que el efecto de los AINEs es en gran parte el resultado de su acción en la síntesis local de prostaglandinas, ha ido aumentando la evidencia que sugiere que ellos también ejercen una acción analgésica central. Algunos autores han sugerido que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el cerebro podría contribuir en la acción analgésica.⁽²⁴⁾

El efecto analgésico de los AINES resulta indirectamente por la reducción de la inflamación y también directamente por su acción sobre el sistema nervioso central.⁽²⁴⁾

1.5.2. Dexketoprofeno Trometamol

La quiralidad o isomería óptica es una característica de muchos compuestos orgánicos sintéticos y biológicos. Esta propiedad define la característica de algunas moléculas que poseen una estructura espacial asimétrica respecto a un átomo de carbono central, de tal forma que tiene la

misma composición química, pero diferente configuración tridimensional. Es decir, pueden existir en el espacio dos formas diferentes que son imágenes especulares entre sí y no superponibles. A cada una de estas dos estructuras espaciales que presentan una simetría especular se les denomina enantiómeros. Las manos son un ejemplo de esto, ya que ambas son iguales, pero no se pueden superponer y una de ellas reflejada en un espejo nos da la imagen de la otra. ^(25, 26)

Los fármacos quirales suelen usarse en la actualidad como mezclas racémicas, que son mezclas al 50% de cada uno de sus enantiómeros. Los enantiómeros se diferencian químicamente en función del carbono asimétrico clave que presentan y les confiere esta asimetría estereoquímica. Este carbono enlaza con unos grupos a su alrededor que se ordenan de mayor a menor según normas preestablecidas. El enantiómero en el que la dirección o el orden de los radicales de mayor a menor sigue las agujas del reloj se le asigna la letra R y a aquel en el que el orden es antihorario, 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 dextrógiros se designan con el signo (+) o la letra "D" y los levógiros con el signo (-) o la letra "L" (11,27).

La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de los AINEs se debe a que el centro receptor de las COXs tiene una configuración

espacial asimétrica que solo reaccionará con los enantiómeros que sean tridimensionalmente complementarios. Ejemplos de AINEs quirales son ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno y ketorolaco. ^(10,25,26)

El ketoprofeno racémico es un agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio y es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas. Este compuesto racémico está formado por dos enantiómeros S(+) y R(-). Se ha comprobado que su efecto farmacológico reside en el enantiómero de configuración S(+) ó dexketoprofeno, mientras el enantiómero R(-) carece de dicha actividad. Debido a esto el ketoprofeno racémico fue separado para obtener el enantiómero S(+) ó dexketoprofeno. ⁽²⁸⁾

El dexketoprofeno se ha formulado como sal de trometamina, denominado dexketoprofeno trometamol (DKT). Este corresponde a una sal hidrosoluble del enantiómero dextrorrotatorio del ketoprofeno, formulación que posee una solubilidad acuosa superior a la del ácido libre. El reemplazo del fármaco racémico por DKT, permite reducir la dosis requerida para lograr su efecto terapéutico y, posiblemente, disminuir la incidencia de sus efectos adversos, atribuidos al enantiómero R(-), el cual ha sido considerado sin utilidad y potencialmente dañino, aunque algunos autores estiman que el enantiómero R(-) contribuiría a la farmacodinamia del compuesto racémico. ^(27,28) (Figura 4)

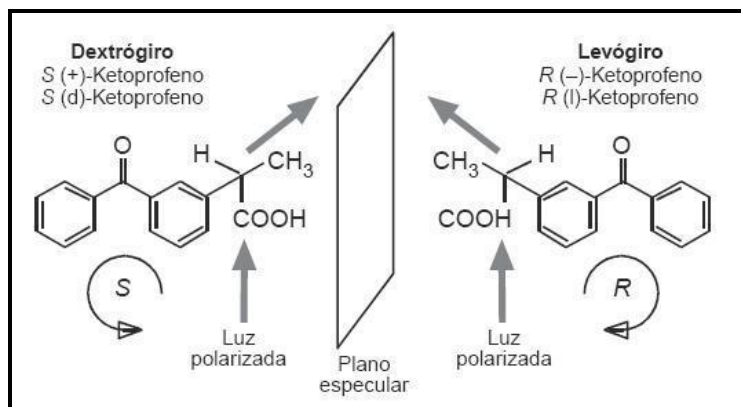


Fig. 4. Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno, AINE derivado del ácido propiónico, en función de sus propiedades químicas y físicas.

La biodisponibilidad relativa del DKT oral en dosis de 25mg es similar a la del ketoprofeno racémico oral en dosis de 50mg. Al reducir la dosis del compuesto racémico a la mitad, disminuye la carga renal y hepática, además de reducir la formación de metabolitos. Otra ventaja es que permite evitar los potenciales efectos tóxicos atribuidos al enantiómero R(-) inactivo, presentando una baja incidencia de efectos adversos. ⁽²⁷⁾

La principal ventaja del DKT se atribuye al uso de sales de trometamina (no al enantiómero S(+)) per se, mejorando así su farmacocinética y tolerabilidad, traduciéndose esto, en un rápido inicio de la acción analgésica y en un bajo potencial para producir úlceras gástricas, al comparar las sales de trometamol con su forma acida o enantiómero S(+). Se estima que el número de lesiones provocadas por este compuesto sería 5 veces menor al ácido racémico.

El DKT administrado vía oral, se absorbe en 0.25-0.75 horas hasta la concentración plasmática máxima (tmax), mientras que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima del enantiómero S(+) del fármaco racémico es de 0.5-3 horas. Estudios farmacocinéticos realizados en individuos sanos demostraron que la administración oral de dexketoprofeno trometamol presentó un perfil cinético favorable para su uso en el dolor agudo en comparación con la formulación de ácido libre o el ketoprofeno racémico. Aunque la concentración plasmática de S(+)-ketoprofeno tras la administración oral de dexketoprofeno trometamol es equivalente a la existente tras la administración del compuesto racémico a dosis enantioméricamente equivalentes, la absorción es más rápida, y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas más elevadas que con la formulación de ácido libre o el compuesto racémico. ^(27,28)

El Dexketoprofeno es eliminado luego de completar su metabolismo. El proceso de eliminación es muy rápido, permitiendo administrar varias dosis del fármaco sin resultar en una acumulación plasmática evidente. ⁽²⁷⁾

1.5.3. Naproxeno

AINE perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, con propiedades antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetario. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de COXs, produciendo una inhibición balanceada de COX-1 y COX-2 ⁽²⁹⁾. Se absorbe

completamente cuando se administra por vía oral, posee una alta unión a proteínas plasmáticas, superior al 99%. Alcanza una concentración plasmática máxima luego de 2 a 4 horas de su ingesta. Atraviesa la placenta y se presenta en la leche materna aproximadamente en 1% de la concentración plasmática de la madre. Posee una vida media de 14 horas, siendo metabolizado en el hígado con posterior eliminación renal.

Se utiliza en osteoartritis, artritis reumatoídea, espondilitis anquilosante, gota aguda y trastornos musculoesqueléticos agudos. ⁽²⁹⁾

La tolerancia a naproxeno es buena en la mayoría de los casos, ocasionalmente se pueden presentar ciertos efectos secundarios como todos los AINEs. Las reacciones adversas más frecuentes son de origen gastrointestinal, presentándose dispepsia leve, pirosis, náuseas, vómitos. A nivel central se puede producir somnolencia, cefalea, mareo, fatiga. Raramente se ha reportado ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis.

Estudios han determinado que el naproxeno posee mayor eficacia analgésica que ibuprofeno en dolor agudo postoperatorio, siendo consistente con resultados de estudio en osteoartritis, principalmente en el alivio del dolor nocturno, esto se puede atribuir a la mayor duración de la acción de naproxeno, de 8 a 12 horas. ⁽²⁹⁾

También se ha reportado similar eficacia y comienzo de acción que lumiracoxib, en dolor postoperatorio, pero con una menor duración del efecto analgésico.⁽³⁰⁾ En estudios de dolor agudo visceral en modelos animales se ha demostrado sinergismo entre naproxeno coadministrado con morfina, así como naproxeno junto con paracetamol.^(31,32)

1.6. Interacción de fármacos

Cuando dos drogas se coadministran, sus efectos pueden ser aditivos, es decir, que el efecto conseguido es la simple suma de los efectos que producen cada una de ellas separadamente. Otra posibilidad, es que los fármacos sean antagónicos o subaditivos, donde el resultado final es menor que la simple suma de cada agente por separado. Finalmente, el efecto podría ser sinérgico o supraaditivo, que es un efecto mayor que la suma de los efectos separados de cada droga, y evidentemente, en el caso de los analgésicos y antiinflamatorios, es este el efecto buscado.⁽³³⁾

El uso clínico de combinaciones de fármacos en dosis menores, es recomendado frecuentemente para inducir una respuesta sinérgica y prevenir efectos no específicos. Sin embargo, el sinergismo producido por la combinación de múltiples fármacos, podría producir efectos adversos, por lo que las interacciones entre ellos deben ser consideradas previo a su administración.⁽³⁴⁾

2. HIPÓTESIS

La administración de dexketoprofeno, naproxeno y de sus combinaciones en proporción a sus dosis efectivas 25 y 50, produce actividad analgésica de naturaleza sinérgica en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de dexketorprofeno, de naproxeno y de sus combinaciones en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de dexketoprofeno, de naproxeno y de sus combinaciones en el test algesiometrico de la formalina orofacial
- Determinar la potencia analgésica de ambos AINEs.
- Estudiar la interacción de la combinación de dexketoprofeno con ibuprofeno, para evaluar la naturaleza de dicha interacción por medio del análisis isoblográfico.

3. MATERIAL Y MÉTODO

En la fase experimental se utilizaron ratones (*Mus Musculus*) machos, cepa CF/1 de 28 a 30 gramos de peso (foto 1). Los animales, en forma previa al experimento, fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos 2 horas, de acuerdo al protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. La dosis de droga recibida por cada animal fue única. Las observaciones realizadas durante el procedimiento experimental tienen la característica de ser ciegas, aleatorias y controladas con solución salina.



*Foto 1. Ratones (*Mus Musculus*) machos, cepa CF/1.*

Es importante mencionar el hecho de que basándose en las normas éticas internacionales que dirigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizados fue el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico. Los animales fueron sacrificados

inmediatamente después de realizado el experimento mediante dislocación cervical.

3.1. Test de la Formalina

Este método (test algesiometrico agudo de la formalina) tiene básicamente como utilidad la evaluación de la actividad nociceptiva. Se realiza inyectando en forma subcutánea 20 μ L de una solución de formalina al 5%, la zona de inyección es la región lateral de la raíz del animal (foto 2). De esta manera la formalina produce una noxa, debido a la injuria que produce en los tejido, por ende, la activa las terminaciones libres de las fibras A delta y las fibras C, nociceptores trigeminales. ⁽³⁵⁾

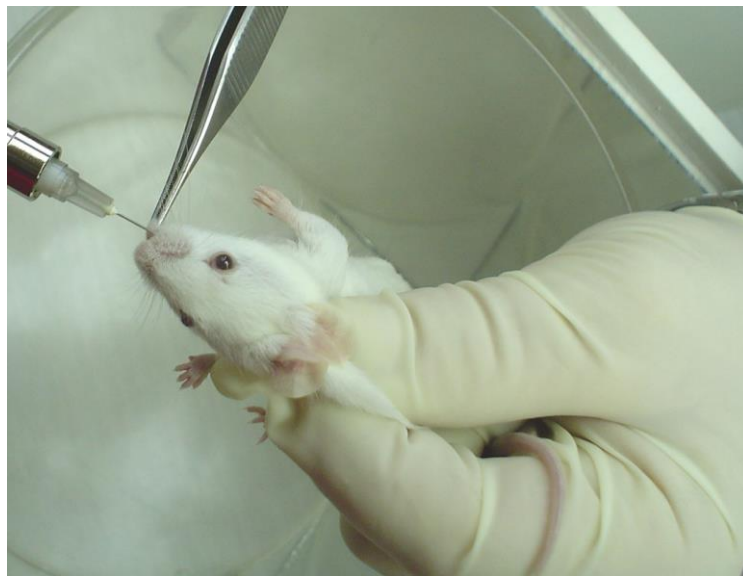


Foto 2. Inyección de formalina al 5% en el labio superior.

Posteriormente los ratones fueron colocados en cilindros especialmente diseñados para la observación. La duración del test consta de 30 minutos, los cuales se dividen en tramos o fases, los primeros 5 minutos contabilizados comprenden la fase I o fase algesica y los últimos 10 minutos

comprenden la fase II o fase algésica-inflamatoria . Se efectuó la medición de tiempo en que el animal se froto la zona inyectada, ya sea con las patas anteriores o la pata posterior ipsilateral (foto 3), para la medición se utilizó un crónometro digital. El tiempo entre la fase algésica y la algésica inflamatoria, debido a que el animal en dicho lapso permanece en un periodo de quietud.



Foto 3. Animal realizando frotamiento de zona inyectada.

La administración de los fármacos, en este caso de dexketoprofeno y naproxeno, fue mediante vía intraperitoneal en una solución salina de un volumen constante de 10 ml/kg. (foto 4), en los 30 minutos previos al test algésiometrico, se considera este lapso de tiempo por que se ha demostrado que estos fármacos alcanzan su efecto máximo, en experimentos pilotos previos.

3.2. Etapa de evaluación de analgesia

La evaluación de la actividad antinociceptiva, se realizó mediante la confección de curvas dosis-respuesta para cada fármaco utilizado en el experimento, con un mínimo de 6 animales por cada una, de al menos 4 dosis logarítmicas diferentes y crecientes en cada fármaco utilizado, de esta manera, se obtienen 4 dosis de dexketoprofeno y 4 dosis de naproxeno. En los animales controles se utilizó una solución salina 0.9% en cada grupo experimental.

Se administró solo una dosis en cada animal, siendo esta de fármaco o suero y una vez efectuado el test, fue sacrificado.

La interacción de desketoprofeno y naproxeno fue evaluada mediante el método de análisis isobolográfico ⁽³²⁾, desarrollado en el Laboratorio de Estudio de Dolor de la Universidad de Chile.

Una vez obtenidas las curvas dosis-respuesta, es posible obtener las dosis que produce un 50% de efecto máximo (DE_{50}) esto se realiza mediante el análisis de regresión lineal. Se realizó una coadministración de ambos fármacos (desketoprofeno y naproxeno) en las siguientes proporciones 1:1, 1/2, 1/4, 1/8, y 1/16 vía intraperitoneal de sus DE_{50} .

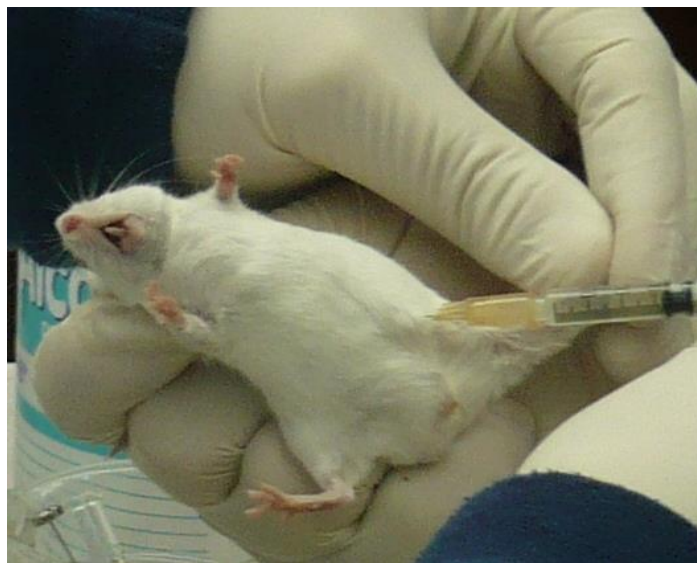


Foto 4. Inyección intraperitoneal de los fármacos

La DE_{50} experimental con sus intervalos de confianza de 95% fue calculada utilizando el análisis de regresión lineal de la curva dosis respuesta de la mezcla. Esta dosis (DE_{50} experimental) se comparó estadísticamente con la dosis que se calculó teóricamente para la simple adición de efectos (DE_{50} teórica) que se obtiene a partir de la siguiente fórmula:

$$DE_{50} \text{ ADITIVIDAD TEÓRICA} = DE_{50} \text{ DROGA1} / (P1 + R \times P2)$$

R: Relación de potencia entre dexketoprofeno y naproxeno

P1: Proporción de dexketoprofeno en la mezcla

P2: Proporción de naproxeno en la mezcla

De esta manera se obtiene un punto experimental que es graficado en un sistema de coordenadas cartesianas y mediante una línea (línea de aditividad simple) que une el punto que representa la DE_{50} de desketoprofeno en la abscisa, con la DE_{50} del naproxeno en la ordenada del grafico. La ubicación del punto experimental obtenido, en determinadas regiones del gráfico, nos indica el tipo de interacción entre los fármacos. Una interacción sinérgica, en que se obtiene un efecto mayor a la suma de los efectos individuales, el punto se ubica bajo la línea de aditividad, por el contrario, se puede presentar una interacción antagónica, en que el efecto es menor a la adición de los efectos individuales, en que el punto se ubicara sobre la línea de aditividad y por último si el punto se ubica en una zona cercana a la línea de aditividad, la interacción será solo de aditividad.

Otro elemento considerado en el estudio es el índice de interacción, el cual es un valor que confirma el tipo de interacción entre las drogas consideradas en el presente estudio, este se obtiene mediante la siguiente formula:

$$\text{Índice de Interacción} = DE_{50} \text{ Experimental} / DE_{50} \text{ Teórica}$$

El resultado obtenido nos indicara la naturaleza de la interacción, si este valor resultase menor a 1, nos indicara una interacción sinérgica, un

resultado igual a 1 representa una interacción aditiva, por último, si es mayor a 1 estamos en presencia de una relación antagónica.

Los parámetros obtenidos en el experimento fueron sometidos a análisis estadístico, el cual es realizado por un programa computacional desarrollado en el laboratorio, la significación estadística utilizada en el estudio fue considerada a nivel de un 5% ($p < 0.05$) usando análisis de varianza (ANOVA) seguido por el test Student-Newman-Keul y de esta forma determinar las diferencias entre los grupos t de Student para comparaciones individuales según lo establecido anteriormente. ⁽³⁶⁾

4. RESULTADOS

4.1. Grupo Control

La administración de 10mg/kg de solución salina al 0.9% vía intraperitoneal, 30 minutos antes de la administración de formalina produjo un tiempo de frotamiento de la zona perinatal y labial de 134 ± 5.16 seg. para la Fase I (n=12) y de 168.66 ± 6.11 seg. para la fase II (n=12).

4.2. Grupo tratado con naproxeno

La administración intraperitoneal de naproxeno, dio como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase algésica aguda (Fase I), además, presentó el mismo tipo de actividad en la fase inflamatoria (Fase II), como señalan los gráficos 1 y 2. De las curvas obtenidas, se calculó la DE_{50} dando como resultado 9.67 ± 2.00 mg/kg en la fase I, mientras que en la fase II resultó ser 17.70 ± 2.13 mmg/kg.

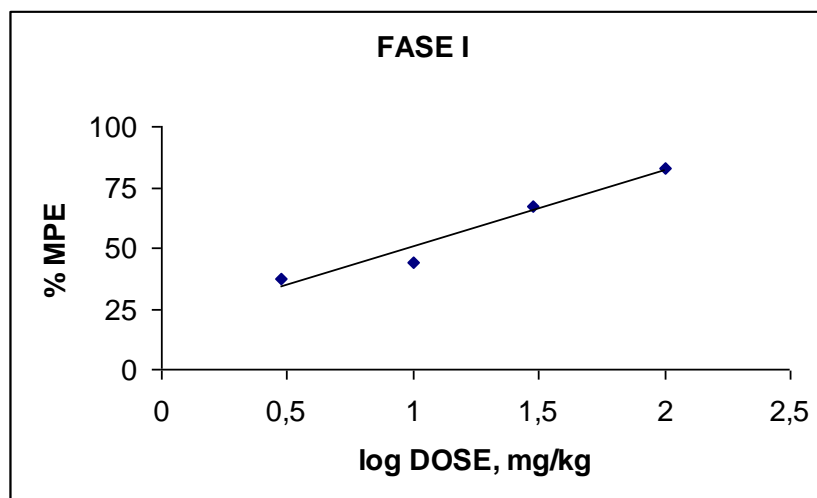


Gráfico 1. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de naproxeno en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto corresponde al promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

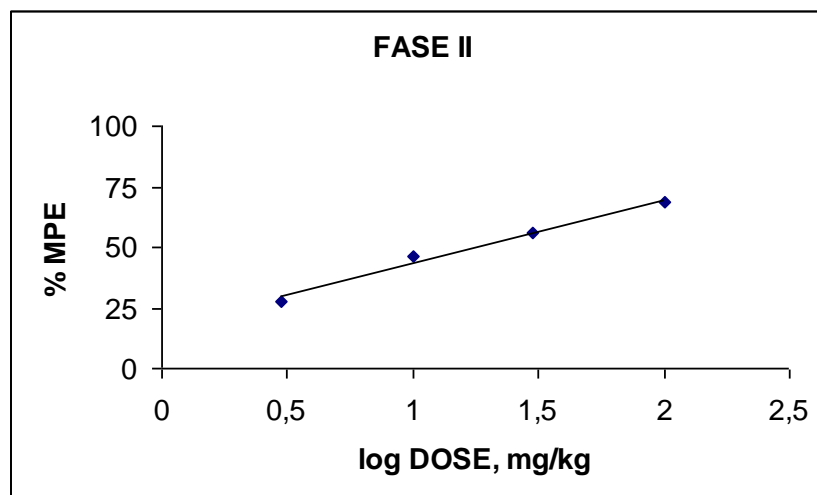


Gráfico 2. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de naproxeno en la fase II del test de la formalina orofacial en que cada punto corresponde al promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

4.3. Grupo tratado con dexketoprofeno

La administración de dexketoprofeno vía intraperitoneal, indujo una respuesta antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase I como en la fase II, estos resultados se pueden observar en los gráficos 3 y 4. En el cálculo de la DE_{50} se obtuvo un resultado de 16.0 ± 2.59 mg/kg para la fase I (algesica) y de 50.15 ± 8.1 mg/kg. en la fase II (inflamatoria).

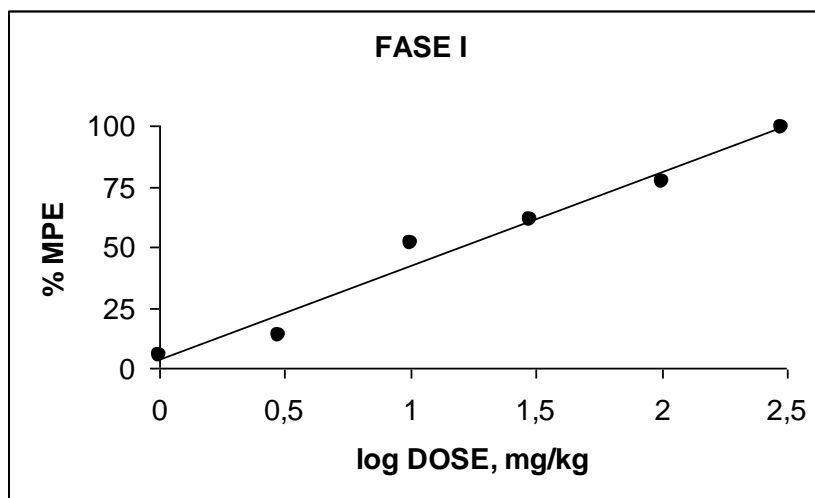


Gráfico 3. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de dexketoprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial en que cada punto corresponde al promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

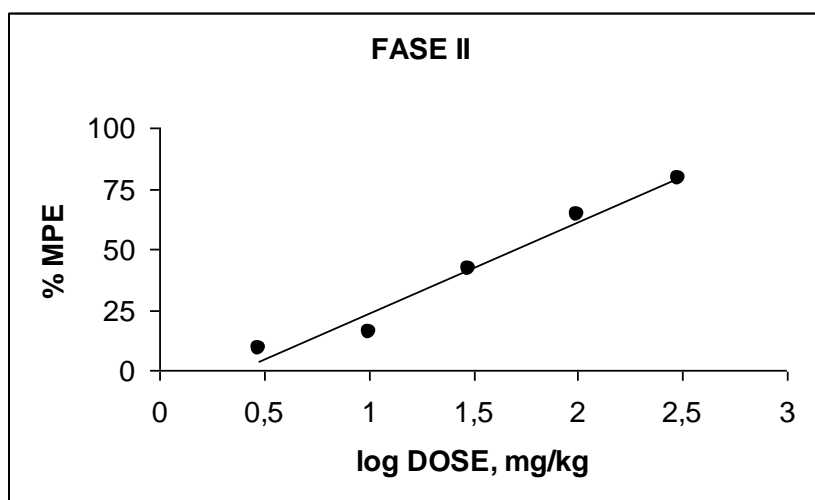


Gráfico 4. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de dexketoprofeno en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto corresponde al promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

4.4. Análisis de paralelismo de la interacción entre naproxeno y dexketoprofeno.

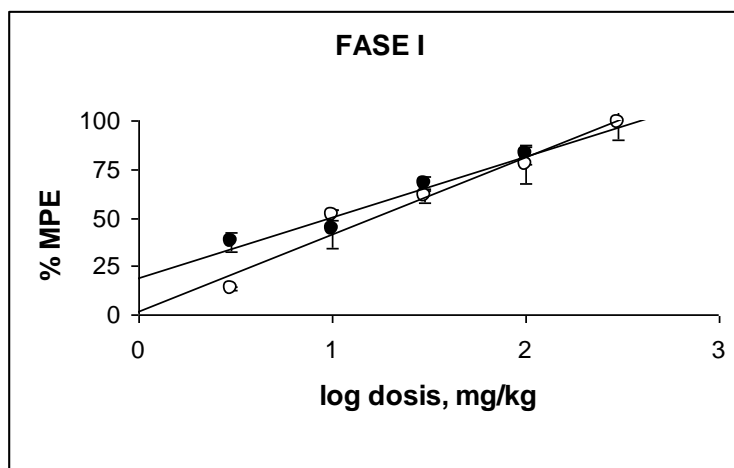


Gráfico 5. Curva dosis respuesta de naproxeno (●) y dexketoprofeno (○) en la fase I del test de la formalina orofacial. Las curvas no son estadísticamente paralelas

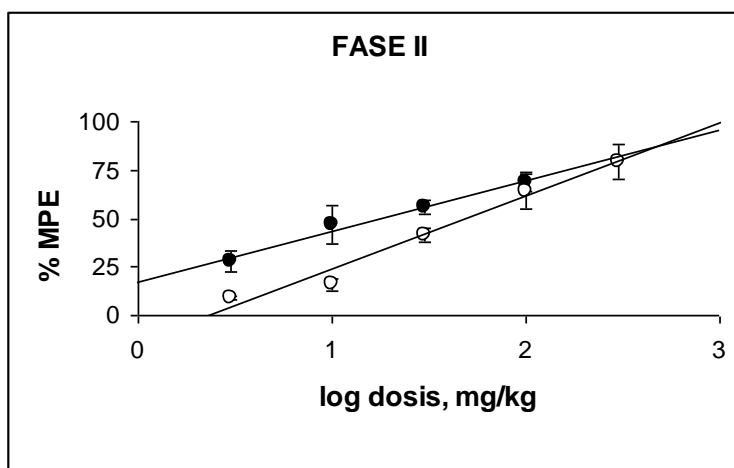


Gráfico 6. Curva dosis respuesta de ibuprofeno (●) y dexketoprofeno (○) en la fase II del test de la formalina orofacial. Las curvas no son estadísticamente paralelas.

4.5. Análisis isoblográfico de la interacción entre naproxeno y dexketoprofeno

La interacción de la actividad antinociceptiva inducida por la coadministración (1:1) de dosis equianalgésicas y en proporciones fijas (1/2,1/4,1/8,1/16) de las DE_{50} de dexketoprofeno y naproxeno fue evaluada mediante el análisis isoblográfico, obteniendo como resultado una interacción antinociceptiva de tipo supraaditiva o sinérgica, tanto para la fase I como la fase II, esto se concluye a partir de la ubicación del punto experimental al ubicarse bajo la línea de aditividad y obtenerse un índice de interacción de 0,476 para la fase I y de 0,254 para la fase II, que corresponde a un índice de interacción sinérgica, ya que ambos índices son menores a 1 (Gráficos n°7 y n°8).

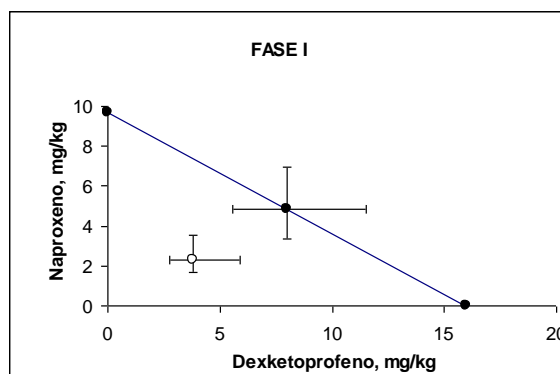


Gráfico 7. Isoblograma de la interacción entre dexketoprofeno y naproxeno, en el test de la formalina orofacial, en la fase I. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

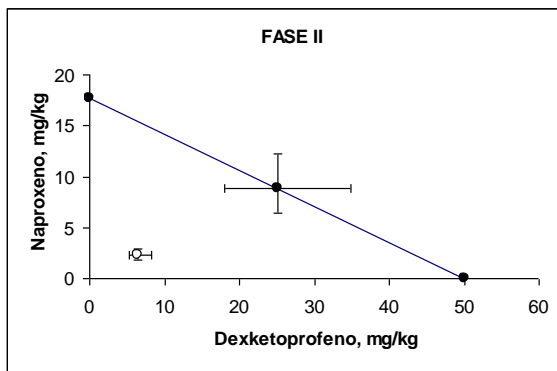


Gráfico 8. Isobolograma de la interacción entre dexketoprofeno y naproxeno, en el test de la formalina orofacial, en la fase II. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

5. DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, mediante el ensayo algesiometrico de la formalina orofacial, se demuestra el efecto antinociceptivo dosis dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, consecutivo a la administración intraperitoneal de naproxeno y dexketoprofeno.

El dexketoprofeno evidencio una marcada diferencia entre la potencia analgésica de las 2 fases, observándose en los resultados de los DE_{50} experimentales una potencia analgésica 3 veces mayor en la fase algésica (fase I) que en la fase algésica–inflamatoria (fase II). Esto puede ser explicado por la diferencia de selectividad del dexketoprofeno ($COX-1 > COX-2$) y su acción a nivel central ⁽³⁷⁾. En el caso del naproxeno, se obtuvo una diferencia en su efecto, siendo aproximadamente el 2 veces mayor en la fase algésica en relación a la fase algésica-inflamatoria. Como en el caso del dexketoprofeno, la diferencia de potencia puede adscribirse al efecto diferencial en la inhibición de COXs, siendo esta acción desplazada hacia la $COX-1$. ⁽¹⁴⁾

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, es de destacar el efecto analgésico antiinflamatorio que posee dexketoprofeno en la fase II del ensayo de la formalina orofacial, un test que mide tanto dolor agudo como crónico por medio de analgesia y antiinflamación

En el presente trabajo se coadministro un inhibidor de COX-1 (dexketoprofeno) con un inhibidor de COX-1 y COX-2 (naproxeno), que se tradujo en una interacción sinérgica, sin embargo, la ausencia de paralelismo estadístico de las curvas dosis respuesta de dexketoprofeno y naproxeno, tanto en la fase I como en la fase II, podría explicarse porque ambos fármacos activan sitios distintos en tipos de receptores diferentes, actúan a distintos niveles o mediante distintos mecanismos, para producir sus efectos, no obstante, además de los factores antes señalados, para explicar la sinergia entre fármacos, podrían influir otros mecanismos, que son activados en forma diferencial por dexketoprofeno y naproxeno, como son la diferencia entre los efectos centrales, activación de segundos mensajeros, liberación de péptidos analgésicos opioides, etc. No obstante, esta explicación requiere de estudios posteriores, porque la información actual es escasa.

El sinergismo presente entre ambos fármacos, puede explicarse basándose en la teoría general de interacción de drogas, que establece que al asociar dos fármacos con mecanismos de acción diferentes, la posibilidad de un efecto sinérgico es muy alta. Esto se puede relacionar a varios factores como por ejemplo: el hecho de que una droga pueda aumentar la afinidad de la otra por su receptor; permitir un mejor acceso de la otra droga a su correspondiente receptor; modificar la excreción de la otra droga; aumentar los mecanismos que potencian el efecto de la otra (por medio de la

activación de proteína G, AMPc, GMPC, etc.); aumentar la eficacia de una por la otra, etc. Se pueden mencionar múltiples factores, pero actualmente, el mecanismo íntimo es desconocido, pero obviamente sus beneficios terapéuticos son importantes.

En conclusión, mediante el presente trabajo , se puede afirmar que la combinación dexketoprofeno y naproxeno produce una interacción de tipo sinérgica, teniendo una relevancia importante a nivel clínico en el manejo farmacológico del dolor, esto implica en una subsecuente disminución de la dosis, por lo tanto, una disminución de las reacciones adversas.

6. CONCLUSIONES

- La administración de naproxeno o dexketoprofeno, intraperitoneal, producen efecto antinociceptivo dosis dependiente, en el test algiesiométrico de la formalina orofacial, tanto en la fase algésica (fase I) como en la fase algésica-inflamatoria (fase II).
- Naproxeno posee mayor potencia analgésica que dexketoprofeno en la fase I.
- Naproxeno posee una mayor potencia analgésica que el dexketoprofeno en la fase II.
- La coadministración de ambos AINEs produce sinergia en el mencionado test.
- La sinergia obtenida podría deberse a la activación, producida por los fármacos de sitios distintos en tipos de receptores diferentes, por actuar a distintos niveles o por distintos mecanismos, para producir su efectos.
- Los hallazgos podrían tener relevancia clínica, ya que la combinación, disminuye significativamente las dosis, con la consiguiente reducción de los efectos adversos.

7. SUGERENCIAS

- Evaluar la interacción analgésica de dexketoprofeno con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Evaluar la interacción analgésica de naproxeno con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Estudiar el compromiso en la interacción dexketoprofeno con otros AINEs, de distintos sistemas neuromoduladores, por ejemplo adrenérgico, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgico, etc, con el uso de antagonistas selectivos de dichos sistemas.
- Estudiar el compromiso en la interacción naproxeno con otros AINEs, de distintos sistemas neuromoduladores, por ejemplo adrenérgico, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgico, etc, con el uso de antagonistas selectivos de dichos sistemas.
- Evaluar la antinocicepción de naproxeno y dexketoprofeno y la naturaleza de su interacción al ser coadministrados, utilizando otro tipo de ensayos algesiométricos

8. RESUMEN

La gran mayoría de los fármacos utilizados en odontología para el manejo del dolor son los AINEs. Estos fármacos generalmente poseen distintas estructuras químicas, pero presentan similares mecanismos de acción similares y efectos adversos. Un objetivo importante en la práctica clínica, es disminuir e idealmente erradicar las reacciones adversas medicamentosas y una de las formas para conseguirlo es mediante la coadministración de fármacos, además, se consigue un incremento del efecto analgésico y una disminución significativa de las dosis. En el presente trabajo se evaluó la actividad analgésica producida por dos AINEs, dexketoprofeno y naproxeno, mediante el test algiesiométrico de la formalina orofacial. Este se realizó en ratones, administrando en el labio superior una solución al 5 % de 20 μ L de formalina, la que produce un comportamiento de dos fases: I (algésica) y II (algésica-inflamatoria). Los resultados mostraron que ambas AINEs producen antinocicepción en ambas fases del ensayo, siendo naproxeno de mayor potencia en la fase I y fase II. Posteriormente se coadministró los AINEs combinados en relación 1:1, en proporciones fijas de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de la DE_{50} de cada uno. El análisis isoblográfico demostró que la coadministración de dexketoprofeno y naproxeno indujo una respuesta de tipo sinérgica o supraditiva en ambas fases del dolor. Debido a sus mecanismos de acción diferentes. Esta

asociación podría ser de gran utilidad en el tratamiento farmacológico del dolor orofacial

9. BIBLIOGRAFIA

1. Fürst S. "Transmitters involved in antinociception in the spinal cord".
Brain Res Bull , 48: 129-141. 1999.
2. Bonica J.J. "The management of pain". Editorial Lea & Febiger.
Philadelphia. 18-27. 1990 - Ito S., Okuda-Ashitaka E., Minami T.
Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their
interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin.
Neurosci Res. 41(4): 299-332, 2001.
3. Bonica, J.J "Anatomic and physiology basics of nociception and pain".
En: Bonica JJ (ed). The management of pain. 2a ed. Pennsylvania.
Lea & Febiger 1990; 28-93
4. Sawynok, J. "Topical and Peripherally acting Analgesics" Pharmacol
Rev; 55: 1-20. 2003.
5. Smith, W.L, DeWitt, D.L, Garavito, R.M "Cyclooxygenases: Structural,
Cellular, and Molecular Biology". Annu Rev Biochem; 69: 145-182.
2000.

6. Martin, T., Eisenach, J.C “Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states”. J Pharmacol Exp Ther, 299: 811-817. 2001.
7. Milan, M. “Descending control of pain”. Progress in Neurobiology; 66: 355-374. (2002).
8. Metcalf, M., Coop, A. “Kappa opioid antagonist: Past successes and the future prospects”. AAPS J; 71: 704. 722. (2005).
9. Sessle, B.J. “Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates”. J. Oral Rehabi; 33(4) : 243–261. 2006.
10. Barboj, M.J., Antonijuan, R.M., Gich, I. “Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen”. Clin. Pharmacokinetic; 40 (4): 245-262. 2001.
11. Zeihofer H.U., Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cycloxygenases. Trends Pharmacol. Sciences 2006; 27(9): 467-474
12. Julius D., Basbaum A. I., Molecular mechanisms of nociception, Nature; 413: 203-210. 2001.

13. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 18: 790-804, 2004.
14. Poveda R. "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 12:E10-E18. 2007.
15. Bertram G. Katzung, "Farmacología básica y clínica", 9ª edición, El Manual Moderno, México 2005. Pág. 18 Pág. 299-313.
16. Sir John Vane, Aspirin and other anti-inflammatory drugs, *Thorax* 55;3-9, 2000.
17. Smith W L, Song I. The enzymology of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2. *Prostagland Lipid Med.* 68-69: 115-128, 2000.
18. Chandrasekharan, Dai H. et al." COX-3, a cyclooxygenase – 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure and expression". *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 99 (21):13926-13931.2002.).

- 19.** Mazario J, Gaitan G, Herrero J. "Cyclooxygenase-1 vs. Cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes". *Neuropharmacology* 40: 937-946, 2001.
- 20.** Willingale et al. "Prostanoids synthesized by ciclo-oxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability". *Br. J. Pharmacol.* 122, 1593-1604, 1997.
- 21.** Wallace, J.L., "Distribution and expresión of cyclooxygenase isoenzymes their phisiological roles , and the categorization of nonsteroidal antiinflammatory drugs". *Am.J. Med.* 107, 11S-16S, 1999.).
- 22.** Jeske, A.H., "COX-2 inhibitors and dental pain control". *J. Gt. Houst. Dent. Soc.* 71, 39-40. 1999.
- 23.** Lefkowitz, J.B. "Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications". *Am . J. Med.* 106, 43S – 50S. 1999.
- 24.** Carabaza A et al. "Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen" *Chiralyti*, 9(3): 281-285, 1997.

- 25.** Borer J. S., Simon L.S., Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance, *Arthritis Research & Therapy*, Vol 7 Suppl 4: 14-22, 2005.
- 26.** Solomon D. H. Cardiovascular Outcomes in New Users of Coxibs and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs *Arthritis & rheumatism* ; 54 (5):1378–1389, 2006.
- 27.** McGurk M., et al., Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain, *J Clin Pharmacol*; 38(12): 55S-64S,1998.
- 28.** McGurk M., et al., Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 38(12):46S-54S, 1998.
- 29.** Schiff M., Minic M., Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee, *J Rheumatol.* 31(7):1373-1383, 2004.

- 30.** Chan V.W.S, The post operative analgesic efficacy and tolerability of lumiracoxib compared with placebo and naproxen after total knee or hip arthroplasty, *Acta Anaesthesiol Scand*; 49 (10): 1491-1500, 2005.
- 31.** Miranda HF, Prieto JC, Pinardi G, Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice, *Brain Res.* ;1049(2):165-170,2005.
- 32.** Miranda HF, et al, Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain, *Pain* 121: 22-28, 2006.
- 33.** Chou, T.C “Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies ” *Pharmacol Rev*; 621-681. (2006)
- 34.** Hu, Y “Synergistic interactions of lipids and myelin basic protein”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* ; 101(37):13466-13471. (2004).
- 35.** Luccarini, P., Childeric, A., Gaydier, et al. “The Orofacial Formalin Test in the Mouse: A Behavioral Model for Studying Physiology and Modulation of Trigeminal Nociception”. *J Pain*; 7 (12): 908-914. (2006).

- 36.** Miranda, H.F., Sierralta, F., Pinaridi, G. "An isobolographic análisis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception". *Anesth. Anal;* 93: 430-435. 2001
- 37.** Mazario J, Roza C, Herrero J, The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats, *Brain Res* ;816(2):512-517, 1999.