



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

**“ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE DEXKETOPROFENO CON
IBUPROFENO EN LA ANALGESIA OROFACIAL”**

Diego Andrés Vivanco Mardones

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

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

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

Santiago – Chile

2008

AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Doctores Hugo Miranda, Fernando Sierralta y Gianni Pinardi, por su gran calidad humana y profesional.

A los señores Alejandro Correa y José López por su excelente trabajo técnico y desinteresada ayuda.

A mis padres Ana María y Jaime, y a mi hermano Juan Pablo, que estuvieron siempre a mi lado a lo largo de toda mi carrera.

A mi nana de siempre, mi querida Loli, que me acompañó tan fielmente durante todos mis años de estudio.

Al incansable apoyo de mi abuela argentina Mamama, como de mi tía Irma y de mis primos Celeste y Guido. Los quiero muchísimo.

A mis abuelos paternos: Tomi y Adelita por preocuparse y sentirse orgullosos de mi.

A mis amigos de siempre: Juan Carlos Campbell, Sergio, Karina, Katy, Andrés, Leicy, David, Miguel, Juan Carlos Vera y Hugo. Gracias por haberme hecho este camino más grato.

A mi tío Pepe, por su gran apoyo en mis momentos difíciles.

Agradezco a mi amiga Soledad, por haber compartido con gran generosidad este último trayecto de mi carrera.

A Dios, por haberme dado esta vocación de la que estoy orgulloso.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	4
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODO	22
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	40
SUGERENCIAS.....	41
RESUMEN.....	42
BIBLIOGRAFÍA	43

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo y hasta la actualidad, el dolor ha sido un tema de amplia controversia y de mucho interés tanto en la medicina como en la odontología. Así, el dolor pasó de ser un síntoma estudiado generalmente como parte de una patología determinada, a un cuadro nosológico con características propias, y por eso es de suma importancia tener un conocimiento apropiado del tema. Aunque sin duda el dolor tiene un rol fisiológico fundamental en la preservación de la integridad del individuo, brindando advertencia sobre la ocurrencia o amenaza de un daño, en ocasiones puede persistir más allá de la necesidad orgánica, convirtiéndose en una patología que debe ser eliminada ⁽¹⁾.

Para abordar el dolor en el ámbito de la odontología es indispensable conocer sus características, es decir sus causas, su origen tisular, su tiempo de duración, su intensidad y su fisiopatología. Estos aspectos nos permitirán comprender y tratar más adecuadamente este problema.

El analgésico ideal, debe cumplir las siguientes condiciones: eficacia analgésica, rapidez de acción, duración prolongada del efecto analgésico, mínimo riesgo de adicción, de tolerancia y de reacciones adversas y, por último, comodidad de administración.

Los AINEs han sido, hasta ahora, los fármacos de elección en el tratamiento del dolor dental; son compuestos que poseen propiedades antiinflamatorias,

analgésicas y antipiréticas ^(2,3). Comprenden un grupo químicamente heterogéneo de sustancias, a menudo sin relación química alguna, pero con un mecanismo de acción similar, y efectos adversos ^(4,5). Sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias se atribuyen a la inhibición de la vía de las enzimas ciclooxigenasas: COX-1, COX-2 y COX-3 ⁽⁶⁾.

El ketoprofeno es una mezcla racémica de los enantiómeros S (+) y R (-) los cuales tienen distintas actividades biológicas. Se viene usando desde 1973 como agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio y es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas in vitro. Este efecto es debido al enantiómero S (+), mientras el enantiómero R (-) carece de dicha actividad ^(5,7). El dexketoprofeno es el isómero S (+) del racemato que constituye al ketoprofeno, el cual ha sido desarrollado con el objetivo de obtener varias potenciales ventajas, tales como usar la mitad de la dosis requerida para obtener el mismo efecto analgésico que la mezcla racémica, reducir la carga metabólica a la mitad y minimizar el riesgo de los efectos secundarios causados directa o indirectamente por el isómero no utilizado, en este caso el isómero R (-).

El Ibuprofeno pertenece a la familia de los ácidos propiónicos, y como cualquier AINE, su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de la actividad de las enzimas COXs.

dexketoprofeno e ibuprofeno son AINEs ampliamente utilizados en odontología con buenos resultados. En la presente investigación se

analizarán los resultados de la interacción entre ambos, en búsqueda de una mejor analgesia para el tratamiento del dolor orofacial.

MARCO TEÓRICO

Dolor

La definición de dolor según la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) es: “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de este daño”.

Que sea una experiencia sensorial tiene que ver con los sentidos, con la sensación biológica pura que tiene vías de conducción específicas y centros cerebrales para ellas. Por otro lado la definición de dolor también le otorga el grado emocional, involucrando la percepción, que es más compleja y que implica la interacción de diferentes centros cerebrales. El mecanismo mediante el cual los estímulos nocivos son transmitidos al sistema nervioso central se denomina nocicepción ^(1, 8).

Clasificación del Dolor

Existen múltiples clasificaciones del dolor, pero tal vez las más utilizadas en la clínica sean aquellas basadas en su evolución (dolor agudo y crónico) y en la naturaleza de su origen (dolor somático, visceral, neuropático y psicogénico) ⁽¹⁾.

Dolor agudo: es aquél que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen, considerándose como tiempo máximo 3 meses.

Dolor crónico: es aquél que tiene una duración de más de tres meses, o que por las características de su origen, sobrepasa el tiempo que normalmente podría definir un dolor agudo semejante ⁽⁹⁾.

Dolor somático: es aquél 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 ^(1,10).

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 ^(1,10).

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 ^(1,10).

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 ^(1,10).

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 ^(1,8). (Figura 1)

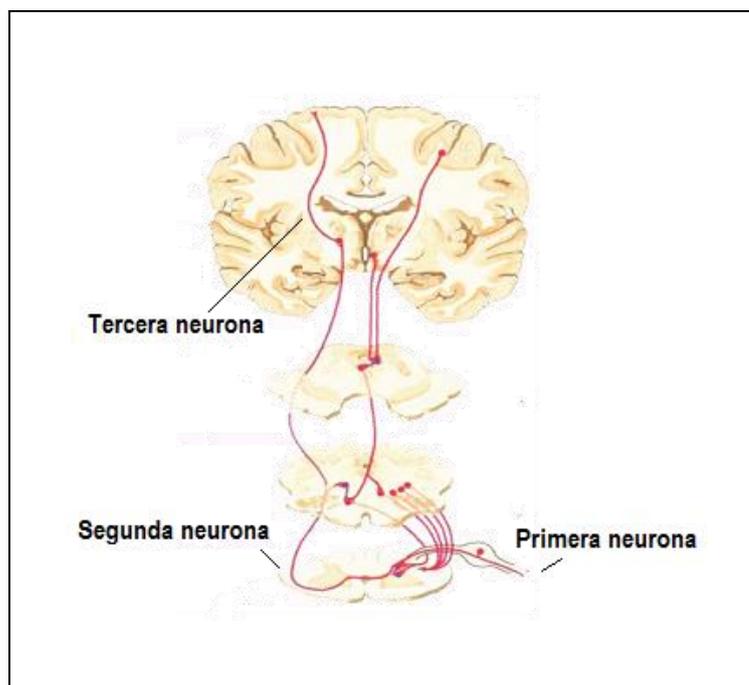


Fig. 1. Esquema básico de la vía del dolor. Modificado de Florez, Armijo y Mediavilla, 1998.

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 δ (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 ^(11,12).

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 ⁽¹³⁾.

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 paleoespinotalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. 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 ⁽¹³⁾.

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 ⁽¹⁴⁾.

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 ^(1,14).

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 ^(14,15).

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 ⁽¹⁶⁾. 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 ^(15, 16,17). 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 ⁽¹⁶⁾.

Fisiopatología del Dolor

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 ^(11,12). 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 ⁽¹⁸⁾. 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) ⁽¹¹⁾.

Los agentes sensibilizantes como prostaglandinas y leucotrienos reducen el umbral de activación de los terminales nociceptivos e incrementan las respuestas del terminal por unión a receptores específicos en su membrana ⁽¹⁸⁾. Los prostaglandinas (PGs), cuya formación se encuentran inhibidas parcial o totalmente por los analgésicos antiinflamatorios, tienen un rol fisiológico regulador de numerosas funciones en el organismo, entre las que cabe destacar el efecto agregante plaquetario facilitando la coagulación, la formación del mucus, un efecto citoprotector de la pared gástrica, y también juegan un rol importante en el mantenimiento de la función renal ⁽⁹⁾.

En el proceso inflamatorio las PGs tienen un rol gravitante como así también en la génesis del dolor. Respecto de 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 de su rol en el cuadro doloroso, las PGs sensibilizarían al receptor, aumentando de esta manera la acción de sustancia P, bradisinina, péptido relacionado genéticamente con la calcitonina y ácido glutámico ⁽⁹⁾.

Las PGs, particularmente PGE₂, estimulan directamente a las terminaciones nerviosas, iniciando la transmisión del impulso doloroso a lo largo de las vías de nocicepción ⁽¹⁹⁾.

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs actúan inhibiendo a las ciclooxigenasas (COXs), enzimas responsables de la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas están presentes en varios procesos tanto fisiológicos como patológicos. Entre ellos, participan en los mecanismos inductores de inflamación, dolor y fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica y también de diversas reacciones adversas características de estos fármacos ⁽⁵⁾.

Los prostanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos) son formados por muchas células y actúan como mediadores lipídicos autocrinos y paracrinos de procesos fisiológicos y patológicos. Se sintetizan a partir del ácido araquidónico, removido de las membranas celulares por acción de fosfolipasas (PLA₂) cuando las células son activadas por trauma mecánico, citokinas y factores de crecimiento.

Una vez libre el ácido araquidónico, sometido a la acción de la COX, pasa a formar prostaglandina G₂ (PGG₂) y luego PGH₂, las que a su vez se transforman en todo el resto de subtipos de PGs además de tromboxano A₂ (TXA₂) por acción de sintasas específicas. (Figura 2). Los AINEs son capaces de detener esta cascada de eventos inhibiendo a las COXs ^(6,20).

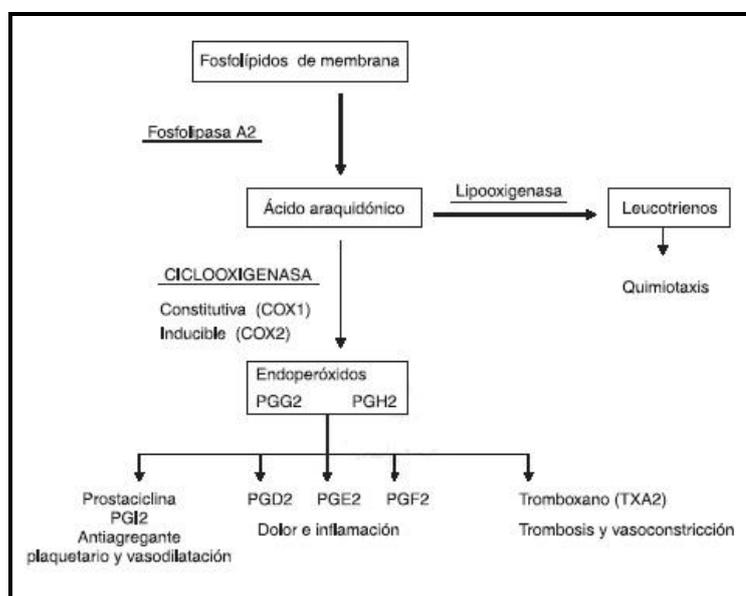


Fig. 2. Secuencia de la síntesis de eicosanoides. Tomada de Warner y Mitchell, 2004.

En la actualidad, se conocen tres tipos de COXs: COX-1, COX-2 y COX-3, con estructuras casi idénticas, pero se diferencian en cuanto a sustratos, ubicación intracelular y selectividad de sus inhibidores ⁽²¹⁾.

La COX-1 es definida como una enzima constitutiva, ya que se expresa prácticamente en todos los tejidos del cuerpo, incluyendo plaquetas e

hígado. Se asocia con la producción de PGs que tienen variados efectos fisiológicos, ejerciendo mecanismos hemostáticos. Por ejemplo, COX-1 induce la expresión de PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica frente a aumento del flujo gástrico, incrementando la secreción de mucus y bicarbonato, inhibiendo la acción ácida. COX-1 induce la síntesis de tromboxano A2 (TXA2), promoviendo la agregación plaquetaria. También se asocia con la homeostasis vascular, mantención del flujo sanguíneo renal y ovulación ⁽²²⁾.

La COX-2 es inducida en tejidos estimulados con sustancias propias de una reacción inflamatoria. Por lo tanto, COX-2 se expresa en forma posterior a la injuria contribuyendo directamente con la hiperalgesia e inflamación.

La COX-3 deriva del gen de la COX-1. En el ser humano el ARNm de la COX-3 es el más abundante en la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón ⁽²¹⁾.

La mayoría de los AINEs inhiben de manera no selectiva ambas isoformas, COX-1 y COX-2, pero algunos poseen cierta selectividad con la isoforma inducible. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 es la principal responsable de las acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas de los AINEs y la inhibición simultánea de COX-1 produce reacciones adversas ⁽²¹⁾.

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, encontramos como efecto secundario a nivel gastrointestinal principalmente dispepsia, diarrea y dolor abdominal, producidas por inhibidores de COX-1. En individuos que consumen o han consumido estos fármacos por períodos prolongados, se ha observado que los AINEs aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares, tales como infarto al miocardio, producidas por inhibidores de COX-2.

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 ⁽⁴⁾. 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 cardíaca congestiva) el riñón aumenta la síntesis de prostaglandinas, síntesis que al ser inhibida por los AINEs puede derivar a hipoperfusión renal, síndrome nefrótico o nefritis intersticial. El consumo prolongado y constante de estos fármacos, puede provocar nefropatía intersticial crónica e insuficiencia renal crónica, siendo el edema periférico, el efecto adverso más comúnmente observado ^(4,5).

Los AINEs pueden interactuar con tres tipos de antihipertensivos: beta bloqueadores, diuréticos e inhibidores de la ECA, disminuyendo el efecto antihipertensivo de estos fármacos. Esto puede provocar una elevación promedio de la presión arterial de 5 mm Hg. El tiempo mínimo para generar este efecto es de aproximadamente 7 u 8 días. En consecuencia, el uso de AINEs en pacientes que están bajo tratamiento antihipertensivo debería limitarse a 4 días ⁽²³⁾.

Derivados del ácido propiónico

Se caracterizan por tener un buen efecto analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antiagregante plaquetario. Por su efecto antiinflamatorio son ampliamente utilizados en reumatología, siendo una buena alternativa que reemplaza al ASA. La RAM más frecuente es la irritación gástrica, y en el SNC puede producir cefaleas, somnolencia y mareos; sin embargo, estas RAM, en el SNC son escasas ⁽⁹⁾.

En la síntesis química de los analgésicos, y principalmente de los derivados del ácido propiónico, se producen AINEs quirales, es decir, coexisten estructuras que poseen dos formas isoméricas diferentes, que son imágenes especulares entre sí, que no se superponen y que tienen distintas propiedades farmacológicas. En general, los AINEs propiónicos, se encuentran bajo la forma de compuestos quirales, que son mezclas

racémicas que contienen 50% de cada una de las formas espaciales, pero sólo una de ellas, el llamado enantiómero S (+), tendría la capacidad de producir una acción terapéutica ^(24,25). (Figura 3)

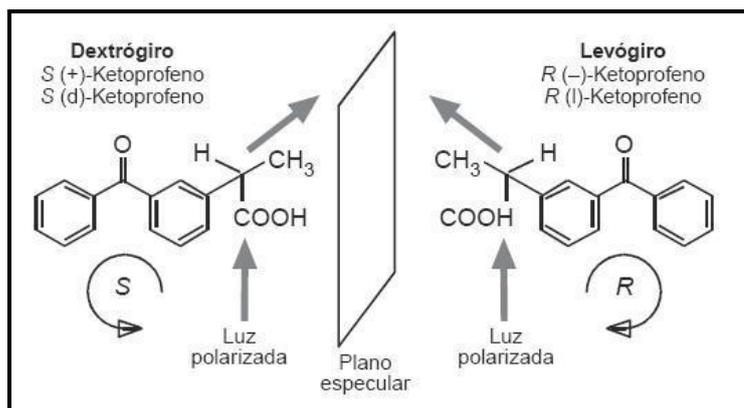


Fig. 3. Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno, AINE derivado del ácido propiónico, en función de sus propiedades químicas y físicas.

Ibuprofeno

Es un AINE inhibidor no selectivo de las COXs perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, muy conocido y ampliamente usado debido a su alta efectividad. Posee principalmente propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Indicado para el tratamiento del dolor agudo leve/ moderado, se absorbe en forma completa por vía oral. Los alimentos

reducen su velocidad de absorción pero no la cantidad absorbida; se une a albúmina en un 99%, presenta metabolismo hepático y excreción renal.

Estudios recientes asocian el uso prolongado de ibuprofeno con una disminución del riesgo de desarrollar enfermedad de parkinson y varios tipos de cáncer ⁽²⁴⁾.

Dexketoprofeno

El Dexketoprofeno es la fórmula enantiomérica de S (+) – ketoprofeno ⁽¹⁷⁾, derivado del ácido propiónico, que como ácido libre, tiene una baja solubilidad acuosa. Su sal con trometamina (dexketoprofeno trometamol) se ha desarrollado para obtener una solución hidrosoluble reduciendo el tiempo de contacto con la mucosa gástrica y aumentando la concentración de la droga en la sangre ^(26,27). Inhibe a la ciclooxigenasa no selectivamente (COX-1 > COX-2) y a la lipooxigenasa.

Administrado como tableta, es rápidamente absorbido, con un tiempo de concentración plasmática máxima (T_{max}) entre 0.25 y 0.75 horas, mientras que la T_{max} para el enantiómero S (+) después de la administración de ketoprofeno racémico es de 0.5 a 3 horas ⁽¹⁷⁾.

Es metabolizado en el hígado, y eliminado en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucorónico, de manera tan rápida que no se acumula

significativamente cuando se administra en dosis de 25 mg, tres veces al día. La excreción es principalmente renal. No se ha encontrado enantiómero R (-) en la orina después de la administración de dexketoprofeno, confirmando la ausencia de bioinversión del enantiómero S (+) ⁽¹⁷⁾.

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 ⁽²⁸⁾.

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 ⁽²⁹⁾.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal (i.p.) de dexketoprofeno o de ibuprofeno, inducen actividad antinociceptiva y su combinación, produce mayor efecto que cada uno de los componentes por separado, utilizando el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno, de ibuprofeno, y de su combinación en el ensayo angesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

Objetivos específicos

- Estudiar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (ip) de dexketoprofeno y de ibuprofeno en el test algesiométrico de la formalina orofacial.

- Comparar la potencia analgésica entre dexketoprofeno e ibuprofeno, por la inhibición de la fase algésica (Fase I) y de la fase algésica-inflamatoria (fase II) del test de la formalina.
- Estudiar la interacción de la combinación de dexketoprofeno con ibuprofeno, para evaluar la naturaleza de dicha interacción por medio del análisis isobolográfico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se usaron ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1 de 28 a 30 g de peso. Los animales fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo con el protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal recibió solamente una dosis de las drogas. Las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, aleatoria y controladas con solución salina.

Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizados fue el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico. Los animales fueron sacrificados en forma inmediata después del experimento mediante dislocación cervical.

Test de la formalina

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el método algesiométrico agudo de la formalina. Para ello, se inyectó subcutáneamente 20 μ L de una solución de formalina al 5% en el labio superior, justo en la región lateral a la nariz del animal (Foto 1). La formalina constituye una noxa ya que produce una injuria en el tejido activando las terminaciones libres de las fibras A delta y C, nociceptores trigeminales ⁽³⁰⁾.

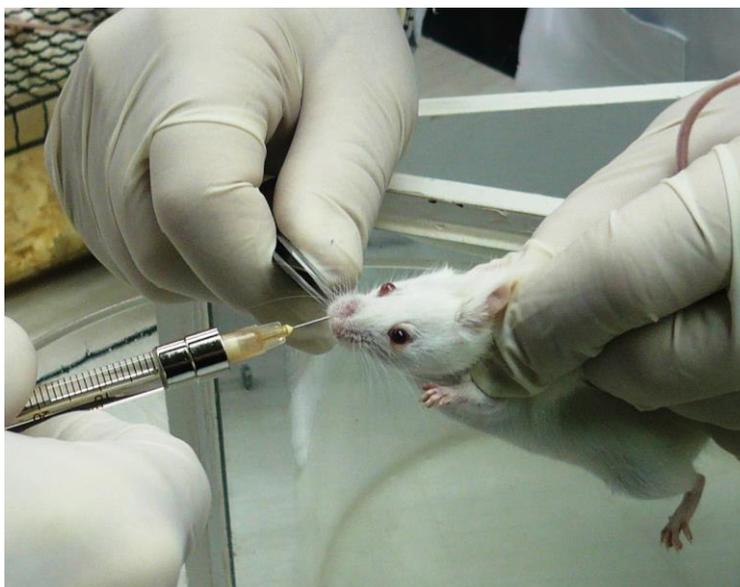


Foto 1. Inyección de formalina al 5% en el labio superior.

Los ratones fueron colocados en un cilindro especialmente diseñado para la observación (Foto 2).

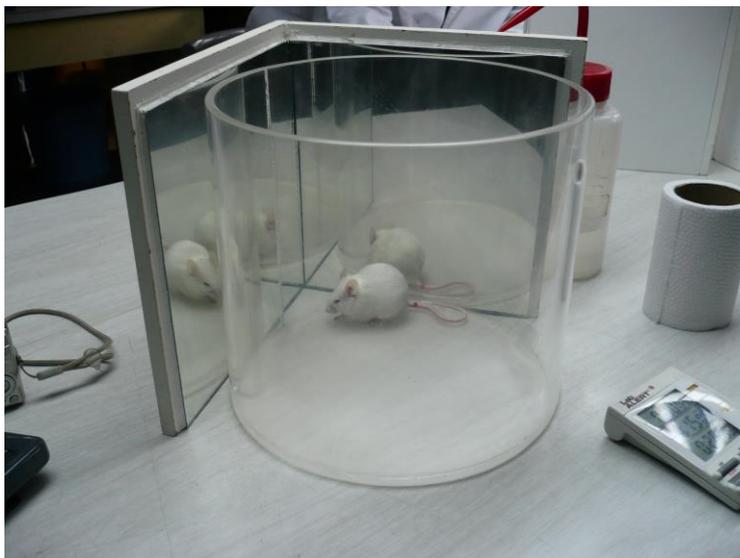


Foto 2. Cilindro diseñado para observación.

El test dura 30 minutos, de los cuales se contabilizan los primeros 5 minutos (fase algésica o fase I) y los últimos 10 minutos (fase algésica-inflamatoria o fase II). Se contabilizó mediante un cronómetro digital el tiempo en el cual el animal se frotó la zona inyectada, ya sea con sus patas anteriores o con su pata posterior ipsilateral. No se contabilizó el tiempo entre la fase algésica y la algésica – inflamatoria, debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud.

Dexketoprofeno e ibuprofeno fueron administrados por vía i.p. disueltos en solución salina en un volumen constante de 10 ml/Kg, 30 minutos antes del test algesiométrico, tiempo en el cual se ha demostrado que los fármacos ejercen su efecto máximo, mediante experimentos pilotos previos.

Evaluación de la analgesia

Para la evaluación de la actividad antinociceptiva, se construyeron curvas dosis-respuestas de cada AINE administrado por vía i.p. (Foto 3) con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis logarítmicas diferentes y crecientes por cada fármaco empleado, es decir, 4 dosis de dexketoprofeno y 4 dosis de ibuprofeno. Los animales controles fueron inyectados con solución salina al 0,9% en cada grupo experimental.

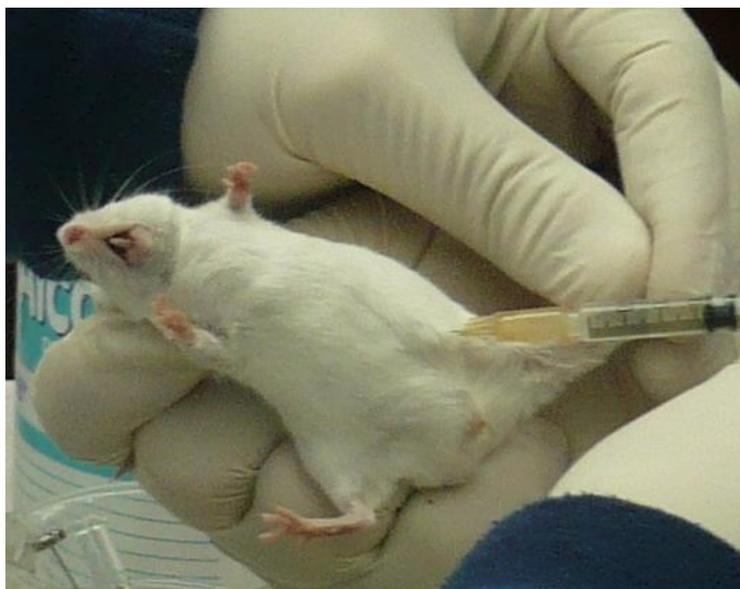


Foto 3. Inyección intraperitoneal de los fármacos.

Cada animal sólo recibió una dosis ya sea de fármaco o suero y luego de ser evaluado en el test, fue eliminado.

La evaluación de la interacción de la combinación de dexketoprofeno con ibuprofeno, se realizó usando el método de análisis isoblográfico desarrollado en el laboratorio de estudio de dolor de la Facultad de Medicina (31).

A partir de las curvas dosis-respuesta de cada AINE, se calculó la dosis que produce un 50% de efecto máximo (DE_{50}), mediante el análisis de regresión lineal. La interacción entre dexketoprofeno e ibuprofeno, se efectuó coadministrando en proporción 1:1, por vía i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE_{50} . 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:

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

Donde:

R= Relación de potencia entre dexketoprofeno e ibuprofeno administradas por si solas.

P1=Proporción de dexketoprofeno en la mezcla.

P2=Proporción de ibuprofeno en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas. Una línea (línea de aditividad simple) conecta el punto que representa la DE_{50} de dexketoprofeno en la abscisa con el punto de la ordenada en que se ubica la DE_{50} del ibuprofeno. Según la región del gráfico donde se ubica el punto experimental, se determina el tipo de interacción.

Si la interacción es sinérgica (efecto mayor que la suma de los efectos individuales), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad.

En caso contrario, si resulta una interacción antagónica (efecto menor que la adición de los efectos individuales), el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad.

Además, se calculó el índice de interacción (I.I.) que es un valor que confirma la naturaleza de la interacción entre las drogas de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE_{50} \text{ EXPERIMENTAL} / DE_{50} \text{ TEÓRICA}$$

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

El análisis estadístico de los parámetros relativos a este estudio, se calcularon con un programa computacional del laboratorio y la significación estadística fue considerada a un nivel del 5% ($p < 0.05$) usando el análisis de varianza (ANOVA) seguido por el test de Student-Newman-Keuls, para determinar las diferencias entre los grupos y pruebas t de Student, para comparaciones individuales como ha sido establecido previamente ⁽³¹⁾.

Los resultados son presentados como valores promedio \pm error estándar del promedio (EEM) o con sus límites de confianza (LC) al 95%. El presente trabajo es un estudio de tipo experimental, con un diseño experimental de laboratorio con post-prueba únicamente y grupo de control ⁽³²⁾.

RESULTADOS

Grupo control

La administración de 10 mg/Kg solución salina al 0,9% vía i.p. 30 minutos antes de la administración de formalina produjo un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal de 134.16 ± 5.16 seg. para la Fase I (n=12) y de 168.66 ± 6.11 seg. para la Fase II (n=12).

Grupo tratado con ibuprofeno

La administración i.p. de ibuprofeno, dio como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase algésica aguda (fase I),

como en la fase inflamatoria (fase II), como se puede observar en las curvas dosis-respuesta de los gráficos 1 y 2. A partir de estas curvas, se calculó la DE_{50} que resultó ser de $39,68 \pm 3,96$ mg/kg para la fase I, mientras que para la fase II fue de $35,59 \pm 3,98$.

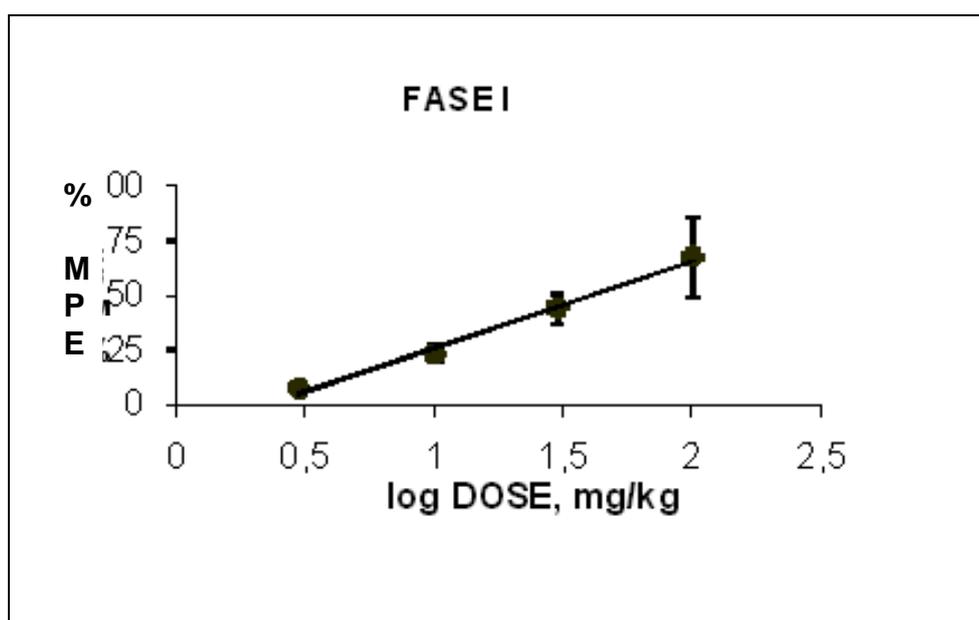


Gráfico 1. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de ibuprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto es el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

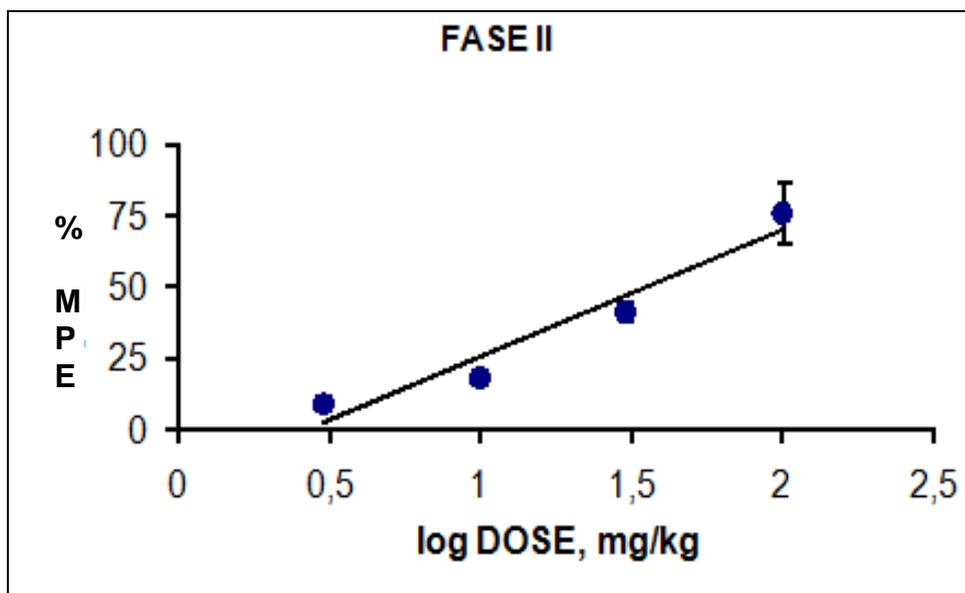


Gráfico 2. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de ibuprofeno en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto es el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

Grupo tratado con dexketoprofeno

La administración de dexketoprofeno vía i.p., indujo una respuesta antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase I como en la fase II, observándose estos resultados en los gráficos 3 y 4. La DE_{50} calculada resultó ser de 16.0 ± 2.59 mg/kg para la fase I, mientras que para la fase II fue de 50.15 ± 8.1 mg/kg.

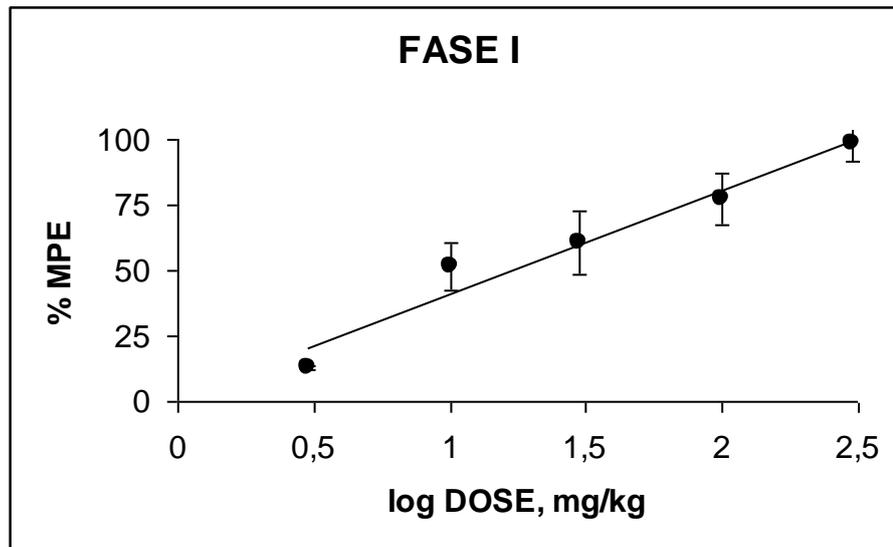


Gráfico 3. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de dexketoprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto es el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

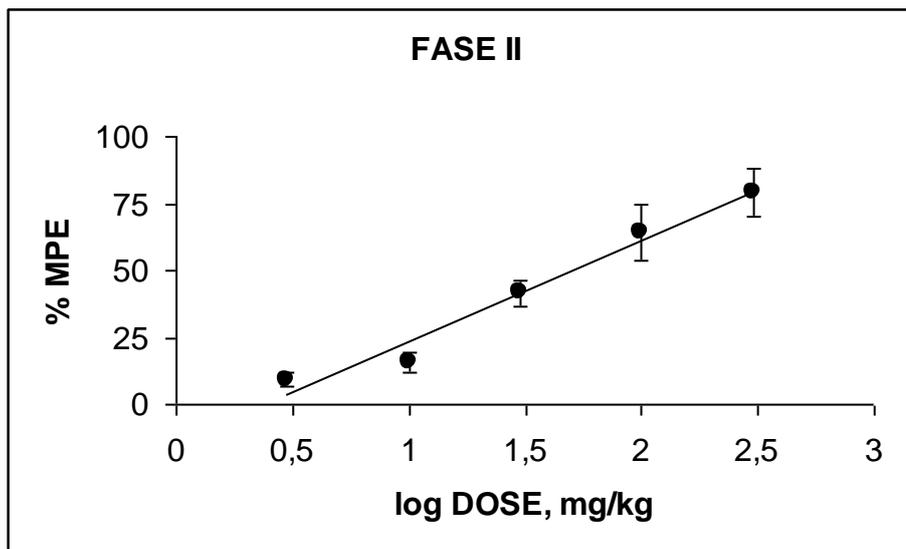


Gráfico 4. Curva dosis respuesta para la administración i.p. de dexketoprofeno en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto es el promedio \pm EEM de al menos 6 animales. MPE: máximo posible efecto.

**Análisis de paralelismo de la interacción entre ibuprofeno y
dexketoprofeno**

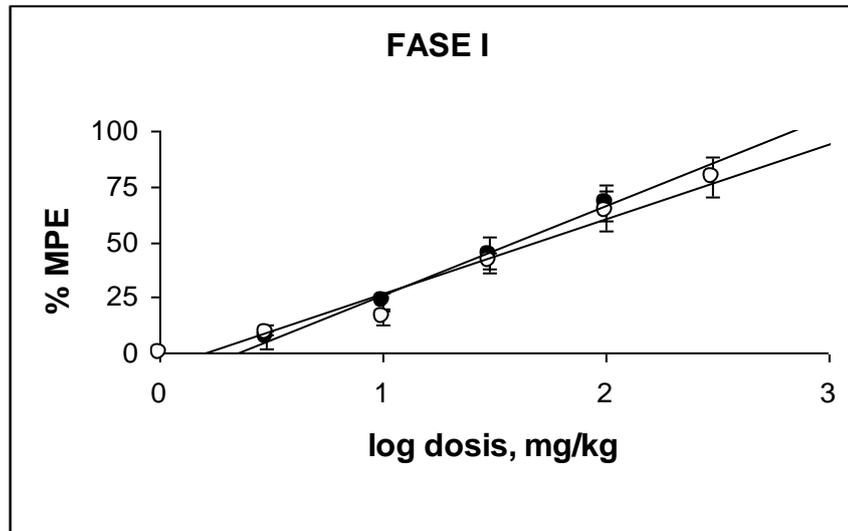


Figura 5. Curva dosis respuesta de ibuprofeno (●) y dexketoprofeno (○) en la fase I del test de la formalina orofacial. Las curvas son estadísticamente paralelas.

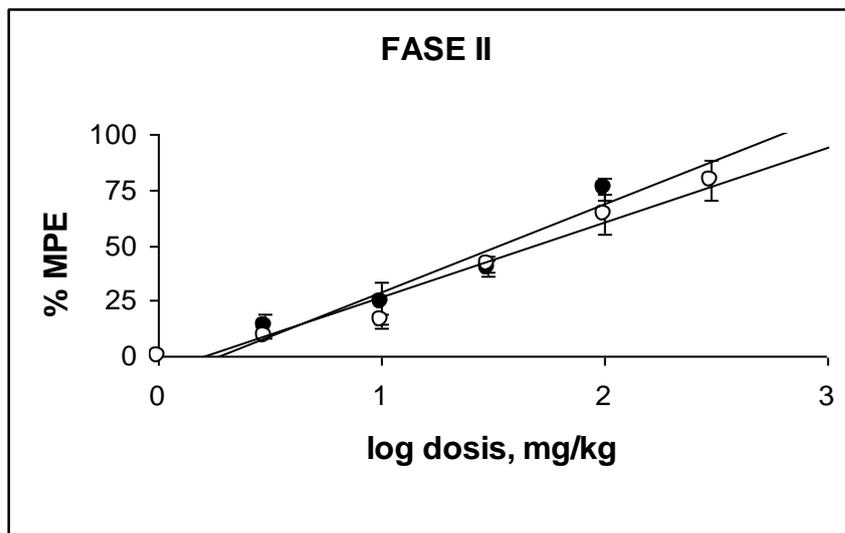


Figura 6. Curva dosis respuesta de ibuprofeno (●) y dexketoprofeno (○) en la fase II del test de la formalina orofacial. Las curvas son estadísticamente paralelas.

Análisis isoblográfico de la interacción entre ibuprofeno 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 e ibuprofeno fue evaluada mediante el análisis isoblográfico, y dio como resultado que la interacción antinociceptiva es de tipo supraaditiva o sinérgica, tanto para la fase I como la fase II, por ubicarse el punto experimental bajo la línea de aditividad y

obtenerse un índice de interacción de 0,220 para la fase I y de 0,201 para la fase II, que corresponde a un índice de interacción sinérgica, ya que ambos índices son menores a 1. Estos resultados se observan en el gráfico 7 y 8.

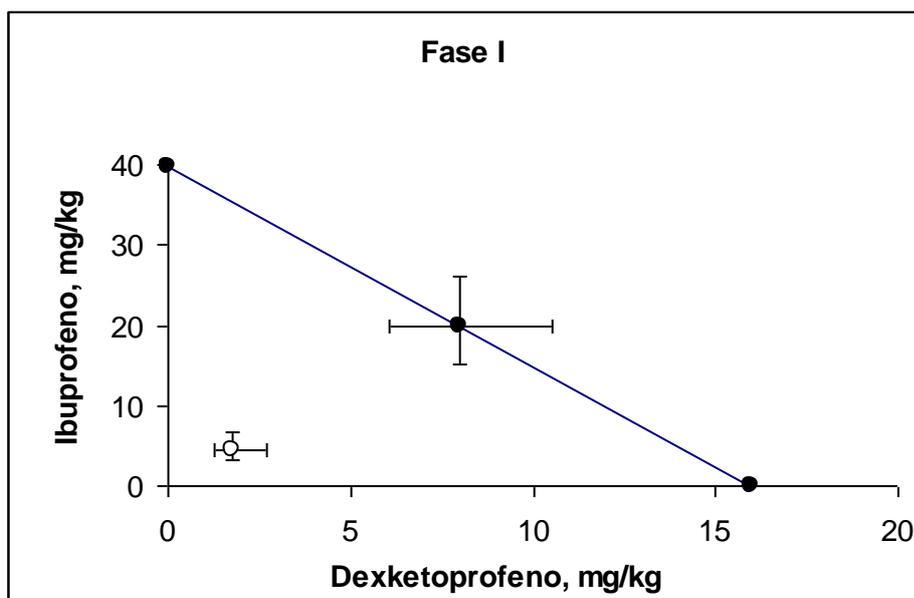


Gráfico 7. Isoblograma de la interacción entre dexketoprofeno e ibuprofeno, en el test de la formalina orofacial, en la fase I. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

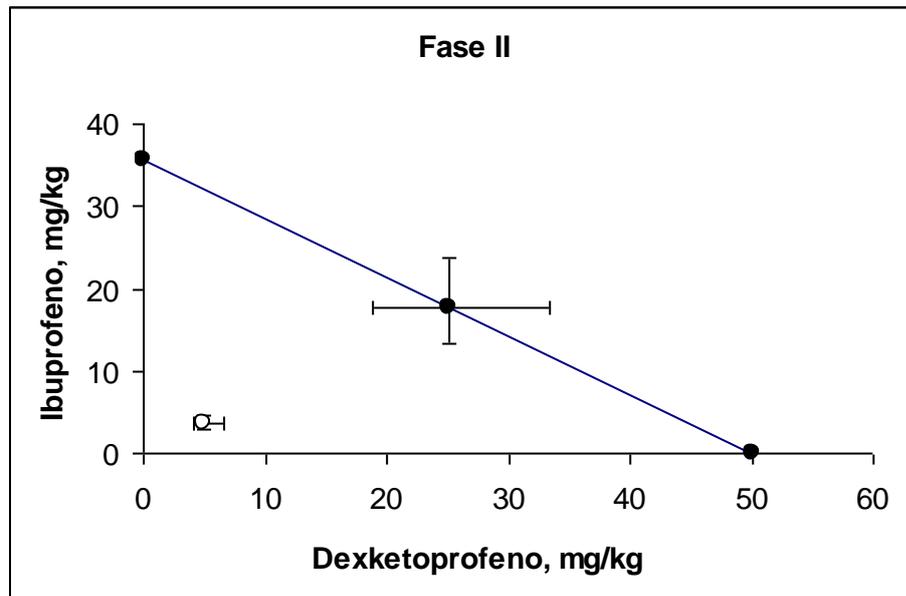


Gráfico 8. Isoblograma de la interacción entre dexketoprofeno e ibuprofeno, en el test de la formalina orofacial, en la fase II. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, demuestran que la administración de ibuprofeno y de dexketoprofeno por vía intraperitoneal produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente tanto en la fase I como en la fase II.

La potencia analgésica relativa de ibuprofeno resulto ser similar en la fase I y en la fase II. El dexketoprofeno en cambio mostró una marcada diferencia entre la potencia analgésica de las 2 fases, observándose en los resultados de los ED₅₀ experimentales una potencia analgésica 3 veces mayor en la fase algésica que en la fase algésica – inflamatoria. Esto puede ser explicado por la diferencia de selectividad del dexketoprofeno, ya que si bien es un AINE que inhibe a las ciclooxigenasas no selectivamente, su afinidad es marcadamente mayor hacia la COX-1 ⁽⁶⁾.

Al comparar la potencia analgésica de ambos fármacos se observa una gran diferencia entre ellos, especialmente en la fase I, en la cual el dexketoprofeno presenta mas del doble de la potencia analgésica que el ibuprofeno. Esta diferencia de eficacia puede deberse a la farmacocinética del dexketoprofeno como sal de trometamina, con lo que aumenta su solubilidad e inicio de su acción analgésica y duración de efecto ⁽³³⁾.

El paralelismo estadístico de las curvas dosis respuesta de dexketoprofeno e ibuprofeno, tanto en la fase I como en la fase II, podría explicarse porque

ambos fármacos activan sitios similares en tipos de receptores semejantes, los inhibidores de ciclooxigenasas, para producir su efectos. Esto se explica por la semejanza química que poseen estos AINEs, ya que ambos son derivados del ácido propiónico, por lo que poseen un mecanismo de acción similar. Al analizar los isobogramas se observa que la coadministración de ibuprofeno y dexketoprofeno produce un efecto sinérgico en ambas fases, lo que significa que el efecto combinado de ambos fármacos es mayor a la suma de los dos fármacos administrados por separado.

La explicación para los efectos sinérgicos de la coadministración de drogas puede residir en múltiples factores, entre los que se pueden citar: 1) una droga puede aumentar la afinidad de la otra por su receptor; 2) una puede permitir un mejor acceso de la otra al receptor; 3) una de las drogas puede disminuir la excreción de la otra; 4) una de ellas puede aumentar los mecanismos que faciliten el efecto de la otra, por ejemplo proteína G; AMPc; GMPc, etc; 5) una puede incrementar la eficacia de la otra; 6) una de las drogas puede aumentar la absorción de la otra. Sin embargo, el mecanismo íntimo es actualmente desconocido, pero sus posibles efectos terapéuticos son innegables ⁽²⁸⁾.

Además de los factores antes mencionados, la sinergia antinociceptiva de la coadministración de dexketoprofeno con ibuprofeno fue mayor en la fase I que en la fase II, lo que se podría explicar por diferente capacidad inhibitoria de las COXs por estos AINEs. Así, dexketoprofeno ha sido descrito como un

AINE principalmente inhibidor de COX-1, en cambio ibuprofeno ha sido clasificado como inhibidor no selectivo de COXs, pero de mayor tendencia a inhibir la COX-1 que la COX-2 ⁽⁶⁾.

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 ⁽³⁰⁾.

La asociación sinérgica encontrada entre ambos AINEs, podría ser de utilidad terapéutica en el manejo farmacológico del dolor.

CONCLUSIONES

- La administración de ibuprofeno intraperitoneal produce efecto antinociceptivo dosis dependiente, en el test algesiométrico de la formalina orofacial, tanto en la fase algésica (fase I) como en la fase algésica-inflamatoria (fase II).
- El dexketoprofeno produce similar actividad antinociceptiva a la del ibuprofeno.
- Dexketoprofeno posee mayor potencia analgésica que ibuprofeno en la fase algésica.
- Ibuprofeno posee una mayor potencia analgésica que el dexetoprofeno en la fase inflamatoria.
- La coadministración, por vía i.p., de dexketoprofeno e ibuprofeno demostró la existencia de una interacción de tipo sinérgica o supraditiva en ambas fases.

SUGERENCIAS

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

RESUMEN

Los fármacos mayormente utilizados en odontología para el manejo del dolor son los AINEs. Estos fármacos, a pesar de tener diferentes estructuras químicas, tienen un común mecanismo de acción y efectos adversos. Estas RAM deberían idealmente erradicarse o disminuirse. Una de las formas de lograrlo es mediante la coadministración de fármacos, con lo cual el efecto analgésico puede aumentarse al mismo tiempo que las dosis disminuyen significativamente. En el presente trabajo se evaluó la actividad analgésica producida por dos AINEs, dexketoprofeno e ibuprofeno, mediante el test algesiométrico 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). Previamente se les administró 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 AINE. Los resultados mostraron que ambas drogas producían antinocicepción en ambas fases del ensayo, siendo dexketoprofeno de mayor potencia en la fase I, mientras que el ibuprofeno lo era en la fase II. El análisis isoblográfico demostró que la coadministración de dexketoprofeno e ibuprofeno indujo una respuesta de tipo sinérgica o supraditiva en ambas fases del dolor. Esta asociación podría ser de gran utilidad en el tratamiento farmacológico del dolor orofacial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonica, J.J. "Anatomic and physiology basic of nociception and pain". The management of pain. 2 ed., Lea & Febiger, Pennsylvania, 1990. 28-94.
2. McGurk, M., Robinson, P. "Clinical comparison of Dexketoprofen Trometamol, Ketoprofen and Placebo in postoperative dental pain". J. Clin. Pharmacol; 38:46-54.1998.
3. Meredith, T.J., Vale, J.A. "Non-narcotic analgesics: problems of overdosage". Drugs; 32:177-205. 1986.
4. Poveda-Roda, R., Bagan, J.V., Jiménez-Soriano, Y., et al. "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice". A review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal; 12:E10-18. 2007.
5. Florez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. "Farmacología Humana". 4ª Edición, Barcelona, España, 2003. pág. 355-361. Cap. 20.
6. Warner, T., Mitchell, J. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". Faseb J; 18: 790- 804. 2004.

7. Malenco, J.L., Pérez, M., Navarro, F.J., et al. "A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of Dexketoprofen Trometamol versus Diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis". *Clin Drug Invest*; 19:247-56. 2000.
8. Aguggia, M. "Neurophysiology of pain". *Neurol Sci*; 24: 557-560. 2003.
9. Florez , J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. 2003. "Farmacología Humana". 4^a Edición, Barcelona, España; pág. 355-361. Cap. 20. pág. 375-385. Cap. 22.
10. Bonica, J.J. "The management of pain". 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1990. 18-27.
11. Sawynok, J. "Topical and Peripherally Acting Analgesics". *Pharmacol Rev*; Vol.55:1–20. 2003.
12. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. "Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology". *Annu Rev Biochem*; 69:145–82. 2000.
13. Martin, T., Eisenach, J.C. "Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". *J Pharmacol Exp Ther*; 299: 811-7. 2001.
14. Milan, M. "Descending control of pain". *Progress in Neurobiology*; 66: 355-374. (2002).

15. Metcalf, M., Coop, A. "Kappa opioid antagonists: Past Successes and future prospects". *AAPS J* ; 71: 704 - 722. (2005).
16. Sessle, B.J. "Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates". *J. Oral Rehabi*; 33(4) : 243–261. 2006.
17. Barbanoj, M.J., Antonijuan, R.M., Gich, I. "Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen". *Clin Pharmacokinet*; 40 (4): 245-262. 2001
18. Clifford, J., Woolf, M.D. "Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management". *Ann Intern Med*; Vol 140, No 6: 441-451, 2004.
19. Lemke, K.A. "Understanding the pathophysiology of perioperative pain". *Can Vet*; 45: 405-413. 2004.
20. Ulrich, H., Ungerb, T., Mense, S. "The possible role of the NO-cGMP pathway in nociception: Diferrent spinal and supraspinal action of enzyme blockers on rat dorsal horn neurones". *Pain*; 117: 358-367. 2005.
21. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. "Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology". *Annu Rev Biochem*; 69:145–82. 2000.

22. Michael, A., Huber, D.D.S., Geza, T. "The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain". *J Am Dent Assoc*; Vol 137, No 4, 480-487. 2006.
23. Swift, J.Q. "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Opioids: Safety and Usage Concerns in the Differential Treatment of Postoperative Orofacial Pain". *J Oral Maxillofac Surg*; 58(2):8-11, 2000.
24. Hao, H., Wang, G., Sun, J. "Enantioselective pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanisms". *Drug Metab Rev*; 37: 214-234. (2005).
25. Evans, A.M. "Comparative pharmacology of S(+) ibuprofen and (RS) ibuprofen". *Clin Rheumatol*; 20(1): 4-14. 2001.
26. Mazario, J., Gaitan, G., Herrero, J.F. "Cyclooxygenase-1 vs. Cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes". *Neuropharmacology* ; 40: 937-946. (2001).
27. Bagán, J.V. "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain". *J. Clin. Pharmacol*; 38:55S-64S. 1998.

28. Chou, T.C. "Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies". *Pharmacol Rev*; 58: 621-681. 2006.
29. Hu, Y. "Synergistic interactions of lipids and myelin basic Protein". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* ; 101: 13466–13471. (2004).
30. 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.
31. Miranda, H.F., Sierralta, F., Pinardi, G. "An isobolographic análisis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception". *Anesth. Anal*; 93: 430-435. 2001.
32. Tallarida, R.J., Murray, R.B. " Manual of pharmacologic calculations with computer programs". Second edition, Springer-Verlag, New York. 1997.
33. Jiménez Martínez, E., Gasco García, C., Arrieta Blanco, J.J., et al. "Estudio de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno trometamol 25 mg. vs. Ibuprofeno 600 mg, tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral". *Med Oral*; 9: 38-148. 2004.