



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA
DE DOS AINES, CON PERFILES DIFERENTES DE
SELECTIVIDAD SOBRE LAS CICLOOXIGENASAS, EN LA
MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL”**

María Soledad Wipe Tala

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

**TUTOR PRINCIPAL
Dr. Fernando Sierralta G.**

**TUTORES ASOCIADOS
Prof. Dr. Hugo Miranda G.
Prof. Dr. Gianni Pinardi T.**

Santiago – Chile

2008

Dedicado a mi madrina *Alice Tahan*

AGRADECIMIENTOS

- A todo el equipo de laboratorio de neurofarmacología, por ayudarme a realizar este trabajo de investigación. En especial 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 disposición desinteresada.
- A todos los docentes y funcionarios de la facultad, por todo su tiempo, dedicación, alegría y extrema paciencia.
- A mis padres, hermanos y nana que siempre creyeron en mí; junto a mateo formamos una bella familia.
- A mis abuelitos, fundamentales en mi vida.
- A mis amigos, especialmente a Diego Vivanco, Esther Oppici y Alejandra Andrade.
- A mis primitas Barbarita y M^aJosé por todos los momentos compartidos y por estar siempre que las necesito.

A Dios por darme todo lo que tengo y porque siempre ha estado junto a mí

ÍNDICE

Introducción	1
Marco teórico	3
1. Clasificación del dolor	3
2. Neurofisiología	4
2.1. Estructuras periféricas del dolor.....	8
2.2. Vías de conducción y modulación del dolor	8
2.3. vía trigeminal	8
2.4. Sensibilización periférica frente al estímulo doloroso.....	13
2.5. Cicloxigenasas	17
3. Antinflamatorios no esteroideos.....	17
3.1. Principales reacciones adversas.....	22
3.2. Dexketoprofeno	24
3.3. Metamizol	26
4. Interacción de fármacos	29
Hipótesis.....	31
Objetivos	31
Materiales y métodos	32
Resultados.....	39
Discusión.....	46
Conclusión	49
Sugerencias.....	50

Resumen.....51
Referencias.....52

INTRODUCCIÓN

El dolor, aunque indeseable, representa una estrategia adaptativa que le permite al organismo protegerse de las agresiones del medio externo ^(1, 2). Sin embargo, existen patologías en que el dolor deja de ser un signo de alerta y se convierte en el síntoma principal de la enfermedad, perdiendo el sentido protector.

La experiencia dolorosa ha sido definida 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 este daño” ^(1, 2). La definición de dolor de la IASP fue adaptada para que pudiera ser aplicada en animales. Así, el dolor en ellos se define como “una experiencia sensorial aversiva causada por una lesión real o potencial que produce reacciones motoras y vegetativas progresivas, desencadena un comportamiento aprendido de evitación y puede modificar comportamientos específicos de la especie, incluyendo los sociales”. A través de este enunciado, se pueden comprender los modelos animales del dolor y determinar procedimientos mediante los cuales sea posible valorar las reacciones de éstos ante un estímulo nocivo de naturaleza variada. Se debe tener una amplia y crítica visión de las mismas, ya que en el animal se aprecia principalmente la magnitud somática de la respuesta nociceptiva ante un estímulo nocivo por ser

sumamente difícil estimar con precisión y en forma objetiva el componente afectivo del dolor ⁽³⁾.

Todo tema relacionado con la sensación de dolor, se convierte para el personal vinculado con el área de la salud, en un aspecto de gran relevancia en su quehacer diario, dada la frecuencia con la que deben enfrentarse a él. Por esta razón, su estudio implica una amplia gama de conocimientos ^(1,2).

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) han sido ampliamente prescritos en odontología para el control del dolor y es precisamente a través del uso de ellos, que la mayoría de los profesionales de la salud han encontrado las herramientas para manejar la experiencia dolorosa.

MARCO TEÓRICO

La importancia del dolor se debe a que es un mecanismo de defensa, es decir, una señal de alarma para proteger al organismo y aumentar la supervivencia del individuo ⁽⁴⁾. Sin embargo, muchas veces éste es tal, que el individuo queda prácticamente ante una situación de invalidez frente a sus acciones cotidianas y hace que consulte al profesional en busca de confort. Por ello, todo profesional de la salud debe tener un conocimiento acabado acerca de la clasificación, neurofisiología y mecanismos del dolor para poder combatirlo, controlarlo y de este modo, brindar alivio a sus pacientes.

1. Clasificación del dolor

Diversas son las clasificaciones del dolor existentes, pero tal vez la más utilizada, es aquella basada en su duración (agudo o crónico). Existen además, otras formas de clasificarlo, de acuerdo a su origen, etiología, mecanismos fisiopatológicos, sintomatología y fisiología, entre otros. No obstante, las clasificaciones que tienen implicancias de tipo diagnóstico y terapéutico, quizás sean las de mayor importancia clínica ^(1, 2).

1.1. Clasificación del dolor según sus características clínicas

- **Dolor agudo.** Es aquél que comprende el lapso estimado necesario para que los tejidos sanen. Esto ocurre según lo descrito por John Bonica en 1953, generalmente dentro de un mes. Por otra parte, el Comité de taxonomía de la IASP determinó como tiempo límite de duración del dolor agudo, tres meses. Es de interés también señalar que hay autores que continúan clasificando el dolor agudo como aquél que tiene una duración de hasta 6 meses ^(1, 2). El dolor agudo, puede dividirse en continuo o recurrente. El continuo permanece estable en una cierta intensidad, mientras el recurrente experimenta períodos de alivio y períodos más intensos ^(1, 2).

- **Dolor crónico.** En contraposición al dolor agudo, es aquél que tiene una duración de más de tres meses, o que por las características de su origen, sobrepasa el tiempo que habitualmente podría definir un dolor agudo semejante. Este tipo de dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo y se acompaña de gran compromiso psicológico ^(1, 2).

- **Dolor neuropático.** Es el resultado de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Por ser una experiencia nueva, el paciente frecuentemente usa términos poco usuales para describirlo. La

sintomatología es focal o más generalizada. Característicamente el síntoma se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante con hiperalgesia y alodinia ^(1, 2).

- ***Dolor Psicogénico.*** Ocurre cuando el paciente refiere problemas psicológicos como ansiedad o depresión para describir daño tisular, verbalmente o mediante su comportamiento. Si bien la injuria estuvo o está presente, el problema central es la amplificación y distorsión de los impulsos periféricos por el estado psicológico ^(1, 2).

- ***Dolor Somático.*** Es aquél que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita a los receptores nociceptivos. En forma estricta, debiese incluir a todos los dolores no pertenecientes al SNC o periférico, pero se habla con gran frecuencia de dolor somático propiamente tal cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones. Éste es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo ^(1,2).

- ***Dolor visceral.*** Es producto de la estimulación de receptores de dolor que inervan estructuras viscerales tales como órganos internos. Generalmente es

referido por el paciente como un dolor inespecífico de localización difusa y de características mal definidas ⁽¹⁾.

2. Neurofisiología del dolor

La transmisión nociceptiva experimenta una compleja modulación desde la génesis del impulso nervioso a nivel periférico hasta su percepción. De todos los últimos conocimientos acumulados en el campo del dolor, los mecanismos íntimos de la neurotransmisión y/o neuromodulación de la sensación dolorosa son los más importantes ⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista neurofisiológico, la percepción del dolor precisa de la participación del sistema nervioso central y el sistema nerviosos periférico. El dolor desencadena una serie de reacciones en ambos sistemas que permiten la percepción del mismo con el fin de limitar o disminuir las consecuencias. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso y van desde la periferia por vía medular hasta los centros superiores (Figura 1). Variadas estructuras nerviosas participan en la percepción de la experiencia dolorosa. Existen niveles de integración, donde la información nociceptiva es procesada en forma organizada y sometida al control de los sistemas individuales. Entre el sitio activo dañado y la percepción de dicho daño se produce una serie de eventos fisiológicos que, colectivamente, se

denominan nocicepción. Este sistema puede ser graficado como una cadena de tres neuronas, con una neurona de primer orden que se origina en la periferia y que se proyecta a la médula espinal, una neurona de segundo orden que asciende desde la médula espinal y otra de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral ^(6, 7).

Para percibir el dolor, se necesita de una estructura periférica que actúe como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción desde la médula hasta los centros superiores y por último, vías descendentes desde éstos ⁽¹⁾.

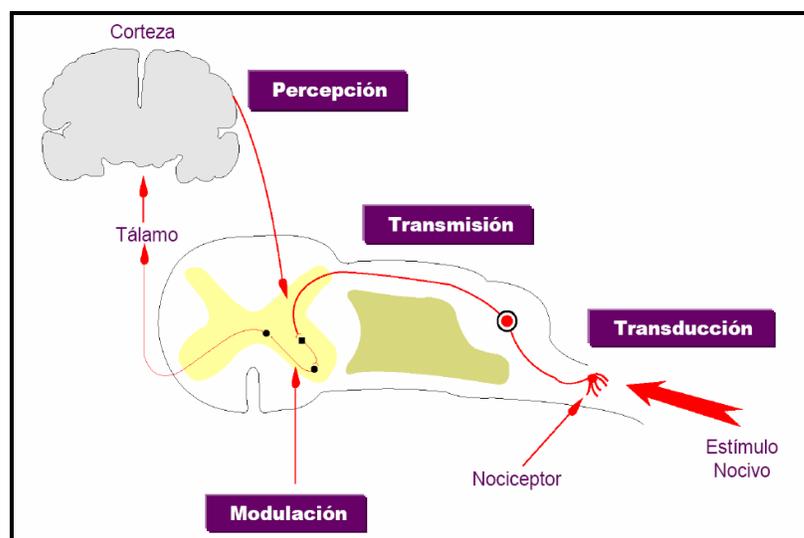


Figura 1. Representación esquemática de los eventos del proceso nociceptivo. Modificada de Curso de Neurología, IASP. Perú. 2006.

2.1. Estructuras periféricas

La propagación del dolor comienza con la activación de los llamados nociceptores o receptores del dolor. Éstos están repartidos en todo el organismo en distintos tejidos y no vienen a ser sino la terminación periférica de una neurona bipolar cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal. Los nociceptores son receptores no encapsulados también llamados terminaciones nerviosas libres y su función primordial es distinguir un estímulo inocuo de otro potencialmente lesivo. Esto es realizado ignorando los estímulos de baja intensidad, codificando al estímulo lesivo dentro de un rango de intensidades y transmitiéndolo al sistema nervioso central ^(7, 8, 9).

Los nociceptores se clasifican de acuerdo con los tipos de fibra que los constituyen. Pueden ser del tipo A δ (polimodal, mielínica, de conducción rápida), y/o del tipo C (polimodal, amielínica, de conducción más lenta). ⁽⁹⁾

2.2. Vías de conducción y modulación del dolor

La transmisión de información nociceptiva entre las neuronas, al interior del asta dorsal de la médula espinal, ocurre a través de señales químicas mediadas por aminoácidos y neuropéptidos excitatorios e inhibitorios. Éstos son producidos, almacenados y liberados en los terminales de aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y terminales de fibra descendentes del sistema

supraespinal. Es relevante destacar que la segunda neurona puede hacer sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de piel o de una víscera y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior.

Aquí existen neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan la sinapsis. Esto da un sustrato anatómico-fisiológico a fenómenos como el dolor referido o la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores ^(1, 7). Esta segunda neurona puede ser de dos tipos: la neurona específica que es activada por estímulos nociceptivos propiamente tal y la llamada neurona de rango dinámico que tiene la capacidad de activarse ante estímulos nociceptivos y no nociceptivos.

Las vías ascendentes están constituidas por tres haces que llegan al tálamo, desde donde son proyectados a distintas zonas del cerebro. Uno de ellos, el haz neoespinotalámico, sinapta en núcleos específicos del tálamo: ventral-posterior y pósterolateral. Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o parietal, en las áreas sensitivas I y II, para darle la ubicación topográfica al dolor. Un segundo haz, el paleoespinotalámico, se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a la corteza frontal, constituyendo la evaluación cualitativa del dolor. Finalmente, el haz espinorreticulotalámico

hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí, en forma bilateral, hacia los núcleos inespecíficos del tálamo. La formación reticular tiene relación con el estado de sueño y vigilia, función que se perturba en forma importante en los cuadros dolorosos. El haz espinorreticulotalámico, por sus relevantes conexiones asociativas, es el que aporta el componente emocional y afectivo al dolor, siendo este factor el responsable de las grandes variaciones en la experiencia dolorosa ante un estímulo de igual naturaleza entre un individuo y otro. Es precisamente por medio de este haz que se puede lograr el control voluntario de un estímulo doloroso con modalidades de respiración, concentración, meditación, etc. ^(1, 7) (Figura 2).

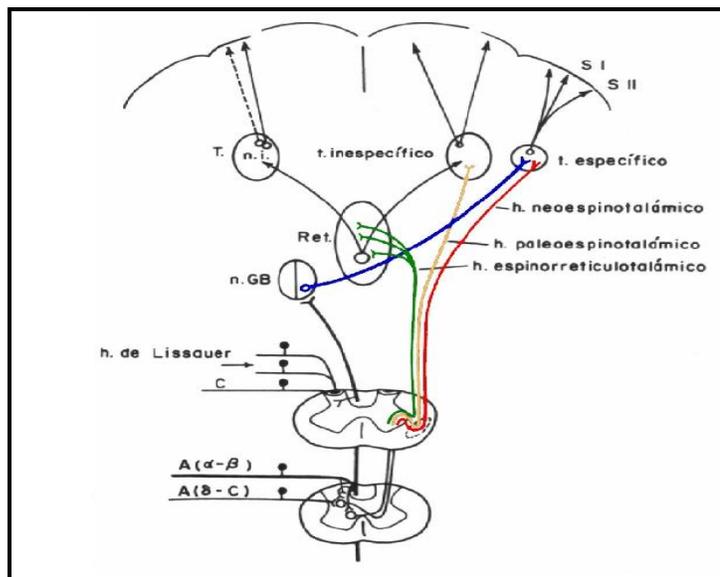


Figura 2. Representación esquemática de las vías ascendentes del dolor. Modificada de Bonica, 1990.

2.3. Vía trigeminal

Los tejidos orofaciales son principalmente inervados por ramos del trigémino y en menor medida, por los pares nerviosos del facial, glossofaríngeo y vago.

El nervio trigémino aferente, posee fibras nerviosas primarias que corresponden 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.

En el ganglio de Gasser está el soma de la primera neurona de la vía del dolor trigeminal, con una prolongación periférica que es una terminación libre y una prolongación central que se dirige al núcleo espinal trigeminal ipsilateral, llevando la información nociceptiva orofacial hacia los respectivos núcleos sensoriales del encéfalo, a través de las fibras A δ y C. Estos núcleos reciben también proyecciones de otros centros superiores que modulan estas vías. 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 ^(1, 2, 10).

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 del tálamo, ventral, pósteromedial e intralaminares. Desde aquí la información viaja a la región facial del área sensitiva primaria de la corteza (áreas 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 los aspectos cognitivo, sensorial y afectivo, modulando así el umbral doloroso, y la circunvolución cingular, que es parte del sistema límbico, relacionada con el procesamiento afectivo y emocional del dolor.

En los distintos núcleos diana se pueden caracterizar dos sistemas de procesamiento nociceptivo: medial y lateral. El sistema medial sería el que determinaría el componente afectivo del dolor, mientras que el sistema lateral daría la percepción consciente, localización exacta, calidad, intensidad y duración del estímulo doloroso ^(10, 11).

2.4. Sensibilización periférica frente al estímulo doloroso

La transducción es el proceso por el que los estímulos nocivos son convertidos en un potencial de acción a nivel de los receptores. Cuando los nociceptores son activados por estímulos de gran intensidad, se genera un dolor transitorio que sirve de alerta fisiológica. Por el contrario, cuando las fibras aferentes están acompañadas de daño tisular o infección, son activadas por estímulos de baja intensidad y el dolor que se produce es diferente ⁽¹²⁾. Cuando existe una lesión tisular, se genera el proceso llamado sensibilización, que comprende cambios en el sistema nervioso responsables de la modificación de las características del umbral doloroso como la disminución del mismo. A consecuencia de esto, el dolor aparece en presencia de estímulos nocivos de menor intensidad con hiperalgesia, pérdida de localización y selectividad frente al estímulo, y afección de otras regiones no relacionadas propiamente tal con la lesión desencadenante de la experiencia dolorosa. Este tipo de dolor no presenta un

carácter protector y es causal de efectos adversos que influyen de manera negativa en la evolución del paciente en el postoperatorio. Los nociceptores reaccionan ante estímulos nocivos y transforman estímulos químicos, mecánicos y térmicos en impulsos nerviosos ⁽¹³⁾.

En el nociceptor se dan dos tipos de procesos de transducción: la activación del receptor y la modificación de la sensibilidad del receptor. El primero, desencadena la estimulación del nociceptor y la generación de un potencial de acción, mientras que el segundo, disminuye el umbral de excitación y aumenta el número de receptores, por lo que la modificación de la sensibilidad puede ser hacia una mayor sensibilidad (up-regulation) o una menor sensibilidad (down-regulation) ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Los nociceptores en su mayoría son sensibles a agentes químicos, los que en caso de dolor agudo son generados en el mismo sitio de la injuria o inflamación, sintetizados por las distintas estructuras o por la destrucción tisular del tejido que ha sido comprometido. Los mediadores químicos hacen que no sólo duela el tejido afectado, sino también que el territorio que lo rodea se vea afectado al actuar sobre terminaciones nerviosas que se encuentran en la cercanía del sitio dañado, aumentando su capacidad de excitabilidad. Sustancias Allogénicas, es el nombre que reciben estos mediadores productores de dolor ^(10,13).

Las células de los tejidos dañados, liberan mediadores inflamatorios, tales como iones potasio (K^+) e hidrógeno (H^+), citoquinas, bradiquininas, serotonina e histamina, entre otros. El daño producido en la membrana celular lleva a la activación de la vía del ácido araquidónico, la que produce prostaglandinas (PGs) y leucotrienos, los cuales son los principales mediadores de la hiperalgesia que sucede en el episodio inflamatorio ^(1, 2, 8, 12, 14, 15).

Los leucotrienos y las PGs, son productores de dolor, intermediarios comunes en la inflamación y están presentes en la mayoría de los procesos dolorosos. Son potenciadores del dolor secundario, sensibilizan a los receptores y desarrollan hiperalgesia ^(1, 2, 16). Quininas, como la bradiquinina tienen funciones proinflamatorias, entre ellas se cuenta: liberación de PGs, citoquinas y radicales libres a partir de una diversidad de células, degranulación de mastocitos con liberación de histamina y estimulación de neuronas del sistema nervioso simpático, que provocan contracción de las células endoteliales vasculares, contribuyendo con esto, a la extravasación plasmática. Bradiquininas y PGs, estimulan directamente las terminaciones nerviosas, iniciando así la transmisión del impulso doloroso ⁽⁸⁾.

Al estimularse los nociceptores, se desencadena la activación de los terminales de nocicepción, se produce la liberación de sustancia P y un péptido relacionado con la calcitonina, los que provocan la degranulación de los

mastocitos, vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y, por ende, edema ^(1, 2, 16).

Lo anterior, junto con la liberación de agentes vasoactivos de los mastocitos, provoca una respuesta inflamatoria que lleva a la sensibilización y activación de los receptores del dolor. Puede ser la histamina, también liberada al degranularse los mastocitos, la que actúa sobre neuronas sensoriales, que producen dolor y comezón.

A modo de síntesis, la actividad y sensibilidad de las neuronas sensoriales, en cierta forma, está determinada por la acción de los mediadores liberados en respuesta a la inflamación o daño tisular. Éstos producen un aumento en la sensibilidad de los nociceptores, edema neurogénico e hiperalgesia de los tejidos vecinos al sitio de la injuria.

Estos cambios llevan a un incremento de la sensación dolorosa, alteración en las características y duración de ésta, y posible desarrollo de un estado de dolor crónico, consecuencia de una alteración en el procesamiento central.

2.5. Ciclooxygenasas (COXs) y síntesis de prostaglandinas (PGs)

La síntesis de PGs está regulada principalmente por dos enzimas: fosfolipasas y COXs. La fosfolipasa A2, activada por citoquinas proinflamatorias, guía la degradación de fosfolípidos de membrana, resultando en la producción de ácido araquidónico (Figura 3). A partir de éste, las COXs producen PGG2 y PGH2.

Las COXs catalizan una reacción de oxigenación, en la cual el ácido araquidónico es convertido en PGG2, y una reacción peroxidasa, en la que PGG2 es reducida a PGH2. Estos precursores de PGs son metabolizados por distintas vías enzimáticas, específicas de los distintos tejidos en donde fueron expresadas las COXs, obteniendo los diferentes tipos de PGs biológicamente activas (PGD2, PGE2, PGF2 α y PGI2) y tromboxano A2, conocidos en conjunto como eicosanoides ⁽¹⁷⁾. Los efectos de los eicosanoides son logrados a través de su interacción con receptores específicos, ubicados en las membranas celulares, unidos a proteína G, favoreciendo el sistema adenilciclasa con incremento del AMP cíclico y calcio intracelular ^(17, 18).

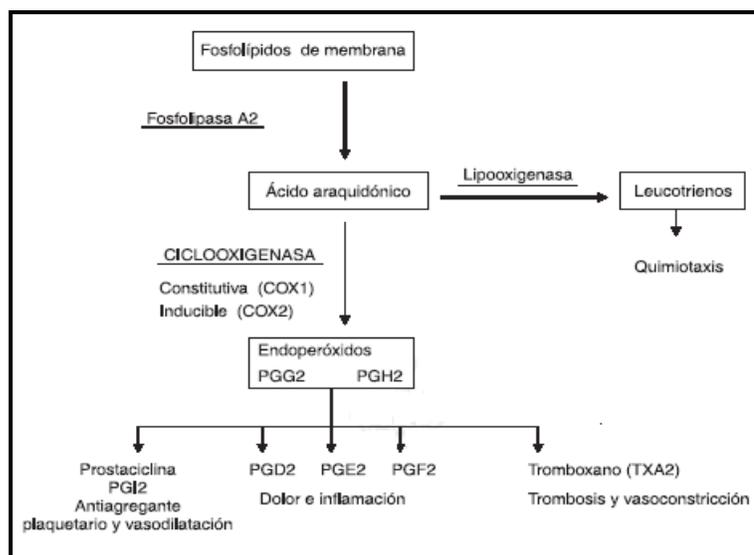


Figura 3. Secuencia de la síntesis de eicosanoides. Tomada de Warner y Mitchell, 2004.

3. Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) comprenden un vasto grupo de moléculas que pertenecen a diferentes estructuras químicas, pero que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común. Entre ellas, destacan sus propiedades *antiinflamatorias*, por inhibición de distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía COX2; efectos *analgésicos*, pudiendo incluso superar los efectos de los opioides; y *antipiréticos*, ya que los AINEs inhiben la síntesis de PGE2 suprimiendo la respuesta que conlleva al aumento de la temperatura corporal.

En la actualidad se podría también considerar el efecto de *antiagregante plaquetario*. Esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs como la indometacina y la sulfinpirazona, que inhiben la COX plaquetaria. Las características antes mencionadas han llevado a que estos fármacos sean ampliamente prescritos para tratar la inflamación, los estados febriles y los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico.

Algunos de los fármacos que pertenecen a este grupo tienen ciertas propiedades más acentuadas, mientras que otros las poseen en forma equivalente. Como consecuencia de este mecanismo de acción común, también comparten algunas reacciones adversas a medicamentos (RAM) al inhibir en mayor o menor grado las COXs. Hasta el momento se han descrito tres isoformas de COXs, las cuales son: COX-1, COX-2 y COX-3. Si bien su estructura es similar, se diferencian en cuanto a sustratos, ubicación intracelular y selectividad de sus inhibidores ⁽¹⁷⁾.

La COX-1 es definida como una enzima constitutiva. Está presente en casi todos los tejidos cumpliendo distintas funciones, como la síntesis de PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica, contracción de musculatura lisa, homeostasis vascular y función renal. Por otro lado, COX-2 es principalmente expresada por células que están comprometidas en el proceso inflamatorio. En los inicios de la individualización de COX-2 se pensó que era una enzima que

sólo se inducía durante el proceso inflamatorio, es decir, que su presencia se debía a un determinado estado mórbido y que en condiciones normales, no estaba presente, motivo por el cual se le acuñó el término de COX-2 inducida. No obstante, esta enzima cumple un rol fisiológico importante expresándose en forma constitutiva en el riñón, cerebro, huesos y endotelio vascular, aunque es indudable que en los cuadros inflamatorios hay una mayor producción de COX-2, como también de COX-1. Por lo tanto, usar un inhibidor específico de la COX-2 durante un período prolongado y sin control debido, puede provocar algún tipo de iatrogenia importante ^(1, 2, 19, 20). Finalmente, la COX-3 es muy similar a COX-1, pero conserva el intrón 1, siendo de esta manera su secuencia aminoacídica más larga. Su función exacta aún no está totalmente definida. Se encuentra principalmente en pulmón, corazón, sistema nervioso central y en algunos tejidos periféricos ^(1, 2, 21).

Debido al potente efecto inhibidor de las COXs, los AINEs son antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios. Paralelamente, de este mecanismo inhibidor de COXs, derivan sus RAM más severas, tanto en riñón como en tubo digestivo, porque no sólo bloquean las tasas anormalmente producidas, sino que las necesarias para su funcionamiento normal ^(1, 2, 22-24). Las PGs están presentes en varios procesos fisiológicos y patológicos como la inflamación, dolor y fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por estos

fármacos, sería responsable de su actividad terapéutica y también de diversas reacciones adversas.

Además de lo señalado anteriormente, presentan otras funciones, entre las cuales se pueden mencionar: rol protector de la mucosa gástrica, incremento del filtrado glomerular por efecto vasodilatador y repercusiones en el sistema cardiovascular por su función vasodilatadora. El Tromboxano A₂ (sustancia que promueve la coagulación) es producida por las COXs plaquetarias y actúa como agregante plaquetario ⁽²⁴⁾.

La mayoría de los AINEs inhiben de manera no selectiva, tanto a la isoforma COX-1, como la COX-2. De este modo, la inhibición de la COX-2, es la principal responsable de las reacciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINEs y por la inhibición simultánea de la COX-1, se agregarían las reacciones adversas. Estos potenciales efectos secundarios, llevaron al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs), pero estudios sobre modelos de dolor agudo demostraron que los inhibidores selectivos de la COX-2 no presentan una mayor eficacia que los no selectivos, además de contribuir a una mayor prevalencia de morbilidad cardiovascular. Esto se da en contraposición con ciertos beneficios tales como la no producción de úlceras gástricas, efectos ligeros sobre agregación plaquetaria y un incremento en la duración de los analgésicos convencionales ^(1, 2, 21, 22).

La cinética compartida por los AINEs, incluye la buena absorción vía oral y el alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, característica importante a la hora de prescribir AINEs junto con otros fármacos tales como anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, metotrexato y fenitoína, ya que éstos pueden ser desplazados desde el sitio de unión de las proteínas plasmáticas. Los AINEs son eliminados por inactivación hepática (sistema citocromo P450) y excreción renal ^(1, 2, 24).

3.1. Principales reacciones adversas de los AINEs

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINEs tienen en común algunos efectos adversos indeseables. El más frecuente es la propensión de éstos a inducir úlceras gástricas o intestinales, siendo este riesgo mayor en individuos que utilizan estos fármacos durante un largo período.

El daño al aparato digestivo que generan dichos fármacos puede surgir de dos mecanismos diferentes: uno de ellos, es que la irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada del ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, y por otro lado, la administración parenteral del fármaco puede ocasionar daño y hemorragia, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las PGs que actúan como citoprotectores de la mucosa estomacal. Otras RAMs de estos fármacos, incluyen perturbaciones de

la función plaquetaria, prolongación de la gestación o trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal. La función plaquetaria se altera porque los AINEs evitan la formación de tromboxano A₂ por parte de las plaquetas, que es un potente agregante; ello explica la tendencia de fármacos de este tipo a prolongar el tiempo de sangría.

En animales de experimentación y en mujeres, se ha demostrado que los AINEs prolongan la gestación, siendo este efecto utilizado para inhibir el trabajo de parto prematuro. Los AINEs poseen poco efecto en la función renal de seres humanos normales, sin embargo, dichos fármacos disminuyen la corriente sanguínea por riñones y la filtración glomerular en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva, con cirrosis hepática, con nefropatías crónicas y en sujetos hipovolémicos, pudiendo, en estas circunstancias, desencadenar una insuficiencia renal aguda. Otros efectos no deseados, se pueden expresar por síntomas que incluyen desde una rinitis, edema angioneurótico, urticaria generalizada y asma bronquial, hasta edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock⁽²⁴⁾.

3.2. Dexketoprofeno

El dexketoprofeno (DKP), farmacológicamente pertenece a la familia de los AINEs propiónicos (derivados del ácido aril-propiónico), usados en terapéutica por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. El DKP es el enantiómero S(+) del ketoprofeno. El DKP inhibe a las COXs no selectivamente, siendo esta inhibición mayor hacia COX-1 que COX-2 ⁽¹⁷⁾.

En relación a la farmacocinética del DKP, se puede señalar que es absorbido a nivel del intestino delgado. A fin de mejorar las propiedades de este fármaco en cuanto a su solubilidad y perfil cinético, se usa la sal de trometamina de DKP (sal hidrosoluble). Estudios demostraron que la preparación como sal de trometamina, tiene un rango de velocidad de absorción más alto que su forma de ácido libre y que el racemato, lo que se traduce en un comienzo más rápido de la acción analgésica, en comparación con otros fármacos, siendo por tanto útil en casos de dolor agudo ⁽²⁵⁾.

En el ser humano, la biodisponibilidad relativa del fármaco oral en dosis de 25 mg, es similar a la del ketoprofeno racémico oral en dosis de 50 mg ⁽²⁶⁾. El DKP es de absorción rápida con un tiempo de concentración máximo en el plasma (t_{max}) entre 0,25 y 0,75 horas, en comparación con el t_{max} del ketoprofeno que es entre 0,5 y 3 horas. Este perfil de absorción disminuye si el fármaco es

ingerido con comidas. El DKP se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, siendo la fracción libre de menos del 0,8%. Es metabolizado en el hígado, utilizando enzimas del citocromo P450 y tiene un alto número de metabolitos, principalmente derivados hidroxilos, los cuales son completamente eliminados en forma muy rápida, por lo que no se acumula cuando se administra en dosis de 25 mg, tres veces por día. La excreción es principalmente renal (aproximadamente 70-80% en 12 horas). Un estudio demostró que luego de la administración de DKP no se encuentran enantiómeros R(-) en la orina, confirmando así la ausencia de bioinversión del enantiómero S(+) ⁽¹¹⁾.

La acción ulcerogénica de las sales de trometamol, especialmente del DKP trometamol es muy baja; por ello el número de lesiones provocadas por este compuesto es 5 veces menor que con racemato ⁽²⁶⁾.

El usar una droga enantioméricamente pura está justificado, debido a que provee ciertos beneficios clínicos por sobre los racematos. Por un lado, uno de los beneficios es que el enantiómero puro requiere la mitad de dosis del racémico para lograr el mismo efecto, con lo que se reduce la carga hepática, renal y la cantidad total de metabolitos formados. Otra ventaja es la probabilidad de impedir los efectos potencialmente tóxicos atribuidos al enantiómero inactivo R(-).

El DKP es usado ampliamente para tratar el dolor leve a moderado en situaciones de odontalgias, alivio de dolor postoperatorio en cirugía bucal, afecciones músculo-esqueléticas dolorosas, etc. siendo su mayor ventaja la rapidez en alcanzar su acción analgésica y su importante acción antiinflamatoria.

3.3. Metamizol

El metamizol es un AINE, derivado pirazolónico, conocido también como dipirona. Posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas ⁽²⁴⁾.

El metamizol actúa sobre el dolor y la fiebre, reduciendo la síntesis de PGs proinflamatorias al inhibir la actividad de la PG sintetasa. A diferencia de otros analgésicos no opiáceos que actúan sobre la síntesis de la prostaciclina, el metamizol no produce efectos gastrolesivos significativos.

El metamizol es una prodroga que a temperatura ambiente y en atmósfera con oxígeno, es espontáneamente y no enzimáticamente convertida en 4-metilaminoantipirina, luego de ser administrada por vía oral. Subsecuentemente el sitio N-metil de la cadena 4-metilaminoantipirina es oxidado para producir 4-formilaminoantipirina, la cual, además, es convertida en 4-aminoantipirina. Por

ello, es aceptado que el metamizol en solución acuosa y en un ambiente con oxígeno, consta de un grupo de derivados pirazolánicos, de los cuales 4-metilaminoantipirina es farmacológicamente el más importante. De los metabolitos ninguno se liga fuertemente a proteínas plasmáticas, siendo excretados fundamentalmente por el riñón ^(24, 27).

La acción analgésica de este fármaco alcanza su máxima potencia 40 a 60 minutos después de su ingestión. Es efectivo por 6 a 8 horas, lo cual se incrementa al aumentar la dosis, prolongándose así el efecto analgésico. El metamizol ha demostrado ser clínicamente efectivo en el alivio del dolor en cólicos renales, cáncer, cirugía abdominal y extracción dental, y es comparable en su eficacia, e incluso superior a otros AINEs y opiodes suaves ⁽²⁸⁾.

Se ha reportado que el metamizol puede ejercer su efecto sobre el dolor inflamatorio a través de la inhibición de la síntesis de PGs en el sistema nervioso central y periférico. Esto, por la acción de sus metabolitos 4-metilaminoantipirina y la 4-aminoantipirina, aunque el mecanismo exacto de acción permanece poco claro, ya que si bien algunos autores sostienen que actúa principalmente sobre COX-2, otros precisan que actuaría sobre COX- 1 y COX-3 ^(29,30).

Los metabolitos biológicamente activos de metamizol, pasan la barrera hematoencefálica y alcanzan una concentración de alrededor del 50 % de la concentración plasmática. Con respecto a sus RAM, se ha visto que el riesgo de sangrado gastrointestinal, es comparable al del paracetamol y claramente menor al de otros AINEs como la aspirina ⁽³¹⁾.

Se ha sugerido que el metamizol induce discrasias sanguíneas, tales como agranulocitosis. En los inicios de 1970 la incidencia de tales discrasias sanguíneas debidas al metamizol fueron consideradas mayor al 0,1%. Sin embargo, ningún estudio epidemiológico de este problema había estado disponible hasta la publicación en 1986 del estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplástica. Los resultados obtenidos indicaron que el exceso de riesgo de agranulocitosis fue menos de 1,1 por millón de usuarios y que el riesgo de anemia aplástica fue virtualmente inexistente. Un reciente examen de los estudios basados en la población sobre la seguridad del metamizol y el ácido acetilsalicílico, mostró una menor incidencia de reacciones adversas para el metamizol ⁽³²⁾.

El metamizol puede aumentar el riesgo de reacciones anafilácticas que pueden aparecer en cualquier momento desde iniciado el tratamiento y no se demuestra relación con dosis diaria administrada. El riesgo de shock anafiláctico está mayormente relacionado con formas parenterales. En pacientes con fiebre alta

y/o tras una inyección rápida, puede haber una disminución de la tensión, sin signos de hipersensibilidad, que es dependiente de la dosis. Se han descrito ocasionalmente problemas renales como inflamación, disminución de la cantidad de orina y aumento de la excreción de proteínas urinarias, principalmente en pacientes con depleción de volumen, con historia previa de insuficiencia renal o en casos de sobredosis ^(31, 32).

4. Interacción de fármacos

En la historia de la medicina, la combinación de fármacos ha sido utilizada para combatir signos y síntomas patológicos a fin de mejorar la calidad de vida del individuo afectado. El uso simultáneo de fármacos, con distintos mecanismos de acción, puede convertirse en una herramienta eficaz para tratar la enfermedad. La coadministración de dos fármacos, puede generar las siguientes alternativas de interacción:

- **Aditivo.** El efecto obtenido corresponde a la suma de los efectos que produce cada uno de los fármacos por separado.

- **Subaditivo o antagónico.** El efecto que se obtiene corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.

- ***Sinérgico o supraditivo.*** El efecto obtenido es significativamente mayor que la suma de los fármacos por separado, siendo esta interacción la más esperada. De los efectos favorables resultantes del sinergismo de los fármacos se puede incluir: el aumento de la eficacia del efecto terapéutico, la disminución de la dosis (aumentando o manteniendo la misma eficacia para evitar la toxicidad) y reducción al mínimo o frenación del desarrollo de la fármaco resistencia, entre otros. Por estas ventajas terapéuticas, múltiples combinaciones de fármacos se han usado ampliamente, siendo ésta una manera de combatir enfermedades complejas, como cáncer y SIDA ⁽³³⁾.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal (i.p.) de dexketoprofeno o de metamizol, produce actividad antinociceptiva y la combinación de ambos, induce antinocicepción de naturaleza sinérgica, en el ensayo algésiométrico de la formalina orofacial.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la actividad antinociceptiva de dextoprofeno, de metamizol y de su combinación en el ensayo algésiométrico de la formalina orofacial en ratones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de dexketoprofeno y de metamizol en el test algésiométrico de la formalina orofacial.
- Comparar la potencia analgésica entre dexketoprofeno y metamizol, midiendo la inhibición de la fase algésica y de la fase algésica-inflamatoria en el test de la formalina orofacial.

- Estudiar la interacción de la combinación de dexketoprofeno y metamizol, para tipificar 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 (Foto 1). Los animales fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo con el protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. 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, por personal experimentado.

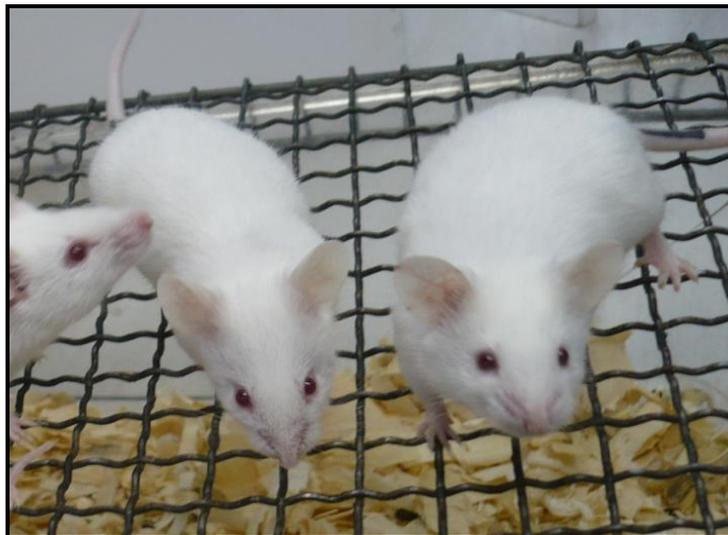


Foto 1. Ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1.

1. Test de la Formalina

La evaluación de la actividad antinociceptiva y antiinflamatoria, se efectuó utilizando el test algésimétrico orofacial de la formalina ⁽³⁴⁾. Este test presenta una respuesta bifásica frente a la inyección de formalina subcutánea (sc), calificada como una noxa porque produce una injuria en el tejido, activa las fibras A δ y C, así como los nociceptores trigeminales. Este proceso desencadena una primera fase de respuesta rápida e instantánea, que es la fase algésica, seguida de un período de quietud, para terminar en un período prolongado tónico que representa la fase algésica-inflamatoria, de activación

tardía y que corresponde a la inflamación crónica, medible por el intenso prurito de la zona inflamada por la formalina ⁽³⁴⁾.

Para ello se inyectó subcutáneamente 20 μ L de una solución de formalina al 5% en el labio superior del animal (Foto 2). En los ratones, la administración de formalina en el labio superior induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso lavado de cara en el área perinasal.

Los ratones se colocaron en un cilindro diseñado especialmente para su 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 durante el cual el animal se frotó la zona inyectada, ya sea con sus patas anteriores o con su pata posterior ipsilateral (Foto 3). 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. Los AINEs, dexketoprofeno o metamizol, como su mezcla, fueron administrados 30 minutos antes de la formalina, tiempo que fue determinado como de máximo efecto en experimentos previos.

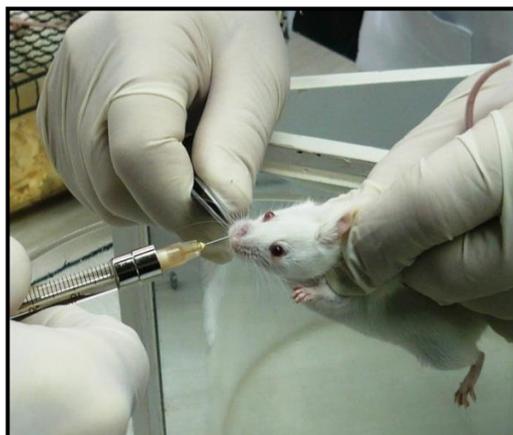


Foto 2. Inyección de 20 μ L de solución de formalina al 5%.



Foto 3. Frotamiento de zona perinasal

2. Evaluación de la analgesia

Para la evaluación de la actividad antinociceptiva, se construyeron curvas dosis-respuestas del AINE administrado por vía i.p. con un mínimo de 6 animales (que conforman el grupo), por cada una de las dosis, de al menos 4 dosis logarítmicas diferentes y crecientes por cada fármaco empleado. Uno o dos animales controles fueron inyectados con solución salina al 0,9% con cada grupo experimental. Cada animal sólo recibió una dosis ya sea de fármaco o suero y fue eliminado (Foto 4).



Foto 4. Administración de los fármacos vía intraperitoneal.

La evaluación de la interacción de la combinación de dexketoprofeno con metamizol, se realizó usando el método de análisis isoblográfico desarrollado en este laboratorio de estudio de dolor ⁽³⁵⁾. Para ello se calculó la dosis que produce un 50% de efecto máximo (DE_{50}), mediante el análisis de regresión lineal de las curvas dosis-respuesta individuales de cada fármaco. La interacción entre dexketoprofeno y metamizol se efectuó coadministrando, por vía i.p. en proporción 1:1 de sus DE_{50} individuales en proporciones de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE_{50} y a partir de la curva dosis-respuesta generada se calculó la DE_{50} experimental con sus intervalos de confianza de 95%, utilizando el análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos de la curva dosis-respuesta. Esta dosis (DE_{50} experimental) se comparó estadísticamente con la

dosis que se calcula teóricamente por la simple adición de efectos (DE_{50} teórica) que se obtiene a partir de la siguiente fórmula ⁽³⁶⁾.

$$DE_{50} \text{ ADITIVIDAD TEÓRICA} = DE_{50} \text{ DROGA1} / (P1 + RXP2)$$

Donde:

R= Relación de potencia entre DEXKETOPROFENO y METAMIZOL administradas por sí solas.

P1= Proporción de DEXKETOPROFENO en la mezcla.

P2= Proporción de METAMIZOL en la mezcla.

El punto experimental resultante, se grafica en coordenadas cartesianas, una línea (línea de aditividad simple) que conecta la DE_{50} de dexketoprofeno en la abscisa con la DE_{50} de metamizol en la ordenada. Según la región del gráfico donde se ubica el punto experimental es el tipo de interacción. En caso de que la interacción sea sinérgica, el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En caso contrario, si resulta una interacción antagónica, el punto se ubicará en 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.

Los fármacos se administrarán i.p. en un volumen constante, de 10 ml/kg y el ensayo de la formalina se realizará al momento de obtenerse el efecto máximo de cada droga, que será determinado previamente. El análisis estadístico de los parámetros relativos a este estudio se calcularán con un programa computacional del laboratorio y la significación estadística será considerada a un nivel de 5% por análisis de varianza (ANOVA) seguido por el test de Student-Newman-Keuls, para determinar las diferencias entre los grupos y pruebas t de Student, como ha sido establecido previamente ⁽³⁵⁾.

RESULTADOS

1. Grupo control

La administración de 10 mg/Kg de 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 $134,16 \pm 5,16$ segundos para la Fase I (n=12) y de $168,66 \pm 6,11$ segundos para la Fase II (n=12).

2. Grupo tratado con Metamizol

La administración i.p. de metamizol, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase algésica aguda (fase I), como en la fase inflamatoria (fase II), observándose en los gráficos 1 y 2. La DE_{50} resultó ser de $36,57 \pm 6,596$ mg/kg para el intervalo 0 – 5 minutos, mientras que para el intervalo 20-30 minutos fue de $18,257 \pm 3,12$ mg/kg.

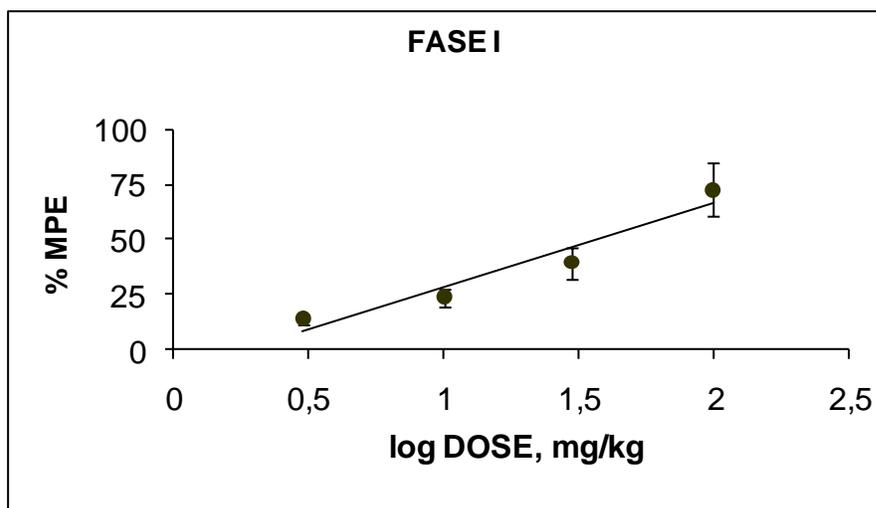


Gráfico 1. Curva dosis respuesta de metamizol para el periodo 0 – 5 minutos, (Fase I), administrado i.p. en el test de la formalina orofacial (MPE: máximo efecto posible).

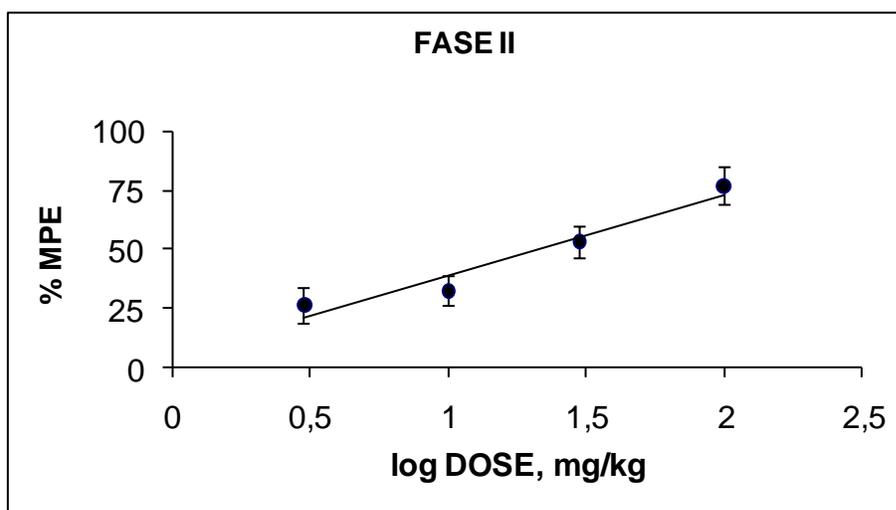


Gráfico 2. Curva dosis respuesta de metamizol i.p. para el periodo 20 – 30 minutos, (Fase II), en el test orofacial (MPE: máximo efecto posible).

3. 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} resultó ser de $16,0 \pm 2,6$ mg/kg para el intervalo 0 – 5 minutos, mientras que para el intervalo 20-30 minutos fue de $50,2 \pm 8,1$ mg/kg.

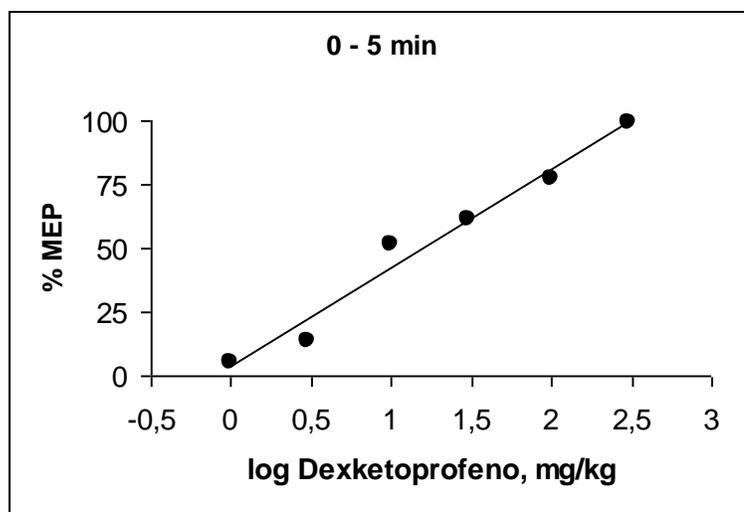


Gráfico 3. Curva dosis respuesta de dexketoprofeno, i.p., en el test de la formalina. Primera fase (MPE: máximo efecto posible).

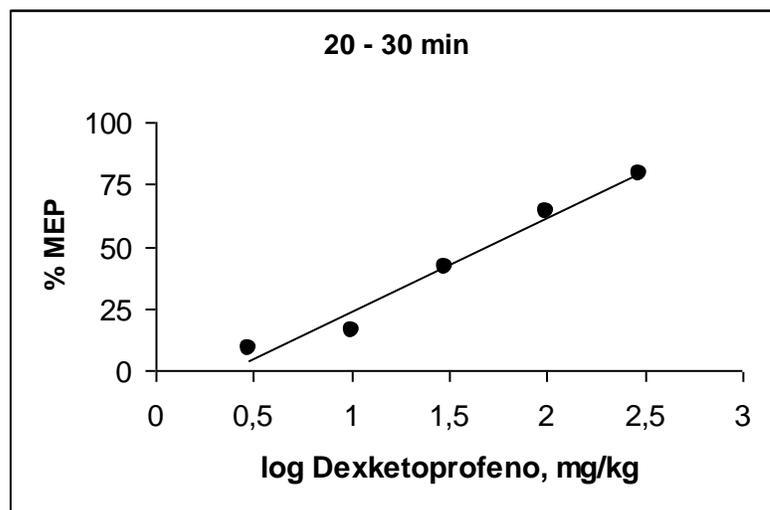


Gráfico 4. Curva dosis respuesta de dexketoprofeno, administrado i.p. en el test de la formalina orofacial. Segunda fase (MPE: máximo efecto posible).

4. Análisis de paralelismo de la interacción entre metamizol y dexketoprofeno

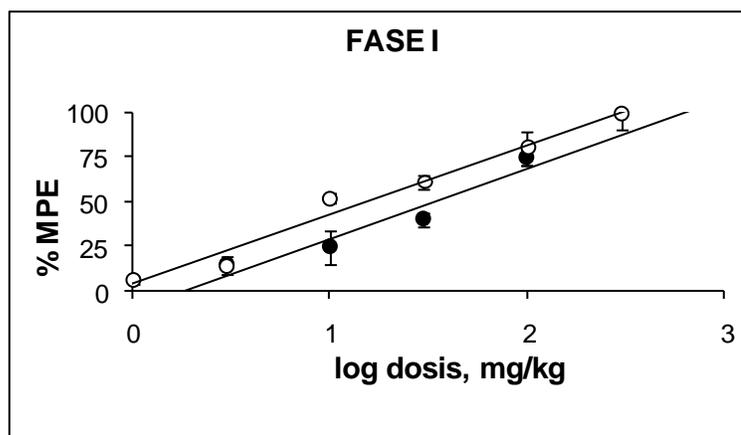


Gráfico 5. Curva dosis-respuesta de metamizol (●) y de dexketoprofeno (○) en la fase I del test de la formalina orofacial. Las curvas son estadísticamente paralelas.

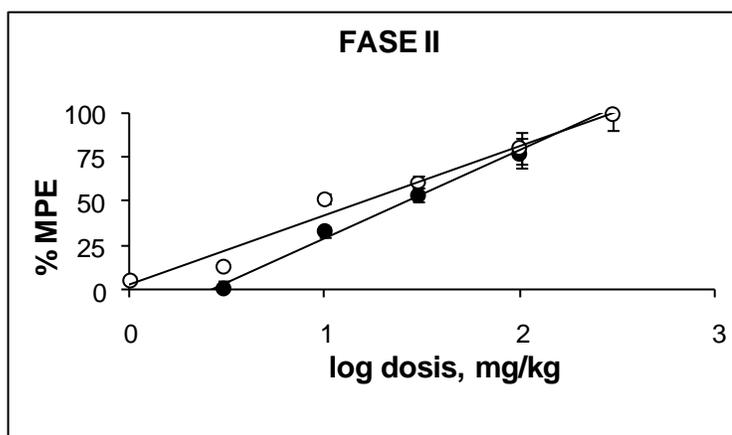


Gráfico 6. Curva dosis-respuesta de metamizol (●) y de dexketoprofeno (○) en la fase II del test de la formalina orofacial. Las curvas no son estadísticamente paralelas.

5. Análisis isobolográfico de la interacción entre metamizol y dexketoprofeno

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 metamizol y dexketoprofeno para cada intervalo (0 – 5 min. y 20 – 30 min.), fue evaluada mediante el análisis isobolográfico, y dio como resultado que la interacción antinociceptiva es de tipo supraaditiva o sinérgica, al ubicarse el punto experimental bajo la línea de aditividad y obtenerse un índice de interacción de 0,215 para el intervalo 0 – 5 minutos y de 0,251 para el intervalo 20-30 minutos, que corresponde a un índice de interacción sinérgica, ya que ambos son menor a 1. Estos resultados se observan en los gráficos 7 y 8.

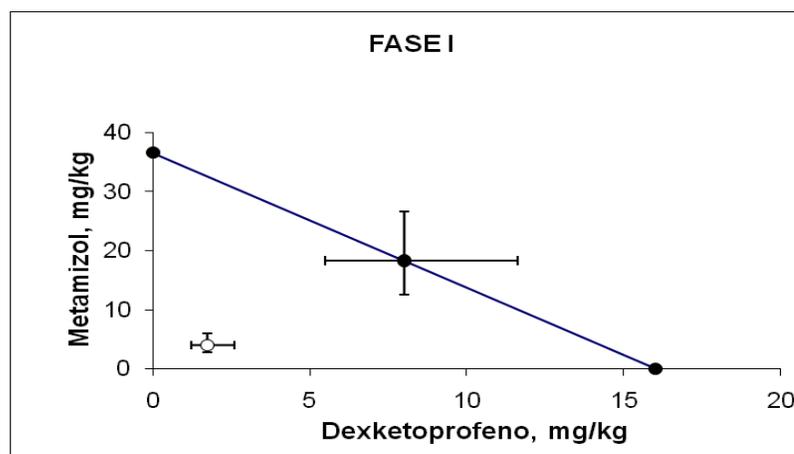


Gráfico 7. Isoblograma de la interacción entre metamizol y dexketoprofeno, en el test de la formalina, en el intervalo 0 – 5 minutos. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

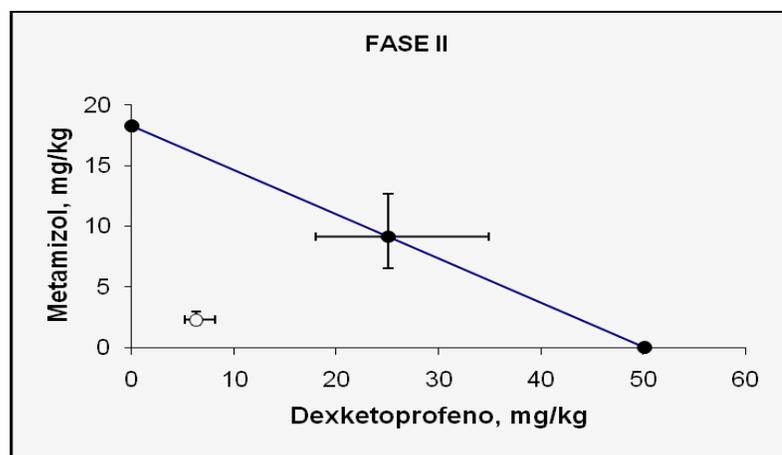


Gráfico 8. Isoblograma de la interacción entre metamizol y dexketoprofeno en el intervalo 20 – 30 minutos. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

DISCUSIÓN

La región orofacial representa una de las zonas más comunes de generación de dolor, tanto agudo (aquellos provocados por estados patológicos de la dentadura y estructuras relacionadas), como crónico (migraña, neuralgias, etc.). El ensayo de la formalina es considerado uno de los más relacionados con el dolor clínico ⁽³⁴⁾.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, demuestran actividad antinociceptiva dosis dependiente de metamizol y dexketoprofeno en ambas fases (I y II), la cual está relacionada con la capacidad inhibitoria de las COXs de estos AINEs ⁽¹⁷⁾. La mayor potencia analgésica relativa de metamizol, alrededor de dos veces mayor en la fase II (algésica- inflamatoria) que en la fase I (algésica), está comprobando los hallazgos anteriores que adscriben al metamizol un efecto sobre la COX-2 ⁽²⁹⁾. Sin embargo, aumentando la controversia sobre el mecanismo de acción del metamizol, otros autores sostienen que el efecto de este AINE, sería por activar tanto la COX-1 como la COX-3 ⁽³⁰⁾.

Por otra parte, la mayor potencia de dexketoprofeno en la fase I que en la fase II, alrededor de tres veces, concuerda con la diferencia de selectividad de este

fármaco sobre las COXs, siendo ésta mayor hacia la COX-1⁽¹¹⁾, la cual presenta un marcado protagonismo en la fase algésica ⁽¹⁷⁾.

La comparación entre la potencia analgésica de ambos fármacos en la fase I, demuestra que el dexketoprofeno resultó ser casi dos veces más potente que el metamizol, situación que se invierte al comparar la potencia antinociceptiva en la fase II, donde el metamizol resultó ser tres veces más potente. Esta diferencia de potencia, en la fase I, puede deberse a razones de tipo farmacocinéticas, ya que la administración de dexketoprofeno como sal de trometamina, aumenta su solubilidad e inicio de la acción analgésica, a lo que se suma su mayor selectividad por la COX-1. Por otra parte, la mayor potencia de metamizol en la fase II, podría explicarse por otros posibles mecanismos de acción de éste, como los comunicados sobre los sistemas opioides y serotoninérgicos, así como también por la relación con la vía del óxido nítrico ⁽³⁷⁾.

En el análisis estadístico de paralelismo de las curvas dosis-respuesta se observa que éstas son paralelas en la fase I, lo que permite deducir que ambos fármacos actuarían sobre similares sitios en receptores de igual naturaleza en la fase algésica (COX-1). Sin embargo en la fase II, las curvas dosis-respuesta no son paralelas, con lo que se sugiere que en la actividad analgésica - inflamatoria del metamizol y dexketoprofeno, participarían otros mecanismos complementarios, producidos por activación de diferentes vías ⁽³⁷⁾.

Al analizar los isobogramas se observa que la coadministración de metamizol y dexketoprofeno produce un efecto sinérgico en ambas fases, lo cual significa que la acción de ambos fármacos en conjunto es mayor a la suma de los dos fármacos administrados por separado. La explicación para estos efectos sinérgicos 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 ⁽³³⁾. Se ha postulado también que el uso de múltiples drogas con diferentes mecanismos de acción puede ser la base de las sinergias ⁽³³⁾. En el presente trabajo la sinergia entre dexketoprofeno y metamizol, podría estar en relación a la diferente capacidad inhibitoria de COX-1, y COX-1, COX-2 y COX-3, respectivamente.

Sin embargo, el mecanismo íntimo de los efectos sinérgicos es actualmente desconocido, aunque sus proyecciones terapéuticas conllevan a disminuir las dosis de cada fármaco, reduciendo así los efectos adversos.

CONCLUSIÓN

Metamizol como dexketoprofeno son capaces de producir antinocicepción dosis dependiente, tanto en la fase I como en la II, en la prueba algesiométrica de la formalina orofacial en ratones.

Dexketoprofeno es de mayor potencia en la fase I del ensayo mencionado, en cambio metamizol lo es en la fase II.

La antinocicepción inducida por la coadministración de estos AINEs mostró sinergia en ambas fases.

La eficacia demostrada al combinar metamizol y dexketoprofeno, permite inferir que esta combinación tiene un potencial efecto beneficioso en el tratamiento farmacológico del dolor.

SUGERENCIAS

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede sugerir:

- Estudiar la interacción dexketoprofeno con metamizol, en otros ensayos algesiométricos, tanto de dolor agudo como crónico, como son: test de las contorsiones, movimiento de la cola, formalina en la pata, plancha caliente, ligadura del nervio ciático, etc.

- Estudiar la interacción farmacológica de dexketoprofeno y metamizol en una razón distinta a 1:1.

- Evaluar la antinocicepción y la interacción de dexketoprofeno y metamizol mediante otras vías de administración.

RESUMEN

Diversos fármacos producen analgesia, siendo los más usados los AINEs, cuyas moléculas poseen diferentes estructuras químicas, pero tienen un similar mecanismo de acción. Se han desarrollado combinaciones de fármacos a fin de aumentar los efectos analgésicos y disminuir las reacciones adversas. En el presente trabajo se investigaron la actividad antinociceptiva y la interacción de dexketoprofeno y metamizol, mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial. Se utilizaron ratones a los cuales se les inyectó en el labio superior, 20 μ L de solución de formalina al 5%, midiéndose el tiempo de frotamiento o de la zona perinasal durante los 5 min. inmediatos (algesia aguda, Fase I), y desde los 20-30 min. post-inyección (algesia inflamatoria, Fase II). El pretratamiento con dexketoprofeno, metamizol o su combinación, demostró tener efecto analgésico dosis-dependiente en ambas fases. En la Fase II, metamizol demostró ser más potente que dexketoprofeno, sin embargo, en la Fase I dexketoprofeno presentó mayor potencia. El análisis isoblográfico demostró que la coadministración de ambos AINEs en proporción 1:1 de sus DE_{50} , presenta una interacción de tipo sinérgica. Este resultado confirma la posible utilidad de la asociación de ambos fármacos en el tratamiento del dolor.

REFERENCIAS

1. Bonica, J.J. "Anatomic and physiology basics of nociception and pain". The management of pain. 2^a ed., Pennsylvania, Lea & Febiger.1990; 28-94.
2. Bonica, J.J. "Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain". Arch. Surg; 112:750-61. 1977.
3. Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W. "Animal models of nociception". Pharmacol Rev; 53:597–652. 2001.
4. Aguggia, M. "Neurophysiology of pain". Neurol Sci; 24: 557-560. 2003.
5. Fürst, S. "Transmitters involved in antinocicepcion in the spinal cord". Brain Res Bull; 48: 129-141. 1999.
6. Guirimand, F. "Recent data on the physiology of pain". Nephrologie; 7:401-407. 2003.
7. Almeida, F., Roizenblatt, S.,Tufik, S. "Afferent pain pathways: A neuroanatomical review". Brain Res; 1000:40-56. 2004.
8. Lemke, K.A. "Understanding the pathophysiology of perioperative pain". Can Vet; 45: 405-413. 2004.

9. Besson, J.M., Chaouch, A.” Peripheral and spinal mechanisms of nociception”. *Physiol Rev*; 67: 67-186. 1987.
10. Sessle, B.J. “Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates”. *J. Oral Rehabil*; 33(4): 243–261. 2006.
11. Barbanoj, M.J., Gich, I., Artigas, R. “Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses”. *J Clin Pharmacol*; 38 (12 Suppl.): 33-40. 1998.
12. Dray, A. “Inflammatory Mediators of Pain”. *British Journal of Anaesthesia*; 75:125-131. 1995.
13. 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.
14. Kelly, J.D., Ahmad, M., Brull J.S. “Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities”. *Can J Anesth*; 48 (10): 1000–1010. 2001.
15. Raja, S.N., Campbell, J.N., Meyer, R.A. “Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin”. *Brain*; 107: 1179 - 1188. 1984.

16. With, D.M., Helme, R.D. "Release of substance P from peripheral terminal nerve terminals following electrical stimulation of the sciatic nerve". *Brain Res*; 336: 27-31. 1985.
17. Warner, T.D., Mitchell, J.A. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". *Faseb J.*; 18: 790-804. 2004.
18. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M."Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology" .*Annu Rev Biochem*; 69:145–82. 2000.
19. Hilário, M.O.E., Terreri, M.T., Len, C.A. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors". *J. Pediatr*; 82 (5): 206-212. 2006.
20. Ulrich, H.Z. "Prostanoids in nociception and pain". *Biochemical Pharm*; 73: 165-174. 2007.
21. Huber, M.A., Terezhalmay, G.T. "The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain". *J. Am Dent Assoc.*; 137: 480-7. 2006.
22. Klasser, G.D., Epstein, J. "Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs: Confusion, controversy and dental implications". *J.Can Dent Assoc*; 71(8):575-80. 2005.

23. Poveda-Roda, R., Bagan, J.V, Jiménez-Soriano, et al. "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice". A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 12:E10-18. 2007.
24. Florez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. 2003. "Farmacología Humana". 4ª Edición, Barcelona, España; pág. 355-361. Cap. 20. pág. 375-385. Cap. 22.
25. Burke, D., Bannister J. "Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management". *Acute Pain*; 5: 57- 62. 2003.
26. 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.
27. Levy, M., Zilber-Katz, E., Rosenkranz, B. "Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites". *Clin. Pharmacokinet*; 28:216-234. 1995.
28. Martínez-Martín , P., Raffaelli, E., Tifus, F. "Efficacy and safety of metamizol vs. Acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study". *Cephalalgia*; 21: 604-610. 2001.

29. Chandrasekharan , N.V., Hu Dai ,K., Lamar Turepu, Roos. "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression". Proc Natl Acad Sci USA; 99: 13926–13931. 2002.
30. Tegeder, I., Geisslinger, G. "Cardiovascular risk with cyclooxygenaseinhibitors: general problem with substance specific differences". Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 12: 1269–1277. (2006).
31. Laporte, J.R., Carne, X., Moreno, V., Juan, J. "Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs". Lancet; 337:85-89. 1991.
32. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. "Risks of agranulocytosis and aplastic anemia". JAMA; 256:1749-57. 1986.
33. Chou, T.C. "Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies". Pharmacol Rev; 58: 621-681. 2006.

34. Raboisson, P., Dallel, R. "The orofacial formalin test". *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 28: 219-226. 2004.
35. Miranda, H.F., Sierralta, F., Pinardi, G. "An isobolographic análisis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception". *Anesth. Anal*; 93: 430-435. 2001.
36. Tallarida, R.J., Murray, R.B. "Manual of pharmacologic calculations with computer programs ". Second edition, Springer-Verlag, New York, 1997.
37. Hernández, N., Vanegas, H. "Antinociception induced by PAG-microinjected metamizol in rats: involvement of spinal endogenous opioids". *Brain Res.*; 896: 175-178. 2001.