

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**SINERGISMO ENTRE DEXKETOPROFENO Y NAPROXENO EN DOLOR  
VISCERAL AGUDO EXPERIMENTAL**

**Sandra Anguita Toledo**

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

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

**TUTOR ASOCIADO  
Dr. Gianni Pinardi T.**

**Santiago – Chile  
2007**

## INDICE

Introducción	3
Marco Teórico	6
Hipótesis	28
Objetivos	28
Material y Método	29
Resultados	34
Discusión	42
Conclusiones	45
Sugerencias	46
Resumen	47
Bibliografía	48

## INTRODUCCIÓN

Es indudable que uno de los conflictos de mayor relevancia en odontología es el control del dolor, sea éste el motivo de consulta del paciente o resultante de alguna intervención profesional.

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño.” Aunque es esencialmente una sensación, el dolor tiene un fuerte componente cognitivo y emocional. Esta determinado por la interacción entre factores sensoneuronales y factores no nociceptivos que comprenden procesos orgánicos y psicológicos. La percepción del dolor involucra transmisión, modulación e integración de mensajes nociceptivos en distintos niveles del sistema nervioso. Estos mensajes son conducidos desde la periferia hacia la médula espinal para luego ascender a centros cerebrales superiores y finalmente llegar a la corteza cerebral en donde se produce la percepción consciente (1).

El uso de modelos animales para el estudio del dolor ha aumentado considerablemente desde el siglo XIX y han contribuido al entendimiento de los mecanismos del dolor y a la evaluación de potenciales intervenciones terapéuticas para tratamientos clínicos (2). La definición de dolor de IASP ha sido reinterpretada para poder ser aplicada a los animales como “una

experiencia sensorial adversa 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” (3). En contraste con la naturaleza polimórfica del dolor en humanos, el dolor en animales puede ser estimado solo a través del examen de sus reacciones frente a estímulos nocivos químicos, térmicos y mecánicos (2,3).

En el manejo del dolor los fármacos más utilizados en odontología corresponden a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos constituyen un grupo heterogéneo de drogas con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Aunque presentan claras diferencias de origen y de estructura, los AINEs poseen un mecanismo de acción común, así mismo presentan variadas reacciones adversas (4). Con el afán de disminuir este inconveniente y permitir un mejor manejo terapéutico se utiliza la combinación analgésica, estrategia farmacológica que consiste en la administración simultánea de dos o más fármacos con distinto mecanismo o sitio de acción. De los resultados de dicha combinación se pueden obtener varias interacciones, siendo la más esperada la supraaditividad o sinergismo, a través de la cual es posible una disminución de las dosis individuales de cada fármaco, un aumento del efecto analgésico, junto con una disminución de los efectos adversos, mejorando de esta forma el tratamiento para los pacientes (5, 6, 7).

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

## MARCO TEÓRICO

El hombre se relaciona con su medio ambiente externo e interno a través de sistemas sensoriales, dentro de éstos el Sistema Nociceptivo adquiere gran importancia al ser un sistema de alarma que advierte frente a la presencia de un estímulo nocivo con el fin de mantener la integridad del organismo (1).

El entendimiento de los mecanismos de señalización y de la fisiopatología del dolor involucra una diversidad de agentes y procesos, cuyo conocimiento facilita la comprensión del enfoque terapéutico como tratamiento (8). Semiológicamente el dolor puede ser clasificado en relación a distintos parámetros. Respecto a su duración, el dolor se clasifica como agudo y crónico. El dolor agudo es aquel que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen, considerándose como tiempo máximo 3 meses. Por otro lado, el dolor crónico es aquel 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. Este dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero es acompañado por gran compromiso psicológico. De acuerdo a las características temporales el dolor puede ser continuo, permanece estable en una cierta intensidad durante el lapso que dura, o bien puede ser recurrente, experimentando momentos de alivio o de dolor más intenso sobre una basal dolorosa. En cuanto a las características somatosensoriales, el dolor se puede describir como

epicrítico y protopático. El dolor epicrítico es superficial, de localización precisa y delimitada por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante, por naturaleza no es referido. El dolor protopático, en cambio, es difuso, mal localizado por el paciente y referido en varios cuadros clínicos. En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, genética, infecciosa, inflamatoria, mecánica, psicógena (9).

### **Fisiopatología del Dolor**

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

A nivel periférico estímulos intensos con potencial de causar daño tisular producen la liberación de una diversidad de mediadores químicos, los cuales estimulan los terminales periféricos de fibras sensitivas aferentes primarias (nociceptores), generando señales nociceptivas (8,10). Frente a daño tisular las células comprometidas liberan contenidos intracelulares como ATP, iones K<sup>+</sup>, el PH disminuye y células inflamatorias reclutadas al sitio del daño liberan citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento (1). Estas

sustancias pueden: activar directamente los terminales nociceptivos, por ejemplo: H<sup>+</sup>, ATP, glutamato, histamina, bradiquinina; otros pueden sensibilizar las terminaciones nerviosas a la acción de otros estímulos, por ejemplo prostaglandinas, bradiquinina, factor de crecimiento nervioso (NGF), citoquinas; o ejercer efectos regulatorios en las neuronas sensitivas, células inflamatorias adyacentes y nervios simpáticos, por ejemplo bradiquinina, NGF.(8). Los agentes sensibilizantes reducen el umbral de activación de los terminales nociceptivos e incrementan las respuestas del terminal por unión a receptores específicos en su membrana (1).

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

-Fibras A $\delta$ : son de diámetro pequeño y mielinizadas, poseen la conducción más rápida (4 a 30 m/s). Conducen dolor rápido, agudo, bien localizado. Hay 2 clases principales de receptores A $\delta$ , ambos responden a estímulos mecánicos intensos, se pueden distinguir en su respuesta diferencial a calor intenso, la mayoría posee un umbral a 45° y otros a 52° C (11).

-Fibras C: corresponden a la mayoría de los nociceptores, de diámetro pequeño y mediano, son amielínicas y de conducción lenta (0.5 a 2 m/s). Transmiten dolor tardío, difuso. Son polimodales, respondiendo a



estímulos nocivos mecánicos y térmicos (frío bajo 0° y calor sobre 45° C), la mayoría también responde a estímulos químicos (11).

Las señales nociceptivas son transmitidas por estas fibras desde la periferia al asta dorsal (sustancia gris) de la médula espinal en donde los terminales centrales de las neuronas hacen conexiones sinápticas. Aquí se produce una modulación espinal en donde hay un control de la aferencia sensitiva, ya sea por mecanismos locales, interneuronas, como también por proyecciones neuronales desde estructuras supraespinales, vías neuronales descendentes. Ambos mecanismos pueden actuar en forma inhibitoria como facilitadora. Luego subgrupos de neuronas transmiten las señales nociceptivas a centros cerebrales superiores, incluyendo formación reticular, tálamo y finalmente corteza cerebral (8,10). Las vías ascendentes se organizan en tres haces de ubicación contralateral, el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el espinoreticulotalámico.

Dentro de la modulación espinal, las vías inhibitorias descendentes noradrenérgica y serotoninérgica, son las principales moduladoras, tienen entre otras, la función de inhibir la liberación de sustancia P en la sustancia gelatinosa del asta dorsal. Esto se logra directamente por interneuronas e indirectamente por la liberación de opioides endógenos. Se habla de una inhibición descendente como un sistema endógeno para el control del dolor.

Las vías facilitadoras descendentes aumentan la transmisión del dolor en la medula espinal. La transmisión sináptica entre nociceptores y neuronas del asta dorsal es mediado por neurotransmisores químicos liberados desde terminales nerviosos sensitivos centrales. Algunos de estos son ácido gamma-aminobutírico (GABA), adenosina, glicina, glutamato.

Los nociceptores pueden ser modulados, cambiar sus propiedades funcionales, su excitabilidad intrínseca y no solo transmitir dolor agudo, esto depende de la naturaleza y de los niveles de diferentes proteínas expresadas por ellos (1). De esta forma pueden contribuir a condiciones de dolor persistente y patológico por medio de sensibilización central, en donde hay un incremento en la respuesta de las neuronas que transmiten dolor, o por sensibilización periférica, al bajar el umbral de activación de los nociceptores. Como consecuencia de la sensibilización central se puede producir alodinia, el dolor es producido por estímulos inocuos; hiperalgesia, respuesta exagerada a estímulos nocivos; e hiperalgesia secundaria, dolor por extensión de la sensibilidad a áreas no injuriadas, procesos relacionados principalmente con la liberación glutamato (1,11). La sensibilización periférica se produce cuando los terminales nociceptivos se exponen a productos del daño tisular e inflamación conocido como “sopa inflamatoria”, como protones, lípidos, serotonina, bradiquinina, nucleótidos y NGF, los cuales interactúan con receptores o canales iónicos del terminal nervioso (alterando la excitabilidad neuronal). Los nociceptores pueden liberar

péptidos y neurotransmisores, como sustancia P y ATP, desde sus terminales facilitando la producción de la sopa inflamatoria al promover la liberación de estos factores desde células vecinas y vasculares, fenómeno conocido como inflamación neurogénica (11).

### **Farmacología del Dolor**

Las terapias analgésicas para el tratamiento del dolor incluyen una gran variedad de fármacos. Estos se pueden clasificar en tres grandes grupos de fármacos analgésicos (8):

#### **1) Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

Los AINEs son utilizados en forma amplia en el tratamiento del dolor, ya sea agudo o crónico y en desórdenes inflamatorios. Su actividad analgésica se basa principalmente en el bloqueo molecular de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), con lo cual se inhibe la biosíntesis de prostaglandinas. Sin embargo, independientemente de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso.

#### **2) Opiodes**

Los opioides producen analgesia por activación de receptores opioides expresados en neuronas de sitios supraespinales, espinales y tejidos periféricos. Hay tres grandes familias de estos receptores MOR:  $\mu$ , KOR:  $\kappa$  y DOR:  $\delta$ . En general los receptores inhiben la actividad neural y su eficacia analgésica se atribuye a que se expresan en la mayoría de las

áreas donde se procesa el dolor en el sistema nervioso central (SNC). La administración sistémica de opioides produce analgesia por activación de los receptores MOR, éstos impiden la transmisión de la nocicepción por activación supraespinal de vías inhibitorias descendentes (6, 12). La gran efectividad de estos fármacos para inhibir cuadros dolorosos ha sido restringida por la alta incidencia de efectos adversos. Bajo tratamiento por largos periodos de tiempo se produce tolerancia y dependencia física (13).

### **3)Fármacos coadyuvantes**

El uso de estos fármacos para mejorar el manejo del dolor se produce a través de diferentes mecanismos de acción que incluyen un efecto analgésico. Dentro de estos fármacos se pueden mencionar antidepresivos, anestésicos locales, agonistas  $\alpha_2$ , anticonvulsionantes, antagonista de receptores NMDA, benzodiacepinas, entre otros (8,13).

### **Analgésicos Anti-inflamatorios No esteroideos AINES**

Los antiinflamatorios no esteroideos comprenden un grupo heterogéneo de drogas, la mayoría de los cuales son ácidos orgánicos débiles con acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Poseen un mecanismo de acción común consistente en la supresión de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), resultando en una reducción de la producción de prostaglandinas (PGs) (14).

Los AINEs se han clasificado en diferentes familias, dependiendo de sus características químicas, como se ve a continuación: (15)

- Alcalones : nabumetona.
- Derivados del ácido antranílico: ác. mefenámico, clonixinato de lisina.
- Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno.
- Diarilheterociclos: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib.
- Derivados del ácido enólico: piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Derivados del ácido heteroarilacético: diclofenaco, ketorolaco, tolmetín, lumiracoxib.
- Derivados del ácido indolacético: indometacina, sulindaco, etodolaco.
- Derivados del para-aminofenol: paracetamol.
- Derivados del ácido salicílico: aspirina, diflunisal.
- Sulfanilidas: nimesulida.

### **Ciclooxigenasas y su función biológica**

Por medio de gran número de investigaciones se ha llegado a dilucidar la función de las COXs, glicoproteínas asociadas a membrana. Se han identificado tres isoformas de esta enzima: COX-1, COX-2 y COX-3, diferenciándose en su patrón de distribución y expresión. 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, induce la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), promoviendo la agregación plaquetaria, también se asocia con la homeostasis vascular, mantención del flujo sanguíneo renal y ovulación (14,16). Por otro lado, la COX-2 es conocida como enzima inducible ya que se expresa en células involucradas en el proceso inflamatorio, como macrófagos y monocitos, siendo inducida por citoquinas inflamatorias y otros mediadores como factores de crecimiento y endotoxinas presentes en el sitio de la inflamación, por lo cual, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen de estos sitios. Es expresada en el SNC y juega un rol en la mediación del dolor y la fiebre. COX-2 también se expresa en forma constitutiva en algunos tejidos especializados, principalmente en cerebro, riñón, sistema reproductivo femenino, endotelio vascular y hueso, teniendo un papel fisiológico (14). La COX-3 ha sido identificada recientemente, siendo una variante de COX-1, proviene del gen COX-1 pero retiene el intron 1 en su mRNA. COX-3 en humanos ha sido encontrada principalmente en la corteza cerebral y corazón, sus funciones están todavía en estudio, pero se ha sugerido que su inhibición representa un mecanismo central mediante el cual disminuiría el dolor y la fiebre (15).

### **Ciclooxigenasas y Síntesis de PGs**

La síntesis de PGs esta regulada principalmente por 2 enzimas, fosfolipasa y ciclooxigenasas. La fosfolipasa A2 (PLA2), activada por citoquinas proinflamatorias, guía la degradación de fosfolípidos de membrana, resultando en la producción de ácido araquidónico (14). A partir de éste las COXs producen PGG2 y PGH2. Las COXs catalizan una reacción de oxigenación (reacción ciclooxigenasa), en la cual el ácido araquidónico es convertido en PGG2, y una reacción peroxidasa, donde PGG2 es reducido a PGH2. Estos precursores de PG son metabolizados por distintas vías enzimáticas, específicas a los distintos tejidos en donde fueron expresadas las COXs, obteniendo los distintos tipos de PG biológicamente activas (PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$  y PGI2) y tromboxano A2, conocidos en conjunto como eicosanoides. (10,15). (ver figura 1). Los efectos de los eicosanoides son efectuados a través de su interacción con receptores específicos, ubicados en las membranas celulares, unidos a proteína G (10,15).

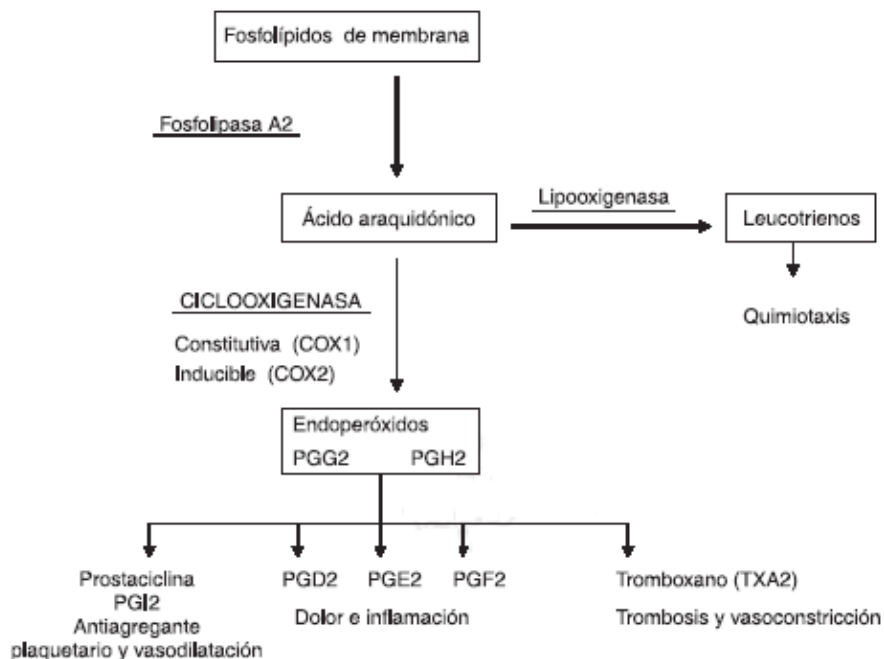


Figura 1: Secuencia de la síntesis de eicosanoides

### Mecanismo de acción de los AINEs

El mecanismo de acción común a todos los AINEs es la inhibición de las COXs, con la consecuente reducción de síntesis de PGs, a través de la unión al sitio con actividad ciclooxygenasa de las COXs. Este es un proceso competitivo entre el AINE y ácido araquidónico, siendo esta una interacción reversible. Se pueden distinguir dos mecanismos de inhibición: una inhibición competitiva reversible, mecanismo que posee la mayoría de los AINEs y una inhibición irreversible producida por una modificación en la estructura molecular de la COX, es el caso de la aspirina. En el caso de los inhibidores selectivos de COX-2 se produce una mayor afinidad entre el



complejo enzima-inhibidor, lo que lo hace una unión lentamente reversible. (17).

Sumado a la participación en la homeostasis del organismo, las PGs poseen efectos patofisiológicos provocando: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, eritema, contribuyendo al proceso inflamatorio; además de hiperalgesia, probablemente por la sensibilización de receptores de dolor; e incremento de la temperatura corporal en el hipotálamo a través de la estimulación de citoquinas (14). Las prostaglandinas PGE2 y PGI2 son los más relevantes en la inducción del dolor inflamatorio. PGI2 contribuye principalmente a la sensibilización vía receptores periféricos, PGE2 actúa a través de diferentes subtipos de receptores, tanto a nivel periférico como espinal, en ambos niveles aumenta la excitabilidad neuronal descargándose más potenciales de acción (10,11); también se le asocia una acción pirogénica(10,14). El efecto analgésico de los AINEs resulta indirectamente de la reducción de la inflamación y de la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios, y también directamente debido a la acción a nivel del sistema nervioso central (4).

Una gran cantidad de los AINEs inhibe de manera no selectiva las COXs, inhibiendo tanto COX-1 como COX-2, dentro de los fármacos que inhiben en forma balanceada ambas COXs, se pueden mencionar ibuprofeno y naproxeno (17), aunque la mayoría de los AINEs posee una tendencia general hacia COX-1. Estos AINEs se han vinculado con daño

gastrointestinal, principal reacción adversa. Con el fin de disminuir estos inconvenientes asociados a la inhibición de COX-1 se desarrollaron AINEs inhibidores selectivos de COX-2 (6,15), entendiéndose también como ventaja la inhibición de estas COXs por su considerable aumento en procesos inflamatorios, en donde su expresión puede aumentar hasta 20 veces, mientras que COX-1 lo hace en menor grado. Entre estos fármacos que inhiben en mayor grado COX-2 se encuentran meloxicam, nimesulida, diclofenaco y la familia de los Coxibs, inhibidores con una mayor selectividad (17). Los inhibidores de COX-2 tienen vida media más larga que los AINEs no selectivos, requiriendo menor frecuencia de dosis. Hay que tener en cuenta el factor costo, los inhibidores de COX-2 son varias veces más caros que los AINEs tradicionales, teniendo ambos tipos, selectivos y no selectivos, similar eficacia analgésica (15-17). El uso de inhibidores selectivos COX-2 podría ser recomendado en pacientes que no toleren los AINEs no selectivos, pacientes con historia de complicaciones gastrointestinales (GI), teniendo en cuenta el reporte de que estos AINEs se asocian a mayor riesgo cardiovascular (6).

### **Efectos de los AINEs**

Dado los mecanismos de acción similar de los distintos AINEs, sus efectos son también similares, pudiéndose distinguir importantes efectos

beneficiosos, así como también efectos adversos asociados a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Entre ellos se pueden mencionar:

**a. Cáncer**

Desde 1990 existe una asociación entre consumo regular de AINES y una reducción en la incidencia de cáncer de colon. Se cree que este efecto podría ser ejercido vía inhibición de COX-2. Los adenocarcinomas se asocian con incrementos en la expresión de COX-2 y estudios en células aisladas sugieren que las PGs disminuyen la apoptosis en células cancerosas. Este aumento en la expresión de COXs, también ha sido reportado en diversos tipos de cáncer a nivel gastrointestinal, en donde el uso, principalmente de inhibidores de COX-2 reduce la proliferación de las células cancerosas (15).

**b. Alzheimer**

Se ha asociado el uso de AINEs con una reducción en el riesgo de desarrollar Alzheimer. Podría ser explicado por el efecto antiinflamatorio de AINEs, ya que se han encontrado COX-2 alrededor de placas amiloides, sugiriendo que COX-2 se involucran en una etapa temprana de la enfermedad. La reducción o prevención de esta enfermedad también se puede asociar a la propiedad antiplaquetaria de lo AINEs a través de la reducción de la isquemia causado por el bloqueo de los capilares del cerebro (15).

### **c. Aparato reproductivo**

La isoforma COX-1 media la etapa inicial del comienzo del parto, la COX-2 es inducida por citoquinas proinflamatorias durante el parto, asociándose a la contractibilidad miometrial y cervical para la expulsión del bebe. El uso de inhibidores selectivos de COX-2 como nimesulida ha demostrado reducir partos prematuros y rofecoxib ha producido efecto local negativo en la ovulación, resultando una ruptura folicular tardía (15).

### **d. Tracto Gastrointestinal**

Los AINEs no selectivos consumidos en forma rutinaria, se asocian a alteraciones G.I., las más observadas son náuseas y dispepsia, con más baja presencia de úlceras diagnosticadas endoscópicamente, cuando son consumidos por un periodo de al menos tres meses. Incidencias aun más bajas de gastritis y úlcera duodenal se pueden presentar bajo tratamiento crónico con AINEs. En odontología el uso de AINEs es diferente, salvo en desordenes aislados como por ejemplo problemas crónicos en la ATM, la prescripción es por periodos breves de tiempo, donde los efectos adversos más frecuentes son dispepsia, diarrea y dolor abdominal. El riesgo de manifestaciones GI depende de factores de riesgo preexistentes, como edad superior a 60 años, historia de úlceras o sangramiento GI, uso de corticoesteroides, también aumenta en relación a la dosis y cuando se utiliza más de un AINE (14,16).

**e.Sistema cardiovascular**

El uso clínico de un inhibidor selectivo de COX-2, rofecoxib, fue asociado a un aumento en el riesgo de accidentes vasculares (4,18), razón por la cual en el 2004 fue retirado del mercado. Esto podría verse explicado por las funciones de PGI<sub>2</sub>, producida en las células endoteliales por acción de COX-2, la cual promueve la vasodilatación, inhibe la agregación y adhesión plaquetaria y es un agente antilipídémico. Se ha sugerido que la inhibición de COX-2 podría ser protrombótica al reducirse la producción de PGI<sub>2</sub>. Con respecto a los AINEs no selectivos los resultados sobre si influyen en el riesgo de eventos cardiovasculares es controversial (4,15). Se podría concluir que el consumo de dosis terapéuticas de inhibidores selectivos de COX-2 no aumenta el riesgo de eventos trombóticos, así como el consumo ocasional de AINEs no se ve relacionado con riesgo cardiovascular. También se ha reportado un efecto protector de naproxeno contra infarto agudo al miocardio (4,15,16,18).

**f.Tracto respiratorio**

El asma y enfermedades respiratorias similares se caracterizan por una proliferación excesiva de células de la vía aérea. La inducción de COX-2 inhibe la proliferación de células del músculo liso del tracto respiratorio, lo que le confiere un rol protector. Sin embargo, no hay evidencia significativa de que AINEs selectivos de COX-2 desencadenen ataques de asma (15).

**g. Efecto Antiplaquetario**

Los AINEs no selectivos inducen una reducción de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, lo cual debilita la agregación plaquetaria. En el caso de la aspirina, la acetilación de la COX produce un efecto tóxico irreversible, este efecto es reversible en el caso del resto de los AINEs (4).

**h. Efecto renal**

En el riñón hay expresión constitutiva de COX-2. En pacientes con perfusión renal disminuida, aumenta la síntesis de PG renales para aumentar la filtración y mantener un flujo renal adecuado. El uso de AINEs puede gatillar hipoperfusión renal, síndrome nefrótico o nefritis intersticial, produciéndose edema periférico por la retención de sodio y potasio. AINEs que tiene mayor riesgo son indometacina y fenilbutazona, riesgo intermedio para naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam y aspirina, un riesgo prácticamente inexistente para paracetamol (4,15).

**i. Embarazo**

El uso de AINEs selectivos y no selectivos durante el tercer trimestre de embarazo se asocia a un significativo aumento en el riesgo de cierre prematuro del ductus arterial, esto junto a una disminución del flujo renal, se asocia a la inhibición de síntesis de PG. Así mismo, los AINEs pueden tener un rol terapéutico en el caso de ductus arterial persistente. Paracetamol ha sido reportado como adecuado durante el embarazo (4).

## **Interacción de Fármacos**

Las interacciones farmacológicas que se pueden presentar bajo la administración conjunta de dos drogas, tiene importancia a nivel terapéutico y sus efectos pueden ser:

1. Aditividad: la acción conjunta corresponde a la suma de la acción de los fármacos por separado.
2. Subaditividad o antagonismo: la acción conjunta tiene un efecto menor que la suma de los dos fármacos por separado.
3. Supraaditividad o sinergismo: la acción conjunta tiene mayor efecto que la suma de la acción por separado de cada fármaco(5). Siendo este tipo de interacción la más esperada porque provee un aumento del efecto terapéutico, una disminución de las dosis, acompañado de una disminución de las reacciones adversas.

## **Dexketoprofeno**

Los AINEs derivados del ácido aril-propiónico, entre los cuales se encuentra el ketoprofeno, generalmente se producen en forma racémica como una mezcla homogénea de dos enantiómeros, (S)-(+), y (R)-(-). Estudios han evidenciado que los efectos terapéuticos son producidos por el enantiómero (S)-(+), mientras que el (R)-(-) carece de dicha actividad. En una tendencia de reemplazo de drogas racémicas por sus formas enantioméricas activas y con el objetivo de disminuir las dosis terapéuticas

a la mitad y así también la incidencia de reacciones adversas, se sintetizó el dexketoprofeno, el ácido S(+)-2-(3-benzoilfenil) propiónico o enantiómero S(+) del ketoprofeno. Farmacológicamente pertenece a la familia de los AINEs propiónicos usado por sus efectos analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Dexketoprofeno, inhibidor con mayor actividad sobre COX-1 que COX-2, ha sido formulado como sal de trometamol hidrosoluble (dexketoprofeno trometamol) para mejorar su tolerabilidad, al aumentar la penetración gástrica disminuyendo el tiempo de contacto con la mucosa, y su farmacocinética, disminuyendo el tiempo de concentración máximo en el plasma ( $t_{max}$ ) y aumentando la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ). Esto se traduce en un comienzo más rápido de la acción analgésica, siendo éste dentro de la primera hora tras la ingesta. La biodisponibilidad oral de dexketoprofeno es similar a la de ketoprofeno. Es de rápida absorción con un tiempo de  $t_{max}$  entre 0.25 y 0.75 horas, en comparación con  $t_{max}$  para ketoprofeno entre 0.5 y 3 horas (19, 20). Este perfil de absorción disminuye si es ingerido con comida. El dexketoprofeno se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, siendo la fracción libre menos que un 0.8%. 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(+) (19). Se sugiere que el efecto máximo analgésico con dexketoprofeno es con 12.5 mg, lo que implica que la dosis de 25 mg. es sólo superior en la duración del efecto analgésico (21).

La rápida absorción de dexketoprofeno podría ayudar a alcanzar una alta concentración en el SNC, en donde ha mostrado ser muy activo, probablemente a nivel de médula espinal en nocicepción y en la disminución del fenómeno de wind-up (22,23).

Los efectos adversos de dexketoprofeno, en comparación con ketoprofeno, tienen menor incidencia pero no estadísticamente significativa. Dentro de estos se ha reportado vértigo, náuseas, dolor de cabeza.

En estudios de dolor dental agudo tras un procedimiento quirúrgico se ha determinado que dexketoprofeno tiene mayor eficacia analgésica que dipirona e ibuprofeno, en dosis única y en la primera hora tras la intervención respectivamente.(20, 24). Posee similar efecto a ketoprofeno, pero con un comienzo más rápido de la acción (21). También se ha comparado con rofecoxib, con quien tiene similar eficacia en el alivio del dolor, similar comienzo de acción, pero rofecoxib posee mayor duración del efecto (25). La dosis recomendada para dolor dental moderado es de 25 mg. Se ha demostrado un efecto sinérgico entre dexketoprofeno trometamol con fentanil y morfina (22-23).

## **Naproxeno**

AINE perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, con propiedades antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetario. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de COXs, produciendo una inhibición balanceada de COX-1 y COX-2 (14,17). Se absorbe completamente cuando se administra por vía oral, posee una alta unión a proteínas plasmáticas, superior al 99%. Alcanza una concentración plasmática máxima luego de 2 a 4 horas de su ingesta. Atraviesa la placenta y se presenta en la leche materna aproximadamente en 1% de la concentración plasmática de la madre. Posee una vida media de 14 horas, siendo metabolizado en el hígado con posterior eliminación renal.

Se utiliza en osteoartritis, artritis reumatoídea, espondilitis anquilosante, gota aguda y trastornos musculoesqueléticos agudos (26,27).

La tolerancia a naproxeno es buena en la mayoría de los casos, ocasionalmente se pueden presentar ciertos efectos secundarios como todos los AINEs. Las reacciones adversas más frecuentes son de origen G.I., presentándose dispepsia leve, pirosis, náuseas, vómitos. A nivel central se puede producir somnolencia, cefalea, mareo, fatiga. Raramente se ha reportado ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis (27).

Estudios han determinado que naproxeno poseen mayor eficacia analgésica que ibuprofeno en dolor agudo postoperatorio, siendo consistente con resultados de estudio en osteoartritis, principalmente en el alivio del

dolor nocturno, esto se puede atribuir a la mayor duración de la acción de naproxeno, de 8 a 12 horas (26,28). También se ha reportado similar eficacia y comienzo de acción que lumiracoxib, en dolor postoperatorio, pero con una menor duración del efecto analgésico (29). En estudios de dolor agudo visceral en modelos animales se ha demostrado sinergismo entre naproxeno coadministrado con morfina, así como naproxeno junto con paracetamol (30,31).

## **HIPÓTESIS**

La administración de DEXKETOPROFENO, NAPROXENO y de sus combinaciones en proporción a sus dosis efectivas 25 y 50, produce actividad analgésica de naturaleza sinérgica en el ensayo algesiométrico visceral agudo de las contorsiones abdominales.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la actividad antinociceptiva de DEXKETOPROFENO, de NAPROXENO y de sus combinaciones en el ensayo algesiométrico experimental de las contorsiones abdominales.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de DEXKETOPROFENO, de NAPROXENO y de sus combinaciones en el test de las contorsiones abdominales.
- 2.- Determinar la potencia analgésica de ambos AINEs.
- 3.- Estudiar la naturaleza de la interacción de la combinación de DEXKETOPROFENO con NAPROXENO, en diferentes proporciones de sus dosis efectivas 25 (DE25) y 50 (DE50), por medio del análisis isoblográfico.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Animales

En el estudio se usaron ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), de 25 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación, la cual se realizó de acuerdo al protocolo N° 84 y 131 aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal recibió solamente una dosis de las drogas, fue utilizado una vez y seleccionado en forma aleatoria. Las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y controladas con solución salina. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

### Test de las contorsiones abdominales o writhing test

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método algiesiométrico agudo del writhing test o test de las contorsiones (32), en el que se usa un estímulo químico irritativo que produce dolor de tipo visceral. Este estímulo nociceptivo corresponde a la inyección intraperitoneal (i.p.) de 10 ml/kg de una solución de ácido acético al 0.6 %. El dolor producido se mide contando el número de contorsiones que presenta el animal después de 5 minutos de la inyección y durante 5 minutos. Se entiende por contorsión la contracción de la musculatura abdominal junto con la elongación de las extremidades posteriores. El ensayo algiesiométrico

se realizó al momento del efecto máximo de cada droga, el cual se determinó por experimentos pilotos previos y resultó ser de 30 minutos. Los resultados se expresaron como porcentaje de antinocicepción (% AN) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\% \text{ AN} = 100 - [ \text{WE} / \text{WC} \times 100 ]$$

donde:

WE = número de contorsiones de los animales inyectados con droga,

WC = número de contorsiones en los animales inyectados con solución salina

### **Administración de los fármacos**

Los animales controles fueron inyectados i.p. con solución salina al 0.9% y la evaluación fue idéntica a la de los animales tratados con los fármacos en estudio. Los fármacos analgésicos, dexketoprofeno y naproxeno, fueron disueltos en solución salina y administrados por vía i.p. en un volumen de 10 ml/kg 30 minutos antes del ensayo algesiométrico.

### **Análisis Isobolográfico**

Para el estudio de las interacciones entre los fármacos se utilizaron dosis que producen un 50% del efecto máximo (DE50) o un 25% del efecto máximo (DE25) de las drogas, para obtener estas DE se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía sistémica (i.p.)

con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis de dexketoprofeno (1-30 mg/kg) y naproxeno (3-100 mg/kg). La DE25 o DE50 se calculó mediante análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos de la curva dosis-respuesta de los fármacos.

Las interacciones entre las diferentes drogas se efectuaron coadministrando vía i.p. 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 de las correspondientes DE25 o DE50 de dexketoprofeno y de naproxeno, en proporciones de 1:1, 1:3 y 3:1, respectivamente.

Para la evaluación de las interacciones se utilizó el método isoblográfico, descrito por Tallarida et al., modificado por el Laboratorio (32), que corresponde a representaciones gráficas de dosis isoeffectivas para un efecto determinado, de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo y cual es su magnitud.

Para cada mezcla de drogas, la DE25 o DE50 experimental, fue determinada por análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta y comparada estadísticamente con la aditividad teórica de la DE25 o 50, obtenida de la siguiente formula:

$$DE_{25/50} \text{ aditividad teórica} = DE_{25/50} \text{ droga} / (P1 + R \times P2)$$

Donde

- R: relación de potencia entre las drogas administradas aisladamente

- P1: proporción de dexketoprofeno en la mezcla
- P2: proporción de naproxeno en la mezcla.

Obtenidas las DE experimentales se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas (isoblograma), construido conectando las correspondientes DE<sub>25</sub> o DE<sub>50</sub> de naproxeno en la abscisa con la DE<sub>25</sub> o DE<sub>50</sub> de dexketoprofeno en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad. La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el punto que representa el valor experimental se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva; cuando la combinación de las drogas da una DE experimental que no es estadísticamente diferente a la DE teórica y el punto experimental se ubica cercano a la línea de aditividad, se determina que la interacción tiene un efecto de simple aditividad, por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica.

Al mismo tiempo, el programa computacional, calcula el índice de interacción (I.I) entre las drogas, a partir de la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE_{25/50} \text{ experimental} / DE_{25/50} \text{ teórica}$$



Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraditiva; si el resultado es igual a 1 la interacción es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (32).

Los datos se expresan como promedio  $\pm$  error estandar del promedio (SEM) o como promedio con sus límites de confianza al 95 % (95 % LC). El análisis estadístico de los datos obtenidos en las curvas log dosis-respuestas se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE 25 o DE50. Los parámetros estadísticos relativos a los isobogramas, se calcularon con un programa computacional del Laboratorio, y la significación estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student. La significación fue considerada a un nivel de 5 %. ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

### 1.- Grupo control

El pretratamiento de los ratones con 10 ml/Kg de solución salina fisiológica por vía i.p. 30 minutos antes de la administración del ácido acético produjo  $19.8 \pm 0.30$  contorsiones (n= 32).

### 2.- Grupo tratado con dexketoprofeno

La administración i.p. de diferentes dosis de dexketoprofeno, utilizando el test algesiométrico de las contorsiones abdominales, da como resultado una curva dosis-respuesta de naturaleza dosis dependiente, a partir de la cual se dedujo la DE25 con un valor de  $2.63 \pm 0.4$  mg/Kg y la DE50 que resulto ser de  $13.3 \pm 1.1$  mg/Kg. Resultados se muestran en la figura 2.

### 3.- Grupo tratado con naproxeno

La administración i.p. de diferentes dosis de naproxeno, utilizando el método algesiométrico de las contorsiones, da como resultado una curva dosis-respuesta de tipo dosis-dependiente. A partir de ésta se obtuvo la DE25 con un valor de  $4.7 \pm 0.8$  mg/Kg y la DE50 fue de  $46.5 \pm 9.0$  mg/Kg. Como se observa en la figura 2.

Las curvas dosis respuesta obtenidas para dexketoprofeno y naproxeno, resultaron no ser estadísticamente paralelas, como se observa en la figura 2.

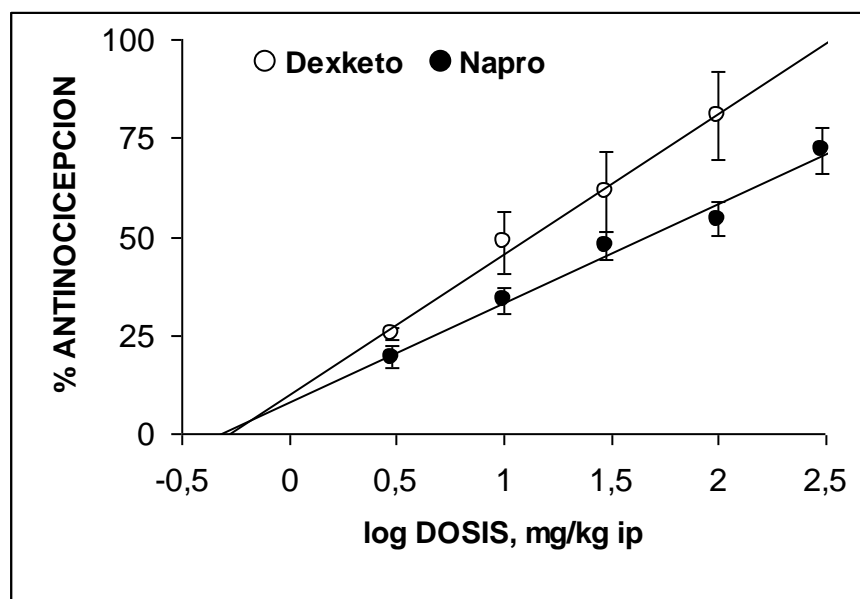


Figura 2: Curvas dosis-respuesta de dexketoprofeno (○) y naproxeno (●), en el test de las contorsiones. Cada punto representa el promedio  $\pm$  SEM de al menos 6 animales.

#### 4.- Análisis Isoblográfico

Para analizar el tipo de interacción que se produce al coadministrar i.p. 1/2, 1/4, 1/8, y 1/16 de las DE25 y DE50 de dexketoprofeno y naproxeno, en proporciones de 1:1, 1:3 y 3:1, respectivamente, se utilizó el análisis isoblográfico.

#### 4.1.- Interacciones dexketoprofeno con naproxeno usando las DE25.

Los resultados demuestran que la interacción antinociceptiva en proporción 1:1 de sus DE25 es de tipo supraaditiva o sinérgica, como se observa en la figura 3. El índice de interacción obtenido fue de 0.165.

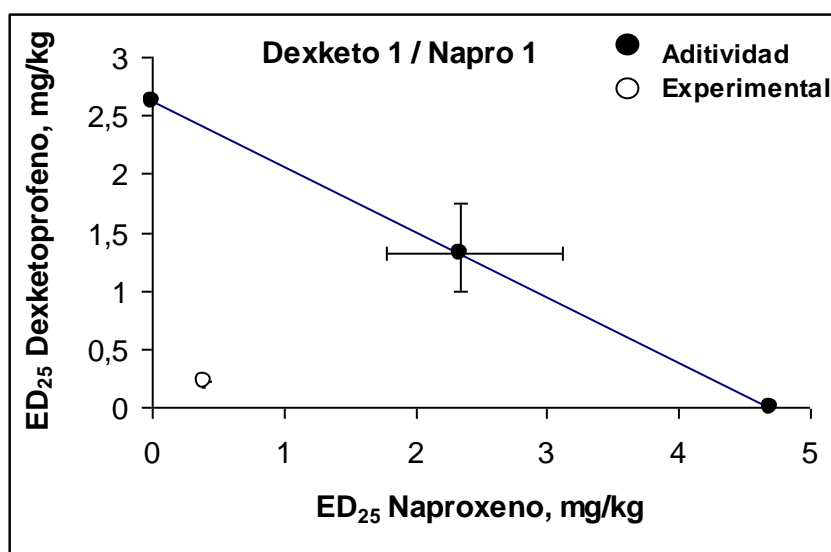


Figura 3: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno en proporción 1:1 de su DE25. El punto (●) representa la aditividad teórica y el punto (○) la experimental. Las líneas en los puntos representan el 95 % de LC.

La interacción antinociceptiva cuando se usó la proporción 1:3 de las DE25 de dexketoprofeno y naproxeno respectivamente, es de tipo supraaditiva o sinérgica, como se observa en la figura 4. El índice de interacción obtenido fue de 0.57.

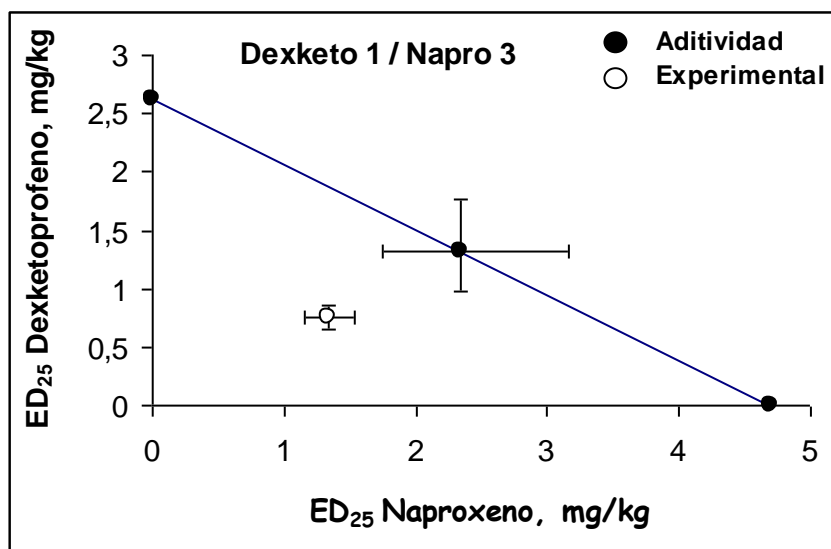


Figura 4: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno en proporción 1:3 de su DE<sub>25</sub>. El punto (●) representa la aditividad teórica y el punto (○) la experimental. Las líneas en los puntos representan el 95 % de LC.

Al usar los fármacos, dexketoprofeno con naproxeno, en proporción de 3:1 de sus DE<sub>25</sub>, la interacción resultó ser de tipo supraaditiva o sinérgica, como se observa en la figura 5. El índice de interacción obtenido fue de 0.196.

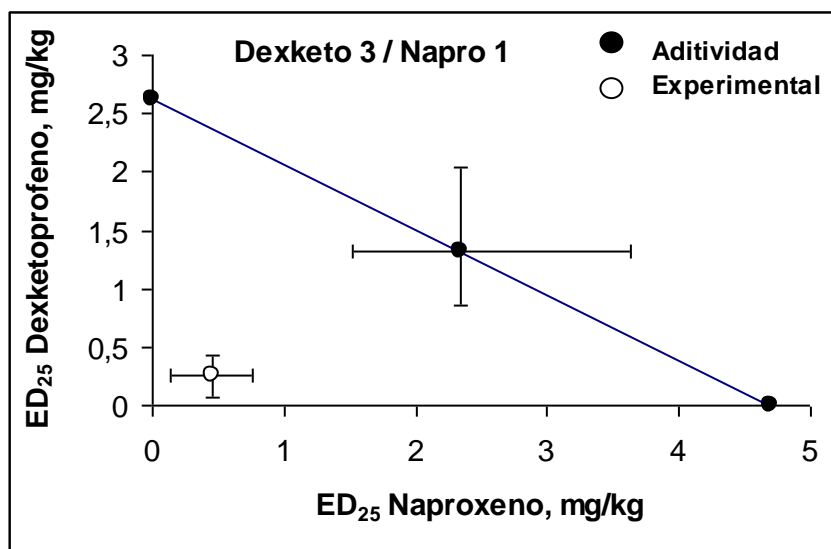


Figura 5: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno en proporción 3:1 de su DE<sub>25</sub>. El punto (●) representa la aditividad teórica y el punto (○) la experimental. Las líneas en los puntos representan el 95 % de LC.

#### 4.2.- Interacciones dexketoprofeno con naproxeno usando las DE<sub>50</sub>

Al analizar la interacción antinociceptiva de ambos AINEs en proporción 1:1 de sus DE<sub>50</sub> resultó de tipo supraaditiva o sinérgica, como se aprecia en la figura 6. El índice de interacción en esta sinergia fue de 0.367.

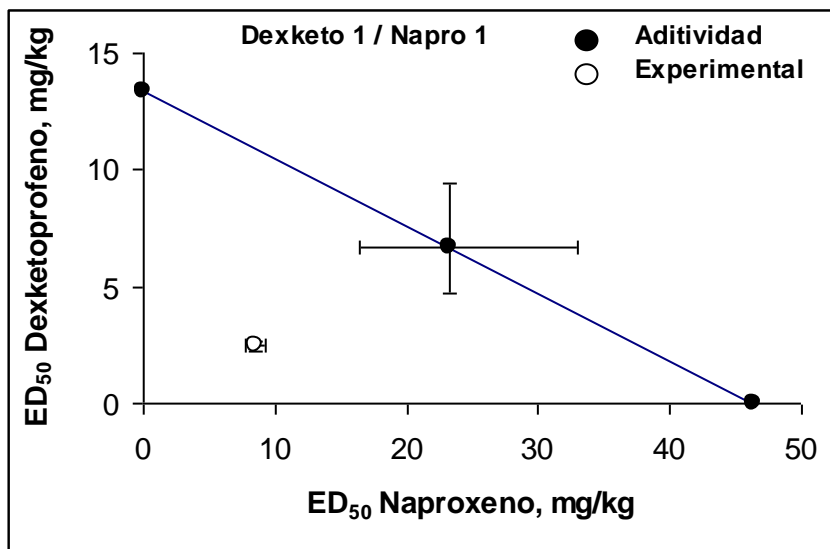


Figura 6: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno en proporción 1:1 de su DE50. El punto (●) representa la aditividad teórica y el punto (○) la experimental. Las líneas en los puntos representan el 95 % de LC.

Al evaluar la interacción antinociceptiva de dexketoprofeno y naproxeno, en proporción 1:3, respectivamente, de sus DE50, resultó ser de tipo antagónica, como se observa en la figura 7. El índice de interacción obtenido para esta combinación fue de 1.2.

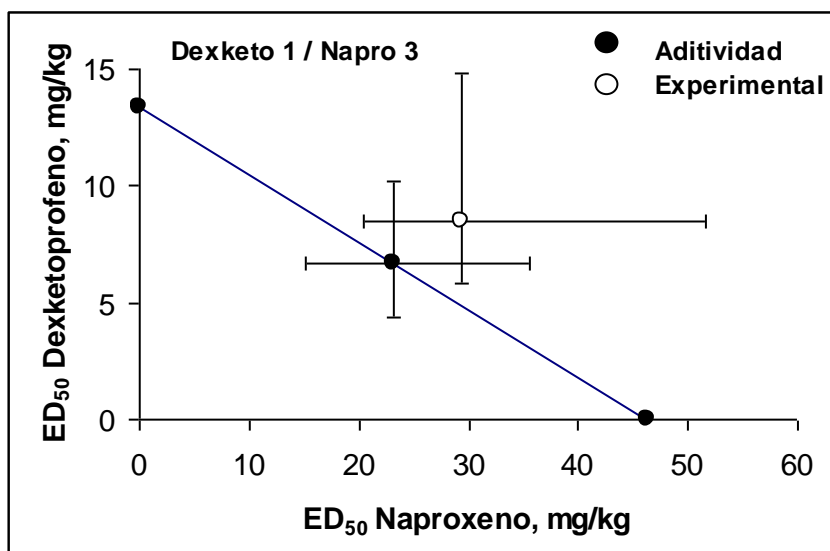


Figura 7: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno en proporción 1:1 de su DE<sub>50</sub>. El punto (●) representa la aditividad teórica y el punto (○) la experimental. Las líneas en los puntos representan el 95 % de LC.

Además, la interacción antinociceptiva en proporción 3:1 de las correspondientes DE<sub>50</sub> de dexketoprofeno y naproxeno, respectivamente, es de tipo supraaditiva o sinérgica, como se puede observar en la figura 8. El índice de interacción obtenido fue de 0.262.



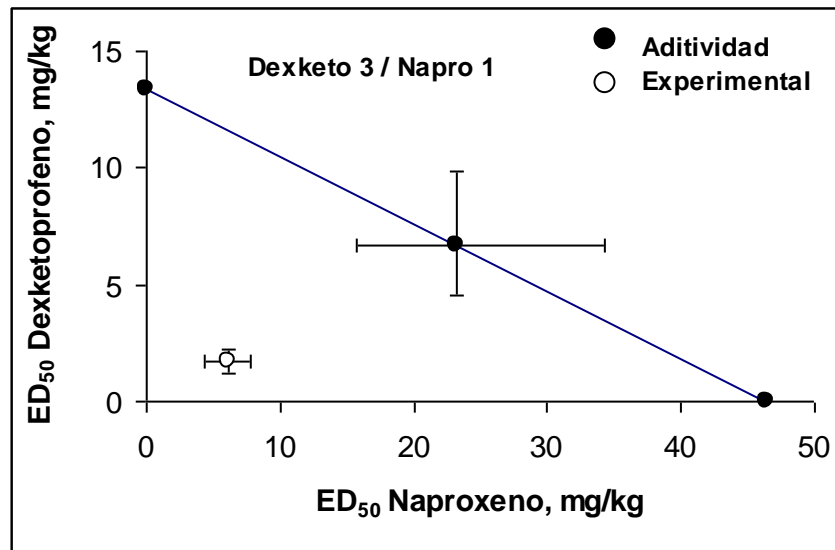


Figura 7: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno en proporción 1:1 de su DE50. El punto (●) representa la aditividad teórica y el punto (○) la experimental. Las líneas en los puntos representan los límites de confianza al 95%.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demuestra que la administración de dexketoprofeno y naproxeno vía intraperitoneal producen actividad antinociceptiva dosis dependiente, en el test de las contorsiones abdominales. Ambos fármacos tienen distinta efectividad, ya que, cuando se hace la comparación en base a sus DE50, dexketoprofeno es 3.5 veces más efectivo que naproxeno. Sin embargo, si la comparación es en base a las DE25, la efectividad relativa de dexketoprofeno es solamente de 1.8 veces mayor. Esta diferencia de efectividad relativa, dependiendo de la DE que se comparan, podría explicarse, por el hecho de que las curvas dosis-respuestas tienen distintas pendientes. Por otra parte, la mayor efectividad de dexketoprofeno podría estar en relación directa a su mayor efecto sobre COX-1 a nivel central, y a que además cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, lo que puede establecer una importante relación entre este AINE y el sistema opioide endógeno, especialmente porque se ha reportado que dexketoprofeno es tan potente en su efecto analgésico como la activación de los receptores MOR por fentanilo (22). Agrégase a lo anterior el hecho de que las curvas dosis-respuestas no son paralelas, lo que está indicando un mecanismo de acción diferente, así dexketoprofeno es inhibidor con mayor potencia sobre COX-1, en cambio naproxeno es inhibidor tanto de COX-1 como de COX-2 (17; 22). Además puede contribuir

a esta diferencia de eficacia, la farmacocinética de dexketoprofeno como sal de trometamina con lo que aumenta su solubilidad e inicio de la acción (19).

La combinación de dexketoprofeno con naproxeno da como resultado una interacción de tipo sinérgico en las diferentes proporciones de sus DE25 y DE50, con la sola excepción de la combinación en razón 1:3 de las DE50. La interacción de sinergia encontrada puede explicarse con la teoría general de interacción de drogas (5), que establece que cuando se asocian 2 fármacos con diferente mecanismo de acción, la probabilidad de resultar la combinación sinérgica, es muy alta. La explicación para los efectos sinérgicos de la coadministración de drogas puede residir en múltiples factores, entre los que se pueden citar: (i) una droga puede aumentar la afinidad de la otra por su receptor; (ii) una puede permitir un mejor acceso de la otra al receptor; (iii) una de las drogas puede disminuir la excreción de la otra; (iv) una de ellas puede aumentar los mecanismos que faciliten el efecto de la otra, por ejemplo proteína G; AMPc; GMPc, etc; (v) una puede incrementar la eficacia de la otra; etc. Sin embargo, el mecanismo íntimo es actualmente desconocido, pero sus efectos terapéuticos son innegables (5,33).

En el presente trabajo se asoció un inhibidor preferencial de COX-1 (dexketoprofeno) con un inhibidor de COX-1 y COX-2 (naproxeno), que se tradujo en una interacción sinérgica. No obstante, además de los factores antes señalados, para explicar la sinergia entre fármacos, podrían influir

otros mecanismos, que son activados en forma diferencial por dexketoprofeno y naproxeno, como son la diferencia entre los efectos centrales, activación de segundos mensajeros, liberación de péptidos analgésicos opioides, etc. No obstante, esta explicación requiere de estudios posteriores, porque la información actual es escasa.

La falta de efecto sinérgico de la combinación en proporción 1:3 de las DE50 de dexketoprofeno con naproxeno, que resultó en una interacción antagónica, es concordante con hallazgos previos que demuestran que sólo la combinación de proporciones 1:1 de AINEs, produce sinergia (5). El antagonismo podría explicarse por el hecho de que al combinar 2 fármacos, en diferentes proporciones de sus dosis efectivas (1:3) se pueden obtener asociaciones con diferentes niveles de dosis o bien con diferentes niveles de efecto (5).

En conclusión, los hallazgos del presente trabajo, demuestran que la combinación dexketoprofeno con naproxeno, produce interacción de naturaleza sinérgica, que puede ser de utilidad clínica en el tratamiento farmacológico del dolor, al considerar la subsecuente disminución de las dosis de cada fármaco y por consiguiente, la disminución de los efectos adversos.

## CONCLUSIONES

- Los AINEs dexketoprofeno y naproxeno producen antinocicepción dosis dependiente a ser administrados vía i.p. en el test de las contorsiones abdominales.
- El dexketoprofeno produce un efecto analgésico mayor que naproxeno.
- La administración conjunta de dexketoprofeno con naproxeno produce una interacción sinérgica cuando se usa en proporción 1:1, 1:3 y 3:1 de sus DE25 y 1:1 y 3:1 de sus DE50.
- Al usar la proporción 1:3 de sus DE50 el efecto es antagónico.
- Estos hallazgos podrían tener relevancia clínica, ya que la combinación, disminuye significativamente las dosis, con la consiguiente reducción de los efectos adversos.

## SUGERENCIAS

De los hallazgos del presente estudio se sugiere:

- Evaluar la interacción analgésica de dexketoprofeno con otros AINEs, a través de distintos ensayos algesiométricos.
- Estudiar el compromiso en la interacción dexketoprofeno con otros AINEs, de distintos sistemas neuromoduladores, por ejemplo adrenérgico, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgico, etc, con el uso de antagonistas selectivos de dichos sistemas.

## RESUMEN

El dolor constituye una de las principales causas de consulta odontológica. Entre los múltiples fármacos que existen en la actualidad para el manejo del dolor, sea éste tanto agudo como crónico, los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) constituyen una de las herramientas más utilizadas por los profesionales. Considerando que su uso está asociado a diversos efectos secundarios, se hace necesario buscar métodos para potenciar su efecto analgésico disminuyendo al mismo tiempo los efectos indeseables, siendo el uso combinado de AINEs una estrategia para lograrlo. En el presente trabajo se evaluó la actividad analgésica producida por dos AINEs, dexketoprofeno y naproxeno, en el test de las contorsiones abdominales o writhing test, siendo evaluados en forma aislada y en combinación. Se utilizaron ratones, a los cuales se les administró vía intraperitoneal ambas drogas combinadas en relación 1:1, 1:3 y 3:1 y en proporciones fijas de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE25 y DE50 de cada AINE. Se determinó por análisis isoblográfico la naturaleza de la interacción entre ambos, siendo esta de tipo sinérgico, excepto en la combinación 1:3. Este hallazgo tiene importancia clínica, por su proyección en el tratamiento farmacológico del dolor, incidiendo a través de nuevas combinaciones farmacológicas, en un beneficio para los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WOOLF C.J., "Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management". *Ann Intern Med.* 140(6):441-451, 2004.
2. EATON M.J., "Common animal models for spasticity and pain". *J Rehabil Res Dev.* 40(4 Suppl 1):41-54. Jul-Aug, 2003.
3. LE BARS D., GOZARIU M., CADDEN S.W., "Animals Models of nociception" *Pharmacol Rev.* 53(4):597-652, 2001.
4. POVEDA R, et al., "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 12:E10-E18, 2007.
5. TING-CHAO CHOU, "Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies". *Pharmacol. Rev.* 58:621-681, 2006.
6. MEHLISCH D.R., "The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain". *J Am Dent Assoc.* 133(7): 861-871, 2002.
7. BARROSO A.B. "Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery". *Bra. J Med Biol Res.* 39: 1241-1247, 2006.
8. SAWYNOK J. "Topical and Peripherally Acting Analgesics". *Pharmacol Rev.* 55:1–20, 2003.



9. PAEILE, C., BILBENY, N., "El Dolor, de lo molecular a lo clínico" 3ª Edición. Ed. Mediterraneo, 2005. 702 p. p.25-30. Cap. 1.
10. ZEILHOFER H.U., BRUNE K., "Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases". *Pharmacol. Sciences.* 27(9):467-474, 2006.
11. JULIUS D., BASBAUM A.I., "Molecular mechanisms of nociception", *Nature.* 413: 203-210, Sept., 2001.
12. HARGREAVES K., ABBOTT P.V., "Drugs for pain management in dentistry". *Aust Dent J.* 50 (Suppl 2):S14-S22, 2005.
13. GOLDSTEIN F. J., "Adjuncts to opioid therapy". *JAOA.* 102(9 Suppl 3):15-20.Sep. 2002.
14. ESTEVES H.M., TERRERI M., LEN C., "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors". *J Pediatrics.* 82(5):S206-S212. 2006.
15. WARNER T.D., MITCHELL J.A. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". *FASEB J.* 18: 790-804, 2004.
16. HUBER M.A., TEREZHALMY G.T., "The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain". *J Am Dent Assoc.* 137(4):480-487. 2006.
17. SCIULLI M.G., et al. "The future of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain". *Pharmacol Rep.* 57(suppl):66-85. 2005.
18. SOLOMON D.H., et al., "Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk". *Arthritis Rheum.* 54(5):1378-89. May. 2006.

19. BARBANOJ M.J., ANTONIJOAN R.M., GICH I., "Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen", *Clin Pharmacokinet.* 40(4): 245-262; 2001.
20. JIMÉNEZ M.E., et al., "Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery". *Med Oral.* 9(2):143-8, 2004.
21. McGURK M., et al., "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain", *J Clin Pharmacol.* 38(12 Suppl): 55S-64S Dec. 1998.
22. MAZARIO J., ROZA C., HERRERO J., "The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats", *Brain Res.* 816(2):512-527. Jan. 1999.
23. HANNA M.H., "Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery", *Br J Clin Pharmacol.* 55:126–133, 2003.
24. McGURK M., et al., "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain". *J Clin Pharmacol.* 38(12 Suppl):46S-54S Dec. 1998.

25. JACKSON I.D., et al., "Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry", *Br J Anaesth.* 92(5):675-80. May 2004.
26. MASON L., et al., "Single-dose oral naproxen for acute postoperative pain: a quantitative systematic review", *BMC Anesthesiol.* 3:4; 1-7 Sep. 2003.
27. FLOREZ, J., ARMIJO, A., MEDIAVILLA, A., "Farmacología humana". 4ª Edición, Editorial Masson. 2003. 1.355p. p.373-374. Cap 22.
28. SCHIFF M., MINIC M., "Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee", *J Rheumatol.* 31(7):1373-83. Jul. 2004.
29. CHAN V. W., et al., "The post-operative analgesic efficacy and tolerability of lumiracoxib compared with placebo and naproxen after total knee or hip arthroplasty", *Acta Anaesthesiol Scand.* 49(10):1491-500. Nov. 2005.
30. MIRANDA H.F., PRIETO J.C., PINARDI G., "Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice", *Brain Res.* Jul 12;1049(2):165-70, 2005.
31. MIRANDA H.F., et al, "Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain", *Pain.* 121: 22–28, 2006.
32. MIRANDA HF., PRIETO JC., PINARDI G., "Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice". *Brain Res.* 12; 1049: 165-170 Jul. 2005.

33. TALLARIDA RJ., "Interactions between drugs and occupied receptors".  
Pharmacol Ther. 113(1):197-209. 2007.