

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

**NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL DE DEXIBUPROFENO Y NIMESULIDA:
ESTUDIO ISOBOLOGRÁFICO EMPLEANDO EL TEST OROFACIAL DE LA
FORMALINA.**

YENCY ALEJANDRA ARÉVALO PIÑEDA

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

**TUTOR PRINCIPAL
DR. FERNANDO SIERRALTA G.**

**TUTORES ASOCIADOS
DR. HUGO F. MIRANDA G.**

**SANTIAGO – CHILE
2007**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	4
1.- DOLOR	4
• Definición de dolor	4
• Clasificación del dolor	4
• Neuroanatomía y Fisiología del dolor	5
• Nocicepción Trigeminal	12
• Tratamiento del dolor	19
• Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	19
• Clasificación de los AINEs	20
• Efectos terapéuticos de los AINEs	25
• Reacciones adversas de los AINEs	25
2.- DEXIBUPROFENO	27
3.- NIMESULIDA	29
4.- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS AINEs	34
HIPÓTESIS	35
OBJETIVOS	35
MATERIAL Y MÉTODO	36
• Animales	36
• Test de la formalina	37
• Administración de drogas	38
• Análisis isoblográfico	39
• Análisis estadístico	41
RESULTADOS	42
• Grupo control y grupo tratado con AINEs	42
• Paralelismo de las curvas dosis-respuesta AINEs	44
• Análisis isoblográfico	46
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIÓN	50
SUGERENCIAS	51
RESUMEN	52
BIBLIOGRAFÍA	54

INTRODUCCIÓN

La semiología clínica se define como el estudio de signos y síntomas de las enfermedades y a la capacidad para relacionarse con el paciente a través de los sentidos en forma directa. Los profesionales del área de la salud necesitan lograr una correcta interpretación de los motivos por los cuales acuden los pacientes hacia ellos. Uno de los síntomas frecuentes de las patologías generales que afectan al ser humano, como mecanismo de alarma ante una noxa, sea esta de cualquier origen, es el dolor.

El dolor es una de las sensaciones que va acompañada de un fuerte componente emocional. Es intrínsecamente desagradable, y su interpretación depende de experiencias previas. Este síntoma desencadena una respuesta biológica compleja que se acompaña de signos neurovegetativos; p. ej., aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardiaca. La evaluación del paciente con dolor constituye un proceso complejo, porque corresponde a una percepción que requiere un estudio individualizado. Así puede ser interpretado y tratado correctamente.

Una vez analizado el síntoma, en conjunto con otras patologías de base y factores psíquicos presentes en el paciente, se puede proceder con un tratamiento. Sin duda, el tratamiento ideal debe estar orientado a controlar el o los factores etiológicos que desencadenan el dolor. Sin embargo esto no es posible en todos los casos, sobre todo en aquellos de dolor agudo, donde habiendo realizado un correcto diagnóstico e iniciado el tratamiento de la causa, el dolor puede persistir por un período de tiempo.

Dentro de los tratamientos instaurados se recurre a la utilización de fármacos que son de ayuda fundamental en procesos agudos y crónicos. Dentro de ellos los analgésicos constituyen una pieza fundamental en el manejo del dolor. En este estudio se analizará el efecto de dos analgésicos de uso clínico en el dolor.

MARCO TEÓRICO

1.- DOLOR

Definición del dolor

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP) como una experiencia sensorial y emocional no placentera relacionada con daño potencial o real del tejido, o descrito en términos de ese daño (1). El dolor puede caracterizarse de acuerdo a su localización, duración, frecuencia, intensidad, irradiación, signos acompañantes, síntomas acompañantes, factores atenuantes y factores agravantes. (2)

Clasificación del dolor

Puede ser clasificado de acuerdo a:

1.- *Su evolución en el tiempo*: como dolor agudo, aquel en cual su duración es menor a tres meses y en dolor crónico en que su evolución es mayor a tres meses en el tiempo, como el dolor oncológico (2).

2.- *La fisiología del dolor*: puede ser de tipo nociceptivo, provocado por estimulación de los nociceptores del dolor en cualquier tejido. Tipo neuropático debido a la lesión de la vías o centros nerviosos del dolor, ya sean centrales o periféricos, o de tipo psicógeno; donde no se objetiva el daño tisular (2).

3.- *El nivel somatosensorial*: dolor epicrítico; es un dolor superficial de localización precisa y bien determinado, o dolor protopático; difuso, mal localizado o dolor sordo (2).

Neuroanatomía y fisiología del dolor

El dolor originado por un daño tisular se inicia con la activación de nociceptores por medio de la liberación de sustancias químicas llamadas sustancias algogénicas; p. ej., iones H^+ y K^+ , aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), cininas (bradicinina), radicales libres (óxido nítrico) y péptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros), que se liberan por la acción de diferentes tipos de noxas (3, 4).

En la periferia los estímulos nociceptivos activan fibras sensoriales A& y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el asta dorsal de la medula espinal (ADME). Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso (5).

A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los sistemas moduladores mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el opioide, el α_2 –adrenérgico, el colinérgico, y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo y podrían actuar de forma sinérgica (6).

En la transmisión del dolor participan una estructura periférica que actúa como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores como bulbo, diencefalo y corteza, y vías descendentes desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares, a la médula (7).

En la mayor parte de los órganos y sistemas del organismo existe un grupo especial de receptores sensoriales conocidos como nociceptores. Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor” (7).

La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de baja intensidad (8).

El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres tipos de nociceptores: cutáneos, musculares-articulares y viscerales (8).

Estos nociceptores transmiten la información mediante las estructuras periféricas de las vías del dolor que están constituidas por una neurona en T, fibra aferente primaria o de primer orden la cual se clasifica dependiendo de su

diámetro y del grado de mielinización en fibras A y C. Las fibras A se subdividen en los subtipos α , β y δ . De todos estos tipos, sólo los tipos A δ y C conducen los impulsos nociceptivos. Así, las fibras de tipo A δ son mielínicas y las fibras tipo C son amielínicas. Las que están localizadas a través de la piel, peritoneo, pleura, periostio, hueso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascias y vísceras; la distribución y densidad varía dependiendo de la localización anatómica. Su función es transformar la energía térmica, química o mecánica de los estímulos nociceptivos en potenciales de acción capaces de migrar a lo largo de las aferencias primarias para llegar al sistema nervioso central (3, 7, 9, 10, 11,12,).

La fibra C es activada con la aparición de mediadores químicos, como bradiquinina, leucotrienos, prostaglandinas (PG), potasio, entre otros. La bradiquinina, además de estimular directamente a los nociceptores, produce un aumento de PG. La fibra C libera como neurotransmisor CGRP y sustancia P. Este último viaja tanto a la periferia como a la segunda neurona de la vía. La sustancia P en la periferia estimula macrófagos, plaquetas y mastocitos para que liberen más neuropéptidos y mediadores de la inflamación, provocando edema, enrojecimiento y aumento de la temperatura local. Este fenómeno es llamado inflamación neurogénica. Esto genera más potenciales de acción, más sustancia P que producen un feed back positivo y generan sensibilización periférica (13, 14).

A nivel central la excitación intensa de las fibras tipo C determina la descarga de una alta frecuencia de potenciales de acción por la vía aferente; por lo cual, además de la secreción de *glutamato*, se secreta sustancia P, CGRP, Neurokinina A (13).

La sustancia P activa el receptor NK tipo 1 de la segunda neurona y genera excitaciones largas y prolongadas. Estas aumentan la concentración de Ca^{++} intracelular, lo cual provoca la apertura de un receptor de glutamato, taponado por Mg^{+2} en condiciones fisiológicas, que es el receptor N-metil-D-aspartate (NMDA). La apertura del receptor NMDA determina una masiva entrada de Ca^{+2} y la formación de óxido nítrico (NO) (13, 19).

El NO difunde hacia la terminación presináptica, provocando aumento del CMPC. Este último estimula una mayor secreción de glutamato (feedback positivo), lo cual produce una sensibilización prolongada de la segunda neurona del núcleo espinal. El fenómeno descrito es conocido como hipersensibilización central, el cual es posible por un mecanismo llamado neuroplasticidad. En este fenómeno la propia neurona reorganiza conexiones sinápticas con proteínas que generan nuevos receptores y modifican mecanismos bioquímicos y fisiológicos. Estos son utilizados en comunicaciones intercelulares, en respuesta a distintos estímulos (ver figura 1) (13, 19).

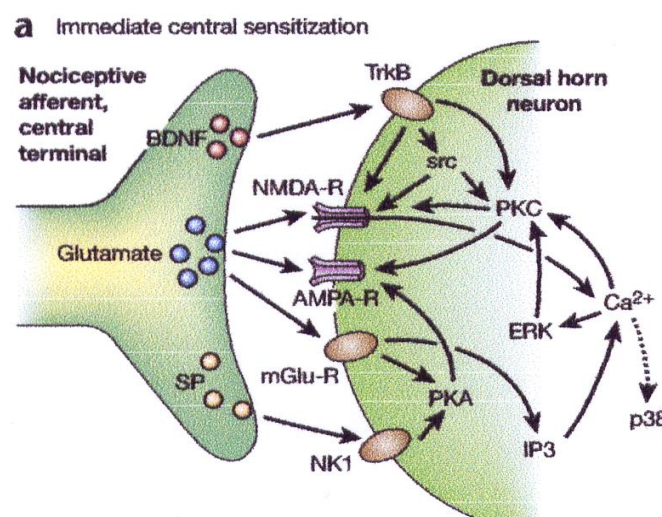


Figura 1.- Mecanismos involucrados en la hipersensibilización central (19).

Las fibras nociceptivas de primer orden hacen sinapsis en el asta posterior de la médula espinal. Rexed señala que la sustancia gris está dividida en 10 láminas o capas: las 6 primeras forman el asta posterior aunque la décima capa también puede considerarse (20). Las fibras A δ terminan en las láminas I y V, y las de tipo C lo hacen en las láminas I y II. La lámina II y parte de la III corresponden a la sustancia gelatinosa. A partir de esta sinapsis las segundas neuronas pueden dar origen a una de las tres vías ascendentes del dolor: el haz neo-espinotalámico, haz paleo-espinotalámico y el haz espino-reticulotalámico (7, 21, 22).

El haz neo-espinotalámico es de desarrollo filogenético más reciente; sus fibras sinaptan en núcleos específicos del tálamo, se proyectan a la corteza somestésica o corteza parietal, en las áreas SI y SII. Corresponde a una zona restringida de la corteza cerebral cuya función es dar la ubicación topográfica del dolor (23).

El haz paleo-espinotalámico se proyecta en bilateralmente a núcleos inespecíficos del tálamo para proyectarse, luego, a la corteza no específica, preferentemente frontal. Contribuye a la evaluación cualitativa del dolor (23).

El haz espino-reticulotalámico es formado por fibras que sinaptan con la formación reticular en diferentes partes. Bulbo, protuberancia reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Se proyecta posteriormente en forma bilateral a los núcleos inespecíficos y a la corteza inespecífica donde se

distribuye ampliamente. Debido a sus abundantes relaciones sinápticas este haz permite otorgar el componente afectivo del dolor (ver figura 2) (23).

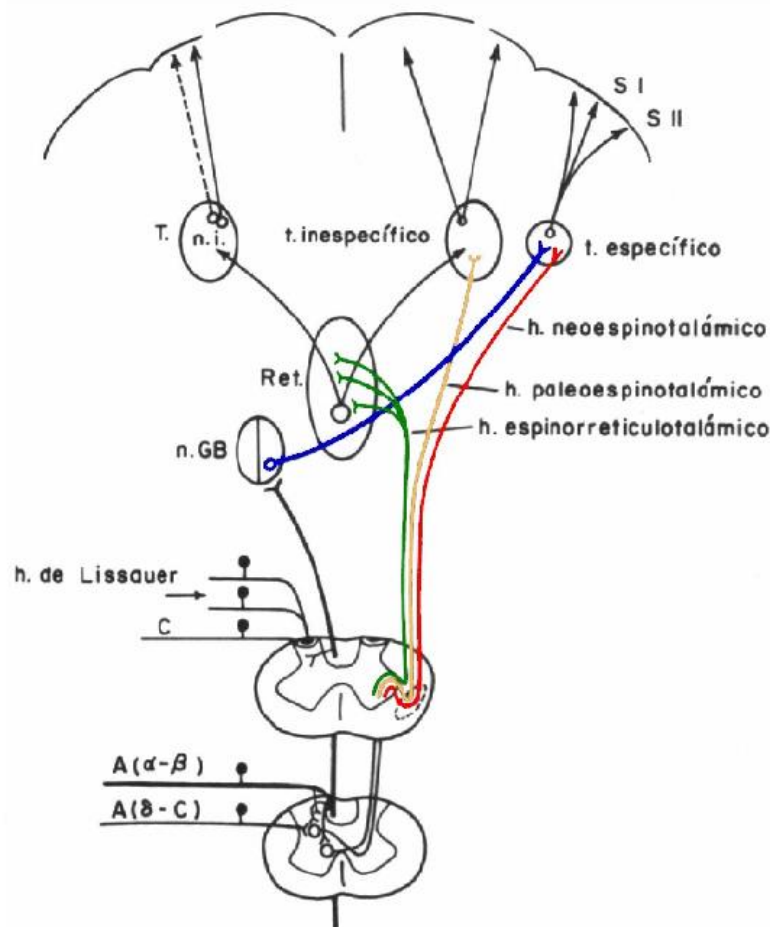


Figura 2. Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes (23).

La idea de fascículos como vías medulares, que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos, es un concepto absoleto pues recientes estudios sugieren la presencia de múltiples conexiones capaces de transmitir la información en sentido bidireccional (22).

La nocicepción activa, en forma simultánea, mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. El sistema endógeno modulador del dolor o sistema de control inhibitorio descendente, mejor caracterizado es el sistema que desciende desde la sustancia gris

periacueductal (SGPA), la formación reticular encefálica, el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el tegmento pónico dorsolateral. Estos últimos se proyectan hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula. También existen mecanismos intrínsecos formados por las interneuronas inhibitorias (9, 21, 23, 24).

Entre los transmisores implicados en la regulación inhibitoria de la nocicepción, a nivel del SNC, se encuentran serotonina, noradrenalina, acetilcolina, péptidos opioides endógenos (encefalina, dinorfinas y endorfinas) (3, 25).

Junto con los mediadores identificados en la activación/sensibilización de los nociceptores, a nivel periférico, se han identificado sistemas inhibitorios que participan en la modulación inhibitoria de la respuesta inflamatoria. De especial relevancia es el sistema opioide endógeno (SOE), formado por transmisores/moduladores de naturaleza peptídico y receptores específicos (μ , δ y κ). Este sistema se encuentra distribuido ampliamente en el organismo, y, entre otras funciones, participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción (26).

En la actualidad se ha demostrado la presencia de genes que codifican para los transmisores y receptores opioides en localizaciones periféricas; p. ej., en ganglios de la raíz dorsal, en células endocrinas, en el sistema inmune. Los receptores opioides periféricos se localizan en fibras sensoriales y simpáticas (piel, articulaciones y plexos intestinales entre otros) y en células inmunes. Las células inmunes, además, expresan genes que codifican para endorfinas y encefalinas (26).

Nocicepción trigeminal

A diferencia de lo que ocurre con el resto de nuestro cuerpo, los estímulos nociceptivos correspondientes al territorio facial, son transmitidos por los nervios craneales hacia los ganglios nerviosos craneales. Desde allí se proyectan hacia los núcleos centrales ubicados en el tronco encefálico para hacer conexión con el tálamo y la corteza somatosensitiva, como ocurre con los demás estímulos nociceptivos del organismo (27).

El nervio trigémino corresponde al V par craneano. Es un nervio mixto, sensitivo y motor. Por medio de sus filetes sensitivos inerva la cara y la mitad anterior de la cabeza y, a través de sus filetes motores, otorga inervación a los músculos masticadores. Su origen aparente se localiza en las porciones laterales de la protuberancia por medio de dos raíces. La *raíz motora* tiene su origen en el núcleo motor del V par o núcleo masticatorio. Sus fibras se sitúan a nivel protuberancial medio y van a dar inervación a los músculos masticadores. La *raíz sensitiva* se extiende a lo largo del tronco encefálico, y continúa con el ganglio de Gasser, dando origen a sus tres ramas terminales: oftálmica, maxilar y mandibular (27). El nervio sensorial trigeminal contiene una pequeña proporción de axones amielínicos (40%), comparado con los nervios espinales (70%) (27).

La rama sensitiva mandibular del trigémino contiene una considerable proporción de somas neuronales de gran tamaño. Estas corresponden a fibras A β . La piel facial, la córnea y el tejido pulpar reciben, comparativamente, una densa innervación de fibras C, fibras A δ y fibras A β , respectivamente. Estas

fibras nociceptivas llegan al cuerno dorsal de la médula o al núcleo espinal del trigémino. La diferencia sensorial del dolor en cada área se explica por la diferencia que existe entre el tamaño de los somas neuronales orales y faciales (28).

Vías Ascendentes trigeminales

Las estructuras orofaciales consisten en una variedad de tejidos que incluyen piel facial, dientes, lengua, músculos masticatorios, articulación temporomandibular y glándulas salivales. La nocicepción orofacial llega al encéfalo, por vías que son originadas desde el núcleo espinal del trigémino, por neuronas de proyección (28).

- *Tracto trigeminotalámico o haz neotrigeminotalámico.* La información nociceptiva orofacial es transportada por el V par junto con los pares nerviosos del facial, glossofaríngeo y vago. El soma de la primera neurona se ubica en el *ganglio de Gasser*. Tiene una terminación periférica que es el nociceptor, y una prolongación central hacia los núcleos trigeminales ipsilaterales. Estos llevan la información hacia la segunda neurona de los respectivos núcleos sensoriales que, a su vez, reciben proyecciones de centros superiores. Así se ejercen influencias modulatorias sobre estas vías (13, 28, 29).

Las fibras A δ y C descienden a la protuberancia formando el *tracto espinal del trigémino*. Este recibe también las fibras aferentes somáticas del resto de los pares craneales con información nociceptiva. Las fibras del tracto espinal que van desde la protuberancia llegan al 2° o 3° segmento cervical y se unen al *tracto de Lissauer*. Estas fibras

terminan en el núcleo espinal del *V par*, ubicado medial respecto al tracto. Las fibras nociceptivas llegan al subnúcleo caudal que recibe también fibras de los segmentos cervicales superiores. (13, 28, 29).

Todas las ramas del nervio trigeminal se ordenan en un campo terminal del núcleo sensitivo trigeminal (NST) y en el núcleo espinal. Este último se subdivide en subnúcleo oral, subnúcleo interpolar y subnúcleo caudal (ver figura 3) (28).

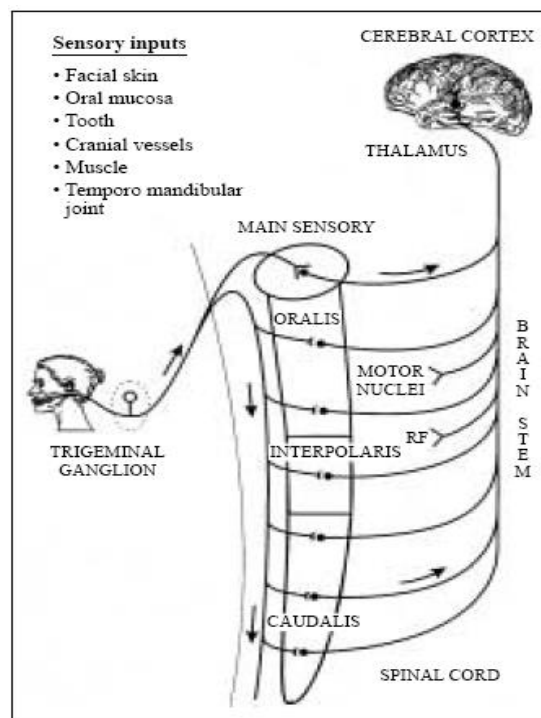


Figura 3. Vía somatosensorial principal de cara y boca (28).

La división mandibular del trigémino esta localizada en la zona dorsal o dorsomedial del NST y de los 3 subnúcleos. La rama oftálmica en la zona ventral o ventrolateral. La rama maxilar es la zona intermedia de los dos anteriores (28).

Las neuronas orales y faciales difieren en el tamaño del soma, en su estructura y en los campos terminales centrales. Las neuronas orales tienen sus centros terminales primarios en la zona rostral del núcleo del óbex, núcleo principal, oral y el interpolar. Sin embargo, las neuronas faciales tienen su terminal primario en el subnúcleo caudal (13, 28).

El subnúcleo caudal recibe algunas entradas aferentes de ambos lados de la cara y de la boca. Estudios recientes indican que la parte rostral y caudal de este núcleo, y una zona transitoria del subnúcleo interpolar, estarían implicadas en la percepción, respuestas autónomas, hormonales y respuestas reflejas del músculo al estímulo nocivo en diversos tejidos orofaciales (13).

Los axones de la segunda neurona, ubicada en el núcleo espinal, se decusan y ascienden posterior al lemnisco medial. Estos envían colaterales a la formación reticular y llegan a los núcleos de tálamo ventral posteromedial (VPM) e intralaminares (13, 14).

Desde estos núcleos la información viaja a la región facial del área sensitiva primaria de la corteza. También a estructuras corticales y subcorticales, como son la *corteza insular*, que integra el aspecto sensorial, cognitivo y afectivo. De esta manera se produce la modulación del umbral del dolor. Cuando la información llega a la *circunvolución cingular*, parte del *Sistema Límbico*, se produce el procesamiento afectivo y emocional del dolor (13, 14).

- Tractos Espinoparabraquiales. El núcleo parabraquial se ubica en la protuberancia e integra respuestas vegetativas y motivacionales ante el dolor. A este núcleo confluyen fibras del *tracto espinomesencefálico* y, además, fibras de los tractos *espinoparabraquiohipotalámico* y *espinoparabraquiamigdalino*. El origen de estos tractos está en la médula y en el subnúcleo caudal.

Cuando es estimulada una fibra A δ se secreta glutamato, que actúa sobre receptores tipo AMPA/KAINATO, ubicados en la segunda neurona. Este receptor es un canal ionotrópico que al activarse produce una violenta entrada de Na⁺, generando un potencial de acción que viaja por el tracto trigeminotalámico hasta el núcleo VPM de tálamo, donde se encuentra la tercera neurona proyectada hasta la *corteza somatosensitiva primaria: áreas 1, 2, 3 de Brodman*. Este es el dolor fugaz, localizado y de corta duración (13, 28, 29).

Según los distintos núcleos diana se pueden caracterizar dos sistemas de procesamiento nociceptivo: medial y lateral. El *sistema medial* sería el responsable del componente afectivo o emocional del dolor, relevante en el dolor crónico. En este sistema participan la sustancia gris periacueductal y los núcleos talámicos que se proyectan hacia la circunvolución del cíngulo, estructuras límbicas y corteza prefrontal (29).

El *sistema lateral* entrega la percepción conciente, localización exacta, calidad, intensidad y duración del estímulo doloroso. En este sistema están involucrados los núcleos talámicos VPM, que procesa la información orofacial,

y, el núcleo ventral posterolateral que recibe la información del resto del cuerpo. Ambos se proyectan hacia el córtex parietal (13, 29).

En el proceso nociceptivo se pueden identificar cuatro procesos involucrados en la transmisión y procesamiento de la información nociceptiva, estos son la transducción, conducción, modulación y percepción. Todos ellos pueden ser modificados farmacológicamente (ver figura 4) (30).

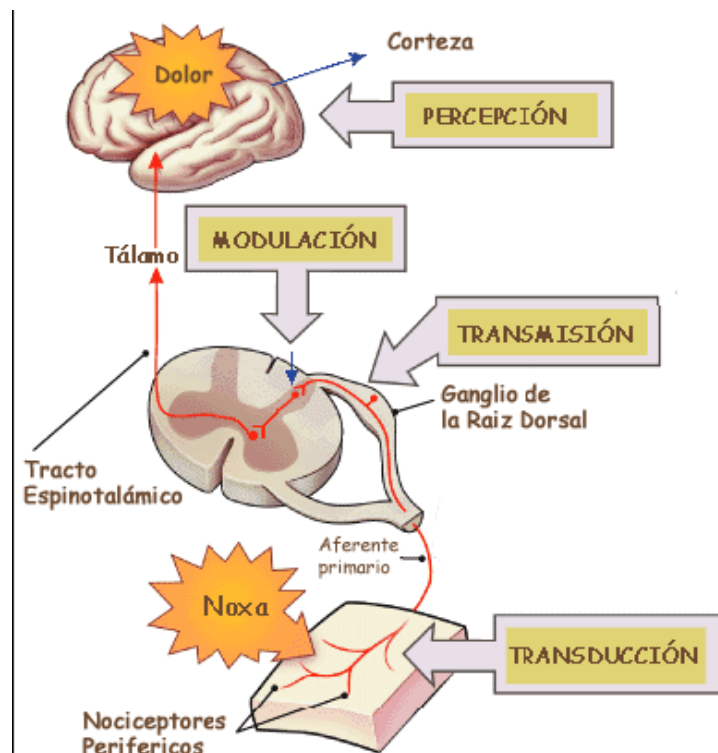


Figura 4.- Niveles en los cuales ocurren las etapas del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, modulación y percepción (30).

1.- La *Transducción* es el proceso que ocurre en los nociceptores mediante el cual la energía del estímulo se transforma en energía electroquímica propagable. Esto se llama Potencial de Acción. Este proceso se

puede prevenir con el uso de anestésicos locales (AL). Los AINES alteran el proceso de transducción al inhibir la síntesis de mediadores inflamatorios (30).

2.- La *Conducción* es la propagación de estos potenciales hacia el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). También puede ser abolida por AL, que bloquean los canales iónicos de K^+ , Na^+ , modifican la capacidad de descarga y conducción de los nociceptores. De esta manera impiden la propagación del impulso nervioso (30).

3.- La *Modulación* es la modificación cuantitativa y cualitativa de la información nociceptiva, tanto en el SNC como SNP. Pueden producir hiperalgesia o hipoalgesia. Farmacológicamente se puede intervenir utilizando antagonistas e inhibidores de la síntesis de mediadores de la inflamación, como los AINES. También se puede potenciar la acción supresora endógena mediante el uso de opioides, agonistas del adrenoceptor $\alpha 2$ y antidepresivos (30).

4.- La *Percepción* implica la integración de las vías medial y lateral. Esta integración produce la experiencia emocional, subjetiva y consciente del dolor. Además permite determinar localización, magnitud y naturaleza del estímulo, acompañándose tanto de angustia como de necesidad de alivio. Se modula farmacológicamente con AL, AINES, opioides, agonistas del adrenoceptor $\alpha 2$ y antidepresivos entre otros (30).

Tratamiento del dolor

Se puede intentar modular o modificar el dolor a diferentes niveles:

- 1.- Utilizando infiltración local de anestésicos o por medio de administración endovenosa. Esta analgesia puede ser mejorada utilizando opiodes probablemente por la existencia de receptores opiodes morfínicos (MOR) a nivel periférico (2).
- 2.- Bloqueando un nervio periférico con anestésicos locales o bien seccionándolo, con lo cual se impedirá la transmisión del impulso nociceptivo.
- 3.- Utilizando analgésicos antiinflamatorios, no esteroideos que actúan a nivel periférico y también cumplen un mecanismo de tipo central (2).

Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales: AINEs

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) corresponden a un grupo heterogéneo de drogas con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. En la actualidad se les asigna también un efecto antiagregante plaquetario (31) con un rango intermedio entre los corticoides con propiedades antiinflamatorias, por un lado, y los opiodes con analgesia mayor, por el otro. Se ha informado que, en general, sólo tres medicamentos (el paracetamol, ibuprofeno y metamizol) fueron considerados en porcentaje cercano al 85% de los AINEs prescritos por profesionales del área dental (31).

Con estos fármacos la automedicación es una práctica común. Aunque ellos son bastante seguros, algunos tienen importantes efectos colaterales; p. ej., hemorragia gastrointestinal superior, úlceras gastroduodenales detectadas endoscópicamente, aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares (un infarto agudo al miocardio). Los pacientes, por lo tanto, deben hacerse concientes de su uso sólo mediante una prescripción médica (31).

Clasificación de los AINEs

Según Warner y Mitchell se pueden clasificar los AINEs, de acuerdo a su estructura química, en los siguientes grupos farmacológicos (32):

- 1.- Salicilatos: aspirina
- 2.- Para-aminofenoles: paracetamol
- 3.- Derivados ácido indolacético: indometacina, sulindaco, diclofenaco
- 4.- Derivados pirazonólicos: fenilbutazona, dipirona
- 5.- Derivados ácido pirrolacético: ketorolaco
- 6.- Derivados ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno
- 7.- Derivados benzotiacínicos: piroxicam, tenoxicam y meloxicam
- 8.- Sulfonanilida: nimesulida
- 9.- Coxibs: rofecoxib, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib

Mecanismo de Acción de los AINEs

Los AINEs contribuyen a disminuir y aliviar síntomas indeseables de la inflamación, como el dolor. Ello se realiza mediante la inhibición de las enzimas ciclo-oxigenasas (isoformas COX-1, COX-2 y COX-3), dando lugar a una disminución de la formación de eicosanoides del tipo prostaglandinas, tanto a nivel periférico como central (33).

Las manifestaciones clínicas de la inflamación se producen por mediadores químicos, derivados del ácido araquidónico, conocidos como prostanoïdes. Estos participan activamente en la instauración y mantenimiento del proceso inflamatorio. El ácido araquidónico se encuentra fundamentalmente en la membrana celular, donde se une a los fosfolípidos (33, 34).

Estímulos físicos, químicos o mecánicos (daño en los tejidos, hipoxia, procesos inmunes, etc.) inducen la liberación y metabolización del ácido araquidónico. Los metabolitos resultantes (prostaglandinas y tromboxano) ejercen su efecto en prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo. En relación a la inflamación los prostaglandinas ejercen una acción vasodilatadora potente, produciendo un aumento de la permeabilidad vascular, con la extravasación de fluidos y células blancas de la sangre, todos éstos fenómenos contribuyen a la inflamación (33, 34).

Las COXs más conocidas y estudiadas son COX-1 y COX-2. COX-3 es la última en ser descubierta. Es sensible al paracetamol, y se le han asignado propiedades relevantes en el sistema nervioso central, modulando el dolor, con acciones muy similares a la COX-1 (22).

La COX-1 es llamada también Constitutiva, pues se encuentra presente en casi todos los tipos celulares, cumpliendo tareas fisiológicas tan importantes como sintetizar las prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa gástrica y mantener una función renal normal en riñones comprometidos (32).

La COX-2, que también presenta rol Constitutivo, es inducida por los tejidos estimulados con sustancias propias de una reacción antiinflamatoria, donde se expresa posterior a la injuria y contribuye directamente con la inflamación e hiperalgesia. Se postulaba que COX-2 sólo se producía inducida por algún daño tisular; sin embargo, el concepto actual es que COX-1, y COX-2, cumplen roles fisiológicos o constitutivos importantes; p. ej., en el riñón, en el SNC, en el epitelio de recubrimiento de las vías aferentes, en el páncreas, en el tubo digestivo, en el sistema cardiovascular, en las vías respiratorias y en el útero (32).

La mayoría de los AINEs inhiben de manera no selectiva ambas isoformas, COX-1 y COX-2, pero algunos poseen cierta selectividad con la isoforma inducible (ver figura 5) (32).

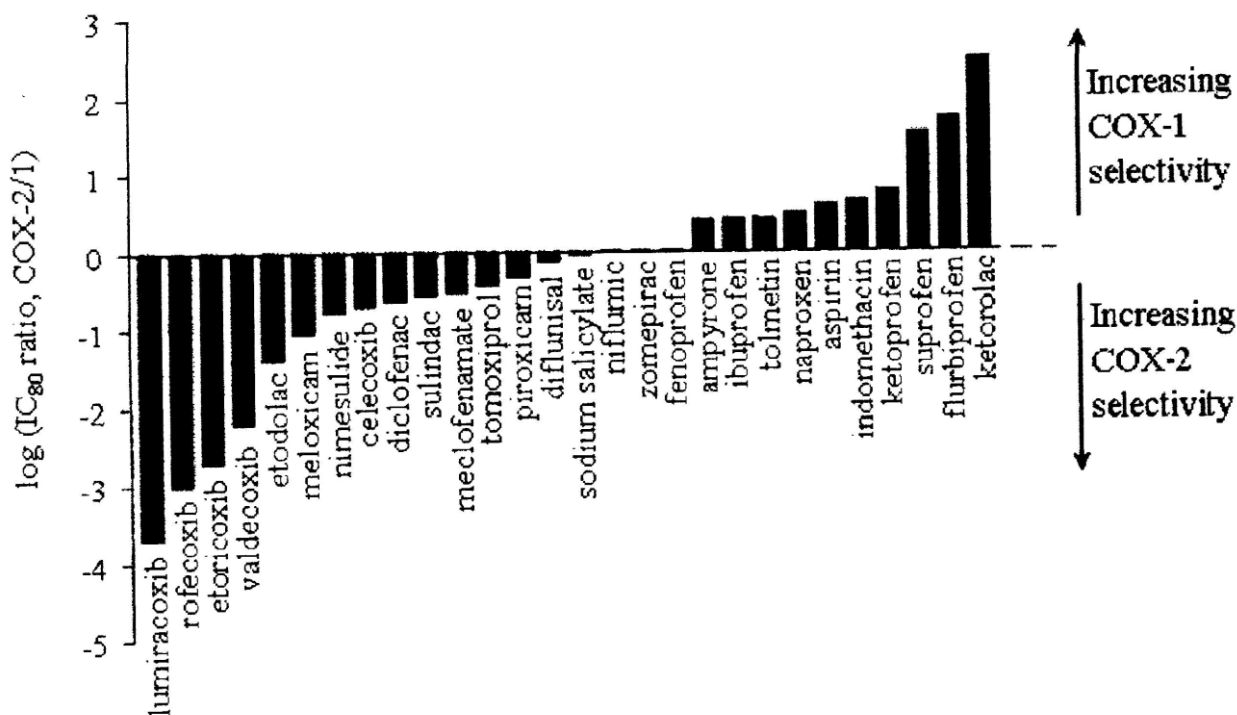


Figura 5.- AINEs con selectividad por COX-1 y COX-2 (32).

La inhibición de COX-2 es la principal responsable de las acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas de los AINEs. La inhibición simultánea de COX-1 produce reacciones adversas. La actividad de COX-3 es inhibida selectivamente por las drogas analgésicas y antipiréticas como el paracetamol y metamizol. La inhibición de COX-3 representa un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y la fiebre (32).

El efecto analgésico de los AINEs se explica por un mecanismo de inhibición de las COXs. Esto no permite justificar la eficacia de estos agentes en el caso del dolor agudo en el cual, al parecer, no existe inflamación.

Estudios sugieren que los AINEs ejercen antinocicepción al interactuar con neuronas periféricas o centrales involucradas en la transmisión de señales nociceptivas. También se relaciona la actividad antinociceptiva de los AINEs en el sistema colinérgico. Se ha propuesto que los AINEs aumentarían las concentraciones de acetilcolina tanto a nivel espinal como supraespinal, produciendo el efecto antinociceptivo (35).

Existe un mecanismo analgésico central, que se sumaría a los efectos periféricos antes descritos. Este comprendería la inhibición de la actividad neural, inducida por aminoácidos o quininas. Hay evidencia directa para este componente central en la analgesia de los AINEs, debido al efecto inhibitorio que inducen en la síntesis central de prostaglandinas. Además puede ser necesaria una modulación de la neurotransmisión serotoninérgica y catecolinérgica intacta para la antinocicepción mediada por AINEs, puesto que el pretratamiento con ciproheptadina, haloperidol contrarrestan el efecto analgésico de la administración de ácido acetilsalicílico (32, 35).

Existen estudios que indican la acción de opiodes centrales en la antinocicepción mediada por AINEs. Existen trabajos que, mediante el uso de agentes colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, opiodes y nitridérgicos, están relacionados con la actividad antinociceptiva de AINEs (32, 35, 36). Por otra parte, el incremento de sustancia antagonista de receptor NMDA a nivel espinal y diencefálico podrían contribuir al efecto analgésico de los AINEs. Otro sistema involucrado en la antinocicepción generada por AINEs es el de los opiodes endógenos (35, 36).

Efectos terapéuticos de los AINEs

- *Acción antipirética:* disminuyen la temperatura cuando se encuentra elevada anormalmente, por inhibición de la síntesis de prostaglandina E₂.
- *Acción antiinflamatoria:* al inhibir las COXs se inhibe la formación de prostaglandinas y tromboxano.
- *Acción analgésica:* eliminación del dolor por bloqueo de la vía ciclooxigenasa.
- *Acción antiagregante plaquetaria:* por bloqueo del tromboxano.
- *Efecto antitumorígeno:* prevención del cáncer colateral (32).

Efectos adversos de los AINEs

Las reacciones adversas a las drogas incluyen cualquier respuesta no deseada y no intencionada que ocurre con la dosis terapéutica. La tendencia a producir manifestaciones tóxicas puede variar en gran medida entre los distintos AINEs. Se expresan en todos aquellos sistemas en las que las prostaglandinas cumplen sus funciones fisiológicas. Los AINEs comparten reacciones adversas comunes. Ellas son: (32).

- **Gastrointestinales:** el consumo prolongado de AINEs provoca alteraciones gastroduodenales, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias.
- **Renales:** por medio del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, disminuyen el flujo renal y la filtración glomerular, junto con la retención de sodio, agua y potasio.

- Hematológicas: prolongación del tiempo de sangría por bloqueo de la síntesis de tromboxano A₂. El efecto se revierte cuando la circulación del AINE cesa.
- Hepáticas: la mayoría de los AINEs se relaciona con daño hepatocelular, sin embargo, aspirina y paracetamol son los fármacos comúnmente relacionados.
- Agregación plaquetaria: todos los AINEs inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, con un posible riesgo de hemorragias posteriores. La excepción la constituye el paracetamol.
- Hipersensibilidad: existen individuos con intolerancia a la aspirina y otros AINEs.
- Sistema nervioso central: altas dosis de salicilatos pueden provocar tinitus y pérdida de la audición. Además, en ancianos podrían producir confusión y complicaciones neuropsiquiátricas.
- Gineco-obstétrico: pueden prolongar el embarazo, pues disminuyen las contracciones por bloqueo de la COX-1. La administración prolongada en el tercer trimestre del embarazo puede cerrar el ductus arteriosus e inducir una hipertensión pulmonar resistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo.

Gracias al desarrollo de los AINEs selectivos de la COX-2, se ha logrado la disminución de gran parte de los efectos indeseables de estos fármacos. Sobre todo los gastrointestinales, que están asociados a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras (37).

La hipótesis de la inhibición selectiva de COX-2, la cual induciría los efectos deseados con menores efectos laterales indeseables (particularmente a nivel gástrico) que se asocian con la inhibición de COX-1, ha permitido el desarrollo de medicamentos conocidos como “los coxibs” o los inhibidores selectivos de COX-2. El efecto analgésico de los AINEs se obtiene en forma indirecta, por la reducción de la inflamación, y también directamente, por su acción sobre el sistema nervioso central (SNC) (31). Sin embargo, para los coxibs se han descrito reacciones adversas de naturaleza protrombóticas principalmente, que han inducido, incluso, al retiro de algunos de sus representantes (32).

2.- DEXIBUPROFENO

El dexibuprofeno corresponde a un AINE derivado del ácido propiónico, es el enantiómero S(+) del ibuprofeno (racémico) y corresponde al componente activo farmacológico del ibuprofeno. Su formación se logra mediante la inversión del R-ibuprofeno por medio de una serie de pasos metabólicos que incluyen la incorporación de un grupo CoA al R-ibuprofeno, la disociación de un protón alfa metilo, llevada a cabo por una enzima empimerasa y la hidrólisis del ibuprofeno-CoA, por una hidrolasa CoA (38).

Existen estudios que confirman la inversión presistémica a nivel intestinal. Sin embargo, se acepta que la mayoría del R-ibuprofeno se invierte en forma sistémica. Es importante enfatizar que la inversión de todas las formas de ácidos propiónicos es especie dependiente. Se absorbe en forma

completa y rápidamente de modo pasivo. Sin embargo hay evidencia en la cual el S(+) ibuprofeno podría absorberse también de modo activo mediante un transportador protón/monocarboxílico TPM, encontrado en células intestinales (ver figura 6) (38).

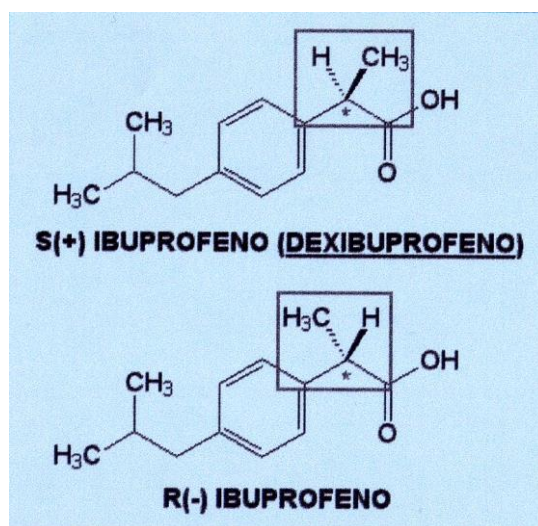


Figura 6.- Estructura molecular de dexibuprofeno (38).

Dexibuprofeno actúa al igual que el resto de los AINE inhibiendo las COXs y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas. Con la administración oral se alcanzan en 2 horas las concentraciones plasmáticas máximas. La unión a proteínas plasmáticas es del 99% y la vida media de 1,9 horas. Se metaboliza a nivel hepático y se elimina por vía renal.

El dexibuprofeno ha demostrado ser seguro y eficaz en ensayos clínicos controlados. El estudio hecho en 178 pacientes y de 15 días de duración, fue comparada, en pacientes con osteoartritis, la eficacia del dexibuprofeno (200 o 400 mg/8hrs) frente al ibuprofeno (800 mg/8hrs). Este estudio confirmó la

equivalencia entre 400 mg/8hrs de dexibuprofeno y 800 mg/8hrs de ibuprofeno en la osteoartritis (39).

La experiencia clínica ha demostrado que el riesgo de efectos adversos producidos por el dexibuprofeno es comparable al del ibuprofeno. Estos efectos adversos más frecuentes tienen relación con problemas gastrointestinales. Los más habituales son dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal (40). Un estudio en animales demostró que el dexibuprofeno tenía mayor efecto analgésico y antiinflamatorio que el ibuprofeno y producía menor daño gástrico como reacción adversa (41).

3.- NIMESULIDA

Nimesulida es un AINE (nitrofenoximetansulfonilida). Es un nuevo agente antiinflamatorio no esteroide cuya estructura química se asemeja a los inhibidores selectivos de la COX-2. Es 20 veces más potente en inhibir la COX-2 en monolitos que la COX-1. Es el primer AINE descrito para inhibir la COX-2, selectivamente (34).

Nimesulida se absorbe en forma rápida y extensa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 4 horas, después de la administración oral. El compuesto se liga altamente a proteínas plasmáticas (mayor a 95%). La vida media, período en que el fármaco permanece activo, es de casi 3 horas. Nimesulida se metaboliza a un derivado 4-hidroxi y los metabolitos se excretan de modo preferente (más de 80%) por vía renal. Tiene las eficientes actividades analgésicas y antipiréticas esperadas en AINEs y es

también eficaz en un amplio rango de desórdenes. Esto último incluye condiciones artríticas, desórdenes músculo esqueléticos, cefaleas, dolor postquirúrgico y dolor en cáncer, enfermedades vasculares e inflamación de vías aéreas (42).

Es de particular interés que nimesulida sea seguro para pacientes con broncoconstricción por aspirina u otros AINEs (42). En un estudio comparativo entre nimesulida y diclofenaco se encontró que nimesulida tiene un comienzo de acción rápido en el compartimiento sanguíneo, con una temprana inhibición en la generación de prostaglandina E₂, lo cual es un índice de actividad de COX-2. Otros factores también pueden explicar el rápido comienzo de analgesia que es asociado con nimesulida incluyendo un posible mecanismo central de alivio del dolor (43). En otro estudio comparativo de eficacia entre nimesulida, celecoxib y rofecoxib para la osteoartritis de rodilla, se encontró que nimesulida provee el efecto más rápido en el alivio del dolor comparado con las otras dos drogas (44).

Nimesulida es generalmente bien tolerada por los pacientes, incluyendo ancianos y niños. Interacciones con otras drogas son poco comunes y la incidencia de efectos adversos en ancianos es comparable a personas jóvenes. La acidez débil de nimesulida (PK_a 6.5) también contribuye a su relativamente buena tolerancia gástrica (45). En 5 a 10% de los pacientes se han observado efectos adversos, expresados en las vías gastrointestinales, piel y sistema nervioso (46).

Nimesulida es útil en pacientes con hipersensibilidad alérgica a la aspirina u otros AINEs. En un estudio sobre seguridad de nimesulida y meloxicam como drogas alternativas en pacientes intolerantes a AINEs se encontró que el 98.5% de los pacientes toleró nimesulida y un 95.4% meloxicam (46).

El mecanismo de acción de nimesulida incluye:

a).- Inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas: es la primera droga promocionada con un efecto preferencial sobre COX-2 comparada con COX-1. Demostrado por estudios en leucocitos humanos y tejido de mucosa gástrica aislada, lo cual se relaciona con su relativa buena tolerabilidad (47).

b).- Inhibición de la formación de metabolitos tóxicos del oxígeno: los metabolitos tóxicos del oxígeno contribuyen a la inflamación y al dolor. Con neutrófilos humanos activados *in vitro*, nimesulida reduce sustancialmente la actividad de la vía de la mieloperoxidasa (la cual forma ácido hipocloroso), disminuyendo también la formación de peróxido de hidrógeno. Nimesulida también protege la α -1 antitripsina de la oxidación mediada por neutrófilos, posibilitando así el atenuamiento de la actividad elastolítica de los neutrófilos (48).

c).- Liberación de citoquinas: la reducción en la liberación y acción de citoquinas por nimesulida muestra ser única entre AINEs. En ratas la droga inhibe la liberación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) el cual gobierna la producción y liberación de otras citoquinas hiperalgésicas disminuyendo, de

este modo, la sensibilización de receptores como la amplificación de la respuesta nociceptiva (49).

d).- Degradación de cartílago: nimesulida reduce significativamente la síntesis de enzimas degradativas en cartílago osteoartítico humano *in vitro* por interleukina-1 esto resulta en una menor tendencia a la destrucción de cartílago (49).

Estudios recientes en ratas señalan que nimesulida presenta un significativo efecto analgésico en el test del movimiento de la cola y en el test de la formalina bajo condiciones de laboratorio. Además, la droga se muestra efectiva sobre la hiperalgesia inducida con nitroglicerina (49).

El mapeo cerebral de los núcleos activados por la administración de nitroglicerina muestra que el pretratamiento con nimesulida inhibe significativamente la activación neuronal en diversas áreas; p. ej., el núcleo supraóptico, la columna ventrolateral de la sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, núcleo del tracto solitario, área postrema. Se podría concluir que nimesulida posee una fuerte actividad analgésica y antihiperalgésica. Sus mecanismos de acción son particularmente centrales (50).

Nimesulida es de gran utilidad a la odontología en el alivio del dolor e inflamación postoperatoria; p. ej., cirugía oral y maxilofacial. La eficacia y tolerancia de nimesulida fue comparada con ketoprofeno, en pacientes intervenidos en cirugía dental. Nimesulida resultó ser más efectivo y más rápido

que el otro fármaco en aliviar los síntomas molestos de la inflamación (dolor en reposo y masticación) y aumento de volumen e hiperemia asociados con la operación. Estos efectos están acompañados además de una mejoría de la calidad del sueño y un restablecimiento de la función masticatoria y la deglución (51).

En un estudio realizado en pacientes del Hospital San Juan de Dios, en pacientes que habían sido sometidos a cirugía de terceros molares incluidos, se demostró que la administración oral de 100 mg de nimesulida presenta una actividad analgésica superior al piroxicam a los 60, 120, 180 y 240 minutos después de la ingestión del medicamento (52).

En relación a las contraindicaciones y efectos adversos, hay que señalar que en pacientes bajo esquemas posológicos prolongados con nimesulida debieran realizarse controles hematológicos periódicos y pruebas de evaluación de las funciones hepática o renal. En forma ocasional se pueden presentar malestares gastrointestinales, derivados de la bioinhibición de la COX-1 (52).

4.- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS AINEs

El estudio de las posibles interacciones entre AINEs se orienta para generar combinaciones que incrementen la eficacia del efecto analgésico, disminuir las dosis y bajar a los niveles mínimos, sus posibles efectos indeseables. La interacción farmacológica entre drogas se debe considerar desde el punto de vista farmacocinética o farmacodinámico. Por ello, al coadministrar dos drogas, es posible obtener 3 tipos de efectos:

- a) Aditivos: corresponde a la simple suma de los efectos que producen cada una de las drogas separadamente.
- b) Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
- c) Supraaditivo o sinérgico: se produce cuando el efecto que se obtiene es mayor que la suma de los efectos separados de cada droga.

Las drogas que producen sinergismo presentan un futuro más promisorio en el tratamiento del dolor. Sobre todo si a ello se agrega, que normalmente, el sinergismo va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversas (53, 54).

HIPÓTESIS

La coadministración intraperitoneal (ip) de dexibuprofeno y de nimesulida, como de su combinación, producen efectos analgésico y antiinflamatorio en el Ensayo Algesiométrico de la Formalina Orofacial.

Objetivo general:

Estudiar la actividad antinociceptiva y antiinflamatoria de dexibuprofeno, de nimesulida y de su combinación en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

Objetivos específicos:

- 1.- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (ip) de dexibuprofeno y de nimesulida en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- 2.- Caracterizar la potencia analgésica y antiinflamatoria de estos AINEs en estudio.
- 3.- Comparar su potencia analgésica y antiinflamatoria.
- 4.- Evaluar la interacción de la combinación dexibuprofeno con nimesulida para determinar si los efectos son aditivos, sinérgicos o antagónicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales

Se usaron 128 ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) machos y hembras, de 28 a 30 g de peso y habituados al ambiente del laboratorio (22° a 24° C) al menos dos horas antes del experimento. Esto concuerda con el protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Facultad de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal recibió solamente una dosis de las drogas. Todas las observaciones durante el experimento fueron efectuadas en forma ciega, randomizada y usando como control suero fisiológico. 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 inmediatamente después del experimento, mediante dislocación cervical, por personal especializado.



Fotografía 1.- Ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*).

Test de la formalina

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el Test Algesiométrico Orofacial de la Formalina. Para ello se realizó una inyección subcutánea de 20 μ l de una solución de formalina 5% en el labio superior del animal. En los ratones la administración de formalina en el labio superior induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso rasquido del área perinasal (55). Los ratones fueron puestos en un cilindro diseñado para la observación. Por medio de un cronómetro digital se contó el tiempo total que cada ratón se frotó el área perinasal inyectada durante los 5 minutos posteriores e inmediatos a la inyección. Estos 5 minutos corresponden a la fase donde hay dolor agudo producido por la sustancia irritante (Fase I). Luego se contó, durante 10 minutos posteriores a los 20 minutos de la inyección, hasta los 30 minutos. Los 30 minutos corresponden al tiempo total durante los cuales los animales se frotaron el labio comprometido. Los 10 minutos corresponden al dolor generado por el proceso inflamatorio (Fase II). No se realizaron observaciones entre las fases I y II, es decir, entre los 5 y 20 minutos. La explicación de lo anterior es porque los ratones se encuentran en un período de quietud y la inflamación se está desarrollando.

El ensayo algesiométrico fue realizado 30 minutos después de la inyección de los fármacos, tiempo en el cual se obtiene el efecto máximo de cada fármaco (determinado previamente). Los animales controles, en número de 1 o 2, agregados a cada protocolo experimental, fueron inyectados con solución salina 0,9 %, 30 minutos antes de la administración de la formalina, y la evaluación fue idéntica a la de los animales experimentales.

Los resultados se expresan como promedios \pm EEM (Error Estándar del Promedio) del porcentaje de Máximo Efecto Posible (% MEP). Este se calcula de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\% \text{ MEP} = 100 - (\text{TCE} / \text{TRC} \times 100)$$

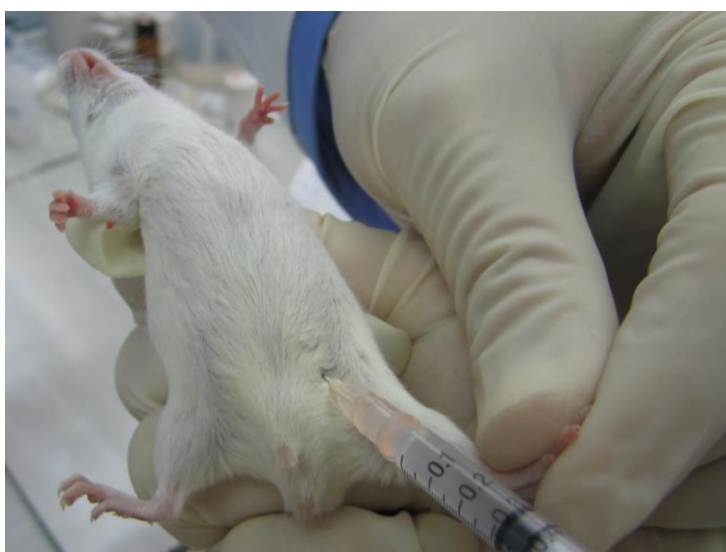
Donde:

TRE =Tiempo de Rascado Experimental de los animales inyectados con droga.

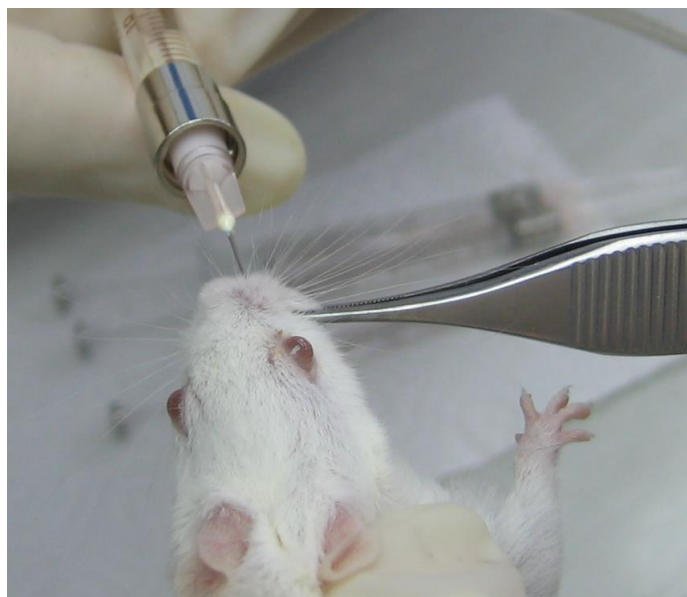
TRC =Tiempo de Rascado Control de los animales inyectados con salino (0,9% NaCl).

Administración de drogas

Todas las drogas usadas fueron suministradas por el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y corresponden a dexibuprofeno y nimesulida. Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) en volumen de 10 ml/kg.



Fotografía 2.- Administración de droga i.p.



Fotografía 3.- Administración de formalina en el labio superior derecho.

Análisis Isobolográfico

Se construyeron curvas dosis-respuestas de los fármacos administrados por vía i.p., al momento del efecto máximo de cada droga, con un mínimo de 6 animales por cada una de las 4 dosis utilizadas. Las Dosis Efectiva (DE₅₀) corresponden a la cantidad del fármaco que produce un 50% del efecto máximo. Fueron calculadas mediante un análisis de regresión lineal, por el método de los cuadrados mínimos, a partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta. La interacción entre las diferentes drogas se efectuó administrando, por vía i.p., combinaciones de los analgésicos en proporciones fijas de 1/2, 1/4, 1/8 y de 1/16 de las DE₅₀.

Los animales se inyectaron, por vía i.p., con dexibuprofeno (1, 3, 10 y 30 mg/kg) o con nimesulida (1, 3, 10 y 30 mg/kg), 30 minutos antes de la administración de la formalina, en un volumen constante, de 10 ml/kg.

Para la evaluación de las interacciones se utilizó el Análisis Isobolográfico de Tallarida et al., modificado por el laboratorio (35).

El Isoblograma corresponde a una representación gráfica en coordenadas cartesianas de dosis isoefectivas de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer la existencia de interacción, su tipo y su magnitud. Para cada mezcla de drogas se determinó la DE₅₀, que fue comparada estadísticamente a la aditividad teórica de la mezcla calculada por la siguiente fórmula.

$$DE_{50} \text{ aditividad teórica} = DE_{50} \text{ droga 1} / (P1 + R \times P2)$$

Donde:

R = Es la relación de potencia entre dexibuprofeno (droga 1) y nimesulida (droga 2) administrados separadamente.

P1 = Es la proporción de dexibuprofeno en la mezcla.

P2 = Es la proporción de nimesulida en la mezcla.

La DE₅₀ de cada droga individual se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas (Isoblograma) conectando la DE₅₀ de dexibuprofeno (abscisas) con la DE₅₀ de nimesulida (ordenadas) para obtener así la línea de aditividad simple. La región del gráfico donde se ubica el valor de la DE₅₀ de la mezcla experimental determina el tipo de interacción. Si el punto que representa el valor de la DE₅₀ se encuentra bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente al valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva. Cuando la DE₅₀ se ubica próximo a la línea de aditividad y no es estadísticamente diferente a la DE₅₀ de aditividad calculada en forma teórica, 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, se calcula el Índice de Interacción (I.I.) entre las drogas con la siguiente fórmula:

$$I.I = DE50 \text{ experimental} / DE50 \text{ teórico}$$

Cuando el cociente es menor a 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraaditiva. Si el resultado es igual a 1, es aditiva. Si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (35)

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los datos se expresa como promedio \pm EEM o con sus Límites de Confianza al 95% (95 % CL) se realizó computacionalmente mediante análisis de varianza (ANOVA) de los grupos y mediante prueba "t" de Student para determinar la significación estadística entre dos promedios, la cual fue considerada significativa a un nivel de 5% ($p < 0.05$).

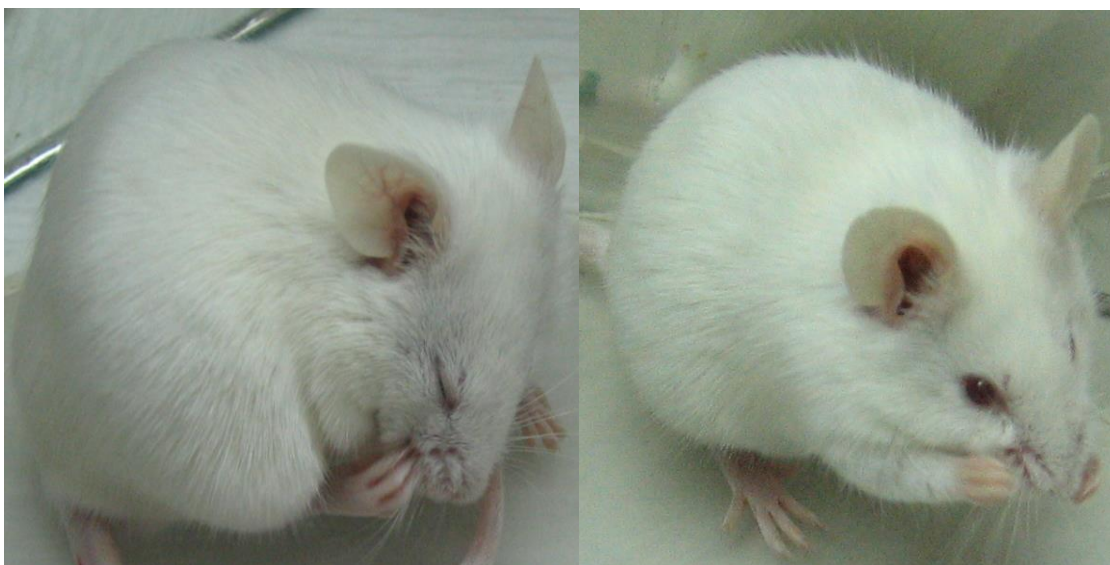
RESULTADOS

Grupo control

El tratamiento de los ratones con la administración de 10 ml/kg de solución salina fisiológica al 0,9%, vía i.p. 30 minutos antes de la inyección de formalina, produjo en promedio $130,24 \pm 4.70$ segundos de rascado en la primera fase (n = 30) y 163.20 ± 4.40 segundos de rascado en la segunda fase (n = 32).

Dosis	Fase I (0-5 minutos)	Fase II (20-30 minutos)
<i>0,9% solución salina</i>	$130,24 \pm 4.70$	163.20 ± 4.40

Tabla 1.- Efecto de la administración de solución salina 0,9% en ambas fases del test de la formalina orofacial.



Fotografía 4.- Rascado del labio superior derecho luego de inyección con formalina.



Fotografía 5.- *Inflamación del labio superior derecho posterior a la inyección de formalina.*

Antinocicepción de dexibuprofeno

La administración i.p. de dexibuprofeno, 30 minutos antes de la inyección de la formalina, produce una actividad analgésica del tiempo de rascado de la zona inyectada y que en la fase I genera una curva dosis-respuesta de naturaleza dosis-dependiente. De ella se dedujo la DE50 que resultó ser de 15.51 ± 4.0 mg/kg. Estos resultados se muestran en la figura 7. En la fase II dexibuprofeno induce una curva dosis-respuesta dosis-dependiente de la analgesia en el test orofacial de la formalina con una DE50 de 22.88 ± 5.01 mg/kg, resultados que encuentran graficados en la figura 8.

Antinocicepción de nimesulida

La administración i.p. de nimesulida, 30 minutos antes de la inyección de la formalina, produce en la fase I una actividad analgésica que se refleja en una disminución del tiempo de rascado de la zona inyectada y produce una curva dosis-respuesta de naturaleza dosis-dependiente. De ella se dedujo la DE₅₀ que resultó ser de 16.81 ± 3.14 mg/kg. Estos resultados se muestran en la figura 7. Por otra parte, en la fase II este AINE induce una curva dosis-respuesta dosis-dependiente de la analgesia, en el test orofacial de la formalina con una DE₅₀ de 11.79 ± 3.47 mg/kg, resultados que encuentran graficados en la figura 8. En ambas fases se observa que al aumentar las dosis del fármaco se aumenta la actividad analgésica.

Paralelismo de las curvas dosis-respuesta

El estudio estadístico de las curvas dosis-respuesta obtenidas para dexibuprofeno y nimesulida demostró que ellas no eran paralelas. Curvas no paralelas explican la diferencia en el mecanismo de acción de cada uno de los AINEs en estudio. Esto se puede observar en las figuras 7 y 8, respectivamente.

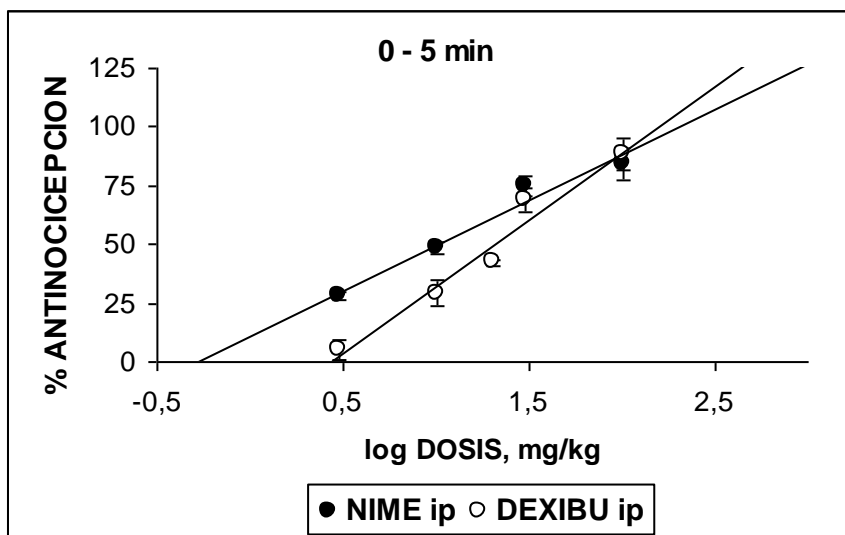


Figura 7. Curvas dosis-respuesta, en la fase I del ensayo orofacial de la formalina, de la actividad antinociceptiva de dexibuprofeno (○) y de nimesulida (●). Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

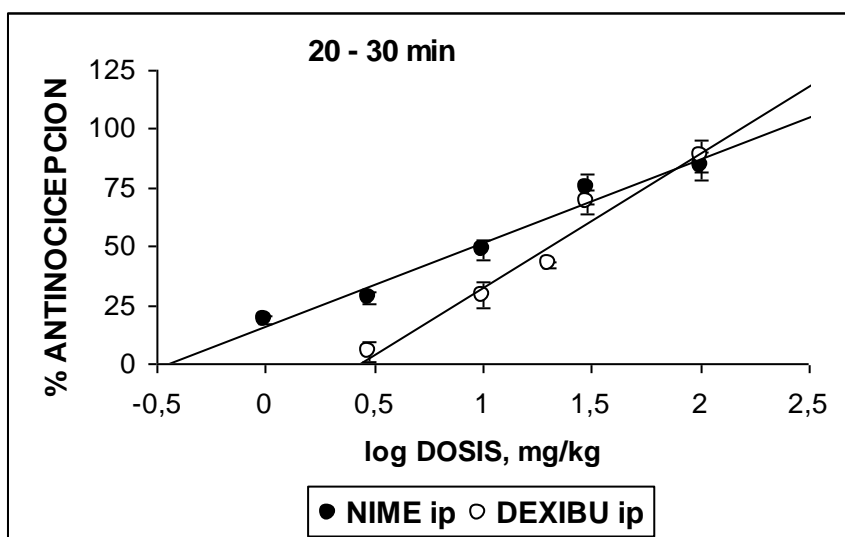


Figura 8. Curvas dosis-respuesta, en la fase II del ensayo orofacial de la formalina, de la actividad antinociceptiva de dexibuprofeno (○) y de nimesulida (●). Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

Análisis Isobolográfico

El estudio de la interacción analgésica entre dexibuprofeno y nimesulida administrados por vía i.p. en dosis 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE₅₀, se realizó mediante un análisis isobolográfico. Los resultados obtenidos demostraron que la interacción antinociceptiva de ambos fármacos es de naturaleza supraaditiva en la primera fase (0-5 minutos) y aditiva en la segunda fase (20-30 minutos). Esto se observa en las figuras 9 y 10, respectivamente. Este sinergismo es confirmado porque el Índice de Interacción obtenido para la asociación de dexibuprofeno con nimesulida resultó ser de 0.525 para la fase I ($p < 0.05$) y de 0.691 para la fase II ($p > 0.05$).

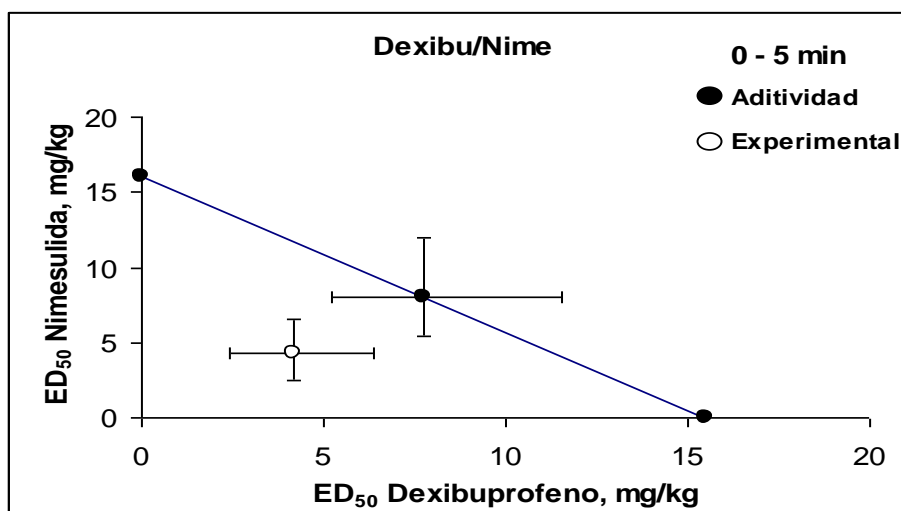


Figura 9.- Isoblograma de la interacción entre dexibuprofeno y nimesulida en la primera fase del test de la formalina orofacial. El punto (●) representa el punto de aditividad teórica y el punto (○) corresponde al punto experimental. Las líneas verticales y horizontales de cada punto representan el límite de confianza al 95%.

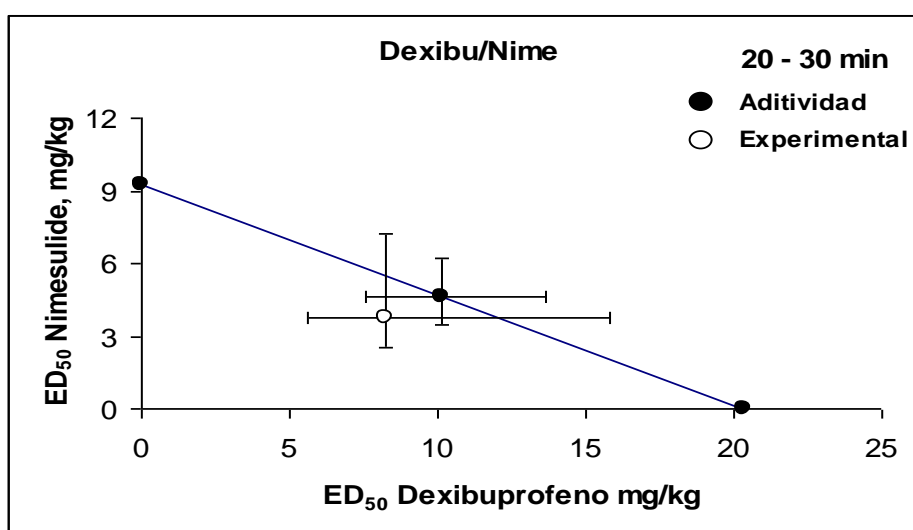


Figura 10.- Isoblograma de la interacción entre dexibuprofeno y nimesulida en la segunda fase del test de la formalina orofacial. El punto (●) representa el punto de aditividad teórica y el punto (○) corresponde al punto experimental. Las líneas verticales y horizontales de cada punto representan el límite de confianza al 95%.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demuestra que dexibuprofeno y nimesulida inducen efectos analgésicos en ambas fase del test de la formalina orofacial. Sin embargo, a pesar de que en la primera fase del ensayo ambos AINEs presentan la misma eficacia, en la fase II nimesulida es 1.94 veces más eficaz que el dexibuprofeno. Este hallazgo podría ser explicado en la diferencia de selectividad que presentan ambos AINEs. Uno es inhibidor de la COX-1; dexibuprofeno. El otro AINE es un reconocido inhibidor selectivo de la COX-2; nimesulida (32, 41, 56, 57). Esta diferencia en selectividad de actividad sobre las COXs permite interpretar adecuadamente la falta de paralelismo estadístico obtenido de la comparación de las curvas dosis-respuesta de cada uno de los AINEs en estudio (58).

En este trabajo la eficacia del dexibuprofeno como la de la nimesulida encontrada es concordante con trabajos anteriores. Que demuestran similar actividad analgésica y antiinflamatoria en diversos modelos animales de dolor y en el hombre (35, 36, 39 – 44, 49, 52).

El sinergismo de la combinación dexibuprofeno con nimesulida, obtenido en la primera fase del ensayo orofacial, puede ser interpretado por la mencionada diferencia de mecanismo de acción que tiene cada uno de los AINEs. Dicha característica del sinergismo es la base principal de los requisitos para establecer la naturaleza de las interacciones entre drogas (59).

En conformidad a los postulados teóricos generales de la interacción de drogas, que establece que cuando se asocian 2 fármacos con diferente mecanismo de acción la probabilidad de resultar la combinación sinérgica es muy alta, podemos decir que la interacción de sinergia encontrada en la coadministración de dexibuprofeno y nimesulida podría residir en múltiples factores. Por ejemplo, (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 (proteína G; AMPc; GMPc, etc); (v) una puede incrementar la eficacia de la otra; etc (59).

Actualmente el mecanismo íntimo es desconocido, pero sus efectos terapéuticos son innegables. Sin embargo, la aditividad de la combinación encontrada en la Fase II puede ser interpretada por las diferencias de actividad antiinflamatoria que poseen ambos AINEs; o sea sus propiedades inherentes sobre los procesos inflamatorios (COX-2 versus COX-1) (59).

Para resumir. La coadministración de dexibuprofeno con nimesulida, produce un efecto sinérgico en la fase algésica del ensayo orofacial de la formalina. Este resultado indudablemente puede tener proyecciones clínicas en el tratamiento farmacológico del dolor.

CONCLUSIONES

- ❖ El dexibuprofeno administrado por vía intraperitoneal produce un efecto antinociceptivo, dosis-dependiente, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

- ❖ La nimesulida administrada por vía intraperitoneal produce un efecto antinociceptivo, dosis-dependiente, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

- ❖ La administración intraperitoneal de la combinación de dexibuprofeno y nimesulida produce una interacción sinérgica o supraaditiva.

- ❖ Este estudio confirma la sugerencia que al combinar dos AINEs, que presentan diferencias en su mecanismo de acción, se producen efectos sinérgicos. Estos efectos son de importancia clínica, porque junto con disminuir las dosis se incrementa el efecto analgésico. Ello minimiza posibles reacciones adversas.

SUGERENCIAS

Del presente estudio se sugiere:

- 1.- Evaluar el mecanismo de acción de la nocicepción sinérgica utilizando otros modelos algesiométricos.
- 2.- Estudiar combinaciones de dexibuprofeno con nimesulida administrados por otras vías, p. ej., endovenosa, oral.

RESUMEN

El dolor constituye una de las primeras causas de consulta al odontólogo, por ello la importancia de saber tratar el dolor de manera efectiva. En el tratamiento del dolor el grupo de fármacos más utilizado son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Sin embargo, su uso conlleva una serie de reacciones adversas que limitan su uso.

Se están desarrollando fármacos que permiten aumentar los efectos analgésicos y disminuir las reacciones adversas. En este trabajo de investigación, se estudió la interacción analgésica de la coadministración de dexibuprofeno y nimesulida. Fue empleado el test de la formalina orofacial en ratones que consiste en la inyección subcutánea de 20 μ l de una solución de formalina al 5% en el labio superior. Como comportamiento nociceptivo se mide el tiempo de rascado de la zona inyectada, los primeros 5 minutos (Fase I) y los 10 minutos desde los 20 minutos de la inyección hasta los 30 minutos (Fase II).

La actividad analgésica de dexibuprofeno como de nimesulida resultó ser dosis-dependiente, disminuyendo significativamente el tiempo de rascado control. Por medio del análisis isoblográfico se determinó que la interacción entre los AINEs fue supraaditiva o sinérgica en la primera fase y aditiva para la segunda fase. El sinergismo obtenido permite obtener un efecto analgésico mayor, comparado con los efectos de cada fármaco por separado. Este hecho

permite además disminuir las reacciones adversas de la administración de los AINEs.

El presente estudio demuestra que la coadministración de AINEs, constituye un avance en la búsqueda de alternativas farmacológicas para el tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Internacional Association for the Study of Pain. Classification of Chronic pain: "Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms". Pain 1986; (Suppl): 1-222
- (2) Bonica JJ. "Definitions and taxonomy of pain". En Bonica JJ. The management of pain. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 18-27
- (3) Furts S, Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. Brain Research bulletin. 48 (2): 129-141, 1999.
- (4) Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T (eds). Proceedings of the 8th World Congress on Pain, progress in Pain Research and Management, IASP Press, Seattle, 1996: 113-121.
- (5) Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. Trends Pharmacol Sci 1999; 20: 329-337.
- (6) Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, baños JE, Barutell C, y Melzack, R. (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
- (7) Perena M.J., Perena M.F., Rodrigo-Royo M.D., Romera E., Neuroanatomía del dolor, Rev. Soc. Esp. Dolor, 2000. 7: 5-10.
- (8) Cerveró F. Laird J. Visceral pain. Lancet 1999; 353: 2145-2148.
- (9) Julius D., Basbaum A. Molecular mechanisms of Nociception. Nature., 2001. 413.

- (10) Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of Pain . Vet. Clin. North Am. Small Anim. Prac. 2000, 30: 703-728.
- (11) Cadden SW, Ochardson R. The neural mechanisms of oral and facial pain. Dent Update. 2001. 28: 359-367.
- (12) Besson, J.M., Chaouch A. "Peripheral and spinal mechanisms of nociception". *Physiol Rev.* 1987. 67: 67-186.
- (13) Takemura M, Sugiyo S, Moritani M, Kobayashi M, and Yonehara N. Mechanisms of orofacial pain control in the central nervous system. *Arch Histol Cytol.* 69 (2): 79-100. 2006.
- (14) Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol.* 71:117-36. 2005
- (15) Basbaum A, Julius D. Toward Better Pain. *Scientific American.* 60-67. June 2006.
- (16) Esplugues J.V. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br J Pharmacol.* 135 (5): 1079 -1095. 2002.
- (17) Arzumanian V, Stankevičius E, Laukevičienė A, Kėvelaitis E. Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells. *Med.* 39(6) : 535- 541. 2003.
- (18) Sousa AM, Prado WA. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Br Res.* 897: 9-19. April 2001.
- (19) Mollace V, Muscoli C, Masini E, Cuzzocrea S, and Salvemini D. Modulation of Prostaglandin Biosynthesis by Nitric Oxide and Nitric Oxide Donors. *Pharmacol.* 57 (2):217–252. 2005.
- (20) Ciancio S, Borgault P. *Farmacología clínica para odontólogos.* Ed El manual moderno, S.A de C.V. México. 3° Edición: 83.104, 1990.

- (21) Bonica JJ. "Definitions and taxonomy of pain". En Bonica JJ. The management of pain. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 28-94.
- (22) Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. Prog. in Pain Res. and Manag. IASP Press, Seattle, 2000. 16: 371-386.
- (23) Joyce A. DeLeo, Basic Science of Pain J. Bone Joint Surg. Am. 2006. 88: 58-62.
- (24) Sommer C. Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. Mol. Neurobiol. 2004. 30:117- 125.
- (25) Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesth Analg 1993; 76: 182-91.
- (26) Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg Anesth Pain Med 1999. 24: 59-67.
- (27) Busquets C, Ribera M. "Monografies Mediques. Unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el futuro". Gispert S.A. Barcelona, España. 2002. 426. p 217- 250. cap.19.
- (28) Sessle B.J. Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates. J Oral Rehabil. 33; 243–261. 2006.
- (29) Ahmad M, Gouche C. "Management strategies for treatment of neuropathic pain in the elderly". Drugs Aging 19 (12): 929-945. 2002.
- (30) Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anaesth. 48(10):1000-10. Nov; 2001

- (31) Poveda R., Bagan J., Jimenez Y., Gallud L., "Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice". *Rev. Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2007; 12: E10-8.
- (32) Warner TD, Mitchel JA. "Ciclooxigenases: new forms, new inhibitors, and lessons from de clinic". *FASEB J*, 18: 790-804, 2004.
- (33) Gilroy DW, Colville-nNach PR. "Inducible cyclooxygenase may have antiinflammatory properties. *Nat Med*, 5: 698-701, 1999.
- (34) Botting RM. "Mechanisms of action of acetaminophen: is there a ciclooxigenase 3 " *Clin Infect ;* 31: 202-210, 2000.
- (35) Miranda, HF, Puig, MM, Prieto, JC Pinardi G. "Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain". *Pain*, 121, 22-28, 2006.
- (36) Euchenhofer, C., Mainhofer, C., Brune, K., et al. "Differential effect of selective ciclooxigenasa-2 (COX2) inhibitors and diclofenac on formalin induced nociception in the rat". *Neurosci Lett.*, 248: 25-28, 1998.
- (37) Vane J., Aspirin and others anti-inflammatory drugs. *Thorax.* 2000. 55: 3-9.
- (38) Haping H. Guangji W. Jianguo S. "Enantioselective Pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanisms" *Drug metabolism review;* 1: 225- 234. 2005.
- (39) Singer F, Mayhofer F, Klein G, Hawel R and Kollenz CJ. "Evaluations of the efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen (S(+)-ibuprofen) in patients with osteoarthritis of the hip and comparison

- with racemic ibuprofen using the WOMAC osteoarthritis index". *Int J Clin Pharmacol*, 38 (1): 15- 24, 2000.
- (40) Eller N, Kollenz CJ, Schiel H, Kikuta C, and Mascher H. "Pharmacokinetics of dexibuprofen administered as 200 mg and 400 mg film-coated tablets in healthy volunteers". *Int J Clin Pharmacol*, 36(8): 414-417, 1998.
- (41) Bonabello. R. Galmozzi, R. Canaparo, G. C. Isaia, L. Serpe, E. Muntoni, and G. P. Zara. "Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces gastric damage and improves analgesic and anti-inflammatory effects in rodents". *Anesth Analg*, 97: 402-8, 2003.
- (42) Bianco S, Robuschi M, Petrigni G, Sauri MG, Refini RM, et al. "Efficacy and tolerability of nimesulida in asthmatic patients intolerant to aspirin". *Drugs*. 46(suppl. 1): 115-20. 1993.
- (43) Duffy T, Belton O, "Inhibition of PGE₂ production by nimesulida compared by diclofenaco in the acutely inflamed joint of patients with arthritis". *Drugs*. 63 (suppl 1): 31- 36. 2003.
- (44) Bianchi M, Brogini M, "A randomized, double blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee". *Drugs*. 63 (suppl. 1): 31-36. 2003.
- (45) Bjarnanason I, Thjodleifsson B. "Gastrointestinal toxicity of NSAIDs. The effects of nimesulida compared to naproxen on the human gastrointestinal tract". *Rheumatology*. 38(suppl.1): 24-32. 1999.
- (46) Senna GE, Passalacqua G. "Nimesulide and meloxicam are safe drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *Allerg Immunol (Paris)*. Dec; 35(10): 393-6, 2003.

- (47) Tavares LA, "Activity of nimesulida on constitutive and inducible cyclooxygenases". *Arzneimittelforschung/Drug Res.*45: 1093-117, 1995.
- (48) Ottonello L. et al. 2 Nimesulide as a downregulator for the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway: Focus on the histoprotective potencial of the drug during inflammatory processes". *Drug.*46 (suppl.1): 29-33, 1993.
- (49) Pelletier JP, Martel-Pelletier J. "Effects of nimesulide and naproxeno in the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage". *Drugs.* 468 (suppl.1): 34-9,1993.
- (50) Tassorelli C., Greco R. "Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulida". *Drugs.* 63 (suppl. 1):9- 22, 2003.
- (51) Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I. "A double blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgery". *Drugs:* 46: 68-70. 1993.
- (52) Gallardo, Ana María. "Estudio comparativo de la actividad analgésica de nimesulida y piroxicam en cirugía oral". Trabajo de investigación, requisito para optar al título de Cirujano Dentista. U. de Chile, 1997.
- (53) Tallarida R. J., Murray R.B., *Manual of pharmacologic calculation with Computer Programs.* Sringer-Verlag, New York, 1997.
- (54) Tallarida R. J., Porreca F., Cowan, A. A statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci.* 1989. 45:947- 961.
- (55) Luccarini P., Childeric A., Gaydier AM., Voisin D., and Dallel R. "The Orofacial Formalin Test in the Mouse: A Behavioral Model for

Studying Physiology and Modulation of Trigeminal Nociception". The Journal of Pain, Vol 7, No 12 (December), 2006: pp 908-914

- (56) Boneberg E.M., Zou M.H., Ulrich V. Inhibition of cyclooxygenase-1 and 2 by R(-)- and S(+)-ibuprofen. J. Clin. Pharmacol.. 1996 Dec; 36 (12 Suppl): 16S- 19S.
- (57) Phleps W. Overview on clinical data of dexibuprofen. Clin. Rheumatol. 2001 Nov; 20 Suppl 1 : S15-21.
- (58) Goldstein A., Aronov L, Kalman SM. Principles of drug action: the basis of pharmacology.pp. 89-95. 2nd. Edition, John Wiley & Sons, New York, U.S.A., 1974.
- (59) Chou T-CH. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol. Rev. 2006; 58 (3): 621-681.

