

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**ANALISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE
DICLOFENACO Y DEXIBUPROFENO EN DOLOR AGUDO TÉRMICO**

María Francisca Frías Escalona

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTOR ASOCIADO

Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile

2007

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**ANALISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE
DICLOFENACO Y DEXIBUPROFENO EN DOLOR AGUDO TÉRMICO**

María Francisca Frías Escalona

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda

TUTOR ASOCIADO

Dr. Gianni Pinardi T.

Santiago - Chile

2007

A mi Madre, gracias por todo...

AGRADECIMIENTOS

- A mi padre y mis hermanos, gracias por su apoyo.
- A Leslie por estar junto a mi incondicionalmente.
- A los doctores Hugo Miranda y Gianni Pinardi, por su dedicación, apoyo y conocimientos entregados.
- A los señores José López y Alejandro Correa, por su ayuda técnica y por el cariño entregado.
- A mi amiga Rocío por su entrega y por los buenos momentos.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEORICO	4
CLASIFICACION DEL DOLOR	4
NEUROFISIOLOGIA DEL DOLOR	7
ESTRUCTURAS PERIFERICAS	7
SINAPSIS EN MEDULA ESPINAL	11
BIOQUIMICA DEL DOLOR	12
VÍAS ASCENDENTES	14
VIAS DESCENDENTES	16
INFLAMACION	20
FUNCIONES DE PROSTAGLANDINAS	22
ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES	26
ACCIONES	27
CLASIFICACION	30
DEXIBUPROFENO	31
DICLOFENACO	33
HIPOTESIS	35

OBJETIVO GENERAL	35
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
MATERIAL Y MÉTODO	36
RESULTADOS	44
DISCUSION	49
CONCLUSIONES	52
RESUMEN	53
SUGERENCIAS	54
BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCIÓN

El hombre ha logrado sobrevivir en la tierra gracias a su capacidad de adaptación ante los diversos estímulos. Algunos de estos son potencialmente dañinos, nocivos y por lo tanto producen alteraciones perjudiciales en la integridad física, ya sea por métodos biológicos, mecánicos, físicos o químicos.

Entonces, la supervivencia de la especie se ha conseguido en gran parte gracias a las llamadas de alerta ante los peligros que nos acechan. Estas llamadas son producidas por un complejo sistema nociceptivo, que es el encargado de traducir las acciones nocivas que puedan ponernos en peligro y transformarlas en señales que lleven a cabo una conducta defensiva o comportamientos de evitación que conduzcan a una disminución del agente causal y sus posibles daños.

El llamado de alerta está dado por la sensación de dolor que, según la IASP (Internacional Association for the Study of Pain), se definió en 1979 como: “una sensación sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular inexistente o potencial, descrita en términos de ese daño” ⁽¹⁾. El dolor tiene muchas funciones valiosas, a menudo señala heridas o enfermedades y produce un amplio rango de acciones para detenerlo y tratar sus causas.

La investigación básica y clínica ha avanzado mucho en los últimos años en su intento por conocer a fondo los mecanismos íntimos de la nocicepción. Esto ha sido posible gracias a los modelos animales de dolor ⁽²⁾.

En la actualidad no se puede conocer las sensaciones de un animal, ya que obviamente no lo puede comunicar, sólo se puede estudiar el comportamiento de éstos ante estímulos nocivos de diversa naturaleza. Es por ello que Zimmerman adaptó la definición de dolor de la IASP para que pueda ser aplicada a los animales. Así el dolor en animales sería una “experiencia sensorial aversiva causada por una lesión real o potencial que produce reacciones motoras y vegetativas progresivas, desencadena un comportamiento aprendido de evitación y puede modificar comportamientos específicos de la especie”. ⁽²⁾

Dentro del amplio rango de fármacos destinados a combatir el dolor está el grupo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que han sido usados por más de 40 años, y tienen por misión controlar la cadena de mediadores de la inflamación y por lo tanto el dolor. Su mecanismo de acción está basado en la inhibición de las ciclooxigenasas (COXs), y por lo tanto la síntesis de prostaglandinas. Todas estas drogas presentan un mecanismo de acción similar, y sus efectos secundarios también son similares ⁽³⁾.

El uso de grandes dosis de AINES puede producir efectos colaterales desagradables. Para solucionar este efecto se lleva a cabo la combinación de fármacos analgésicos, esto constituye la base de la Analgesia Balanceada o Multimodal. ⁽⁴⁾ El objetivo es obtener una analgesia efectiva con una reducción en la incidencia y severidad de los efectos secundarios, hecho que puede conseguirse al utilizar dosis inferiores a las habituales de los fármacos asociados. Para esto se debe evaluar si la combinación de fármacos tiene o no interacción, y si tiene se debe conocer en qué sentido y en qué magnitud. Debido a esto se utilizan los análisis isoblográficos que permiten comparar las dosis de fármacos utilizados individualmente y en combinación para obtener un determinado nivel de respuesta. Sin embargo, este método es difícil de realizar en humanos, sobre todo cuando se evalúan fármacos analgésicos, por las limitaciones técnicas y éticas para poder obtener curvas o relaciones de dosis-respuestas para distintos niveles de efecto. En esta investigación se utilizará, los analgésicos diclofenaco y dexibuprofeno. El primero es un analgésico eficaz en el control del dolor y ha sido ampliamente utilizado en la población. El segundo se utilizará porque es un fármaco relativamente nuevo en salir al mercado, y no ha sido estudiado en profundidad en relación a otros AINES.

MARCO TEÓRICO

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor, constituye una experiencia desagradable para el ser humano, tanto en el plano físico como en el emocional. Existen diferentes tipos de dolor que los clasificaremos a continuación según los diferentes criterios.

1. *Clasificación según duración*⁽⁴⁾: Esta clasificación indica el tiempo que se mantiene el dolor y también los mecanismos que fisiopatológicos que lo originan.

1.a) Dolor Agudo: El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los mecanismos del sistema nociceptivo; se manifiesta generalmente después de una lesión somática o visceral, es autolimitado y desaparece generalmente con la lesión que lo originó. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente asociados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

2.b) Dolor Crónico: este dolor no posee una función protectora y constituye más bien una enfermedad más que un síntoma. Se ha definido como un dolor que persiste al menos un mes después de la lesión causal pudiendo perpetuarse por un período de tiempo prolongado después de dicha lesión o en ausencia de lesión periférica. El dolor crónico puede ser refractario a muchos tratamientos y está asociado a numerosos síntomas como depresión, miedo, ansiedad, insomnio y alteraciones del comportamiento, incluso de las relaciones sociales.

2. Clasificación según mecanismo de origen⁽⁴⁾.

2.a) Dolor Nociceptivo: Se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de los individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión. La lesión somática se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada. En la lesión visceral el dolor se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado. Se acompaña con frecuencia de reacciones vegetativas.

2.b) Dolor Neuropático: Es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de información nociceptiva a nivel del Sistema Nervioso Periférico o del Sistema Nervioso Central. En este caso no existe relación causal entre la

lesión tisular y el dolor. Uno de sus síntomas patognomónicos es la alodinia, es decir, la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos junto con la hiperalgesia.

3. Clasificación según característica somatosensorial ⁽⁵⁾:

3.a) Dolor epicrítico: es superficial, bien delimitado por el paciente, relacionado a una lesión y no es referido.

3.b) Dolor protopático: es difuso, mal localizado, generalmente descrito como un dolor sordo.

4. Clasificación según características semiológicas: ⁽⁴⁾

Según Intensidad: El dolor puede ser clasificado como Leve, Moderado o Intenso.

Según Calidad: El dolor puede ser urente, lancinante, punzante, quemante, pulsátil, etc.

5. Clasificación según etiología ⁽⁵⁾

El dolor puede ser de origen traumático, físico, infeccioso, por disfunción neurológica o psicogénica.

NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR

Para percibir un dolor es necesario:

- 1) una estructura periférica que actúe como receptor
- 2) una sinapsis en la médula espinal
- 3) vía de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores como bulbo, diencéfalo y corteza.
- 4) vías descendentes desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares, a la médula.

1. Estructuras periféricas:

Las estructuras periféricas de las vías del dolor están constituidas por la neurona en T o neurona primaria, la que puede ser una fibra A- δ o C, que tiene su origen en una arborización plexiforme carente de mielina, mal llamada *terminación libre o nociceptor* (abreviación del término noci-receptor), ya que en realidad aquí se inicia proceso de depolarización, y no termina, como se entendería al llamarla terminación. Los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja ⁽⁵⁾

Nociceptores

Existen dos tipos fundamentales de receptores en función a la velocidad de conducción de las fibras aferentes:

a) Mecanorreceptor de umbral elevado: Responden a presiones lesivas para los tejidos y transmiten a través de una fibra A- δ , de 1,0 a 1,5 micrones de diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30 m/s. Es capaz de transmitir el dolor agudo, punzante y localizado o primer dolor.

b) Receptores en terminaciones nerviosas libres: El segundo tipo de receptor corresponde a una fibra C y son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas de 0,3 a 1,0 micrones de diámetro con velocidades de conducción entre 1,5 y 3,0 m/s. Se encuentran con estructuras profundas, como es el caso de la córnea, pulpa dentaria y periostio, son receptores unimodales respondiendo tan sólo al dolor. Transmiten el dolor lento, sordo, quemante y mal localizado.

c) Receptores polimodales: Estas terminaciones responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. Corresponden en su mayoría a fibras C y son responsables de la disestesia ardiente consecutiva o segundo dolor. Generalmente cuando el estímulo es suave, se percibe como una sensación táctil o de temperatura, pero si el estímulo alcanza un determinado nivel, la sensación será dolorosa. También se activan por las sustancias liberadas por el daño tisular

como la bradicinina, la histamina, la acetilcolina y el potasio ⁽⁵⁾. Esta diferencia de velocidad de transmisión sensorial es la que explica la doble percepción de un estímulo doloroso, uno inicial, breve y rápido constituido por las fibras A- δ y otro profundo, difuso, sordo, constituido por la fibras C.

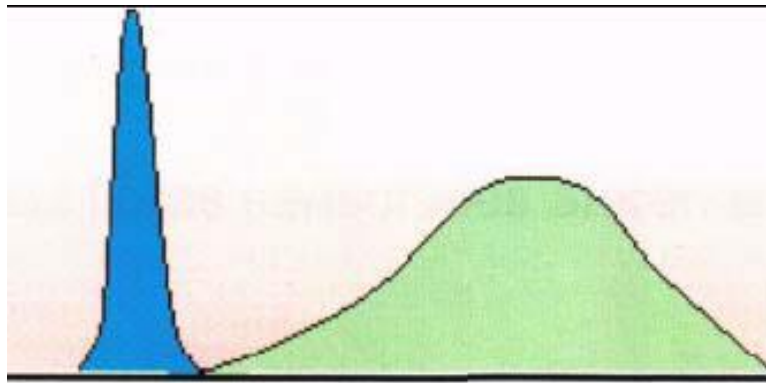


Fig. I. Velocidad de conducción del impulso en fibras A δ y C. Tomada de Julius D. Basbaum A., “Molecular mechanisms of nociception” Nature 413; 203-209 2001.

Fibras Aferentes

El 80 % de los impulsos es vehiculado por fibras C: amielínicas y lentas. El 20% restante, será transmitido por fibras A δ ⁽⁵⁾. Las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus somas en los ganglios raquídeos, alcanzando la médula espinal a través de las raíces dorsales y

terminando en la sustancia gris del asta posterior. En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona ubicada en la sustancia gelatinosa de Rolando. Denominada así por la alta densidad de pequeñas neuronas que le confieren un aspecto gelatinoso. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificada por Rexed en 6 láminas. La sustancia gelatinosa de Rolando corresponde a la lámina II y III de Rexed.

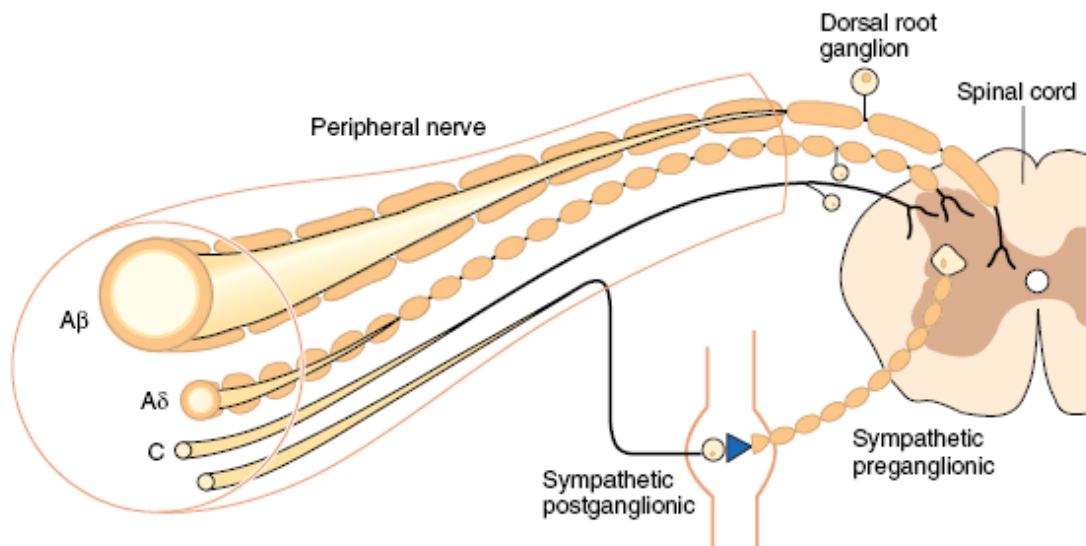


Fig. II: Esquema de las Fibras Aferentes. Tomada de Harrison Medicina Interna Ed. 16° Cap. 11. pág 72

2. Sinapsis en Médula Espinal:

Al entrar a la sustancia blanca de la médula espinal, las fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emite colaterales descendentes y ascendentes que constituyen la parte más medial del haz de Lissauer. Estas colaterales ascendentes y descendentes, a su vez, sinaptan entre sí y se ha podido comprobar que por lo menos se prolongan dos segmentos superiores y dos inferiores, lo que puede poner en relación cuatro raíces. Esto explicaría en parte el dolor irradiado o referido, ya que la información de una neurona en T puede propagarse a raíces vecinas. El soma de esta segunda neurona se puede encontrar en diferentes zonas del asta posterior, ya sea en las láminas I o en el *nucleus proprius* (láminas IV, V y VI). Las neuronas de la lámina I, son fundamentalmente de carácter nociceptivo específico. Las neuronas correspondientes al *nucleus proprius* son de carácter polimodal, es decir responden a estímulos dolorosos, presión, tacto débil y cambios térmicos. La sinapsis entre la primera y segunda neurona ocurre en la sustancia gelatinosa de Rolando, y esta moderada por las neuronas propias de la región, denominadas interneuronas ⁽⁵⁾.

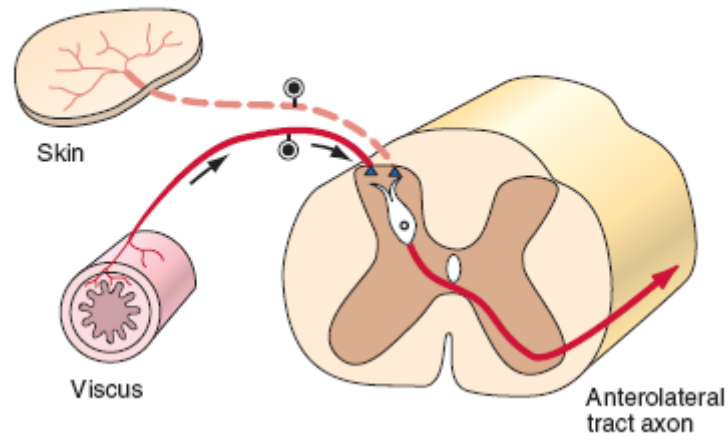


Fig. III Representación de dolor referido por interneuronas. Tomada de Harrison Medicina Interna Ed 16 2005 Cap. 11 pág 72

Bioquímica del Dolor

El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, que producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos o sensibilizar a los receptores. El fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como la histamina, serotonina, prostaglandinas y leucotrienos, bradiquinina desde la circulación sanguínea, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor ⁽⁶⁾. Esta es la razón para el uso de drogas sistémicas

antiinflamatorias no esteroideas las cuales disminuyen la producción de prostaglandinas sensibilizadoras en pacientes con dolor inflamatorio agudo ⁽⁷⁾.

La estimulación nociceptiva de las fibras C puede causar una respuesta conocida como *Inflamación Neurogénica* que produce vasodilatación y un aumento de la liberación de mediadores químicos a los cuales los nociceptores responden. Se piensa que este mecanismo es mediado por un reflejo de la neurona de la raíz dorsal que produce un transporte retrógrado y libera mediadores químicos que resulta en un aumento de la inflamación ⁽⁸⁾.

Entre los mediadores de mayor relevancia se encuentra la sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. La sustancia P es capaz de depolarizar la segunda neurona. También se pueden liberar otras sustancias neuromoduladoras, como somatostatina, adenosina, colecistoquininas, glutamato y ácido gamaaminobutírico (GABA) ⁽⁹⁾.

Por otra parte, existen las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las encefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se

encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos ⁽¹⁰⁾.

Entonces el asta dorsal se convierte en el área de modulación de señales que se originan en la corteza cerebral, en los núcleos del tálamo o de fuentes locales. Esta modulación de las señales puede servir para inhibir (señales hiperpolarizantes) o para acentuar (señales depolarizantes) el paso de las señales eléctricas entrantes. Esta área del asta dorsal se convierte en el “punto decisivo” para que las señales aferentes (ya sean nocivas o inocuas) pasen y asciendan por las vías nociceptivas, y eventualmente jueguen su rol en la experiencia de dolor en la corteza cerebral ⁽¹¹⁾.

3. Vías de Conducción Ascendentes:

Las segundas neuronas cuyos somas se encuentran en el asta posterior, pueden dar origen a un haz ascendente de ubicación contralateral, que cruza la en la región entre el canal medular y la comisura gris anterior. Las vías ascendentes en el hombre, están constituidas por tres haces. El haz neoespinotalámico, el haz paleoespinotalámico, que constituyen el tracto espinotalámico, y el haz espinoreticulotalámico.

El Tracto espinotalámico (TET) en humanos conduce las sensaciones de dolor, frío, calor y tacto, constituye la mayor vía nociceptiva. La velocidad de

conducción en el ser humano fue estimada en 9.87 m/s., las células que su dan origen están localizadas mayormente en la lámina I, IV y VI. La mayoría de estas células se proyecta contra el tálamo contralateral. Los axones del TET cruzan la línea media en la comisura alba anterior transversalmente y asciende en el cuadrante anterolateral de la sustancia blanca de la médula espinal ⁽¹¹⁾.

Las fibras del haz neo-espinotalámico sinaptan en los núcleos específicos del tálamo, ventral posterior (vp) y ventral posterolateral (vpl), donde la percepción sensorial es pobremente localizada y percibida. Estos núcleos, (vp) y (vpl), se proyectan a la corteza somestésica o corteza parietal, a través de la III neurona, en las áreas S I y S II; zona restringida de la corteza parietal cuya función es la ubicación topográfica del dolor. El haz paleo-espinotalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo. Luego se proyecta a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor.

El haz espino-retículo-talámico está conformado por fibras que sinaptan con la formación reticular en diferentes partes: bulbo, protuberancia reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Luego se proyecta al tálamo, las sinapsis talámicas se realizan en los núcleos inespecíficos, difundiendo a corteza inespecífica, la III neurona, y distribuyéndose ampliamente en ella. Este

haz por sus abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular es el que aporta el componente afectivo del dolor ⁽¹³⁾.

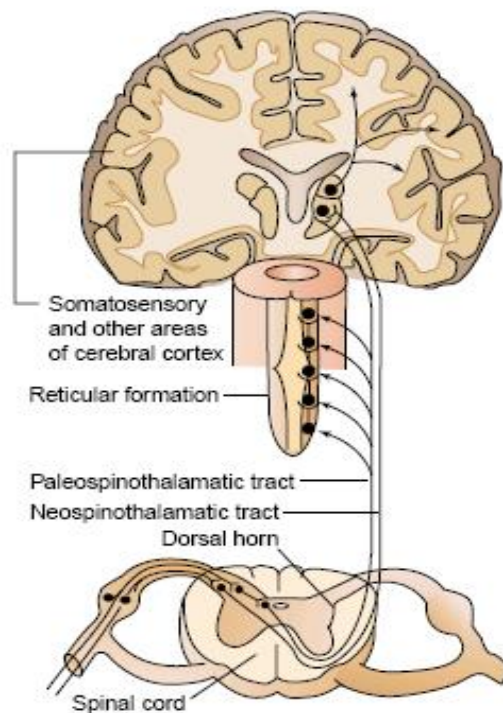


Fig. IV Vías Nociceptivas, tomada de Lippincott. Physiopathology, 2003.

Unit 10. Cap 39

4. Vías de Conducción Descendentes:

Existe una vía descendente inhibitoria. Esta vía adquirió especial relevancia, cuando se demostró en ratas, que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacuedutal y del núcleo magnus del rafe (TENS), producían analgesia. Esta vía descendente sinapta con la segunda neurona que se encuentra en el

nucleus proprius o en la lámina de Waldeyer, constituyéndose el control suprasegmentario del dolor.

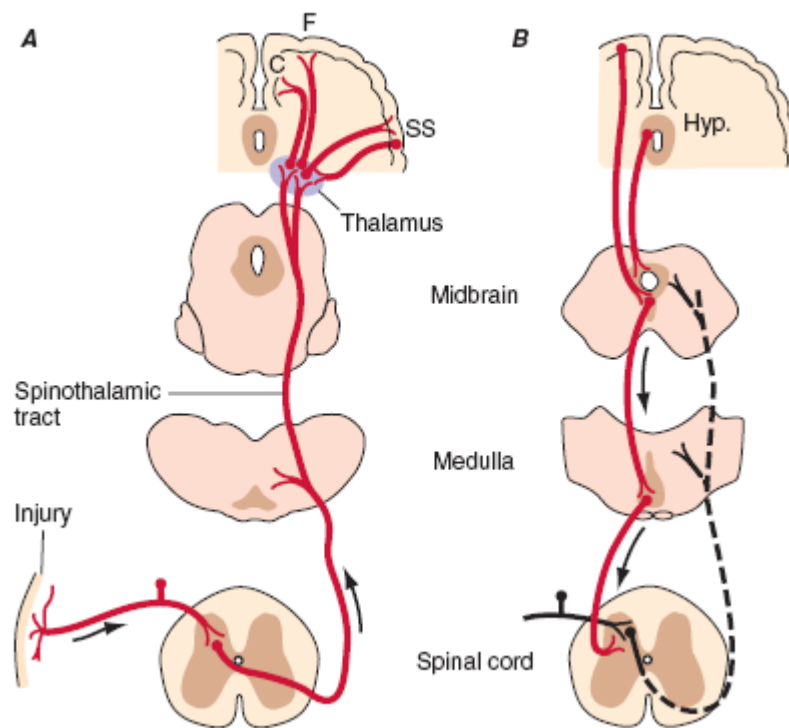


Fig. V: Esquema de las Vías ascendentes y descendentes. Tomada de Harrison Medicina Interna Ed. 16° 2005. Cap. 11 pág 74

Otra modulación del dolor se puede explicar por la teoría del *Gate Control* de Melzack y Wall en 1965. Esta teoría postula el mecanismo de control neural a nivel de la médula espinal de las interacciones entre dolor y otras modalidades sensoriales. De acuerdo a esta teoría, las interneuronas envueltas

en este mecanismo son activadas por fibras de gran diámetro que llevan información táctil, las neuronas A β . El disparo simultáneo de estas fibras táctiles de gran diámetro tiene el potencial de bloquear la transmisión de impulsos de fibras de dolor. Estas neuronas hacen sinapsis con interneuronas inhibitorias, que disminuyen el paso de estímulo nociceptivo a centros superiores. En cambio, las fibras C inhiben a la neurona inhibitoria, lo que abre el paso a el envío de la señal nociceptiva. Entonces esta teoría explica cómo el estímulo que activa a las fibras no nociceptivas pueden inhibir el dolor ⁽¹¹⁾. Más recientemente, Melzack ha desarrollado la teoría de la Neuro-matriz para dirigir más allá el estudio del rol del cerebro en el dolor, como también las múltiples dimensiones y determinantes del dolor. Esta teoría es particularmente útil en el entendimiento del dolor crónico y el dolor del miembro fantasma ⁽¹²⁾.

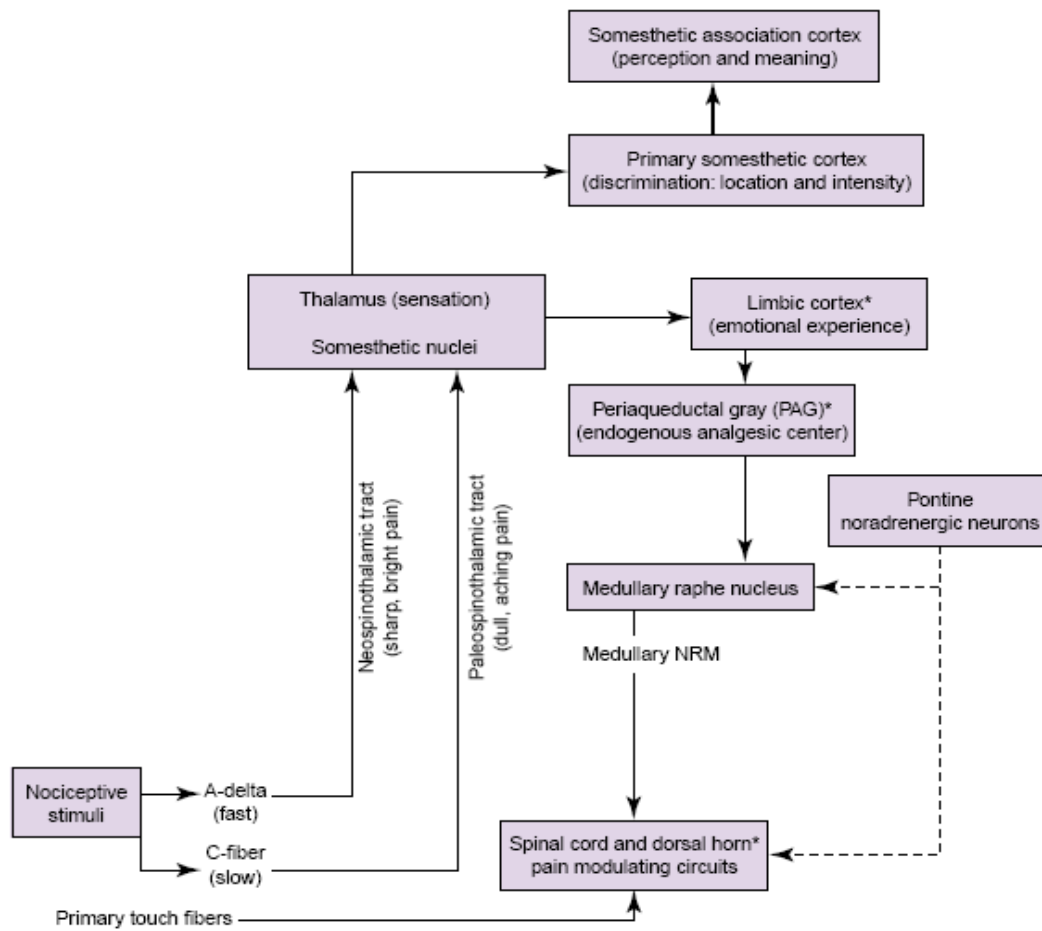


Fig. VI Esquema de las vías nociceptivas, tomada de Lippincott.

Physiopathology, 2003. Unit 10. Cap 39

INFLAMACIÓN

La habilidad del cuerpo de resistir la injuria, el ataque de los microorganismos y reparar el tejido dañado es dependiente de la reacción inflamatoria. Aunque los efectos de la inflamación son a menudo vistos como no deseables, el proceso es esencialmente beneficioso. La inflamación es la reacción del tejido vascularizado a la injuria local. Las causas de inflamación son muchas y variadas, van desde infección por microorganismos, trauma, cirugía, quemaduras por calor, frío, etc. La inflamación aguda es la respuesta temprana a la injuria, es no específica, usualmente de corta duración y ocurre antes de que la respuesta inmune se establezca y su propósito es remover el agente injurioso. Se manifiesta por medio de una respuesta celular y de mediadores de la inflamación. Los signos y síntomas de la inflamación se producen por estas señales químicas. Esta reacción compleja involucra sistemas y aspectos como: cascadas de traducción de señales, la activación de sistemas enzimáticos a nivel del plasma, como por ejemplo, el sistema de coagulación y sistema del complemento, liberación de cininas y otros mediadores de la inflamación ⁽¹⁴⁾.

Los mediadores de la inflamación (PG, bradiquinina, histamina, ATP, acetilcolina y otros) interactúan con receptores específicos en la terminación sensitiva. Estos ya sea, activan las neuronas directamente o la sensibilizan por

otros estímulos. Los mediadores de la inflamación activan la cascada de los segundos mensajeros las que influyen canales iónicos en la membrana. Este proceso lleva a aumentar la excitabilidad de la neurona, con la baja del umbral y aumento del potencial de acción ⁽⁶⁾.

Los mediadores pueden ser clasificados según función: aquellos con propiedades vasoactivas y contractoras de musculatura lisa como histaminas, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas; y los factores quimiotácticos como fragmentos del complemento y citoquinas ⁽¹⁴⁾.

Las prostaglandinas son moléculas compuestas por 20 átomos de carbono que contiene un anillo de 5 carbonos, liposolubles (del grupo de los eicosanoides) ⁽¹⁴⁾, son derivadas del ácido araquidónico, un ácido graso derivado de los fosfolípidos de la membrana celular, el cual sufre transformaciones químicas debido a las COXs, dando origen a las prostaglandinas PGG₂ y PGH₂, que son precursoras de los demás componentes de la familia de los prostanoides (que está constituida por prostaciclina, tromboxano y prostaglandinas). Otro de los productos del ácido araquidónico son los leucotrienos que han seguido la vía de la lipooxigenasa ⁽¹⁴⁾. Las histaminas y los leucotrienos son complementarios en su acción debido a que tienen funciones similares.

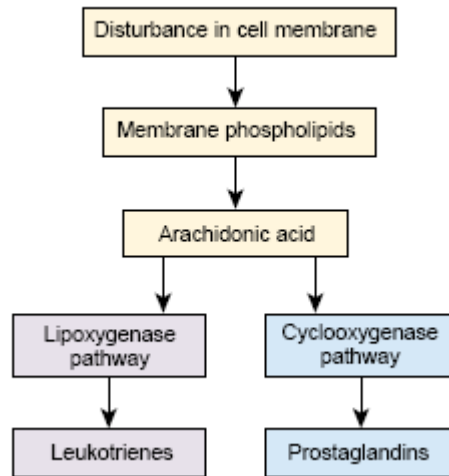


Fig. VII Esquema del metabolismo del ácido araquidónico. Tomado de Lippincott Physiopatholgy. Unit 2. Cap 9.

Funciones de las prostaglandinas:

Las prostaglandinas están involucradas en reacciones vasculares, como la vasodilatación, a cargo principalmente de PGI₂, PGD₂, PGF₂, PGE₂. Esta última participa como mediador del dolor y PGI₂ como antiagregante plaquetario. En la mucosa gástrica, las prostaglandinas protegen al epitelio por medio de la vasodilatación local, para la eliminación de los H⁺, y aumento en la producción de mucus. Además PGI₂ tiene efectos antitrombóticos y vasodilatadores, junto con aumentar la permeabilidad vascular. Todo esto se refleja clínicamente como, rubor, calor, edema y dolor. Otro producto de la vía enzimática de la ciclooxigenasa es el tromboxano, que al contrario de PGI₂,

tiene efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario. Un resumen de las funciones de PGs y TXs, se presenta en el esquema siguiente:

Gastrointestinal	Producción de mucus protector y bicarbonato; disminución síntesis de ácido gástrico; aumento del flujo sanguíneo; regulación de glutación para eliminación de superóxidos; contractibilidad de musculatura lisa.
Musculatura vascular	Vasoconstricción (PGI ₂), vasodilatación (PGE ₂); mantienen permeabilidad del ducto arterioso en el feto.
Plaquetas	Inhibición de la agregación plaquetaria (PGI ₂); potente agregación plaquetaria (TXA ₂)
Vía aérea	Algunas PG relajan; otras en conjunto con TX y Leucotrienos producen vasoconstricción.
Renal	Aumento de la liberación de renina, filtración glomerular, excreción de agua y sodio.
Sistema Reproductor	En la mujer produce contracción uterina, dismenorrea y aborto; las PG tienen rol en la ovulación y en la implantación.
Sistema Nervioso Central	Aumento de la temperatura corporal, fiebre, inducción de sueño, aumento de liberación de Norepinefrina, aumento de presión arterial.
Sistema Óseo	Aumento de recambio óseo; acelera la actividad de osteoblastos y osteoclastos.
Sistema Ocular	Disminución de la presión ocular, aumento del flujo del humor acuoso.

Las COXs existen en tres isoformas COX-1, COX-2 y COX-3. Estas enzimas están codificadas por genes distintos. Las formas poseen una homología de alrededor de un 60% en la secuencia de aminoácidos que importa para la catálisis del ácido araquidónico. Las diferencias mayores entre COX-1 y COX-2 se encuentran en la regulación y en la expresión enzimática.

La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos en forma constitutiva, pero es variable. La COX-2 en cambio es indetectable en condiciones normales, pero su expresión está aumentada en los estados de inflamación ⁽¹⁵⁾. Esta es inducida por citoquinas pro inflamatorias en el lugar de inflamación.

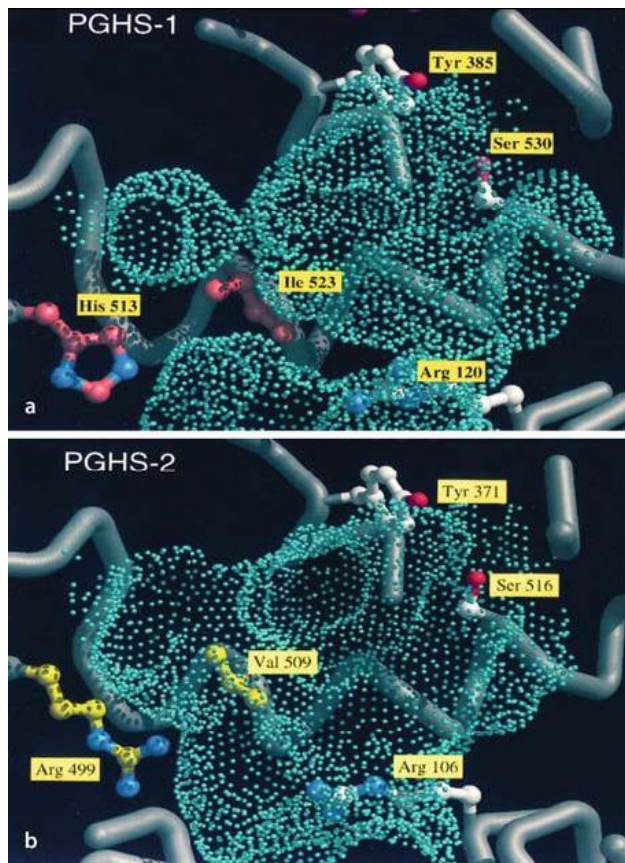


Fig. VII Comparación del sitio activo entre COX-1 y COX-2. Tomada de Encyclopedia of Pain. Schmidt R. Editorial Springer pág. 1468.

En el 2002, se identificó una nueva isoforma de ciclooxygenasa la cual fue denominada COX-3. Esta deriva del gen que codifica la COX-1, pero es

estructural y funcionalmente distinta. Se estableció que su papel es a nivel de la producción de la fiebre, el dolor a nivel central y no a nivel de la inflamación. Al evaluar los medicamentos que producen inhibición farmacológica, se identificó al paracetamol como el más selectivo hacia ella ⁽¹⁶⁾.

Como se mencionó, las PGs juegan un rol importante como mediador de la inflamación en la periferia. Los AINEs bloquearían las COXs por lo tanto reduce la producción de PGs. Esta es la base periférica para su acción analgésica antiinflamatoria.

Sin embargo, las PGs son también importantes en el procesamiento sináptico en la médula. Durante la inflamación en la periferia PGE2 es liberada en la médula espinal. La aplicación tópica de PGE2 en la médula espinal causa reacciones nociceptivas en animales concientes. Registros electrofisiológicos han mostrado que la aplicación tópica de PGE2 en la médula causa sensibilización central similar a la que se produce en la inflamación periférica. Así las PGs son importantes en el procesamiento nociceptivo en la médula ⁽¹⁵⁾.

Desencadenamiento del dolor por inflamación:

El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular es consecuencia de la estimulación local de las fibras de dolor y mayor sensibilidad a él, en parte como consecuencia de una mayor excitabilidad de las neuronas centrales de la

médula espinal. En el desencadenamiento del dolor por inflamación, tiene particular importancia la bradicinina liberada a partir del fibrinógeno plasmático y de citocinas como TNF alfa, IL-1 e IL-8. Estos agentes estimulan la producción de PGs que ayuda a la estimulación de los nociceptores ⁽¹³⁾.

ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, las que son responsables de la fiebre, el dolor y la inflamación, a través de la inhibición de las COXs. Estas drogas comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. Aunque los AINEs presentan claras diferencias en la estructura bioquímica y en su origen, ellos presentan un mecanismo similar. Las diferencias se encuentran en la vida-media de cada droga, lo cual sirve para definir los intervalos de drogas respectivos; y en la potencia relativa de cada AINE, esto determina la cantidad de droga para ser administrada en cada dosis.

Sin embargo, los AINEs exhiben un “efecto techo” donde una vez que ha sido administrada la dosis máxima recomendada no se demuestra un aumento del efecto analgésico, pero si del efecto tóxico ⁽¹⁷⁾.

La mayoría de los AINEs son ácidos débiles, con un pKa de 3.5. Son bien absorbidos en el estómago y en la mucosa intestinal. Están fuertemente unidos a las proteínas plasmáticas (con más de 95%), usualmente a la albúmina. La mayoría de los AINEs se metaboliza en el hígado por oxidación y conjugación para inactivar los metabolitos los que son excretados en la orina, aunque algunos fármacos son parcialmente excretados en la bilis ⁽¹⁸⁾.

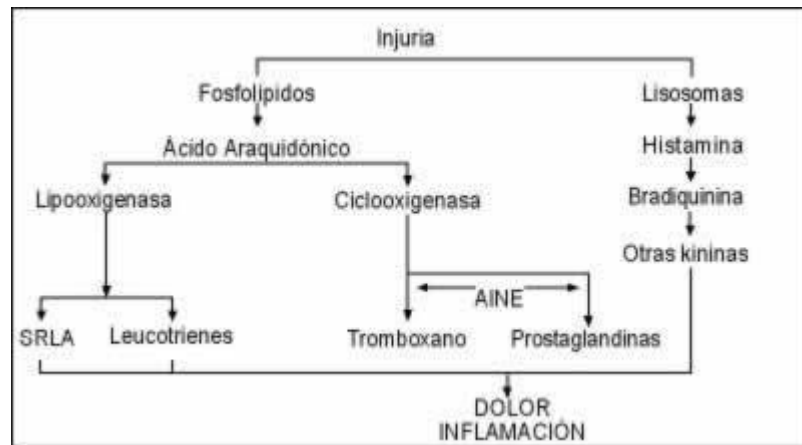


Fig IX: Representación de las acciones desde la señal nociceptiva. Tomada de Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12 E10- E18.

ACCIONES DE LOS AINES EN DETALLE.

- *Efecto analgésico:* Bloquea la generación del impulso del dolor, vía periférica, ocasionada por la reducción de prostaglandinas.

- *Efecto antiinflamatorio:* Actúan periféricamente en el tejido inflamado, reduciendo la actividad de PGs en estos sitios y la síntesis y/o acciones de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria, como la migración leucocitaria, inhibición de la acción de las enzimas lisosomales.
- *Efecto antipirético:* actúa en el centro regulador de la temperatura a nivel hipotalámico para producir vasodilatación periférica, resultando en incremento del flujo sanguíneo en la piel, enrojecimiento y pérdida de calor. Esto se produciría por la inhibición de las PG a nivel central en el hipotálamo ⁽³⁾.

Los AINEs tradicionales inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de las isoformas COX-1 y COX-2, lo cual trae como consecuencia la aparición de efectos secundarios a nivel gastrointestinal renal y de coagulación. Dentro de las reacciones adversas se cuentan sangrado gastrointestinal superior, úlceras gastroduodenales, o en un aumentado riesgo de accidentes cardiovasculares. Un 10 a 20% de los pacientes presenta dispepsia ⁽³⁾.

Esto se debe a que las PGs, derivadas de el vía enzimática de las COX, tienen un efecto citoprotector del tracto digestivo al prevenir la aparición de úlceras por medio de una disminución en la producción del ácido gástrico, manteniendo el flujo sanguíneo en la mucosa y un incremento del mucus, así

como por un efecto vasodilatador directo de la mucosa gástrica. Las PGs además, favorecen la secreción de bicarbonato de sodio en el duodeno. Además las PGs están involucradas en procesos normales de la función renal; en el control de la liberación de renina, en la regulación del tono vascular, al producir vasodilatación tanto a nivel de las arteriolas intrarrenales y aferentes, como en el glomérulo, lo que aumenta la perfusión en la región medular y cortical, y en el control de la función tubular.

Una nueva generación de AINES ha sido diseñada para la inhibición de específica de COX-2 y de esta manera inducir los efectos antiinflamatorios sin los efectos secundarios (particularmente a nivel gástrico) asociados a la inhibición de la COX-1.

Información emergente ha desafiado algunos aspectos de la hipótesis original que indica que la COX-2 no tiene funciones de mantención fisiológica como COX-1. Más aún, los estudios clínicos recientemente disponibles, han indicado sólo una mejora relativamente pequeña en la tolerabilidad de los fármacos inhibidores específicos de COX-2 sobre los AINES clásicos. La nueva apreciación de el rol de otros derivados del ácido araquidónico, los leucotrienos (LTS) en producir y mantener la inflamación ha generado considerable interés en las drogas capaces de bloquear los receptores de LTS o de producir una

inhibición selectiva de 5-lipooxigenasa (5-LO), la enzima clave en la vía de los leucotrienos ⁽¹⁷⁾.

Clasificación de AINES: ⁽³⁾

INDOLACÉTICOS	Indometacina
	Sulindaco
	Etorolaco
PIRROLACÉTICO	Ketorolaco
FENILACÉTICO	Diclofenaco
OXICAMS	Piroxicam
	Tenoxicam
P-AMINOFENOLES	Acetaminofeno
	Fenacetina
DERIVADO DE ÁCIDO PROPIÓNICO	Ibuprofeno
	Ketoprofeno
	Naproxeno
SALICILATOS	Ac. Acetil Salicílico
ACETILADOS	Diflunisal
FENAMATOS	Ac. Mefenámico
PIRAZOLÓNICOS	Metamizol
	Fenilbutazona
INHIBIDORES COX-2	Celecoxib
	Rofecoxib
	Lumiracoxib

DEXIBUPROFENO

El dexibuprofeno es el enantiómero dextrógiro (S+) del Ibuprofeno racémico. El Ibuprofeno es un AINE derivado del ácido Propiónico. Una característica interesante del Ibuprofeno, que se vende como racemato, es decir como una mezcla de R-(levógiro) y S (+), es la inversión quiral metabólica del R- (no inhibidor de la síntesis de PGs) a la forma S (+) o DEXIBUPROFENO (inhibidora de la síntesis de PGs) ⁽¹⁹⁾. Esta conversión del Ibuprofeno racémico al activo S (+) puede contribuir en la variabilidad en la analgesia y puede explicar la poca relación observada en las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica en dolor agudo ⁽²⁰⁾.

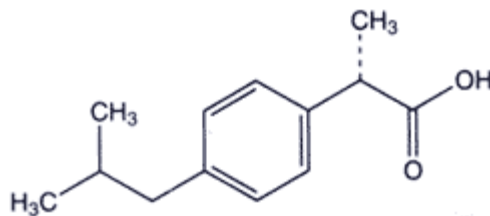


Fig. X: Estructura química del Dexibuprofeno. Tomada de Enciclopedia of Pain.

Schmidt R. Editorial Springer pág. 1469

Se ha estudiado el efecto analgésico del dexibuprofeno administrado oralmente en un modelo de dolor agudo en una clínica de cirugía oral. La

administración de 200 mg. de dexibuprofeno resultó en un efecto analgésico mayor que la mezcla racémica del ibuprofeno que contiene aproximadamente la misma cantidad del isómero activo (400 mg). El efecto analgésico fue alcanzado más rápido y el peak de analgesia fue mayor, además se observó una menor incidencia de efectos adversos ⁽²¹⁾.

Se absorbe principalmente en el intestino delgado, alcanzando la C_{max} a las 2 horas de su administración oral. Presenta una alta biodisponibilidad oral, que puede modificarse con los alimentos, y alta unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado, excretándose principalmente en la orina ⁽²²⁾.

DICLOFENACO.

El diclofenaco es un AINE fenilacético, y su nombre químico es ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acético.

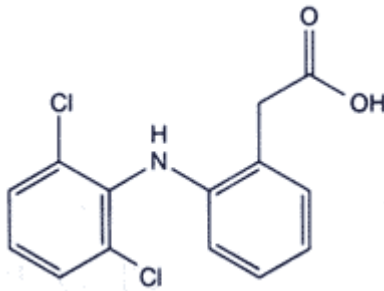


Fig. XI. Estructura química del diclofenaco. Tomada de Enciclopedia of Pain. Schmidt R. Editorial Springer pág. 1469

Existen evidencias de que el diclofenaco inhibe las funciones de la lipooxigenasa, por lo que reduce la formación de leucotrienos (sustancias inflamatorias). También hay evidencia que el diclofenaco inhibe la producción de la enzima fosfolipasa A2 en su mecanismo de acción. Estas acciones adicionales explican su alta efectividad como analgésico antiinflamatorio ⁽²⁴⁾.

El diclofenaco es absorbido rápida y eficientemente luego de su administración oral, rectal o intramuscular. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre los 10 y 30 minutos posteriores a la administración intramuscular y entre 1.5 y 2.5 horas luego de ingerir la formulación oral

recubierta. El diclofenaco se une en gran medida (99.5%) a proteínas. La droga penetra en forma eficiente en el líquido sinovial inflamado, en el cual mantiene altas concentraciones en comparación con los niveles plasmáticos ⁽²³⁾.

Sólo un 60% de la droga alcanza la circulación sanguínea sin modificaciones luego de la administración oral. Se elimina principalmente por metabolismo hepático y posterior excreción urinaria de los conjugados de sus metabolitos. La administración diaria de 75 mg a 100 mg de diclofenaco produce efectos analgésicos y antiinflamatorios significativos en el tratamiento de diversas condiciones reumáticas (tendinitis, bursitis, ciática, mialgias) y de daño agudo de tejidos blandos (esguinces, torceduras). El diclofenaco también resulta eficaz para tratar los signos y síntomas de la dismenorrea ⁽²³⁾.

HIPÓTESIS

La coadministración de diclofenaco con dexibuprofeno produce actividad analgésica de naturaleza sinérgica en el ensayo algesiométrico térmico del movimiento de la cola.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de diclofenaco, de dexibuprofeno y de sus combinaciones en el ensayo algesiométrico experimental del movimiento de la cola.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p) de diclofenaco y de dexibuprofeno en el test del tail-flick.
2. Caracterizar la potencia analgésica de ambos AINEs

3. Estudiar la naturaleza de la interacción de la combinación de ellos, en diferentes proporciones de sus dosis efectiva 25 (DE_{25}), por medio del análisis isobolográfico.

MATERIAL Y MÉTODO

Protocolo experimental

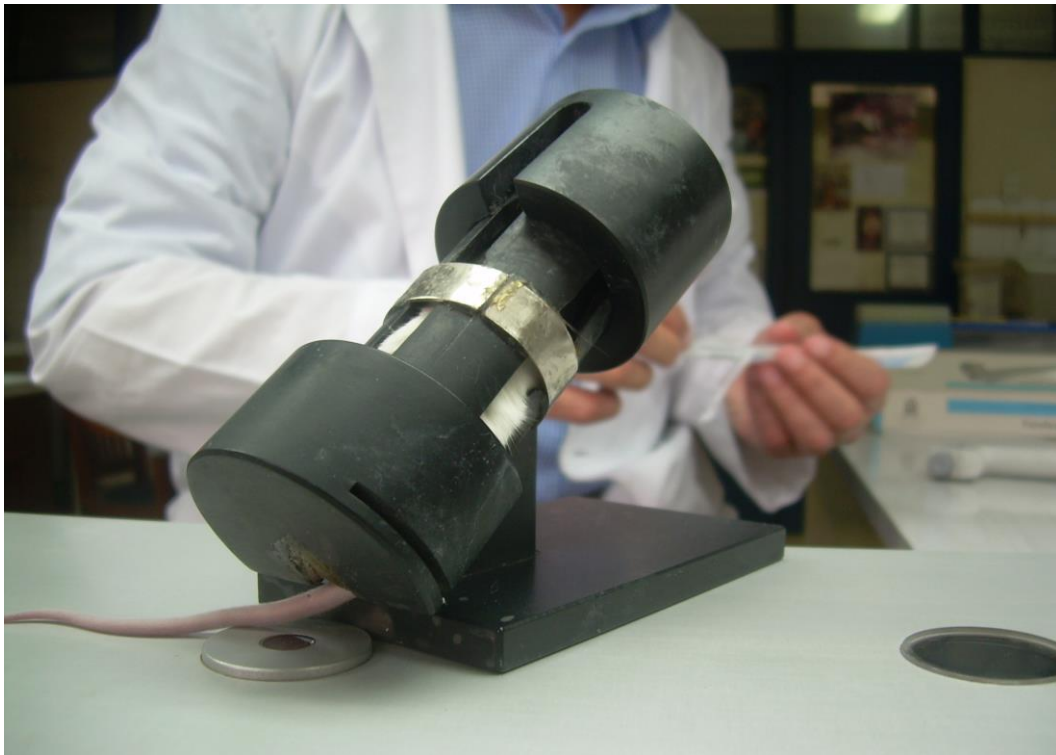
Se usaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) tanto machos como hembras, de 25 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente de laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación. Esta se realizó de acuerdo al protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina (cada animal recibió solamente una dosis de las drogas, las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y controladas con salino). Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical, por personal experimentado.



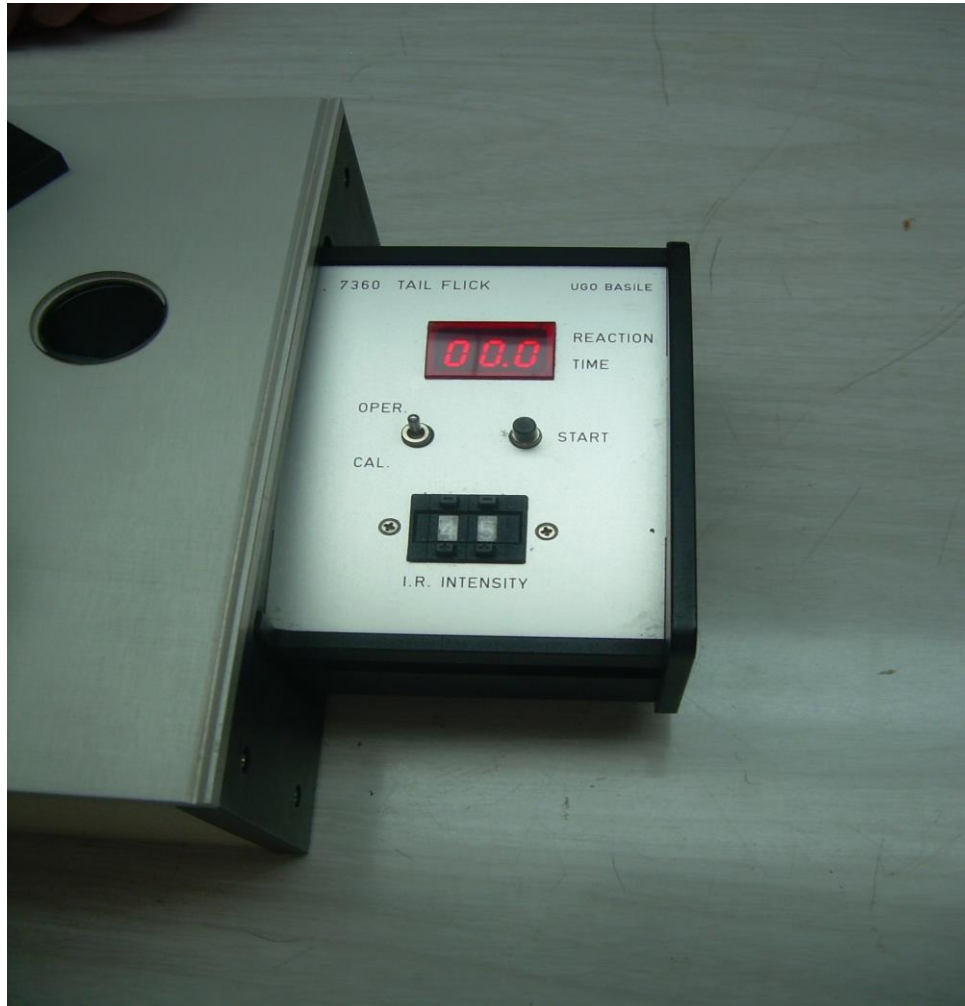
Fotografía 1: Ratones (*Mus musculus*) usados en el experimento

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método del tail flick o ensayo del movimiento de la cola en el que se usa un estímulo térmico. En este método algesiométrico se usa un aparato diseñado y fabricado por Ugo Basile (Italia) para medir la latencia de las respuestas. El método consiste en aplicar sobre la cola del animal, el que se encuentra dentro de un dispositivo esencialmente diseñado, por el mismo fabricante, para mantenerlo constreñido y en reposo, un estímulo de calor radiante regulable, que proviene de una fuente de poder infrarroja. En el momento de iniciar la aplicación del

calor se activa un cronómetro digital sensible al movimiento, que permite determinar el tiempo que demora el ratón en retirar la cola de la noxa (tiempo de latencia) y es la medida que se usó para evaluar el efecto analgésico. La intensidad de la fuente calórica se reguló en valor constante para todo el curso de la experimentación y el tiempo máximo de reacción (cut off) se fijó en 8 segundos para evitar daño de la piel ⁽²⁵⁾. Habitualmente se realizan 3 medidas y se calcula el promedio. El tail-flick es un reflejo espinal, por lo que se supone que no induce dolor excesivo al animal, ya se que permite que el animal pueda liberarse del estímulo al mover la cola en forma refleja ⁽²⁶⁾



Fotografía 2. Dispositivo que contiene al ratón.



Fotografía 3: Cronómetro digital que mide la exposición de la cola al calor.

En primer lugar, se determinaron los valores de las latencias controles, para lo cual los animales se introdujeron previamente en los dispositivos contenedores durante 5 minutos con el objeto de lograr la adaptación al espacio reducido y evitar los movimientos inespecíficos de la cola. En segundo lugar, se

administraron los fármacos, y se esperaron 30 minutos antes de realizar la algesiometría, antes de obtener la latencia experimental, en el caso de usar la vía i.p. Los resultados se expresaron como Δ latencia \pm el error estándar del promedio o como % del máximo posible efecto (MPE), que se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = 100 \times [(LE_x - LC) / (\text{Cut-off} - LC)]$$

Donde: LE_x , es la latencia con la droga;

LC es la latencia control

Cut-off es el tiempo máximo de exposición de la cola del animal para evitar daño en la piel.

Los fármacos se administraron por vía i.p. en un volumen de 10 ml/kg y el ensayo algesiométrico se realizó al momento de producirse el efecto máximo de cada droga que fue determinado previamente: 30 minutos.

Para la evaluación de la actividad nociceptiva, se construyeron curvas dosis-respuesta de los AINEs administrados por vía i.p. con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos cuatro dosis. Las dosis que producen un 25% del efecto máximo (DE_{25}) se calcularon mediante análisis de regresión

lineal por cuadrados mínimos. Las dosis usadas fueron para diclofenaco (15-100 mg/kg) y para dexibuprofeno (0.3-10 mg/kg).

La interacción entre los fármacos utilizados, fue evaluada llevando a cabo el análisis isoblográfico para las diferentes combinaciones, como fue descrito por Tallarida et al., modificado por el Laboratorio ⁽²⁵⁾. Las DE₂₅ de los AINEs se combinaron en proporciones de 1:1, 1:3 y 3:1 en diferentes grupos de animales que recibieron por vía i.p. 4 dosis de las mezclas (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 de las respectivas DE₂₅), con el fin de obtener curvas dosis-respuesta.

Para cada mezcla de drogas, la DE₂₅ se determinó por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y se comparó estadísticamente con la actividad teórica de la DE₂₅, obtenida de la siguiente fórmula:

$$DE_{25} \text{ aditividad teórica} = DE_{25} \text{ droga 1} / (P1 + R \times P2)$$

Donde R, es la relación de potencia entre diclofenaco y dexibuprofeno administradas aisladamente, P1 es la proporción de diclofenaco en la mezcla y P” es la proporción de dexibuprofeno en la mezcla.

Así obtenidas las DE₂₅ o experimentales se graficó en un sistemas de coordenadas cartesianas (isoblograma) construido conectando las correspondientes DEs de diclofenaco en la abscisa con la DE de dexibuprofeno

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 valor se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente al valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supra-aditiva (el efecto de la combinación de las drogas es mayor y estadísticamente diferente que el teórico calculado con las mismas proporciones). Si la combinación de las drogas da una DE experimental que no es estadísticamente diferente a la calculada en forma teórica, se determina que la interacción tiene un efecto de simple aditividad, lo que significa que cada constituyente contribuye con su propia potencia y la droga menos potente esta actuando como si fuera meramente una forma diluída de la otra. 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, calculó el índice de interacción (I.I), entre las drogas, a partir de la siguiente fórmula:

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

Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supra-aditiva; si el resultado es igual a 1 la interacción es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica ⁽²⁵⁾.

Los resultados se expresan como promedios \pm EEM (error estándar del promedio) o con sus límites de confianza al 95 % (95 % LC). El análisis estadístico de los resultados relativos a este estudio se calcularon con un programa computacional del Laboratorio y la significación estadística fue determinada por ANOVA y prueba t de Student, según corresponda. La significación fue considerada a un nivel de 5% ($P < 0.05$).

RESULTADOS

Actividad antinociceptiva de dexibuprofeno.

Para evaluar la actividad antinociceptiva se administraron por vía i.p. 0.3, 1, 3 y 10 mg/kg a 4 grupos de 6 ratones. Una dosis para cada grupo. La DE_{25} se calculó a partir de la curva log dosis-respuesta mediante análisis de regresión lineal. El valor calculado fue de 1.59 ± 0.2 mg/kg (Figura 1).

Actividad antinociceptiva de diclofenaco

La administración i.p. de 15, 30, 50 y 100 mg/kg a 4 grupos de 6 ratones produjo una actividad antinociceptiva dosis dependiente, que se representa en la curva log dosis-respuesta. Se calculó la DE_{25} a partir de esta curva mediante análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos. El valor calculado fue de 31.3 ± 1.5 mg/kg (Figura 1).

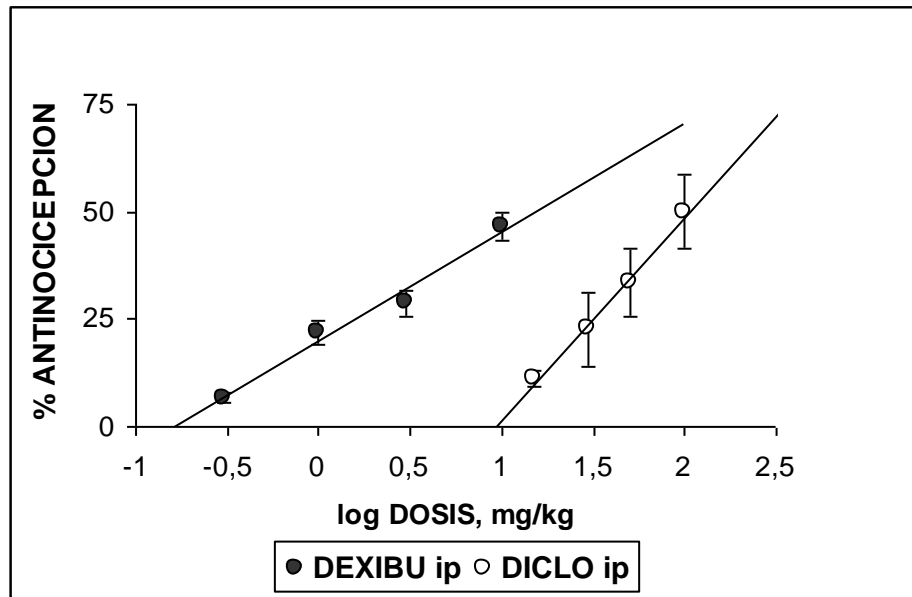


Figura 1. Curvas dosis-respuesta de la antinocicepción producida por dexibuprofeno (●) y diclofenaco (○) en el test del movimiento de la cola en ratones. Las curvas no son estadísticamente paralelas. Los puntos representan el promedio \pm error estándar (barras verticales) de al menos 6 animales.

Análisis isoblográfico de las combinaciones de dexibuprofeno y diclofenaco

Combinación 1:1

El isoblograma de la combinación 1:1 de dexibuprofeno y diclofenaco (Figura 2) muestra que la DE_{25} de la mezcla (punto experimental) es

significativamente diferente ($P < 0.05$) del valor calculado teóricamente que indica la aditividad. La ubicación del punto experimental indica que la interacción es supra-aditiva o sinérgica. El índice de interacción fue de 0.343.

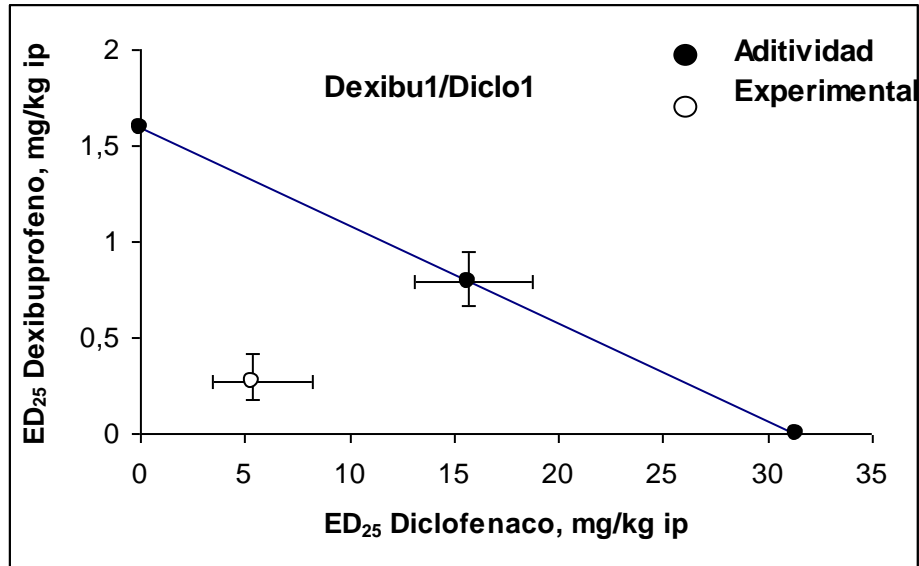


Figura 2. Isoblograma de la combinación dexibuprofeno y diclofenaco en proporción de 1:1. El (●) representa el valor de aditividad calculado teóricamente para esta mezcla. El (○) representa el valor de la DE_{25} experimental. Las líneas verticales y horizontales representan los límites de confianza del 95%.

Combinación 1:3

El isoblograma de la combinación 1:3 de dexibuprofeno y diclofenaco (Figura 3) muestra que la DE_{25} de la mezcla (punto experimental) no es

significativamente diferente ($P < 0.05$) del valor calculado teóricamente. La ubicación del punto experimental indica que la interacción es aditiva. El índice de interacción fue de 1.1

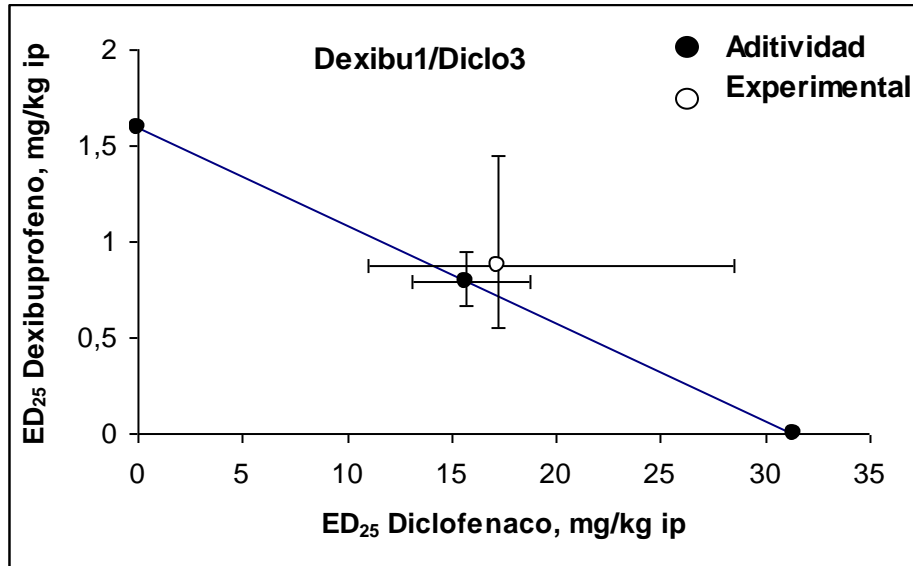


Figura 3. Isoblograma de la combinación dexibuprofeno y diclofenaco en proporción de 1:3. El (●) representa el valor de aditividad calculado teóricamente para esta mezcla. El punto (○) vacío representa el valor de la DE₂₅ experimental. Las líneas verticales y horizontales representan los límites de confianza del 95%.

Combinación 3:1

El isoblograma de la combinación 3:1 de dexibuprofeno y diclofenaco, representado en la figura 4, muestra que la DE_{25} de la mezcla (punto vacío) es significativamente diferente ($P < 0.05$) del valor calculado teóricamente que indica la aditividad. La ubicación del punto experimental indica que la interacción es supra-aditiva o sinérgica. El índice de interacción fue de 0.340.

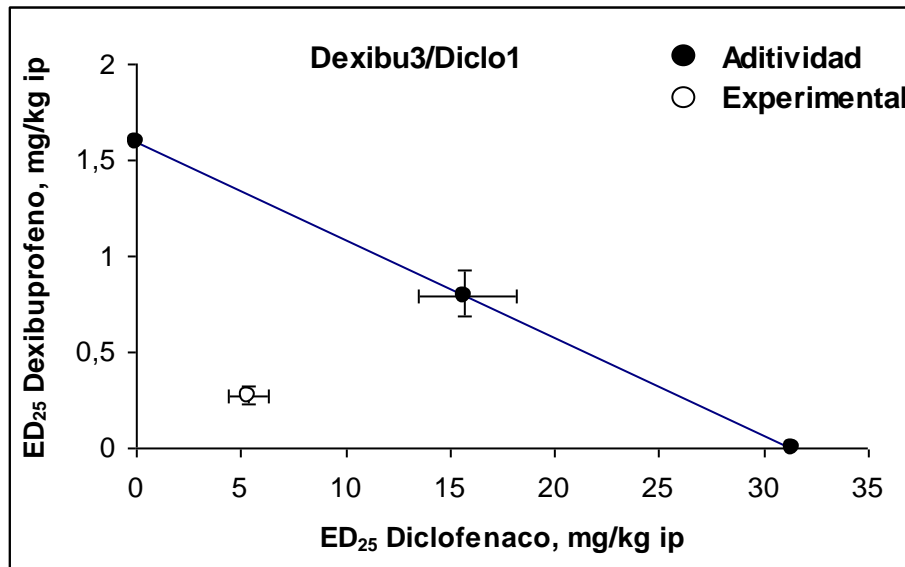


Figura 4. Isoblograma de la combinación dexibuprofeno y diclofenaco en proporción de 3:1. El (●) representa el valor de aditividad calculado teóricamente para esta mezcla. El (○) representa el valor de la DE_{25} experimental. Las líneas verticales y horizontales representan los límites de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

Entre los métodos experimentales de dolor animal se encuentra el movimiento de la cola o tail-flick. Esta prueba se relaciona con el procesamiento nociceptivo de los circuitos espinales y con la modulación supraespinal. La activación de los nociceptores periféricos da lugar a procesos a nivel espinal por control suprasegmentario del dolor, que resultan en el movimiento de la cola. Debido a esto, existen estudios que señalan que parece razonable asumir que los AINEs no deberían modificar los estímulos nociceptivos térmicos ya que la acción primaria de los AINEs está en la periferia⁽²⁷⁾. Sin embargo, este comportamiento, se podría explicar a través de estudios que demuestran que las PGs son importantes también en el procesamiento sináptico en la médula. En consecuencia, los AINEs tendrían un papel en la sensibilización central y de esta forma se explicaría su efectividad para la prueba del tail flick⁽¹⁷⁾.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la administración de dexibuprofeno y diclofenaco, por vía intraperitoneal, producen una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, en el test del movimiento de la cola.

La eficacia analgésica de dexibuprofeno resultó ser alrededor de 20 veces mayor que la de diclofenaco. Esta diferencia podría deberse a la diferente capacidad inhibitoria de las COXs, que poseen cada uno de los AINEs en estudio. Así mientras dexibuprofeno ha sido descrito como inhibidor preferencial de COX-1, diclofenaco, es un inhibidor mixto de COXs ^(20,33). Esta misma diferencia de capacidad inhibitoria de las COXs, podría explicar la falta de paralelismo entre las curvas dosis-respuestas de la actividad antinociceptiva de dexibuprofeno y diclofenaco. Además, se han reportado la existencia de mecanismos complementarios en la antinocepción, para diclofenaco a través de la vía NO-GMPc ⁽³¹⁾. Por otra parte, se podría explicar por la inhibición de la vía de lipooxigenasa, que se ha comunicado como mecanismo de acción para el diclofenaco ⁽²¹⁾.

Existen evidencias que demuestran diferentes tipos de interacción al coadministrar AINEs en forma conjunta. Por tanto, los hallazgos de este trabajo son concordantes con los informes de la literatura ^(25, 29, 30,32). La sinergia inducida por la combinación de dexibuprofeno y diclofenaco cuando se usan en las proporciones 1:1 y 3:1 podría ser explicada por los mismos antecedentes expuestos anteriormente ya que tendrían distintos mecanismos de acción. Además, hay que recalcar que se ha sugerido que estos fármacos tienen distinta afinidad a las diferentes isoformas de la enzima ciclooxigenasa,

donde el diclofenaco sería más afín a COX-2 ⁽³³⁾. Es importante destacar que aún no se ha estudiado por completo la acción que tendría la vía de la lipooxigenasa en la producción de dolor, y cómo actuaría el diclofenaco al inhibir esta vía ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, las diferencias entre las mezclas, especialmente con la que no induce sinergia (1:3), está en acuerdo con la información generalizada, de que la explicación para los diferentes efectos de las combinaciones de drogas aún no está claramente dilucidada ⁽³⁴⁾.

Los efectos sinérgicos obtenidos a través de la asociación de estos fármacos serían un hallazgo de relevancia clínica, debido a que su combinación puede alcanzar un nivel de analgesia óptimo, junto con efectos antiinflamatorios. Además al reducir las dosis de fármacos, se puede disminuir las reacciones adversas, más aún si uno de los cuales (dexibuprofeno) ya ha demostrado un alto nivel de tolerancia clínica de los efectos secundarios ⁽²¹⁾, es evidente que estas asociaciones son una alternativa para personas que necesitan analgesia constante.

CONCLUSIONES

- Dexibuprofeno produce una actividad antinociceptiva dependiente de la dosis administrada por vía intraperitoneal en el test del movimiento de la cola.
- Diclofenaco produce efecto antinociceptivo dosis dependiente administrado intraperitonealmente evaluado con tail flick.
- La combinación de las DE_{25} del dexibuprofeno y diclofenaco en proporción 1:1 y 3:1, tienen efecto supra-aditivo.
- Este estudio demuestra que la administración de estos 2 AINEs, podría tener importancia clínica al poder incrementar la actividad analgésica junto con disminuir sus dosis y de esta forma reducir la aparición de las reacciones adversas.

RESUMEN

El dolor constituye un síntoma importante que se presenta con diferentes características, siendo los AINEs, los fármacos de primera elección para lograr la antinocicepción. Se ha demostrado, a través de análisis isoblográficos, que estas drogas pueden interactuar al ser combinadas y, cuando el efecto es sinérgico, constituye un avance para la búsqueda de combinaciones que, además de tener un efecto analgésico óptimo presenten una disminución significativa de los efectos secundarios. Se analizó la combinación de dexibuprofeno, droga relativamente nueva, con diclofenaco, una droga ampliamente estudiada y probada en la clínica. En un ensayo experimental, a través del movimiento de la cola, por medio del análisis isoblográfico, se estudiaron proporciones isoequivalentes de dexibuprofeno con diclofenaco. Las asociaciones resultaron ser sinérgicas, con la excepción de la asociación dexibuprofeno 1/diclofenaco 3). El hallazgo de la sinergia entre los AINEs puede ser de relevancia clínica, porque la asociación permite alcanzar niveles de analgesia mayor con menores efectos adversos.

SUGERENCIAS

- 1.- Estudiar otras asociaciones de AINEs, en otros modelos algesiométricos y utilizando otras vías de administración.
- 2.- Evaluar la modulación de la vía lipooxigenasa en las asociaciones de AINEs y sus interacciones.

BIBLIOGRAFÍA.

1. <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html>. 2007
2. Ortega A., Roca A., Mico JA. "Animal models of pain. A critical review". Rev. Soc. Esp. Dolor, 9: 447-453, 2002.
3. R. Poveda, Bagán JV, Soriano Y. "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review." Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12 E10-E18.
4. Montes Pérez A. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio utilizando combinaciones de tramadol y metamizol: análisis de la interacción. Univ. Autónoma de Barcelona, Tesis Doctoral, pág. 1-39, 2003.
5. Perena MJ, Perena MF, Romera E. "Neuroanatomía del dolor". Rev. Soc. Esp. Dolor. 7 Supl. II 5-10, 2000
6. Julius D. Basbaum A., "Molecular mechanisms of nociception" Nature 413; 203-209 2001.
7. De Leo J. Basic Science of Pain. JBJS 88: 58-62, 2006.
8. Harrison's Internal Medicine. Mc Graw Hill. Ed. 16º pág. 71-79.
9. Noonan B., Cheng K., A Practical Review of the Mechanisms of Pain. Orthopedics 2006 Vol 29. 11: 29-99.

10. Usunoff K. Functional Neuroanatomy of Pain. Editorial Springer. 2006 Pág. 53-41
11. Lippincott. Physiopathology, 2003. Unit 10. Cap 39. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. Pág. 725-739
12. Melzack R. "Pain and the Neuromatrix in the Brain". J of Dental Education. 2001. 65; 1378-1382.
13. Guirimand F. Recent data on the physiology of pain. Nephrologie. 7:401-7, 2003
14. Lippincott. Physiopathology, 2003. Unit 2. Cap 9. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. Pág. 150-161.
15. Richter F. Schaible H. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg 389; 237-243 2004.
16. Warner T. Mitchell J., "Ciclooxigenases: New forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". The FASEB journal. 18; 790-804 2004.
17. Celotti.F, LauferS. "Anti-inflammatory drugs: New multitarget Compunds to face and old problem. The dual inhibition concept". Pharmacological Research 43; 429-434. 2001.
18. Klasser G, Epstein J. "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Confusion, Controversy and Dental Implications". JCDA. 1 (8) 575-80 2005.

19. Bonabello A. et al. "Dexibuprofen (S +) Isomer Ibuprofen) Reduces Gastric Damage and Improves Analgesic and Antiinflammatory Effects in Rodents". *Anesthetic Pharmacology* 97; 402-408 2003.
20. Mayer JM, Testa B. "Pharmacodynamic. Pharmacokinetics and toxicity of ibuprofen enantiomers". *Drugs of the Future* 22; 1347-1366; 1997.
21. Dionne RA, McCullagh L. "Enhanced analgesia and suppression of plasma B-endorphin by the S (+) isomer of ibuprofen". *Clin Pharmacol Ther*; 63: 694-701 1998.
22. González-Correa JA, Arrebola M. "Effects of Dexibuprofen on Platelet Function in Humans. *Anesthesiology*" 106: 218-25 2007.
23. Collins SL, Moore RA, "Oral Ibuprofen and Diclofenac in postoperative pain: a quantitative systemic review". *European Journal of Pain* 2: 285-291 1998.
24. Todd PA, Sorkin EM. "Diclofenac Sodium. A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy". *Drugs* 56; 244-285, 1988.
25. Miranda HF, Prieto JC, Pinardi G. "Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice". *Brain Res*; 1049: 165-170 2005.
26. González-Darder JM., "Modelos Animales de Dolor y aspectos éticos de la experimentación animal". *Rev Soc Esp Dolor*, 7; 313-318, 2000.

27. Dogrul A, Gülmez S., "The local antinociceptive Actions of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Mouse Radiant Heat Tail-Flick Test" *Anesthesia & Analgesia* 104 (4); 927-32 2007.
28. Encyclopedia of Pain. Schmidt R. Ed. Springer. 2004 pág 1439-1473.
29. Musnsterhjelm E. et al. "Characterization of plateled function by paracetamol and its interaction with diclofenac in vitro". *Acta Anaesthesiol Scand*; 49(6):840-846, Jul 2005.
30. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. "Antinociceptive synergy, additivity and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesic in mice". *J. Pharmacol. Exp Ther*, 307(2):699-704, 2003
31. Ortiz MI, Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G. The NO-cGMP-K⁺ channels pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol. Biochem. Beba.* 76 (1): 187-195, 2003.
32. Pinardi G, Prieto JC, Miranda HF. "Analgesic synergism between intrathecal morphine and ciclooxigenase - 2 inhibitors in mice". *Pharmacol Biochem Behav*; 82 (1): 120-124, Sep 2005.
33. Escoda C. García J. "Analgesic efficacy of diclofenaco sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars". *Med*

Oral Patol Oral Cir Bucal 9:444-53, 2004.

34. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol. Rev. 258 (3): 621-681, 2003.