

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“MODULACION DE LA NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL
DEL DEXKETOPROFENO Y PIROXICAM UTILIZANDO EL TEST
OROFACIAL DE LA FORMALINA”**

Paulina Constanza Garriga Maldonado.

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

TUTOR PRINCIPAL
Dr. Fernando Sierralta G

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

Santiago - Chile

2007

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“MODULACION DE LA NOCICEPCIÓN TRIGEMINAL
DEL DEXKETOPROFENO Y PIROXICAM UTILIZANDO EL TEST
OROFACIAL DE LA FORMALINA”**

Paulina Constanza Garriga Maldonado.

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

TUTOR PRINCIPAL
Dr. Fernando Sierralta G

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

Santiago - Chile

2007

DEDICATORIA

A mis papás, especialmente a mi madre, por su inmenso amor, confianza, paciencia, y por el incondicional apoyo durante toda mi vida. Mamá te quiero y admiro muchísimo.

Les dedico con mucho amor esta tesis.

A mis primos, hermanos y amigos por todo el cariño, amistad y alegría que le dan a mi vida, por haber sido siempre un apoyo fundamental.

A mis sobrinos Felipe y Christian, por ser mi vía de escape, entregándome esa alegría e inocencia que necesitamos.

AGRADECIMIENTOS

- A los Drs. Miranda, Sierralta y Pinardi, al cuerpo docente y funcionarios de la facultad, por todo su tiempo, dedicación, alegría y extrema paciencia.
- A don José y don Alejandro, por su apoyo, y desinteresada ayuda.
- A mis amigas Paola Harwardt y Cote Blanco, por su incondicional y desinteresada amistad, por su apoyo a lo largo de mi vida, por todos los momentos compartidos y por estar siempre que las necesito.
- A mis abuelas, porque son una constante guía para mi vida.
- A mis tías: Gina por sus interminables oraciones y apoyo, y a mi tía Nana por su desinteresado apoyo cuando fue necesario.
- A mi primo Elias por tu apoyo, confianza y paciencia. Te admiro y quiero muchísimo.
- A mis hermanos: Jorge y Carlos, a mis primos (as): Daniela, Pía, Natalia, Matías, Jorge Felipe, Diego, Victoria, Claudia, Issa, por los momentos compartidos, las palabras de aliento en las situaciones difíciles, y por su incondicional amistad.
- A Dios por darme todo lo que tengo y porque siempre ha estado junto a mí.

INDICE

Introducción.....	4
1. Marco Teórico.....	6
1.1. Dolor	6
1.2. Clasificación Del Dolor.....	6
1.3. Fisiopatología Del Dolor	8
1.4. Estructuras periféricas.....	9
1.5. Estructuras centrales.....	11
1.6. Vías del dolor.....	13
1.7. Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales.....	19
1.8. Mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.....	19
1.9. Las principales acciones de los AINEs son:.....	22
1.10. Principales reacciones adversas (RAMs) de los AINEs:.....	24
1.11. Dexketoprofeno	26
1.11.1. Propiedades farmacocinéticas.....	26
1.11.2. Implicancias terapéuticas de las propiedades farmacocinéticas.....	28
1.11.3. Eficacia Clínica.....	29
1.12. Piroxicam	30
1.13. Interacción de fármacos	31
2. Hipótesis:	33
2.1. Objetivo general:.....	33
2.2. Objetivos específicos:.....	33

3. Material y métodos:	34
3.1. Test de la formalina orofacial.....	35
3.5. Tipo de investigación	41
4. Resultados	42
4.1. Determinación de las DE ₅₀ para dexketoprofeno y piroxicam en la fase I	42
4.2. Determinación de las DE ₅₀ para dexketoprofeno y piroxicam en la fase II	43
4.3. Análisis isobolográfico	45
5. Discusión.....	48
6. Conclusiones.....	51
7. Sugerencias	52
8. Resumen.....	53
9. Bibliografía	54

Tabla de Figuras

Figura 1.- Diferentes nociceptores detectan diferentes tipos de dolor.	10
Figura 2.-Areas de procesamiento de dolor.....	12
Figura 3.- Figura 3: Vía somatosensorial principal de cara y boca (Sessle).....	16
Figura 4.- Influencias excitatorias e inhibitorias	188
Figura 5. La selectividad relativa de los AINEs sobre las COX-1 y COX-2.....	221
Foto 1. Ratones (<i>Mus musculus</i>) machos de la cepa CF/1.....	35
Foto 2. Inyección de 20 µL de solución de formalina al 5%.	36
Foto 3. Frotamiento de zona perinasal.	37
Foto 4. Administración de los fármacos vía intraperitoneal.....	38

Figura 6. Curvas dosis respuesta de piroxicam (●) y dexketoprofeno (○).....	43
Figura 7. Curvas dosis respuesta de piroxicam (●) y dexketoprofeno (○).....	44
Figura 8. Isoblograma del efecto antinociceptivo de la mezcla piroxicam/dexketoprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial en ratones. Las líneas horizontales y verticales representan los límites de confianza 95% de la DE ₅₀ experimental y de la DE ₅₀ de aditividad teórica.....	46
Figura 9. Isoblograma del efecto antinociceptivo de la mezcla piroxicam/dexketoprofeno en la fase II (20-30 minutos) del test de la formalina orofacial en ratones. Las líneas horizontales y verticales representan los límites de confianza 95% de la DE ₅₀ experimental y de la DE ₅₀ de aditividad teórica.....	47

Introducción.

Una gran diversidad de sustancias, con diferentes mecanismos de acción, son capaces de producir inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel de investigación, como en el uso clínico. Entre ellos se mencionan los fármacos α -adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, antiinflamatorios no esteroidales, opioides (1-5). De los fármacos antes citados, sin duda que los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) son de los más usados en los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, y por lo tanto los más utilizados en varias especialidades médicas y en especial, en el campo odontológico, ya sea de uso preoperatorio como postoperatorio, en las diversas especialidades. Sin embargo, independientemente de su eficacia clínica comprobada, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso, o en algunos casos, simplemente lo contraindican.

Los AINEs producen sus efectos primariamente por bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) y es sabido que las prostaglandinas (PGs) están directamente relacionadas con la patogénesis de la inflamación y del dolor, pero también este efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores, como por ejemplo agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos (6-7). Entre los AINEs, se encuentra

el DEXKETOPROFENO, enantiómero del racémico KETOPROFENO, descrito como de mayor acción analgésica en dolores de moderado a severo, y que es un inhibidor preferencial de la COX-1 (8-10), y PIROXICAM, que pertenece al grupo de los oxicams que son ácidos enólicos que se introdujeron a finales de los años setenta como AINEs de vida media larga que permiten solo una dosis diaria, ventajoso para el tratamiento de procesos inflamatorios, dolores crónicos(11), y su inhibición sobre las COXs es preferencialmente COX-1 (12).

En este estudio se evaluará el efecto sistémico del DEXKETOPROFENO y PIROXICAM, AINEs de selectividad diferente sobre las Coxs, en el rol que juegan las PGs en el dolor orofacial producido por formalina como noxa utilizada en el test orofacial, en ratones (12). Se eligen estos AINEs por ser DEXKETOPROFENO un fármaco de reciente introducción en clínica y PIROXICAM, introducido en clínica en los años setenta, pero con perfiles analgésicos en dolores moderados y que es usado en procesos inflamatorios postoperatorios, por lo que pareció adecuado saber si su asociación con el dexketoprefeno, produce sinergia, lo que podría tener una aplicación en clínica odontológica, y así tener herramientas mejores para tratar dolores mas severos en odontología.

1. Marco Teórico

1.1. Dolor

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”.

La importancia del dolor se debe a que es un mecanismo de defensa, es decir, una señal de alarma para proteger al organismo y aumentar la supervivencia del individuo. Sin embargo, en algunas ocasiones el dolor se convierte en una fuente de sufrimiento inútil; por lo que se hace necesario tener un conocimiento acabado de él para poder controlarlo y brindar alivio a los pacientes.

1.2. Clasificación Del Dolor

Clasificación del dolor según sus características clínicas:

- **Dolor agudo:** Es un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar la reparación. En su mayor parte proviene de una inflamación, enfermedad o de un daño al tejido; se caracteriza por aparecer repentinamente y puede estar acompañado por estrés emocional o ansiedad. El dolor agudo, puede dividirse en continuo o recurrente. El continuo permanece estable en una cierta intensidad. En cambio, el dolor

agudo recurrente experimenta períodos de alivio y períodos más intensos (15).

Además el dolor agudo puede ser ocasional o previsible. El dolor agudo ocasional, aparece en forma espontánea y su duración es por lo general de algunas horas. En el dolor agudo previsible, puede determinarse con relativa seguridad el tiempo en el que constituirá un problema clínico, como por ejemplo extracción de terceros molares, dismenorrea, etc. (14-16)

- **Dolor crónico:** Es aquél que se mantiene por un periodo mayor de tiempo después de ocurrida la lesión que le dio origen, por lo que el sistema nervioso puede reprogramarse originando un umbral doloroso más bajo. Carece de propiedades fisiológicas reparadoras y es un síntoma de enfermedad continua o en brotes.(14-16)
- **Dolor somático:** Es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos de la piel, músculos o articulaciones. Es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. (14-16)
- **Dolor visceral:** El dolor visceral es producto de la estimulación de receptores de dolor que inervan estructuras viscerales tales como

intestinos, órganos internos etc. Clásicamente es referido por el paciente como un dolor inespecífico de localización difusa.(14-16)

- **Dolor neuropático:** Es el resultado de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de estímulo nocivo evidente, e involucra al sistema nervioso central.(14-16)
- **Dolor psicogénico:** Ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión. Si bien el daño estuvo o está presente, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico. (14-16)

1.3. Fisiopatología Del Dolor

Para percibir el dolor es necesaria una estructura periférica que actúe como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores y una vía descendente desde los centros superiores de la médula, además de un centro de integración que involucra a las áreas superiores del sistema nervioso central.

1.4. Estructuras periféricas.

Se encuentran en el tejido celular subcutáneo, músculos, articulaciones, vísceras y en la piel, deben ser estimuladas por agentes como: calor superior a 45°C, presión, lesión de fibras de dolor, inyección de sustancias químicas o daño tisular, para transmitir la sensación dolorosa. El sistema nociceptivo es dual, y la sensación de dolor que se experimenta llega al SNC por medio de dos tipos de fibras:

1.4.1) Fibras A δ : son fibras mielinizadas de pequeño diámetro. Aquí tenemos los nociceptores mecánicos de umbral alto o nociceptores mecano-termales, que se activan por estímulos intensos, sin la mediación de intermediarios químicos. Se relacionan con el dolor de tipo agudo, bien localizado, cuya duración depende directamente de la presencia del estímulo. El umbral de este dolor se caracteriza por ser uniforme de persona en persona.

1.4.2) Fibras C: son fibras no mielinizadas. Entre ellas tenemos a los nociceptores poli modales o mixtos que responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Están mediados por la liberación de prostaglandinas, sustancia P, serotonina, bradicinina, histamina, péptido

relacionado con el gen de la calcitonina, iones hidrógeno, potasio y ATP. Estos nociceptores dan origen al dolor lento o secundario, de tipo crónico, difuso, sordo y quemante. Se relaciona con el aspecto cognitivo afectivo del dolor, cuya tolerancia varía de persona en persona (17-18)

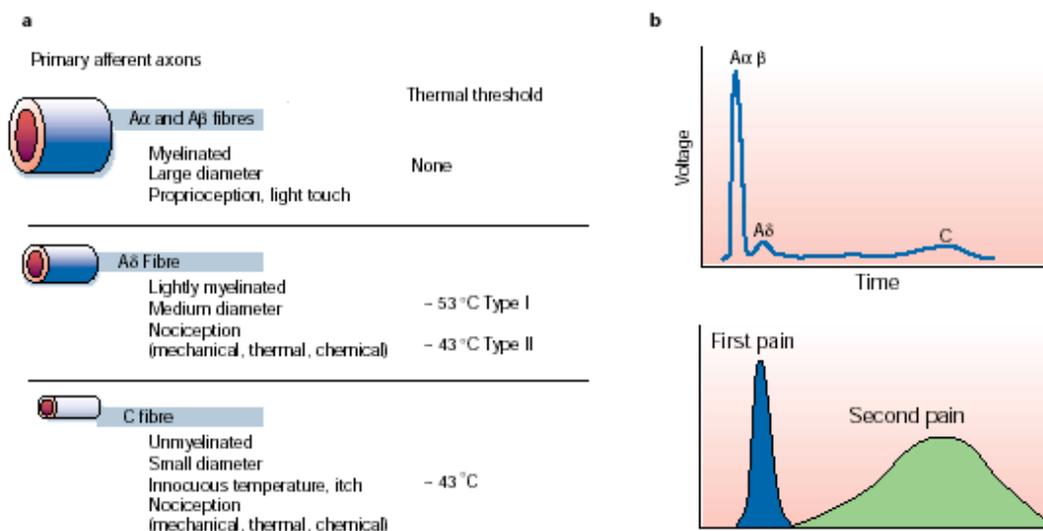


Figura 1.- Diferentes nociceptores detectan diferentes tipos de dolor.

- a)** Nervios periféricos incluyen fibras de pequeño diámetro, A δ y de mediano y gran diámetro como las fibras A-alfa y Beta que son fibras aferentes mielínicas además de las fibras aferentes amielínicas delgadas, las fibras C .(17)

b) La velocidad de conducción está relacionada con el diámetro de la fibra.

Las fibras A δ poseen una velocidad de 6-25 metros por segundo y dan cuenta del dolor rápido, en cambio las fibras C solo de 1 metro por segundo, nos informan del dolor lento luego de la injuria.(17)

1.5. Estructuras centrales.

Las fibras A δ y C, luego de entrar por el asta posterior, sinaptan con la segunda neurona, sinapsis que se realiza en la lamina II del asta posterior de la médula, lo cual tiene una gran significación, ya que a este nivel se encuentran una serie de neuronas intermedias encefalinérgicas que cumplen un importante rol en la modulación del dolor. Las fibras C, al entrar a la sustancia blanca de la médula espinal y antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales ascendentes y descendentes las que a su vez sinaptan entre sí, y se ha podido comprobar que por lo menos se prolongan hacia segmentos medulares superiores e inferiores, hecho que podría explicar en parte el dolor irradiado o referido. El soma de la segunda neurona está ubicado en el asta posterior (lámina V) dando origen a tres vías ascendentes. También existen sistemas inhibitorios como son el Gate Control y el Sistema Inhibitorio Centrífugo Descendente, los que modulan la vía del dolor a este nivel. (18-19).

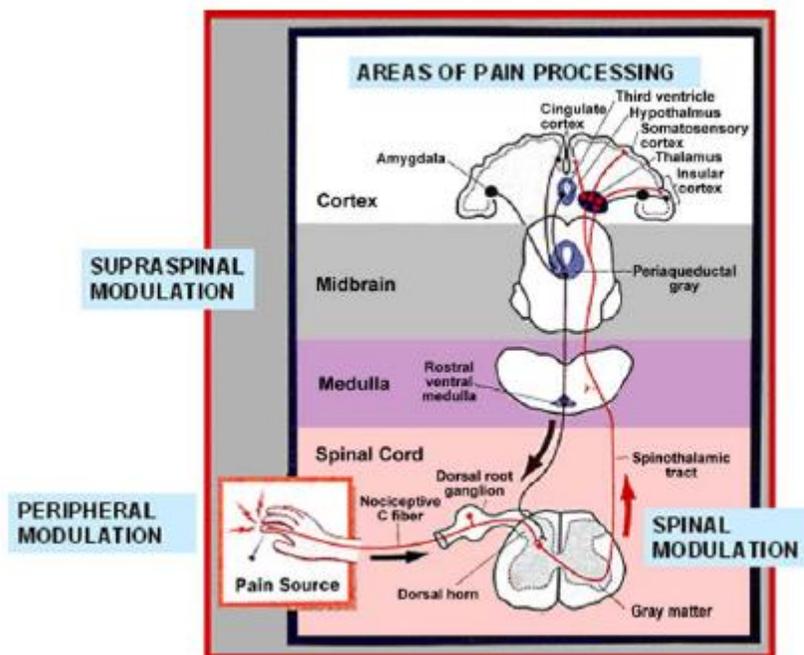


Figura 2. Áreas de procesamiento del dolor

Las fibras entran por el asta dorsal de la médula, donde existe la vía espinotalámica que envía información a los centros moduladores suprasegmentarios. Las vías moduladoras descendentes, que son vías noradrenérgicas y serotoninérgicas, inhiben la liberación de sustancia P en la sustancia gelatinosa (lámina II). (19).

1.6. Vías del dolor.

Una vez realizada la sinapsis con la segunda neurona de la raíz posterior medular, la fibra originada se cruza en la comisura blanca anterior, inmediatamente por delante del epéndimo, para formar las vías espinotalámicas que ascienden hacia las estructuras cerebrales. (1) Son tres las vías ascendentes en el hombre, el haz neoespinotalámico, el haz paleoespinotalámico y el haz espinoreticulotalámico. Todos estos hacen sinapsis en el tálamo. El haz *neoespinotalámico* hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y posterolateral del tálamo, y de allí con la corteza parietal o somestésica, en las áreas SI y SII, zona restringida de la corteza cerebral que nos da la ubicación topográfica del dolor. El haz *paleoespinotalámico* se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz *espinoreticulotalámico* está conformado por fibras que hacen sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, terminando en la corteza inespecífica y distribuyéndose ampliamente en ella. Este haz posee abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular y es el que nos entrega el componente afectivo del dolor. (1)

Vía trigeminal

Los tejidos orofaciales, como los dientes, la piel facial, articulaciones temporomandibulares y la musculatura adyacente son principalmente inervados por ramas nerviosas del trigémino y en menor medida, por los pares nerviosos del facial, glossofaríngeo y vago. El nervio trigémino aferente, contiene fibras nerviosas primarias que responden a la estimulación periférica de los nociceptores. Los cuerpos celulares de la primera neurona, se sitúan en el caso de las regiones cefálicas, en los ganglios de los nervios de los pares craneales (31). El soma de la primera neurona de la vía del dolor trigeminal está en el ganglio de Gasser, con una prolongación periférica que es una terminación libre y una prolongación central que se dirige al núcleo espinal trigeminal ipsilateral, llevando la información nociceptiva orofacial al encéfalo a través de fibras A δ y C hacia la segunda neurona, de los respectivos núcleo sensoriales. Estos núcleos también reciben proyecciones de otros centros superiores, que modulan estas vías. Tanto las fibras A δ y C, descienden al llegar a la protuberancia, formando el tracto espinal del trigémino, al que se unen las fibras aferentes somáticas del resto de los pares craneales, que aportan información nociceptiva. Las fibras nociceptivas llegan al subnúcleo caudal, que recibe también fibras de los segmentos cervicales superiores (32-31-8). Cada rama del trigémino ha sido

ordenada en un campo terminal específico, tanto en el núcleo sensitivo trigeminal (NST), como en el núcleo espinal, el que se subdivide en: subnúcleo oral, subnúcleo interpolar y subnúcleo caudal (Fig. 3).

Los axones de la segunda neurona, ubicada en el núcleo espinal, se cruzan y ascienden, enviando colaterales a la formación reticular, terminando en los núcleos de tálamo ventral posteromedial (VPM), e intralaminares. Desde aquí, la información viaja a la región facial del área sensitiva primaria de la corteza, área 1, 2, 3 de Brodman, y a otras estructuras corticales y subcorticales, como son la corteza insular, que procesa información del estado interno del organismo, integrando el aspecto sensorial, cognitivo y afectivo, modulando así el umbral del dolor; y la circunvolución cingular, parte del Sistema Límbico, relacionada con el procesamiento afectivo y emocional del dolor (31).

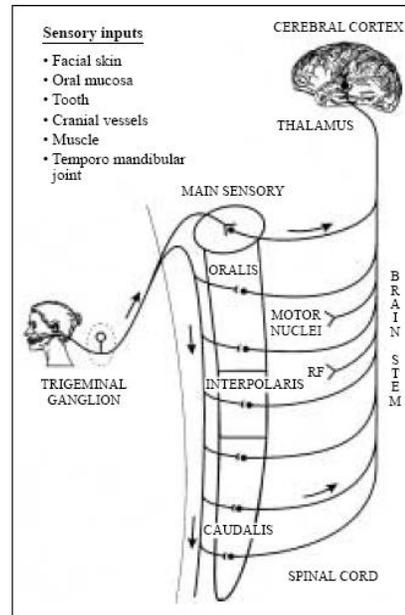


Figura 3: Vía somatosensorial principal de cara y boca (Sessle).

En los distintos núcleos diana se pueden caracterizar dos sistemas de procesamiento nociceptivo: medial y lateral. El sistema medial sería el responsable del componente afectivo del dolor, o aspecto emocional del dolor, relevante en el dolor crónico. En él participan la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y los núcleos talámicos mediales e intralaminares, que se proyectan hacia la circunvolución del cíngulo, estructuras límbicas, y corteza prefrontal (8). El sistema lateral da la percepción conciente, localización exacta, calidad, intensidad y duración del estímulo doloroso y están involucrados los núcleos talámicos VPM, que procesa la información orofacial y el núcleo ventral

posterolateral, que recibe la información del resto del cuerpo, los que se proyectan hacia el córtex parietal(31-8).

2.4.- Fisiología del dolor.

Después de toda injuria o lesión tisular se liberan diversos mediadores inflamatorios. La inflamación, da lugar a cambios químicos bien definidos que ocurren en el lugar del daño tisular. El pH bajo y una variedad de mensajeros son los causantes del dolor. Los mediadores químicos, entre otros, incluyen los derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y leucotrienos); aminas vasoactivas (como la histamina y serotonina) y el óxido nítrico, dentro de otros muchos que conforman un verdadero pool o “sopa sensibilizante” que median las diversas reacciones vasculares, celulares y el dolor .(14)

El dolor se inicia con la activación de receptores periféricos debido a estímulos de distintos orígenes como traumáticos, inflamatorios, térmicos o infecciosos, los que producen la liberación de mediadores, entre ellos sustancia P y posteriormente histamina y serotonina que se encuentran almacenadas en las vesículas de las células cebadas o mastocitos y cuya liberación desencadena la síntesis de prostaglandinas especialmente PGE2 y de los leucotrienos LTC4, LTD4, LTE4. Las prostaglandinas actuarían fundamentalmente sensibilizando

las neuronas, lo que facilitaría la acción de aminoácidos excitatorios, como glutamato. También se estimula la síntesis de bradicinina que es una de las sustancias más algógenas de este proceso, en conjunto con los iones potasio e hidrógeno. (17)

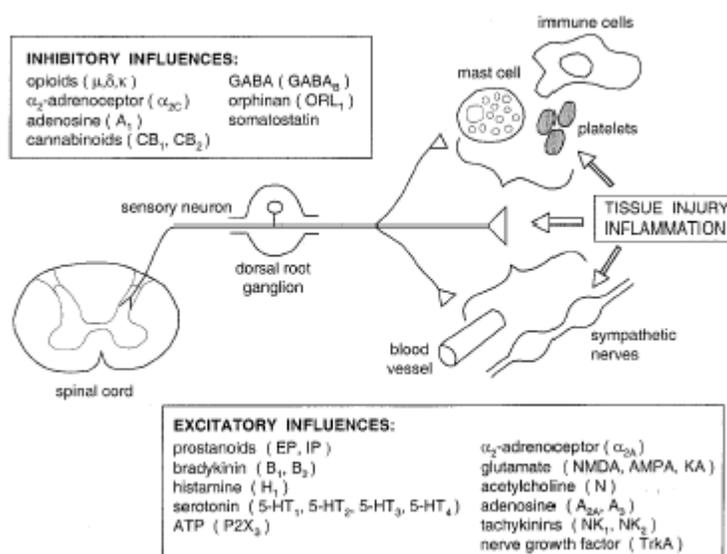


Figura 4.- Influencias excitatorias e inhibitorias .

Estas influyen la actividad de un nervio periférico a través de mediadores liberados desde el tejido lesionado y una variedad de agentes que actúan sobre los neuroreceptores. (17)

1.7. Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales.

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, a nivel periférico. De ellos los más frecuentemente utilizados son los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) que corresponde a un grupo de fármacos de estructura química diferente pero con acciones farmacológicas comunes a nivel periférico y algunos también a nivel central (12).

De todos los grupos de fármacos antes citados, sin duda que los analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) son de los más utilizados en los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, y por lo tanto también los más estudiados. Sin embargo, independientemente de su eficacia, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso. (12)

1.8. Mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales.

Estos agentes corresponden a un grupo de sustancias que en su mayoría son ácidos orgánicos débiles derivados de los ácidos carboxílicos y enólicos, que poseen principalmente el siguiente mecanismos de acción: inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), que son las responsables de la síntesis de prostaglandinas a partir de ácido Araquidónico, tanto a nivel central como

periférico. En la actualidad se conocen tres tipos de COXs: COX-1, COX-2 y COX-3, con estructuras casi idénticas, pero se diferencian en cuanto a sustratos, ubicación intracelular y selectividad de sus inhibidores. (12-7)

La COX-1 se encuentra en casi todos los tipos celulares cumpliendo diversas funciones, como la síntesis de prostaglandinas (PGs) citoprotectoras de la mucosa gástrica, contracción del músculo liso, homeostasis vascular, función renal, etc. Por su parte COX-2 se encuentra ausente en la mayoría de los tejidos, excepto cerebro, médula espinal, riñones, próstata y células neoplásicas de colon. Sin embargo, es inducida en tejidos estimulados con sustancias propias de una reacción inflamatoria. Por lo tanto, COX-2 se expresa en forma posterior a la injuria contribuyendo directamente con la hiperalgesia e inflamación. La COX-3 fue descrita y secuenciada por D. L. Simmons, las dos isoformas de COX conocidas, son codificadas por dos genes que comparten la misma estructura, pero que se sitúan en diversos cromosomas. La COX-3 deriva del gen de la COX-1. En el ser humano el ARNm de la COX-3 es el más abundante en la corteza cerebral, en la médula espinal y el corazón. (12-7)

La mayoría de los AINEs inhiben de manera no selectiva ambas isoformas, COX-1 y COX-2, pero algunos poseen cierta selectividad con la isoforma

inducible. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 es la principal responsable de las acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas de los AINEs y la inhibición simultánea de COX-1 produce reacciones adversas. La capacidad inhibitoria de los AINEs, se muestra en la figura 5.

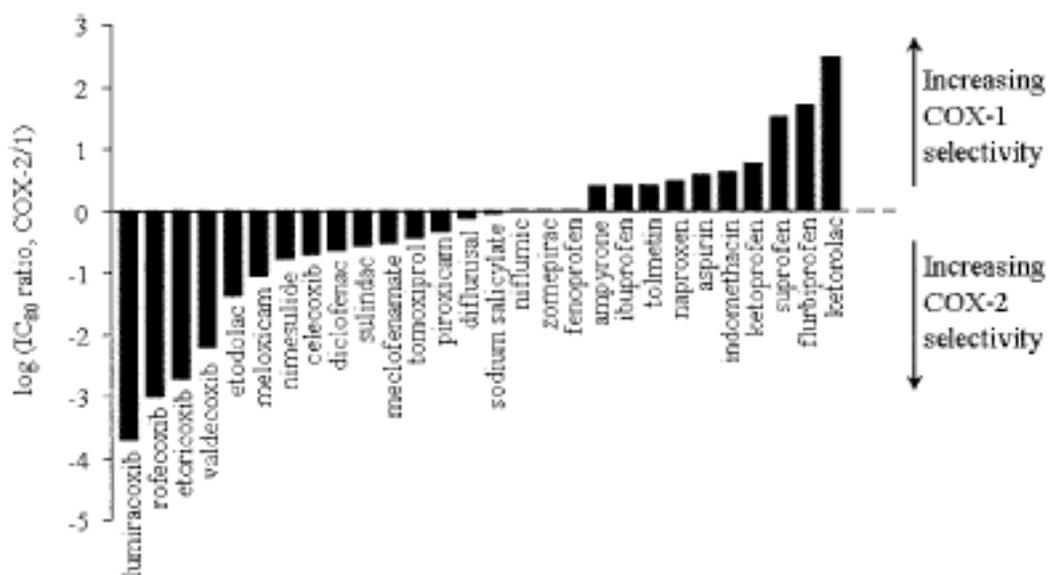


Figura 5. La selectividad relativa de los AINEs sobre las COX-1 y COX-2.

Las proporciones fueron expresadas en logaritmo. El nivel cero (0) representa una actividad igual para COX-1 y COX-2. Los componentes que están sobre la línea son COX-1 selectivos y los que están bajo la línea son COX-2 selectivos. (12)

La actividad de COX-3 es inhibida selectivamente por las drogas analgésicas y antipiréticas como el paracetamol, dipirona, antipirina, fenacetina y otros AINEs, es así, que la inhibición de COX-3 representa un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y la fiebre. (12-7)

1.9. Las principales acciones de los AINEs son:

- **Antipirética:** la fiebre puede ser el resultado de un estado infeccioso o la secuela de un daño tisular, en ambos casos aumenta la formación de citoquinas, estimulando la síntesis de PGE₂, que mediante el aumento del AMP cíclico, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal. Los AINEs inhiben la síntesis de PGE₂ suprimiendo esta respuesta(12)
- **Antiinflamatoria:** por la inhibición de distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las COXs (12)
- **Analgésica:** es importante considerar el tipo de dolor tanto como su intensidad para poder evaluar su eficacia analgésica. Esto queda demostrado, en algunos casos de dolor post operatorio donde los AINEs pueden ser superiores a los analgésicos opioides (12)

- **Antiagregante plaquetario:** esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs como la indometacina, sulfinpirazona, que inhiben la COX plaquetaria; siendo el ácido acetilsalicílico el único capaz de realizar esta acción en forma irreversible, con lo cual el efecto antiplaquetario de una sola dosis de esta droga puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario. Conocido es ya el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico en profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares.(12)
- **Antitumorigénica:**
Estudios epidemiológicos han establecido un fuerte vínculo entre la ingestión crónica de ácido acetilsalicílico y un reducido riesgo de desarrollar cáncer de colon. Hoy se cree también que los tumores gástricos y mamarios son susceptibles de ser tratados con inhibidores selectivos COX-2, dado que esta proteína se encuentra en altos niveles en estos tumores a diferencia de los tejidos circundantes (12)
- **Labor de parto:**
Los AINEs retardan el parto prematuro al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Un ejemplo de parto prematuro es el que se produce por infección uterina, donde la liberación de factores endógenos incrementa la síntesis de prostaglandinas, desencadenando las

contracciones. De esta manera, bloqueadores COX-2 selectivos pueden ser usados para retardar el parto sin los efectos colaterales de los AINEs tradicionales no selectivos (12)

- **Enfermedad de Alzheimer:**

Existiría una correlación inversa entre la severidad o la incidencia de la enfermedad de Alzheimer y la ingestión de AINEs. Se propone que los AINEs reducen la respuesta inflamatoria de la microglia al B- amiloide proteico causante de la enfermedad (12)

1.10. Principales reacciones adversas (RAMs) de los AINEs:

- **Gastrointestinales:** hasta un 60% de los pacientes que consumen AINEs por tiempo prolongado, presentan daño gastroduodenal silente, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias. (12)
- **Renales:** Los AINEs, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio.(12)
- **Hematológicas:** los AINEs prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A₂. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el efecto la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que esta circule.(12-6)

- **Hepáticos:** aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad son la aspirina(6) y el paracetamol.(12)
- **Agregación plaquetaria:** todos los AINEs, con la excepción de paracetamol, inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, provocando hemorragias por interferir con función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por falla medular .(12-6)
- **Hipersensibilidad:** algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINEs. El cuadro puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión.(12)
- **Sistema nervioso central:** los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.(12)
- **Embarazo:** los AINEs pueden prolongar el embarazo, por disminución de las contracciones, por bloqueo de la COX-1. Además, la administración prolongada de AINEs durante el tercer trimestre podría provocar un

cierre del ductus arteriosus e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en nodrizas por paso del fármaco al recién nacido a través de la leche materna y riesgo de síndrome de Reye.(12-6)

1.11. Dexketoprofeno

El dexketoprofeno (DKP) es el enantiómero S (+) del ketoprofeno. Farmacológicamente pertenece a la familia de los AINEs propiónicos usados en terapéutica por sus efectos analgésico, antiinflamatorio y antipirético.

1.11.1. Propiedades farmacocinéticas

El dexketoprofeno es absorbido a nivel del intestino delgado. Para aumentar la solubilidad de la droga activa y mejorar su perfil cinético, se usa la sal de trometamina de dexketoprofeno. Estudios de farmacocinética en voluntarios sanos demostraron que la preparación como sal de trometamina tiene un rango de velocidad de absorción más alto que su forma de ácida libre y que el racemato, lo que resulta en un comienzo de la analgesia más rápido y confiable comparado con las otras formulaciones, por lo que debe ser considerado potencialmente útil en casos de dolor agudo. (20-8).

Los valores de concentración plasmática máxima (C_{max}) del enantiómero S(+) después de la administración de DKP trometanol fueron más altos, por lo tanto

en el ser humano la biodisponibilidad relativa del fármaco oral en dosis de 25 mg es similar a la del ketoprofeno racémico oral en dosis de 50 mg (22). El DKP presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas, similar a los otros AINEs, siendo su fracción libre de menos del 0.8%.

Es metabolizado en el hígado, utilizando las enzimas citocromo P450. La droga tiene un alto número de metabolitos, principalmente derivados hidroxilos, los cuales son rápida y completamente eliminados. En humanos la principal vía de excreción es renal (aproximadamente 70-80 % en 12 horas). La eliminación es tan rápida que no se evidencia acumulación en el plasma. En unos estudios se demostró que tras 3 dosis diarias de dexketoprofeno de 25 mg. no se evidencia acumulación de la droga en voluntarios sanos. El mismo estudio demostró que luego de la administración de DKP, no es posible encontrar en la orina rastros de el enantiómero R (-), confirmando la ausencia de bioinversión del enantiómero S (+) en humanos. (23)

Otra de las cualidades de DKP sobre su forma racémica es que ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable o mejor incluso que tramadol y diclofenaco. (24) Su rápida absorción pareciera ofrecer alguna protección frente a complicaciones gastrointestinales provocadas por irritación directa de la mucosa gástrica independiente de la inhibición de la COX-1 (21).

La acción ulcerogénica de las sales de trometamol, especialmente del dexketoprofeno trometamol es muy baja; en concreto el número de lesiones provocadas por este compuesto es 5 veces menor que el debido al racemato. (22).

1.11.2. Implicancias terapéuticas de las propiedades farmacocinéticas

El uso de una droga enantioméricamente pura está justificado debido a que provee ciertos beneficios clínicos por sobre los racematos. La actividad de DKP es el doble que la de ketoprofeno racémico, de esta forma, el enantiómero puro requiere la mitad de la dosis que el racémico para lograr el mismo efecto, lo que reduce la carga hepática y renal y la cantidad total de metabolitos formados. Otra potencial ventaja es la posibilidad de impedir los efectos potencialmente tóxicos atribuidos al enantiómero inactivo R (-).

La principal ventaja de DKP trometanol es atribuida al uso de la sal de trometamina, que mejora sus propiedades farmacocinéticas y perfil de tolerabilidad. La farmacocinética es mejorada en el sentido que los valores C_{max} luego de una administración oral de la sal son mayores que la forma ácida y que el racemato y su T_{max} es más corta, lo que se traduce a un comienzo más rápido de la acción analgésica. El perfil de tolerabilidad también se ve mejorado, ya que se observó un menor potencial de ulceración gástrica luego de la

administración de solución de sal de trometamina comparada con la suspensión de la forma ácida. Este descenso en la irritación gástrica se debe a su alta hidrosolubilidad, lo que reduce la concentración local de la droga en el estómago. (8)

1.11.3. Eficacia Clínica

Dexketoprofeno es usado ampliamente para el tratamiento del dolor leve a moderado en situaciones de odontalgias, alivio de dolor post-operatorio en cirugía bucal, afecciones músculo esqueléticas dolorosas como osteoartritis. Su mayor ventaja es su rápida velocidad de acción analgésica y potente actividad antiinflamatoria. (21).

En un estudio la eficacia analgésica de DKP trometanol (12.2, 25 y 50 mg) fue comparada con la dosis estandar de ketoprofeno (50 mg) y con un placebo en el modelo de dolor dental. La conclusión fue que DKP es un analgésico altamente efectivo en el tratamiento del dolor luego de la remoción quirúrgica de los terceros molares impactados, siendo la dosis optima la de 25mg. El comienzo de la analgesia con todas las dosis de DKP fue mas rápida que con ketoprofeno 50 mg y además todas fueron mejor toleradas. (25).

Al ser comparado con ibuprofeno en el manejo del dolor dental post operatorio, se comprobó que el dexketoprofeno 25 mg es más efectivo en la primera hora tras la intervención que el ibuprofeno de 600 mg (22).

.Otro estudio donde se comparó la eficacia y tolerancia de dexketoprofeno v/s tramadol, demostró ser tan efectivo como tramadol 50 mg durante los tres primeros días del post-operatorio en cirugía ortopédica (20).

Debido a su indicación para el dolor moderado, característica de las intervenciones quirúrgicas orales y sus propiedades como rápida acción analgésica, su potente acción antiinflamatoria y sus reducidos efectos secundarios, podemos considerar al dexketoprofeno trometamol como un fármaco de elección para las intervenciones quirúrgicas orales.(22).

1.12. Piroxicam

Es un antiinflamatorio no esterooidal (AINE), con un mecanismo de acción semejante a sus congéneres, es decir, bloquea la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa; inhibe la migración de polimorfonucleares y monocitos a las zonas inflamadas, disminuye la producción del factor reumatoideo seropositivo. Actúa disminuyendo la hipercontractilidad del miometrio y es eficaz en el tratamiento de la dismenorrea

primaria. Se absorbe bien por la vía oral o rectal. La vida plasmática es de alrededor de 50 horas y las concentraciones plasmáticas se mantienen con una administración única al día; con dosis de 10 mg y 20 mg alcanza el máximo de 3 a 5 horas después de la administración. Por vía I.M. las concentraciones plasmáticas son más altas que por vía oral. Se metaboliza ampliamente, excretándose sin modificaciones por la orina y heces menos del 5% de la dosis diaria.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrada en 1 dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantienen con 20 mg/día. Algunos pueden necesitar aumento de dosis hasta 80 mg/día en 1 sola toma o fraccionada. La vía I.M. es adecuada para el tratamiento de las afecciones agudas y de las exacerbaciones agudas de las afecciones crónicas. Las reacciones adversas son similares a los otros AINEs, es decir principalmente gastrointestinales, pero en general no interfieren la marcha del tratamiento.

1.13. Interacción de fármacos

La interacción farmacológica entre drogas se puede considerar desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico. Por esta razón, cuando dos drogas se administran en forma conjunta, sus efectos pueden ser:

- Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.
- Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
- Sinérgico o supraditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separados de cada droga.

Es evidente que asociar drogas que produzcan sinergismo, mejor que simple aditividad, presenta un uso promisorio en el tratamiento del dolor porque ello implicaría disminuir las dosis de ambos fármacos, de modo que mejore la tolerancia por parte del paciente. Además, se agrega el hecho de que normalmente el sinergismo va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversas. Es por esta razón, que la exploración de drogas que al ser aplicadas conjuntamente produzcan una interacción sinérgica es de alto interés en farmacología.

En el presente trabajo se evaluará la interacción entre el dexketoprofeno y el piroxicam, en el modelo de dolor agudo experimental de la formalina para caracterizar el tipo de asociación entre estos fármacos.

2. Hipótesis:

El tipo de interacción que se produce al coadministrar dexketoprofeno y piroxicam en sus acciones analgésica y antiinflamatoria es de naturaleza sinérgica, en ratones sometidos al test experimental de la formalina.

2.1. Objetivo general:

Evaluar el tipo de interacción que se produce al coadministrar dexketoprofeno y piroxicam, en su actividad antinociceptiva y antiinflamatoria en un ensayo experimental de dolor.

2.2. Objetivos específicos:

- 1.- Evaluar el grado de antinocicepción y antiinflamación inducida en ratones por la coadministración sistémica intraperitoneal (ip) de dexketoprofeno y de piroxicam en el modelo algesiométrico agudo experimental de la formalina.
- 2.- Caracterizar la naturaleza de la interacción antinociceptiva y antiinflamatoria inducida por la coadministración vía ip de dexketoprofeno y piroxicam, por medio de isobogramas, usando el método algesiométrico agudo experimental de la formalina.

3. Material y métodos:

Se usaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) machos y hembras, de 28 a 30 gramos de peso, los cuales son criados de acuerdo a las condiciones estándar internacionales de experimentación, a temperatura, presión y humedad adecuados, sometidos a 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, procurando no sobrepasar el número de 9 crías. Posteriormente, fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento. Éste se realizó de acuerdo a el protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Cada animal recibió solamente una dosis de las drogas y como la inflamación inducida en el labio por la inyección de formalina, es de muy fácil reconocimiento, las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada y ciega, en relación al tiempo de rascado del labio inyectado. Los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical por personal especializado. La selección de los animales para ser asignados a sus respectivos grupos se realizó de forma aleatoria, por lo tanto, la muestra es de tipo probabilística.

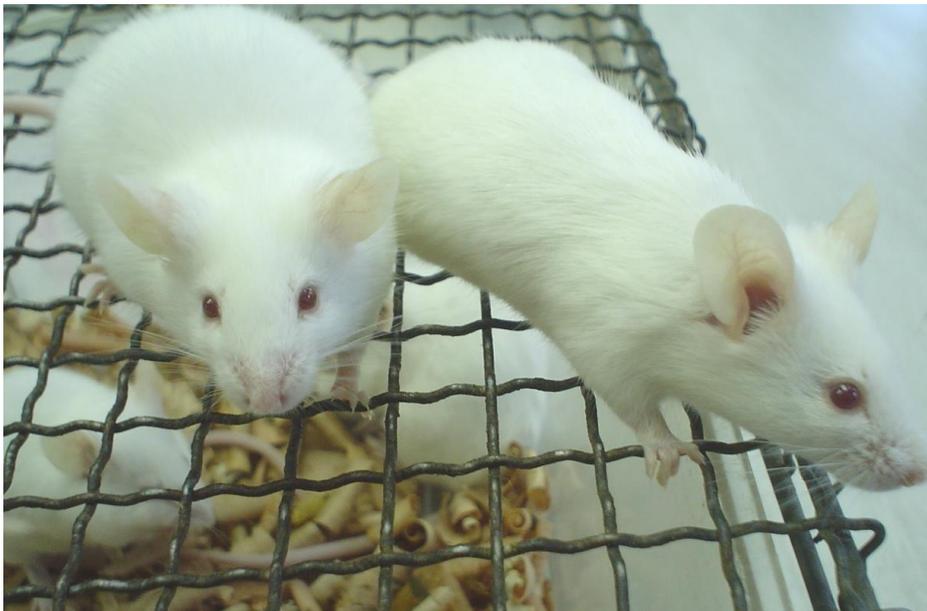


Foto 1. Ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1.

3.1. Test de la formalina orofacial.

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el método algiesiométrico agudo de la formalina. Para ello se inyectó subcutáneamente 20 μL de una solución de formalina al 5% en el labio superior, justo en la región lateral a la nariz del animal (13). Los ratones fueron colocados en un cilindro especialmente diseñado para la observación y fue cuantificado con un cronómetro digital, el tiempo total (en segundos) que ellos se frotaron con las patas delanteras o la pata trasera ipsilateral, la región perinasal, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, período que corresponde a la fase algésica

aguda (primera fase). Luego se cuantificó durante 10 minutos, a partir de los 20 desde la aplicación de la formalina, y hasta los 30 minutos, el tiempo total durante el cual los animales se frotaron el área inyectada y que corresponde a la fase algésica inflamatoria (segunda fase). Entre ambas fases existe un período de inactividad que no se contabiliza. Para el análisis de la acción analgésica y antiinflamatoria del dexketoprofeno y piroxicam , se construyeron, por separado, curvas dosis-respuestas de los fármacos administrados por vía sistémica (ip) con un mínimo de 6 animales por cada una de las 4 dosis administradas, tanto para la fase I como para la fase II.

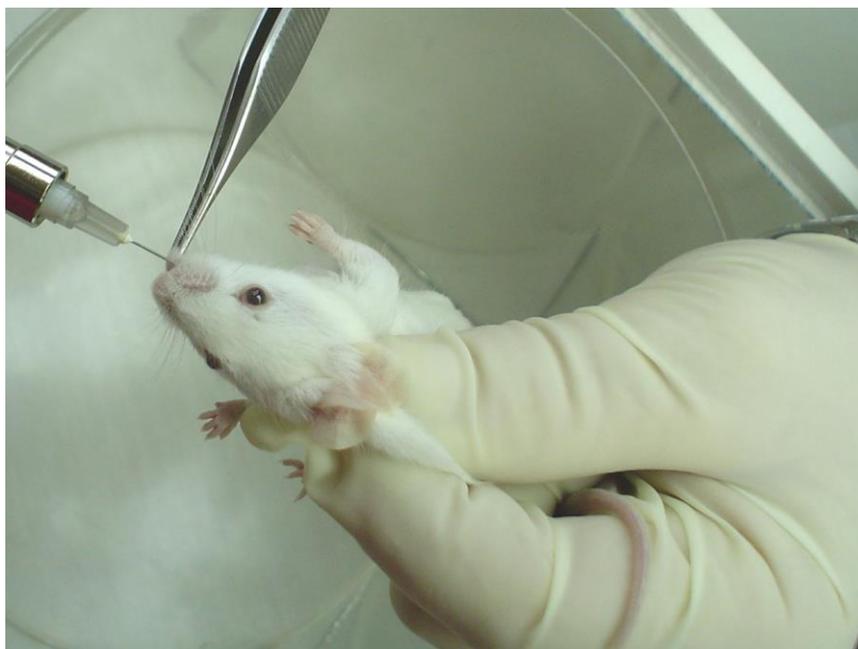


Foto 2. Inyección de 20 μ L de solución de formalina al 5%.



Foto 3. Frotamiento de zona perinasal.

4.2. Fármacos

El dexketoprofeno y el piroxicam fueron administrados por vía ip disueltos en solución salina en un volumen constante de 10 ml/Kg, 30 minutos antes del test algesiométrico, tiempo en el cual se ha demostrado que los fármacos ejercen su efecto máximo, mediante experimentos pilotos previos. Para determinar las dosis equianalgésicas, en cada fase, se determinaron las dosis que producen el 50% de la respuesta máxima (DE_{50}) que representan la potencia de cada fármaco. Se construyeron curvas dosis- respuesta utilizando el logaritmo de la

dosis y el máximo efecto posible (MEP), administrando dosis crecientes de los fármacos. El valor de M.P.E. se obtuvo como:

$$\text{MEP \%} = 100 - (\text{tiempo de rascado experimental} / \text{tiempo de rascado control} \times 100)$$

Las curvas dosis-respuesta fueron analizadas mediante regresión lineal para calcularlas

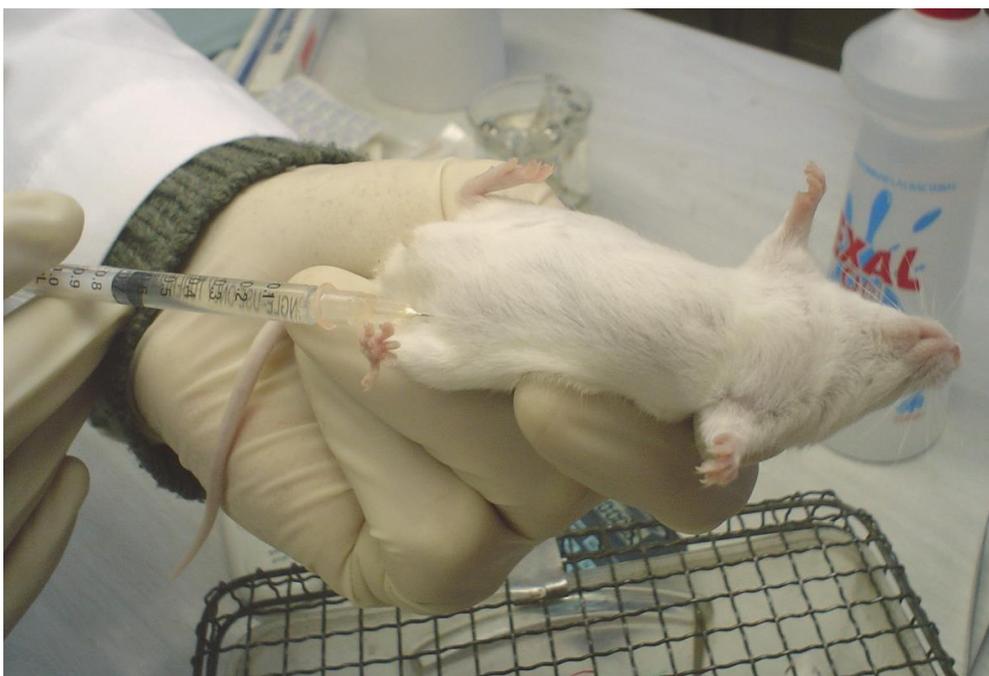


Foto 4. Administración de los fármacos vía intraperitoneal.

4.3. Análisis de las interacciones.

La interacción entre los fármacos utilizados tanto para la fase algésica como para la algésica inflamatoria, se evaluó usando el análisis isobolográfico para las diferentes combinaciones. Las interacciones entre dexketoprofeno y piroxicam se evaluaron coadministrando, en proporción 1:1, por vía ip 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de sus DE_{50} 's, en un esquema de proporciones fijas. Para cada mezcla de drogas, la DE_{50} se determinó por análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente con la aditividad teórica de la DE_{50} obtenida de la siguiente formula:

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

Donde **R** es la relación de potencia entre dexketoprofeno y piroxicam, al ser administradas por si solas; **P1** es la proporción de dexketoprofeno en la mezcla; y **P2** es la proporción de piroxicam en la mezcla.

Así obtenidas las DE_{50} experimentales, el isoblograma fue construido por un sistema de coordenadas cartesianas, conectando la DE_{50} del dexketoprofeno de la abscisa con la DE_{50} del piroxicam de la ordenada para obtener la línea de aditividad (2). 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 del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva (el efecto de la combinación de las drogas es más alto y estadísticamente diferente que el efecto teórico calculado de la combinación con las mismas proporciones); cuando la combinación de las drogas da una **DE₅₀** experimental que no es estadísticamente diferente a la **DE₅₀** 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 está 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. Además se calculó el Índice de Interacción (I.I.), que es un valor que confirma la naturaleza de la interacción sinérgica entre las drogas de acuerdo a la siguiente formula:

$$\text{I.I.} = \text{DE}_{50} \text{ experimental} / \text{DE}_{50} \text{ teórica}$$

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

4.4. Análisis estadístico.

Los resultados son presentados como valores promedio \pm error estándar del promedio (EEM) o con los límites de confianza (LC) al 95%. La significación estadística fue examinada por la prueba t de Student para comparar solamente 2 parámetros y por ANOVA para múltiples comparaciones. La significancia es aceptada en un nivel de $p < 0,05$ (5%) (2).

3.5. Tipo de investigación

El presente proyecto es un estudio del tipo experimental, con un diseño experimental de laboratorio con post-prueba únicamente y grupo de control.

4. Resultados

4.1. Determinación de las DE_{50} para dexketoprofeno y piroxicam en la fase I

La administración de piroxicam por vía i.p., en el ensayo algésimétrico de la formalina orofacial, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, período que corresponde a la fase algésica aguda, produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva se muestra en la Figura 6. De esta curva se calculó la DE_{50} que fue de 32.7 ± 5.7 mg/kg. Por otra parte, la administración de dexketoprofeno por vía i.p., produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, cuya curva se muestra en la Figura 6. La DE_{50} calculada para la fase I fue 16.0 ± 2.6 mg/kg. Las curvas dosis respuesta de dexketoprofeno y piroxicam resultaron ser no estadísticamente paralelas.

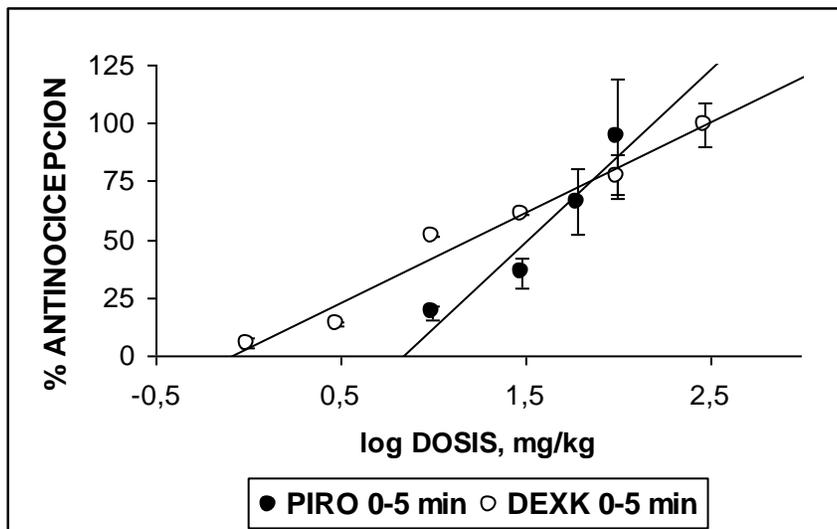


Figura 6. Curvas dosis respuesta de piroxicam (●) y dexketoprofeno (○) entre 0 y 5 minutos después de la inyección de formalina orofacial en ratones. Cada punto es el promedio \pm EEM del al menos 6 animales por dosis

4.2. Determinación de las DE_{50} para dexketoprofeno y piroxicam en la fase II

La administración de piroxicam produce una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, durante la fase II, cuya curva se muestra en la Figura 7. De esta curva se calculó la DE_{50} que resultó ser de 46.6 ± 7.2 mg/kg. Además, cuando se administró por la misma vía dexketoprofeno, indujo una antinocicepción dosis-dependiente, cuya curva se muestra en la Figura 7. La DE_{50} calculada

para la fase II fue 50.2 ± 8.1 mg/kg. Al analizar estadísticamente las curvas dosis respuesta de dexketoprofeno y piroxicam resultaron ser no paralelas.

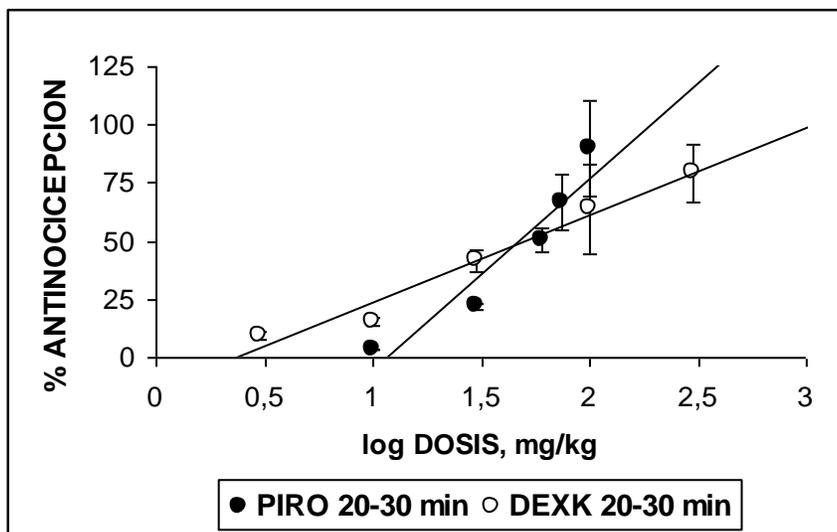


Figura 7. Curvas dosis respuesta de piroxicam (●) y dexketoprofeno (○) en la fase II del ensayo de la formalina orofacial en ratones. Cada punto representa el promedio \pm EEM de un mínimo de 6 ratones.

4.3. Análisis isobolografico

El estudio de la interacción entre piroxicam y dexketoprofeno, administrados por vía i.p. fue realizado por análisis isobolográfico tanto de la fase I como de la fase II.

- **Isoblograma de la fase I**

El isoblograma de la interacción antinociceptiva determinada entre 0 y 5 minutos aparece en la Figura 8. La DE_{50} determinada experimentalmente para la mezcla no fue estadísticamente diferente del valor de aditividad calculado teóricamente, lo cual indica que la interacción en esta fase es solamente aditiva. El índice de interacción fue de 1,045, lo que es congruente con una interacción de tipo aditiva.

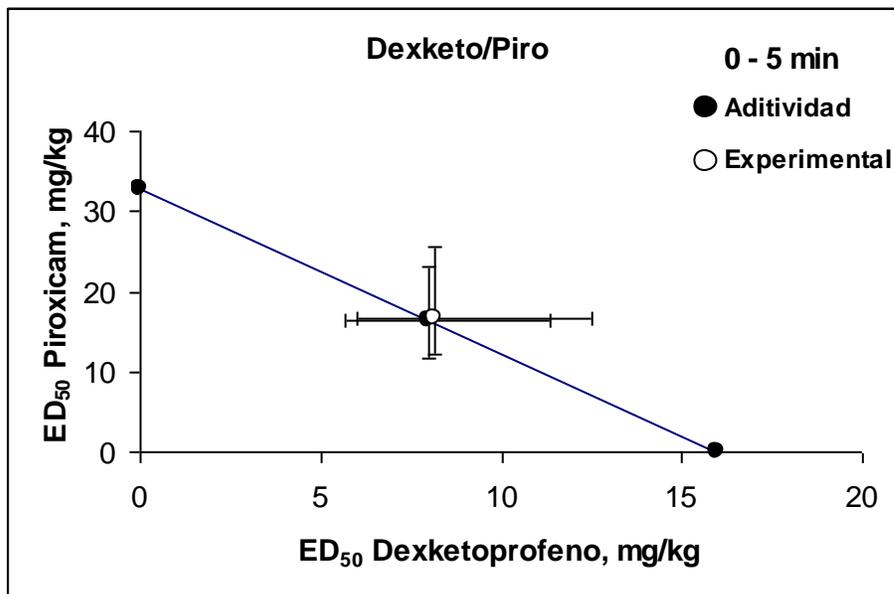


Figura 8. Isoblograma del efecto antinociceptivo de la mezcla piroxicam/dexketoprofeno en la fase I del test de la formalina orofacial en ratones. Las líneas horizontales y verticales representan los límites de confianza 95% de la DE₅₀ experimental y de la DE₅₀ de aditividad teórica.

- **Isoblograma de la fase II**

En la figura 9, se muestra el isoblograma correspondiente a la fase II de la interacción analgésica entre piroxicam y dexketoprofeno en el test de la formalina orofacial. La DE₅₀ experimental de la combinación fue estadísticamente diferente del valor calculado teóricamente, lo cual indica que la interacción en esta fase es supra- aditiva o sinérgica.

Además, el índice de interacción fue de 0,509, lo que es concordante con una interacción supra-aditiva.

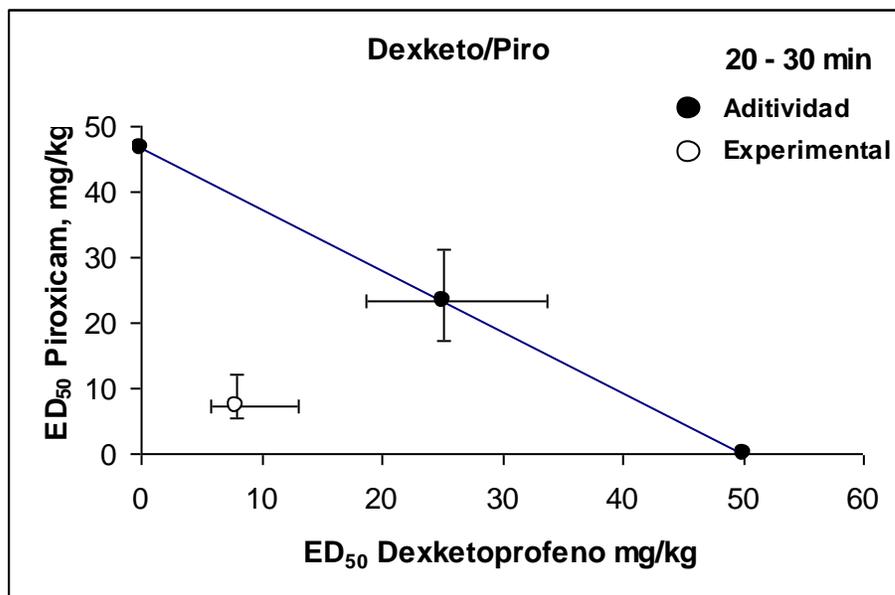


Figura 9. Isoblograma del efecto antinociceptivo de la mezcla piroxicam/dexketoprofeno en la fase II (20-30 minutos) del test de la formalina orofacial en ratones. Las líneas horizontales y verticales representan los límites de confianza 95% de la DE₅₀ experimental y de la DE₅₀ de aditividad teórica.

5. Discusión

La administración subcutánea de formalina en el labio superior del ratón indujo una conducta nociceptiva reproducible, hallazgo concordante con un trabajo reciente, en que se describe el curso temporal del efecto nociceptivo de la inyección subcutánea de formalina en la región orofacial de la rata. Además, está de acuerdo con lo informado, que la inyección de formalina en el hombre induce un intenso dolor. De los agentes comprometidos en la generación del dolor se mencionan los mediadores inflamatorios, como sustancia P, histamina, entre otros (28)

La actividad antinociceptiva tanto del dexketoprofeno como del piroxicam encontrada en el presente trabajo, puede deberse a la capacidad de estos AINEs de inhibir, en forma no selectiva tanto a COX-1 como a COX-2, pero con una marcada tendencia hacia COX-1. La mayor eficacia analgésica de dexketoprofeno, en la fase I y de piroxicam, en la fase II, podría interpretarse como un reflejo de sus diferentes capacidad inhibitorias de las COXs, pero sin destacar una mayor selectividad de un AINE sobre el otro (8,12,23). Los hallazgos anteriores, podrían conducir a demostrar que piroxicam es mejor antiinflamatorio y dexketoprofeno es mejor analgésico. La falta de paralelismo de las curvas dosis-respuesta, tanto para la fase I como para la fase II, podría

considerarse derivada de los argumentos anteriores. Por otra parte, es importante destacar la acción a nivel central, que poseen los AINEs, capaces de inhibir la síntesis de eicosanoides, reconocidos como mediadores proinflamatorios, que producen una disminución del umbral de descarga de las neuronas nociceptivas, facilitando la transmisión del impulso nervioso (8,22, 26, 27).

La aditividad de la combinación de dexketoprofeno con piroxicam en la fase I del ensayo orofacial, podría ser explicada simplemente porque ambos AINEs, ejercen su efecto analgésico, característica fundamental de esta fase del test, actuando a nivel de la COX-1. Sin embargo, la sinergia o supraditividad obtenida con la misma combinación en la fase II o fase analgésica-antiinflamatoria, puede ser explicada por la diferente capacidad de inhibir las COX-2 que poseen estos AINEs. Está reportado en la literatura que piroxicam es un analgésico de mayor potencia antiinflamatoria que dexketoprofeno, lo que significa que mientras piroxicam inhibe COX-2, dexketoprofeno inhibe COX-1, condiciones que se cumplen para que la asociación produzca sinergia. En general, la teoría que pretende explicar la sinergia entre fármacos, establece que ella suele obtenerse, como condición primaria, que cada fármaco a pesar

de actuar por un mecanismo de acción diferente, produce un efecto común, en este caso analgesia-antiinflamatoria (29, 30).

En resumen, en el presente trabajo se demuestra que dexketoprofeno o piroxicam, como su combinación, poseen efectos analgésicos en las 2 fases del ensayo de la formalina orofacial y que la combinación induce efectos sinérgicos en la fase analgésica-inflamatoria del mencionado test, lo cual podría ser de utilidad clínica.

6. Conclusiones

1. Dexketoprofeno o piroxicam inducen efecto analgésico, dosis dependiente, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial
2. Dexketoprofeno es de mayor actividad en la fase I del ensayo mencionado
3. En cambio piroxicam posee mayor eficacia en la fase II del test orofacial
4. Al ser coadministrado, sólo en la fase II, producen una interacción sinérgica,

7. Sugerencias

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

1. Estudiar la interacción dexketoprofeno con piroxicam, en otros ensayos algesiométricos, tanto de dolor agudo como crónico, como son : test de las contorsiones, movimiento de la cola, formalina en la pata e inducción de dolor músculo-esquelético por CFA.
2. Evaluar el efecto de algunos mediadores del dolor, como ser: noradrenalina; serotonina, NO, opioides, péptidos, en la acción de la combinación dexketoprofeno con piroxicam.

8. Resumen

Diversos agentes producen analgesia, siendo los mas usados los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs). Como ellos poseen además reacciones adversas importantes, existen AINEs, que carecen de ellas, por ser el isómero activo del racemato, como ejemplo se tiene el dexketoprofeno (isómero S+ del ketoprofeno). La evaluación de la actividad analgésica de dexketoprofeno y de piroxicam, se efectuó en ratones administrando en el labio superior una solución al 5 % de 20 μ L de formalina, la que produce un comportamiento de 2 etapas o fases: I (algésica) y II (algésica-inflamatoria).

Ambos AINEs, indujeron actividad antinociceptiva en ambas fases, siendo dexketoprofeno de mayor eficacia en la fase I y piroxicam en la fase II. La coadministración de ellos produce una interacción aditiva en la fase I y sinérgica en la fase II. Los resultados obtenidos se pueden interpretar por la diferencia en la capacidad inhibitoria de los AINEs sobre las ciclooxigenasas (COXs), según la literatura, dexketoprofeno es de mayor acción en COX-1 y piroxicam en COX-2. En conclusión, la combinación dexketoprofeno con piroxicam podría tener aplicación clínica, por su interacción sinérgica, en el tratamiento farmacológico del dolor.

9. Bibliografía

1. Martin T., Eisenach J., C. "Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". *J Pharmacol Exp Ther.* 299:811-7. 2001.
2. Miranda HF, Sierralta F, Pinaridi G. "An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception". *Anesth Anal.* 93: 430-435. 2001.
3. Miranda HF, Sierralta F, Pinaridi G. "Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs". *Br J Pharmacol.* 135: 1591-1597. 2002.
4. Seung Joon Baek, Leigh c. Wilson, Chang-ho lee¹, and Thomas . "Eling dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaids)". *Inhibition of cyclooxygenase and induction of nsaid-activated gene:* 301:1126-1131. 2002.
5. Christie M.J. et al. "Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief". *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.* 27: 520-523. 2000.
6. Vane J. "Aspirin and other anti-inflammatory drugs". *Thorax* 55: 3-9. 2000
7. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. "Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology". *Annu Rev Biochem.* 69:145-82. 2000.

8. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, and Gich I." Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen ".Clin Pharmacokinet. 40 (4): 245-262. 2001
9. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. "Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry". Br J Anaesthesia 92 (5): 675- 680. 2004.
10. Mauleon D. et al. "Desarrollo Clínico y Preclínico del DXP". Drugs. 52:24-46. 1996
11. Florez J, Armijo J.A. Mediavilla A." Farmacología Humana". cuarta edicion, Barcelona, España; 20: 355-361; 22: 375-385.2003
12. Warner TD, Mitchell JA." Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". Faseb J.18: 790-804.2004.
13. Luccarini P, Childeric A, Gaydier AM, Voisin D, Dallel R." The Orofacial Formalin Test in the Mouse: A Behavioral Model for Studying Physiology and Modulation of Trigeminal Nociception". J Pain 7 (12): 908-914. 2006.
14. Bonica J.J. "The managment of pain". Editorial Lea & Febiger. Philadelphia. 18-27. 1990.
15. Fürst S. "Transmitters involved in antinocicepcion in the spinal cord". Brain Res Bull , 48: 129-141. 1999.

16. Bonica J.J." Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain". Arch. Surg. 112:750-61. 1977.
17. Julius D. Basbaum A."Molecular Mechanisms of Nociception". Nature. 413-13. 2001.
18. Waldhoer M., Bartlett S., Whistler J., " Opiod Receptors". Annu. Rev. Biochem. 73:953-90. 2004.
19. Joyce A. DeLeo. "Basic Science of Pain" J. Bone Joint Surg. Am88:58-62.2006.
20. Burke Daniel, Bannister J." Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management". Acute Pain. 5: 57-62.2003.
21. Sweetman BJ." Development and use of the quick acting chiral NSAIDdexketoprofen trometamol (keral)". Acute Pain. 4:109-115. 2003.
22. Jiménez Martínez E, Gasco García C, Arrieta Blanco JJ, Gómez del Torno J, Bartolomé B. "Estudio de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno trometamol 25 mg. vs. Ibuprofeno 600 mg, tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral". Med Oral. 9: 38-148. 2004.
23. Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R." Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses". J Clin Pharmacol 38 (12 Suppl.): 33-40.1998

24. Marengo J.L., Perez M, Navarro F.J. "A multicentre randomised double blind study to compare dexketoprofeno trometamol versus diclofenal in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis". *Clin. Drug Invest.* 19: 247-256. 2000.
25. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V. "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain". *J Clin Pharmacol* 38 (12 Suppl.): 46S-54S. 1998
26. Mazario J, Gaitan G, Herrero JF." Cyclooxygenase-1 vs. cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes". *Neuropharmacology* 40: 937–946. 2001.
27. Gaitan G, Herrero JF. "Subanalgesic doses of dexketoprofen and HCT-2037 (nitrodexketoprofen) enhance fentanyl antinociception in monoarthritic rats". *Pharmacol Biochem Behav.* 80: 327–332. 2005
28. Raboisson P, Dallel R." The orofacial formalin test". *Neurosci Biobehav Rev.* 28: 219–226. 2004
29. Barrera N P, Morales B, Torres S, Manuel Villalón M. "Principles Mechanisms and modeling of synergism in cellular responses". *Tren in Pharmacol. Sci.* 26: 526-531. 2005.

30. Chou TC." Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol" Rev.*; 58: 621-681.2006.
31. Sessle BJ. "Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates". *J. Oral Rehabil.* 33(4) : 243–261. 2006.
32. Busquets C, Ribera M. "Monografies Mediques. Unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el futuro". Gispert S.A. Barcelona, España ; 19 : 217- 250 .2002.