



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



**“ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA ANTINOCICEPCIÓN ENTRE
DEXKETOPROFENO Y TRAMADOL EN EL TEST OROFACIAL”**

Carlos Zegpi Hunter

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

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

TUTORES ASOCIADOS

**Prof. Dr. Gianni Pinardi
Prof. Dr. Fernando Sierralta**

**Santiago - Chile
2007**

ÍNDICE

Introducción	1
Marco teórico	3
• Clasificación del dolor	3
• Neurofisiología del dolor	6
• Control farmacológico del dolor	14
1. AINEs	14
2. Opioides	15
• Interacción de fármacos	23
Hipótesis	26
Objetivo general	27
Objetivos específicos	27
Material y métodos	27
1. Animales y administración de fármacos	28 28
2. Test de la formalina	30
3. Análisis isoblográfico	32
Resultados	35
Discusión	39
Conclusiones	43
Sugerencias	44
Resumen	45
Bibliografía	46

INTRODUCCIÓN

El manejo del dolor ha sido, sin duda, la principal preocupación de aquellos que se dedican a velar por la salud de otros a lo largo de la historia. El dolor es el síntoma universalmente asociado a la enfermedad y los esfuerzos que se realizan para manejarlo han sido muchos.

En la actualidad, el arsenal de herramientas para su manejo cuenta con una vasta gama de posibilidades, que van desde fármacos a fisioterapia, pasando por técnicas menos convencionales como hipnosis e intervenciones quirúrgicas. Con toda esta gama de posibilidades, actualmente el problema ya no es con qué eliminar el dolor, sino como hacerlo de la manera más eficaz, segura y económicamente favorable, tanto así que es innegable que constituye un problema de salud pública.

Dentro de los fármacos que se utilizan más frecuentemente para el manejo del dolor, encontramos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos capaces de alterar el curso natural de la respuesta inflamatoria inhibiendo aquellas vías que generan dolor más allá del tiempo necesario. Desde el punto de vista de la estereoquímica, estos fármacos corresponden a compuestos óptimamente activos que se presentan como racematos, es decir, mezclas proporcionales del enantiómero dextrorrotatorio y del levorrotatorio, uno con configuración absoluta (*R*) y el otro (*S*). Cada uno de estos enantiómeros le confiere al fármaco características distintas,

permitiendo desarrollar distintas funciones, pero la función terapéutica del fármaco radica sólo en uno de ellos. De ahí la tendencia al uso de un enantiómero y no la mezcla, a fin de reducir dosis y reacciones adversas, y uno de los AINEs de este tipo en uso actualmente es el dexketoprofeno, enantiómero (S) del ketoprofeno, que presenta diversas ventajas respecto del racemato precursor (1,2).

Otro tipo de fármacos utilizados con una menor frecuencia en el manejo del dolor odontológico, son los opioides u opiáceos, fármacos que como su nombre lo indica, fueron aislados desde el opio varios siglos atrás. Su mecanismo de acción difiere de los AINE's en que se unen a receptores específicos del sistema nervioso central (SNC), inhibiendo así los impulsos nociceptivos provenientes del sitio lesionado. El tramadol es también un fármaco racémico. Uno de sus metabolitos le confiere las características de un analgésico opioide, mientras que sus enantiómeros le confieren además la capacidad de bloquear la recaptación de noradrenalina y serotonina, contribuyendo así también a lograr la analgesia (3,4)

El presente trabajo tiene por objetivo general el de comparar la actividad antinociceptiva del enantiómero (S) del ketoprofeno, el dexketoprofeno, con la del tramadol usando el test de la formalina orofacial en ratones y mediante el análisis isoblográfico.

MARCO TEÓRICO

“Divinum opus est sedare dolorem”

Hipócrates

Clasificación del dolor:

El término “pain” (dolor), deriva del latín “*poena*”, que significa “pena, castigo”. Se sabe que desde la antigüedad la sociedad se ha preocupado del dolor y su tratamiento (existen referencias del uso de opiodes que datan del año 2.250 a.C.) y desde entonces, las ciencias médicas han ido evolucionando y avanzando en el desarrollo de terapias para abolir o atenuar el dolor. Corresponde al síntoma más asociado a la enfermedad y algunos autores han llegado a denominarlo incluso como el 5° signo vital. La definición más aceptada es la enunciada por la “Internacional Association for the Study of Pain (IASP)” que lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”.

Las clasificaciones del dolor utilizan varios criterios, a saber:

1. Según duración o evolución

a) Dolor Agudo:

Es aquél que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen. Esta definición implica una división temporal que aún no está del todo

consensuada, debido a que según John Bonica en 1953, este tiempo sería de 1 mes, el comité de taxonomía de las algias de la Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP) proponía un tiempo de 3 meses y algunos autores sugieren un período de hasta 6 meses. Acorde con esta característica *sine qua non*, el dolor agudo es entonces útil, necesario y protector, puesto que evita que nos exponamos a estímulos dañinos mediando reflejos de protección. Sin embargo, cuando persiste más allá del período en que se está expuesto al estímulo o al necesario para que los tejidos dañados reparen, se habla de dolor crónico.

b) Dolor crónico:

El hecho de que el dolor persistiera, posterior a la eliminación de la causa y más allá del tiempo requerido para la reparación de los tejidos, llevó al doctor Bonica a considerarlo como un dolor inútil e innecesario y en el año 1990 lo denominaría “dolor maligno”.

El dolor crónico constituye una entidad nosológica que involucra no sólo una dimensión fisiológica del dolor. En la mayoría de los casos, se le atribuyen causas de tipo neurológicas, endocrinas e inclusive genéticas. Este tipo de dolor constituye un problema de salud pública debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral ya sea por incapacidad o por acudir a servicios médicos, etc.

2. Según fisiopatología u origen

a) Dolor somático o nociceptivo: Es aquél que obedece al daño tisular verdadero y cuya topografía se corresponde con la del sitio injuriado. Deriva de la estimulación de los nociceptores ubicados en los diversos tejidos.

b) Dolor neuropático: Se produce por anomalías funcionales (desafereenciación, irritación o defecto de inhibición del sistema nervioso) o estructurales del mecanismo de información/transmisión o codificación del dolor, en el sistema nervioso periférico (SNP) o central (SNC), lo que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Puede ser periférico (neuralgias, plexalgias, radiculalgias o funiculalgias) o central.

c) Dolor psicógeno: No resulta de una estimulación nociceptiva ni de una alteración neuronal, sino de causa psíquica (depresión, hipocondría) o de la intensificación psicógena de un dolor orgánico. En este último caso la intensidad del dolor es desproporcionada. No existe patología orgánica o mecanismo fisiopatológico que lo justifique o, si existe, es desproporcionado y, finalmente, no tiene una distribución neuroanatómica.

3. Según discriminación espacial

a) Dolor epicrítico: Su localización es precisa dentro de un campo receptivo, de fácil discriminación. El paciente lo refiere habitualmente como

punzante, lancinante, fulgurante, etc. Durante el trayecto hacia el SNC, los impulsos viajan por una sola vía preestablecida sin la emisión de impulsos paralelos.

b) Dolor protopático: Corresponde a un dolor difuso, mal localizado y referido por los pacientes como un dolor sordo que abarca extensiones anatómicas mayores que el dolor epicrítico. Durante el trayecto al SNC, los impulsos pueden hacerse divergentes por emisión de vías colaterales, o recibir aferencias de neuronas de otros dermatomas, dando lugar al dolor referido.

Neurofisiología del dolor: En la generación de la respuesta dolorosa participa una intrincada red de vías neuronales, neurotransmisores y centros de integración de información y generación de la respuesta. En forma simplificada, el esquema para percibir el dolor debe incluir (5):

- I. Una estructura periférica que actúe como receptor
- II. Una sinapsis a nivel de la médula espinal
- III. Vías de conducción desde la médula hacia los centros superiores como bulbo, diencéfalo, corteza, etc.

- IV. Vías descendentes desde los centros superiores (corteza, tálamo y núcleos reticulares) a la médula, que actúan como mecanismos principalmente inhibitorios (pueden ser también facilitatorios).
- I. Receptores nociceptivos: Las fibras nerviosas que transmiten el dolor, las fibras A δ y C, generan una unión mucocutánea quedando fundidas a la lámina basal del tejido innervado. Las fibras A δ y C comparten la característica de poseer un umbral de excitación alto (en condiciones normales), lo que las convierte en nociceptores. La fibra se proyecta hasta el soma neuronal próximo a la médula, desde donde sale una proyección que hace sinapsis a nivel espinal (neurona en T). La característica de poseer mielina de la fibra A δ la convierte en aquella que transmite el dolor epicrítico, de respuesta rápida y corta duración (6-20 μ m; velocidad de conducción 4-30 m/s). Por el contrario, la fibra C al ser más delgada y desprovista de mielina, posee una velocidad de conducción más lenta, por lo que antes de que el impulso alcance el SNC, ésta descarga nuevamente para generar una respuesta, lo que ocasiona un dolor más persistente (0,3-1,5 μ m; velocidad de conducción 0,5-2 m/s).
- II. La proyección axonal proximal de la neurona en T se introduce en la médula hasta alcanzar alguna de las láminas de Rexed de la sustancia gris periacueductal. Las fibras A δ se distribuyen preferentemente en las

láminas I,II,III,IV,V y X, mientras que las fibras C lo hacen preferentemente en las láminas I,II,VI y X (5). Hacen sinapsis con neuronas de 2° orden que se dirigen al encéfalo a través de los distintos tractos (ver siguiente punto). Al interior del asta posterior de la médula, existen interneuronas que pueden inhibir en forma presináptica o postsináptica a las neuronas nociceptivas, o bien, emiten ramas colaterales que sinaptan sobre los somas de las neuronas de la sustancia gelatinosa de Rolando y éstas sinaptan sobre las vías del asta dorsal inhibiendo la descarga de la neurona nociceptiva sobre la 2ª neurona de la vía del dolor, en lo que se conoce como “teoría de la compuerta”, elaborada por Melzack y Wall en el año 1965, y que constituye uno de los sistemas fisiológicos para el control del dolor (6).

III. Una vez realizada la sinapsis con la 2ª neurona, las vías del dolor viajan hacia los centros superiores a través de 2 grupos filogenéticamente diferentes; los haces paleoespinal y neoespinal

IV. Desde los centros superiores, las vías descendentes realizan sinapsis en otros centros de control del dolor, como son hipotálamo, amígdalas unidas por la reticular a la sustancia gris periacueductal, el núcleo del tracto solitario (en los casos de nocicepción visceral por la gran cantidad de aferencias vagales), proyecciones en los núcleos parabraquiales y dorsolaterales; y finalmente, las eferencias hacia los nociceptores

periféricos A δ y C, formándose un complejo de situaciones de retroestimulación y posteriormente inhibición, que serán detalladas más adelante.

Nocicepción a nivel facial:

Los parámetros anatómicos anteriormente mencionados sintetizan, a grandes rasgos, el proceso de nocicepción desde los dermatomas inervados por el 2° nervio cervical hacia abajo. La nocicepción facial posee algunas características especiales desde el punto de vista anatómico.

La inervación sensitiva de la cara está dada casi en su totalidad por el V par craneal, el nervio trigémino, el cual se divide en 3 ramas para inervar los 3 tercios del rostro y sus anexos (cavidad bucal, fosas nasales, cavidad orbitaria, etc.), además de enviar ramos intracraneanos para la inervación de las meninges en las fosas craneales anterior y media. El recorrido de la vía nociceptiva se resume como sigue:

- I. La neurona nociceptiva percibe el estímulo doloroso en la periferia, pasando por el ganglio de Gasser, lugar donde se unen las 3 ramas del Trigémino y donde se encuentran los núcleos de dichas neuronas (salvo las neuronas propioceptivas), y sus axones eferentes transcurren por la fosa craneal media hasta penetrar en la protuberancia anular por delante del pedúnculo cerebeloso medio. Es importante mencionar que en este recorrido, las fibras se van

torciendo hasta quedar en posición invertida, es decir, las fibras oftálmicas entrar en posición más caudal y las mandibulares lo hacen hacia cefálico, quedando las fibras maxilares en el medio.

- II. Una vez al interior de la protuberancia, las fibras sensitivas del trigémino se dirigen hacia alguno de los 3 núcleos sensitivos;
 - a. Núcleo sensitivo principal o pontino, que como su nombre o indica, se ubica a la misma altura del lugar de entrada del nervio, el puente.
 - b. Núcleo mesencefálico, en posición superior, en las inmediaciones del mesencéfalo. Aquí se encuentran los somas de las neuronas propioceptivas.
 - c. Núcleo espinal, más largo que los anteriores y extendiéndose hasta el tercer segmento cervical (C3). Está dividido en 3 subnúcleos; oral, interpolar y caudal, y en ellos está representada la sensibilidad de labios, dientes y mucosas de la cavidad oral. En el núcleo caudal se encontrarían los núcleos de las neuronas de la sustancia gelatinosa que permitirían el control por la teoría de la compuerta (5).
- III. Desde los núcleos trigeminales sale una 3^a neurona que va a sinaptar en el núcleo ventral pósteromedial (VPM) o arqueado del tálamo y desde aquí se proyecta a la corteza somestésica, donde posee una gran representación como lo muestra el homúnculo sensitivo.

Control descendente del dolor: las vías descendentes del dolor realizan sinapsis en diversos núcleos que albergan distintas poblaciones de neuronas capaces de realizar inhibición o facilitación de la respuesta dolorosa, dependiendo del receptor al cual se acoplen. Estas neuronas pueden ser básicamente de 3 tipos; serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas (6). Para efectos de este estudio es importante conocer la acción de las 2 primeras.

Las neuronas serotoninérgicas se encuentran principalmente en el núcleo rafe magnus, y sus fibras se distribuyen ampliamente en la médula espinal, núcleos trigeminal y medulares. Ocupan las láminas más superficiales del asta posterior principalmente (I y II) e interactúan con neuronas de proyección que llevan información hacia el tálamo o al núcleo parabraquial. Su rol sobre las fibras aferentes de los nociceptores podría ser mediante la estimulación de interneuronas inhibitorias locales, o bien directamente sobre el nociceptor o la segunda neurona aferente. Los principales receptores asociados a la antinocicepción son 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄₋₇. Sin embargo, dichos receptores también se asocian a procesos facilitatorios. La ocurrencia de uno u otro hecho está supeditado por una serie de redes neuronales que interactúan entre sí.

Las neuronas noradrenérgicas se ubican en los núcleos A₅, A₆ en el locus coeruleus y A₇ en el puente (subcoeruleus). Se distribuyen

ampliamente entre las neuronas de la región intermedia (láminas VI y VII) y el asta ventral (VIII y IX), fibras provenientes principalmente de los núcleos A₅ y A₆, y también sobre las láminas I-II, IV-V y X del asta posterior con aporte adicional de las fibras que provienen del núcleo A₇. La evidencia más sólida sobre la capacidad antinociceptiva de la noradrenalina está basada en su acción a nivel postsináptico (al interior del asta dorsal). Sin embargo, existen también estudios que avalan su capacidad de actuar directamente sobre el nociceptor. Una serie de mecanismos provocan la liberación de noradrenalina desde los núcleos, como son la acción de neuronas de sustancia P de la sustancia gris periacueductal, aferencias provenientes desde el hipotálamo y en forma experimental se ha comprobado su liberación ante la administración supraespinal de cannabinoides, colinérgicos y neurotensina. Los receptores donde actúa la noradrenalina son los α_1 y α_2 . La acción de la noradrenalina sobre las neuronas interneuronas inhibitorias encefalinérgicas (liberadoras de encefalinas) y GABAérgicas (liberan ácido gama-amino-butírico; GABA) ubicadas en el asta dorsal es mediada por el receptor α_1 . A su vez, las neuronas noradrenérgicas pueden inhibir directamente la transmisión del impulso hacia la neurona de proyección actuando sobre los receptores α_2 ubicados en el nociceptor, o bien sobre el receptor α_2 ubicado en la neurona de proyección. Se ha observado que los agonistas del receptor α_2 disminuyen significativamente la alodinia mecánica en modelos de dolor neuropático, en comparación con los opioides.

El sistema opioide:

Otro sistema de control descendente del dolor es el eje opioide, sistema que incluye ligandos y receptores específicos que por medio de interneuronas opiopeptidérgicas que se encuentran en el asta dorsal, inhiben a las neuronas de proyección nociceptivo-específicas de la lámina I y a las convergentes de las láminas IV, V y VI. Los receptores opioides más conocidos son DOR(delta), KOR(kappa) y MOR(mu), existiendo otros como el OFQ/N y el ORL-1(7). Estos receptores se encuentran acoplados a proteínas G inhibitorias de la membrana neuronal ($G_{i/o}$), los que ante la unión con un ligando afín, producen un aumento en la conductancia del K^+ , esto a su vez provoca hiperpolarización con lo que se inhibe la conductancia del Ca^{+2} lo que inhibe a las adenilato-ciclasas (AC) acopladas transmembrana y con ello disminuye el AMP_c intracelular, provocando finalmente una disminución de la excitabilidad neuronal.(6,7,8). Observaciones recientes han mostrado la presencia de heterodímeros de estos receptores (MOR/DOR, KOR/DOR) en la membrana de las neuronas, los cuales presentan características de acoplamiento y unión a ligandos distintas a sus respectivas unidades monoméricas. Esto podría explicar la gran variabilidad de respuesta de estos receptores, ante un mismo ligando.(9,10). Luego, se debe tener presente la variedad de ligandos para los receptores opioides conocidos; en la actualidad se sabe al menos de 7 tipos de péptidos endógenos que se unen a los receptores opioides (6,7). Los receptores para

los péptidos opioides no sólo se encuentran en el SNC, ya que por medio de estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado que la distribución de los péptidos opioides alcanza también la periferia, como por ejemplo el tubo digestivo; la glándula suprarrenal; aparato reproductor, entre otros (11), lo que contribuye a explicar las reacciones adversas a los fármacos opioides registradas en otros sistemas.

Dentro del sistema nervioso, la distribución de los péptidos opioides y sus receptores endógenos es amplia; se los puede encontrar en regiones de la cortezas somestésica, prefrontal, orbitaria y cerebelosa, tálamo, ganglios basales (núcleo caudado, globo pálido y putamen), hipotálamo, sistema límbico, hipófisis anterior y posterior, ganglios trigeminal, petroso y yugular y varias regiones del tronco cerebral. Se haya una amplia distribución en todas aquellas estructuras por las que pasan estímulos dolorosos (6,11).

Control farmacológico del dolor:

En la actualidad se dispone de un amplio arsenal de fármacos para modular la respuesta dolorosa. Estos fármacos pueden actuar de diversas formas:

- a) Actuando sobre la conducción del estímulo doloroso, esto es, ejerciendo una acción inhibitoria reversible sobre la conducción de potenciales de acción de las membranas depolarizables de las neuronas, como lo hacen los anestésicos locales, o bien injuriando el

nervio, como lo hacen los alcoholes y fenoles, situación que puede llegar a ser irreversible.

- b) Actuando a nivel central, uniéndose a receptores específicos ubicados en los centros de control descendente del dolor, como lo hacen los fármacos opioides al unirse a receptores opioides ubicados en centros de control del dolor, o los inhibidores de la recaptación de monoaminas con acción antinociceptiva central, como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO's) o los inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina.
- c) Actuando a nivel periférico, modulando la respuesta inflamatoria local en el sitio de la injuria, lo que determina una disminución de envío de señales dolorosas hacia el sistema nervioso central. Dentro de este grupo se encuentran los antiinflamatorios, ya sean esteroidales (corticoides) o no esteroidales (AINE's).

I. Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs):

Son los antiinflamatorios más utilizados en la actualidad. A pesar de que no se encuentra implícito en su nombre, la mayoría de estos fármacos posee además acciones analgésicas y algunos poseen acción antipirética. Estas acciones derivan de la capacidad de los AINE's de inhibir en mayor o menor medida a las enzimas ciclooxigenasas (COXs), expresada por ciertos tipos

de células que median respuestas inflamatorias en el organismo. La COX es la enzima encargada de catalizar la transformación del ácido araquidónico (producido a partir de la degradación de fosfolípidos de membrana) en diversos productos pertenecientes al grupo de los eicosanoides, moléculas con cadenas hidrocarbonadas de 20 Carbonos (del griego *eikosi*: 20). Entre estas moléculas podemos encontrar; prostaglandinas (PG), tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos. Sólo las 3 primeras se originan por la catalización mediada por las COX's, y todas ellas cumplen funciones específicas en alguna etapa de la inflamación, principalmente las prostaglandinas, de las cuales se han clonado variados subtipos (PGA₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂, etc), y para cada una de ellas se ha identificado un receptor específico, pudiendo desarrollar así variadas funciones.

Al igual que como existe una variedad de PG's, existen 3 isoformas de la enzima ciclooxigenasa; COX1, COX2 y COX3. Cada una de ellas lleva a la formación de distintas PG's y en distintas regiones del organismo, por lo que la inhibición específica de cada una de ellas determina efectos también distintos. La COX1 se encuentra expresada en casi todas las células del organismo. Las prostaglandinas generadas por la COX1 cumplen funciones homeostáticas y por eso se le ha llamado enzima "constitutiva". La COX2 se encuentra expresada en forma constitutiva en varios tipos de células, pero su concentración aumenta hasta 20 veces en células efectoras de la respuesta inflamatoria ante un estímulo nocivo(12). Por ello se le ha llamado

también enzima “inducible”. La COX3 es una variante de la COX1 pero incluye el intrón 1 del ARN_m, por lo que su secuencia de aminoácidos aumenta entre 30 y 34. Se encuentra casi exclusivamente en el encéfalo y su acción es analgésica y antipirética al actuar sobre el hipotálamo. (13)

Si bien la inhibición de las distintas COXs llevará a efectos beneficiosos como modulación del dolor y efecto antiinflamatorio local, la disminución de las prostaglandinas también causa efectos indeseados o adversos en otras zonas del organismo. A modo de ejemplo, la PGE₂ reduce la reabsorción de agua en el nefrón causada por la hormona antidiurética. Los AINE's, al disminuir la producción de PGE₂ provoca un aumento en la volemia y una consecuente hipertensión arterial. Éste es sólo un ejemplo de las reacciones adversas (RAM) al uso de AINE's, todas explicadas por la disminución de PG's constitutivas. (12)

La capacidad de inhibir selectiva o no selectivamente a las COXs constituye el principal criterio de clasificación de los AINEs. Luego, se los puede subdividir de acuerdo a sus características estructurales (composición química). Los AINEs se clasifican en (12):

1) Inhibidores no selectivos de las COX's:

- a) Alcanonas: nabumetona.
- b) Derivados del ácido antranílico: ác. mefenámico, ác. meclofenámico
- c) Derivados del ácido propiónico: ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno

- d) Di-aril-heterocíclicos: SC560
- e) Derivados de ácido enólicos: piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona.
- f) Derivados del ácido hetero-aril-acético: diclofenaco, ketorolaco, tolmetin
- g) Derivados del ácido indolacético: indometacina, sulindaco
- h) Derivados del para-amino-fenol: acetaminofeno
- i) Derivados del ácido salicílico: aspirina, diflunisal, sulfasalazina.

2) Inhibidores selectivos de la COX2:

- a) Derivados del ácido antranílico: ésteres y amidas del meclofenamato
- b) Di-aril-heterocíclicos: celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib.
- c) Di-ter-butyl fenoles: darbufelona
- d) Derivados de ácido enólicos: meloxicam.
- e) Derivados del ácido hetero-aril-acético: lumiracoxib
- f) Derivados del ácido indolacético: etodolaco, ésteres y amidas de indometacina
- g) Derivados del ácido salicílico: APHS.
- h) Sulfanilidas: nimesulida, flosulida.

Estereoquímica aplicada al desarrollo de los Fármacos

La estereoquímica es la rama de la química dedicada al estudio de la configuración geométrico-espacial de las moléculas. Esto adquiere importancia al estudiar ciertos fármacos como los AINEs que están compuestos por moléculas “quirales”, es decir, moléculas que adoptan configuraciones asimétricas de modo que no pueden superponerse y coincidir con su imagen especular (14). Cada una de estas moléculas corresponde a un enantiómero del fármaco y, dependiendo hacia donde descienda la prioridad de sus grupos funcionales (en función de su número atómico) se les designa como R (si desciende en sentido horario; Inglés *Rectus*) o S (sentido antihorario; ing. *Sinister*). Además, cada enantiómero tiene la propiedad de desviar la luz polarizada hacia la izquierda y se les llama levógiro, o a la derecha, llamados dextrógiros. En química, levógiros se designan con un signo (-) o la letra (*l*), mientras que dextrógiros se designan con un signo (+) o letra (*d*) (14). Cada enantiómero de un fármaco quiral, le confiere a éste características farmacodinámicas y farmacocinéticas distintas. Los sistemas de enzimas y receptores de membrana, al ser también macromoléculas quirales, presentan una preferencia por alguno de los enantiómeros del fármaco, fenómeno conocido como enantioselectividad(14,15). Este fenómeno da lugar a terminología adicional para cada enantiómero; aquél con mayor afinidad se conoce como “eutómero”, mientras que el menos afín se le ha nombrado “distómero”(14).

Esta afinidad varía con cada receptor, por lo que 2 enantiómeros de un mismo compuesto racémico poseen usos clínicos distintos, a veces incluso poseen efectos contrarios. En la mayoría de los casos, el uso de un enantiómero específico representa ciertas ventajas a considerar (14);

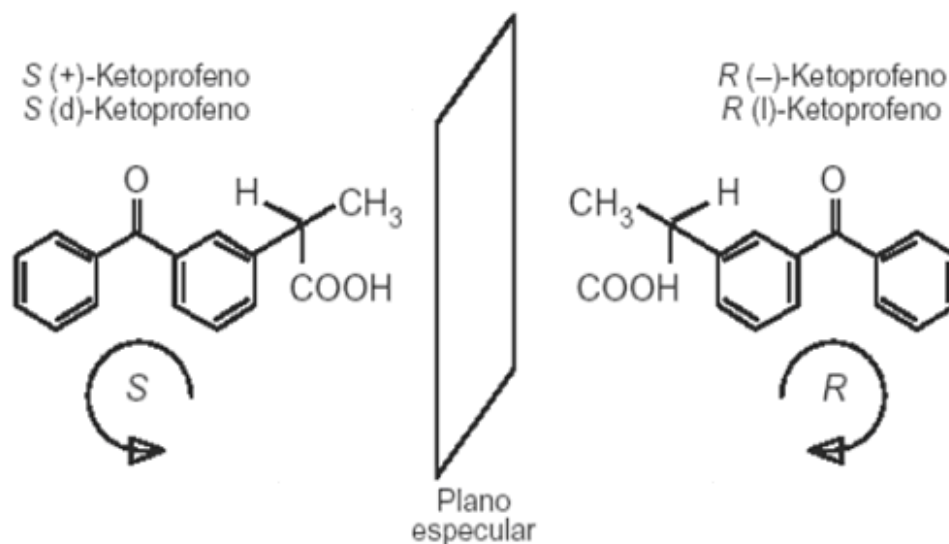
- Incremento de la selectividad en el objetivo clínico del fármaco
- Aumento del potencial terapéutico
- Perfil farmacocinética menos complejo
- Menor potencial de interacciones farmacológicas con otros fármacos
- Una relación dosis/efecto menos compleja

En la actualidad se han aislado los enantiómeros de ciertos AINEs para su uso en clínica, obedeciendo a las ventajas mencionadas.

Dexketoprofeno:

El dexketoprofeno corresponde al enantiómero (S)-(+) del AINE racémico ketoprofeno. El ketoprofeno corresponde a uno de los inhibidores de la COX más potentes, efecto que se debe a la acción del enantiómero (S)-(+), el dexketoprofeno, mientras que el enantiómero (R)-(-) carece de dicha acción (2,15), aunque hay estudios que demuestran lo contrario (16); sin embargo los resultados obtenidos no son concluyentes (véase bioinversión) y, peor aún, demuestran mayor cantidad de RAM que el eutómero. El desarrollo del dexketoprofeno se llevó a cabo en la década del 90, en sus inicios administrado en su forma de ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, pero su

absorción oral en esa forma era muy pobre, por lo que se le transformó en sal de trometamina, dando lugar así a la forma usada actualmente en los preparados, el dexketoprofeno trometamol (2).

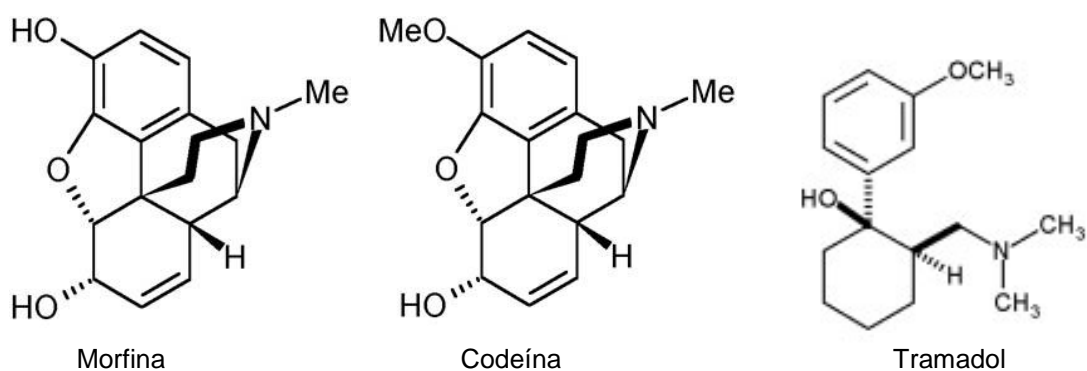


Características clínicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas: para moléculas altamente lipofílicas como el dexketoprofeno, el proceso de absorción se da principalmente atravesando las membranas y compartimientos hidrofílicos (2,15), a pesar de que como se mencionó, algunos estudios revelan cierta enantioselectividad por parte de los receptores de membrana (proteínas de membrana), para el proceso de absorción ésta es muy baja(15). Al comparar la absorción en términos de concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en alcanzar dicha concentración ($t_{m\acute{a}x}$), el preparado de dexketoprofeno trometamol ha demostrado ser muy superior en comparación con el dexketoprofeno ácido y

el ketoprofeno racémico, por lo que el dexketoprofeno trometamol tendría una mayor utilidad en dolor agudo (15,17,18). Una vez en el torrente sanguíneo, el dexketoprofeno puede experimentar un fenómeno conocido como bioinversión, es decir, transformación en el enantiómero opuesto (*R*), lo cual se evidencia al registrar las cantidades de este último en la orina o heces después de la administración de dexketoprofeno(2,17) y la bioinversión en sentido opuesto (*R* a *S*) ha sido evidenciada en el ratón y en el hombre(2).

Las reacciones adversas más importantes asociadas al uso de dexketoprofeno, son aquellas derivadas de la inhibición de la síntesis de PGs en el sistema gastrointestinal, donde en estudios con animales se ha observado efecto ulcerogénico gástrico e inflamación y sangrado intestinal, mostrando índices de lesión gastrointestinal menores que el ketoprofeno, pero mayores que el (*R*)-(-)-ketoprofeno (2). Estudios posteriores han revelado resultados contradictorios, mostrando una mayor irritabilidad gastrointestinal al administrar (*R*)-(-)-ketoprofeno, incluso mayor que al administrar las mismas dosis del racemato en el intestino delgado, y sólo índices de lesión del ciego con (*S*)-(+)-ketoprofeno y racemato, argumentando para este último caso la bioinversión del enantiómero (*R*) en (*S*) (19).

II. Opioides: Este tipo de fármacos lleva más de 4.000 años en uso, donde se encuentran registros del uso de morfina en forma de opio en los papiros de los antiguos Egipcios. Ya en el siglo XX, se logra aislar la morfina de entre el conjunto de alcaloides que componen el opio. Corresponde a un derivado fenantrénico, estructurado en un núcleo morfínico tetracíclico en el cual hay que destacar el hidroxilo fenólico en el carbono 3, el hidroxilo alcohólico en el carbono 6, el doble enlace entre los carbonos 7 y 8 y el metilo (CH_3) en el nitrógeno terciario. Es en estos puntos donde se introducen sustituciones para obtener derivados semisintéticos y algunos de estos grupos le otorgan características clínicas específicas. Al sustituir el grupo OH del carbono 3 por OCH_3 , se obtiene un derivado de la morfina llamado codeína. Tramadol es un analgésico opioide estructuralmente relacionado con codeína.



Corresponde a un fármaco racémico, donde tanto sus enantiómeros como sus metabolitos contribuyen obtener la analgesia. El (+)-tramadol y el metabolito (+)-O-desmetil-tramadol son agonistas del receptor MOR.

Además,(+)-tramadol inhibe la recaptación de serotonina, mientras que (-)-tramadol inhibe la recaptación de noradrenalina. Ambas aminas se encuentran implicadas en los mecanismos de control descendente del dolor, tanto así que la administración de naloxona (antagonista de receptores opioides) disminuye pero no aboliciona por completo la analgesia inducida por tramadol.(3,4,20). Además de inhibir la recaptación, algunos estudios han demostrado un aumento en la liberación de serotonina (21) y noradrenalina (22) subsecuente a la administración de tramadol *in vitro*.

Características clínicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas: después de su administración oral, la absorción de tramadol es casi completa (100%) después de un tiempo de latencia que varía entre 12 y 30 minutos cuando se administra en gotas y cápsulas respectivamente. Se ha observado que la biodisponibilidad del fármaco disminuye a un 70%, hecho que se atribuye al primer paso hepático. En el hígado, el tramadol es metabolizado por el complejo del citocromo P450 (CYP) 2D6, la que por O-desmetilación da origen los metabolitos (±)-O-desmetil-tramadol. El metabolito (+)-O-desmetil-tramadol es el agonista con mayor afinidad por el receptor MOR, mostrando tener una afinidad de 700 veces la del compuesto racémico, por lo que se le atribuye el efecto opioide del fármaco. Se conocen alrededor de 30 productos de la metabolización del tramadol, obtenidos por reacciones fase I o II, y aunque experimentalmente se ha comprobado que algunos de ellos

serían mucho más potentes, sus características farmacodinámicas (liposolubilidad, polaridad) hacen que se descarte un efecto central debido a ellos(3).

La eliminación del tramadol ocurre principalmente por vía renal (90%), siendo el resto encontrado en las heces y saliva(3).

Entre las principales RAM a considerar en el uso de tramadol están el causar náuseas y vómitos, sedación, leve aumento de la presión arterial, una leve depresión respiratoria (debido principalmente a pérdida de la sensibilidad a hipercapnia pero no a la hipoxia), leve disminución del flujo gastrointestinal y, según ciertos estudios, causaría cierta depresión del sistema inmune, tema controversial ya que hay otros estudios que hablan de una estimulación del mismo. Las RAM más importantes son las náuseas, vómitos y la depresión respiratoria que adquiere importancia en casos de capacidad respiratoria disminuida. Estos efectos se deben a la acción de tramadol sobre el receptor MOR.

Tramadol es un muy buen analgésico, usado tanto en dolor agudo como crónico con buenos resultados. Su uso es frecuente posterior a cirugías, exodoncias de terceros molares y, más recientemente, asociado a otros fármacos en el manejo de dolor neuropático. Además, es frecuente el administrarlo asociado a analgésicos no opioides como los AINEs a fin de disminuir la dosis con lo que se lograría también disminuir sus RAM. En la actualidad existen preparados de asociaciones de tramadol con inhibidores

de la COX como dipirona, paracetamol y ketocorolaco (3). Más aún, actualmente se estudia el rol que el tramadol ejerce a través de receptores acoplados a proteína G (GPCRs), los cuales determinarían la acción de tramadol sobre receptores muscarínicos, nicotínicos y receptores NMDA, todos ellos implicados de alguna forma en la respuesta dolorosa (23)

Interacción de fármacos:

La coadministración de dos fármacos, generalmente con diferente mecanismo de acción, pero con similar efecto, puede generar las siguientes alternativas de interacción:

1. Aditivos: el efecto obtenido corresponde a la simple suma de los efectos que produce cada uno de los fármacos por separado.
2. Subaditivo o antagónico: el efecto que se obtiene corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.
3. Sinérgico o supraditivo: el efecto obtenido es significativamente mayor que la suma de los efectos de cada fármaco por separado.(24).

La interacción de tipo sinérgica es de especial importancia, por cuanto permite disminuir las dosis necesarias para lograr el efecto buscado y con ello se logra también disminuir las RAM de cada fármaco involucrado. Tanto dexketoprofeno como tramadol presentan RAM que obedecen a mecanismos distintos, por lo que la presencia de sinergismo en su interacción constituiría un hallazgo de gran relevancia clínica.

HIPÓTESIS:

La administración sistémica de DEXKETOPROFENO, TRAMADOL y de su combinación en proporción 1:1 de dosis efectivas 50 (DE₅₀), produce actividad analgésica de naturaleza sinérgica en el modelo de dolor orofacial de la formalina.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la actividad antinociceptiva de DEXKETOPROFENO, TRAMADOL y de su combinación en el modelo de dolor orofacial de la formalina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de DEXKETOPROFENO y de TRAMADOL en el test de la formalina al 5% aplicada subcutáneamente en la región suborbitaria.
2. Caracterizar la actividad antinociceptiva de ambos analgésicos
3. Estudiar la naturaleza de la interacción de la combinación de DEXKETOPROFENO con TRAMADOL, en proporción de 1:1 de sus DE₅₀, por medio del análisis isoblográfico.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Animales y administración de fármacos:

En el estudio fueron usados 90 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*), de 25 a 30 gramos de peso (imagen 1). Los animales fueron aclimatados al ambiente de laboratorio al menos dos horas antes de la experimentación, la cual se realizó siguiendo el protocolo n° 84 y 131 aprobado por la Comisión de ética para estudios con animales de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Cada animal, seleccionado de manera aleatoria, fue utilizado sólo una vez y recibió una única dosis de las drogas estudiadas. Las observaciones fueron efectuadas en forma aleatoria, ciega y controladas con solución salina. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después de realizado el experimento mediante dislocación cervical, por personal especializado.

Las drogas disueltas en solución salina fueron dexketoprofeno y tramadol, los que se administraron intraperitonealmente (i.p) (imagen 2), en dosis de un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico, ya que existe evidencia que demuestra que es el tiempo en que se alcanza el efecto analgésico máximo. Los animales usados como grupo control fueron tratados con salino i.p. incluyéndose, al menos 2 ejemplares en cada grupo experimental. Posteriormente son dejados en las cajas de observación para su habituación.

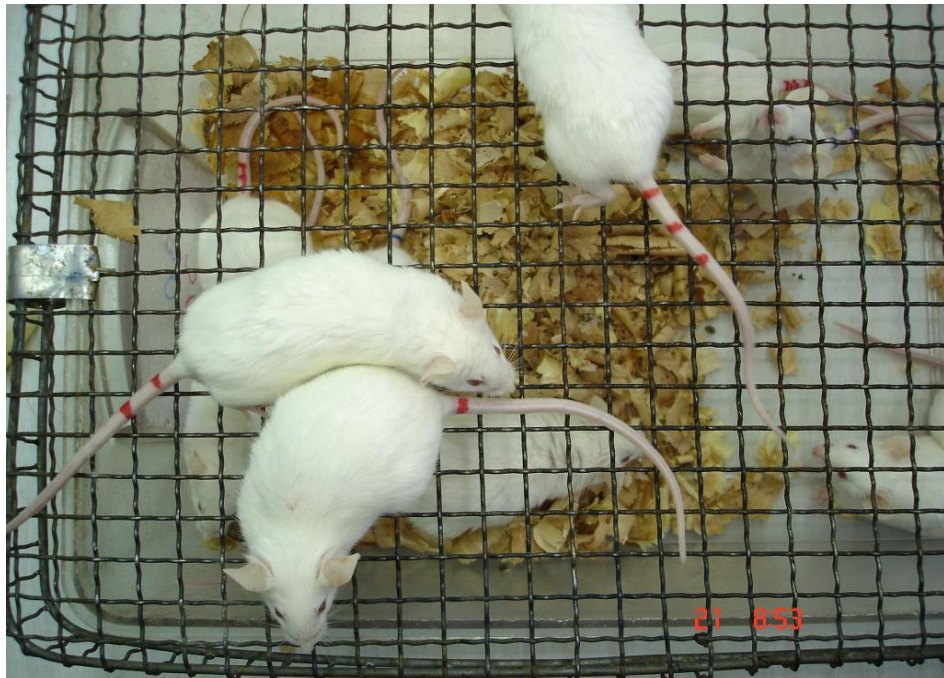


Imagen 1: ratones de la cepa CF/1 *Mus musculus* debidamente identificados



Imagen 2: Inyección intraperitoneal del(los) fármaco(s) o salino

2. Test de la formalina al 5% o test orofacial:

El modelo utilizado para la medición experimental de la capacidad antinociceptiva de los fármacos, fue el test de la formalina orofacial. Consiste en la inyección subcutánea de formalina, en este caso a una concentración del 5%, en el labio superior izquierdo del animal (imagen 3). Esto da lugar a una respuesta dolorosa que puede ser dividida en 2 fases: una inicial, donde los nociceptores perciben la irritación química corrosiva provocada por la formalina (fase I), y una tardía, debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria con la subsecuente sensibilización central y periférica (fase II). En ambas fases se induce alodinia e hiperalgesia que provocan una conducta de “frotamiento” del sitio de inyección con alguna de sus extremidades (25) como se aprecia en la imagen 4. Para el experimento se utilizó una jeringa de tuberculina con aguja de 27 Gauge, y un volumen de 20 μ l de formalina al 5%. Inmediatamente posterior a la inyección, los ratones son regresados a las cajas de observación y se registra el tiempo de frotado, en ambas fases : de 0-5 minutos (fase I) y de 20-30 minutos (fase II). Los resultados se expresan en segundos de frotado en cada intervalo.

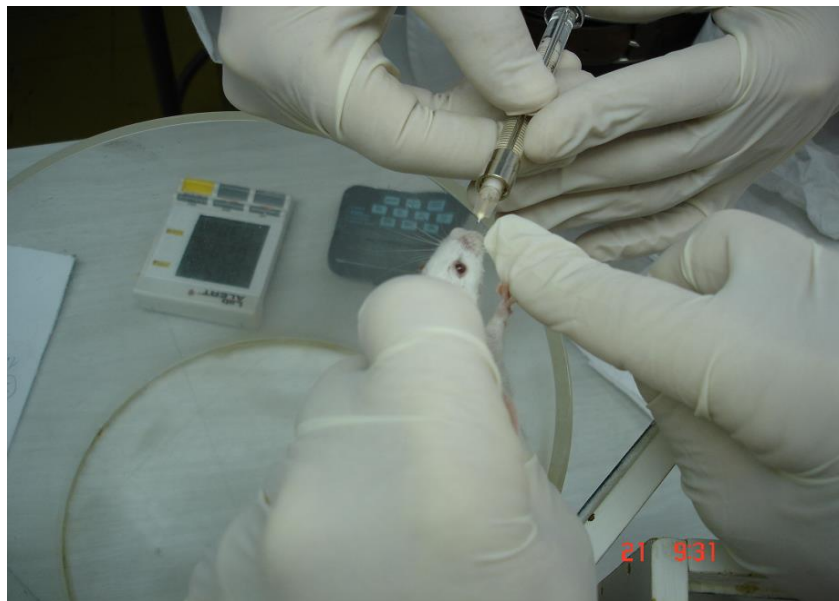


Imagen 3 :Inyección subcutánea de formalina 5% en labio superior

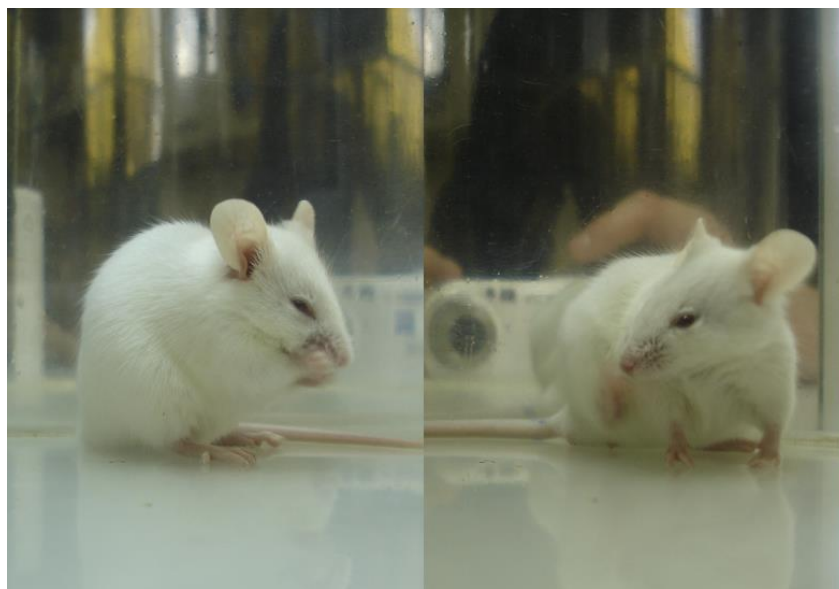


Imagen 4: Frotamiento de la región perinasal.

3. Análisis Isobolográfico de la interacción dexketoprofeno/tramadol:

Para el estudio de las interacciones se utilizaron dosis que producen un 50 % de efecto máximo (DE50) para cada uno de los fármacos, las cuales se determinaron mediante el análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía i.p. en seis animales por cada una de cuatro dosis 1, 3, 10 y 30 mg/kg para dexketoprofeno y 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg para tramadol. La interacción entre las drogas se efectuó coadministrando, por vía i.p., una mezcla de 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las correspondientes DE50 de dexketoprofeno y tramadol, en proporciones de 1:1. Para la evaluación de las interacciones se utilizó el método isobolográfico del laboratorio, en la forma descrita por Tallarida (26), que corresponde a representaciones gráficas de dosis isoefectivas para un efecto determinado, de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de que tipo y cual es su magnitud.

Para cada combinación de las drogas se determinó la DE50 mediante el análisis de regresión lineal de su curva dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE\ 50\ aditividad\ teórica = 50\ droga\ 1 / (P1 + R \times P2)$$

Donde:

- R: relación de potencia entre las drogas administradas solas.
- P1: proporción de dexketoprofeno
- P2: proporción de tramadol en la mezcla.

El punto experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la DE50 de dexketoprofeno en la abscisa con la DE50 de tramadol en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica (supraaditiva), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad.

Al mismo tiempo, el programa calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{DE50 experimental} / \text{DE50 teórico}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica (26)

Los resultados se expresan como promedio \pm error estándar del promedio (SEM) o bien como promedio con su correspondientes 95 % de

límite o intervalo de confianza (95 % LC). El análisis estadístico de los datos obtenidos en las curvas log dosis respuestas se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE50, ya sea de los fármacos administrados en forma aislada como de sus combinaciones. Todos los parámetros estadísticos se calcularon con un programa computacional del laboratorio, y la significación estadística se determinó por análisis de varianza y pruebas t de Student, considerando la significación a un nivel del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Grupo control: La administración de 10 mg/Kg solución salina al 0,9% vía i.p. 30 minutos antes de la administración de formalina produjo un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal izquierda de $133,71 \pm 6,11$ seg. para la fase I (n=16) y de $163,20 \pm 4,36$ seg. para la fase II (n=16).

Grupo tratado con tramadol:

La administración i.p. de tramadol, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase algésica aguda (fase I), como en la fase inflamatoria (fase II), como se observa en los gráficos 1 y 2 respectivamente. La DE50 resultó ser de $1,34 \pm 0,29$ mg/kg para el intervalo 0 – 5 minutos (n=24), mientras que para el intervalo 20-30 minutos fue de $0,41 \pm 0,08$ (n=24).

Grupo tratado con Dexketoprofeno:

La administración de dexketoprofeno vía i.p. indujo una respuesta antinociceptiva dosis-dependiente tanto en la fase I como en la fase II, observándose los resultados que se muestran en los gráficos 1 y 2 respectivamente. La DE50 fue de 16.0 ± 2.6 mg/kg para el intervalo 0-5 minutos (n=24), mientras que para el intervalo 20-30 minutos fue de 50.2 ± 8.1 mg/kg , (n=24).

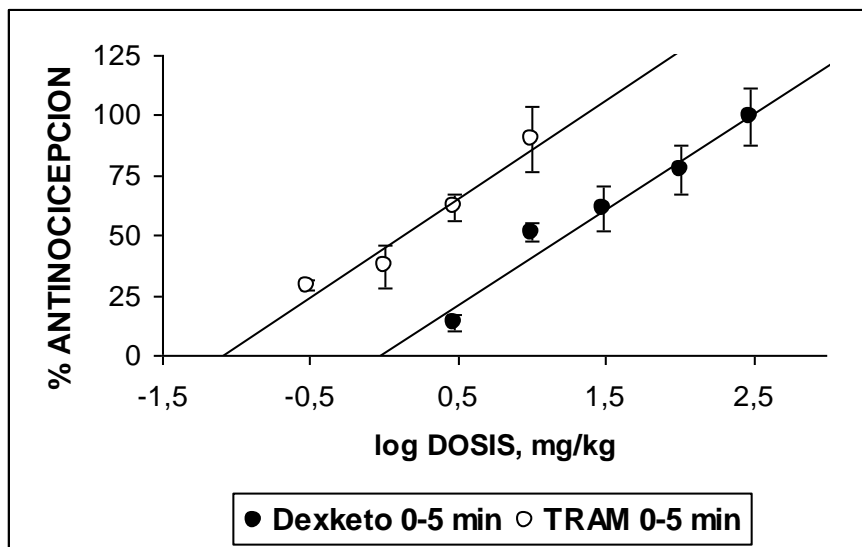


Gráfico 1. Curva dosis respuesta de dexketoprofeno (●) y tramadol (○) para el período de 0-5 minutos (Fase I). (MEP: máximo efecto posible).

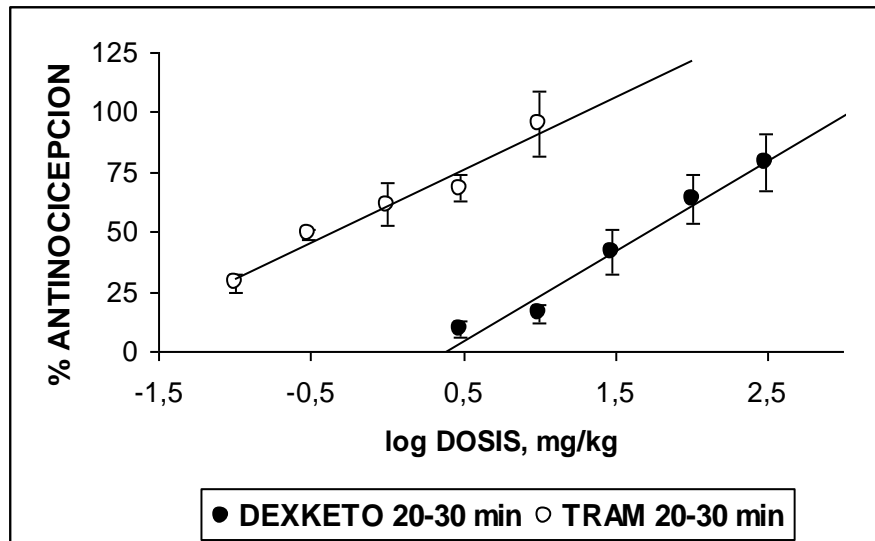


Gráfico 2. Curva dosis respuesta de dexketoprofeno (●) y tramadol (○) para el período de 20-30 minutos (Fase II). (MEP: máximo efecto posible).

Análisis isoblográfico de la interacción entre tramadol y

dexketoprofeno:

La actividad antinociceptiva inducida por la coadministración (1:1) de dosis equianalgésicas y en proporciones fijas (1/2,1/4,1/8,1/16) de las DE50 de tramadol y dexketoprofeno para cada intervalo (0-5 min. y 20-30 min.), se evaluó mediante el análisis isoblográfico, dando como resultado que la interacción antinociceptiva es de tipo sinérgica, al ubicarse el punto experimental bajo la línea de aditividad y obtenerse índices de interacción menores a 1: 0,647 para el intervalo 0-5 minutos y 0,173 para el intervalo 20-30 minutos. Estos resultados se observan en los gráficos 3 y 4.

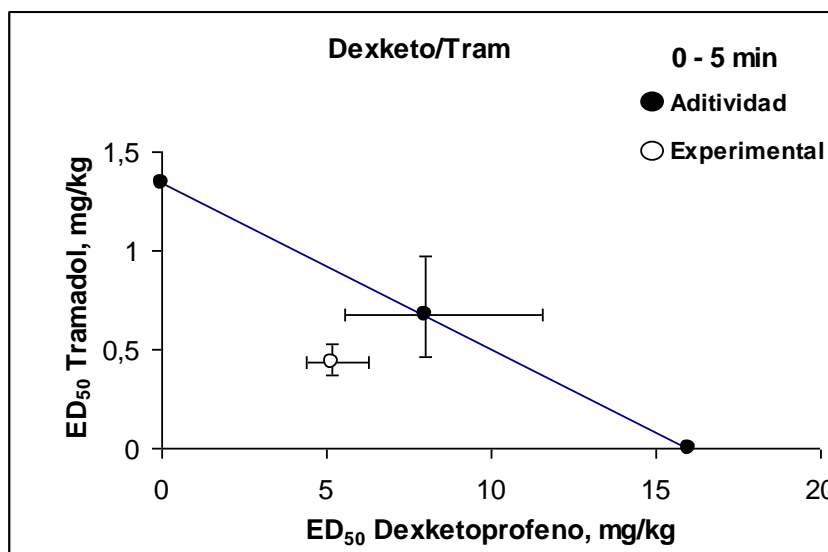


Gráfico 3. Isoblograma de la interacción entre tramadol y dexketoprofeno, en el intervalo 0 – 5 minutos. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

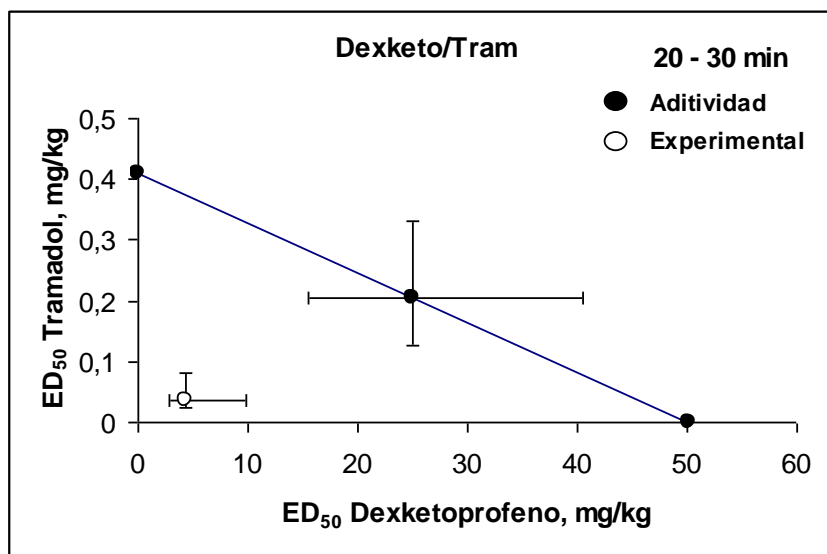


Gráfico 4. Isoblograma de la interacción entre tramadol y dexketoprofeno en el intervalo 20 – 30 minutos. El (●) representa el punto de aditividad teórica de la mezcla y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95 %.

DISCUSIÓN

En la actualidad, las ciencias de la salud se ven enfrentadas a diario a un dilema que podría parecer el uso de una ética de mínimos, pero la verdad es que mientras no se encuentre la cura definitiva a ciertas patologías, el profesional de la salud está obligado a brindar cuidados paliativos a sus pacientes, a fin de mejorar la calidad de vida. El tema del dolor orofacial no es menor. Su gran representación somatosensorial sumado a un fuerte componente emocional hacen que hoy en día la investigación dé una amplia cobertura a este campo, siempre en la búsqueda de nuevas terapias que permitan un mejor manejo del dolor, logrando un mayor grado de analgesia y una disminución de efectos adversos. El test de la formalina es uno de los modelos de dolor experimental más adecuados para representar las condiciones de dolor orofacial (25).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, demuestran que la administración de tramadol o de dexketoprofeno, por vía intraperitoneal, produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente tanto en la fase I como en la fase II. Es interesante observar que las DE50 de tramadol disminuye significativamente desde la fase I a la fase II (a menos de 1/3), mientras que la DE50 de dexketoprofeno presentan un aumento, también significativo, de más del 200% entre la fase I y la fase II. El hallazgo de que el tramadol es más eficaz que el dexketoprofeno, en ambas fases, podría justificarse por los

diferentes mecanismos de acción que poseen estos analgésicos. Así, mientras dexketoprofeno es capaz de inhibir las ciclooxigenasas, tramadol posee un mecanismo de acción dual; activa receptores opioide MOR e inhibe la recaptación de monoaminas endógenas, tales como noradrenalina y serotonina (3,4,20). Al observar las características de su administración conjunta, se ve que interactúan de forma sinérgica en ambas fases. Además, el sinergismo entre ambos es evidentemente de mayor magnitud en la fase II. Si se comparan las actividades analgésicas relativas entre ambos fármacos, se observa que tramadol aumenta su actividad en más de 12 veces, desde la fase I a la II, mientras que la de dexketoprofeno se mantiene relativamente constante. Asimismo, mientras la relación de actividad entre tramadol/dexketoprofeno es de 11,9 en la fase I, aumenta hasta 122,8 veces en la fase II. La sinergia entre tramadol y dexketoprofeno, que presenta mayor valor en la fase II, reflejada por los índices de interacción: 0,647(I) versus 0,173(II), permiten suponer que el efecto de tramadol es más potente en fases tardías de la respuesta dolorosa, cuando ya existe un grado de sensibilización central y en el foco de la injuria se ha organizado un conjunto de moléculas características de la inflamación. Esto puede encontrar su explicación en la capacidad del tramadol para activar vías de control descendente del dolor, ya sean mediadas por receptores opioides, principalmente el receptor MOR (3,4,21), actuando sobre neuronas serotoninérgicas (3,4,21,22) o neuronas noradrenérgicas (3,4,21,23) e incluso

recientemente se ha comunicado, la acción del tramadol sobre receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) los cuales en definitiva determinarían la acción de tramadol y sus metabolitos sobre los receptores para serotonina, noradrenalina, y además sobre los receptores muscarínicos y receptores NMDA, vinculados también a la respuesta antinociceptiva (24).

La interacción sinérgica entre AINEs y tramadol es un tema complejo para el cual se pueden postular diversas teorías, que involucran acciones tanto en la periferia como a nivel central. Una de ellas se basa en la capacidad de las PGs (principalmente PGE₂) para inhibir la liberación de noradrenalina desde la terminal axonal, coartando así uno de los mecanismos de inhibición descendente (27). Los AINEs, al inhibir la COX-1, disminuyen la acción de PGs sobre las neuronas noradrenérgicas, mecanismo que se ha demostrado en algunos estudios (28,29,30). Dexketoprofeno presenta una actividad balanceada sobre ambas isoenzimas COX-1 y COX-2 en estudios *in vitro* y se ha observado que alcanza concentraciones suficientes en el SNC para inhibir la síntesis de PGs a los 20 minutos de administrarlo vía oral (2). Otra vía que podría explicar esta interacción sería a través de la inhibición que ejercen los agonistas del receptor MOR, en la sustancia gris periacueductal, sobre interneuronas GABAérgicas que bloquean ciertas vías de control descendente. La inhibición de estas neuronas está mediada por el ácido hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE), el cual es metabolizado a partir del

ácido araquidónico por la enzima lipooxigenasa 12 (LOX-12). La inhibición de las COX, por parte de dexketoprofeno, aumenta la disponibilidad de ácido araquidónico para ser utilizado en la vía de LOX-12, inhibiendo finalmente la liberación de GABA (31).

A nivel periférico, las interacciones entre dexketoprofeno y tramadol también pueden ser explicadas por distintas vías. Estudios demuestran que la acción de PGs sobre las neuronas de los ganglios dorsales, aumentan la producción intracelular de AMP_c en estas neuronas, hecho que aumenta la excitabilidad de las mismas (31). Aquí confluirían tanto el efecto inhibitorio directo de tramadol sobre la adenilato-ciclasa (efecto sobre receptor MOR), como la acción inhibitoria sobre la COX de dexketoprofeno. Otros estudios más recientes tratan de explicar el efecto antinociceptivo local que tendría tramadol, mediado sólo parcialmente por su efecto sobre receptores MOR en los nociceptores, pero que no logra explicar por completo el efecto analgésico que se logra por esta vía, proponiendo ciertos mecanismos alternativos distintos a los utilizados por los inhibidores de las COXs (32,33).

Por último, hay que señalar, a pesar de que no tiene directa relación con la antinocicepción, tramadol ha sido asociado con un aumento del pH gástrico similar al efecto de famotidina, en pacientes bajo anestesia general, efecto que sería mediado por la acción de tramadol sobre receptores muscarínicos M₁ y M₃ (34), lo cual permitiría una mejor tolerabilidad del efecto de dexketoprofeno sobre la mucosa gastrointestinal.

CONCLUSIONES

- La administración de tramadol como de dexketoprofeno, en forma separada vía intraperitoneal, producen un efecto antinociceptivo de naturaleza dosis dependiente, en el test algésimétrico de la formalina, tanto en la fase algésica aguda (fase I) como en la fase algésica inflamatoria (fase II).

- Tramadol posee mayor potencia analgésica que dexketoprofeno tanto en la fase I como en la fase II.

- La coadministración de tramadol y dexketoprofeno por vía intraperitoneal, demostró la existencia de una interacción de tipo sinérgica o supraditiva.

-La administración conjunta de tramadol y dexketoprofeno sugiere ventajas en cuanto a lograr un mayor efecto a menores dosis, así como a disminuir ciertos efectos adversos.

SUGERENCIAS

- Se sugiere evaluar, en estudios posteriores, la capacidad antinociceptiva e interacción entre dexketoprofeno y tramadol mediante otras vías de administración

- Evaluar la antinocicepción de dexketoprofeno y de tramadol, y la naturaleza de su interacción al ser coadministrados, en otros ensayos algesiométricos.

- Evaluar el efecto a nivel gastrointestinal de la combinación de dexketoprofeno y tramadol, comparado con los efectos producidos por la administración de dexketoprofeno únicamente.

RESUMEN

En el manejo del dolor, los AINEs siguen siendo los fármacos más usados, a pesar de su seguridad relativa, ya que el mecanismo por el cual generan antinocicepción es el mismo del que derivan sus reacciones adversas. Con el advenimiento de los fármacos quirales, se logró disminuir las dosis efectivas, y a la vez los efectos indeseados. Al combinarlos con otro tipo de analgésicos, pueden experimentar interacciones sinérgicas que ayudan a disminuir las dosis y lograr un mejor efecto. En el presente trabajo se investigó la actividad antinociceptiva e interacción entre dexketoprofeno y tramadol, mediante el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial. Se utilizaron ratones, a los cuales se les inyectó 20 μ L de solución de formalina al 5% en el labio superior vía subcutánea, midiéndose el tiempo de frotado de la zona, durante los 5 primeros minutos, fase I o de algesia aguda, y desde los 20 hasta los 30 minutos, fase II o de algesia inflamatoria. La administración i.p. de dexketoprofeno o de tramadol, demostró tener efecto analgésico dosis dependiente en fases I y II. En ambas tramadol demostró tener mayor eficacia que dexketoprofeno, sobre todo en la fase II. El análisis isoblográfico demostró que la coadministración en proporción 1:1 de sus DE50 presenta una interacción de tipo sinérgica. Este resultado confirma la utilidad de la asociación de ambos fármacos y puede deberse a la amplia variedad de mecanismos centrales y periféricos de cada fármaco, los cuales no se superponen, sino más bien se complementan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drug chirality and its clinical significance. Hutt AJ, Tan SC. *Drugs* 1996 52 suppl. 5: 1-12
2. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 5:24-46.
3. Clinical pharmacology of tramadol. Grond S, Sablotzki A. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13): 879-923
4. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Jan;260(1):275-85
5. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. *Brain Res.* 2004 Mar 12;1000(1-2):40-56
6. Descending control of pain. Millan MJ. *Prog Neurobiol* 2001 Apr; 66(6): 355-474.
7. Opioid receptors. Waldhoer M, Barlett SE, Whistler JL. *Annu Rev Biochem* 2004, 73:953-990.
8. Agonists determine the pattern of G-protein activation in mu-opioid receptor-mediated supraspinal analgesia. Sanchez-Blazquez P, Gómez-Serranillos P, Garzón J. *Brain Res Bull* 2001 Jan 15;54(2):229-35.

9. Targeting opioid receptor heterodimers: strategies for screening and drug development. Gupta A, Décaillot FM, Devi L. AAPS J 2006 Mar 10;8(1):E153-9.
10. Oligomerization of mu- and delta-opioid receptors. Generation of novel functional properties. Georges SR, Fan T, Xie Z, Tse R, Tam V, Varghese G, O'Dowd BF. J Biol Chem 2000 Aug 25;275(34):26128-35
11. Endogenous opiates and behaviour 2005. Bodnar RJ, Klein GE. Peptides 2006 27; 3390-3478.
12. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic Warner TD, Mitchell JA.. FASEB 2004 J.18: 790-804
13. "COX-3, a cyclooxygenase – 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure and expression". Chandrasekharan NV, Dai H, Turepu Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2002; 99(21):13926-13931
14. Stereochemistry in Drug Action. McConathy J, Owens MJ. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003 Apr;5(2):70-73.
15. Clinical pharmacokinetics of Dexketoprofen. Barbanoj MJ, Antonijooan RM, Gich I. Clin Pharmacokinet 2001; 40(4): 245-62
16. Differential contribution of R and S isomers in ketoprofen anti-inflammatory activity: role of cytokine modulation. Ghezzi P, Melillo G, Meazza C, et al. J Pharmacol Exp Ther 1998; 287: 969-74

17. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R, Tost D, Moros C, Antonijoan RM, García ML, Mauleón D. *J Clin Pharmacol* 1998;38: 33s-40s
18. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, Muñoz G, Mauleón D. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:46s-54s.
19. Intestinal ulcerogenic effect of S(+)-Ketoprofen in the rat. Cabré F, Fernández F, Zapatero I, Arañó A, García L, Mauleón D. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 27s-32s.
20. Modeling of the in vivo antinociceptive interaction between an opioid agonist, (+)-O-desmethyltramadol, and a monoamine reuptake inhibitor, (-)-O-desmethyltramadol, in rats Garrido MJ, Valle M, Campanero MA, Calvo R, Troconiz IF. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Oct; 295 (1): 352-359
21. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. *Br J Anaesth* 1997; 79: 352-356

22. Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltametry. Halfpenny DM, Callado LF, Hopwood SE, Bamigbade TA, Langford RM, Stamford JA. *Br J Anaesth* 1999; 83: 909-91
23. Pharmacological aspects of the effects of tramadol on G-protein coupled receptors. Minami K, Uezono Y, Ueta Y. *J Pharmacol Sci* 2007; 103:253-260.
24. The pharmacological basis of therapeutics. Hardman JG, Limbird LE. 10th Edition. McGraw-Hill 2001, chapter 4; 72-73.
25. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying trigeminal nociception. Luccarini P, Childeric A, Gaydier AM, Voisin D, Dallel R. *J Pain* 2006 Dec;7(12):908-14.
26. Drug synergism: its detection and applications. Tallarida RJ. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Sep; 298 (3):865-72.
27. Prostaglandins inhibit endogenous control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapsis. Taiwo YO, Levine JD. *J Neurosci* 1988; 8:1346-1349
28. Interaction between the antinociceptive effect of ketoprofen and adrenergic modulatory systems. Pinaridi G, Sierralta F, Miranda HF. *Inflammation* 2001 Aug;25(4):233-9

29. An isobolographic analysis of the adrenergic modulation of diclofenac antinociception. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. *Anesth Analg* 2001; 93: 430-435
30. Modulation of NSAID-induced antinociception and anti-inflammatory effects by α -2-adrenoreceptor. Jain NK, Kulkarni SK, Singh A. *Life Sci* 2002;70(24):2857-2869
31. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. Christie MJ, Connor M, Vaughan W, Ingram SL, Bagley EE. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000 Jul;27(7):520-3.
32. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. Mert T, Gunes Y, Gunay I. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 68-72
33. Isobolographic analysis of the dual-site synergism in the antinociceptive response of tramadol in the formalin test in rats. Pozos-Guillén AJ, Aguirre-Bañuelos P, Arellano-Guerrero A, Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Pérez-Urizar J. *Life Sci* 2006; 79:2275-2282
34. Intramuscular tramadol increases gastric pH during anesthesia. Minami K, Ogata J, Horishita T, Shiraishi M, Okamoto T, Sata T, Shigematsu A. *Can J Anesth* 2004; 51(6): 545-548