

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**“Interacción adrenérgica en la antinocicepción de dexketoprofeno en
dolor orofacial experimental”**

Oscar Mauricio Barrales Masías

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

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Hugo F. Miranda G.

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Fernando Sierralta G.
Dr. Gianni Pinardi T.

**Santiago - Chile
2007**

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	7
1. Aspectos generales del dolor.....	7
1.1. Definición y semiología.....	7
1.2. Vías y fisiología.....	8
1.2.1. Estructuras periféricas.....	8
1.2.2. Estructuras centrales.....	9
1.2.3. Modulación del dolor.....	11
1.3. Sistema adrenérgico inhibitorio descendente.....	13
2. Fisiopatología del dolor orofacial.....	15
2.1. Estructuras periféricas.....	15
2.2. Estructuras centrales: tronco encefálico.....	16
2.3. Estructuras centrales: talámicas y corticales.....	18
2.4. Modulación nociceptiva trigeminal.....	19
3. Aspectos terapéuticos del dolor.....	21
3.1. Generalidades.....	21
3.2. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	22
3.2.1. Clasificación de los AINEs.....	23
3.2.2. Mecanismo de acción de los AINEs.....	23

3.2.3. Efectos secundarios de los AINEs.....	26
3.3. Dexketoprofeno.....	27
3.3.1. Bases del desarrollo de dexketoprofeno.....	27
3.3.2. Propiedades farmacocinéticas de dexketoprofeno.....	31
3.3.3. Indicación y eficacia analgésica.....	32
3.3.4. Seguridad en la administración del fármaco.....	33
HIPÓTESIS.....	34
OBJETIVO GENERAL.....	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
MATERIAL Y MÉTODO.....	35
RESULTADOS.....	41
1. Grupo control.....	41
2. Efecto antinociceptivo de dexketoprofeno y DE ₅₀	41
3. Modulación del efecto antinociceptivo de dexketoprofeno por agentes adrenérgicos.....	42
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	50
SUGERENCIAS.....	51
RESUMEN.....	52
REFERENCIAS.....	53

INTRODUCCION

El principal motivo de consulta odontológico es el dolor, presente en la mayoría de los cuadros clínicos de origen inflamatorio relacionados a patologías bucodentarias de alta prevalencia en Chile, como la caries dental (98%) y la enfermedad periodontal ⁽¹⁾. Además, el dolor también está asociado a traumatismos dentoalveolares y trastornos temporomandibulares entre otros.

La eliminación del dolor, o analgesia, es campo de estudio principalmente de la farmacología, y la profesión odontológica ha recurrido a ella para su correcto manejo tanto preoperatorio como postoperatorio. Así, el odontólogo cuenta hoy en día con una amplia gama de fármacos capaces de producir analgesia, siendo los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) los más utilizados en el tratamiento del dolor de origen orofacial. Sin embargo, independientemente de su eficacia clínica comprobada como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos o antiagregantes plaquetarios, presentan una serie de efectos secundarios que limitan su uso, o en algunos casos, lo contraindican. Entre estos se pueden mencionar: irritación gástrica, trastornos en la coagulación de la sangre, cefaleas, etc. ⁽²⁾

Existen numerosos fármacos AINEs, y entre los pertenecientes a la familia de los derivados del ácido propiónico se encuentra el dexketoprofeno,

que es la sal soluble del enantiómero S (+) o dextrógiro de la formulación racémica usual del ketoprofeno. Este enantiómero ha sido clasificado como inhibidor preferencial de la enzima COX-1 ^(3, 4), y posee una excelente actividad analgésica, la potencia de este fármaco a una dosis de 25 mg es equivalente a la de una dosis de 50 mg de ketoprofeno ⁽⁵⁾. Además, posee la ventaja de poder ser administrado por vía parenteral en procesos dolorosos agudos de leves a moderados ⁽⁶⁻⁷⁾.

El mecanismo de acción de los AINEs es principalmente la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), presentes en diversos tejidos del organismo y encargadas de producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas son un conjunto de mediadores celulares con efectos diversos. Intervienen en la respuesta inflamatoria con producción de vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos permitiendo el paso de los leucocitos, son antiagregantes plaquetarios, estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas, contraen la musculatura lisa, intervienen en la regulación de la temperatura corporal, etc. ^(2, 8, 9).

Aunque las prostaglandinas están directamente relacionadas con la patogénesis de la inflamación y el dolor, existen evidencias de que el efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores,

como por ejemplo agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotonérgicos, nitridérgicos, etc. Así, se ha demostrado que con el uso de los antagonistas no selectivos y selectivos de diversos neurotransmisores (prazosin, yohimbina, atropina, tropisetron, L-nitroarginina, etc.) se pueden modificar los efectos analgésicos de los AINEs, porque alteran los factores que intervienen en el proceso nociceptivo, a nivel de los receptores involucrados en él, ya sea por modificación de la conductancia de ciertos iones (Na^+ , K^+ , Ca^{+2}), por interferir con la señal intracelular emergente de los mediadores celulares, por modificar el sistema inhibitorio descendente de control del dolor, o bien por influir en la liberación de péptidos analgésicos endógenos ^(2, 10, 11, 12). Debido a esto, y a que el fármaco en estudio es de reciente aparición, que se hace necesario evaluar la interacción de estos sistemas de modulación del dolor con la antinocicepción producida por dexketoprofeno.

En virtud de lo anteriormente expuesto, a través del presente trabajo de investigación se pretende evaluar la modulación adrenérgica en el efecto analgésico del dexketoprofeno, usando el método algesiométrico agudo de la formalina orofacial ⁽¹³⁾. La interacción del sistema adrenérgico se medirá por efecto de prazosin, antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos $\alpha_{1A, B}$ y D y de yohimbina, antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos $\alpha_{2A, B}$, y C ^(14, 15).

MARCO TEORICO

1. ASPECTOS GENERALES DEL DOLOR

1.1. Definición y semiología

Los conocimientos tanto de los mecanismos del dolor como de su tratamiento se han ido ampliando en base, fundamentalmente, a los avances que se han producido estos últimos años en el campo de la investigación. Es así, como en la actualidad 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 real o potencial, o descrito en términos de dicho daño”** ⁽¹⁶⁾. Existen múltiples clasificaciones de dolor, pero tal vez la más utilizada es aquella basada en su evolución y que lo divide en agudo o crónico: **a. Dolor agudo:** Es producido por un daño tisular importante (trauma, patologías, intervenciones quirúrgicas) y su duración depende del lapso estimado como suficiente para limitar el daño e iniciar los procesos de reparación; **b. Dolor crónico:** Se observa la persistencia del dolor aún después de que se ha reparado el daño del tejido que lo desencadenó ⁽¹⁶⁾.

1.2. Vías y fisiología

1.2.1. Estructuras periféricas

La transmisión del impulso doloroso se inicia en receptores especiales denominados **nociceptores**, que corresponden a terminaciones nerviosas libres de neuronas periféricas relacionadas con la transducción del impulso nervioso, cuyos somas se encuentran en los ganglios raquídeos y que se distribuyen por todo el organismo (piel y subcutáneo, músculo, articulaciones, vísceras). Las estructuras encargadas de conducir los impulsos nociceptivos son las fibras **A δ** y **C**, que además, pueden transmitir sensaciones térmicas, de tacto leve y presión. La pulpa dentaria solo posee terminaciones nerviosas libres y presenta por ello, gran sensibilidad no solo al dolor sino que al tacto leve y a los cambios térmicos. Las fibras A δ y C transmiten a distintas velocidades por lo que esta diferencia explica la doble percepción de un estímulo doloroso, uno inicial de tipo breve, bien localizado, punzante, transmitido por fibras A δ y otro profundo, difuso, tipo quemadura transmitido por fibras C⁽¹⁶⁾.

El daño producido en los tejidos por una noxa, a menudo resulta en inflamación, hecho que provoca la liberación de mediadores proinflamatorios desde los tejidos circundantes (prostaglandinas, bradikininas, histamina, etc.), capaces de activar las terminaciones nerviosas libres y de generar dolor⁽¹⁷⁾.

Además, sustancias sintetizadas y luego liberadas por las mismas fibras aferentes pueden influenciar la excitabilidad de sus propias terminaciones. Este fenómeno es conocido como **sensibilización periférica** y es un mecanismo que advierte acerca de daño tisular existente y que ayuda a proteger los tejidos dañados de nuevas injurias ⁽¹⁷⁾.

1.2.2. Estructuras centrales

Una vez que estas fibras entran a la médula espinal por el asta dorsal, hacen sinapsis con una segunda neurona (neurona de segundo orden), que puede ser de dos tipos: a) una activada específicamente por estímulos nociceptivos o **neurona específica (NE)**; y b) otra que no presenta esta especificidad, llamada **neurona de amplio rango dinámico (ARD)**. Esta sinapsis se realiza en áreas específicas de las astas dorsales que se clasifican según su histología en láminas, denominadas láminas de Rexed y que van desde I a V ⁽¹⁶⁾, (ver figura 1).

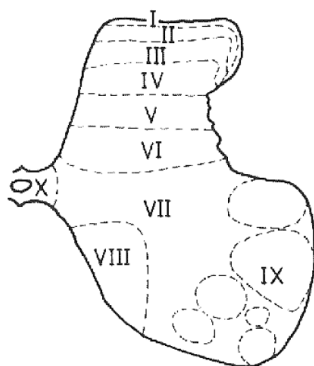


Figura 1: representación esquemática de las láminas de Rexed.

Las fibras de tipo A δ realizan la sinapsis en las láminas I y V, mientras que las de tipo C lo hacen en las láminas I y II ⁽¹⁸⁾. Desde allí estas segundas neuronas cruzan la línea media y dan origen a los haces ascendentes, que en el hombre están constituidos fundamentalmente por dos grupos: a) el **haz paleoespinalámico**, que comprende además los haces espinomesencefálico y espinoreticulotalámico entre otros; y b) el **neoespinalámico**. El haz neoespinalámico, sinapta en los núcleos específicos del tálamo: ventral posterior (VP) y ventro-postero-lateral (VPL). Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o corteza parietal, en las áreas S_I y S_{II}, zona de la corteza cerebral cuya función consiste en dar la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo, entre los que es importante destacar el núcleo parafascicular y el núcleo reticular. Luego se proyecta a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, lo que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico sinapta con la formación reticular en diferentes partes: bulbo (núcleos del rafe y *magnus*), protuberancia reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Luego se proyecta al tálamo también en forma bilateral donde las sinapsis se realizan en los núcleos inespecíficos parafascicular, centromedial y ventrolateral anterior, desde donde difunde a la corteza inespecífica. Este haz por sus abundantes relaciones sinápticas con la

reticular, es el que aporta el componente emocional y afectivo del dolor ⁽¹⁶⁾. (ver figura 2).

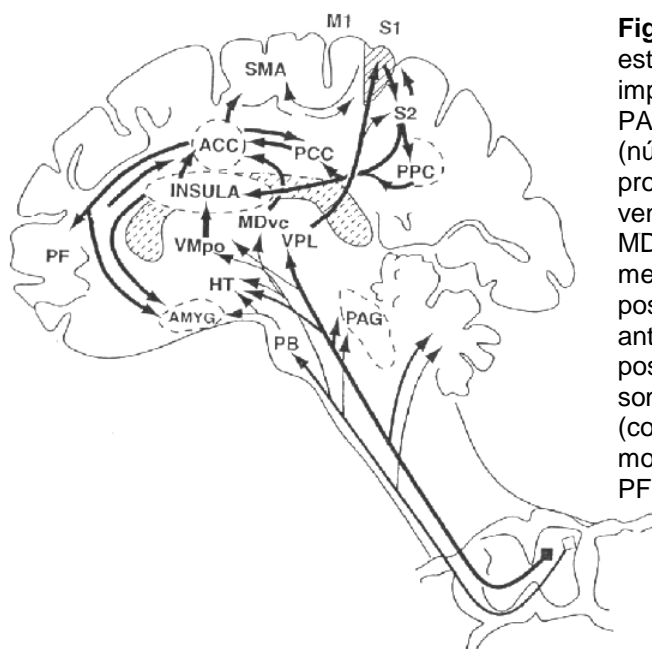


Figura 2: Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión nociceptiva. PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial de la protuberancia). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo mediodorsal). VPL (núcleo ventro-postero-lateral). ACC (cortex cingulado anterior). PCC (cortex cingulado posterior). HT (hipotálamo). S₁, S₂ (áreas somatosensoriales corticales). PPC (complejo parietal posterior). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (cortex prefrontal).

1.2.3. Modulación del Dolor

Existe un control tanto inhibitorio como facilitador de los impulsos nociceptivos, es de tipo descendente, originado en el tronco cerebral y otras estructuras cerebrales que juegan un importante rol en la modulación e integración de los mensajes nociceptivos a nivel del asta dorsal. Existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por noradrenalina y otro por serotonina. Entre las estructuras involucradas en este

control inhibitorio se encuentran los núcleos serotoninérgicos del rafe, núcleos noradrenérgicos A₅, A₆ y A₇, núcleo magno del rafe y la sustancia gris periacueductal. Estas vías descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés, y provocar alguna modulación de tipo facilitador de los impulsos nociceptivos a nivel del asta dorsal. Los cambios que ocurren a escala molecular y celular en ella serían los responsables de las modificaciones funcionales y estructurales que afectarían a sus neuronas en presencia de dolor persistente, dando origen a la denominada **sensibilización central** ⁽¹⁶⁾. A nivel del asta dorsal, los neurotransmisores involucrados en la modulación de la respuesta dolorosa pueden ser de tipo pronociceptivos como la sustancia P, el glutamato y péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), o pueden ser de tipo antinociceptivo como el ácido gama-amino-butírico (GABA), las encefalinas, la serotonina y la noradrenalina ⁽¹⁶⁾, (ver figura 3).

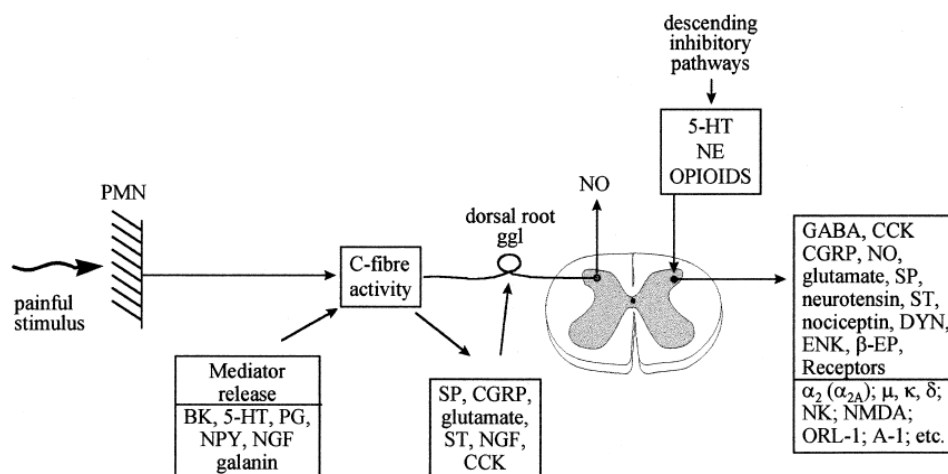


Figura 3: neurotransmisores de las vías nociceptivas.

1.3. Sistema adrenérgico inhibitorio descendente

Las neuronas noradrenérgicas constituyen uno de los más importantes componentes del sistema inhibitorio de control del dolor junto a las neuronas serotoninérgicas, productoras de noradrenalina y serotonina respectivamente. Estas neuronas descienden por el fascículo dorsolateral desde el tronco cefálico hasta la médula espinal y terminan en el asta dorsal, donde constituyen un mecanismo de control de los impulsos nerviosos aferentes. La estimulación eléctrica en el cerebro de sitios como la sustancia gris periacueductal o el núcleo rafe magno produce analgesia por liberación endógena espinal de noradrenalina. Este fenómeno puede ser revertido por los antagonistas de los receptores noradrenérgicos ⁽¹⁹⁾. Esta vía descendente monoaminérgica puede reducir directamente la liberación de neurotransmisores pronociceptivos desde las fibras A δ y C, mediante inhibición presináptica, pero también indirectamente mediante la activación de interneuronas intrínsecas inhibitorias o inhibición de interneuronas intrínsecas excitadoras del asta dorsal. Además, esta vía inhibitoria adrenérgica puede ejercer su acción sobre las neuronas de proyección involucradas en la transmisión del dolor hacia estructuras supramedulares, acciones que pueden ser ejercidas directamente sobre las neuronas de proyección por la noradrenalina liberada a nivel espinal, o indirectamente vía activación de interneuronas inhibitorias o inhibición de

interneuronas excitadoras. Los receptores noradrenérgicos involucrados en estos procesos son los α_1 y α_{2A-C} . Los fármacos agonistas de estos receptores son fenilefrina y clonidina respectivamente, mientras que los antagonistas son **prazosina y yohimbina** ⁽¹⁶⁾.

Respecto a los antagonistas, prazosina es una piperazinil quinazolina eficaz en el control de la hipertensión. Es muy selectiva para los receptores α_1 y tiene una afinidad relativamente baja para los receptores α_2 (unas 1000 veces menos potente). Induce relajación de la musculatura lisa arterial y venosa debido al bloqueo de los receptores α_1 . Yohimbina es un alcaloide inoloro, antagonista α_2 selectivo. No tiene una función clínica establecida; en teoría, podría ser útil en la insuficiencia cardiaca autónoma. Se ha sugerido que mejora el funcionamiento sexual masculino, no obstante, las pruebas en favor de este efecto en los humanos son limitadas ⁽²⁰⁾.

El dolor, al ser una experiencia sensorial y cognoscitiva, adquiere una connotación muy particular en la región orofacial ya que la cara y la boca tienen un significado biológico, emocional y psicológico especial para cada individuo. Además, la cara y la boca representan sitios de algunos de los más comunes dolores en el cuerpo, presentando una alta prevalencia de condiciones dolorosas como desordenes temporomandibulares, síndrome de boca ardiente y pulpalgias ⁽¹⁷⁾. Es debido a esto que el dolor de origen orofacial adquiere

relevancia en el diario quehacer del odontólogo y que se hace importante el conocimiento de su etiología y patogénesis para un correcto diagnóstico y manejo.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR OROFACIAL

2.1. Estructuras periféricas

Las estructuras orofaciales constituyen una variedad de tejidos que incluyen piel del rostro, dientes, lengua, músculos masticatorios, ATM, y glándulas salivales, que son inervados principalmente por ramas de las tres divisiones del nervio trigémino (oftálmica, maxilar y mandibular).

Mientras algunas de las fibras aferentes primarias (A- β o A- δ) terminan en estos tejidos en receptores especializados, que responden a estímulos mecánicos leves como el tacto (receptores mecánicos de bajo umbral) o a estímulos propioceptivos como la contracción muscular (propioceptores), otras fibras (A- δ y C) terminan en los tejidos orofaciales como terminaciones nerviosas libres que actúan como nociceptores y transmiten el impulso doloroso de manera similar a como lo hacen en otras partes del cuerpo ⁽¹⁷⁾.

En la región orofacial, las sustancias relacionadas con el fenómeno de sensibilización periférica son sintetizadas por las fibras aferentes nociceptivas desde sus cuerpos celulares ubicados en el **ganglio trigeminal** o de **Gasser**.

Entre estas sustancias se encontrarían la sustancia P, CGRP, somatostatina y factores de crecimiento. Además, en las fibras aferentes se pueden expresar receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos entre otros ⁽¹⁷⁾.

2.2. Estructuras centrales: tronco encefálico

Los cuerpos celulares de la mayoría de las fibras aferentes primarias que inervan los tejidos extraorales e intraorales se encuentran, como se dijo, en el ganglio de Gasser. Cada una de estas células posee un axón que se proyecta desde el ganglio a los tejidos periféricos, y otro axón que se proyecta centralmente de manera ipsilateral en el tronco cerebral, donde realiza conexiones con neuronas de segundo orden en varios componentes del complejo de núcleos sensitivos del tronco cerebral relacionados al trigémino. Los componentes de este complejo incluyen al **núcleo sensitivo trigeminal (NST)** y al **núcleo espinal del trigémino**, este último subdividido en tres subnúcleos: **oral**, **interpolar** y **caudal** ^(17, 21), (ver figura 4). Existe considerable evidencia de que el subnúcleo caudal es el principal sitio de transmisión de la información nociceptiva trigeminal en el tronco encefálico, sin embargo, no es el único componente de este complejo con un rol en el procesamiento nociceptivo orofacial, ya que también están involucrados los subnúcleos interpolar y oral ⁽¹⁷⁾.

Las señales nociceptivas orales son procesadas principalmente en el

NST y los subnúcleos oral e interpolar, mientras que son procesadas secundariamente en el subnúcleo caudal, encargado principalmente del procesamiento de las señales nociceptivas faciales ⁽²¹⁾.

De todas maneras, la gran mayoría de las fibras aferentes A δ y C, portadoras de información nociceptiva proveniente de los diversos tejidos orofaciales terminan en el subnúcleo caudal. La estructura laminar y los tipos celulares del subnúcleo caudal se asemejan a la de las astas dorsales en la médula espinal, distinguiéndose claramente de los otros núcleos trigeminales cuya estructura es más homogénea. Las fibras aferentes primarias terminan principalmente en las láminas I, II, V y VI ⁽¹⁷⁾. Las neuronas que se proyectan al tálamo se ubican preferentemente en el NST, luego en el subnúcleo interpolar y en menor medida en los subnúcleos oral y caudal. Muchas de las neuronas específicas y de amplio rango dinámico presentes en el subnúcleo caudal y que se proyectan al tálamo, llevan información que es luego distribuida a la corteza cerebral somatosensorial. Así, nuestra habilidad para localizar, detectar, discriminar y graduar la intensidad de los estímulos nocivos en el área orofacial, es dependiente de los campos receptivos y de las propiedades de respuesta de las neuronas específicas y de ARD presentes en el subnúcleo caudal ⁽¹⁷⁾.

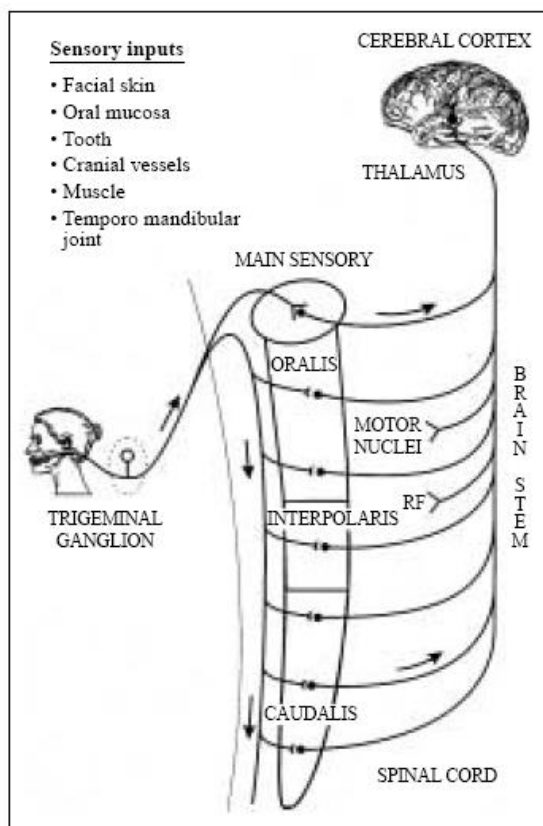


Figura 4: vía somatosensorial de la cara y la boca. Las aferencias trigeminales principales se proyectan desde el ganglio de gasser a través de una neurona de segundo orden en el complejo de núcleos sensitivos del trigémino en el tronco encefálico. Desde ahí se pueden proyectar al tálamo o a la formación reticular.

2.3. Estructuras centrales: talámicas y corticales

Las regiones talámicas que reciben y transmiten información somatosensorial desde el tronco encefálico incluyen al núcleo ventroposterior, al grupo de núcleos posteriores y al tálamo medial, los cuales también contienen neuronas nociceptivas.

El núcleo ventroposterior está organizado somatotópicamente, y las neuronas que reciben y transmiten información táctil de la cara y la boca se concentran en su parte medial (núcleo ventro-postero-medial, VPM). La mayoría

de las neuronas mecanosensitivas de bajo umbral y de las neuronas nociceptivas del núcleo VPM, transmiten la información que reciben desde el tronco encefálico hasta las áreas sensitivas de la corteza cerebral, lo que indica el rol de este núcleo en la localización y discriminación del estímulo doloroso. Por otra parte, los aspectos afectivos y emocionales del dolor en la región orofacial involucrarían a neuronas nociceptivas ubicadas en los núcleos más mediales del tálamo ⁽¹⁷⁾.

En la corteza cerebral también se encuentran neuronas nociceptivas que responden a estímulos nocivos orofaciales (NE y ARD). Se ubican principalmente en el área sensitiva primaria (S_I) y cumplen un importante rol en la localización y graduación de la intensidad de estímulos dolorosos provenientes de la cara o la pulpa dentaria. Estas neuronas también se pueden encontrar en otras regiones corticales como la corteza insular y la circunvolución cingular, ambas son estructuras del sistema límbico implicadas en los aspectos afectivos y emocionales del dolor ⁽¹⁷⁾.

2.4. Modulación nociceptiva trigeminal

La transmisión somatosensorial puede ser modulada a nivel talámico y cortical, pero mucha de la modificación de los mensajes somatosensoriales ocurre antes, en el tronco encefálico. Estas aferencias sensoriales orofaciales

son moduladas de diferentes maneras: por interneuronas en el NST, a través de conexiones recíprocas entre este núcleo y la parte rostro-ventro-medial de la médula y por la corteza cerebral ^(17, 21).

La modulación nociceptiva trigeminal puede ejercer influencias de tipo tanto inhibitoria como facilitadora de la transmisión de los impulsos dolorosos. Un ejemplo de modulación inhibitoria es la supresión del reflejo de apertura mandibular por acción de diversas estructuras del tronco encefálico y de centros cerebrales superiores, como la sustancia gris periacueductal y la corteza motora sensorial por ejemplo. Los impulsos provenientes desde estas estructuras hasta el complejo trigeminal en el tronco encefálico producen la liberación de neuroquímicos (serotonina por ejemplo), o facilitan la liberación dentro del complejo de otras sustancias neuromoduladoras como encefalinas y GABA. Muchos de estos mediadores químicos ejercen predominantemente una inhibición de la respuesta de neuronas específicas y de ARD a los estímulos nociceptivos orofaciales, (ver figura 5).

La transmisión nociceptiva trigeminal también puede ser mejorada por impulsos aferentes orofaciales, que llegan al complejo trigeminal en el tronco encefálico y que son inducidos por inflamación o trauma de nervios o tejidos periféricos ⁽¹⁷⁾.

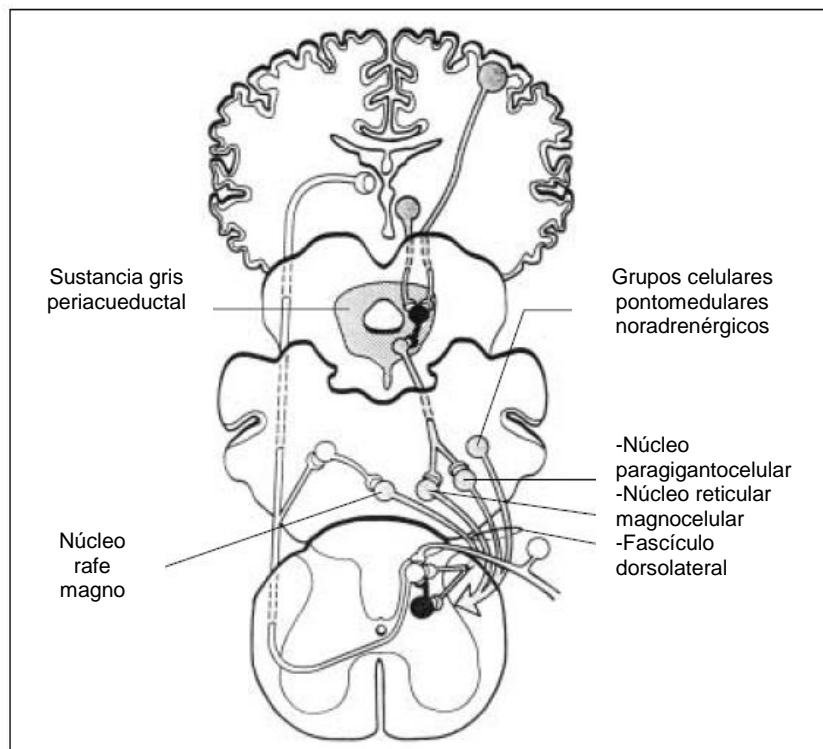


Figura 5: esquema de las proyecciones neuronales que modulan la transmisión nociceptiva en el complejo de núcleos sensitivos trigeminales.

3. ASPECTOS TERAPEUTICOS DEL DOLOR.

3.1. Generalidades

La analgesia ha sido definida como “ausencia de dolor en respuesta a una estimulación la cual normalmente habría sido dolorosa”, y desde el punto de vista farmacológico se puede producir en 3 niveles distintos: a) a nivel de la conducción del estímulo doloroso: anestésicos locales, alcoholes y fenoles; b) a nivel central: opioides; y c) a nivel periférico: analgésicos anti-inflamatorios no

esteroidales (AINEs) ⁽²²⁾. Existen además numerosas drogas que actúan sobre receptores que son expresados pre y postsinápticamente en neuronas a nivel espinal y supraespinal (serotonérgicos, α -adrenérgicos, muscarínicos), capaces de modular la información nociceptiva induciendo analgesia por interferencia con las vías neuronales involucradas en la recepción y la transmisión desde la periferia hasta centros superiores del SNC. Entre estas drogas se pueden mencionar: los fármacos α -adrenérgicos, serotonérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos, antiepilépticos y cannabinoides ⁽¹⁹⁾.

3.2. Analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs)

Los AINEs constituyen un grupo heterogéneo de drogas con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antiagregantes plaquetarias. Son fármacos de uso común en odontología para el manejo del dolor y de la inflamación, siendo paracetamol e ibuprofeno los más utilizados. Su mecanismo de acción está vinculado a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y, por lo tanto, a la síntesis de prostaglandinas. Todos poseen un mecanismo de acción similar por lo que los efectos secundarios también son comunes ⁽²³⁾.

3.2.1. Clasificación de los AINEs

Según su estructura química y selectividad a COX pueden ser clasificados en diversos grupos, (ver tabla I):

Clase estructural	Miembros	
	COX-1-no selectivos	COX-2-selectivos
Alcanonas	Nabumetona	
Ácido antralínico	ácido meclofenámico ácido mefenámico,	Esteres y amidas de meclofenamato
Ácido arilpropiónico	ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno	
Diarilheterociclos (coxibs)		celecoxib, etoricoxib, parecoxib, lumiracoxib, *rofecoxib, *valdecoxib
Ácido enólico	piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona	meloxicam
Ácido heteroarilacético	diclofenaco, ketorolaco, tolmentin	lumiracoxib
Indol y ácido indenacético	indometacina, sulindaco	etodolaco
Derivados de para-aminofenol	acetaminofen	
Derivados de ácido salicílico	aspirina, diflunisal,	
Sulfanilidas		nimesulida

Tabla I: clasificación de los AINEs según estructura química y selectividad COX ⁽⁷⁾. (*)

Actualmente retirados del mercado por presentar efectos secundarios de tipo cardiológico.

3.2.2. Mecanismo de acción de los AINEs

Estos fármacos producen sus efectos primariamente por bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), de las cuales existen 3 isoenzimas: COX-1, COX-2 y COX-3. COX-1 es una enzima constitutiva que se expresa en casi

todos los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. Está encargada de producir prostaglandinas con múltiples funciones fisiológicas, entre las cuales se pueden destacar la que protege la integridad de la mucosa del tracto gastrointestinal y la que mantiene la función renal a nivel normal. La COX-2 es una enzima inducible, es decir, no está presente en los tejidos y aparece en respuesta a ciertos estímulos (citoquinas, hormonas y factores de crecimiento en el curso de la inflamación). Sin embargo, se ha observado que esta enzima es expresada de manera constitutiva en ciertos tejidos, como en el sistema nervioso central, y no estaría solo involucrada con la respuesta inflamatoria ⁽⁷⁾.

Los efectos beneficiosos de los AINEs estarían ligados a su capacidad de inhibir COX-2, mientras que los efectos adversos lo estarían a su capacidad de inhibir COX-1. Recientemente se ha sugerido la existencia de una tercera isoforma de enzima COX, que sería una variante de la COX-1 y ha sido llamada COX-3 o COX-1b. Se encuentra en el sistema nervioso central, corazón, aorta y tracto gastrointestinal, está relacionada con el dolor, la fiebre y la inflamación ⁽⁷⁾. En resumen, estas 3 isoenzimas COXs contribuyen a mantener la homeostasis del organismo y son las responsables de la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxano. El ácido araquidónico se encuentra fundamentalmente en la membrana celular unido a fosfolípidos. Estímulos físicos, químicos o mecánicos (daño tisular, hipoxia, procesos

inmunes, etc.) inducen la liberación y metabolización de ácido araquidónico. Los metabolitos resultantes (prostaglandinas y tromboxanos) ejercen efectos en prácticamente todos los tejidos y órganos del cuerpo, (ver figura 6).

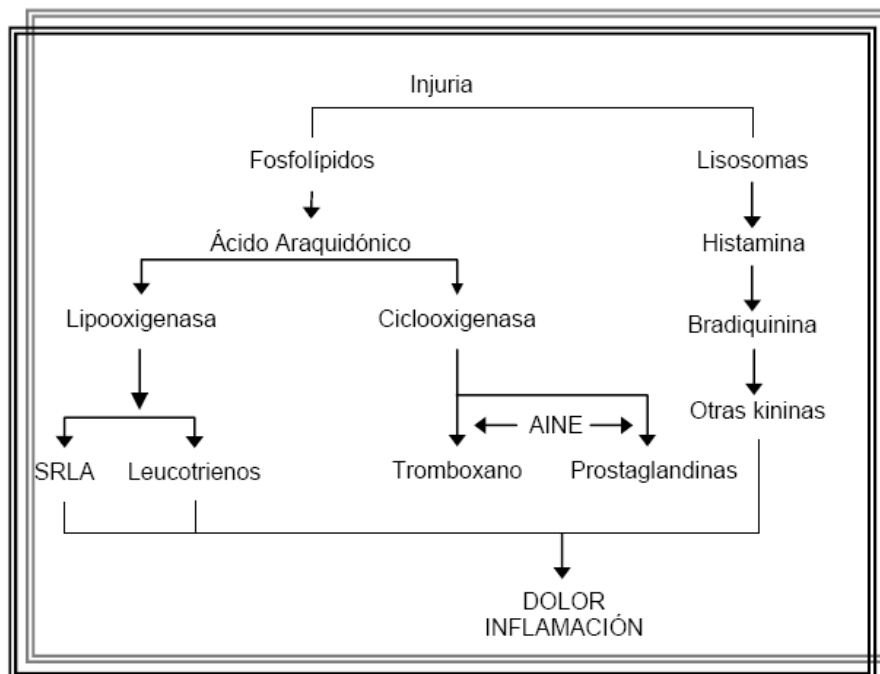


Figura 6: esquema del mecanismo de acción de los AINEs.

Las prostaglandinas son un conjunto de mediadores celulares con efectos diversos. En relación con la inflamación, las prostaglandinas ejercen una potente acción vasodilatadora que resulta en un aumento de la permeabilidad vascular, con extravasación de fluidos y glóbulos blancos, son antiagregantes plaquetarios, estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas, contraen la musculatura lisa, intervienen en la regulación de la temperatura

corporal, etc. ^(2, 8, 9, 23). Todos estos fenómenos contribuyen con la inflamación, y por lo tanto, la inhibición de las ciclooxigenasas ejerce un claro efecto antiinflamatorio.

3.2.3. Efectos secundarios de los AINEs

Como se mencionó previamente, los AINEs poseen un mecanismo de acción similar, a raíz de lo cual presentan una serie de efectos secundarios similares que limitan su uso, o en algunos casos, lo contraindican, entre los cuales se pueden mencionar: úlcera gástrica o duodenal, dispepsia, náuseas, vómitos, epigastralgias, diarrea, broncoespasmo, insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática grave, trastornos en la coagulación de la sangre, etc. A nivel cutáneo se pueden presentar prurito, exantema y reacciones de hipersensibilidad. Se ha informado de cefaleas, vértigo, tinitus y producción de crisis asmáticas. Además se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina. Deben indicarse con precaución en sujetos con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o que reciben anticoagulantes orales. Pueden modificar la función hepática y renal, por lo que debe ponerse especial atención en pacientes de edad avanzada, deshidratados, nefrópatas, cardíacos y cirróticos. Los antihipertensivos (diuréticos, calcio antagonistas, IECA, β -bloqueadores),

pueden disminuir sus efectos por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras ⁽²⁾.

Basados en la hipótesis de que la inhibición selectiva de COX-2 induciría los efectos terapéuticos deseados sin reacciones adversas (particularmente a nivel gástrico) asociadas con la inhibición de COX-1, han sido desarrollados fármacos inhibidores selectivos de COX-2 conocidos como “coxibs”, entre los que se encuentran celecoxib, etoricoxib, parecoxib, lumiracoxib, rofecoxib y valdecoxib. Sin embargo, se han reportado serios efectos secundarios de tipo cardiológico (protromboembolismo) de los coxibs, que incluso han obligado al retiro del arsenal terapéutico de algunos de ellos, como el rofecoxib y el valdecoxib ⁽⁷⁾.

Siguiendo con la idea de mejorar las características de los AINEs como son, su rapidez de acción, potencia y seguridad, también se han creado nuevas líneas de investigación relacionadas con el desarrollo de los llamados fármacos quirales, entre los cuales se encuentra el dexketoprofeno.

3.3. Dexketoprofeno

3.3.1. Bases del desarrollo de dexketoprofeno

Dexketoprofeno es un AINE perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, y corresponde a la sal soluble del enantiómero S (+) o

dextrógiro de la formulación racémica usual del ketoprofeno. Los enantiómeros son isómeros ópticos, es decir, sustancias que tienen la misma fórmula molecular pero cuyos átomos se disponen de manera diferente en el espacio, haciendo que su forma geométrica no presente elementos de simetría. Un ejemplo de esto son las manos. La mano derecha y la izquierda son iguales, pero no se pueden superponer y una de ellas reflejada en un espejo nos da la imagen de la otra. Esta analogía en la relación entre la mano derecha e izquierda ha llevado a que los isómeros ópticos posean una propiedad que se ha denominado quiralidad, concepto que deriva de la palabra griega “*cheiro*” que significa mano ⁽²⁴⁾.

La estereoisomería óptica se manifiesta por la rotación óptica que ciertas moléculas le imparten al plano de la luz polarizada. Las sustancias que desvían el plano de la luz polarizada hacia la derecha se denominan dextrógiras y las que lo hacen hacia la izquierda se denominan levógiras. Los enantiómeros son idénticos en sus propiedades físicas y químicas y solo difieren en su actividad óptica, desviando el plano de la luz polarizada en dirección opuesta pero en igual número de grados. Para diferenciar ambos isómeros se designa (d) o (+) al isómero dextrógiro y (l) o (-) al isómero levógiro, (ver figura 7) ⁽²⁴⁾. Actualmente para denominar a los isómeros se utiliza la descripción de estos según la posición de la molécula alrededor del carbono central, de esta manera,

si el orden de los radicales de mayor a menor sigue las agujas del reloj, se le asigna la letra R (del latín “*rectus*” o derecha) y el isómero con sus radicales en forma antihoraria se denomina S (del latín “*siniestra*” o izquierda) ⁽²⁴⁾. Una mezcla de cantidades iguales de dos enantiómeros no presenta actividad óptica, por compensación de las actividades dextro y levorotatorias de ellos. A esta mezcla se le denomina mezcla racémica. En el caso del ketoprofeno, el efecto terapéutico es debido a la acción del enantiómero S (+) dexketoprofeno, mientras que el enantiómero R (-) carece de actividad ⁽⁵⁾. A nivel del tracto gastrointestinal y el hígado el ketoprofeno puede sufrir un proceso de inversión metabólica unidireccional, estereoselectiva, desde R (-) a S (+). Este proceso de bioinversión en el humano es menor al 15% y por lo tanto, el aporte del enantiómero R (-) como prodroga en la mezcla racémica sería mínimo ⁽³⁾.

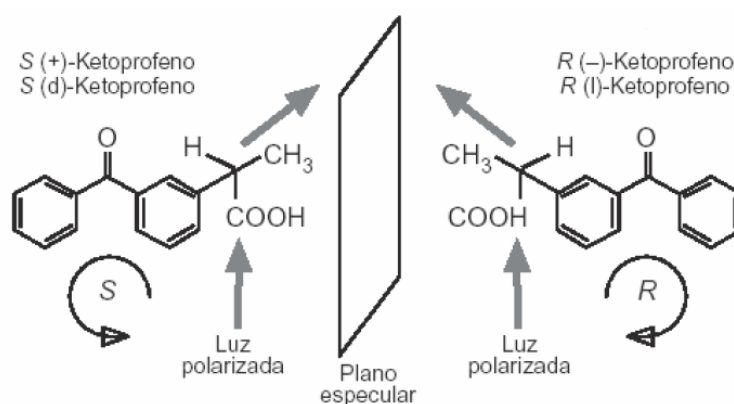


Figura 7: Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno en función de sus propiedades físicas y químicas.

La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de los AINEs radica en que el centro receptor de las isoenzimas COX sobre las que ejercen su acción, tiene una configuración espacial asimétrica que sólo reacciona con los enantiómeros tridimensionalmente complementarios, de esta manera, el uso de AINEs quirales como drogas enantioméricamente puras como dexketoprofeno, tiene la ventaja potencial de reducir la dosis de fármaco necesario para conseguir un efecto terapéutico, minimizando la toxicidad adicional y las interacciones mediadas por el enantiómero menos activo, disminuyendo la carga hepática y renal, y el total de metabolitos formados ^(3, 25), (Ver figura 8).

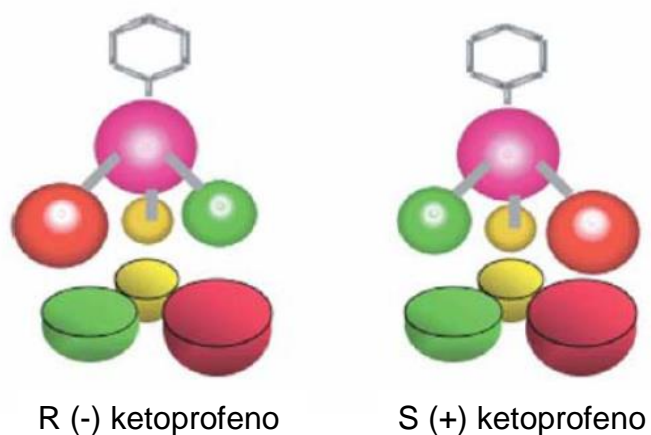


Figura 8: representación de la unión específica del centro receptor de la isoenzima COX con su enantiómero complementario.

3.3.2. Propiedades farmacocinéticas de dexketoprofeno

El dexketoprofeno administrado por vía oral es rápidamente absorbido en el intestino delgado, debido a que se ha desarrollado su sal con trometamina (dexketoprofeno trometamol) para obtener una solución hidrosoluble que reduce el tiempo de contacto con la mucosa gástrica. Es por eso que este fármaco posee un rango de velocidad de absorción más alto que su forma ácida libre y que el racemato, lo que le permite en un corto tiempo alcanzar la concentración plasmática máxima (tabla II). El tiempo de absorción del fármaco es reducido por la presencia de alimentos ⁽³⁾. Su biodisponibilidad relativa por vía oral es similar a la del ketoprofeno racémico administrado por la misma vía (12.5 y 25 mg *versus* 25 y 50 mg respectivamente) ⁽³⁾. No se acumula de manera significativa en el tejido graso cuando es administrado en 3 dosis diarias de 25 mg. Respecto a su distribución, presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (99%), principalmente a albúmina y atraviesa la barrera hematoencefálica. Es metabolizado en el hígado, donde da origen a un gran número de metabolitos, principalmente derivados hidroxilos, los cuales son rápida y completamente eliminados. Su excreción es principalmente renal, aproximadamente en 12 horas ya no hay presencia de la droga original en la orina ^(26, 27, 28).

Presentación del fármaco	(t _{máx.})
dexketoprofeno trometamol	0.25 - 0.75 hr.
dexketoprofeno ácido	0.5 – 3. hr.
ketoprofeno racémico	0.25 – 3. hr.

Tabla II: t_{máx.} (Tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima del fármaco), de dexketoprofeno trometamol *versus* dexketoprofeno ácido y ketoprofeno racémico.

3.3.3. Indicación y eficacia analgésica

Dexketoprofeno es un AINE indicado para el tratamiento del dolor agudo de leve a moderado, por ejemplo, en odontalgias, manejo del dolor postoperatorio en cirugía bucal y en afecciones músculoesqueléticas dolorosas como la osteoartritis. Entre sus ventajas se pueden mencionar su rápida acción analgésica, su potente acción antiinflamatoria y sus reducidos efectos secundarios ⁽²⁹⁾. En líneas generales, al comparar dexketoprofeno trometamol con otros analgésicos como rofecobix, tramadol e ibuprofeno, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a su potencia como analgésico siendo eficientes para el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugías de extracción de terceros molares y en cirugía ortopédica ^(4, 28).

3.3.4. Seguridad en la administración del fármaco

Como el resto de los AINEs, el mecanismo de acción del dexketoprofeno se basa principalmente en la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y el mayor inconveniente de este tipo de fármacos son las alteraciones del tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, dexketoprofeno ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable o mejor incluso que tramadol y diclofenaco ⁽³⁵⁾. 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 ⁽³⁰⁾.

En el presente trabajo se estudia el efecto modulador de agentes adrenérgicos en la actividad antinociceptiva del dexketoprofeno en un modelo de dolor orofacial.

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal (i.p.) de dexketoprofeno, produce actividad antinociceptiva en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, que es modulada por el sistema adrenérgico.

OBJETIVO GENERAL

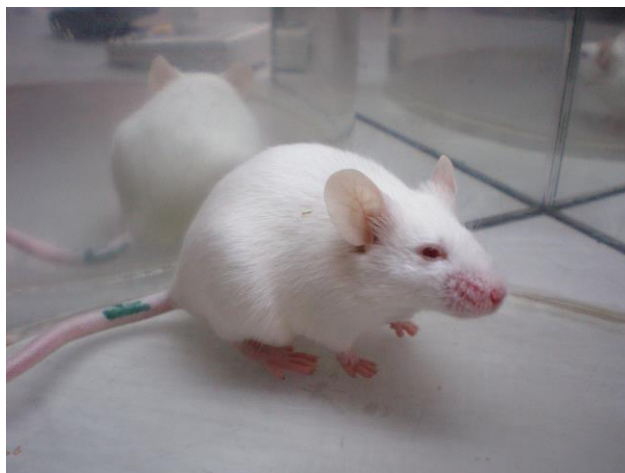
Estudiar la actividad antinociceptiva del dexketoprofeno, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración i.p. de dexketoprofeno en el test orofacial.
2. Estudiar el efecto modulador de prazosin y de yohimbina en la analgesia inducida por dexketoprofeno.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales: se utilizaron 104 ratones machos de la cepa CF-1 (*Mus musculus*) de 28 a 30 g de peso, (ver fotografía 1). Los especímenes fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento. Los animales se mantuvieron en condiciones ambientales estables de temperatura ($20^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$), humedad e iluminación, y espacio que les permitió libertad de movimiento y libre acceso a comida y agua. El experimento se realizó de acuerdo al protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina, en que cada animal recibió solamente una dosis de las drogas. El tiempo y número de animales fue el mínimo estrictamente necesario para un correcto análisis estadístico. Las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, aleatoria y controladas con solución salina al 0.9%. Los animales fueron sacrificados después del experimento mediante dislocación cervical, por personal calificado. Este estudio se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología del dolor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.



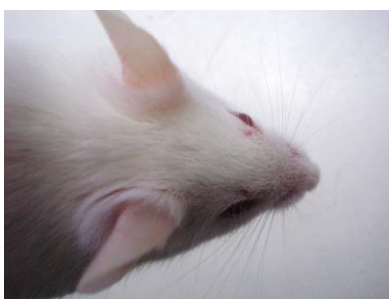
Fotografía 1: Ratón macho de la cepa CF-1 (*Mus Musculus*).

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el test algesiométrico agudo de la formalina orofacial, que permite medir dolor originado en la estimulación de áreas sensitivas relacionadas con ramas del nervio trigémino y que ha sido considerado como un modelo válido y confiable para la evaluación del procesamiento y modulación nociceptiva orofacial ⁽¹³⁾.

La interacción del sistema adrenérgico se efectuó administrando previamente prazosin, antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_{1A} , B y D y de yohimbina, antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_{2A} , B , y C ^(14, 15), luego de lo cual se procedió a comparar la actividad antinociceptiva de la dosis efectiva 50 (DE_{50}) de dexketoprofeno (que corresponde a la dosis que produce el 50% del efecto máximo del fármaco), después del pretratamiento.

Test de la formalina orofacial: La aplicación de un estímulo químico irritante como la formalina en el área perinasal del ratón, genera una respuesta inflamatoria que da lugar a una conducta característica que consiste en episodios recurrentes y persistentes de frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal. La cantidad de tiempo (en segundos) que los animales frotan el área inyectada ha sido usado como un índice confiable para cuantificar la sensibilidad nociceptiva ⁽³¹⁾.

Esta respuesta presenta dos fases: a) una temprana de corta duración, debida a la activación de nociceptores que produce el irritante y denominada fase algésica aguda o fase I; y b) una tardía más larga, debida a la formación de un foco inflamatorio y a la sensibilización central y periférica derivada de ello, conocida como fase algésica inflamatoria o fase II, (ver fotografías 2 y 3).



Fotografía 2



Fotografía 3

Fotografías 2 y 3: imágenes previa y posterior a la inyección de formalina. Nótese el aumento de volumen del labio superior derecho producto de la reacción inflamatoria en la fase II.

Procedimiento: se utilizó la técnica previamente descrita ⁽¹³⁾, para lo cual se inyectó 20 μ L de una solución de formalina al 5% por vía subcutánea, con una jeringa Hamilton de 50 μ L conectada a una aguja de 27 G, en el labio superior derecho justo al lado de la nariz del animal, (ver figura 11). Una vez inyectados, los ratones fueron devueltos inmediatamente al cilindro diseñado para la observación y se registró por medio de un cronómetro digital el tiempo total, en segundos, de frotamiento del área perinasal durante los 5 minutos inmediatos a la inyección y que correspondió a la fase algésica aguda. Luego se registró por 10 minutos, a partir de los 20 minutos de la inyección y hasta los 30 minutos, el tiempo total (también en segundos) durante el cual los animales se frotaron el labio comprometido y que correspondió a la fase algésica inflamatoria, que mide el dolor crónico. No se contabilizó el tiempo entre la fase algésica y la inflamatoria debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud.

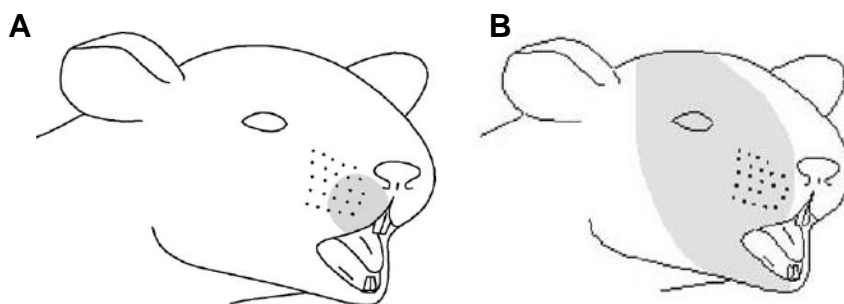


Figura 11: **A**, sitio de la inyección en el área perinasal del ratón y **B**, su área de difusión en el test de la formalina orofacial.

Administración de los fármacos en estudio: Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (i.p.), por medio de una jeringa de tuberculina de 1 ml, conectada a una aguja de 27 G y disueltos en solución salina al 0.9 %, en un volumen constante de 10 ml/kg, (ver fotografía 4), 30 minutos antes del test algesiométrico, momento en el que se obtiene el efecto máximo de las drogas que ha sido determinado por experimentos previos.



Fotografía 4: inyección i.p. del fármaco.

Para la evaluación de la modulación adrenérgica se comparó la curva dosis-respuesta a dexketoprofeno antes y después del pretratamiento de los animales con 0.5 mg/kg de prazosin o con 1 mg/kg de yohimbina. Además se comparó la ED_{50} obtenida en cada caso. Estas dosis fueron seleccionadas en base a los experimentos pilotos realizados anteriormente en el laboratorio.

Análisis estadístico: la determinación de dosis efectiva cincuenta (DE_{50}) y sus correspondientes errores estándar se realizó mediante la regresión lineal por cuadrados mínimos de las curvas log. dosis-respuesta, con un mínimo de cuatro dosis (3, 10, 30 y 100 mg/kg) y de seis animales por grupo de experimentación. Los grupos control fueron inyectados con solución salina al 0.9%, en un volumen constante de 10 ml/kg, usándose 1 o 2 animales por cada grupo experimental. Los resultados se expresan como promedio \pm EEM (error estándar del promedio) del tiempo de rascado en cada fase, expresado como porcentaje del máximo efecto posible (MEP), que se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MEP} = 100 - [\text{TE} / \text{TC} \times 100]$$

TE = tiempo de rascado de los animales inyectados con droga.

TC= tiempo de rascado de los animales con solución salina fisiológica.

El análisis de los resultados se evaluó por medio del test de Student, fijándose la significación estadística al 5 % ($P < 0.05$).

Drogas: las drogas usadas en el presente trabajo fueron; dexketoprofeno, donado por Laboratorios Menarini S.A., España. El antagonista α_1 prazosin y antagonista α_2 yohimbina, fueron adquiridos a Sigma-Aldrich, USA.

RESULTADOS

1. Grupo control

Los animales inyectados con solución salina al 0.9% por vía i.p. presentaron un promedio de 133.71 ± 4.68 (n=20) segundos de tiempo de rascado para la fase I, y de 163.2 ± 4.36 (n=20) segundos para la fase II en el test de la formalina orofacial.

2. Efecto antinociceptivo de dexketoprofeno y DE₅₀

Las curvas dosis-respuesta de la actividad del dexketoprofeno inyectado vía i.p. son estadísticamente paralelas. La DE₅₀ del dexketoprofeno resultó ser de $16.11 \text{ mg/kg} \pm 2.60$ (n=24) para la fase I y de $54.70 \text{ mg/kg} \pm 8.9$ (n=24) para la fase II. La administración i.p. del fármaco indujo una respuesta antinociceptiva dosis-dependiente cuya potencia relativa resultó ser 3.4 veces mayor en la fase I comparada con la obtenida en la fase II, (ver gráfico N°1).

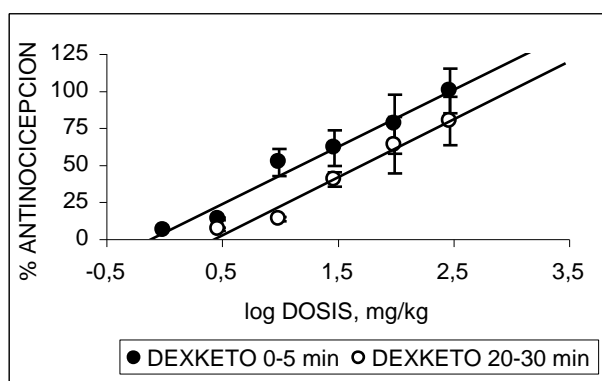


Gráfico N°1: Curva dosis-respuesta a dexketoprofeno en la fase I y II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de cada grupo con sus respectivos EEM (n=6).

3. Modulación del efecto antinociceptivo de dexketoprofeno por agentes adrenérgicos.

Grupo tratado con prazosin.

La administración i.p. de prazosin (0.5 mg/kg) 30 minutos antes del test de la formalina produjo un tiempo de rascado promedio de 63.8 ± 7.45 segundos en la fase I (n=6) y 114.4 ± 7.44 segundos en la fase II (n=6). El efecto de prazosin en el test se muestra en el gráfico N°2.

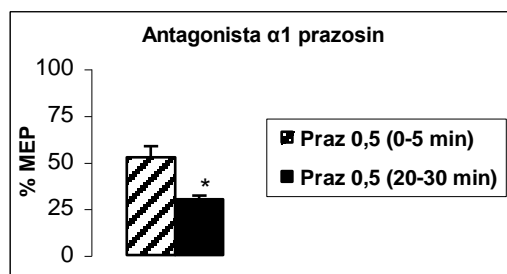


Gráfico N°2: Histograma del efecto de prazosin en ambas fases del test de la formalina orofacial. Cada columna representa el promedio con sus respectivos EEM (n=6). * $p < 0.05$.

Grupo tratado con dexketoprofeno y prazosin.

El pretratamiento de los animales con el agente adrenérgico prazosin, produjo un desplazamiento significativo hacia la izquierda de las curvas dosis-respuesta del dexketoprofeno i.p. tanto en la fase I como en la fase II ($p < 0.05$). Además indujo un aumento significativo en ambas fases, en el porcentaje de antinocicepción de la DE_{50} comparado con el obtenido por la administración del AINE solo: $16.11 \text{ mg/kg} \pm 2.60$ (n=24) *versus* $1.43 \text{ mg/kg} \pm 0.2$ (n=24) para la fase I y de $54.7 \text{ mg/kg} \pm 8.9$ (n=24) *versus* $3.3 \text{ mg/kg} \pm 1.7$ (n=24) para la fase II. Los resultados se muestran en los gráficos 3, 4, 5 y 6.

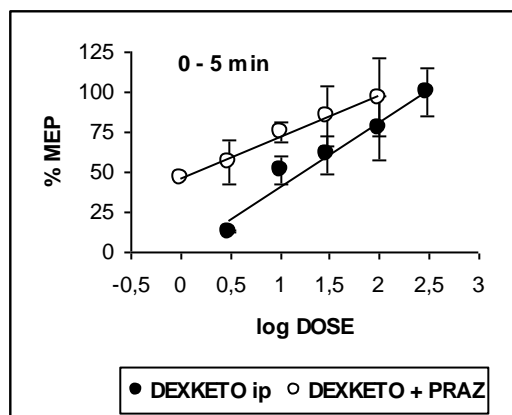


Gráfico N°3

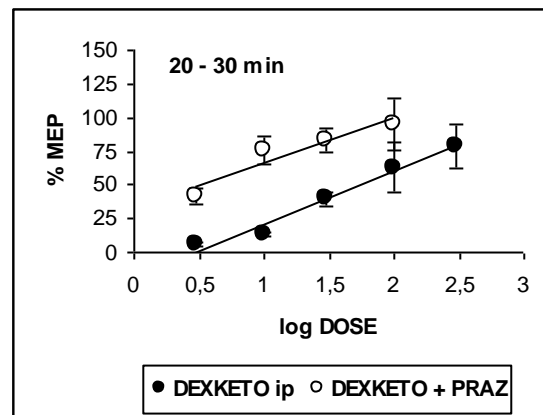


Gráfico N°4

Gráficos N°3 y N°4: Curvas dosis-respuesta a dexketoprofeno, después del pretratamiento con 0.5 mg/kg de prazosin en las fases I y II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de cada grupo con sus respectivos EEM (n=6).

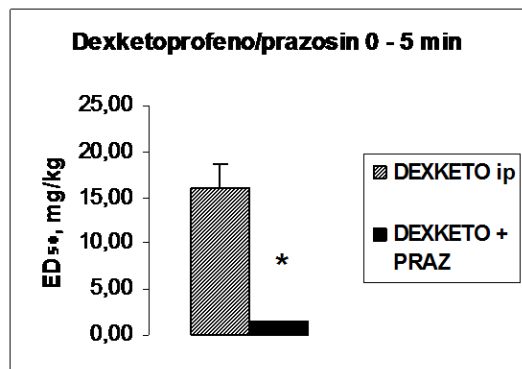


Gráfico N°5

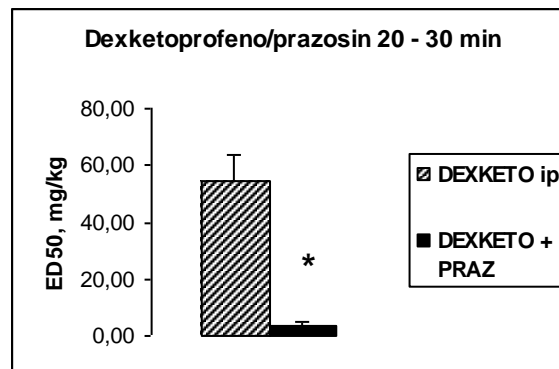


Gráfico N°6

Gráficos N°5 y N°6: Histogramas de la interacción de la administración de 0.5 mg/kg i.p. de prazosin en la actividad antinociceptiva de la DE₅₀ de dexketoprofeno en las fases I y II del test de la formalina orofacial. Cada columna representa el promedio con su respectivo EEM de al menos 6 animales por grupo. * P < 0.05 comparado con dexketoprofeno control.

Grupo tratado con yohimbina

La administración i.p. de 1 mg/kg de yohimbina, 30 minutos antes del test de la formalina, produjo un tiempo de rascado promedio de 57.33 ± 4.8 segundos en la fase I (n=6) y de 83.8 ± 3.06 segundos en la fase II (n=6). El efecto de yohimbina en el test se muestra en el gráfico N°7.

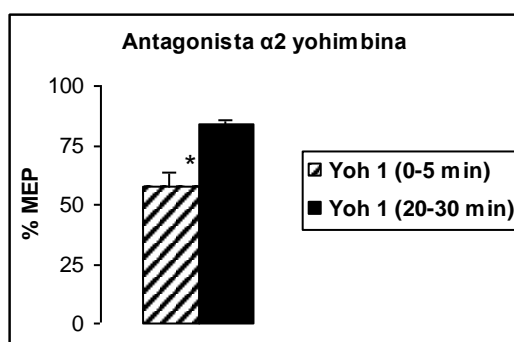


Gráfico N°7: Histograma del efecto de yohimbina en ambas fases del test de la formalina orofacial. Cada columna representa el promedio con su respectivo EEM. * $p < 0.05$.

Grupo tratado con dexketoprofeno y yohimbina

La misma sinergia con dexketoprofeno ocurrió cuando se realizó el pretratamiento de los animales con 1 mg/kg i.p. de yohimbina. Se produjo un desplazamiento significativo hacia la izquierda de las curvas dosis-respuesta del dexketoprofeno i.p. tanto en la fase I como en la fase II ($p < 0.05$). Además indujo un aumento significativo en ambas fases, en el porcentaje de antinocicepción de la DE_{50} comparado con el obtenido por la administración del AINE solo: $16.11 \text{ mg/kg} \pm 2.60$ (n=24) *versus* $0.04 \text{ mg/kg} \pm 0.1$ (n=24) para la fase I y de $54.7 \text{ mg/kg} \pm 8.9$ (n=24) *versus* $0.59 \text{ mg/kg} \pm 0.4$ (n=24) para la fase II. Los resultados se muestran en los gráficos 8, 9 10 y 11.

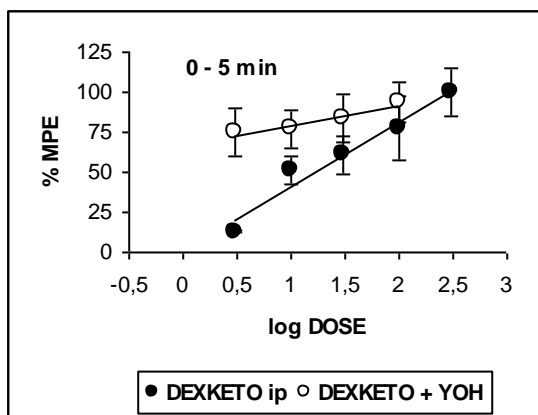


Gráfico N°8

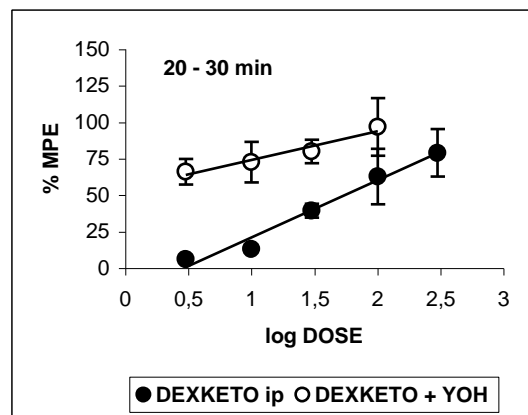


Gráfico N°9

Gráficos N°8 y N°9: Curvas dosis-respuesta a dexketoprofeno, después del pretratamiento con 1 mg/kg de yohimbina en las fases I y II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de cada grupo con sus respectivos EEM (n=6).

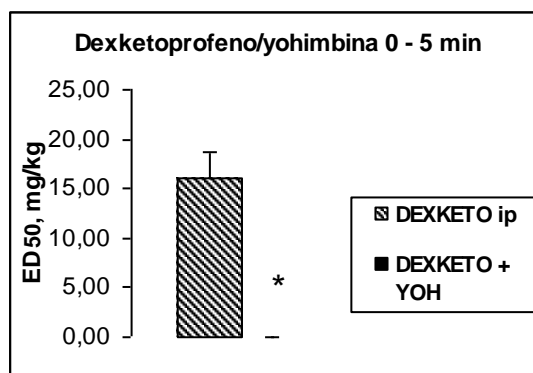


Gráfico N°10

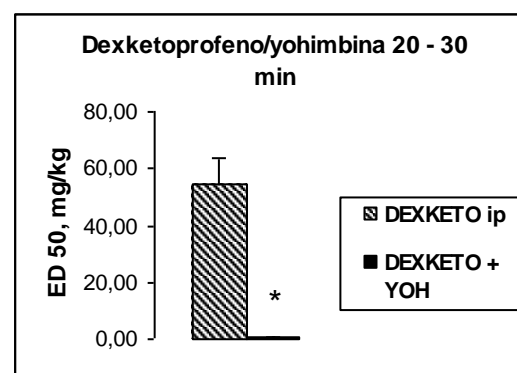


Gráfico N°11

Gráficos N°10 y N°11: Histogramas de la interacción de yohimbina en la actividad antinociceptiva de la DE₅₀ de dexketoprofeno i.p. en las fases I y II del test de la formalina orofacial. Cada columna representa el promedio con su respectivo EEM. * P < 0.05 comparado con dexketoprofeno control.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se usó como ensayo algesiométrico la administración de formalina en el área perinasal (test de la formalina orofacial). Este modelo de dolor animal cumple con dos requisitos básicos para ser considerado relevante y predictivo de la experiencia dolorosa en humanos: a) el estímulo químico aplicado en este trabajo (formalina) se considera nocivo, ya que genera daño tisular y activa nociceptores $A\delta$ y C, además de neuronas específicas y de amplio rango dinámico en el asta dorsal y los núcleos trigeminales; b) la respuesta está directamente relacionada al estímulo, ya que el frotamiento prolongado de la cara es provocado por formalina, pero no por la inyección con salino. Por lo tanto, la respuesta dolorosa en las dos fases del ensayo (fase I y fase II), la cual es medida por el frotamiento/rascado del área perinasal, es un parámetro relevante ⁽¹³⁾. Por otro lado, en relación a los modelos de dolor animal preclínicos, el ensayo de la formalina es considerado uno de los que más se relaciona con el dolor clínico, si lo comparamos, por ejemplo, con el de la plancha caliente (hot-plate) o el del movimiento de la cola (tail-flick) ^(13, 32). Además, la respuesta del comportamiento nociceptivo en el test de la formalina es sensible a varios tipos de analgésicos. Debido a esto es que ha

sido considerado como un modelo válido y confiable para la evaluación del procesamiento y modulación nociceptiva orofacial ^(13, 33).

En el presente trabajo, la administración por vía i.p. de dexketoprofeno produjo actividad antinociceptiva de naturaleza dosis-dependiente en el test de la formalina. La potencia relativa del fármaco fue 3.4 veces mayor en la fase I comparada con la obtenida en la fase II. Este hallazgo está en concordancia con similar actividad producida por este AINE en otros modelos de dolor animal ^(10, 28, 34). El efecto analgésico del fármaco se debería a la inhibición de las isoenzimas COXs, preferentemente COX-1 ⁽³⁾. Siendo entonces dexketoprofeno un inhibidor preferencial COX-1, la obtención de un efecto más potente en la fase I del test (fase algésica) que en la fase II (fase algésica-inflamatoria), debe ser explicada por otras interacciones en el mecanismo de acción del dexketoprofeno, pues hay que tener presente que en la acción analgésica de los AINEs concurren otros mecanismos, tanto a nivel central como periférico, que involucran diferentes neurotransmisores y/o neuromoduladores (noradrenalina, serotonina, GABA, etc.) ^(10, 17, 19, 21, 33, 35).

La administración i.p. de los agentes adrenérgicos prazosin y yohimbina produjo en este estudio una actividad de tipo antinociceptiva en ambas fases del test. Este hecho está en concordancia con la capacidad que tienen los fármacos α -adrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos, entre otros, de inducir

analgesia por interferencia con las vías neuronales involucradas en la recepción y transmisión desde la periferia hasta centros superiores del SNC ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, estos resultados concuerdan parcialmente con los obtenidos por otros autores, que sugieren propiedades antinociceptivas para prazosin, pero que atribuyen a yohimbina propiedades más bien pronociceptivas ^(36, 37). Si bien, la analgesia producida por los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , como la clonidina, ha sido demostrada en animales y humanos ⁽³²⁾, la participación de los antagonistas de los receptores α_1 y α_2 , prazosin y yohimbina respectivamente, en los procesos nociceptivos es controversial, ya que se han descrito propiedades tanto pronociceptivas como antinociceptivas para sus respectivos receptores adrenérgicos. Es así, como dependiendo del tipo de ensayo algesiométrico que se utiliza, estos fármacos pueden producir hiperalgesia, analgesia, o simplemente no producir efectos significativos ⁽³⁷⁾. Esto podría explicar las diferencias entre los resultados del presente trabajo y los datos obtenidos para la actividad nociceptiva de yohimbina en otros estudios.

Teniendo presente los efectos de los receptores adrenérgicos sobre los parámetros cardiovasculares, sedación y comportamiento, podría pensarse que estos sufrirían alguna modificación en los animales durante la realización de los test algesiométricos, y que esa modificación influiría de manera indirecta sobre la percepción del estímulo doloroso. Sin embargo, esta posibilidad debiera

descartarse ya que ellos no tendrían mayor incidencia en la acción farmacológica de prazosin y yohimbina en la nocicepción ⁽³⁷⁾.

El pretratamiento de los animales con los agentes adrenérgicos prazosin y yohimbina produjo un efecto sinérgico en la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno en ambas fases del test. En concordancia con los antecedentes anteriormente expuestos, la actividad sinérgica inducida, tanto por prazosin como por yohimbina, y la consiguiente reducción de la DE₅₀ de dexketoprofeno, podría ser explicada por la capacidad de ambos agentes adrenérgicos de inducir cambios significativos en la actividad antinociceptiva del dexketoprofeno, en este tipo de ensayo algesiométrico. Este hallazgo es concordante con la capacidad que poseen los receptores adrenérgicos de mediar la antinocicepción en otros tipos de ensayo como el tail-flick y hot-plate ⁽³²⁾. Además, estaría respaldado por el hecho de que la actividad analgésica de los AINEs podría ser modificada a nivel espinal y supraespinal por diversas drogas, entre las que se encuentran los fármacos α -adrenérgicos ⁽¹⁹⁾.

Los efectos sinérgicos obtenidos en el presente estudio son un hallazgo de relevancia clínica, y pueden contribuir en forma significativa a mejorar las alternativas farmacológicas para el manejo del dolor orofacial, ya que la asociación de fármacos permite igualar o mejorar el nivel de analgesia obtenida con el fármaco solo, y reducir considerablemente los efectos secundarios.

CONCLUSIONES

- Dexketoprofeno produce actividad antinociceptiva de tipo dosis-dependiente, cuando es administrado vía i.p. en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- Los agentes adrenérgicos prazosin y yohimbina producen actividad antinociceptiva al ser administrados por vía i.p. en el mismo test.
- El pretratamiento de los animales con 0,5 mg/kg i.p. de prazosin produjo un efecto sinérgico en la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno en ambas fases del test.
- Similar efecto sinérgico se produjo en ambas fases del test cuando se realizó el pretratamiento de los animales con 1 mg/kg i.p. de yohimbina.
- En el mecanismo de acción de dexketoprofeno, pareciera existir un componente neuromodulador del dolor de tipo adrenérgico.
- Existiría una importante interacción sinérgica del sistema neuromodulatorio adrenérgico con dexketoprofeno.
- Los hallazgos del presente trabajo permiten explorar vías alternativas para el tratamiento farmacológico del dolor, gracias al uso combinado de AINEs y fármacos neuromoduladores de la actividad antinociceptiva.

SUGERENCIAS

- Evaluar la modulación adrenérgica en la antinocicepción producida por dexketoprofeno administrado por otras vías y mediante otros test algesiométricos.
- Estudiar posibles diferencias entre el mecanismo de acción de dexketoprofeno a nivel orofacial y en el resto del cuerpo.
- Estudiar las interacciones de fármacos neuromoduladores que pudieran ser sinergistas de la acción analgésica de dexketoprofeno.
- Evaluar la modulación adrenérgica en la antinocicepción producida por otros AINEs.
- Estudiar la participación de otros neurotransmisores en la modulación de la analgesia producida por dexketoprofeno (opioides, serotoninérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos, etc.).

RESUMEN

Los AINEs son un grupo de fármacos de uso común en odontología para el manejo del dolor, sin embargo, presentan una serie de efectos secundarios que limitan o contraindican su uso. Con el propósito de mejorar la rapidez de acción, potencia y seguridad de los AINEs se han desarrollado nuevos fármacos como el dexketoprofeno, que es la sal soluble del enantiómero S (+) o dextrógiro de la formulación racémica usual del ketoprofeno. El mecanismo de acción de los AINEs es bien conocido, sin embargo, existen evidencias de que su efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores (adrenérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos entre otros). El presente estudio evaluó la modulación adrenérgica en la antinocicepción producida por dexketoprofeno en el test algesiométrico de la formalina orofacial. El pretratamiento de los animales con los antagonistas α -adrenérgicos prazosin y yohimbina produjo un aumento en la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno en ambas fases del test, es decir, tuvo un efecto sinérgico. Los resultados obtenidos indicarían la posible participación del sistema adrenérgico en el mecanismo de acción de dexketoprofeno. Al mismo tiempo, podrían ser de utilidad en la investigación de alternativas terapéuticas farmacológicas para el manejo del dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mariné A., Stanke F., Urzúa I. "Nuevas estrategias en cariología". 1ª Edición. Editores; Dr. F. Stanke y Dr. I. Urzúa. Chile, 1999. 125p. p 5-9. Cap 1.
2. Florez J., Armijo J. A., Mediavilla A., "Farmacología Humana". 4ª Edición, Barcelona, España, 2003. p 355-361. cap. 20. p 375-385. cap. 22.
3. Barbanoj et al. "Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen". Clin. Pharmacokinet, 40 (4): 245-262. 2001.
4. Jackson et al. "Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry". Br. J. Anaesthes. 92 (5): 675-680. 2004.
5. Jiménez-Martínez E. et al. "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: 138-48. 2004.
6. Mauleon D. et al. "Desarrollo Clínico y Preclínico del dexketoprofeno". Drugs. 52:24-46. 1996.
7. Warner T.D., Mitchell J.A. "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic". FASEB J., 18: 790-804. May, 2004.

8. Chandrasekharan N.V., et al. "COX 3, a cyclooxygenase 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / antipyretic drugs: cloning, structure and expression". PNAS. 99: 13926-13931. 2002.
9. Botting R. "COX-1 and COX-3 inhibitors". Thromb Res. 110(5-6): 269-272. Jun 2003.
10. Miranda H.F., Sierralta F, Pinardi G. "Neostigmine interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs". Br. J. Pharmacol. 135: 1591-1597. 2002.
11. Vane J. "Aspirin and other anti-inflammatory drugs". Thorax. 55: 3-9. 2000.
12. Smith W.L., DeWitt D.L., Garavito R. M. "Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology". Annu. Rev. Biochem. 69: 145-182. 2000.
13. Luccarini P. et al. "The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception". J. Pain, 7 (12): 908-914. December, 2006.
14. Piascik M.T. y Pérez D.M. "Alpha 1 adrenergic receptors: new insights and directions". J. Pharmacol. Exper. Ther. 298: 403-410. 2001.
15. Crassous P.A. et al. "Interest of alpha 2-adrenergic agonists and antagonists in clinical practice: background, facts and perspectives". Curr. Top. Med. Chem. 7: 187-194. 2007.

16. Paeile C, Bilbeny N. "El dolor: de lo molecular a lo clínico". 3ª edición, Editorial Mediterráneo, Chile, 2005. 704 p. p 23-70. Caps 1, 2 y 3.
17. Sessle B.J. "Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates". *Minerva anesthesiol.* 71: 117-36. 2005.
18. Ganong W.F., "Fisiología médica", 16ª edición, editorial El Manual moderno, México, 1998. p 155-162.
19. Furst S. "Transmitters involved in antinociception in the spinal cord". *Brain Res. Bull.* 48 (2): 129-141. 1999.
20. Katzung B. "Farmacología básica y clínica". 9ª edición. Editorial El manual moderno. México, 2005. 1288 p. p 143-159. Cap.10.
21. Takemura M. Et al. "Mechanisms of orofacial pain control in the central nervous system". *Arch. Histol. Cytol.* 69 (2): 79-100. 2006.
22. Goodman and Gilman. "Las Bases farmacológicas de la terapéutica", Vol. 1, novena edición, McGraw-Hill Interamericana, ciudad de México, México, 1996. p 661-705. cap 27.
23. Poveda-Roda R. et al. "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review". *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 12: E10-8. 2007.
24. Sweetman B.J. "Development and use of the quick actino chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral)". *Acute Pain.* 4: 109-115. 2003.

25. Capone M.L. et al. "Clinical pharmacology of selective COX-2 inhibitors". *Int J. Immunopathol. Pharmacol.* 16: 49-58. 2003.
26. Lefkowitz J.B. "Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications". *Am. J. Med.* 106 (5B): p. 43S – 50S. May 1999.
27. Martin T J. Eisenach J.C. "Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 299 (3): p. 811-817. Dec 2001.
28. Gaitan G, Herrero JF. "Subanalgesic doses of dexketoprofen and HCT-2037 (nitrodexketoprofen) enhance fentanyl antinociception in monoarthritic rats". *Pharmacol. Biochem Behav.* 80(2): p. 327–332. Feb. 2005.
29. Mazario J, Gaitan G, Herrero J. "Cyclooxygenase-1 vs. Cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes". *Neuropharmacology* 40 (7): p. 937-946, June 2001.
30. Ralph L. "Problems in Defining and Peripheral Mechanism of Pain". *JAVMA* 191; 10 1195-99. 1987.
31. Raboisson P., Dallel R. "The orofacial formalin test". *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28: 219-226. 2004.

32. Zarrindast M-R. Sahebgharani M. "Effect of Alpha-Adrenoceptor Agonists and Antagonists on Imipramine-Induced Antinociception in the Rat Formalin Test". *Pharmacol.* 64: 201–207. 2002.
33. Choi H.S. et al. "Central cyclooxygenase -2 participates in interleukin-1 β -induced hyperalgesia in the orofacial formalin test of freely moving rats". *Neurosci. Lett.* 352: 187-190. 2003.
34. Miranda et al. "Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain". *Pain* 121(1-2): p. 22-28. Mar 2006.
35. Mochizucki D. "Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain". *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 19: S15–S19. 2004.
36. Millan M J. "The induction of pain: an integrative review". *Prog. Neurobiol.* 57: 1-164, 1999.
37. Kim SK et al. "Effects of α 1- and α 2-adrenoceptor antagonists on cold allodynia in a rat tail model of neurophatic pain". *Brain Res.* 1039: 207-210, 2005.