

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROFARMACOLOGIA

MODULACIÓN OPIOIDE Y NITRIDÉRGICA DE LA ANTINOCICEPCIÓN INDUCIDA
POR DEXKETOPROFENO Y NAPROXENO EN DOLOR AGUDO EXPERIMENTAL

Laura Meléndez Musa

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR
AL TÍTULO DE CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda G.

TUTOR ASOCIADO
Prof. Dr. Gianni Pinardi T.

SANTIAGO – CHILE
2006

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROFARMACOLOGÍA

MODULACIÓN OPIOIDE Y NITRIDÉRGICA DE LA ANTINOCICEPCIÓN INDUCIDA
POR DEXKETOPROFENO Y NAPROXENO EN DOLOR AGUDO EXPERIMENTAL

Laura Meléndez Musa

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR
AL TÍTULO DE CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo Miranda G.

TUTOR ASOCIADO
Prof. Dr. Gianni Pinardi T.

SANTIAGO – CHILE
2006

AGRADECIMIENTOS

- A mi familia por su apoyo y por haberme brindado las herramientas para mi formación universitaria.
- A mis tutores Dr. Hugo Miranda y Dr. Gianni Pinardi por haberme guiado con tanta paciencia en el desarrollo de este trabajo.
- Al Sr. José López y al Sr. Alejandro Correa por hacer tan agradable la estadía por el Laboratorio de Farmacología.

INDICE

Introducción	1
Marco Teórico	3
Hipótesis	22
Objetivos	22
Material y Método	23
Resultados	28
Discusión	34
Conclusiones	37
Sugerencias	38
Resumen	39
Bibliografía	40

INTRODUCCIÓN

La IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) define al dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular actual o potencial”. El dolor es principalmente un mecanismo que sirve para proteger al organismo: el dolor aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso (1). A lo largo de las últimas décadas del siglo XX se han logrado avances significativos en la comprensión de los mecanismos del dolor y su tratamiento. En el seno de los sistemas sensoriales, el dolor constituye una señal de alarma para proteger al organismo, lo que desencadena una serie de reacciones con la finalidad de disminuir la causa, y así limitar las consecuencias de la agresión. Dichos mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso, los cuales, iniciados en la periferia, serán conducidos hacia el asta dorsal de la médula y de ahí a diversas estructuras hasta llegar a centros superiores (tálamo, corteza). Durante los años 1970 y 1980 se acumuló evidencia sobre la existencia de un sistema de analgesia endógeno originado en el tronco encefálico, capaz de controlar mediante vías descendentes la transmisión del dolor en las astas dorsales de la médula espinal. Al respecto, se ha demostrado que la estimulación del cerebro medio en la sustancia gris periacueductal, rafe magno pontomedular y el núcleo reticular magnocelular, produce una potente analgesia, donde los receptores opioides y sus ligandos (encefalinas y endorfinas) fueron identificados como los responsables (1).

Hoy en día existe creciente evidencia de que los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) producen algunas de sus acciones analgésicas en el SNC. Los AINEs tienen un efecto inhibitorio en la síntesis central de prostaglandinas que podría ser relevante también en esta analgesia central. Además, puede ser necesaria una neurotransmisión serotoninérgica y catecolaminérgica intacta para la antinocicepción mediada por AINEs. Otros estudios indican la acción de opioides centrales en la antinocicepción mediada por AINEs. De esta manera, una conclusión razonable sería decir que a lo menos existen tres sistemas principales involucrados en el efecto antinociceptivo central de los AINEs: sistema serotoninérgico, sistema de opioides endógenos y sistema óxido nítrico, por separado o en combinación (2,3)

La mayoría de las drogas utilizadas en el tratamiento del dolor presentan variadas reacciones adversas. Para esto, una alternativa a la terapia con fármacos aislados es el uso de múltiples drogas de diferentes clases farmacológicas en forma concomitante. De esta forma la dosis de cada droga puede ser limitada para disminuir los efectos colaterales, mientras que el efecto deseado se mantiene o se mejora. Estos resultados sugieren que la coadministración de drogas produce efectos antinociceptivos mediante distintos mecanismos, lo cual viene a presentarse como una efectiva estrategia para mejorar el manejo del dolor en una gran variedad de escenarios (4).

MARCO TEORICO

Semiológicamente el dolor debe ser evaluado en cuanto a su intensidad, duración, características, lugar de origen y etiología. La intensidad del dolor es la característica que más llama la atención del paciente, motivando la consulta médica. Sin embargo, sabemos que no existe relación directa entre intensidad y magnitud del daño. Respecto a la duración, el dolor se clasifica en agudo y crónico. El dolor agudo es aquel que comprende el lapso estimado como necesario para que los tejidos sanen. Por otro lado, el dolor crónico es aquel que tiene una duración de más de tres meses, o que por las características de su origen, sobrepasa el tiempo que habitualmente podría definir un dolor agudo semejante. Este tipo de dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero se acompaña de gran compromiso psicológico. En cuanto a las características somatosensoriales, el dolor ha sido descrito como epicrítico y protopático. El dolor epicrítico es superficial, de localización precisa y bien delimitada por el paciente, por naturaleza no es referido. El dolor protopático es difuso, mal localizado, generalmente descrito como un dolor sordo. Según el sitio de origen, el dolor puede ser periférico (tegumentos), profundo o visceral (vísceras, cavidades serosas y articulaciones) y central (SNC). En relación a la etiología del cuadro doloroso, esta puede ser traumática, física, infecciosa, disfunción neurológica o psicógena, y es importante para establecer un tratamiento correcto (1)

FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR

La fisiopatología del dolor involucra interacciones muy complejas de diferentes estructuras periféricas y centrales. El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción, el cual consiste en el proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales nerviosas generadas en respuesta a un estímulo nocivo externo. Este es un proceso fisiológico que resulta en una percepción consciente del dolor. En su forma más simple, el sistema puede ser considerado como una cadena de tres neuronas, con una neurona denominada de primer orden que se origina en la periferia y que se proyecta a la médula espinal, otra neurona de segundo orden que asciende desde la médula espinal, y una neurona de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral. En una forma más compleja puede haber comunicación con otras neuronas sensitivas y vías neuronales descendentes inhibitorias que provienen de cerebro medio y que son capaces de modular el estímulo doloroso (1).

Se han identificado dos categorías de nociceptores cutáneos: fibras A δ y fibras C:

(I) Fibras A δ : este tipo de fibra miélnica es capaz de transmitir el dolor agudo, punzante y localizado a una velocidad relativamente alta de 20 m/s. Tienen escasa capacidad de adaptación al dolor y a mayor intensidad del estímulo mayor es el efecto (6). En general se describen dos tipos de nociceptores A δ :

(a) Mecanoreceptores A δ de alto umbral: Este tipo de nociceptores responde a estímulos de intensidad moderada o a noxas mecánicas, pero no es capaz de responder a la noxa térmica inicial (45° a 55 °C), frío intenso, o químicos algógenos.

Sin embargo, la aplicación repetitiva de una noxa térmica es capaz de generar el fenómeno de sensibilización de la terminación nociceptiva, haciéndose esta receptiva para un estímulo de menor umbral. Estas finas fibras mielínicas envían procesos no-mielínicos a la epidermis, terminando cerca de los queratocitos, y también al tejido subcutáneo (1, 6).

(b) Termorreceptores A δ : son también como mecanorreceptores y son capaces de responder tanto a estímulos térmicos nocivos (mayores a 45° C) como a estímulos mecánicos intensos. El tipo de fibra de los termorreceptores es la responsable de la primera sensación dolorosa causada por la estimulación térmica (1).

(II) Fibra C polimodal: se trata de fibras no mielínicas que transmiten el dolor lento, sordo, quemante y mal localizado, a una velocidad de 0,5 a 3 m/s. Este tipo de nociceptores responde no solo a estímulos mecánicos intensos, sino que también a estímulos térmicos y químicos irritantes (1)

Las fibras A δ y C se localizan a través de la piel, peritoneo, pleura, periostio, hueso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascias y vísceras, aunque su distribución y densidad varía dependiendo de la especie en cuestión y de la localización anatómica. Los cuerpos celulares de ambos tipos de aferencias nociceptivas (fibras A δ y C) están contenidos en la cadena ganglionar dorsal y extienden axones para hacer sinapsis con las neuronas del asta dorsal que están incluidas en la sustancia gris de la médula espinal (1). Al interior del asta dorsal medular, la transmisión de información nociceptiva entre neuronas ocurre mediante señales químicas mediadas por aminoácidos y neuropéptidos excitatorios que son

producidos, almacenados y liberados en los terminales de aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y terminales de fibras descendentes del sistema supraespinal. En los terminales de las aferencias primarias, los agentes químicos incluyen aminoácidos como glutamato y aspartato. Además, estas terminales liberan sustancias neuromoduladoras como somatostatina, péptido vasoactivo intestinal, colecistocinina, ocitocina, galanina y angiotensina II. En las neuronas del asta dorsal de la médula espinal se han encontrado neuroquímicos excitatorios de nociceptores como son sustancia P y neurotensina, así como también sustancias inhibitorias como somatostatina, GABA, encefalinas y otras endorfinas (1, 3)

La información codificada del dolor es modificada en su paso por las diversas sinapsis del asta dorsal y transportada a las estructuras supraespinales a través de numerosos tractos. Las neuronas de segundo orden cuyo soma está en el asta posterior, dan origen a tres haces de ubicación contralateral. Las vías ascendentes son el haz neo-espinotalámico, paleo-espinotalámico y espino-reticulotalámico. Todos estos haces sinaptan en el tálamo con una tercera neurona. Desde el tálamo las neuronas de tercer orden transmiten impulsos a la corteza cerebral, donde ocurre el procesamiento e identificación del dolor. El haz neo-espinotalámico, establece sinapsis con los núcleos ventral posterior y posterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, lo que permite la ubicación topográfica del dolor. El haz paleo-espinotalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espino-reticulotalámico sinapta con la formación reticular a diferentes niveles:

bulbo, protuberancia, zona mesencefálica, y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, lo que aporta gran parte del componente afectivo del dolor (1).

ESTRUCTURAS MODULADORAS DE LA RESPUESTA DOLOROSA

En el cerebro hay numerosas regiones involucradas en la modulación intrínseca del estímulo doloroso: la corteza sómato-sensorial, el hipotálamo (núcleo paraventricular, hipotálamo lateral), el mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal, áreas del puente, incluyendo el área tegmental lateral y el rafe magnus. Las fibras descienden desde estas estructuras centrales, en forma directa o indirecta, por el cordón dorsolateral a la protuberancia y médula espinal, determinando analgesia. La activación del sistema analgésico descendente tiene un efecto directo en la integración y el paso de la información nociceptiva en el ganglio de Passer. Se ha demostrado que el bloqueo del cordón dorsolateral (mediante frío o sección) aumenta la respuesta de las neuronas nociceptivas activadas por el estímulo doloroso. El sistema descendente tiene componentes mayores, interrelacionados funcionalmente :

- El sistema opioide, a partir de precursores opiáceos (pro-opiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina) y sus respectivos péptidos (beta-endorfina, met – y leu-encefalina, y prodinorfina), que están presentes en la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el rafe magnus y el asta posterior. Los cuales producen analgesia.

- El sistema noradrénergico, las neuronas noradrenérgicas se proyectan desde el locus coeruleus y otras células noradrénergicas hacia la médula y el puente. Estas proyecciones se encuentran en el cordón dorsolateral. La estimulación de estas áreas produce analgesia.
- El sistema serotoninérgico, muchas neuronas del rafe magnus contienen serotonina (5-HT) y envían proyecciones a la médula espinal produciendo analgesia.

ASPECTOS TERAPEUTICOS DEL DOLOR

Analgesia o antinocicepción

Es la ausencia o bien la reducción del dolor percibido. Es la abolición de las respuestas reflejas y conductuales evocadas por la aplicación de estímulos nocivos.

Se puede producir desde el punto de vista farmacológico en 3 niveles distintos:

1. A nivel de la conducción del estímulo doloroso:
 - ✓ Anestésicos locales: fármacos que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma reversible, con un período de acción de 2-16 horas, ejemplo, lidocaína y procaína.
 - ✓ Alcoholes y fenoles: sustancias que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma prolongada e irreversible, su período de acción es de 4 o más meses.
2. A nivel central: mediante analgésicos que actúan a nivel del neuroeje, como son los opioides. Actualmente, estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero su gran defecto son las reacciones adversas.

3. A nivel periférico: representados por los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que corresponden a fármacos que pueden ejercer un efecto ya sea antiinflamatorio, analgésico y/o antipirético.

ANALGESICOS ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Los antiinflamatorios no esteroideos corresponden a un grupo muy diverso de sustancias que en su mayoría son ácidos orgánicos débiles derivados en general de los ácidos carboxílico y enólico. Sin embargo, el motivo que los convoca bajo la sigla de AINEs es el hecho de tener un mecanismo de acción común, capaz de entregarles ciertas características terapéuticas y efectos adversos que les son similares (3)

Mecanismo de acción de los AINES

El mecanismo de acción íntimo común a todo el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas particularmente PGE2 y PGI2 a partir del ácido araquidónico componente de membrana de distintos tipos celulares. Un paso adelante en el conocimiento de las acciones de los AINEs y de la fisiopatología de la inflamación, se produjo cuando se publicaron los primeros datos que sugerían la existencia de dos tipos diferentes de ciclooxigenasa (COX) (5). Así, hoy sabemos que existen, al menos, dos isoformas de esta enzima con distinto patrón de distribución y síntesis, codificadas por genes presentes en distintas cromosomas. La diferencia más importante entre ambas, desde el punto de vista farmacológico es que la COX-1 se expresa constitutivamente, es decir, es una enzima que está presente

en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas. Así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionamiento renal y de agregar las plaquetas. La COX-2, por el contrario, parece expresarse en algunas células bajo el efecto inductor de determinados estímulos, como algunos mediadores químicos de la inflamación; por tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación (6). La consecuencia inmediata de este descubrimiento resulta obvia, pues la pretensión de lograr fármacos específicos con acciones limitadas pasa, en el caso de la inflamación, por la síntesis de sustancias que inhiban de manera selectiva la COX-2, al ser ésta la que resulta inducida en circunstancias patológicas. De esta forma, podrían evitarse efectos asociados a la inhibición de la COX-1 que no participan en el espectro terapéutico (cuando de inflamación se trata) y sí en las reacciones indeseables, muy particularmente, en los efectos gastrointestinales. Así, la inhibición de la COX-2 se ha constituido en el objetivo de una nueva generación de fármacos AINEs, como el parecoxib, que conservando las propiedades terapéuticas, particularmente antiinflamatorias, presentan un perfil de toxicidad reducido, particularmente digestivo.

Papel fisiológico de las isoformas de la ciclooxigenasa

Ambas isoformas de la ciclooxigenasa se expresan en circunstancias fisiológicas y que la COX-2 también es constitutiva en ciertos tejidos, pero ante la

existencia de diversos procesos inflamatorios, la expresión de COX-2 aumenta hasta 20 veces mientras que la de COX-1 lo hace en menor grado o no se expresa. La expresión constitucional de la COX-1 en la mayoría de las células sugiere su responsabilidad en el mantenimiento de las funciones celulares reguladas por las prostaglandinas. Entre sus principales intervenciones figura la mediación de la agregación plaquetaria, la fisiología reproductora, la protección de la mucosa gástrica y, posiblemente, funciones centrales. También COX-2 tiene numerosas funciones fisiológicas en la que pueden contribuir tanto la enzima constitutiva como la inducida, así participa en la respuesta del epitelio digestivo a bacterias patógenas o diversas lesiones, el mantenimiento de la función renal (particularmente en la perfusión), en el embarazo y el parto, y posiblemente en procesos integradores centrales y la nocicepción (6).

Antiinflamatorios no esteroideos e inhibición de la ciclooxigenasa

La inmensa mayoría de los AINEs actualmente disponibles inhiben, de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en mayor medida la de COX-1, aunque los mecanismos de inhibición no sean idénticos para todos los miembros de este numeroso grupo farmacológico. Así, el ácido acetil salicílico (AAS) es un inhibidor irreversible de ambas ciclooxigenasas (no es selectivo), pero prácticamente la totalidad del resto de los AINEs inhiben la enzima de forma estereoespecífica, competitiva y reversible, aunque no selectiva. Excepciones singulares a la acción más común de inhibición indistinta de ambas isoformas la

constituyen nabumetona, nimesulida y meloxicam, que muestran selectividad preferente, para inhibir COX-2 frente a COX-1 (6). Nimesulida también presenta mayor selectividad por COX-2 y ha mostrado su eficacia en diversas situaciones clínicas, sin embargo, su tolerancia gastrointestinal no parece ser superior a otros AINEs. De esta forma, hemos llegado hasta la introducción de los primeros fármacos considerados antagonistas selectivos de COX-2: celecoxib y rofecoxib. A pesar de todo, se ha discutido la falta de limpieza total en sus acciones, ya que pueden también inhibir a la isoforma 1, es decir, su selectividad es relativa.

Consecuencias de la inhibición selectiva de la COX-2

Los inhibidores selectivos de COX-2 también han recibido la denominación de "aspirinas mejoradas" y no están asociadas a los efectos colaterales de los AINEs convencionales (5) Esta afirmación se basa en la premisa de que los inhibidores selectivos de COX-2 no interferirían con las funciones fisiológicas relacionadas con COX-1. La toxicidad asociada a la terapéutica con AINEs se debe, principalmente, a la inhibición de COX-1, mientras que los efectos terapéuticos beneficiosos derivan de la inhibición de la enzima inducible COX-2. Los compuestos que inhiben de manera selectiva a COX-2 son analgésicos y anti-inflamatorios, y presentan menor toxicidad gástrica y renal, las que normalmente se asocian al uso de los AINEs. Existe considerable evidencia con respecto a que los inhibidores selectivos COX-2 causan significativamente menos complicaciones gastrointestinales que los AINEs no selectivos (7). Asimismo, debido a que la única isoforma presente en las plaquetas es

COX-1, los inhibidores selectivos de COX-2 no tendrían que tener implicancias sobre la hemostasia. Hasta hoy, no existe evidencia sólida en humanos sobre los efectos renales adversos con los AINEs inhibidores selectivos de COX-2 que se disponen actualmente (8).

Efectos adversos de los AINEs (RAM)

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINEs comparten también varios efectos colaterales. La tendencia a producir manifestaciones tóxicas puede diferir en gran medida entre los distintos AINEs y varias especies (9). Las principales RAM son:

a) Úlcera Gastrointestinal: Es la más común de las complicaciones y frecuentemente se acompaña de anemia secundaria e hipoproteinemia debido a la pérdida sanguínea y plasmática, respectivamente. Los AINEs varían considerablemente en cuanto a la capacidad de generar este tipo de problema.

b) Bloqueo de la agregación plaquetaria: Tromboxano y prostaciclina son dos sustancias que pertenecen a la cascada de eicosanoides generada por COXs. La administración de AINEs debilita la adhesión plaquetaria mediante la disminución del Tromboxano A₂ plaquetario, generándose así una tendencia al sangrado.

c) Inhibición de la motilidad uterina: El retraso del parto por parte de los AINEs, si bien es cierto, se describió como una posibilidad terapéutica, también puede ser considerado como un efecto adverso en circunstancias particulares. El mecanismo que

fundamenta este proceso es la habilidad de los AINEs para inhibir la síntesis de prostaglandinas, particularmente la PGF_{2a} .

d) Nefropatía: El uso crónico de AINEs sumado a los factores predisponentes puede traer como consecuencia el desarrollo de necrosis papilar o de la cresta renal y nefritis intersticial crónica.

e) Reacciones de hipersensibilidad: Los síntomas clínicos más frecuentes incluyen shock anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema y erupciones cutáneas.

f) Discrasias sanguíneas: Las discrasias sanguíneas pueden ser inducidas por drogas y comprenden alteraciones hematológicas tales como agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombocitopenia. La agranulocitosis es una reacción adversa potencialmente letal de dipirona (metamizol) y en Suiza se estima que la incidencia es de a lo menos 1:1439 casos. Además el 92 % de las discrasias sanguíneas ocurren durante los dos primeros meses de tratamiento con dipirona (10).

INTERACCION DE FARMACOS

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

Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.

Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.

Sinérgico o supraaditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separados de cada droga (11).

Es evidente que asociar drogas que produzcan sinergismo, más que simple aditividad, representa un uso promisorio en el tratamiento del dolor y si a ello se agrega que va acompañado con una significativa disminución de las reacciones adversa. Un objetivo de alto interés en farmacología es la exploración de drogas que al ser usadas en combinación conjuntamente produzcan una interacción sinérgica constituyan.

DEXKETOPROFENO

Los ácidos arilpropiónicos corresponden a un grupo de AINES que generalmente se producen de forma racémica, como una mezcla homogénea de dos enantiómeros: S(+) y R (-). Estudios han demostrado que la inhibición de las ciclooxigenasas, y demás efectos farmacológicos, residen en el enantiómero S (+). Como resultado de esto, muchos de estos fármacos están siendo desarrollados como un enantiómero aislado. El hecho de usar sólo el enantiómero activo permite reducir la dosis en un 50% y así también reducir los efectos adversos. El dexketoprofeno es el ácido S(+)-2-(3-benzoilfenil) propiónico o enantiómero S(+) del ketoprofeno (12). Farmacológicamente, pertenece a la familia de los AINEs propiónicos, utilizada por sus efectos analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Está demostrado que de ellos sólo el enantiómero S(+) o dexketoprofeno presenta actividad terapéutica, mientras que el R(+) ketoprofeno es terapéuticamente inactivo y se puede considerar como una impureza (12). Estudios farmacocinéticos en voluntarios humanos muestran que la sal de trometamina produce una rápida absorción como resultado del aumento de la solubilidad. La

biodisponibilidad oral de dexketoprofeno es similar que la del ketoprofeno racémico, es absorbido rápidamente, con un tiempo de concentración máximo en el plasma (t_{max}) entre 0.25 and 0.75 horas. Es eliminado luego de una larga biotransformación en metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico. No se han encontrado R(-) ketoprofeno en la orina luego de la administración dexketoprofeno, lo que confirma la ausencia de bioinversión del S(+) enantiómero en humanos (13).

La mayor ventaja del dexketoprofeno trometamol es su velocidad de acción, ya que se demostró su gran efecto analgésico y antiinflamatorio en la primera hora luego de una intervención quirúrgica dental. Sin embargo, se ha sugerido que su uso es más apropiado para el tratamiento del dolor agudo. Por otra parte, su efectividad analgésica es mayor que la dipirona y más eficaz y rápido en su acción que el diclofenaco pero a dosis única es de menor duración que el rofecoxib (14-18).

En relación a la posible modulación a nivel central del mecanismo de acción del dexketoprofeno se ha sugerido que existirían, al menos 3 posibilidades: (i) la participación el sistema serotoninérgico; (ii) un segundo mecanismo estaría relacionado con el sistema opioide y por último, (iii) la vía GMPc-NO, estaría involucrada en la antinocicepción inducida por dexketoprofeno (19-22).

NAPROXENO

Corresponde al 2-6metoxi-2-naftilpropionico ácido (MNPA). Es un AINE del grupo de los derivados del ácido propiónico; es un anhibidor de la síntesis de prostaglandinas. En varios estudios *in vitro* ha mostrado ser un inhibidor de ambas enzimas COX-1 y COX-2. Inhibe la agregación plaquetaria, prolonga el tiempo de

sangrado y se han observado reacciones adversas tanto gástricas como renales. Se encuentra dentro de los AINES con mayor selectividad por COX-1 junto al ibuprofeno, tolmetina, aspirina, indometacina. Se absorbe completamente cuando se administra por vía oral, el pico plasmático se alcanza entre las 2h a 4h. Se absorbe también por vía rectal. La vida media plasmática es de 14 horas. Este tiempo puede duplicarse en los ancianos. Se elimina del organismo por metabolización hepática. Se une 99% a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta y aparece en la leche de las mujeres que amamantan en alrededor de 1% de la concentración plasmática materna. Se usa en artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea juvenil, gota aguda y trastornos musculoesqueléticos agudos. Entre las reacciones adversas las más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, epigastria. Reacciones más serias que pueden ocurrir ocasionalmente son: hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica y colitis; reacciones de hipersensibilidad dérmicas: rash cutáneo, urticaria, angioedema, reacciones de anafilaxia, neumonitis eosinofílica, alopecia, eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson, epidermolisis y reacciones de fotosensibilidad (Porfiria cutánea o epidermolisis ampollar); cefalea, insomnio y dificultad para concentrarse; trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplásica y hemolítica (raramente). Otras: tinnitus, deterioro en la audición, vértigo y edema periférico, ictericia, hepatitis, neuropatía, hematuria, alteraciones visuales, vasculitis, meningitis aséptica, estomatitis ulcerativa (raramente). Como todos los AINES presenta interacciones con hidantoínas, anticoagulantes, sulfonilúreas. Administrados simultáneamente con naproxeno pueden aumentar la concentración sanguínea de

droga libre de manera significativa. El efecto natriurético de la furosemida puede ser inhibido por el naproxeno. Inhibición renal de la depuración de litio. Al igual que otros AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo del propanolol y otros betabloqueadores. El probencid alarga la vida media del naproxeno. El metotrexato disminuye la secreción de naproxeno a nivel de los túbulos renales. (23)

VIA OXIDO NITRICO-GMP CICLICO

El óxido nítrico (ON) es un gas simple formado por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, y es considerado funcionalmente como un radical libre. Fue inicialmente detectado como un mediador endógeno, liberado desde las células endoteliales, con efecto en la relajación vascular y como inhibidor de la agregación plaquetaria y adhesión de los neutrófilos. Es sintetizado desde el nitrógeno terminal de la L-arginina. Su síntesis es catalizada por las enzimas óxido nítrico síntasas (ONS). Se han caracterizado tres diferentes isoformas de esta enzima de acuerdo al origen celular y características bioquímicas. Dos enzimas constitutivas (cONS) una de origen neuronal (nONS) o tipo 1 y otra endotelial (eONS) o tipo 3 y una tercera inducible (iONS) o tipo 2. La actividad de las dos enzimas constitutivas es dependiente de calcio y producen ON en cantidades pequeñas y por tiempo corto. La ONS tipo 2 normalmente no se expresa; para hacerlo necesita un estímulo inmunológico/inflamatorio, es decir, la presencia de lipopolisacáridos (LPS) o de citoquinas inflamatorias. Esta enzima es independiente de calcio y produce ON en cantidades mayores por períodos prolongados. Una vez sintetizado el ON difunde fácilmente a los tejidos vecinos donde se une a la guanilato ciclase soluble para

activarla y catalizar la transformación de GTP en GMPc (24). El ON en el sistema nervioso central participa en la coordinación entre la actividad neuronal y el débito sanguíneo, así como en la modulación del dolor; específicamente en analgesia periférica y central. Trabajos experimentales establecieron que la acetilcolina, sustancia que estimula la liberación de ON constitutivo, antagoniza la hiperalgia inducida EN ratas por PGE2, así como en las contorsiones inducidas por ácido acético (25). Estos efectos son bloqueados por un inhibidor de GMPc, lo que sugiere que el efecto antinociceptivo del ON en estas condiciones experimentales es mediado a través de la estimulación de CMPC. Además, se observó que durante la inflamación experimental inducida por carreginina, la administración local de L-arginina (precursor de ON) produce antinocicepción. Un reciente estudio sugiere que una carencia local de ON en el asta dorsal puede inducir aumento en la actividad nociceptiva de las neuronas en este sector de la médula y por lo tanto, podría contribuir al dolor espontáneo. Otros estudios recientes dirigidos a estudiar la vía ON-GMPc en pacientes con dolor asociado a diferentes enfermedades, al igual que estudios experimentales, obtuvieron resultados que demuestran una absoluta inconsistencia, ya que se encuentran aumentadas las cantidades de ON en pacientes con enfermedades lumbodegenerativas, pacientes con migraña, y pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular (26,27). Estas inconsistencias podrían deberse a la complejidad de los procesos envueltos en la regulación del dolor. La nocicepción involucra la interacción de una gran variedad de mecanismos que dependen además

de una infinidad de estímulos, de la intensidad de los mismos y de otras condiciones asociadas a la enfermedad de base que ocasiona el dolor.

Distintos resultados clínicos y experimentales sugieren que el NO tiene una participación importante como mediador del dolor, pero su rol es dual, ya que puede actuar como agente antinociceptivo como pronociceptivo (28,29).

OPIOIDES

Los analgésicos opioides actúan estimulando receptores de tres tipos: mu opioide receptor (MOR), delta opioide receptor (DOR) y kapa opioide receptor (KOR), los cuales se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, especialmente en zonas relacionadas con la transmisión del dolor. La naltrexona es un antagonista no selectivo de los receptores opioides, pero tiene mayor afinidad por el receptor MOR, por lo tanto, revierte todos los efectos producidos por los fármacos opioides debido a la activación de receptores del subtipo MOR. Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida por los opioides y el alcohol. Algunos estudios *in vitro* y en animales sugieren que la administración de bajas dosis de antagonistas opioides, como naltrexona asociado al opioide mejora el efecto analgésico de éste, lo que se debería a que la naltrexona sería capaz de bloquear los receptores con carácter excitatorio permitiendo una mejor respuesta analgésica al opioide y reduciendo los efectos secundarios. Antagoniza tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos. Produce analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, hipertensión en vías biliares, bradicardia, estreñimiento, retención urinaria, convulsiones (30).

El análisis de la modulación opioide como de la modulación nitridérgica de los AINES ha sido poco estudiado, reduciéndose fundamentalmente a la interacción entre naproxeno y tramadol en ratas artríticas (31, 32).

El efecto de la modificación de las nitrosintasas ONS, enzimas indispensables para la síntesis de ON, como la participación del sistema opioide ha sido escasamente evaluado para la actividad antinociceptiva de los AINEs (33), en consecuencia no ha sido informado un estudio pormenorizado para dexketoprofeno y para naproxeno, en un modelo de dolor agudo experimental. Por ello, en el presente trabajo se evaluará el efecto del pretratamiento con naltrexona y con N-nitro-L-arginina-metilester (L-NAME) de la actividad analgésica de dexketoprofeno y naproxeno en un modelo de dolor agudo tónico visceral (writhing test o test de las contorsiones). Se ha elegido dexketoprofeno, por ser el isómero R (+) del racemato que constituye el ketoprofeno, un AINE típico, inhibidor de COX-1. El dexketoprofeno y naproxeno son analgésicos de amplio uso en el tratamiento de diferentes tipos de dolor incluyendo el dolor oral, ya sea leve a moderado (14-17, 27,32).

HIPOTESIS

La administración sistémica de dexketoprofeno o naproxeno induce antinocicepción que es modulada por el sistema NO-GMPc y/o por el sistema opioide.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno y de naproxeno en un ensayo experimental de dolor agudo tónico visceral (denominado test de las contorsiones abdominales) y el efecto del antagonismo de receptores opioides y de la inhibición de la NOS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) o sistémica de dexketoprofeno y naproxeno en el ensayo de las contorsiones abdominales inducidas por la administración intraperitoneal de ácido acético al 0.6 % en ratones.
2. Caracterizar la naturaleza de la modulación opioide y nitridérgica en la antinocicepción producida por la administración i.p. de dexketoprofeno o naproxeno, usando el mismo método algiesiométrico.

MATERIAL Y METODO

Animales

Se usaron ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) de 25 a 30 gramos de peso, los que fueron aclimatados al ambiente del laboratorio (22-24 °C) al menos dos horas antes de la experimentación. La cual se realizó de acuerdo a un protocolo aprobado por la Comisión de Ética local de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Cada animal recibió una dosis de los fármacos, fue utilizado una vez y seleccionado en forma aleatoria. Todas las observaciones durante el experimento fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y usando como control suero fisiológico. Un mínimo de 6 animales fueron usados para cada tratamiento. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

Test de las Contorsiones

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método algiesométrico agudo del writhing test o test de las contorsiones, en el que se usa un estímulo químico irritativo: El estímulo nociceptivo, es la inyección i.p. de 10 ml/kg de una solución de ácido acético al 0.6 %. El dolor producido se mide contando el número de contorsiones que presenta el animal después de 5 minutos de la inyección y durante 5 minutos. Se entiende por contorsión la contracción de la musculatura abdominal junto con una elongación de las extremidades posteriores.

Drogas

Todas las drogas usadas fueron suministradas por el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y corresponden a: dexketoprofeno y naproxeno, naltrexona que es un antagonista opioide no selectivo, de mayor afinidad por los receptores μ , o bien L-NAME un inhibidor no selectivo de las enzimas nitrosintasas (NOS).

Administración de drogas

Los fármacos se administraron por vía i.p. en un volumen de 10 ml/kg y el ensayo algesiométrico fue realizado cuando se produjo el efecto máximo de cada droga.

Los resultados se expresan como porcentaje de antinocicepción (% AN) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\% \text{ AN} = 100 - [\text{WE} / \text{WC} \times 100]$$

donde:

WE = número de contorsiones de los animales inyectados con droga,

WC = número de contorsiones en los animales inyectados con solución salina.

Los animales controles fueron inyectados, por i.p. con solución salina al 0.9% y la evaluación fue idéntica a la de los animales tratados. Estos se inyectaron, por vía i.p. con dexketoprofeno (1- 30 mg/kg) y con naproxeno (30-100mg/kg) 30 minutos antes de la administración del ácido acético. Para estudiar la participación del sistema opioide y del nitridérgico, se administró por la misma vía, 15 minutos antes de la inyección de los AINEs, naltrexona (1mg/Kg) o bien L-Name (1 mg/kg). Se usó para

cada dosis de fármaco un grupo de al menos 6 ratones, al igual que para determinar las interacciones con naltrexona y L- NAME.

Análisis Isobolográfico

Para la evaluación de las interacciones entre dexketoprofeno y naproxeno, se usó el análisis isobolográfico de Tallarida et al., modificado por el laboratorio (34). El isoblograma es un método gráfico que se construye ubicando en ambos ejes de coordenadas los DE50 de cada droga, en este caso, del dexketoprofeno y naproxeno, y al unir ambos puntos obtenemos la línea de aditividad, que ayudará a establecer el tipo de interacción de ambas drogas en estudio. Para la obtención de DE50 de cada droga se construyeron curvas dosis-respuesta de los fármacos administrados por vía i.p. con un mínimo de 6 animales por cada una, de al menos 4 dosis. La dosis que produce un 50% del efecto máximo (DE50) se calculó mediante análisis de regresión lineal por cuadrado mínimos de la curva dosis-respuesta. Las interacciones entre las diferentes drogas se efectuaron coadministrando i.p. 1/2, 1/4, 1/8 y 1/16 de las DE50 de dexketoprofeno y naproxeno. La coadministración se efectuó en animales antes y después del pretratamiento de ellos con 1mg/Kg de naltrexona o bien 1mg/kg de L-Name. Para cada mezcla de drogas se determinó la dosis que produce un 50% del efecto máximo (DE50), mediante análisis de regresión lineal del logaritmo de la curva dosis-respuesta y fue comparada estadísticamente a la aditividad teórica de la DE50 obtenida de la siguiente fórmula

$$\text{DE50 aditividad teórica} = \text{DE50 droga} / (P1 + R \times P2)$$

Donde R, es la relación de potencia entre las dos drogas 1 y 2 administradas individualmente; P1, es la proporción de la droga 1 en la mezcla; y P2, es la proporción de la droga 2 en la mezcla.

Así obtenidas las DE50 experimentales, se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas (isoblograma), construido conectando la DE50 de la droga 1, trazada en la abscisa, con la DE50 de la droga 2 trazada en la ordenada, para obtener así la línea de aditividad. La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el punto que representa el valor se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica o supraaditiva; cuando se ubica próximo a la línea de aditividad y no es estadísticamente diferente a la DE50 calculada en forma teórica, la interacción tiene un efecto de simple aditividad. Por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica. Al mismo tiempo, el programa computacional calcula el índice de interacción (I.I.) entre las drogas, a partir de la siguiente fórmula:

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

Cuando el cociente es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica o supraditiva; si el resultado es igual a 1 es aditiva y si es mayor que 1, es subaditiva o antagónica (34).

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los datos obtenidos de las curvas log dosis-respuesta como de los isobogramas, se realizó con un programa computacional del laboratorio y la significación estadística fue determinada por análisis de varianza y pruebas de t de Student. La significación fue considerada a un nivel de 5%.

RESULTADOS

Efecto antinociceptivo de dexketoprofeno

La administración intraperitoneal (i.p.) de diferentes dosis de dexketoprofeno, utilizando el método algesiométrico de las contorsiones abdominales, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis dependiente, cuya curva respectiva se muestra en la Figura 1.

La DE50 del dexketoprofeno por vía ip fue de 13.3 ± 1.1 mg/kg y se obtuvo un $53 \pm 7,3$ % de antinocicepción.

Efecto antinociceptivo de naproxeno

La administración intraperitoneal (i.p.) de diferentes dosis de naproxeno, utilizando el método algesiométrico de las contorsiones, da como resultado una actividad antinociceptiva dosis dependiente, cuya curva respectiva se muestra en la Figura 1.

La DE50 del naproxeno por vía i.p. fue 46.4 ± 3.8 mg/kg y produjo un $53.6 \pm 6,3$ % de antinocicepción.

Las curvas dosis respuestas obtenidas, para dexketoprofeno y naproxeno, resultaron ser no estadísticamente paralelas, como se observa en la figura 1.

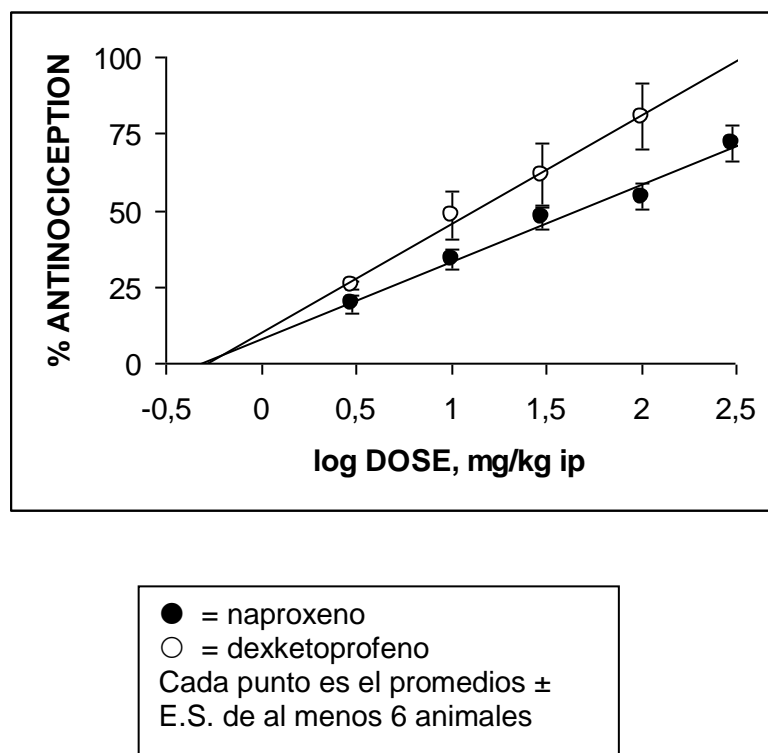


Figura 1: Curvas dosis respuestas obtenidas para dextropropofeno y naproxeno.

Interacción de los AINES dexketoprofeno y naproxeno con L-NAME y naltrexona

El pretratamiento con 1mg/kg de naltrexona no modificó el efecto de la DE50 de dexketoprofeno ni de naproxeno. Sin embargo, el pretratamiento con L-NAME, 1 mg/kg, sólo modificó el efecto de la ED50 de naproxeno ($P < 0.05$). Estos resultados se observan en la Tabla I.

Tabla I. Efecto de L-NAME y de naltrexona sobre la ED50 de dexketoprofeno y naproxeno determinado por el test de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.

ED50	Control	L-NAME	Naltrexona
DEX	8.67± 1.12	8.33±1.09	7.83±0.66
NAPRO	9.17±1.08	4.83±0.6*	7.0±1.38

Valores representan el promedio de las contorsiones ± SEM de al menos 6 animales.

DEX= dexketoprofeno; NAPRO= naproxeno; * $P < 0.05$

Interacción de dexketoprofeno y naproxeno

La actividad antinociceptiva inducida por la coadministración i.p. de proporciones fijas (1/2, 1/4, 1/8, y 1/16) de las DE50 de dexketoprofeno y naproxeno fue evaluada por análisis isoblográfico. Los resultados demuestran que la interacción antinociceptiva es de tipo supraaditiva o sinérgica (Figura 2 y 3). El índice de interacción de la mezcla de dexketoprofeno y naproxeno fue de 0.387 que corresponde a una sinergia, ya que es menor a 1.

Por otra parte, el pretratamiento de los animales con natrexona (1mg/Kg) incrementa la sinergia en forma significativa ($P < 0.05$), lo que va acompañado de un índice de interacción de 0,294 que es significativamente diferente del I.I. de la mezcla ($P < 0.05$), (Figura 2).

El pretratamiento de los animales con L-NAME (1mg/Kg) no modificó en forma estadísticamente significativa, la interacción, que sigue siendo supraaditiva, con un índice de interacción de dexketoprofeno y naproxeno de 0.354 ($P < 0.05$). Estos resultados se muestran en la Figura 3.

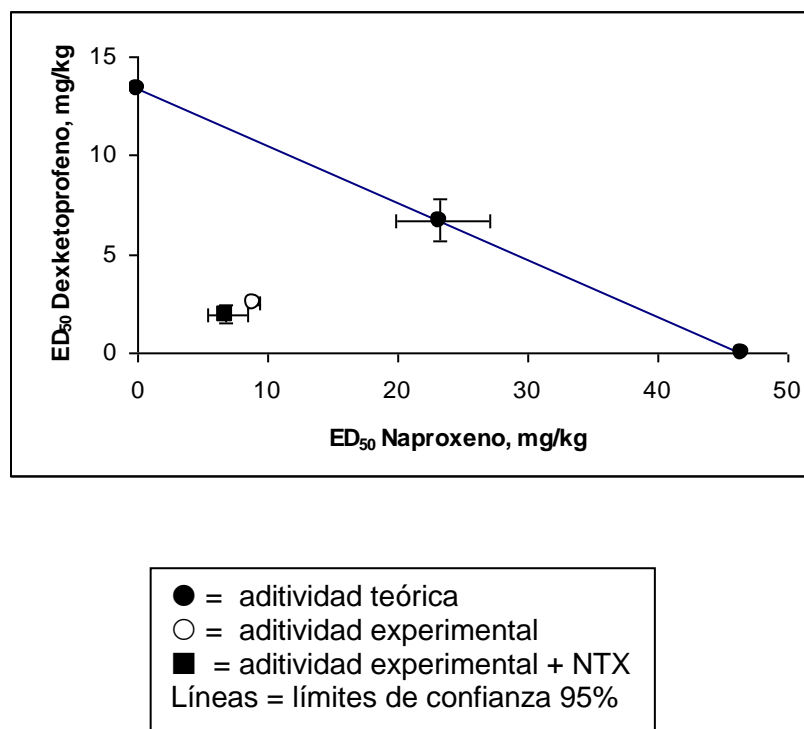
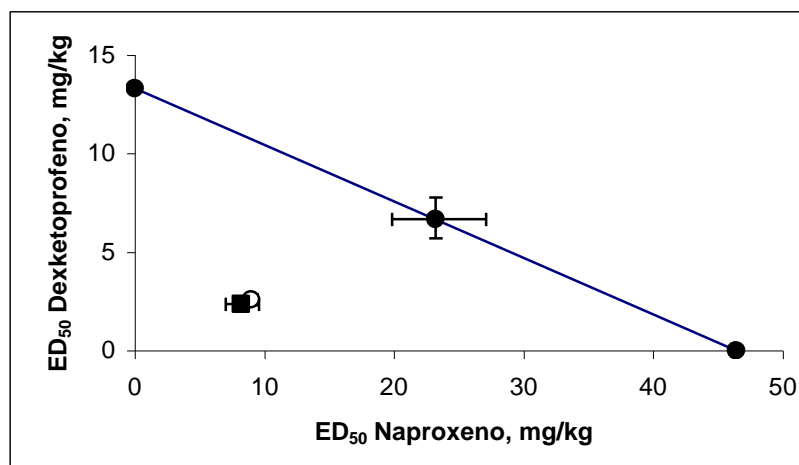


Figura 2: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno con pretratamiento de naltrexona.



● = aditividad teórica
○ = aditividad experimental
■ = aditividad experimental + L-NAME
Líneas = límites de confianza 95%

Figura 3: Isoblograma de la interacción de dexketoprofeno y naproxeno con pretratamiento de L-NAME.

DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que la administración de dexketoprofeno y naproxeno, ambos AINEs pertenecientes a la familia de derivados del ácido arilpropiónico y con diferente selectividad para inhibir la COX-1, administrados por vía i.p., producen actividad antinociceptiva dosis dependiente, en el test de las contorsiones abdominales. Los fármacos utilizados en este estudio tienen una potencia antinociceptiva diferente ya que dexketoprofeno resultó tener una potencia de 3.5 veces mayor que la del naproxeno. Sin embargo, a pesar de que poseen una acción común inhibitoria de COX-1, dexketoprofeno lo hace con mayor potencia, lo que se refleja en la falta de paralelismo de las curvas dosis-respuestas. Además, contribuiría a la mejor absorción que presenta el dexketoprofeno (como sal de trometamina) el aumento de su solubilidad y su mejor unión a las proteínas plasmáticas lo que significa una mayor eficacia en la producción de analgesia respecto a las dosis (12,13).

La coadministración de dexketoprofeno con naproxeno resultó tener una interacción de tipo sinérgica lo que confirma que la administración conjunta de ciertos fármacos puede mantener o mejorar el efecto deseado y así disminuir las dosis de cada fármaco como también los efectos adversos (4). Este efecto interactivo podría deberse además de la inhibición de COX-1 a una actividad de neuromodulación sobre la activación de los nociceptores periféricos (controles segmentarios), como a la neuromodulación supraespinal de la transmisión de los mensajes nociceptivos, a través de las vías descendentes. Esta modulación de la actividad analgésica puede ser por

liberación de neurotransmisores y/o neuromoduladores, o por aumento de la actividad de COX-1 o bien de COX-2.

El incremento de la sinergia de la mezcla por naltrexona, aunque individualmente a cada fármaco no lo modifica en su actividad analgésica, supone la participación del sistema opioide en esta actividad. Esto se debería a que la naltrexona sería capaz de unirse con distinta afinidad a los diferentes tipos de receptores opioides, teniendo mayor afinidad por el receptor MOR, induciendo un bloqueo de los sistemas autoinhibitorios presinápticos de la liberación de opioides endógenos, que se manifiesta en un aumento de la liberación de ellos, que conducen por un efecto modulador, a una mejor respuesta analgésica del AINE. La modulación de la naltrexona depende de la selectividad de los AINEs sobre las COXs, siendo menor en los inhibidores de COX 1 (dexketoprofeno y naproxeno) que los inhibidores de COX-2 (30).

La inhibición de óxido nítrico sintasa (NOS) puede realizarse mediante sustancias análogas a la L-Arginina como son N-metil-L-arginina (L-NMMA), N-nitro-L-arginina (L-NNA) y N-nitro-L-arginina-metilester (L-NAME) que inhiben a las tres isoenzimas con diferente intensidad (24). La falta de efecto de L-NAME en la interacción de los AINEs, aunque individualmente modifica el efecto de naproxeno, indica que el sistema nitridérgico no participa en esta asociación. Esto se puede explicar debido a que se ha concluido en distintos resultados de ensayos clínicos y experimentales que el NO tiene una participación importante como mediador del dolor,

pero su rol es dual, ya que puede actuar como agente antinociceptivo como pronociceptivo (28).

Los hallazgos del presente trabajo indican que la asociación de dexketoprofeno con naproxeno produce sinergia, lo que tiene importancia clínica la cual radica en el incremento de la efectividad analgésica con menores dosis de cada fármaco, y como consecuencia la disminución de reacciones adversas. De esta manera puede ser útil como alternativa terapéutica del dolor orofacial.

CONCLUSIONES

- ✓ La administración de dexketoprofeno o de naproxeno vía i.p., produce una acción antinociceptiva dosis dependiente, medido por el test de las contorsiones abdominales.
- ✓ Dexketoprofeno es analgésico de mayor potencia que naproxeno en este ensayo.
- ✓ La coadministración de dexketoprofeno y naproxeno genera una interacción supraaditiva.
- ✓ El pretratamiento con L-NAME no altera el tipo de interacción de la mezcla, lo que descarta la participación del sistema NO-GMPc en este ensayo experimental.
- ✓ El pretratamiento con naltrexona aplicado en este estudio aumenta la interacción de la mezcla, lo que sugiere la participación del sistema opioide, probablemente vía receptores opioides del subtipo MOR.
- ✓ Este estudio sugiere que la co-administración de los dos analgésicos probados en este estudio, induce sinergismo.

SUGERENCIAS

De los hallazgos del presente estudio se sugiere:

- Evaluar otros tipos de combinaciones analgésicas
- Estudiarlas en otros ensayos algesiométricos
- Evaluarlas por diferentes vías de administración
- Estudiar el compromiso de otros sistemas biológicos: adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, etc.

RESUMEN

En el presente trabajo, se investigó la actividad analgésica de la coadministración intraperitoneal de dos AINEs; dexketoprofeno y naproxeno, con distinta selectividad inhibitoria por COX-1. La actividad analgésica de ambos AINEs resultó ser dosis dependiente, siendo de mayor efectividad el dexketoprofeno. Mediante análisis isoblográfico se determinó que la coadministración de ambos produjo una interacción de tipo supraaditiva o sinérgica. Se evaluó la participación de los sistemas opioide y NO/GMPc, en la acción desarrollada por dexketoprofeno y naproxeno, mediante el pretratamiento de los animales con naltrexona y L-NAME. Los resultados muestran que sólo la naltrexona incrementó significativamente la interacción sinérgica de la mezcla, en tanto, L-NAME no la modificó. Este ensayo experimental del dolor, se concluye que existe una interacción sinérgica entre dexketoprofeno y naproxeno, en la que participa el sistema opioide en la modulación de la actividad antinociceptiva de la mezcla.

Este hallazgo es de importancia clínica, por su proyección en el tratamiento farmacológico del dolor.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BONICA J.J., "Anatomic and physiologic basis of nociception and pain". En: The management of Pain". Segunda Edición NY. Lea and febiger, 28-94, 1990.
- (2) BJORKMAN R., "Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat". Acta Anaesthesiol. Scand. 103:1-44. 1995.
- (3) CASHMAN J.N., "The Mechanisms of Action of NSAIDs in Analgesia". Drugs; 52; Suppl 5:13-23.1996.
- (4) SOLOMON R., GEBHART G.F., "Synergistic Antinociceptive Interactions Among Drugs Administered to the Spinal Cord". Anesth. Analg.; 78: 1164-72. 1994.
- (5) WARNER T.D., MITCHELL J.A., "Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic". JA. FASEB J.; 18: 790-804. 2004.
- (6) FURST D.E., et al, "Perspectives on the Cyclooxygenase-2/Cyclo-oxygenase-1 hypothesis". J Clin Rheumatol; 5: S40-S 48. 1998.
- (7) MCMURRAY, HARDY K.J., "COX-2 inhibitors: Today and tomorrow". Am. J. Med. Sci. 323,181-189. 2002.
- (8) HARRIS CJ, BRATER DC, "Renal effects of COX-2-selective inhibitors". Am. J. Nephrol. 21,1-15. 2001.
- (9) VANE J., "Aspirin and other anti-inflammatory drugs". Thorax; 55 (suppl 2):s3-s9, October 2000.

- (10) BOTTIGER L.E., et al. "Drug-induced blood dyscrasias. A ten-year material from Swedish Adverse Drug Reaction Committee". *Acta Med Scand*; 205(6):457-61. 1979.
- (11) TALLARIDA R.J, "Drugs Synergism: its detection and applications", *J Pharmacol Exp Ther* 298:865-872, 2000
- (12) JAMALI F., BROCA D.R., "Clinical Pharmacokinetics of Ketoprofen and its enantiomers", *Clin Pharmacokinet*, 19:197-217, 1990.
- (13) BARBANOJ M.J., et al. "Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen". *Clin Pharmacokinet.*; 40 (4): 245-62. 2001
- (14) JIMENEZ-MARTINEZ E., et al, "Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery". *Med Oral.*;9(2):143-8, 138-43. 2004 Mar-Apr
- (15) MCGURK M., et al, "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain". *The journal of Clinical Pharmacology* 38:46-54, 1998.
- (16) BURKE D., et al, "Dexketoprofen trometamol in post operative pain management" *Acute Pain* 5:57-62, 2003.
- (17) BEGAN J.V., et al, "Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrene in postoperative dental pain", *J Clin Pharmacol*, 38(12 Suppl):55S-64S, Dec 1998.
- (18) JACKSON I.D., et al., "Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry", *Br J Anaesth* 92(5):675-680. Mayo 2004.

- (19) IOHOM G. "Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty". *Br J Anaesth.* 2002 Apr;88(4):520-6.
- (20) CARABAZA A., et al, "Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen". *Chirality*; 9 (3): 281- 5. 1997.
- (21) NETTER P, et al, "Diffusion of intramuscular ketoprofen into the cerebrospinal fluid". *Eur J pharmacol*, 29:319-321, 1985.
- (22) DÍAZ-REVAL M, et al, "Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen". *European Journal of Pharmacology* 483:241-248. 2004
- (23) HERSH E.V., MOORE P.A., "Drugs interaction in dentistry: the importance of knowing your CYPs". *J Am Dent Assoc*; 135(3):298-311. 2004 Mar
- (24) ESPLUGUES J.V., "NO as signalling molecule in the nervous system". *British J Pharmacol*, 135:1079-1095. 2002.
- (25) DUARTE I.D., FERREIRA S.H, "The molecular mechanism of central analgesia induced by morphine or carbachol and the L-arginine-Nitric oxide-cGMP pathway". *Eur J Pharmacol*;217:225-227. 1992
- (26) TRUDRUNG P., WIRTH U., MENSE S. et al, "Changes in the number of nitric oxide-synthesizing neurons on both sides of a chronic transection of the rat spinal cord" *Neurosci Lett.* 23;287(2):125-8. 2000 Jun.
- (27) SHIMOMURA T., et al, "Platelet nitric oxide metabolites in migraine". *Cephalalgia*; 19: 218-222. 1999.

- (28) SOUSA AM, Prado WA. "The dual effect of a nitric oxide donor in nociception". *Brain Res*;897:9–19. 2001.
- (29) HOBBS AJ, HIGGS A., MONCADA S., "Inhibition of nitric oxide synthase as a potencial therapeutic target" *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39:191-220. 1999
- (30) BODNAR R.J., KLEIN G.E. et al, "Endogenous opiates and behavior: 2004", *Peptides*: 26:2629-2711. 2005
- (31) LÁZARO-IBAÑEZ, TORRES-LOPEZ J.E., GRANADOS-SOTO V. et al. "Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K(+) channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac". *Eur. J. Pharmacol.*; 426: 39-44. 2001.
- (32) BUJALSKA M. POL. "Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors administered centrally on antinociceptive action of acetaminophen (Part II)". *J. Pharmacol*; 55: 1001-1011. 2003.
- (33) MIRANDA H.F., et al, "Synergy between The antinociceptive effects of morphine and NSAIDs" *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 82:331-338, 2004.
- (34) MIRANDA H.F., et al, "Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain". *Pain* 121: 22-28, 2006