

Cra. 7 # 74 – 64
Oficina 506
P.O. Box 21848
Bogota, D.C.
Colombia

HUMBERTO RUBIO & CIA.
ABOGADOS - LAWYERS

Tel: (571) 3132408 - 3132423
3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Web: www.rubiolawyers.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115511- -00011-0000

Fecha: 2013-01-18 13:55:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 40

Ref: Expediente No. **08-115.511**
Patente de Invención: **COMPOSICIONES DE**
TAPENTADOL Y UN AINES COMO
IBUPROFENO O KETOPROFENO
Solicitud Internacional: **PCT/EP2007/003631**
Titular: **GRÜNENTHAL GmbH**

COMPLEMENTO AL RECURSO DE REPOSICIÓN
PRESENTADO EL 14 DE ENERO DE 2013, CONTRA LA
RESOLUCIÓN NO. 71500 DE 26 DE NOVIEMBRE DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., con la Oficina 506 de la Carrera 7 No. 74-64 de ésta ciudad, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la sociedad **GRÜNENTHAL GmbH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078, Aachen, Alemania; reconocido por su despacho y encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal, por medio del presente escrito me permito *complementar* el Recurso de Reposición presentado el 14 de Enero de 2013, contra la Resolución No 71500 de 26 de noviembre de 2012, anexando los siguientes documentos:

1. Traducción de los Documentos D1 y D2.

De acuerdo a lo anterior, respetuosamente solicito a su Despacho se tengan en cuenta los documentos aportados al presente escrito y se continúe con el trámite correspondiente.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

**TRATAMIENTO DE ARTICULACIONES TEMPOROMANDIBULARES DOLOROSAS
CON UN INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2: UNA COMPARACIÓN
CONTROLADA CON PLACEBO ALEATORIZADA DE CELECOXIB A NAPROXENO**

Lauren E. Ta¹. Raymond A. Dionne*

*Pain and Neurosensory Mechanisms Branch, National Institute
of Dental and Craniofacial Research. National Institutes of
Health. 10 Center Drive, Room 1N-103. Bethesda, MD 20892. USA*

Recibido el 4 de Agosto del 2003; recibido en forma revisada
el 8 de Abril del 2004; aceptado el 19 de Abril del 2004

Resumen

Para comparar la eficacia y efectos adversos del celecoxib, un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2), con naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal y el placebo en el tratamiento de articulaciones temporomandibulares dolorosas (TMJs). En este experimento controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, 68 sujetos con TMJs dolorosas secundarias al desplazamiento de disco con reducción, recibieron celecoxib 100 mg dos veces al día; naproxeno 500 mg dos veces al día; o placebo durante 6 semanas. Los sujetos se evaluaron con medidas estándares de eficacia: intensidad de dolor medida con escala analógica visual, abertura mandibular confortable máxima y calidad de

vida (SF-36), en la línea base (1 semana después de discontinuar la terapia analgésica previa) y nuevamente después de 6 semanas del tratamiento con fármaco. El naproxeno significativamente redujo los síntomas del desplazamiento de disco de articulación temporomandibular dolorosa (TMJ DD) con reducción como es determinado por la mayoría de mediciones de eficacia. La mejora significativa en intensidad ocurrió dentro de 3 semanas de tratamiento, y fue sostenida por todo el estudio de 6 semanas. La mejora clínicamente significativa en el intervalo de movimiento mandibular se observó para naproxeno comparado con el celecoxib y placebo. El celecoxib mostró ligeramente mejor reducción del dolor con respecto al placebo, pero no fue significativamente efectivo para el dolor de trastorno temporomandibular. El celecoxib y el naproxeno fueron bien tolerados, con un número similar de efectos adversos reportados. La inhibición doble de COX-1 y COX-2 con naproxeno se demostró que es efectiva para el tratamiento de las TMJs dolorosas como se observa por el mejoramiento significativo en los signos y síntomas clínicos de TMJ DD con reducción comparada con celecoxib y placebo. La inhibición de ambas isozimas de COX es necesaria para lograr la analgesia efectiva para este tipo de dolor musculoesquelético. 2004 International Association for the Study of Pain. Publicado por Elsevier B.V. Todos los derechos reservados.

palabras: Fármaco antiinflamatorio no esterooidal: Coxibs:
Trastorno Temporomandibular; Dolor crónico: Experimento
clínico

INTRODUCCIÓN

Los trastornos temporomandibulares (TMDs) representan un grupo de padecimientos dolorosos crónicos que involucran los músculos de masticación y la articulación temporomandibular (TMJ) con una prevalencia en la población general de hasta 12% (Carlsson d LeResche. 1995: Dworkin et al, 1990; Von Korff et al., 88). Para TMD que involucra trastornos de las articulaciones, el desplazamiento de disco de TMJ (TMJ DD) se refiere a cualquier anormalidad dentro del TMJ que denota una posición anormal del disco articular con relación al cóndilo mandibular y la eminencia articular. La TMJ DD de etapa temprana, frecuentemente referida como TMJ DD con reducción, es muy común y caracterizada por ruido de la articulación o chasqueo de la articulación en la abertura y cierre debido a la función deslizante deteriorada del disco articular. El dolor se puede presentar en cualquier etapa de la TMD y es una parte significativa de los síntomas que apresuran a los pacientes a buscar tratamiento (Rugh and Solberg. 1985).

Las medicaciones anti-inflamatorias o analgésicas

frecuentemente son prescritas en un intento para disminuir el dolor asociado con TMD. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) como inhibidores de COX no selectivos, se cree que ejercen sus efectos analgésicos y antiinflamatorios a través de la inhibición tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (De Witt et al., 1993; Vane. 1971). Para mejorar la seguridad de los NSAIDs, los agentes terapéuticos **(ilegible)** la inhibición de COX-2 (Masferrer et al., 1994; Siebert et al., 1994).

COX-1 se puede inducir en la bursitis crónica humana (Gretzer et al., 1998), en el sinovio humano de artritis aguda y crónica (Iniguez et al., 1998) y en la membrana sinovial inflamada de pacientes con trastornos de la articulación TMD (Yoshida et al., 2001). COX-2 se expresa constitutivamente en muchos tejidos que incluyen el sistema nervioso central y el riñón (O'Banion. 1999; Vanegas y Schaible, 2001). Estos descubrimientos sugieren que la inhibición de ambas isozimas puede ser necesaria para obtener la reducción prostanoide máxima y, a la inversa, que la inhibición de ya sea COX-1 o COX-2 inducirá efectos secundarios indeseados (Wallace. 1999a.b.). Se han hecho observaciones variables sobre las acciones analgésicas de los inhibidores selectivos de COX-2, que varían sin ninguna ventaja sobre los NSAIDs no selectivos, convencionales en el tratamiento del dolor agudo (Doyle et al., 2002; Morrison et

al., 1999; Salo et al., 2003) o artritis (Hochberg. 2002: Matheson and Figgitt. 2001), a reclamos de la eficacia de coxib más grande para tratamientos de artritis (Cannon et al., 2000; Kivitz et al., 2001).

Aunque los NSAIDs y coxibs frecuentemente se utilizan para el dolor de TMD, no ha habido experimentos controlados que establezcan su efectividad para estas aplicaciones (Antezak-Bouck-oms. 1995; Dionne. 1997; List et al., 2003). Dada la prevalencia de TMD, los problemas de seguridad con la administración de NSAID crónica, y la naturaleza controversial de la terapia no farmacológicas (cirugía de TMJ, entablillados, alteraciones oclusales), los inventores probaron clínicamente la hipótesis de que el celecoxib tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas para TMD que puede ser diferenciados del placebo. Además, se hizo la comparación con naproxeno para determinar si la inhibición selectiva de COX-2 reduce los signos y síntomas de TMD al mismo grado como la inhibición de tanto COX-1 como COX-2.

2. Métodos

2.1. Población de estudio

Setenta y ocho sujetos fueron reclutados mediante anuncio en periódico y a través de una carta de reclutamiento

enviada a dentistas locales. Los sujetos masculinos y femeninos con edad de 18-65 años fueron elegibles para la inclusión si tuvieron diagnosis clínicas de TMJ DD con reducción y artralgia o desplazamiento de disco dolorosa del TMJ. La diagnosis de TMD se clasificó utilizando el eje 1 de los criterios de diagnóstico de investigación (RDC) para TMDs (Dworkin y LeResche, 1992). La diagnosis de RDC consiste del dolor de la articulación en reposo (dolores espontáneos) y dolor evocado (hiperalgesia) en la palpación de la TMJ. La reducción de la TMJ consiste del chasquido recíproco o el ruido de la articulación con el examen del movimiento mandibular. Para el cumplimiento del dolor de articulación, los sujetos fueron requeridos para tener un autoreporte de por lo menos 1 mes de dolor diario o casi diario. Los sujetos con dolor miogénico se incluyeron si cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión puesto que los pacientes con TMJ DD se saben que exhiben

(ilegible).

Los criterios de exclusión para los estudios fueron sujetos con artritis infecciosa, artropatías inducidas cristalinas, trastornos musculoesqueléticos, sujetos con una diagnosis primaria del dolor miofacial basado en el RDC (Dworkin and LeResche. 1992), disfunciones del riñón o hígado, tracto GI, trastornos cardiovasculares inestables, hematológicos o malignidad. Los sujetos con trastorno

depresivo no tratado o no en medicación antidepresiva estable por más de 6 meses no se incluyeron. Los sujetos con enfermedades dentales que requirieron el tratamiento actual, que confundirían la evaluación del dolor orofacial también se excluyeron. Además los criterios de exclusión para el estudio fueron sujetos con hipersensibilidad conocida a celecoxib, naproxeno, alergia a sulfonamidas o demostraron reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros NSAIDs. Los sujetos quienes estuvieron en calidad de embarazadas, lactando o no, después de un régimen de control de nacimiento efectivo también se excluyeron del estudio.

2.2. Protocolo del estudio

Este experimento controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado se condujo en el Centro Clínico del Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIDCR) durante un período de 40 meses (Enero 2000 a Abril 2003). El protocolo fue aprobado por la Oficina de Revisión Institucional de NiDCR. Todos los sujetos fueron requeridos para proporcionar un consentimiento informal escrito antes de someterse a la evaluación y el tratamiento como pacientes externos en el Centro Clínico. La clasificación por historia médica, evaluación clínica y pruebas de laboratorio se hicieron durante la visita de clasificación y hasta 5 días

antes de la primera dosis de la medicación de estudio. Todos los sujetos se evaluaron por un investigador, quien es un dentista (LET) entrenado en dolor orofacial. Esta evaluación consistió de la revisión de la historia médica y dental, un examen de cabeza y cuello, estimación de la función de TMJ, palpación de la TMJ y músculos masticatorios, y un examen dental. La evaluación en laboratorio incluyó un conteo sanguíneo completo, química sanguínea y perfil de hematología, panel de tiroides, complementos, pruebas de función del hígado y riñón, tasa de sedimentación, proteínas C-reativas y factor reumatoide. Una radiografía panorámica y MRI de las TMJs también se obtuvieron. La MRI de la TMJ de cada sujeto se completó y se interpretó por un radiólogo utilizando criterios de diagnóstico del desplazamiento de disco con reducción (Drace and Enzmann. 1990). Aunque la MRI no es requerida bajo la diagnosis de RDC de la TMJ DD con reducción, los científicos utilizaron este proceso de clasificación de diagnóstico para confirmar el desplazamiento de disco con reducción.

El inventario de personalidad multifásica de Minnesota-2 (MMPI-2) (Hathaway, 1967) se administró como parte de un proceso de clasificación o selección psicológico general para excluir los sujetos con severos trastornos de personalidad o psicosis. Después de ser clasificados para el enrolamiento de estudio, los sujetos elegibles quienes

estuvieron tomando NSAID o el tratamiento analgésico se les dijo abstenerse de los NSAIDs durante 5-7 días antes de la entrada del estudio. Los sujetos también se instruyeron para discontinuar todos los aparatos intraorales (**ilegible**) durante la participación del estudio. El progreso del estudio se inspeccionó con una llamada telefónica semanal por el investigador o la enfermera asistente, y la toma de medicación se estimó por unidad de tableta. Los sujetos se retiraron del estudio para aislamiento de protocolo o no cumplimiento, signo o síntoma adverso, o se perdieron del seguimiento. El uso de anticoagulantes, NSAID (incluyendo aspirina de baja dosis) diferente del fármaco de estudio, relajantes musculares o uso crónico de un analgésico o fármaco anti-ulceroso se prohibió durante el estudio.

3. Tratamiento con fármaco

Los sujetos quienes cumplieron con los criterios de entrada se asignaron aleatoriamente para recibir el tratamiento de 6 semanas de ya sea celecoxib 100 mg BID, naproxeno 500 mg BID o placebo BID. Los usos de los fármacos activos son las dosis diarias recomendadas máximas para osteoartritis para cada fármaco (formación de Fármaco USP, 2003). A los sujetos también se les dio acetaminofén 325 mg como medicación rescatable, con una dosis máxima de

(ilegible)00 mg/día, y toda la medicación se tomó con alimento. La aleatorización del tratamiento se estratificó utilizando un tamaño de bloque de (ilegible) o 6 por los Institutos Nacionales del Servicio de Desarrollo Farmacéutico de la Salud.

4. Estimación clínica

Las estimaciones clínicas se realizaron para cada sujeto en la clasificación, en la línea base antes del estudio de la administración de fármaco y 6 semanas después del fármaco. La seguridad se evaluó de acuerdo con la incidencia y tipo de reacciones adversas y la tasa de retiro debido a las reacciones adversas. Los sujetos también se verificaron para la normalidad del laboratorio en las visitas iniciales y semanales.

5. Efecto primario

El efecto primario fue la eficacia en el tratamiento del dolor de BID como es medido por una escala analógica visual (VAS). Los objetivos completados una vez diariamente en la tarde durante 7 días en una línea base diaria de dolor, y diariamente después durante 6 semanas de dosificación con la medicación de estudio. A los sujetos se

les cuestionó para cuantificar su dolor de articulación diaria promedio total utilizando VAS. La VAS se hizo en una línea de 100 mm, se fijó con los extremos de la intensidad representada como 'no dolor' y 'peor dolor visible'. VAS ha mostrado que proporciona un método sólido, sensible y productible para medir dolor (Huskisson, 1982).

6. Efectos secundarios

Para estimar la función mandibular, la abertura mandibular confortable máxima se midió en milímetros en el incisivo máximo del sujeto a la abertura de la boca incisiva utilizando una regla. Esta medida de movimiento mandibular se define como la distancia inter-incisal máxima que un sujeto puede abrir sin experimentar dolor producido. Esto

(ilegible)

(Goulet and Clark. 1990: Okeson et al., 1983; Wright and Schiffman, 1995).

Para estimar el impacto del dolor TMD crónico en el funcionamiento de la vida diaria, las actividades diarias usuales, y el bienestar general, la medición del estatus de salud correcto (SF-36) (Ware, 1987) se administró. El SF-36 es una medida de cuestionario estandarizado de la salud que consiste de los siguientes ocho dominios de la salud:

funcionamiento físico, funcionamiento social, función física, función emocional, dolor corporal, salud mental, vitalidad, y percepción de salud general. El SG-36 se ha mostrado que es comprensivo, confiable y válido (Ware, 1987).

2.7 Tolerabilidad y seguridad

Los signos vitales se inspeccionaron en cada visita. Las evaluaciones en laboratorio se realizaron en la visita inicial y en la visita final. Los eventos adversos espontáneamente reportados se registraron por todo el estudio.

2.8. Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico estándar SPSS (Software Estadístico SPSS, Chicago, IL). La homogeneidad del tratamiento para el género, estado de trabajo primario, nivel educacional y tipo de tratamientos pasados y actuales se analizaron mediante la prueba χ^2 . El análisis de una vía de variación (ANOVA) se utilizó para examinar las diferencias en la edad y la duración de dolor a través de los grupos de tratamiento. Como medición de los efectos de dolor totales, diarios de dolor se recolectaron diariamente por VAS durante 6 semanas que se

estimaron por ANOVA con mediciones repetidas. Para tener en cuenta las diferencias de línea base, se utilizó el análisis de covariación (ANCOVA), con VAS en la línea base como covariable. Para determinar el inicio de los efectos de tratamiento, cada VAS media por semana se analizó con ANOVA. La abertura confortable mandibular máxima también se analizó con ANOVA, seguido por la prueba post hoc con la corrección de Bonferroni. Los valores se reportan como media $\pm$ 1 desviación estándar (SD). Para estimar la relación entre los grupos de tratamiento y la respuesta del tratamiento (respondedores contra no respondedores) se utilizó un análisis χ^2 . Todas las pruebas se consideraron estadísticamente de manera significativa en $\alpha=0.05$.

La determinación del tamaño de muestra para este estudio se basó en un efecto de tratamiento de mejoramiento postulado de 50% del grupo de tratamiento activo comparado con el grupo de placebo (Simon et al., 1998). Un tamaño de muestra de 22 por grupo de tratamiento se calculó a priori como suficiente para detectar esta diferencia con 80% de potencia con un nivel α de 0.05.

3. Resultados

Quinientos veinte sujetos fueron referidos al Centro Clínico para la participación en el estudio del Centro

de Reclutamiento y Referencia de Pacientes NIH. Después del cuestionario y la entrevista telefónica, 145 sujetos se invitaron para

(ilegible)

evaluación, 78 sujetos se reclutaron y con un total de 68 sujetos que completan el estudio. De los 10 sujetos quienes no completaron el estudio, cuatro no estuvieron en cumplimiento, tres se retiraron del estudio debido a un problema de tiempo y tres no lograron regresar para el seguimiento.

3.1 Características del sujeto

No se detectaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamientos con respecto a las características demográficas en las mediciones de la actividad de enfermedad TMD en la línea base (Tabla 1). Cerca de la mitad de todos los sujetos tuvieron una historia de utilizar entablillados oclusales como el tratamiento para su dolor en TMD. En el momento de la visita de clasificación inicial, cuatro sujetos estuvieron usando activamente los aparatos oclusales. Cerca de 80% de todos los sujetos reportaron historia para el uso de varios NSAIDs para su dolor de TMD. Los resultados del MRI se utilizaron como criterios de clasificación tal que todos los sujetos

aleatorizados se confirmaron que tienen desplazamiento de disco con reducción. Un total de 53 sujetos tuvieron cumplimiento de articulación bilateral: 15 reportaron dolor unilateral. El MMPI-2 para la mayoría de los sujetos tuvieron registros ligeramente elevados para las escalas de depresión y ansiedad, que es consistente con las poblaciones de dolor crónicos (datos no mostrados). Los sujetos con registros elevados para la escala 4 (desviación psicopática), escala 6 (paranoia) o escala 8 (esquizofrenia) que reflejaron trastornos severos de personalidad o psicosis se excluyeron en la clasificación inicial antes de la aleatorización.

La estimación de cumplimiento mostró que 76% de los sujetos se reportaron tomando 80-84 tabletas durante 6 semanas, 95% tomaron por lo menos 78 de entre 84 tabletas, y ningún sujeto tomó menos de 70 tabletas. Durante el estudio de 6 semanas, 47 sujetos (70%) no tomaron medicación de rescate (celecoxib = 18 sujetos, naproxeno = 14, placebo = 15). Doce sujetos (17%) tomaron menos de un total de ocho tabletas de acetaminofén (celecoxib = 4, naproxeno = 5, placebo = 3). Tres sujetos (4%) tomaron más de un total de 14 tabletas de medicación de recuperación (celecoxib = 0, naproxeno = 0, placebo = 3).

Tabla 1

Características de línea base del sujeto (media ± SD)

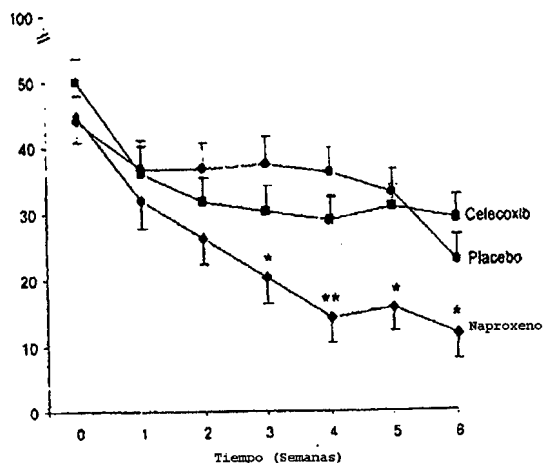
Características	Celecoxib (n = 24)	Naproxeno (n = 22)	Placebo (n = 22)
<i>Demografía</i>			
Edad media en años	34.5 ± 10.2	33.6 ± 9.3	34.7 ± 10.7
Edad media en años	31	31	31
Intervalo en años	21-52	22-52	20-52
Femenino/masculino	17/7	16/6	13/9
% Femenino/masculino	70/30	73/27	60/40
<i>Estado de trabajo primario (%)</i>			
Tiempo completo	17 (70.8)	17 (77.3)	16 (72.7)
Tiempo temporal	2 (8.3)	2 (9.1)	5 (22.7)
No empleado	3 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Retirado	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)
Doméstico	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
Tiempo completo/tiempo compartido repentino	1 (4.2)	2 (9.1)	1 (4.5)
<i>Nivel de educación (%)</i>			
Preparatoria	1 (4.2)	1 (4.5)	1 (4.5)
Algún colegio	5 (20.8)	4 (18.2)	4 (18.2)
Graduado en el colegio	9 (37.5)	10 (45.5)	7 (31.8)
Escuela profesional	3 (12.5)	3 (13.6)	2 (9.1)
Escuela post graduada	6 (25)	4 (18.2)	8 (36.4)
<i>Duración del dolor TMD</i>			
Media (años ± SD)	3.1±3.3	4.0±3.2	4.0 ± 4.7
Media en años	1.5	3.7	2.0
Intervalo en meses	3.6-144	3.6-120	2.4-180
<i>Historia del tratamiento de dolor (%)^a</i>			
Sujetos con uso previo de entablillado	14 (58)	10 (45)	13 (60)
Sujetos con uso actual de entablillado	1 (4)	1 (4)	2 (9)
Sujetos con tratamiento previo con terapia física	1 (4)	0 (0)	1 (4.5)
Sujetos con medicación psicológica actual	1 (4)	1 (4)	2 (9)
Sujetos que han usado diferentes NSAIDs antes de la entrada al estudio ^b	19 (80)	17 (77)	17 (77)

^aEstos tratamientos no son mutuamente exclusivos

(ilegible)

3.2 Eficacia

El naproxeno redujo los síntomas significantes en el desplazamiento de disco de TMD doloroso con reducción como se muestra en el registro de severidad de dolor del sujeto (Fig. 1, Tabla 2). La ANOVA con medición repetida mostró que el naproxeno fue significativamente superior



1. Efectos del fármaco sobre la intensidad del dolor de TMD. Curva de la intensidad de dolor de tiempo semanal-(ilegible) como se mide en la escala analógica visual de 100 mm para placebo, (ilegible) mg BID celecoxib, 5(x) mg BID naproxeno. Los datos se expresan como (ilegible) medios $\pm$ SEM. Naproxeno tuvo efecto analgésico significativo sobre lo espontáneo (ilegible) comparado con placebo en la semana 3 ($P<0.01$), semana 4 ($P<0.001$), semana 5 ($P<0.01$) y semana 6 ($P<0.01$). El naproxeno también mostró efecto analgésico significativo comparado con celecoxib solamente en la semana 4

($P < (\text{ilegible})$). Aunque hubo una tendencia en disminuir la severidad de dolor en el (**ilegible**) con celecoxib, no se detectó diferencia significativa en esta disminución en la reducción del dolor comparado con el placebo a través del tiempo * $P < 0.01$ contra placebo. ** $P < 0.01$ contra placebo y celecoxib.

El placebo por todo el estudio de 6 semanas ($P < 0.05$). Aunque el celecoxib mostró una disminución gradual en el dolor de la línea base, (**ilegible**) resultados medios no difieren del placebo. Las (**ilegible**) similares en los valores estadísticos se observaron cuando la intensidad del dolor de línea base medio de tres grupos de tratamiento se consideró en ANCOVA para la medición repetida.

El efecto del tratamiento fue evidente iniciando la tercera semana para el grupo de naproxeno y se sostuvo por todo el estudio. Una diferencia significativa en la reducción del dolor medio así se observó entre el naproxeno y el grupo de placebo en la semana ($P < 0.01$), semana 4 ($P < 0.001$), semana 5 ($P < 0.01$) y semana 6 ($P < 0.01$). Aunque el naproxeno tuvo mejor efecto analgésico que el celecoxib, una diferencia significativa entre los fármacos solamente se observó en la semana 4 ($P < 0.01$). No se encontró diferencia significativa entre el celecoxib y el grupo de placebo en cualquier semana.

Los pacientes que responden al tratamiento se

definieron como sujetos cuya clasificación de dolor de línea base disminuyó por 50% durante el período de tratamiento (Turk et al., 1993). Cuando la reducción de dolor de 50% se utilizó como la diferencia en la intensidad de dolor desde la línea base en la semana 6, un número significativamente más grande de sujetos en el grupo de naproxeno ($P < 0.01$) respondió al tratamiento que ya sea celecoxib o el grupo de placebo (Fig. 2). De manera similar, un número más alto de pacientes que responden al tratamiento se observó en el grupo de naproxeno comparado con celecoxib o grupo de placebo cuando se utilizó 33% de reducción del dolor como los criterios de los pacientes que responden al tratamiento (Famar et al., 2001). Aunque hubo una tendencia para el efecto del fármaco entre celecoxib y placebo para reducción de dolor de 50% ($P = 0.055$), este efecto no fue aparente para la reducción de dolor de 33% ($P = 0.739$).

Tabla 2

Resumen de la medición del efecto con la intensidad del dolor
(media $\pm$ SD)

Semana	Registro de VAS media			Registro de VAS de cambio medio desde la línea base		
	Celecoxib (n=24)	Naproxeno (n=22)	Placebo (n=22)	Celecoxib (n=24)	Naproxeno (n=22)	Placebo (n=22)
línea base	49.99 ± 7.42	44.76 ± 7.74	44.00 ± 7.79			
semana 1	36.14 ± 8.26	31.93 ± 8.63	36.68 ± 8.83	13.85 ± 6.11	12.82 ± 6.39	7.31 ± 6.54
semana 2	31.59 ± 7.56	26.14 ± 7.90	36.70 ± 8.08	18.41 ± 7.39	18.63 ± 7.72	7.30 ± 7.9
semana 3	30.18 ± 7.78	20.31 ± 8.12 ^a	37.34 ± 8.31	19.82 ± 8.03	24.46 ± 8.38	6.66 ± 8.59
semana 4	28.70 ± 7.11	14.06 ± 7.43 ^{a,b}	35.98 ± 7.60	21.30 ± 8.13	30.70 ± 8.49	8.02 ± 8.69
semana 5	30.70 ± 6.58	15.50 ± 6.68	33.02 ± 7.03	19.30 ± 8.11	29.27 ± 8.47	10.98 ± 8.66
semana 6	28.92 ± 7.13	11.71 ± 7.45 ^a	28.66 ± 7.63	21.08 ± 8.89	33.05 ± 9.28	15.34 ± 9.51

Diferencia significativa observada entre el naproxeno y el placebo en la semana 3 ($P=0.001$), semana 4 ($P=0.001$), semana 5 ($P=0.01$), y semana 6 ($P=0.01$). ANOVA de una vía con la prueba post-hoc con corrección de Bonferroni se utilizó para el análisis para detectar diferencias a través de los grupos de tratamiento para cada semana.

(ilegible)

3.3. Intervalo de movimiento mandibular

Los sujetos en todos los tres grupos de tratamiento tuvieron un intervalo de movimiento mandibular incrementado en la visita final como es reflejado en sus registros más grandes con su abertura de boca confortable máxima comparada con los registros de línea base ($P=0.01$) (Fig. 3). Un análisis de comparación entre los sujetos mostró que los sujetos en el grupo de naproxeno 12.6 mm) tuvo un cambio

significativo en la abertura mandibular con relación al grupo celecoxib (8.2 mm) y el grupo de placebo (7.3 mm) ($P=0.01$). Sin embargo no hubo diferencia significativa encontrada entre celecoxib y el grupo de placebo.

3.4 Calidad de vida

Los registros de línea base SF-36 de todos los participantes del estudio estuvieron dentro del intervalo normal (datos no mostrados) comparados con los datos normativos publicados de la población de los Estados Unidos (Ware, 1987). Aunque todos los sujetos tuvieron ligeros registros mejorados después de la participación del estudio, no hay diferencia significativa detectada para los tres grupos de tratamiento (datos no mostrados). El naproxeno se desempeñó ligeramente mejor en tres dominios de salud de la función física, vitalidad y percepción de salud general con relación a celecoxib y placebo. Para el dolor corporal, tanto el naproxeno como el grupo de celecoxib tuvieron mejoramiento similar, y ambos fueron mejores que el placebo.

50% de reducción del dolor

33% de reducción del dolor

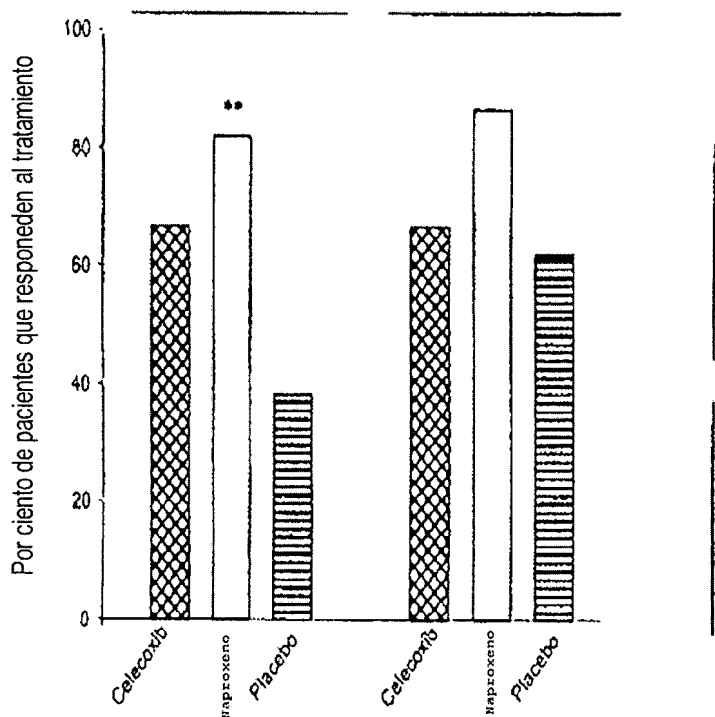


Figura 2. Pacientes que responde al tratamiento después del estudio de 6 semanas. La reducción del dolor se tabula utilizando el número de sujetos que demuestran ya sea 50% de reducción donde la línea base en la semana 6 (lado izquierdo del panel) o 33% de color (lado derecho del panel). Un número más grande de sujetos en el grupo de naproxeno (82%) respondió al tratamiento con ya sea celecoxib (62%) o placebo (36%) utilizando el 50% de reducción del dolor. ** $P<0.01$ contra placebo y celecoxib.

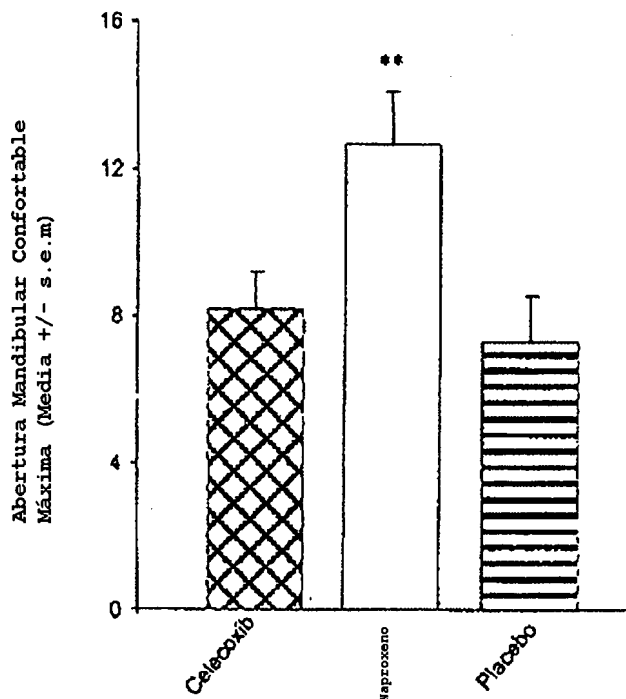


Figura 3. Efectos del fármaco sobre la abertura mandibular confortable máxima. La efectividad de la intervención terapéutica se evaluó al estimar el cambio en la abertura mandibular confortable máxima después de 6 semanas de tratamiento. El efecto analgésico en el dolor producido o hiperalgesia se observó para tres grupos de tratamiento ya que todos los sujetos mostraron incremento en la movilidad mandibular. Los datos se expresan como valores medios $\pm$ SEM. Sin embargo, solamente el grupo de naproxeno (12.6 mm) tuvo mejoramiento significativo con mayor cambio de movimiento mandibular (comparado con los grupos de celecoxib (8.2 mm) y de placebo (7.3 mm)). No se detectó diferencia significativa entre los grupos de celecoxib y placebo. $**P<0.01$ contra placebo y (ilegible).

3.5. Efectos adversos

Todos los eventos adversos reportados fueron de leves a moderados en severidad. No hubo eventos adversos severos, hospitalizaciones o recaída del sujeto debido a los eventos adversos. Treinta y seis sujetos experimentaron un total de 61 eventos adversos durante el curso del estudio (Tabla 3). El dolor de cabeza estuvo entre el más comúnmente reportado, con la incidencia más alta observada en el grupo de celecoxib. De los cuatro eventos adversos relacionados con GI comunes (dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, diarrea y constipación), 40% reportaron más incidencias que se observaron en el grupo de naproxeno (13) comparado con celecoxib (8) y placebo (7). El edema periférico se observó para un sujeto en el grupo de naproxeno. Los sujetos en los grupos de naproxeno y celecoxib ambos experimentaron números más altos de eventos adversos totales (23) comparado con el grupo de placebo (15).

Por todo el estudio, no se detectaron cambios significativos de los valores de creatinina media, las enzimas de función del hígado alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) para los tres grupos de tratamiento (datos no mostrados). Ningún sujeto tuvo valores fuera del intervalo normal para creatinina, ALT y las pruebas de AST.

Tabla 3

Incidencia de eventos adversos reportados durante el estudio de 6 semanas

	Celecoxib (n=24)	Naproxeno (n=22)	Placebo (n=22)
<i>Eventos adversos reportados</i>			
Dolor de cabeza	9	6	4
Dispepsia	2	5	2
Dolor abdominal	3	3	1
Flatulencia	3	2	3
Nausea	3	1	1
Infección del tracto respiratorio superior	2	1	1
Diarrea	0	1	1
Constipación	0	2	0
Fatiga	1	1	0
Adormecimiento	0	0	1
<i>Eventos adversos del tracto gastrointestinal</i>			
Total	8	13	7
<i>Eventos adversos renales</i>			
Edema periférico	0	1	0
Nivel de creatinina incrementado	0	0	0
<i>Eventos adversos hepáticos</i>			
ALT, AST en el suero elevado	0	0	0
<i>Eventos adversos cutáneos</i>			
Salpullido	0	0	1
<i>Todos los eventos adversos</i>			
Incidencias totales	23	23	15
Sujetos totales afectados	12	13	11

(ilegible) Ningún sujeto tuvo valores fuera del intervalo normal para las pruebas de creatinina, ALT y AST.

Discusión

Para el conocimiento de los científicos, este es el primer estudio controlado que hace alusión a los efectos de un NSAID sobre un inhibidor de COX-2 selectivo sobre la TMD clínica con dolor de articulación (List et al., 2003). Los resultados de este experimento controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado muestran la eficacia clínica del naproxeno, una inhibición no selectiva de COX-1 y COX-2, en usos terapéuticos en sujetos con TMJ DD dolorosa con reducción. La magnitud del mejoramiento de dolor observado con usos terapéuticos de naproxeno es significativamente más grande que aquellos observados en el placebo; sin embargo, también hubo más grande evidencia de eventos adversos gastrointestinales asociados con el naproxeno con relación a celecoxib y el placebo. Los resultados evaluados como un índice de paciente que responden al tratamiento que utilizan ya sea los criterios sugeridos por Turk et al., (50% de reducción de dolor) o Farrar et al., (30% de reducción de dolor), demostraron números más grandes de respondedores en el grupo de naproxeno comparado con el grupo de celecoxib y de placebo. Aunque no se detectó un efecto significativo

entre celecoxib y placebo, dada la observación de una tendencia ($P=0.055$) en el número de pacientes que experimentan un 50% de reducción de dolor, un efecto de fármacos significativos probablemente ocurre con un número grande de sujetos. No obstante, estos datos sugieren que la inhibición de ambas isozimas de COX es un procedimiento efectivo para el tratamiento de la TMD dolorosa con trastornos de articulaciones.

La observación de que el celecoxib, en las dosis utilizadas en esta prueba no dio por resultado mejoramiento significativo del dolor TMD sugiere que la inhibición selectiva de COX-2 no produce efectos analgésicos comparables con aquellos logrados con la inhibición combinada de COX-1/COX-2. Esto es consistente con un estudio previo (Khan et al., 2002) que compara dos usos de 200 mg de celecoxib al NSAID no selectivo de ibuprofeno demostrando mayor analgesia para el dolor agudo y supresión de producción de PEG_2 por ibuprofeno en comparación a tanto celecoxib como el placebo. Aunque los resultados indirectos de estos dos estudios argumentan una función importante de las prostaglandinas derivadas en COX-1 en la hiperalgesia inflamatoria humana. Tales líneas de evidencia sustentan esta inclusión. La asociación de COX-1 con la inflamación mostrada por estudios en ratones deficientes de COX-1 (Ballou et al., Mahler et al., 1996; Wallace et al., 198) y es más bien confirmada con

los datos de los efectos antiinflamatorios de los fármacos selectivos para COX-1 en varios modelos de ratas de inflamación aguda (Gilroy et al., 1998; Kusunohara et al., 1997). Estos descubrimientos sugieren que COX-1 también está involucrado en las respuestas inflamatorias relacionadas con el dolor (Lawrence et al., 2002; Parente and Perretti, 2003; Wallace, 2002).

Los resultados de este estudio sugieren que tanto la inducción de COX-2 como la producción continua por las enzimas de COX-1 son componentes patofisiológicos importantes de **(ilegible)** marcadamente expresados en el tejido sinovial inflamado en varias formas de pacientes con artritis (Iniguez et al., 1998), así como pacientes TMJ DD (Yoshida et al., 2001, 2002). La producción de prostaglandinas de COX-2 se sabe que contribuyen a la sensibilización local de los nociceptores así como la mediación de los efectos nociceptivos de otros agentes pro-inflamatorios que incluyen bradiquinina, histamina, citoquinas tales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α y óxido nítrico en el cerebro y la médula espinal (Funk, 2001, Samad et al., 2002). Mientras que la evidencia actual a puesto énfasis en la relevancia de COX-2 espinal del dolor, los niveles basales de tanto COX-1/COX-2 existen en la médula espinal (Beiche et al., 1998). Su distribución relativa y la expresión incrementada después de la lesión puede conducir a varias respuestas neurales en diferentes

tipos de color (Svensson and Yaksh, 2002). El proceso de integración involucrado en los sistemas espinales que median la hiperalgesia es complejo, además, la carencia sorprendente del efecto de la administración intratecal de NSAIDs y los inhibidores de COX-2 en recientes estudios preclínicos implica que todavía otros sistemas podrían también estar contribuyendo a la hipersensibilidad después de la inflamación periférica y central (Dirig et al., 1998; Samad et al., 2001).

Se han demostrado las actividades analgésicas de un inhibidor COX-1/COS-2 dual para el dolor TMD clínico. Los resultados son consistentes con los descubrimientos recientes en el estudio humano del dolor dental (Doyle et al., 2002; Khan et al., 2002) y el estudio en animales del dolor inflamatorio y de artritis. En contraste, otros no han logrado indicar alguna diferencia marcada en la eficacia entre los inhibidores de COX-1/COX-2 y COX-2 en estudios de artritis clínicos (Cannon et al., 2000; Kivitz et al., 2001). La revisión sistemática de los experimentos clínicos para TMD, dolor facial atípico y el síndrome de boca quemada no lograron identificar cualquiera de los experimentos clínicos previos que demuestran un efecto para NSAID para TMD (List et al., 2003). La explicación posible para estos descubrimientos discrepantes incluye las diferencias en las dosis efectivas máximas y las características de las poblaciones estudiadas.

En base a los descubrimientos de los modelos de la inflamación aguda, se ha sugerido que el grado al cual cada isoforma COX contribuyente depende del estímulo inflamatorio, el punto de tiempo examinado, el tejido u órgano en el cual ocurren las lesiones y otros factores (Tilley et al., 2001).

El dolor provocado o evocado por el movimiento en la abertura de la boca es una medición común en el dolor TMD y también utilizado en el estudio reciente de dolor agudo clínico después de la extracción post-quirúrgica puesto que esta medición directamente refleja las funciones de la mandíbula del paciente así como el cambio en los síntomas o los esfuerzos rehabilitativos (Gilron et al., 2000; Goulet y Clark, 1990). Para los padecimientos de TMD dolorosos, un mínimo de 9 mm de incremento en el intervalo mandibular de movimiento se considera que es un mejoramiento clínicamente significativo, después de una intervención terapéutica (Kropmans et al., 1999, 2000). En la investigación, los sujetos en el grupo de naproxeno tuvieron un cambio significativamente más grande (12.6 mm) en la movilidad mandibular con relación al celecoxib (8.2 mm) y los grupos de placebo (7.3 mm). La movilidad mandibular mejorada, observada, también se correlacionó con aquellos **(ilegible)**

indica que el naproxeno tuvo un efecto analgésico clínicamente significativo en el dolor evocado o hiperalgesia que se refleja estrechamente a aquellos sobre el dolor en

reposo o dolor espontáneo.

En este estudio de 6 semanas, el celecoxib y naproxeno fueron seguros y bien tolerados en la dosis recomendada máxima para osteoartritis. No se observó toxicidad hepática o renal significativa en este estudio aunque fue un estudio a corto plazo. Una incidencia total más alta de eventos adversos se observó tanto con el naproxeno como con el celecoxib, como es comparado con el placebo en el estudio del artículo. Aunque los sujetos en el grupo de celecoxib experimentaron menos incidencias de evento adverso gastrointestinal, si se dan dosis más altas para lograr los efectos anti-analgésicos deseados, la toxicidad asociada con la inhibición de COX-1 es probable que sea encontrada.

Las acciones biológicas de prostanoïdes formados por las isozimas de COX son mucho más diversas e interrelacionadas que las que se aprecian previamente. La evidencia emergente sustenta que la respuesta analgésica completa a los metabolitos de prostaglandina puede requerir la inhibición de ambas isozimas. Debido a la carencia presente de un antagonista de COX-1 selectivo para el uso humano, aún permanece incierto en cuando a los efectos diferenciales del COX-1 y COX-2 dentro del sistema nervioso central en la hiperalgesia de post-lesión. Mientras que se demuestra la eficacia de 6 semanas del tratamiento con naproxeno, el estudio no evaluó si el alivio del dolor se

mantiene durante los meses a años durante el cual el dolor de articulación TMJ puede persistir. Estudios adicionales se garantizan para determinar la función de ambos inhibidores selectivos de COX-2 y COS-1/2 en el dolor de articulación TMD crónico.

Reconocimientos

A los autores les gustaría dar las gracias a Nicholas Patronas, MD y Suvimol Hill, MD para las interpretaciones MRI. George Parsons, PhD para las interpretaciones psicológicas de los instrumentos de MMPI-2. Floria Lee, BS por su asistencia de enfermería excepcional. También nos gustaría dar las gracias a James Witter, MD, PhD. Stanley Pillermer, MD y Mitchell Max, MD por sus comentarios sobre el manuscrito. Este estudio fue sustentado por la División de Investigación Intramural, NIDCR.

REFERENCIAS

- Antczak-Bouckoms A. Reaction paper to chapters 12 and 13. In: Sessle BJ, Bryant PS, Dionne RA, editors. Temporomandibular disorders and related pain conditions. Seattle, WA: IASP Press; 1995. p. 237-45.
- Balou LR, Botting RM, Goorha S, Zhang J, Vane JR. Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10272-6.
- Beiche F, Brune K, Geisslinger G, Goppelt-Strube M. Expression of cyclooxygenase isoforms in the rat spinal cord and their regulation during adjuvant-induced arthritis. *Inflamm Res* 1998;47:482-7.
- Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J.

Ehrlich E, Mukhopadhyay S, Daniels B. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of

(illegible)

- patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:978-87.
- Carlsson GE, LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders. In: Sessle BJ, Bryant PS, Dionne RA, editors. *Temporomandibular disorders and related pain conditions*. Seattle, WA: IASP Press; 1995. p. 211-26.
- DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993;95:40S-4S.
- Dionne RA. Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:134-42.
- Dirig DM, Isakson PC, Yaksh TL. Effect of COX-1 and COX-2 inhibition on induction and maintenance of carrageenan-evoked thermal hyperalgesia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:1031-8.
- Doyle G, Jayawardena S, Ashraf E, Cooper SA. Efficacy and tolerability of nonprescription ibuprofen versus celecoxib for dental pain. *J Clin Pharmacol* 2002;42:912-9.
- Drace JE, Enzmann DR. Defining the normal temporomandibular joint: closed-, partially open-, and open-mouth MR imaging of asymptomatic subjects. *Radiology* 1990;177:67-71.
- Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandibular Disord* 1992;6:301-55.
- Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc* 1990;120:273-81.
- Farrar JT, Young Jr JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
- Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871-5.

- Gilron I, Max MB, Lee G, Booher SL, Sang CN, Chappell AS, Dionne RA. Effects of the 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid/kainate antagonist LY293558 on spontaneous and evoked post-operative pain. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:320-7.
- Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 1998;355:211-7.
- Goulet JP, Clark GT. Clinical TMJ examination methods. *J Calif Dent Assoc* 1990;18:25-33.
- Gretzer B, Knorth H, Chantrain M, Barbera L, Willburger RE, Wittenberg RH, Peskar BM. Effects of diclofenac and L-745,337, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on prostaglandin E-2 formation in tissue from human colonic mucosa and chronic bursitis. *Gastroenterology* 1998;114.
- Hathaway SRMJ. Manual for the Minnesota multiphasic personality inventory. New York: Psychological Corporation; 1967.
- Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:4-14.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982;9:768-9.
- Iniguez MA, Pablos JL, Carreira PE, Cabre F, Gomez-Reino JJ. Detection of COX-1 and COX-2 isoforms in synovial fluid cells from inflammatory joint diseases. *Br J Rheumatol* 1998;37:773-8.
- Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:44-9.
- Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, Geis GS. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29:467-79.
- Kropmans TJ, Dijkstra PU, Stegenga B, Stewart R, de Bont LG. Smallest detectable difference in outcome variables related to painful restriction of the temporomandibular joint. *J Dent Res* 1999;78:784-9.
- Kropmans T, Dijkstra P, Stegenga B, Stewart R, de Bont L. Smallest

(illegible)

- painfully restricted temporomandibular joint function. *Eur J Oral Sci* 2000;108:9–13.
- suhara H, Fukunari A, Matsuyuki H, Okumoto T. Principal involvement of cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the c-fos expression of the rat hind brain following visceral stimulation with acetic acid. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;52:151–6.
- wrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2002;2:787–95.
- a T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacological interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain* 2003;17:301–10.
- shler JF, Davis BJ, Morham SG, Langenbach R. Disruption of cyclooxygenase genes in mice. *Toxicol Pathol* 1996;24:717–9.
- rtinez RV, Reval M, Campos MD, Terron JA, Dominguez R, Lopez-Munoz FJ. Involvement of peripheral cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in inflammatory pain. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:405–12.
- isferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3228–32.
- itheson AJ, Figgitt DP. Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2001;61:833–65.
- rrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999;21:943–53.
- Banion MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:45–82.
- eson JP, Moody PM, Kemper JT, Calhoun TC. Evaluation of occlusal splint therapy. *J Cranio-mandibular Pract* 1983;1:47–52.

- rente L, Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2003;65:153-9.
- gh JD, Solberg WK. Oral health status in the United States: temporomandibular disorders. *J Dent Educ* 1985;49:398-406.
- in DE, Lavery R, Varna V, Goldberg J, Shapiro T, Kenwood A. A randomized, clinical trial comparing oral celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg, and ibuprofen 600 mg for acute pain. *Acad Emerg Med* 2003;10:22-30.
- mad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-5.
- mad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med* 2002;8:390-6.
- Siebert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12013-7.
- Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, Isakson PC, Geis GS. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998;41:1591-1602.
- Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:553-83.
- Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001;108:15-23.
- Turk DC, Rudy TE, Sorkin BA. Neglected topics in chronic pain treatment outcome studies: determination of success. *Pain* 1993;53:3-16.

- US Pharmacopeia Drug Information. Thompson Micromedex, 23rd ed. Greenwood Village CO: 2003. p. 393-5, 731-4.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
- Vanegas HN, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 2001;64:327-63.
- Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32:173-83.
- Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999a; 107:11S-16S, discussion 16S-7S.
- Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sci* 1999b;20:4-6.
- Wallace JL. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: after the smoke has cleared. *Dig Liver Dis* 2002;34:89-94.
- Wallace JL, Bak A, McKnight W, Asfaha S, Sharkey KA, MacNaughton WK. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998;115:101-9.
- Ware JE. Standards for validating health measures: definition and content. *J Chronic Dis* 1987;40:473-80.
- Wright EF, Schiffman EL. Treatment alternatives for patients with masticatory myofascial pain. *J Am Dent Assoc* 1995;126:1030-9.
- Yoshida H, Fukumura Y, Fujita S, Nishida M, Iizuka T. The distribution of cyclooxygenase-1 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *J Oral Rehabil* 2001;28:511-6.
- Yoshida H, Fukumura Y, Fujita S, Nishida M, Iizuka T. The expression of cyclooxygenase-2 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *J Oral Rehabil* 2002;29:1146-52.

HCl de Tapentadol: Perfil analgésico de un analgésico centralmente activo novedoso con un modo de acción doble en modelos animales de dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

T Tzschentke; J De Vry. T Christoph, M Meen, B. Koegel, K Schiene, E Friderichs, Gruenenthal GmbH, Aachen, Alemania.

El HCl de tapentadol [clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol] es un agonista del receptor μ -opioide de modo (MOR) novedoso e inhibidor de recaptación de norepinefrina (NE). El compuesto exhibió efectos analgésicos en una amplia gama de modelo de animales de dolor agudos (placa caliente; golpecito en la cola; contorsión; dolor visceral químicamente y de manera mecánica inducidos) y dolor neuropático e inflamatorio crónico (formalina; levadura; lesión por constricción crónica [CCI] y ligación por nervio espinal [SNL]; neuropatía inducida por vincristina y diabética) en ratas y en ratones, al usar varias rutas de administración (IV, IP, y PO). En la mayoría de los modelos, la potencia del HCl de tapentadol estuvo entre aquella de los compuestos de referencia, morfina y tramadol. Después de la administración IV, los valores ED50 del HCl de tapentadol, morfina y tramadol variaron de 0.7, 0.4 y 3.6 mg/kg, respectivamente (contorsión con fenilquinona, ratón) a 5.5, 3.5 y 18 mg/kg, respectivamente

(dolor visceral inducido por distensión colorrectal, rata) y después de la administración IP de 3.8, 0.8 y 5.9 mg/kg, respectivamente (prueba de formalina, rata) a 13, 14 y 7.1 mg/kg, respectivamente (modelo CCI de dolor neuropático, rata). El desarrollo de tolerancia a los efectos analgésicos de las dosis equianalgésicas del HCl de tapentadol y morfina fue investigado en un modelo de dolor agudo (golpecito en la cola) y crónico (CCI) en ratas. En ambos modelos, la tolerancia a la morfina desarrollada por lo menos dos veces tan rápido (tolerancia completa en el día 22 y 10 para morfina, y en el día 51 y 23 para HCl de tapentadol, en el golpecito en la cola y el modelo CCI, respectivamente). El metabolito principal, el glucurónido de tapentadol, que no enlaza al MOR y no inhibe la captación de NE, estuvo libre de cualquier actividad analgésica. Se concluyó que el HCl de tapentadol es un fármaco analgésico novedoso de un modo de acción doble, que da por resultado un amplio perfil analgésico que podría ser más resistente al desarrollo de tolerancia que los opiáceos clásicos, tal como morfina.