



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

**“MODULACION NITRIDERGICA DE LA ANALGESIA DE
DEXKETOPROFENO EN DOLOR OROFACIAL EXPERIMENTAL”**

Álvaro Eduardo Geister Delgado

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

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

**TUTOR ASOCIADO
Prof. Dr. Fernando Sierralta G.**

**Santiago - Chile
2010**

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Isabel, por el apoyo incondicional, infinita paciencia y dedicación hacia mí. A mi padre, Fernando, por ser mi ejemplo de constancia, sabiduría y éxito profesional. Mis logros son el fiel reflejo de lo que ustedes me han entregado durante mi vida.

Al equipo de farmacología, que participó de manera muy comprometida en este proyecto, y me dio todo su respaldo. Al Dr. Hugo Miranda, por su generoso tiempo, su gran conocimiento y espíritu docente; a Don José López y Don Alejandro Correa, por compartir su inigualable experiencia conmigo, y por toda la hospitalidad y buena disposición que siempre tuvieron; al Dr. Fernando Sierralta por el respeto y confianza demostrados hacia mi trabajo.

A mis amigos, compañeros y funcionarios de la Universidad con los cuales compartí inolvidables momentos durante estos largos años. Les agradezco su compañía, apoyo y comprensión, que fueron indispensables en esta gran etapa.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Marco teórico.....	3
- Dolor.....	3
- Clasificación de dolor.....	3
- Neurofisiología del dolor.....	5
- Neurofisiología del dolor orofacial.....	11
- Oxido nítrico.....	14
- Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs).....	18
- Mecanismo de acción de AINEs.....	18
- Clasificación.....	20
- Acciones farmacológicas.....	21
- Reacciones adversas.....	22
- Dexketoprofeno.....	23
- Propiedades farmacocinéticas.....	25
- Indicación y eficacia.....	26
- Efectos adversos.....	26
- Implicancias terapéuticas.....	27
Hipótesis.....	28
Objetivos.....	28
- General	28
- Específicos.....	28

Material y método	29
- Test de la formalina orofacial.....	29
- Procedimiento de medición.....	31
- Evaluacion de la analgesia.....	31
- Estudio de la interacción nociceptiva.....	32
Resultados.....	33
- Grupo control.....	33
- Determinación de la DE50 para dexketoprofeno.....	34
- Paralelismo de las curvas dosis-respuesta.....	35
- Grupo tratado con L-NAME.....	35
- Grupo tratado con dexketoprofeno y L-NAME 1 mg/Kg	36
- Grupo tratado con dexketoprofeno y L-NAME 3 mg/Kg	37
- Grupo tratado con dexketoprofeno y L-NAME 10 mg/Kg	38
- Curvas dosis-respuesta de dkp en presencia de L-NAME.....	39
Discusión.....	41
Conclusiones.....	43
Sugerencias.....	44
Referencias bibliográficas	45

RESUMEN

Los AINEs son un grupo de fármacos de uso común en odontología para el manejo del dolor, sin embargo, presentan una serie de efectos secundarios que limitan o contraindican su uso. Con el propósito de mejorar la rapidez, acción, potencia y seguridad de los AINEs, se han desarrollado nuevos fármacos como el dexketoprofeno, que es la sal soluble del enantiomero S (+) o dextrógiro de la formulación racémica usual del ketoprofeno. El mecanismo de acción de los AINEs es bien conocido, sin embargo, existen evidencias de que su efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores (adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos, etc.). El presente estudio evaluó la modulación nitridérgica en la antinocicepción producida por dexketoprofeno en el test algesiométrico de la formalina orofacial. El pretratamiento de los animales con el modulador nitridérgico L-NAME al 1 mg/Kg, produjo un efecto sinérgico de la actividad nociceptiva del dexketoprofeno y un efecto antagónico en concentraciones de 3 y 10 mg/Kg. Los resultados obtenidos indicarían la posible participación del sistema nitridérgico en el mecanismo de acción del dexketoprofeno. Al mismo tiempo, podrían ser de utilidad en la investigación de alternativas terapéuticas farmacológicas para el manejo del dolor.

INTRODUCCIÓN

El dolor es quizá uno de los síntomas más comunes que se presenta en una enfermedad, se manifiesta como una sensación desagradable, molesta y muchas veces invalidante. Por esta razón, el dolor debe ser uno de los temas más investigados a nivel mundial y uno de los que más preocupa a la comunidad científica.

La importancia fisiológica de este síntoma es su función de preservación de la integridad del individuo, una alerta que le permite al sujeto protegerse de las agresiones del medio externo e interno, desencadenando reacciones e induciendo comportamientos para evitar o limitar posibles daños. Aunque, en ciertas circunstancias el dolor deja de ser un signo de alerta y se convierte en el síntoma principal de la patología, perdiendo su sentido protector, debiendo ser suprimido para permitir al organismo sobrevivir.

El dolor es uno de los principales síntomas por lo que un paciente acude a la consulta médica y odontológica en particular; siendo uno de los aspectos más frecuentes en el quehacer diario del dentista. Así uno de los principales objetivos que tiene el odontólogo es mitigar este padecimiento, eliminando la patología que lo produce y tratando la sintomatología, con el fin de lograr bienestar del paciente, permitiéndole volver a su vida cotidiana.

Por esto, un adecuado conocimiento de la etiología y fisiopatología del dolor, es fundamental; como también un acabado manejo de las distintas opciones de tratamiento disponibles actualmente en materia analgésica.

Hoy en día se conocen los mecanismos neurofisiológicos que provocan la nocicepción, gracias a ello existe una gran diversidad de fármacos capaces de producir un poderoso y selectivo efecto analgésico, tales como opioides, anestésicos locales y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), estos últimos son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor, tanto agudo como crónico, preoperatorio o postoperatorio médico y dental. Siendo fármacos de elección en el tratamiento del dolor orofacial.

Los AINEs comprenden un amplio grupo de moléculas con diferentes estructuras químicas, pero que poseen acciones comunes, destacando sus principales propiedades: antiinflamatoria, analgésica y antipirética; además del efecto antiagregante plaquetario. Sin embargo, independiente de su eficacia terapéutica comprobada, presentan una serie de efectos secundarios que limitan y hasta contraindican su uso.

Algunos AINEs son fármacos racémicos, es decir, se forman por dos enantiómeros, uno S(+) y otro R(-), los que poseen distintas funciones biológicas. Se ha demostrado que el enantiomero S(+) es el que posee actividad terapéutica, en cambio el R(-) contribuye a los efectos adversos. Así, para mejorar el efecto de estos fármacos se tiende a la sustitución de los fármacos racémicos por sus formas enantioméricamente puras, con el fin de alcanzar un eficaz y seguro efecto terapéutico con una dosis menor y mínimos efectos secundarios (1,2,3).

El dexketoprofeno (DKP), es el isómero S(+) del AINE racémico ketoprofeno; extensamente conocido y usado. Este enantiómero, pertenece al grupo de los propiónicos y presenta comprobadas ventajas respecto a su precursor no purificado, como el uso de la mitad de la dosis, disminución de la carga metabólica y de los efectos secundarios causados directa o indirectamente por el enantiómero no útil, el isómero R(-) (1,2,3).

El efecto analgésico de los AINEs tiene su mecanismo principalmente en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) responsables de la producción de prostaglandinas, sustancias directamente relacionadas con la patogénesis de la inflamación y el dolor. Pero existen evidencias de que este efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan también con otros receptores, como por ejemplo agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos, etc. Con esto se ha demostrado que con el uso de antagonistas selectivos y no selectivos de diversos neurotransmisores, se pueden modificar los efectos analgésicos de los AINEs, aumentándolos o disminuyéndolos.

La modulación del sistema nitridérgico a través de la inhibición no selectiva de las enzimas oxido nítrico sintetetas (NOs), encargadas de la síntesis de oxido nítrico (NO), permite identificar el rol de NO tanto en procesos fisiológicos como patológicos. Con esto se hace aprovechar mejor las propiedades del NO en nuestro organismo.

El presente estudio tiene como propósito evaluar la modulación nitridérgica sobre el efecto analgésico del dexketoprofeno, usando animales pretratados con NG-Nitro-L-arginina (L-NAME) un inhibidor de las enzimas oxido nítrico sintetasa (NOs), mediante el método algesiométrico de la formalina orofacial (4).

MARCO TEÓRICO

Definición del dolor

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada al daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño”. La importancia del dolor radica en su función como sistema de defensa, una señal de protección al organismo y de esta forma aumentar la supervivencia del individuo, no obstante, en algunos casos este se transforma en una fuente de sufrimiento inútil, por ende, es crucial un conocimiento acabado de este para su control y de esta manera brindar alivio a los pacientes.

La nocicepción es un mecanismo a través del cual, estímulos nocivos son transmitidos al sistema nervioso central (SNC), el cual participa en la capacidad de analizar la naturaleza, localización, intensidad y duración de la estimulación nociceptiva. Hoy en día, bajo la perspectiva biopsicosocial, entendemos el dolor como la integración de tres componentes:

- El componente sensitivo, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor.
- El componente cognitivo, que se relaciona con el aprendizaje cultural, entorno social y experiencias previas respecto al dolor, también con las conductas que se asocian a éste, involucrando las de evitación, fobias, agresión, etc.
- El componente emotivo- afectivo, hace referencia a las emociones frente a un impulso doloroso y la manera en que éstas puedan influir en la interpretación del mismo (5).

Clasificación del dolor

Existen múltiples clasificaciones del dolor, pero tal vez las más utilizadas sean aquellas basadas en su evolución (dolor agudo o crónico), y en la naturaleza de su origen (dolor somático, visceral, neuropático y psicogénico), también existen clasificaciones según sus características somatosensoriales (epicrítico y protopático), sus características temporales (continuo y recurrente) y por su fisiología (fisiológico, inflamatorio y neuropático).

Dolor agudo

Es aquel dolor causado por estímulos nocivos desencadenados por heridas o enfermedades de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras. Si bien los factores psicológicos tienen una importante influencia en la manera en que se experimenta el dolor agudo, con raras excepciones éste no obedece a causas psicopatológicas o ambientales, contrastando con el dolor crónico, en donde esto juega un papel principal (5).

Dolor crónico

Es aquel dolor que persiste por más de un mes después del curso habitual de una enfermedad aguda o del tiempo razonable para que sane una herida, o aquel asociado a un proceso patológico crónico que causa dolor continuo o recurrente. Puede establecerse por la persistencia del estímulo de la enfermedad o de ciertas condiciones fisiopatológicas (5).

El dolor según su origen puede ser primariamente somático, neuropático o psicogénico.

Dolor somático

Es aquél que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nerviosos central; ahora bien se usa este término para referirse al dolor originado por los receptores que se encuentran en la piel, músculos y articulaciones, donde el dolor es bien localizado y específico, y se habla de dolor visceral el que se produce en las vísceras, donde el dolor es menos localizado y puede ser referido a una zona cutánea que tiene la misma inervación (5).

Dolor neuropático

Es aquel que resulta de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales, pudiendo desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Se caracteriza porque el síntoma se presenta como una sensación basal o quemante (disestesia), con hiperalgesia o alodinia (percepción de cualquier estímulo como doloroso) (5).

Dolor psicogénico

Es aquel que ocurre cuando el individuo describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo

existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico (5).

Dolor visceral

Es producto de la estimulación de receptores de dolor que inervan estructuras viscerales tales como intestinos, órganos internos, etc. Generalmente es referido por el paciente como un dolor inespecífico de localización difusa y mal definido (5).

Neurofisiología del dolor

Las estructuras nerviosas que participan en la percepción dolorosa son muy variadas. Existen distintos niveles de integración donde se procesa de forma organizada y se somete al control de los sistemas individuales, toda la información del dolor. Entre la activación de un sitio dañado y la percepción del daño se producen una serie de eventos fisiológicos, que en conjunto denominamos nocicepción, constituyéndose en cuatro procesos neurofisiológicos:

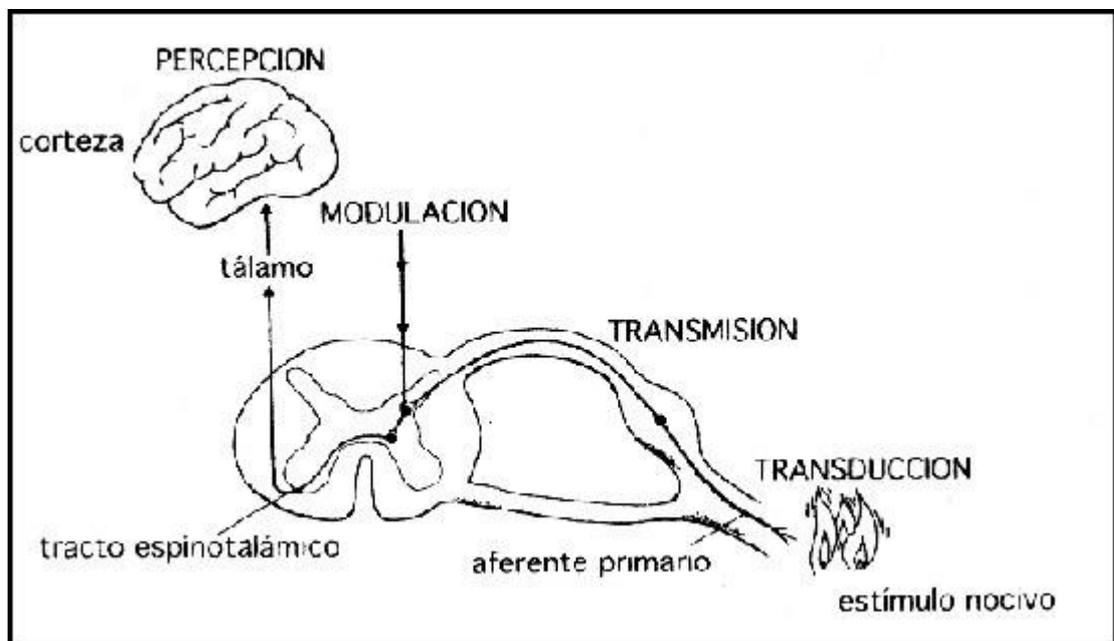


Figura 1. Representación esquemática de los procesos nociceptivos (39)

- Transducción: proceso en el cual los estímulos nocivos son convertidos en un potencial de acción a nivel del receptores nociceptivos

- Transmisión: proceso en el que el potencial se propaga hacia el centro y asciende a través de las vías del sistema nervioso periférico (SNP) y sistema nervioso central (SNC).
- Modulación: proceso en el que se modifica cuantitativa o cualitativamente la información, en el SNC como en el SNP.
- Percepción: Es el resultado en el que se integran los procesos anteriores produciendo la experiencia emocional, subjetiva y consciente del dolor; y permite determinar localización, magnitud y naturaleza del estímulo (24).

Para percibir el dolor es necesario:

- Una estructura periférica que actúe como receptor (nociceptor);
- Una sinapsis en la médula espinal;
- Vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores;
- Vías descendentes desde los centros superiores: corteza, tálamo y núcleos reticulares a la médula;
- Además de un centro de integración que involucra a las áreas superiores del sistema nervioso central (5,6).

En condiciones psicológicas normales, las señales nociceptivas son producidas por un intenso estímulo de las fibras terminales sensoriales aferentes A δ y C, por noxas químicas, físicas o de presión (7). La fisiopatología del dolor involucra interacciones muy complejas de diferentes estructuras periféricas y centrales. La nocicepción es un mecanismo a través del cual, estímulos nocivos son transmitidos al sistema nervioso central (SNC) (8). El sistema nociceptivo es dual, y la sensación del dolor que se experimenta llega al SNC por medio de dos vías: de un sistema discriminativo sensorial, que participa en la capacidad de analizar la naturaleza, localización, intensidad y duración de la noxa; y de un componente cognitivo-afectivo, que contribuye a la evaluación cualitativa del dolor (5).

Cuando un estímulo agresor (traumático, físico, químico, infeccioso o inmunitario) daña las membranas celulares, se inicia la síntesis de los llamados eicosanoides, término que involucra principalmente a sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos que se sintetizan en la zona lesionada, a partir del ácido araquidónico (5). Al hidrolizarse por la

fosfolipasa A2, genera diferentes lipo-oxigenasas y leucotrienos; esta enzima se activa por mecanismos neuronales, tóxicos, mecánicos, etc. Por otra parte, el ácido araquidónico libre, por acción de las ciclooxigenasas (COXs), forma prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxano (5).

Las PGs al hidrolizar el ATP, producen cambios en el potencial de membrana, disminuyendo el umbral de excitación de los nociceptores y sensibilizando las terminaciones nerviosas aferentes, a estímulos químicos o mecánicos. Por otro lado, hay una acción directa de la prostaglandina E y de la bradicinina sobre los nociceptores y además hay alteración de la microcirculación de leucocitos, al estimular la circulación sanguínea en la región inflamada.

Estructuras periféricas

La transmisión del impulso doloroso se inicia en receptores especiales denominados nociceptores, que corresponden a terminaciones nerviosas libres de neuronas periféricas relacionadas con la transducción del impulso nervioso, se encuentran en la piel y el tejido celular subcutáneo, músculos, articulaciones y vísceras. Estos, se diferencian de otros receptores en que su capacidad de adaptabilidad es muy mala.

Las estructuras encargadas de conducir los impulsos nociceptivos son las fibras A δ y C, que además, pueden transmitir sensaciones térmicas, de tacto leve y presión.

- Nociceptores mecánicos de umbral alto o nociceptores mecano térmicos: formados por fibras A δ , activándose directamente por estímulos intensos, sin mediación de intermediarios químicos y están relacionados con el dolor agudo, breve, bien localizado, que dura sólo lo que dura el estímulo.
- Nociceptores polimodales o mixtos: formados por fibras C, responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Están mediados por la liberación de histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandina, sustancia P, etc. y están relacionados con el dolor crónico, sordo, quemante y mal localizado. Evocan el componente afectivo de la experiencia dolorosa. El principal neurotransmisor es el glutamato, pero también libera sustancia P (5,6,9,13).

La pulpa dentaria solo posee terminaciones nerviosas libres y presenta por ello, gran sensibilidad no solo al dolor, sino que al tacto leve y a los cambios térmicos. Las fibras A δ y C transmiten a distintas velocidades por lo

que esta diferencia explica la doble percepción de un estímulo doloroso, uno inicial de tipo breve, bien localizado, punzante, transmitido por fibras A δ y otro profundo, difuso, tipo quemadura transmitido por fibras C (5).

El daño producido en los tejidos por una noxa, a menudo resulta en inflamación, hecho que provoca la liberación de mediadores proinflamatorios desde los tejidos circundantes (prostaglandinas, bradiquininas, histamina, etc.), capaces de activar las terminaciones nerviosas libres y de generar dolor (14).

Además, sustancias sintetizadas y luego liberadas por las mismas fibras aferentes pueden influenciar la excitabilidad de sus propias terminaciones. Este fenómeno es conocido como sensibilización periférica y es un mecanismo que advierte acerca de daño tisular existente y que ayuda a proteger los tejidos dañados de nuevas injurias (14).

Los somas de estas terminaciones nerviosas están en el ganglio del asta dorsal medular, posteriormente estas pueden dar origen a una de estas tres vías ascendentes del dolor, que corresponden a haz neoespinotalámico, haz paleoespinotalámico y haz espinoreticulotalámico. (Fig. 2)

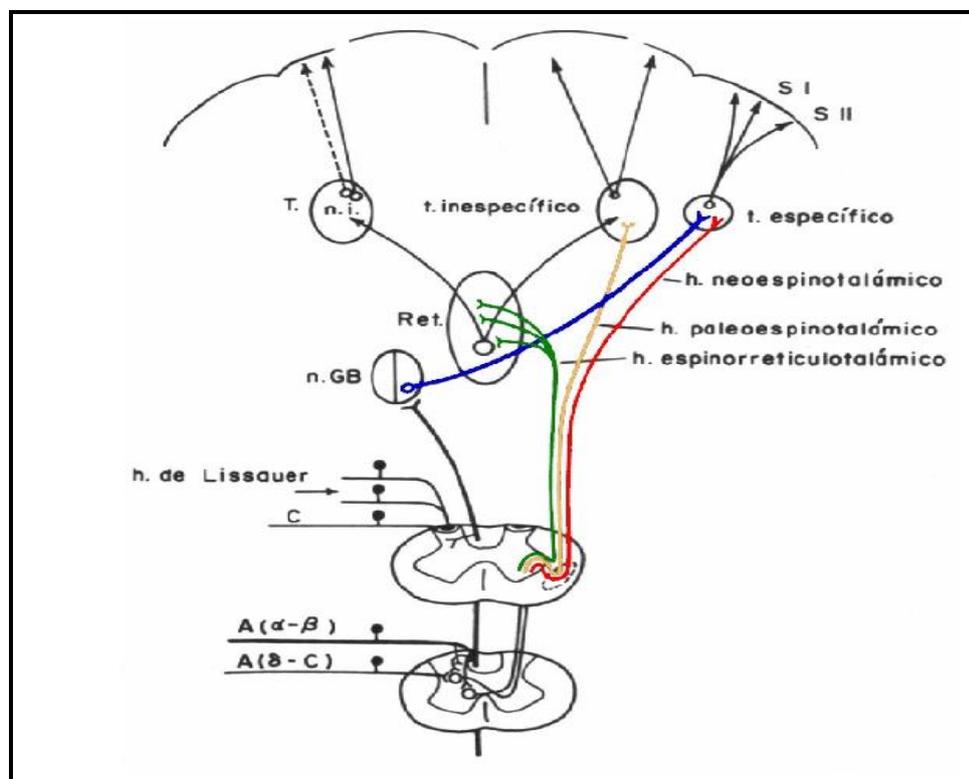


Figura 2. Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes (5)

Estructuras centrales y vías del dolor

La vía general del dolor es la termalgésica, que es la vía que conduce el dolor y la temperatura. Una vez que las fibras nociceptivas entran a la médula espinal, hacen sinapsis con una segunda neurona en el asta dorsal. Esta sinapsis se realiza en áreas específicas de las astas dorsales que se clasifican según su histología en láminas que van desde I a V. Se denominan láminas de Rexed.

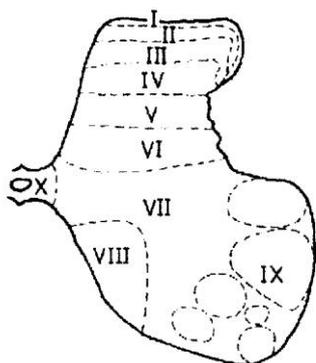


Figura 3. Representación esquemática de las láminas de Rexed (5)

Tradicionalmente, el asta dorsal medular era considerada como una simple estación de relevo, sin embargo, hoy resulta ser una compleja estructura que contiene una gran variedad de neuronas y dispositivos sinápticos que no solo permiten la recepción y transmisión de aferencias sensitivas, sino que también un alto grado de procesamiento sensitivo que incluye la abstracción local, integración, selección y una apropiada dispersión de impulsos sensitivos. Esta compleja forma de procesamiento local se realiza a través del fenómeno de convergencia, sumación, excitación e inhibición entre otros, provenientes de la periferia, interneuronas locales, cerebro y tronco cerebral. Es esta compleja interacción la que determina la transmisión y modulación de la información nociceptiva (5).

Las fibras de tipo A δ terminan en las láminas I y V y las de tipo C lo hacen en las láminas I y II. La lámina II y parte de la lámina III corresponden a la sustancia gelatinosa (5).

Una vez realizada la sinapsis con la segunda neurona de la raíz dorsal medular, la fibra originada se cruza en la comisura blanca anterior, inmediatamente por delante del epéndimo, para formar las vías espinotalámicas que ascienden hacia las estructuras encefálicas (15).

Son tres las vías ascendentes en el hombre: (Fig. 2)

- el haz neoespinotalámico,
- el haz paleoespinotalámico y
- el haz retículo espinotalámico.

Todas hacen sinapsis en el tálamo.

El haz **neoespinotalámico** es el más nuevo en la evolución. Sus fibras sinaptan en los núcleos específicos del tálamo. Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o parietal, a una zona restringida encargada de darle la ubicación topográfica al dolor. Este sistema no responde a morfina (5,6,9).

El haz **paleoespinotalámico** es más antiguo, polisináptico, de conducción más lenta, percibe dolor de naturaleza más difusa. Se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a se dirige a la corteza frontal, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. Responde bien a morfina (5,6,9).

El haz **espinoreticulotalámico** está conformado por fibras que hacen sinapsis con la información reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal, de allí hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, y desde allí al circuito límbico que es quien comanda las emociones, de manera que es un sistema que contribuye al procesamiento afectivo de la nocicepción (5,6,9).

Vías descendentes

Las vías descendentes que modifican la actividad de todos los sistemas ascendentes son las fibras corticoespinales, originadas en el lóbulo parietal, las cuales terminan en el asta dorsal, y el tracto rafeespinal, que se origina en neuronas de los núcleos del rafe de la formación reticular de la médula. La mayor parte proviene del núcleo magno del rafe y del núcleo paragigantonuclear. Los axones amielínicos de este tracto bajan por el cordón posterolateral de la médula espinal y se postula que su neurotransmisor es la serotonina. Causa analgesia profunda por medio de la liberación de péptidos opioides (8).

Se sugiere que las terminaciones de dolor de las fibras tipo C secretan dos neurotransmisores: el glutamato y la sustancia P. El glutamato es un aminoácido de peso molecular bajo (PM: 147.1) que se sintetiza localmente en

la terminación nerviosa. Es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, con una presencia estimada en más del 70% de las sinapsis. La sustancia P es un neuropéptido de alto peso molecular (PM: 1516) que se sintetiza e incorpora a las vesículas presinápticas en el soma de las neuronas para luego transportarse activamente a la terminal nerviosa desde donde se libera por exocitosis calcio dependiente desde vesículas presinápticas ancladas a la zona activa liberándose con mayor lentitud y su concentración se eleva en un plazo de segundos o incluso minutos. Se ha propuesto que la doble sensación de dolor que se percibe después de un estímulo doloroso podría obedecer a que el glutamato produce una sensación de dolor agudo, mientras que la sustancia P transmite una sensación más lenta (8).

Neurofisiología del dolor orofacial

Estructuras periféricas

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

Mientras algunas de las fibras aferentes primarias ($A\alpha$ o $A\beta$) terminan en estos tejidos en receptores especializados, que responden a estímulos mecánicos leves como el tacto (receptores mecánicos de bajo umbral) o a estímulos propioceptivos como la contracción muscular (propioceptores), otras fibras ($A\delta$ y C) terminan en los tejidos orofaciales como terminaciones nerviosas libres que actúan como nociceptores y transmiten el impulso doloroso de manera similar a como lo hacen en otras partes del cuerpo (14).

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

Entre estas sustancias están la sustancia P, CGRP, somatostatina y factores de crecimiento. Además, en las fibras aferentes se pueden expresar receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos entre otros (14).

Estructuras centrales

Los somas neuronales de la mayoría de las fibras aferentes primarias que inervan los tejidos extraorales e intraorales se encuentran en el ganglio de Gasser. Cada una de estas neuronas proyecta un axón desde el ganglio a los

tejidos periféricos, y otro axón que se proyecta centralmente de manera ipsilateral en el tronco encefálico, penetra en la protuberancia y conecta con los núcleos sensitivos del nervio trigémino, ubicados en el tronco encefálico; formando un complejo nuclear trigeminal de sustancia gris. Este complejo se divide en tres núcleos, representando los centros segmentarios somatosensitivos del V par craneal donde realiza sinapsis con neuronas de segundo orden en los núcleos sensitivos.

Los componentes de este complejo, en sentido rostrocaudal, incluyen al núcleo mesencefálico, núcleo sensitivo trigeminal (NST) y al núcleo espinal de trigémino, este ultimo subdividido en tres subnúcleos: oral, interpolar y caudal (14,16).

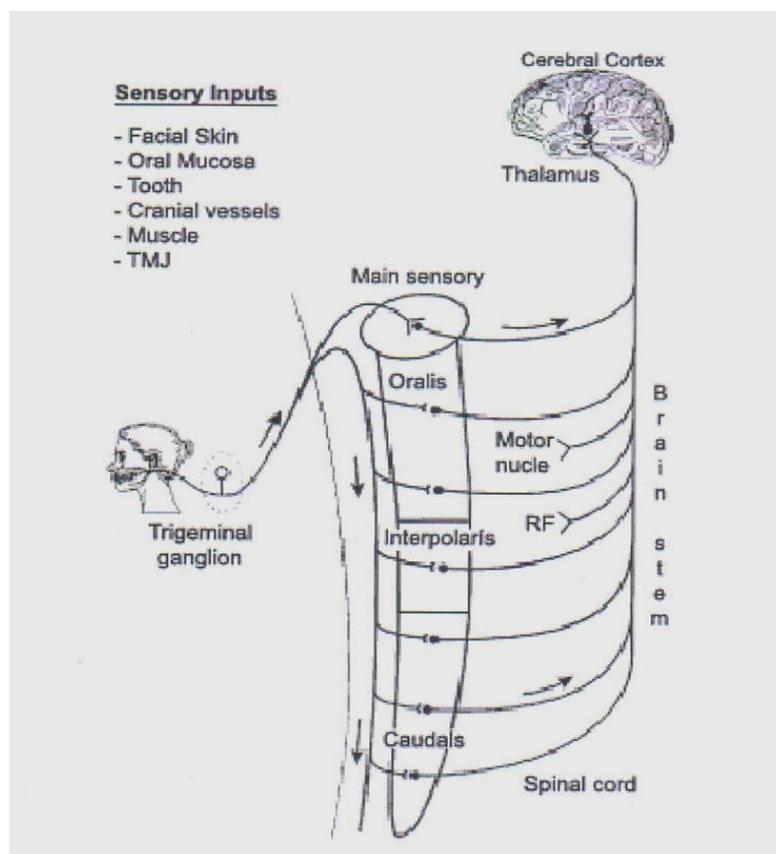


Figura 4. Vía somatosensorial de la cara y la boca. Las aferencias trigeminales principales se proyectan desde el ganglio de Gasser a través de una neurona de segundo orden en el complejo de núcleos sensitivos del trigémino en el tronco encefálico. Desde ahí se pueden proyectar al tálamo o a la formación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

La gran mayoría de las fibras aferentes (A δ y C), portadoras de información nociceptiva proveniente de los diversos tejidos orofaciales terminan en el núcleo espinal del trigémino. La estructura laminar y los tipos celulares del

subnúcleo caudal se asemejan a la de las astas dorsales en la medula espinal, distinguiéndose claramente de los otros núcleos trigeminales, cuya estructura es mas homogénea. Las fibras aferentes primarias terminan principalmente en las láminas I, II, V y VI (14).

Los axones de la segunda neurona, ubicada en el núcleo espinal, se cruzan y ascienden enviando colaterales a la formación reticular, terminando en los núcleos del tálamo ventral postero medial (VPM), e intralaminares.

Las regiones talámicas reciben y transmiten información somatosensorial desde el tronco encefálico, hasta las áreas sensitivas de la corteza cerebral, lo que indica el rol de este núcleo (VPM), en la localización y discriminación del estímulo doloroso.

Desde aquí la información viaja a la región facial del área sensitiva primaria de la corteza, y a otras estructuras corticales y subcorticales; cumpliendo un rol importante en la localización y graduación de la intensidad de estímulos dolorosos provenientes de la cara o la pulpa dentaria. Estas neuronas también se encuentran asociadas a regiones como la corteza insular, y a la circunvolución cingular, parte del sistema límbico, relacionada con el procesamiento afectivo y emocional del dolor (13).

Sensibilización periférica frente al estímulo doloroso

La sensibilización del receptor periférico doloroso es consecuencia de la lesión tisular y de la inflamación. Tiene dos componentes, uno de origen neurogénico y otro inflamatorio o no neurogénico.

En el componente inflamatorio se puede distinguir una fase de lesión inicial, una fase de dilatación y aumento en la permeabilidad capilar, una fase celular caracterizada por la migración de polimorfonucleares y una fase reparativa. Si la injuria estimula las fibras A δ y C se produce el reflejo axónico con liberación de varios neuromedadores, que junto a un pH bajo, las catecolaminas y diversas interleucinas son las causantes del dolor. Entre los mediadores de la inflamación se encuentran los derivados del ácido araquidónico, las histamina, la bradiquinina, la serotonina, etc. (10).

Tanto los productos de las COXs (prostaglandinas) como los derivados de la lipooxigenasa (leucotrienos) son capaces de sensibilizar el nociceptor, pero aisladamente no son capaces de desencadenarlos (10).

El componente neurogénico es dependiente de los aferentes somatosensoriales (fibras nerviosas aferentes que conducen la sensación

dolorosa) y los eferentes postganglionares simpáticos (fibras simpáticas del sistema nervioso autónomo). Los aferentes somatosensoriales liberan principalmente, sustancia P y CGRP, que influyen en las células inflamatorias, musculares y endoteliales. El componente simpático actúa a su vez liberando mediadores de la inflamación y provocando cambios en la microcirculación.

La consecuencia de todo esto es doble: por un lado, se sensibiliza el receptor periférico, que se dispara ante estímulos menos intensos, y por otro, fibras que normalmente son silentes, es decir que no conducen sensaciones dolorosa, comienzan a transmitir información dolorosa a la médula (10).

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es un gas simple que se ha visto implicado en la producción de varios procesos fisiológicos a nivel de todo el organismo. Juega un papel esencial en la regulación de diversas funciones entre las que cuentan: participación en el sistema cardiovascular, nervioso, muscular e inmune. Este hecho ha abierto grandes expectativas para el tratamiento de diversas enfermedades cuya etiología está relacionada con la biodisponibilidad del NO (10).

El NO se sintetiza partir de la conversión de L-arginina más una molécula de oxígeno en óxido nítrico más L-citrulina. También se requiere de la presencia de calmodulina y de 4 cofactores que son: flavín mononucleótido (FMN), flavín adenina di nucleótido (FAD), tetrahydrobiopterina y NADPH. En presencia de la calmodulina los electrones donados por el NADPH son transportados por el FAD y por el FMN hacia el grupo hemo. La L-arginina se convierte en N-hidroxialanina y luego en NO y L-citrulina (17).

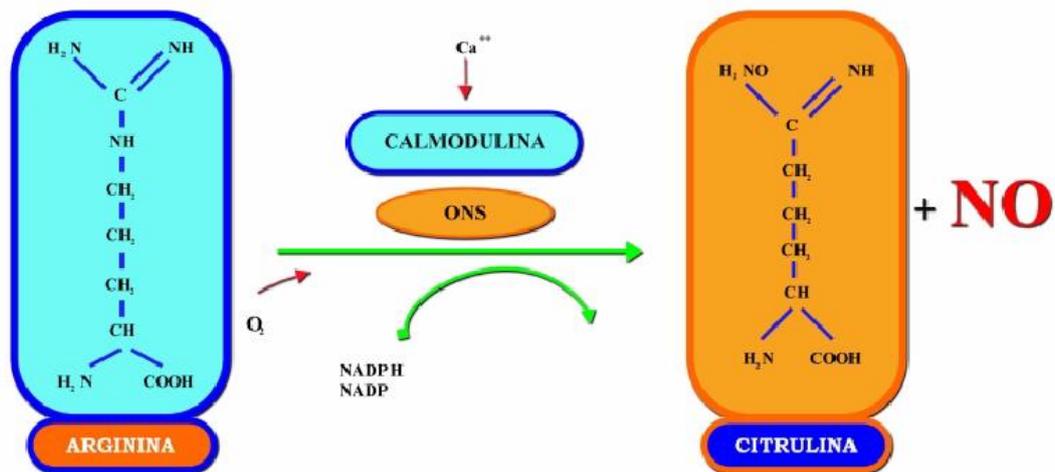


Figura 5. Biosíntesis de óxido nítrico (10)

La enzima que cataliza esta reacción es la óxido nítrico sintasa (NOS). Se ha descrito 3 isoenzimas de la NOS, las cuales proceden de genes distintos pero cumplen la misma función, y presentan diferente localización y regulación: (24)

- NOS neuronal o tipo I (nNOS): localizada en neuronas del SNC y periférico, productora de un NO que es neurotransmisor;
- NOS inducible, calcio independiente o tipo II (iNOS): se expresa en macrófagos y otras células inmunológicas cuando éstas entran en contacto con endotoxinas o determinadas citoquinas que sintetizan gran cantidad de NO con efecto citotóxico;
- NOS endotelial o tipo III (eNOS): presente en las células endoteliales, plaquetas y células mesangiales renales. Está implicada en la regulación de la hemostasia vascular.

La nNOS y eNOS se encuentran normalmente en los tejidos, son calcio/calmodulina dependientes, se hallan en el citosol, y solo producen cantidades pequeñas de NO al ser activadas por una elevación del calcio intracelular, incluyendo los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina (5). La iNOS es también denominada inducible o tipo macrófago, normalmente no se encuentra expresada, es inducida por estímulos inmunológicos-inflamatorios como citoquinas proinflamatorias y endotoxinas, que producen NO en concentraciones mayores, que son citotóxicas y citostáticas para las células blanco. Se produce en macrófagos, polimorfomononucleares neutrófilos, músculo liso y endotelio vascular. A diferencia de otras señales neuroactivas no

se acumula en un compartimiento presináptico, y su liberación depende sólo de su biodisponibilidad.

Como un gas, NO difunde con facilidad a las membranas celulares activando la guanidilciclase, catalizando la transformación de guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (GMPc), provocando un aumento intracelular de GMPc, el cual es el mediador de sus efectos fisiológicos, incluyendo dolor y analgesia. La biodisponibilidad de GMPc está modulada por una fosfodiesterasa cuyas isoformas son tejido dependiente, por lo que constituyen blancos farmacológicos para amplificar el efecto de NO, por ejemplo el Sildenafil adquiere especificidad por inhibir una fosfodiesterasa V que se expresa particularmente en tejido eréctil y pulmonar (17).

El NO tiene una vida media de 4 a 5 segundos en condiciones fisiológicas, siendo inactivado fácilmente por oxidación, dando lugar a la formación de nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃).

La NOS puede ser inhibida por derivados estructurales del aminoácido arginina, tales como N-mono-metil-L-arginina (L-NMMA) y la N-nitro-L-arginina metilester (L-NAME, inhibidor no selectivo de NOS). Usando fármacos activadores e inhibidores de la cascada L-arginina/NO/GMPc, se ha reportado que el NO juega un rol nociceptivo y antinociceptivo en los tejidos periféricos en donde se encuentra esta vía. Inhibidores de la NOS han demostrado ejercer un efecto antinociceptivo y nociceptivo en modelos animales. Así, se ha demostrado la participación de la vía L-arginina-NO en la modulación del dolor. En ellos se ha establecido que la liberación de acetilcolina, sustancia que estimula la liberación de NO constitutivo, antagoniza la hiperalgesia inducida en ratas por prostaglandina E₂ (PGE₂) y carragenina, así como las contorciones inducidas en ratones por el ácido acético (18). Además, los donadores exógenos de NO como nitroprusiato sódico, nitroglicerina y SIN-1, antagonizan la hiperalgesia inducida por un estímulo inflamatorio como la carragenina o la PGE₂, lo que sugiere que el efecto antinociceptivo del NO en estas condiciones experimentales es mediado a través de la estimulación de GMPc (19). Por el contrario, estudios sobre el rol del NO en la nocicepción periférica sugieren que el NO tiene más bien un rol pronociceptivo en los estados de dolor inducidos por estímulos como carragenina, capsaisina, glutamato, formalina o estímulos mecánicos. Estos estudios han demostrado que las concentraciones de las NO aumentan notablemente en diferentes modelos animales de dolor (20). Estos

resultados contradictorios podrían depender del animal usado en el estudio y el estímulo doloroso utilizado. Aun así, la creciente evidencia indica un importante rol del NO en el desarrollo y mantención de los mecanismos que provocan la hiperalgesia, provocada por estímulos mecánicos, químicos o térmicos (17).

El NO juega un rol en la percepción del dolor en muchos niveles de la vía nociceptiva. Periféricamente; las neuronas primarias aferentes y los ganglios del asta dorsal contienen NOS. A nivel central, en el cerebro y el tálamo, varias estructuras sensoriales también contienen esta enzima. Pareciera ser que los reflejos nociceptivos involucran un receptor de glutamato, el NMDA (N-metil-D aspartato), el cual media la producción de NO.

Existe una serie de evidencias que indican que la activación aferente nociceptiva da como resultado una mayor excitabilidad de las neuronas espinales, fenómeno conocido como sensibilización central. Estudios farmacológicos sugieren que la sensibilización central es parcialmente mediada por la activación de receptores NMDA lo que se relaciona con la producción de óxido nítrico neural. Esto se produce por la liberación presináptica de glutamato el cual produce un flujo transmembrana de calcio y la activación de la nNOS, con la consecuente producción de NO. Este gas difunde, sale de la célula, atraviesa la membrana, y se introduce en la terminación presináptica estimulando una mayor secreción de glutamato, es decir se produce un feed back positivo a nivel central (17).

Basándose en estas observaciones se propuso que el NO neural puede modular la hiperexcitabilidad de neuronas dorsales y jugar por lo tanto un papel pronociceptivo en estados de dolor (21). En soporte de esta propuesta, se demostró que el tratamiento intratecal con inhibidores de la NOS como el L-NAME en concentraciones que bloquean por completo la producción de NO estimulada por receptores NMDA antagonizan significativamente el dolor en animales, lo que demuestra que la activación de los receptores espinales de NMDA están relacionados con la producción y aumento de GMPc, lo que puede inducir la liberación posterior de neurotransmisores excitatorios, resultando en un proceso de retroalimentación positiva que conduce a hiperexcitabilidad neuronal dorsal. Estos resultados implican que el NO pueda tener un papel mediador de las neuronas excitatorias.

ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs)

Son un numeroso grupo de fármacos con estructuras químicas diferentes, pero que poseen propiedades terapéuticas similares: analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas; y que poseen reacciones adversas en común debido a que tienen un mismo mecanismo de acción. Este mecanismo común de los AINEs se explica por su efecto inhibitor de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que participan en el proceso de la inflamación, dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica, aunque dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que los definen (analgésico, antiinflamatorio y antipirético), su eficacia relativa puede ser diferente en cada uno de ellos. Lo mismo pasa con su toxicidad, que puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica. De ahí que su uso clínico preferente, dependa tanto de su eficacia como de sus efectos adversos.

Mecanismo General de Acción

Estos fármacos producen su efecto por la bioinhibición de las COXs, enzimas responsables de la transformación de ácido araquidónico en prostanoïdes, entre los que se encuentran las prostaglandinas. Para que ocurra la síntesis de prostaglandinas debe existir daño a nivel de la membrana celular, con esto la enzima fosfolipasa A2, es activada por citoquinas inflamatorias produciendo degradación de los fosfolípidos de la membrana, generando ácido araquidónico. Este último al metabolizarse forma por una parte leucotrienos mediante la acción de lipooxigenasa, y por otra prostaglandinas y tromboxanos a través de enzimas ciclooxigenasas (COX) (22,23).

Las COXs convierten mediante oxigenación el ácido araquidónico en prostaglandina G2 (PG2) y prostaglandina H2 (PGH2). Estas prostaglandinas posteriormente son transformadas por enzimas isomerasas, las que convierten PGH2 en diferentes prostaglandinas biológicamente activas: prostaciclina, tromboxano A2 y prostaglandinas D2, E2, F2a, llamados genéricamente prostanoïdes (11,12).

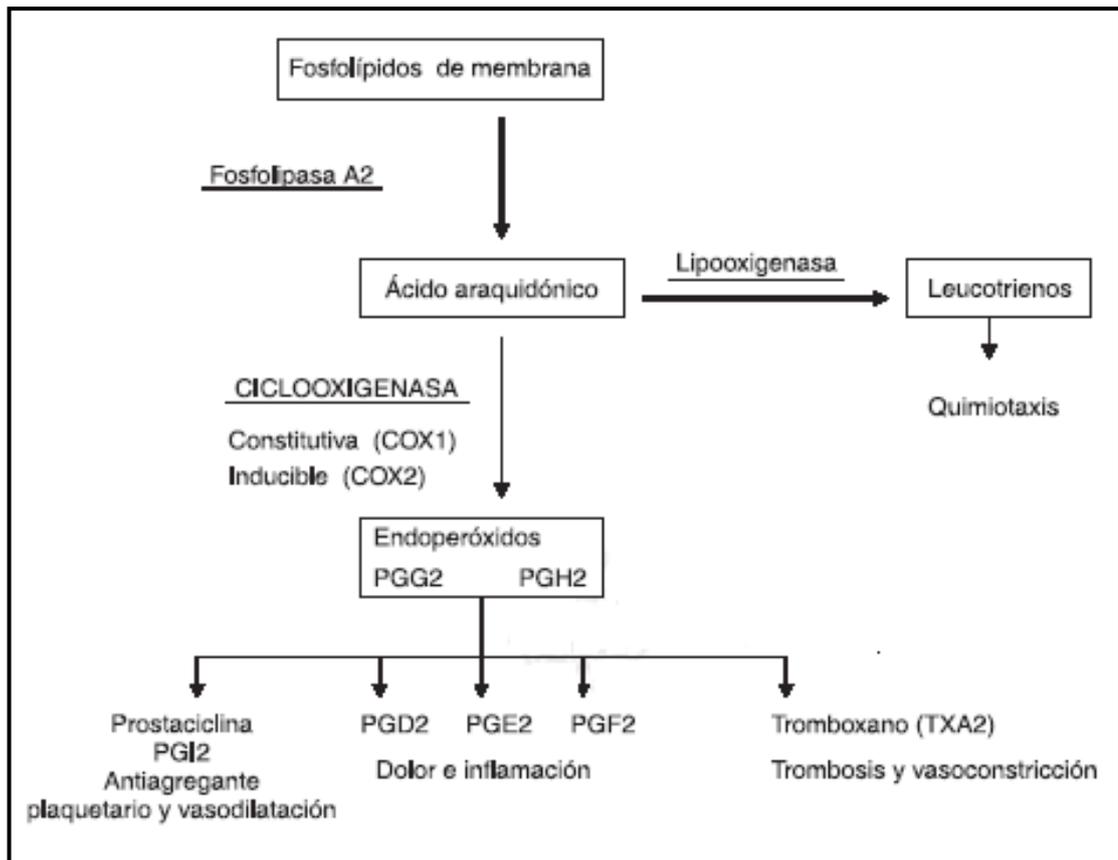


Figura 6. Secuencia de la síntesis de eicosanoides (12)

Los AINEs inhiben las COXs, y actualmente se ha demostrado la existencia de tres isoformas de estas enzimas: COX-1, COX-2 y COX-3.

La COX-1 es de expresión constitutiva, o sea, el producto de un gen que transcribe en forma estable y continua; y además está implicada en los procesos de protección de la mucosa gástrica, activación plaquetaria y funciones renales.

La COX-2 es el producto de un gen con un elevado nivel de regulación, y cataliza la producción local de prostaglandinas en situaciones fisiológicas y patológicas, aunque en condiciones basales su expresión está restringida, se puede detectar niveles elevados en SNC y corteza renal. Además, la expresión de COX-2 es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y crecimiento celular, desempeñando un rol esencial en la inflamación, dolor, fiebre y proliferación celular normal y patológica (24).

La COX-3 es codificada del mismo gen de la COX-1, pero la diferencia radica en que un intrón de su mRNA es retenido. En el hombre, la COX-3 es

abundante en la corteza cerebral y tejido cardiaco. En investigaciones realizadas con animales menores, se comprobó que la COX-3 es inhibida selectivamente por acetaminófono (paracetamol) y dipirona (metamizol), y es potencialmente inhibida por algunos otros AINEs. Se ha sugerido que esta tercera forma de COX aparecería 48 horas después de iniciado el proceso inflamatorio y estaría involucrada en la biosíntesis de mediadores antiinflamatorios endógenos (25,26).

La mayoría de los AINEs actualmente disponibles inhiben, a concentraciones terapéuticas, en forma no-selectiva ambas isoformas de COX, como lo sería el caso del piroxicam. Algunos AINEs, como la nimesulida y meloxicam, exhiben una selectividad preferencial por la COX-2. Se ha sugerido que el parecoxib, rofecoxib y el celecoxib parecen inhibir exclusivamente la COX-2 (24).

Clasificación

Según su estructura química y selectividad a COX, los AINEs pueden ser clasificados en diversos grupos. (Tabla 1)

Clase estructural	COX-1-no selectivos	COX-2-selectivos
Alcalonas	Nabumetona	
Ácido Antralínico	Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico	Esteres y amidas de Meclofenamato
Ácido Arilpropiónico	Ibuprofeno, Flurbiprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno	
Diarilheterociclos (coxibs)		Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, Valdecoxib
Ácido Enólico	Piroxicam, Tenoxicam, Fenilbutazona	Meloxicam
Ácido Heteroarilacético	Diclofenaco, Ketorolaco, Tormentín	Lumiracoxib
Indol y Ácido indenacético	Indometacina, Sulindaco	Etodolaco
Derivados de Paraminofenol	Acetaminofen	
Derivados del Ácido Salicílico	Aspirina, Diflunisal	
Sulfanilidas		Nimesulida

Tabla 1. Clasificación de AINEs, según su selectividad COXs (12)

Acciones farmacológicas

Acción Analgésica

Esta acción es de intensidad leve a moderada, con un techo analgésico claramente inferior al de los opioides, pero con la ventaja de no producir una depresión respiratoria o de producir euforia. Los AINEs están indicados especialmente para dolores caracterizados por una participación destacada de prostaglandinas. La acción analgésica de los AINEs tiene lugar tanto en tejidos periféricos, con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y a nivel central en el SNC, inhibiendo preferentemente la COX-2 (24).

Acción Antipirética

La fiebre es una respuesta compleja y coordinada, que se desencadena ante la existencia de una lesión, inflamación, infección, etc., y tiene una doble finalidad: alertar sobre una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su signo cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4 °C (30). Esta acción antitérmica de los AINEs se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentraciones centrales de PGE2 (prostaglandina E2), mediante la inhibición directa de la actividad de la COX-2 (24).

Acción Antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos (p. ej., infecciones, lesiones, procesos isquémicos), aunque en ocasiones, su exageración y persistencia no parezca que sirve a tal propósito. La capacidad de los AINEs para reducir la inflamación es variable, en general son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas. Al inhibir la síntesis de PGs y tromboxanos, los AINEs reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, interfiriendo así en uno de los mecanismos de la inflamación. Esta acción antiinflamatoria de los AINEs se explica, principalmente, mediante la inhibición directa de la actividad de la COX-2 (24).

Acción Antiagregante Plaquetaria

Es una función que no comparten todos los AINEs. Es producida fundamentalmente por la aspirina (ácido acetilsalicílico) a dosis bajas y otros AINEs como la indometacina e ibuprofeno, que inhiben la COX plaquetaria (la

aspirina lo hace de manera irreversible). Por otra parte la aspirina en bajas dosis tiene un efecto positivo en la profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares (27).

Acción Uricosúrica

Es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Es un proceso apreciable sólo con algunos AINEs y a dosis elevadas (24).

Reacciones Adversas

Los AINEs, como ya lo mencionamos, poseen acciones farmacológicas similares pero también comparten sus efectos adversos en la mayoría de los casos. Los podemos clasificar en las siguientes:

Gastrointestinales

Son frecuentes los efectos menores (15-25%) como pirosis, gastritis, diarrea o estreñimiento. El mecanismo involucrado es el de la inhibición en la síntesis de PGE1 y PGE2, las cuales son responsables de inhibir la secreción gástrica y promover la secreción de mucus citoprotector en el aparato digestivo (28).

Renales

Los AINEs, debido al bloqueo de la síntesis de PGs, pueden disminuir el flujo renal y la filtración glomerular, junto con producir retención de Na⁺, agua y K⁺. La complicación más importante es la insuficiencia renal aguda (28).

Hematológicos

Aunque su frecuencia es, en conjunto, baja, el amplio uso de los AINEs y la gravedad de alguna de ellas (p. ej., anemia aplásica) obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están en relación con las propiedades ya descritas, como un efecto en exceso de la actividad antiagregante plaquetaria (24).

Hipersensibilidad

Con una frecuencia de alrededor de 1 a 2% de los pacientes bajo tratamiento con AINEs; se caracteriza como rinitis alérgica, asma bronquial, trastornos dérmicos, etc.

Pueden ser de carácter alérgico, mediados por anticuerpos, o pseudo alérgico, que son más frecuentes y relacionados con la inhibición de la síntesis de PGs y un desvío hacia la síntesis de los leucotrienos y en conexión con una sensibilidad individual especial (24).

Cardiovasculares

Esto principalmente se observa con los inhibidores específicos de COX-2, que teóricamente alteran la producción de prostaglandinas sintetizadas por medio de la COX-2 sin tener efectos en la producción de tromboxano que se sintetiza, de preferencia, gracias a la acción de la COX-1 (24).

DEXKETOPROFENO

El dexketoprofeno (DKP) es un AINE perteneciente a la familia de los derivados del ácido propiónico, y corresponde a la sal soluble del enantiomero S(+) o dextrógiro de la formulación racémica usual del ketoprofeno. Los enantiomeros son isómeros ópticos, es decir, sustancias que tienen la misma fórmula molecular pero cuyos átomos se disponen de manera diferente en el espacio, haciendo que su forma geométrica no presente elementos de simetría. Un ejemplo de esto son las manos. La mano derecha y la izquierda son iguales, pero no se pueden superponer y una de ellas reflejada en un espejo nos da la imagen de la otra. Esta analogía en la relación entre la mano derecha e izquierda ha llevado a que los isómeros ópticos posean una propiedad que se ha denominado quiralidad, concepto que deriva de la palabra griega "chairo", que significa mano (30).

La estereoisometría óptica se manifiesta por la rotación óptica que ciertas moléculas le imparten al plano de la luz polarizada. Las sustancias que desvían el plano de la luz polarizada hacia la derecha se denominan dextrógiras y las que lo hacen hacia la izquierda se denominan levógiras. Los enantiomeros son idénticos en sus propiedades físicas y químicas y solo difieren en su actividad óptica, desviando el plano de la luz polarizada en dirección opuesta pero en igual número de grados. Para diferenciar ambos isómeros se designa (d) o (+) al isómero dextrógiro, y (l) o (-) al isómero levógiro (Fig. 7) (30).

Actualmente para denominar a los isómeros se utiliza la descripción de estos según la posición relativa de los radicales sustituyentes del carbono asimétrico, de esta manera, si el orden de los radicales de mayor a menor sigue las agujas del reloj, se le asigna la letra R (del latín "rectus" o derecha) y el isómero con sus radicales en forma antihoraria se denomina S (del latín "sinistra" o izquierda) (30). Una mezcla de cantidades iguales de dos

enantiomeros no presenta actividad óptica, por compensación de las actividades dextro y levorrotatorias de ellos. A esta mezcla se le denomina mezcla racémica. En el caso del ketoprofeno, el efecto terapéutico es debido al enantiomero S(+), mientras que el enantiomero R(-) carece de actividad (1). A nivel del tracto gastrointestinal y el hígado, el dexketoprofeno puede sufrir un proceso de inversión metabólica unidireccional, estereoselectiva, desde R(-) a S(+). Este proceso de bioinversión en el humano es menor al 15% y por lo tanto, el aporte del enantiomero R(-) como prodroga en la mezcla racémica sería mínimo (1).

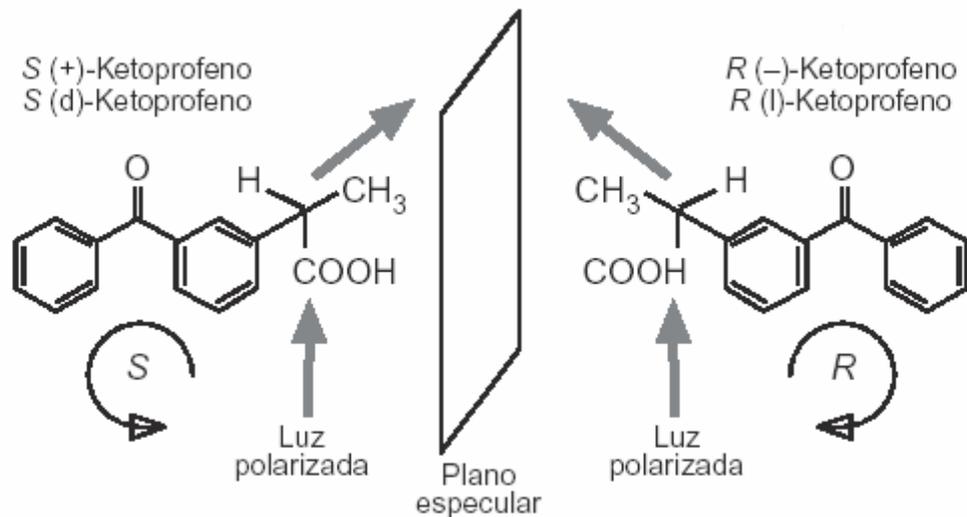


Figura 7. Nomenclatura de los enantiomeros del ketoprofeno en función de sus propiedades físicas y químicas

La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de los AINEs radica en que el centro receptor de las isoenzimas COX sobre las que ejercen su acción, tiene una configuración espacial asimétrica que solo reacciona con los enantiomeros tridimensionalmente complementarios, de esta manera, el uso de AINEs quirales como drogas enantiomericamente puras como dexketoprofeno, tiene la ventaja potencial de reducir la dosis de fármaco necesario para conseguir un efecto terapéutico, minimizando la toxicidad adicional y las interacciones mediadas por el enantiomero menos activo, disminuyendo la carga hepática y renal, y el total de metabolitos formados (1,31).

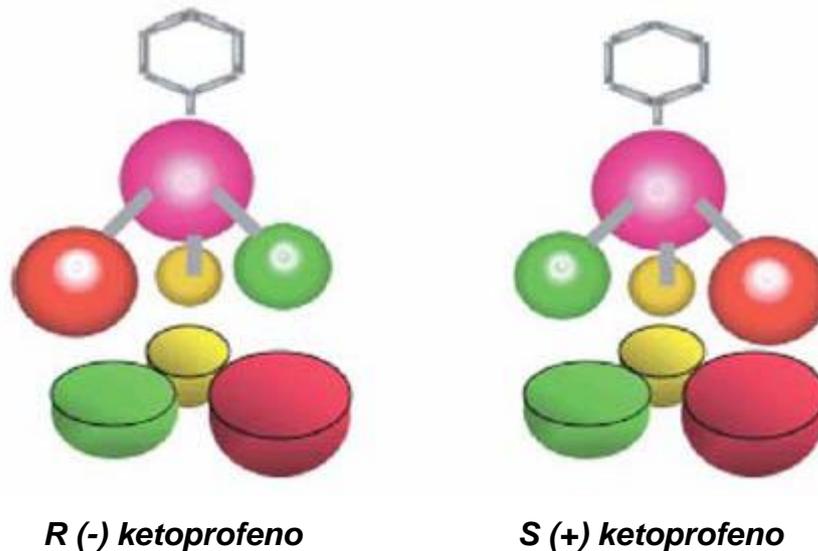


Figura 8. representación de la unión específica del centro receptor de la isoenzima COX con su enantiomero complementario; la cual puede ser bloqueada por solo uno de los enantiomeros, el S (+)

Propiedades farmacocinéticas

El ketoprofeno racémico actúa por inhibición competitiva y reversible de COX-1 y en menor medida de COX-2. El dexketoprofeno administrado por vía oral es rápidamente absorbido en el intestino delgado, debido a que se ha desarrollado su sal con trometamina (dexketoprofeno trometamol) para obtener una solución hidrosoluble que reduce el tiempo de contacto con la mucosa gástrica. Es por eso que este fármaco posee un rango de velocidad de absorción más alto que su forma ácida libre y que el racemato, lo que le permite en un corto tiempo alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) (tabla 2).

El $t_{\text{máx}}$ es reducido por la presencia de alimentos. Su biodisponibilidad por vía oral es similar a la observada con el doble de la dosis de ketoprofeno racémico administrado por la misma vía (12,5 y 25 mg versus 25 y 50 mg respectivamente). No se acumula de manera significativa en el tejido graso cuando es administrado en 3 dosis diarias de 25 mg. Respecto a su distribución, presenta una alta unión a proteínas plasmáticas cercana al 99%, principalmente a albúmina y atraviesa la barrera hematoencefálica. Es metabolizado en el hígado, por enzimas citocromo P450, donde da origen a un gran número de metabolitos, principalmente derivados de hidroxilos, los cuales son rápida y completamente eliminados. Su excreción es principalmente renal

(70-80%), aproximadamente en 12 horas ya no hay presencia de la droga original en la orina (32,34).

Presentación del fármaco	(t _{máx})
Dexketoprofeno trometamol	0.25 – 0.75 hrs.
Dexketoprofeno ácido	0.5 – 3 hrs.
Ketoprofeno racémico	0.25 – 3 hrs.

Tabla 2. t_{máx}: tiempo que alcanza la concentración plasmática máxima del fármaco.

Indicación y eficacia

El dexketoprofeno es un AINE indicado para el tratamiento del dolor agudo de leve a moderado, por ejemplo odontalgias, manejo del dolor postoperatorio en cirugía bucal y en afecciones músculoesqueléticas dolorosas como la osteoartritis. Entre sus ventajas se pueden mencionar su rápida acción analgésica, su potente acción antiinflamatoria y sus reducidos efectos secundarios (32). En líneas generales, al comparar dexketoprofeno trometamol con otros analgésicos como rofecoxib, tramadol e ibuprofeno, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a su potencia como analgésico siendo eficientes para el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugías de extracción de terceros molares y en cirugía ortopédica (2,32).

Efectos adversos

Como el resto de los aines, el mecanismo de acción del dexketoprofeno se basa principalmente en la inhibición de la actividad de las ciclooxigenasas, y el mayor inconveniente de este tipo de fármacos son las alteraciones del tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, dexketoprofeno ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable o mejor que el ketoprofeno racémico, con acción ulcerogénica cinco veces menor.

Su rápida absorción pareciera ofrecer alguna protección frente a complicaciones gastrointestinales provocadas por irritación directa de la mucosa gástrica, independiente de la inhibición de COX-1; aun así se debiera evitar en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, en pacientes susceptibles a sufrir úlceras, y en pacientes con alteraciones hepáticas (35,36).

Implicancias terapéuticas

Numerosas ventajas clínicas potenciales, tiene el uso del enantiomero activo, como el perfil farmacológico mejorado y reducción de complejas interacciones. El DKP requiere la mitad de la dosis para tener el mismo efecto que el ketoprofeno, reduciendo la carga hepática, renal y la cantidad total de metabolitos formados. Las ventajas radican en sus propiedades farmacocinéticas y perfil de tolerabilidad. Con mejores valores farmacocinéticos con respecto al racémico; con un comienzo más rápido de su acción analgésica y reduciendo al mínimo su toxicidad. Así, las interacciones y efectos tóxicos se atribuyen al enantiomero inactivo R(-) (1).

HIPÓTESIS

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

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la actividad antinociceptiva de dexketoprofeno en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones en presencia y en ausencia de L-NAME.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración i.p. de dexketoprofeno en el test orofacial.
2. Estudiar la analgesia producida por la administración i.p. de L-NAME en el ensayo de formalina orofacial.
3. Estudiar el tipo de interacción analgésica que se obtiene al administrar dexketoprofeno en animales pretratados con L-NAME.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio fueron usados 127 ratones machos de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) de 28 a 30 g de peso (Foto. 1). Los animales fueron habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento (36). Los especímenes se mantuvieron en condiciones ambientales de temperatura ($20 \pm 2^{\circ}\text{C}$), humedad, iluminación y espacio que les permitió libertad de movimiento y libre acceso a comida y agua. El experimento se realizó de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal fue seleccionado de manera aleatoria y recibió solamente una dosis de las drogas. Las observaciones se efectuaron en forma randomizada, ciega, y controladas con solución salina. Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizados será el mínimo necesario para un correcto análisis estadístico. Los animales se sacrificaron después del experimento mediante dislocación cervical, por personal experimentado. Este estudio se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología del dolor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

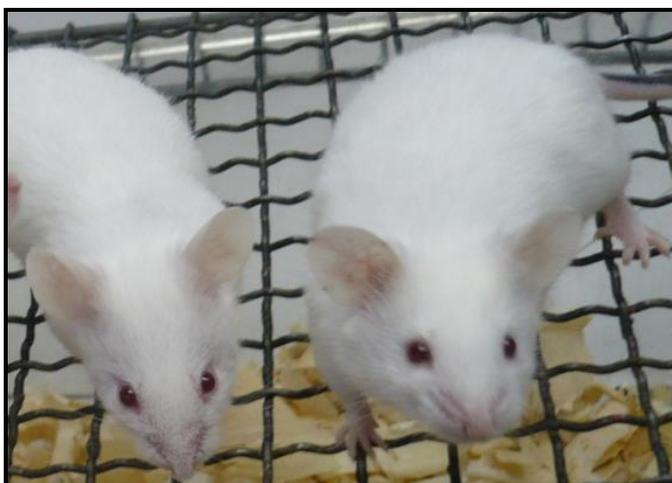


Foto 1. Ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1.

Test de la formalina orofacial

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el test algiesiométrico orofacial de la formalina que permite medir dolor originado en la estimulación del nervio trigémino. Este test ha sido considerado como un modelo válido y confiable para la evaluación del procesamiento y modulación

nociceptiva orofacial (4). Para ello se realiza una inyección subcutánea de 20 μ L de una solución de formalina al 1 % en el labio superior derecho del animal, lateral a la nariz. (Foto 2) Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal (Foto 3). La cantidad de tiempo en segundos que los animales frotan el área inyectada ha sido usado como un índice confiable para cuantificar la sensibilidad nociceptiva (36).



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



Foto 3. Frotamiento de zona perinasal

El ensayo de formalina se realizó a los 30 minutos después de la inyección de DKP (AINE) i.p.; y 25 minutos después de la inyección con L-NAME (modulador nitridérgico) i.p., según el grupo; tiempos de máximo efecto determinados por experimentos pilotos previos.

Procedimiento de medición

Los ratones se colocaron en un cilindro diseñado para la observación y se registró por medio de un cronómetro digital el tiempo total que se frota el área perinasal:

a) Durante los 5 minutos inmediatos a la inyección y que corresponde a la fase algésica aguda (fase I).

b) Luego se registra por 10 minutos, a partir de los 20 minutos de la inyección y hasta los 30 minutos, el tiempo total durante el cual los animales se frota el labio comprometido y que corresponde a la fase inflamatoria y que mide el dolor crónico (fase II).

No se contabilizó el tiempo entre la fase algésica y la inflamatoria, debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud (21).

Evaluación de la analgesia

Se construyeron curvas dosis-respuesta del AINE (DKP), administrado por vía i.p. con un mínimo de 6 animales por cada una de 4 dosis: 10, 30, 100 y 200 mg/kg.

Los animales controles fueron inyectados con solución salina al 0.9 %. A partir de las curvas dosis-respuesta se determinó la dosis que produce un 50% del efecto máximo (DE50).

El efecto antinociceptivo se calculó en base al valor del porcentaje del efecto máximo posible (%MPE o % de analgesia o de antinocicepción) el cual se obtuvo de la siguiente manera:

$$\% \text{ MPE} = 100 - \left(\frac{\text{tiempo de rascado experimental}}{\text{tiempo de rascado control}} \times 100 \right).$$

Estudio de la interacción antinociceptiva:

Para estudiar la interacción del AINE con el sistema nitridérgico se pretrataron los animales con 3 dosis: 1, 3 y 10 mg/Kg i.p. del modulador nitridérgico (L-NAME) administrado por vía i.p. y se repitieron las curvas dosis-respuesta a DKP.

Para la evaluación de las interacciones se utilizará el método de Zelcer (38), que corresponde a representaciones gráficas de las curvas dosis-respuesta de un fármaco antes y después del pretratamiento con otro fármaco. La comparación de las curvas dosis-respuestas y de dosis equivalentes, por ejemplo DE50 (dosis que produce el 50 % del efecto máximo), permite conocer si existe interacción, de que tipo y cuál es su magnitud.

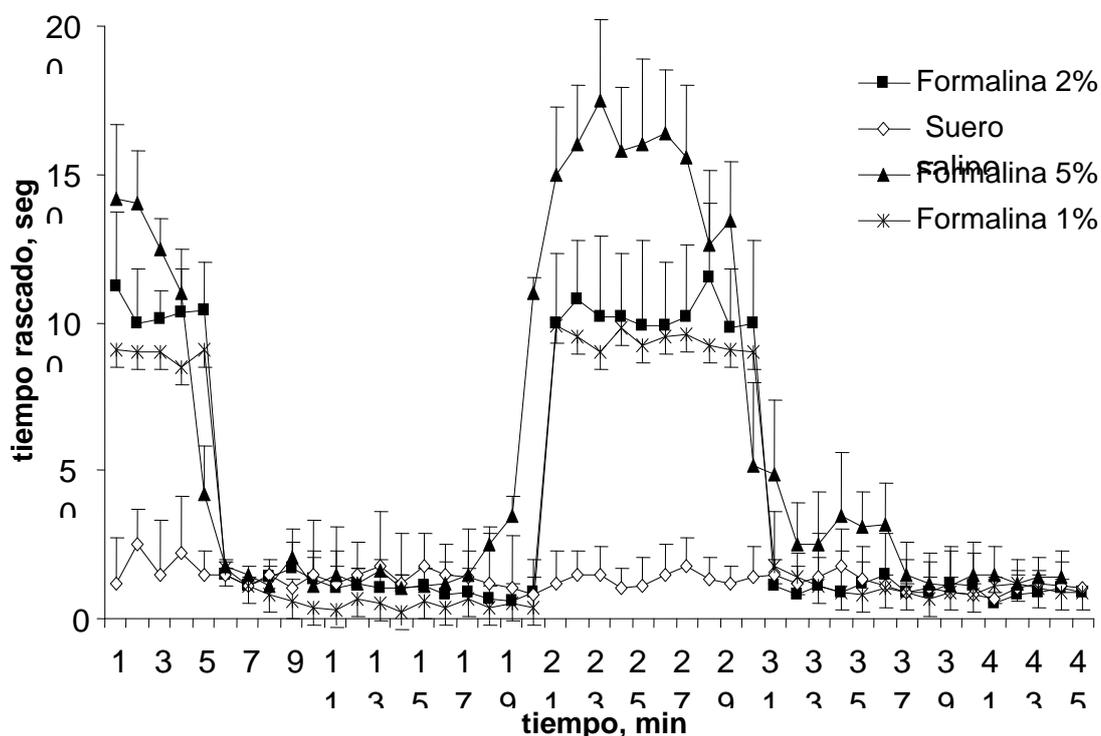
Los resultados se expresarán como promedio \pm error estándar del promedio (EEM). Los datos obtenidos en los diferentes protocolos se expresarán en curvas logarítmicas dosis respuestas construidas mediante regresión lineal por cuadrados mínimos y a partir de ellas se determinará las DE50. Todos los parámetros estadísticos, se calcularán con el programa computacional del laboratorio, y la significancia estadística se determinará por análisis de varianza y pruebas t de Student, considerando un nivel del 5% ($p < 0,05$).

Los fármacos se administrarán i.p. en un volumen constante, de 10 mL/kg y el ensayo de la formalina se realizará al momento de obtenerse el efecto máximo de cada droga, el cual fue determinado previamente.

RESULTADOS

1. Grupo control.

La administración i.p. de 10 mg/kg de solución salina al 0,9%, 30 minutos antes de la administración de formalina al 1% en el labio superior, produjo un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de 95,42 \pm 3,22 segundos para la fase I (n=13) y de 105,23 \pm 3,44 segundos para la fase II (n=13)



2. Determinación de la DE50 para dexketoprofeno

La administración de **dexketoprofeno**, indujo una respuesta **antinociceptiva** dosis-dependiente (n=24) como se observa en los gráficos 2 y 3. La **DE50** resulto ser **75,359 ± 4,073 mg/Kg** para la **fase I** y de **21,208 ± 2,975 mg/Kg** para la **fase II**.

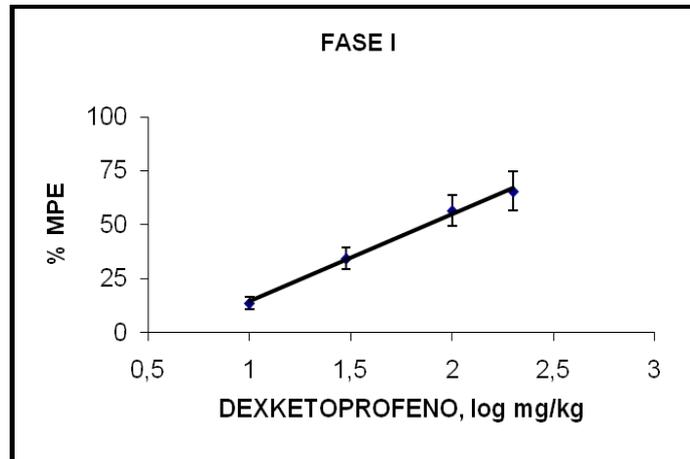


Grafico 2. Curva dosis respuesta de dexketoprofeno, en fase I, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones. Cada punto es el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

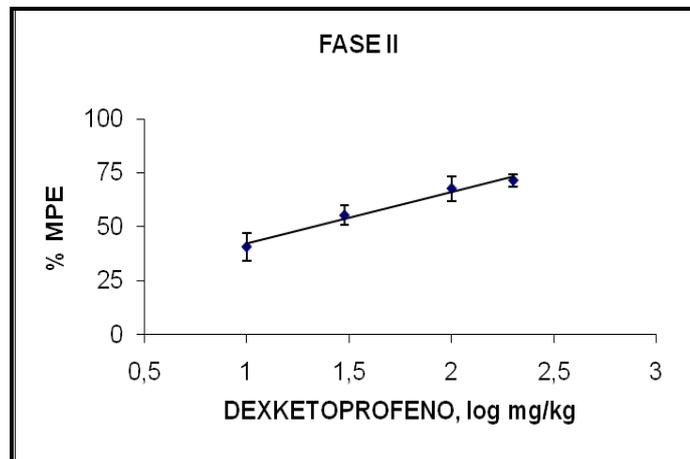


Grafico 3. Curva dosis respuesta de dexketoprofeno, en fase II, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones. Cada punto es el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

3. Paralelismo de las curvas dosis-respuesta

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuesta del **DKP**, tanto en la **fase I** como en la **fase II**, demostró que ellas eran estadísticamente paralelas, como se muestra en el gráfico 4.

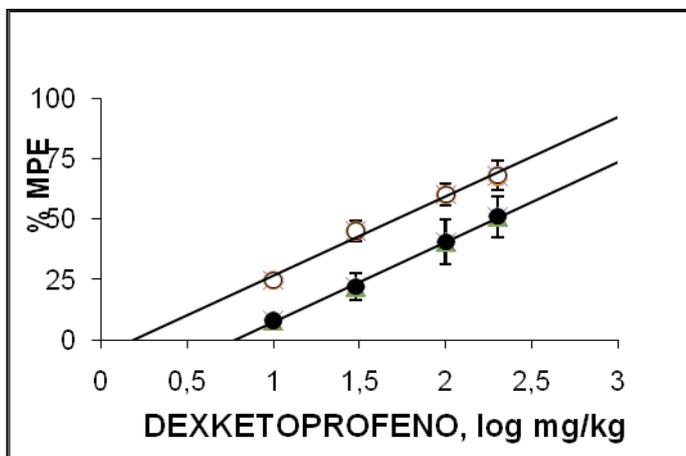
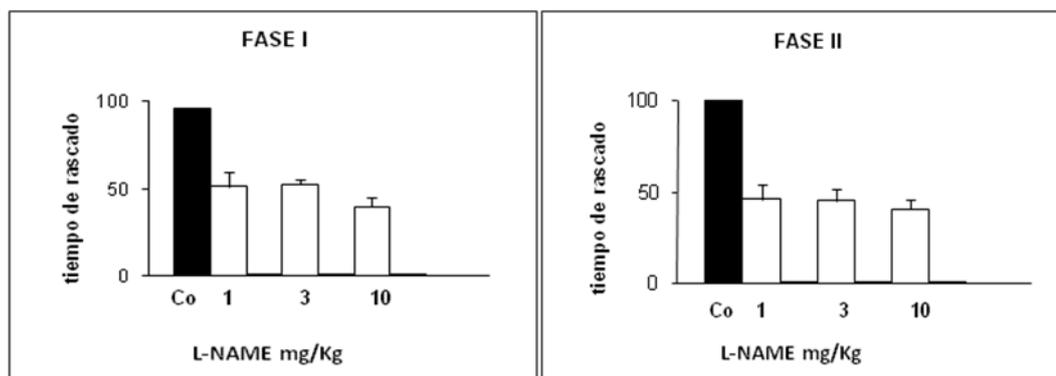


Gráfico. 4: Paralelismo de las curvas dosis-respuesta de DKP en el test de la formalina orofacial, Fase I (●) y fase II (○).

4. Grupo tratado con L-NAME

El grupo tratado con **L-NAME** en la dosis de **1 mg/Kg** (n=6) produjo **51,17 ± 7,97** segundos de frotamiento en el área perinasal en la **fase I**; y **46,47 ± 8,23** segundos en la **fase II**. El grupo tratado con **L-NAME** en la dosis de **3 mg/Kg** (n=6) produjo **52,38 ± 3,24** segundos de frotamiento en el área perinasal en la **fase I** y **45,63 ± 6,40** segundos en la **fase II**. Y el grupo tratado con **L-NAME** en la dosis de **10 mg/Kg** (n=6) en la fase I indujo **39,57 ± 5,21** segundos de frotamiento en **fase I** y **41,14 ± 5,42** segundos en la **fase II**.



Gráficos. 5 y 6: Histograma de efecto de L-NAME (mg/Kg) en el ensayo algiesiométrico de la formalina orofacial. En fase I y II.

5. Grupo tratado con dexketoprofeno y L-NAME 1 mg/Kg

El pretratamiento de los animales con el modulador nitridérgico **L-NAME** al **1 mg/Kg** produjo una **disminución** significativa del valor de la **DE50**, desplazando la curva dosis respuesta hacia la **izquierda**, siendo una interacción de naturaleza **sinérgica** en la fase I; **75,359 ± 4,073** versus **58,950 ± 10,666**.

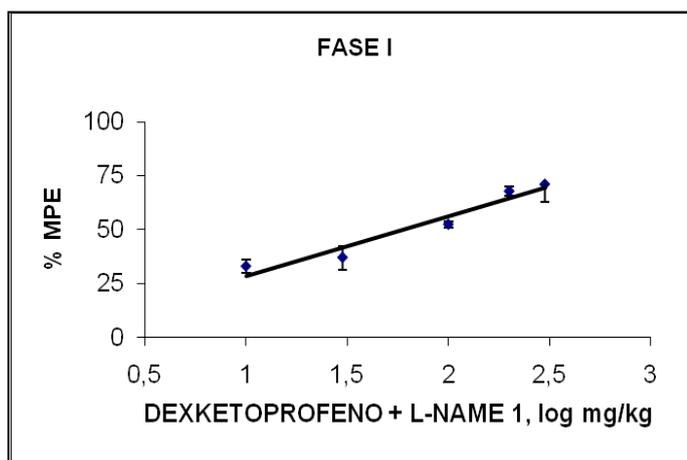


Gráfico. 7: Curva dosis respuesta de DKP luego del pretratamiento con 1 mg/Kg de L-NAME, en la fase I del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

En la **fase II**, el pretratamiento con **L-NAME** al **1 mg/Kg** produjo un pequeño desplazamiento de la curva dosis-respuesta a la **izquierda**, ósea un leve efecto **sinérgico**, sin cambios significativos en el valor de DE50; **21,208 ± 2,975** versus **20,356 ± 2,066**.

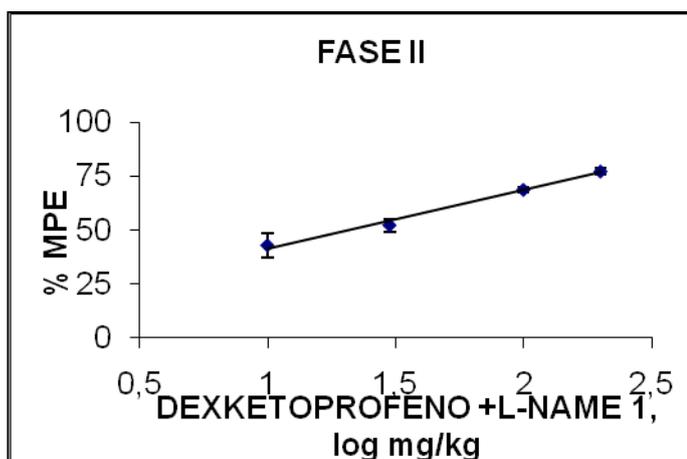


Gráfico. 8: Curva dosis respuesta de DKP luego del pretratamiento con 1 mg/Kg de L-NAME, en la fase II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

6. Grupo tratado con dexketoprofeno y L-NAME 3 mg/Kg

El pretratamiento de los animales con el modulador nitridérgico **L-NAME al 3 mg/Kg** produjo un **aumento** significativo del valor de la **DE50**, desplazando la curva dosis respuesta hacia la **derecha**, siendo una interacción de naturaleza **antagónica** en la **fase I**; **75,359 ± 4,073** versus **116,639 ± 17,406**.

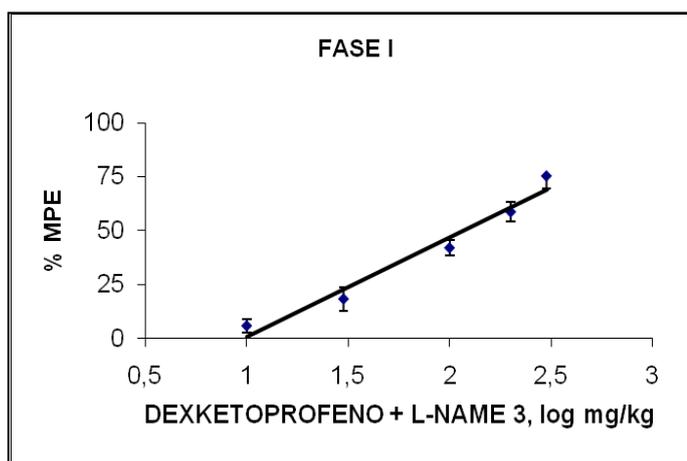


Gráfico 9: Curva dosis respuesta de DKP luego del pretratamiento con 3 mg/Kg de L-NAME, en la fase I del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

En la **fase II** el pretratamiento con **L-NAME al 3 mg/Kg** produjo un **aumento** significativo del valor de la **DE50**, desplazando la curva dosis respuesta hacia la **derecha**, siendo una interacción de naturaleza **antagónica**; **21,208 ± 2,975** versus **43,981 ± 4,981**.

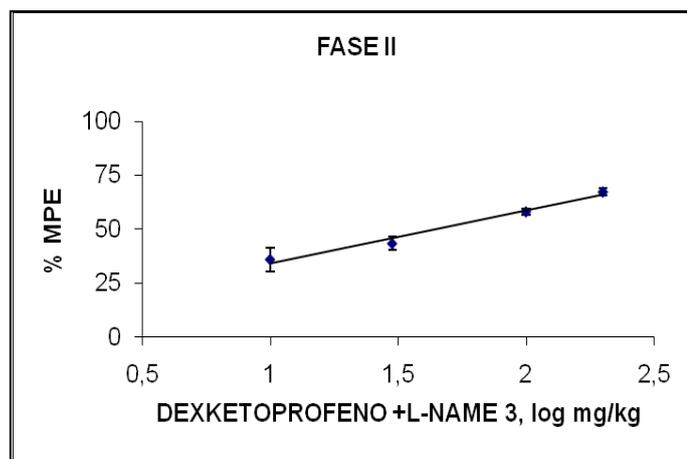


Gráfico 10: Curva dosis respuesta de DKP luego del pretratamiento con 3 mg/Kg de L-NAME, en la fase II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

7. Grupo tratado con dexketoprofeno y L-NAME 10 mg/Kg

El pretratamiento de los animales con el modulador nitridérgico **L-NAME** al **10 mg/Kg** produjo un **aumento** significativo del valor de la **DE50**, desplazando la curva dosis respuesta hacia la **derecha**, siendo una interacción de naturaleza **antagónica** en la **fase I**; **75,359 ± 4,073** versus **180,046 ± 16,114**

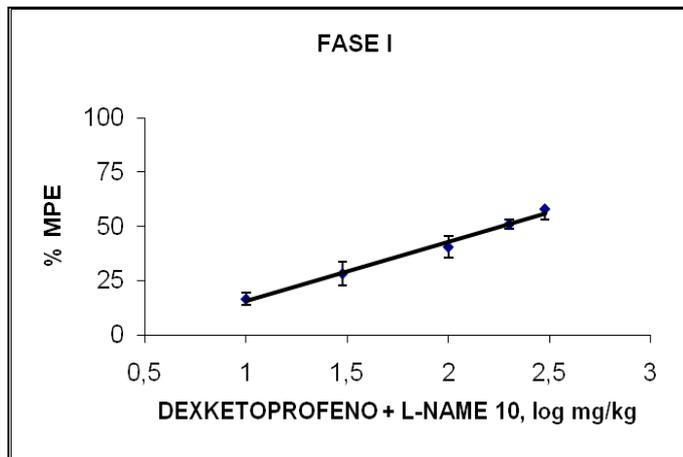


Gráfico. 10: Curva dosis respuesta de DKP luego del pretratamiento con 10 mg/Kg de L-NAME, en la fase I del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

En la **fase II** el pretratamiento de los animales con el modulador nitridérgico **L-NAME** al **10 mg/Kg** produjo un **aumento** significativo del valor de la **DE50**, desplazando la curva dosis respuesta hacia la **derecha**, siendo una interacción de naturaleza **antagónica**; **21,208 ± 2,975** versus **62,614 ± 10,847**.

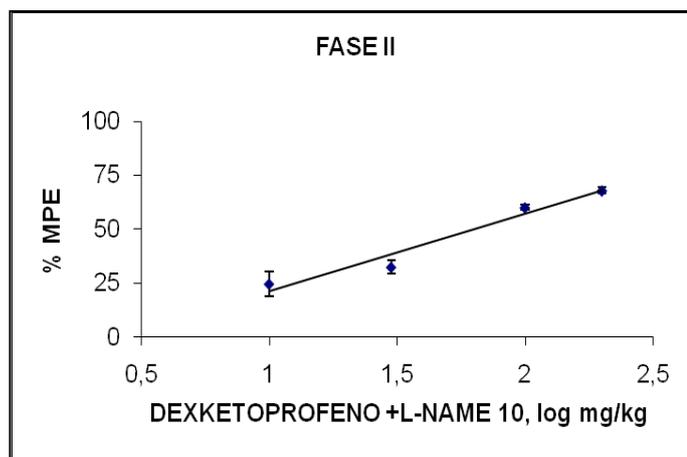


Gráfico. 11: Curva dosis respuesta de DKP luego del pretratamiento con 10 mg/Kg de L-NAME, en la fase II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio de al menos 6 animales con sus respectivos EEM.

8. Curvas dosis-respuesta de DKP en presencia de L-NAME.

Las correspondientes curvas dosis-respuestas de DKP en presencia de L-NAME 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg.

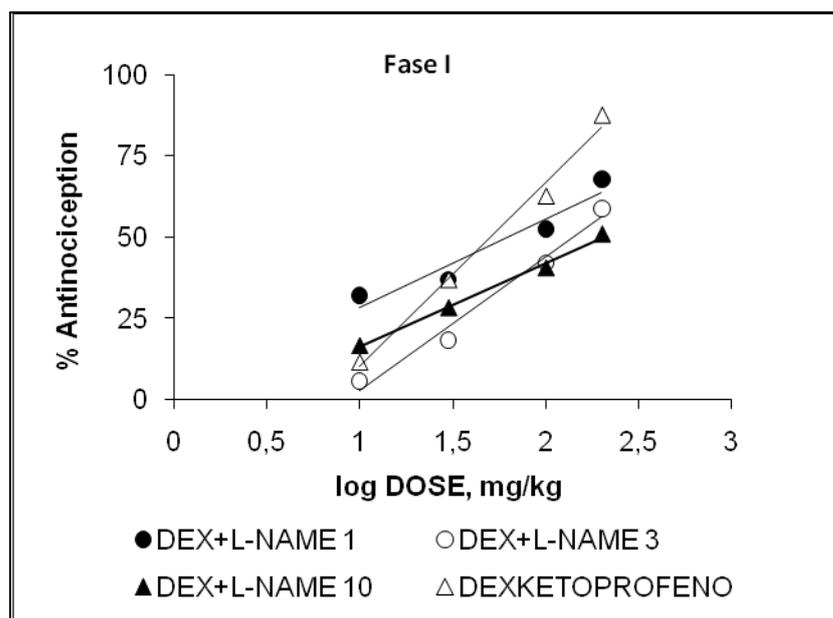


Gráfico. 12: Curvas dosis-respuesta de DKP en la fase I del ensayo orofacial de la formalina al 1% en ausencia y presencia de L-NAME (mg/kg). Por claridad de la figura no se han representado los correspondientes EEM.

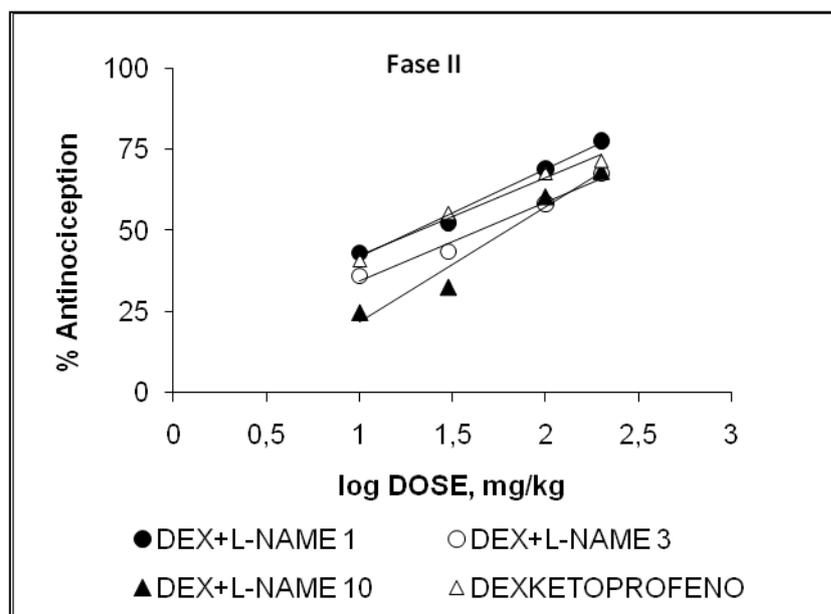


Gráfico. 13: Curvas dosis-respuesta de DKP en la fase II del ensayo orofacial de la formalina al 1% en ausencia y presencia de L-NAME (mg/kg). Por claridad de la figura no se han representado los correspondientes EEM.

Tabla 3. Valores de la DE50 de dexketoprofeno, en fase I y en fase II, y sus variaciones por efecto del pretratamiento con L-NAME 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg.

Fase	Condición experimental	DE50 ± EEM
I	Control dexketoprofeno	75,359 ± 4,073
I	Dexketoprofeno + L-NAME 1 mg/Kg	58,95 ± 10,66
I	Dexketoprofeno + L-NAME 3 mg/Kg	116,639 ± 17,406
I	Dexketoprofeno + L-NAME 10 mg/Kg	180,046 ± 16,114
II	Control dexketoprofeno	21,208 ± 2,975
II	Dexketoprofeno + L-NAME 1 mg/kg	20,356 ± 2,066
II	Dexketoprofeno + L-NAME 3 mg/Kg	43,981 ± 4,981
II	Dexketoprofeno + L-NAME 10 mg/Kg	62,614 ± 10,847

* $p < 0.05$ según test student, con respecto al control de dexketoprofeno. Cada valor es el promedio ± EEM de a lo menos 72 animales, con la excepción del grupo control (13).

DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que la administración de dexketoprofeno por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente en el test de las formalina orofacial al 1%. Los resultados obtenidos son concordantes con otros estudios algesiométricos (40).

La antinocicepción producida por el DKP, se debe a su capacidad de inhibir, en forma no selectiva a COX-1. Además se describe una acción a nivel central capaz de inhibir la síntesis de eicosanoides, señalados como mediadores proinflamatorios que producen una disminución en el umbral de descarga de las neuronas nociceptivas, facilitando la transmisión del impulso nervioso (1,32).

El efecto analgésico de L-NAME, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial al 1%, se podría explicar por la inhibición no selectiva que ejerce sobre las NOS, evitando la formación de NO y con ello inhibiendo su función moduladora en la nocicepción, como agente pronociceptivo. Este efecto antinociceptivo, es levemente más marcado en la primera fase que en la segunda, lo que puede explicarse por la síntesis de factores inflamatorios propios de la segunda fase, además de un aumento de las NOS en esta etapa, por ende mayor presencia de NO (10).

El NO está implicado en la regulación de la actividad de la COX, así también en la síntesis de prostaglandinas participando de varios de sus efectos beneficiosos, tales como mantenimiento del tono de los vasos sanguíneos, la inhibición de la agregación plaquetaria y citoprotección; por lo que la modulación del NO a través de la inhibición de las distintas enzimas que lo sintetizan tendrá un efecto directo en la acción de los AINEs (44,45).

La sinergia en la antinocicepción del DKP, obtenida en la fase I y II en ratones pretratados con L-NAME 1 mg/Kg se podría producir por la inhibición de la formación de NO y su función moduladora, en este caso como agente pronociceptivo. Sin embargo, la sinergia de la fase II, no significativa, podría explicarse por la mayor expresión de NOS, además de la síntesis de factores inflamatorios, que podrían también concurrir a la disminución de la sinergia.

El antagonismo en la antinocicepción del DKP en ratones pretratados con L-NAME a concentraciones mayores (3 y 10 mg/Kg), podría deberse un efecto sobre las diferentes isoformas de NOS, que se traducirían en una mayor inhibición de la síntesis de NO afectando en gran medida la vía L-

arginina/NO/GMPc que es antinociceptiva per se. Además, se inhibe la acción protectora del NO en las etapas iniciales de la inflamación (40,42).

Si bien una serie de estudios sugieren que el óxido nítrico participa en el proceso de nocicepción, la complejidad de los mecanismos que regulan la expresión de las diferentes isoformas de óxido nítrico sintasa, la producción cuantitativa de NO producida por las enzimas en la células donde se genera, así como también la diferente respuesta de la neuronas frente al NO, ha determinado que no se tenga bien definido cuál es el papel exacto de este gas en el dolor (10,43).

En conclusión, la administración de DKP produce efectos antinociceptivos, susceptibles de ser modulados por el sistema nitridérgico, de manera dual, en función de las diferentes concentraciones de NO, de la naturaleza del modulador utilizado, de la ubicación y etapas de procesos patológicos, etc.; pudiendo tener tanto efectos perjudiciales como beneficiosos. Así una correcta interpretación de los datos es esencial para lograr terapias más eficaces. Se contribuye de esta manera a incrementar las alternativas de analgesia para el tratamiento farmacológico del dolor (43,45).

CONCLUSIONES

- La administración de DKP vía i.p. induce una acción antinociceptiva dosis-dependiente en el ensayo de la formalina orofacial 1%.
- La administración de L-NAME vía i.p. induce acción antinociceptiva en el ensayo de la formalina orofacial 1%.
- El pretratamiento con L-NAME 1 mg/Kg produce un efecto sinérgico de la actividad analgésica del DKP en la primera fase del test de la formalina orofacial al 1%. y efecto sinérgico no significativo en la actividad analgésica del DKP en la segunda fase del test utilizado.
- El pretratamiento con L-NAME en concentraciones de 3 y 10 mg/Kg produce un efecto antagónico en la actividad antinociceptiva del DKP, en la primera y segunda fase del test de la formalina orofacial al 1%.
- Existe una participación del sistema nitridérgico en la actividad del DKP en la vía trigeminal en el test de la formalina orofacial al 1%.
- Los hallazgos del presente trabajo permiten explorar una vía alternativa para el tratamiento farmacológico del dolor, gracias al uso combinado de AINEs y un fármaco modulador de la actividad antinociceptiva.

SUGERENCIAS

- Evaluar la modulación nitridérgica en la antinocicepción producida por dexketoprofeno administrado por otras vías y mediante otros test algesiométricos.
- Estudiar posibles diferencias entre el mecanismo de acción del dexketoprofeno a nivel orofacial y en el resto del cuerpo.
- Estudiar las interacciones de otros fármacos neuromoduladores que pudieran ser sinergistas de la acción analgésica del dexketoprofeno.
- Estudiar la participación de otros neurotransmisores en la modulación de la analgesia producida por dexketoprofeno (opioides, serotoninérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos, etc.).
- Evaluar la modulación nitridérgica en la antinocicepción producida por otros AINEs.
- Evaluar otras asociaciones de fármacos analgésicos que sean racémicos con sus respectivos isómeros activos (R y/o S).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barbanoj MJ, Antonijuan RM, Gich I. 2001. Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 40(4): 245-262.
2. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. 2004. Double blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofeno trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesthesia.* 92(5): 675- 680.
3. Tucker GT. 2000. Chiral Switches. *Lancet.* 255: 1085 – 87.
4. Luccarini P, et al. 2006. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J Pain.* 12: 908-914.
5. Bonica JJ. 1990. Anatomic and physiology basics of nociception and pain. En: Bonica JJ. *The Management of pain.* 2ª ed. Pennsylvania, Lea & Febiger. pp. 28-94.
6. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. 2004. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Research.* 1000: 40-56.
7. Besson JM, Chaouch A. 1987. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev.* 67(1): 67-186.
8. Fürst S. 1999. Transmitters involved in antinocicepción in the spinal cord. *Brain Research Bulletin.* 48: 129-141.
9. Busquets C, Ribera M. 2002. *Monografies Mediques. Unidades de dolor, Realidad hoy, reto para el futuro.* Gispert S.A. Barcelona, España. cap. 19, pp. 217-250.
10. Espulgues JV. 2002. NO as a signalling molecule in the nervous system. *British J Pharmacol.* 135: 1079-1095.
11. Simmons DL, Botting RM. 2004. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 56: 387-437.
12. Warner TD, Mitchell JA. 2004. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 18: 790-804.
13. Sessle BJ. 2006. Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates. *J Oral Rehabil.* 33: 243-261.
14. Sessle BJ. 2005. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva anesthesiol.* 71: 117-36.

15. Martin T, Eisenach JC. 2001. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther.* 299: 811- 817.
16. Takemura M, et al. 2006. Mechanisms of orofacial pain control in the central nervous system. *Arch Histol Cytol.* 69(2): 79-100.
17. Abacioğlu N, Tunçtan B, Akbulut E. 2000. Participation of the components of Larginine/ nitric oxide/cGMP cascade by chemically-induced abdominal constriccion in mouse. *Life Sciences.* 67: 1127-1137.
18. Duarte ID, Lorenzetti BB, Ferreira SH. 1990. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol.* 186: 289-93.
19. Dolan S, Field LC, Nolan AM. 2000. The role of nitric oxide and prostaglandin signaling pathways in spinal nociceptive processing in chronic inflammation. *J Pain.* 86: 311-20.
20. Lin Q, Wu J, Peng YB, Cui M, Willis WD. 1999. Nitric oxide-mediated spinal disinhibition contributes to the sensitization of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol.* 81:1086-94.
21. Beirith A, Creczynski-Pasa TB, Bonetti VR, Konzen M, Seifriz I, Paula MS, Franco CV, Calixto JB. 1999. Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes. *Eur J Pharmacol.* 369: 289-97.
22. Poveda- Roda R, Bagan JV, Jimenez- Soriano Y, Gallud- Romero L. 2007. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A rewiew. *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal.* 12: 10-18.
23. Klasser GD, Epstein J. 2005. Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs: Confusion, controversy and dental implications. *J Can Dent. Assoc.* 71: 575-580.
24. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. 2003. *Farmacología Humana*, 4^o ed. Masson. Barcelona, España.
25. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99: 13926-31.
26. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yañez JA. 2004. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci.* 7: 217-26.

27. Handin R, Loscalzo J. 1992. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Heart disease*. 2: 1783-84.
28. Insel P. 1996. Analgesic- Antipyretic and Antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 27: 617.
29. Brooks P, Day R. 1991. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - Differences and similarities. *N Engl J Med*. 13: 1716-25.
30. Sweezyman BJ. 2003. Development and use of the quick action chiral NSAID dexkeoprofen trometamol (keral). *Acute Pain*. 4: 109-115.
31. Capone ML, et al. 2003. Clinical pharmacology of selective COX-2 inhibitors. *Int J immunopatol Pharmacol*. 16: 49-58.
32. Mazario J, Gaitan G, Herrero J. 2001. Cyclooxygenase-1 vs. Cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes. *Neurofarmacology*. 40(7): 937-946.
33. Mochizucki D. 2004. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*. 19: S15-S19.
34. Leftcowith JB. 1999. Cyclooxygenase-2 specificity and clinical implications. *Am J Med*. 106(5B): 43-50.
35. Ralph L. 1987. Problems in defining and peripheral mechanism of pain. *JAVMA*. 191(10): 1195-99.
36. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. 2001. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*. 48(10): 1000-10.
37. Raboisson P, Dallel R. 2004. The orofacial formain test. *Neurosci Biobehav Rev*. 28: 219-226.
38. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, et al. 2005. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res*. 1040: 151-56.
39. Ferrante FM. 1993. Acute pain management. *Anesth Analg*. 76: 102-103.
40. Pinardi G, Sierralta F, Miranda H. 2001. Interaction between the Antinociceptive Effect of Ketoprofen and Adrenergic Modulatory Systems. *Inflammation*. 25: 233-239.
41. Vivancos GG, Parada CA, Ferreira SH. 2003. Opposite nociceptiva effects of the arginine/NO/cGMP pathway stimulation in dermal and subcutaneous tissues. *Br J Pharmacol*. 138: 1351-7.

42. Paul-Clark MJ, Gilroy DW, Willis D, Willoughby DA, Tomlinson A. 2001. Nitric Oxide Synthase inhibitors have opposite effects on acute inflammation depending on their route of administration. *J Immunol.* 166: 1169-77.
43. Sousa AM, Prado WA. 2001. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Research.* 897: 9-19.
44. Mollace V, Muscoli C, Masini E, Cuzzocrea S, Salvemini D. 2005. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol Rev.* 57: 217-52.
45. Miclescu A, Gordh T. 2009. Nitric oxide and pain: Something old, something new. *Acta Anaesthesiol Scand.* 53: 1107-1120.