



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA



**“PERFIL FARMACOLÓGICO DEL IBUPROFENO Y SU MODULACIÓN POR EL  
SISTEMA OPIOIDÉRGICO EN EL DOLOR OROFACIAL”**

ROCIO MACARENA ARAYA RUIZ

TRABAJO DE INVESTIGACION  
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL:  
Prof.Dr.Hugo Miranda

TUTORES ASOCIADOS:  
Prof.Dr.Fernando Sierralta  
Prof.Dr.Gianni Pinardi

Santiago - Chile  
2009

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

**“PERFIL FARMACOLÓGICO DEL IBUPROFENO Y SU MODULACIÓN POR EL  
SISTEMA OPIOIDÉRGICO EN EL DOLOR OROFACIAL”**

ROCIO MACARENA ARAYA RUIZ

TRABAJO DE INVESTIGACION  
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL:  
Prof.Doc.Hugo Miranda

TUTORES ASOCIADOS:  
Prof.Doc.Fernando Sierralta  
Prof.Doc.Gianni Pinardi

Santiago - Chile  
2009

**Dedicada a mi amado Carlos,**

**Carlita y el Bebé.**

**Y a mi querida hermana, Camila**

## AGRADECIMIENTOS

- ☞ Al Prof. Dr. Hugo Miranda, gracias por su incondicional apoyo, guía, y excelente calidad humana.
- ☞ A José y Pedro, por su gran ayuda.
- ☞ A mis padres, Jeanette y Angel, quienes me guiaron, incentivaron y apoyaron durante toda la vida.
- ☞ A mis abuelos, Santiago y Elena, quienes fueron el estímulo de perseverar.
- ☞ A Carlos Araya G. quien siempre confió en mí.
- ☞ A Tamara Martinez, por estar conmigo.
- ☞ A Dios.

## INDICE

1. Introducción.....	1
2. Marco Teórico.....	3
2.1 Aspectos Generales.....	3
2.2 Neurofisiología del Dolor.....	4
2.3 Estructuras Periféricas.....	6
2.4 Estructuras Centrales y Vías del Dolor.....	7
2.5 Vía Trigeminal.....	8
2.6 Modulación del Dolor.....	12
2.7 Aspectos Terapéuticos del Dolor.....	13
2.8 Analgesia.....	14
2.8.1 Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroidales.....	16
2.8.1.1 Clasificación de los Aines.....	16
2.8.1.2 Mecanismo de Acción de los Aines.....	18
2.8.1.3 Ibuprofeno.....	22
2.8.2 Analgésicos Opioides.....	24
2.8.2.1 Naltrexona.....	25
2.8.2.2 Naltrindole.....	26
2.8.2.3 Nor-Binaltorfimina.....	26
2.9 Asociaciones de Fármacos.....	28
3. Hipótesis.....	29
4. Objetivos.....	29

5. Material y Método.....	30
6. Resultados.....	36
7. Discusión.....	46
8. Conclusiones.....	50
9. Sugerencias.....	51
10. Resumen.....	52
11. Referencias.....	53

## INTRODUCCION

El estudio del dolor se ha convertido en el campo de la investigación neurológica de más amplio desarrollo, lo que ha tenido profundas implicancias clínicas en el tratamiento de los pacientes (1). Es uno de los síntomas más importantes en el proceso salud-enfermedad. Considerado como una experiencia sensorial que vive el individuo de forma única, tratando de evitarlo, manejarlo y lograr finalmente suprimirlo, buscando diversas alternativas para controlar este medio adaptativo y de preservación del individuo que es el dolor.

El odontólogo se ve enfrentado de forma diaria al fenómeno doloroso, debiendo ser capaz de diagnosticar y tratar a los pacientes frente a esta experiencia sensorial, es por esto que su conocimiento frente al dolor debe ser integral, logrando manejar de manera correcta los estímulos dolorosos y así también las diversas drogas que existen para ello.

En la actualidad existe un amplio número de posibilidades farmacológicas para el tratamiento del dolor, sin embargo, por muchos años han sido los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) los fármacos de primera elección en el tratamiento del dolor orofacial debido a sus propiedades analgésicas y mínimos efectos colaterales. El ibuprofeno es un AINE muy usado en odontoestomatología para el tratamiento del dolor de diversas intensidades.

Los opioides son fármacos utilizados en el tratamiento del dolor, obtenidos a partir de la morfina, cuyo mecanismo de acción difiere de los AINEs ya que se unen a

receptores específicos del sistema nervioso central (SNC), inhibiendo así los impulsos nociceptivos provenientes del sitio lesionado.

En el presente trabajo se busca evaluar la modulación que ejercen los antagonistas opiodes en la analgesia producida por el ibuprofeno, en el dolor orofacial experimental.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Aspectos Generales

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (I.A.S.P) como: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño” (2).

Existen múltiples clasificaciones de dolor, pero tal vez las más utilizadas en clínica sean aquellas basadas en su evolución, dolor agudo y crónico; y en la naturaleza de su origen, dolor somático visceral, neuropático y psicogénico (3). Otra forma de clasificar el dolor es: dolor fisiológico, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

El dolor fisiológico tiene un umbral alto, es pasajero y bien localizado, tiene relación estímulo respuesta; mientras que el dolor inflamatorio es provocado por los mediadores inflamatorios, lo que provoca eritema, edema y sensibiliza las terminaciones nerviosas periféricas. El dolor neuropático es el resultado de alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Se produce por anomalías funcionales, estructurales del mecanismo de información/transmisión o codificación del dolor, ocasionando descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Puede persistir en ausencia de estímulo nocivo evidente, e involucran al sistema nervioso central (4).

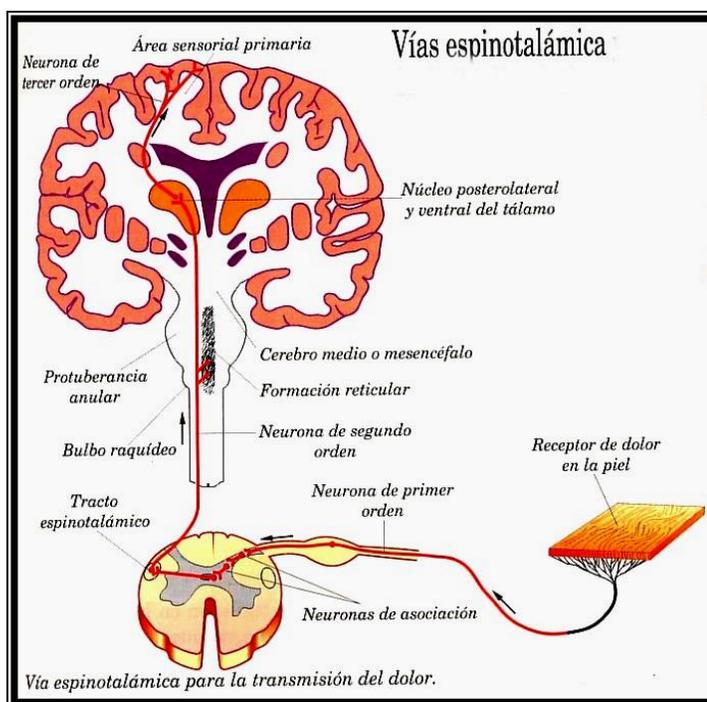
Los estímulos nociceptivos son aquellos que dañan un tejido normal desencadenando el mecanismo de la nocicepción, mecanismo que transmite estos estímulos al sistema nervioso central (SNC) el cual participa en la discriminación

sensorial, ubicación topográfica y determinación de la duración e intensidad de este estímulo. En la actualidad entendemos el dolor como un fenómeno formado por tres componentes, un componente sensitivo que obedece al impulso periférico desencadenado un componente cognitivo relacionado con su aprendizaje cultural y un componente afectivo que se relaciona con las emociones (5).

## **2. Neurofisiología del dolor**

La transmisión nociceptiva experimenta una compleja modulación desde la génesis del impulso nervioso periférico hasta su percepción. La percepción del dolor requiere de la participación del SNC y el sistema nervioso periférico (SNP), desencadenando una serie de de reacciones en ambos sistemas que permiten la percepción del mismo, con el fin de limitar las consecuencias. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso y van desde la periferia por vía medular hasta los centros superiores (figura 1). Variadas estructuras nerviosas participan en la percepción de la experiencia dolorosa. Entre el sitio activo dañado y la percepción de dicho daño se produce una serie de eventos fisiológicos que, colectivamente, se denominan nocicepción. Para percibir el dolor es necesario entonces, una estructura periférica que actúe como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores y una vía descendente desde los centros superiores de la médula, además de un centro de integración que involucra a las áreas superiores del sistema nervioso central, donde la información nociceptiva es procesada

en forma organizada y sometida al control de los sistemas individuales. . Este sistema puede ser graficado como una cadena de tres neuronas, con una neurona de primer orden que se origina en la periferia y que se proyecta a la médula espinal, una neurona de segundo orden que asciende desde la médula espinal, y una neurona de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral.



**Figura 1.** Vías espinotalámicas para la transmisión del dolor (9).

### 3. Estructuras Periféricas

Para que seamos capaces de percibir dolor, es necesario que la información recibida desde la periferia viaje al SNC a través de las distintas vías ascendentes, sin embargo, el inicio de todo se centra en la estimulación de receptores, que son elementos que tienen la capacidad de transformar un estímulo mecánico, físico o químico en un potencial de acción. Los órganos sensitivos para la percepción del dolor son terminaciones nerviosas desnudas que se encuentran en casi todos los tejidos del organismo denominadas terminaciones nerviosas libres. Son el receptor más simple, tienen un umbral de excitación elevado y su distribución nos permite la ubicación relativamente precisa del sitio estimulado. Ellos pueden responder en forma directa, a estímulos dañinos, e indirecta, al responder a sustancias liberadas por el tejido lesionado (histamina o bradiquinina), o a alteraciones metabólicas como baja de pH y aumento de concentración de ciertos iones, es por esto que los nociceptores pueden ser considerados quimioceptores. Los nociceptores pueden responder a estímulos mecánicos, térmicos y químicos; también existen los receptores polimodales, que responden a una combinación de estos. A diferencia de otros receptores, otras estructuras pueden modular las propiedades receptoras de los nociceptores. Tras el proceso de activación de los nociceptores periféricos; es en la médula espinal donde se modulan las respuestas nociceptivas a través de fibras A $\delta$  y C que terminan a nivel superficial del asta dorsal de la médula. Estas fibras A $\delta$  y C no son grupos homogéneos, sino que se forman de fibras que varían en el tipo de estímulo transmitido, su umbral de activación o la velocidad de transmisión (5).

Las fibras A $\delta$ , grupo de fibras mielinizadas y pequeñas que transmiten el estímulo de manera rápida y las fibras C, no mielinizadas de conducción a baja velocidad. Las fibras A $\delta$  y C terminan en neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal, donde los neurotransmisores secretados por las fibras aferentes primarias para la sensación dolorosa son: la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (5).

#### **4. Estructuras Centrales y Vías del Dolor**

Cuando las fibras nociceptivas A $\delta$  y C entran a la médula espinal hacen sinapsis en su asta dorsal, desde allí una segunda neurona cruza la línea media y asciende a través del tracto espinotalámico lateral. Luego realiza una nueva sinapsis en el tálamo, específicamente en el núcleo ventro-pósterolateral. Desde allí sale una tercera neurona tálamocortical que terminará en la corteza cerebral, específicamente en el homúnculo sensitivo; esta vía es conocida como el haz neoespinotalámico, produce un dolor agudo y de localización precisa ya que llega a la corteza e indica en forma somatotópica el tejido estimulado (5).

Existe otra vía, de conducción más lenta, la paleoespinotalámica, percibe dolor de naturaleza más difusa porque no llega a la corteza cerebral, desencadenando respuestas circulatorias, respiratorias y endocrinas, al comprometer al sistema límbico y al hipotálamo. Las fibras corticoespinales y el tracto rafeespinal son vías descendentes que modifican la actividad de todos los sistemas ascendentes, sus axones amielínicos bajan por el cordón posterolateral de la médula espinal y se postula que su

neurotransmisor es la serotonina, logrando analgesia profunda al liberar péptidos opioides (2). El glutamato y la sustancia P son dos tipos de neurotransmisores secretados por las fibras C. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC. La sustancia P es un neuropéptido de liberación lenta. Se cree que la doble sensación de dolor que se percibe después de un estímulo doloroso se debe a que el glutamato produce una sensación de dolor agudo, mientras que la sustancia P transmite una sensación en un momento más tardío (2).

## **5. Vía Trigeminal**

Los tejidos orofaciales constituyen una de las regiones del organismo humano más ricamente inervados y con mayor representación y diversificación de receptores y en el organismo humano. Representan una gran fuente de información sensorial que ejercen una importante influencia funcional en cualquier etapa de la vida. Estos tejidos son principalmente inervados por el nervio trigémino (V par craneal) con sus núcleos de origen y vías nerviosas, constituye la base estructural más importante de la transmisión sensitiva y motora (el trigémino sino me equivoco no tiene función motora, el facial es motora) del territorio encefálico inherente a los diferentes mecanismos neuromusculares, y en menor medida por el nervio facial (VII), glossofaríngeo (IX) y vago (X) (15).

Entre los diversos receptores ubicados en las estructuras que componen el sistema odontoestomatognático, se puede mencionar la existencia de 3 grupos:

- ✎ Propioceptores: entregan información relativa a los movimientos y posiciones del cuerpo en el espacio.
- ✎ Visceroceptores: relacionados con actividades viscerales como digestión, respiración, etc.
- ✎ Exteroceptores: ubicados en la piel, tejido conectivo y subcutáneo.

En mucosas ectodérmicas que tapizan cavidades y anexos (uñas y dientes), adaptados para recibir estímulos del exterior. Se pueden mencionar:

- ✎ Receptores de tacto y presión
- ✎ Termo-receptores (calor y frío)
- ✎ Receptores dentarios (intradentarios y periodontales)
- ✎ Receptores del dolor o nociceptores.

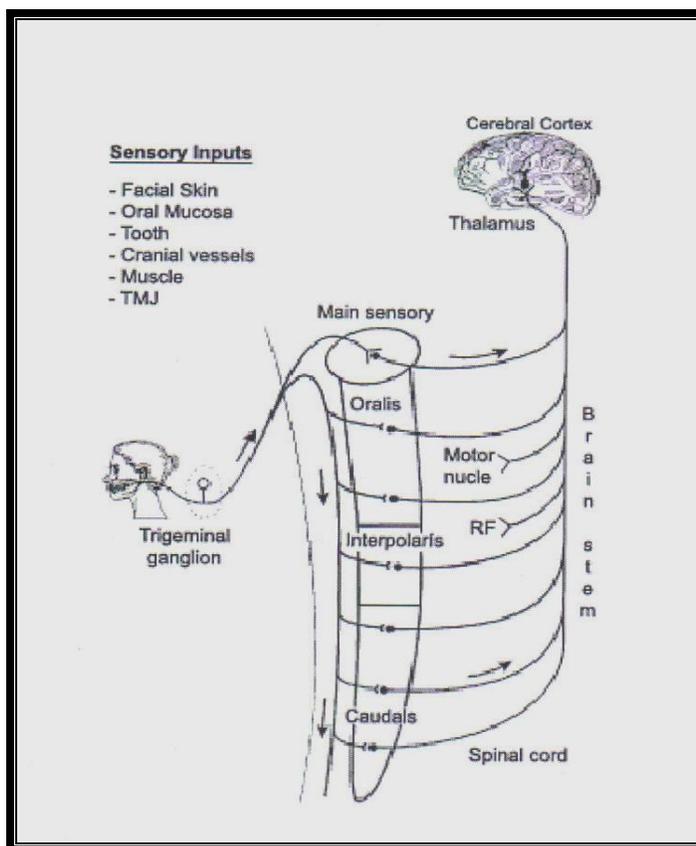
Estos últimos, son los de mayor relevancia para el presente trabajo. Las vías involucradas en la transmisión de impulsos dolorosos comienzan en los nociceptores que transmiten la información a través de las fibras nerviosas ya mencionadas (A $\delta$  y C). Estas fibras tienen su soma en el ganglio de Gasser, aquí cabe mencionar que el nervio trigémino o V par craneal es un nervio mixto, cuyo origen aparente se localiza en las porciones laterales de la cara ventral de la protuberancia por medio de 2 raíces: una motora y una sensitiva.

La raíz sensitiva resume la percepción general de la piel y membranas mucosas del territorio cefálico. Nace del borde posterior del ganglio de Gasser. Desde el borde anterior del ganglio nacen las 3 ramas terminales del trigémino: nervios oftálmico, maxilar y mandibular. El ganglio de Gasser, es semejante a un ganglio raquídeo. Está compuesto por los somas o cuerpos celulares de neuronas unipolares con axones en T (receptoras del dolor). Los axones periféricos se distribuyen por las 3 ramas terminales del V par. El conjunto de axones centrales o profundos constituyen la raíz sensitiva trigeminal, ésta penetra en la protuberancia y conecta con los núcleos sensitivos del V par, ubicados en el tronco encefálico (15, 28).

La información sensorial, exteroceptiva y propioceptiva, de la boca y cara se transmite a través de fibras nerviosas periféricas hacia el SNC. Se proyectan en un complejo nuclear trigeminal ubicado en el tronco del encéfalo. Se extiende desde el mesencéfalo hasta los primeros segmentos medulares. Esta gran columna de sustancia gris se divide en 3 núcleos en sentido rostrocaudal: núcleos mesencefálico, sensitivo principal y espinal que representan los centros segmentarios somatosensitivos del V par.

El núcleo espinal se divide en 3 subnúcleos; oral, interpolar y caudal. El subnúcleo interpolar y el caudal (o unidad caudal del núcleo espinal) resume la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio cefálico. La neurona en T (nociceptor), distribuida en la región cefálica por las 3 ramas terminales del nervio trigémino, tiene su soma en el ganglio de Gasser. Su axón central se dirige al subnúcleo interpolar y caudal del núcleo espinal del trigémino, donde sinapta con una neurona de segundo

orden, la que puede ser una interneurona, y que se conecta a nivel de los núcleos trigeminales. O puede ser una neurona de proyección que lleva información a centros superiores; por ej., tálamo, cerebelo (figura 2). Las neuronas de proyección llegan específicamente al núcleo ventro póstero lateral del tálamo. Desde aquí las neuronas talámicas se proyectan a la porción basal o inferior del área cortical somatosensitiva (área1-2-3). Estas conexiones trigémino-tálamo-corticales explican, en parte, el origen de las sensopercepciones de la región orofacial. Es decir, a la apreciación y asignación de significación de los estímulos que impresionan al sistema estomatognático (15, 28).



**Figura 2.** Vía somatosensorial trigeminales principales orofaciales (29).

## 6. Modulación del Dolor

La posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales es conocida hace décadas. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, rico en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral. Experimentalmente se puede obtener analgesia con microinyecciones de morfina en estas zonas. Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés, provocando así alguna modulación a nivel medular.

Es importante considerar que existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan tres sistemas: uno mediado por noradrenalina, otro por serotonina y por último el eje opioide. (6)

Las neuronas serotoninérgicas se encuentran principalmente en el núcleo rafe magnus, y sus fibras se distribuyen generosamente en la médula espinal, principalmente en el asta posterior y en otros núcleos. Los principales receptores asociados a la antinocicepción son 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4-7</sub>. Las neuronas noradrenérgicas se ubican en los núcleos A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub> en el locus coeruleus y A<sub>7</sub> en el puente (subcoeruleus). La capacidad antinociceptiva de la noradrenalina está basada en su acción a nivel postsináptico (al interior del asta dorsal). Sin embargo, existen también estudios que avalan su capacidad de actuar directamente sobre el nociceptor. La liberación de noradrenalina actúa en receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  generando antinocicepción.

El eje opioide, se encuentra en el asta dorsal de la medula espinal inhibiendo a las neuronas de proyección nociceptivo-específicas. Los receptores opioides más conocidos son DOR (delta), KOR (kappa) y MOR (mu) (7). Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que los receptores para los péptidos opioides no sólo se encuentran en el SNC, sino que también alcanzan la periferia debido a que se han encontrado éstos péptidos distribuidos en el tubo digestivo, la glándula suprarrenal, aparato reproductor, entre otros (8). Lo que explicaría de cierta forma las reacciones adversas a los fármacos opioides advertidas en otros sistemas del organismo humano. Dentro del sistema nervioso, la distribución de los péptidos opioides y sus receptores es amplia; se los puede encontrar en regiones de la corteza somestésica, prefrontal, orbitaria y cerebelosa, tálamo, ganglios basales (núcleo caudado, globo pálido y putamen), hipotálamo, sistema límbico, hipófisis anterior y posterior, ganglios trigeminal, petroso y yugular y varias regiones del tronco cerebral. Todas estas estructuras se hayan íntimamente conectadas con la transmisión del estímulo doloroso (8,9).

## **7. Aspectos Terapéuticos del Dolor**

Farmacológicamente podemos modificar la información nociceptiva a cuatro niveles distintos según el procesamiento de la información nociceptiva, estos son: la **transducción**, proceso que ocurre en los nociceptores, y que se puede interrumpir con el uso de anestésicos locales (AL) y analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) que inhiben la síntesis de mediadores inflamatorios; la **conducción**, que es la

propagación de estos potenciales de acción hacia el SNC y SNP, que también puede ser abolida por AL, los que bloquean los canales iónicos K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, modificando la capacidad de descarga y conducción de los nociceptores, impidiendo la propagación del impulso nervioso; la **modulación**, proceso que modifica cuantitativa y cualitativamente la información nociceptiva, tanto en el SNC como SNP, farmacológicamente, se puede intervenir utilizando AINEs quienes pueden potenciar la acción supresora endógena mediante el uso de opiodes, y por último la **percepción**, que implica la integración de las vías medial y lateral. Esta integración produce la experiencia emocional, subjetiva y consciente del dolor y permite localización, magnitud y naturaleza del estímulo, acompañándose tanto de angustia como de necesidad de alivio. Se modula farmacológicamente con AL, AINEs, opiodes, entre otros (30).

## 8. Analgesia

Podríamos definir analgesia, como la ausencia de dolor en respuesta a una estimulación que normalmente habría sido dolorosa, pudiéndose producir en los siguientes niveles:

☞ Nivel de la conducción del estímulo doloroso:

**Anestésicos locales:** Fármacos que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma reversible, con un periodo de acción de 2 a 16 horas. Ej: lidocaína y procaína (5).

**Alcoholes y Fenoles:** Sustancias que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma prolongada, su periodo de acción es de 3 o más meses (10).

☞ Nivel central:

Mediante analgésicos que actúan a nivel del neuroeje como son los opioides. Actualmente estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero su gran defecto son las reacciones adversas.

☞ Nivel periférico:

Representados por los AINEs, que corresponden a fármacos que pueden ejercer un efecto anti-inflamatorio, analgésico y/o antipirético (5). Varias drogas inducen analgesia o antinocicepción por interferencia con las vías neuronales involucradas en la recepción y la transmisión desde la periferia hasta los más altos centros en el SNC. Varios receptores pueden modular la información nociceptiva, entre ellos  $\alpha$ -adrenoreceptores, subtipos de receptores de serotonina: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, receptores muscarínicos y receptores nicotínicos, todos ellos son expresados pre y postsinápticamente en neuronas a nivel espinal y supraespinal. (2, 5).

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa. Entre ellos podemos mencionar los fármacos  $\alpha$ -adrenérgicos, serotonérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, anti-inflamatorios no esteroideos y opioides. (2, 5, 6, 11).

## **8.1 Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroidales**

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo farmacológico muy heterogéneo que tienen en común su mecanismo de acción, caracterizado por inhibir la síntesis de prostaglandinas las cuales se liberan cuando hay daño tisular, ejerciendo un efecto en la sensibilización de los nociceptores; así también poseen efectos: antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. (12)

### **8.1.1 Clasificación de los AINEs**

Los AINEs pueden ser clasificados según su estructura química, de acuerdo al siguiente esquema modificado de Warner y Mitchell (12). Ver tabla I.

Otra forma de clasificación es utilizando la potencia y efectividad relativa de los AINEs con diferente selectividad de isoenzimas ciclooxigenasas (COXs) según su capacidad de inhibir COX-1, COX-2 o COX-3, los AINEs, sin embargo, aún no está definida completamente (4, 13).

**Tabla I: Clasificación de AINEs según Clase Estructural y Selectividad por COX**

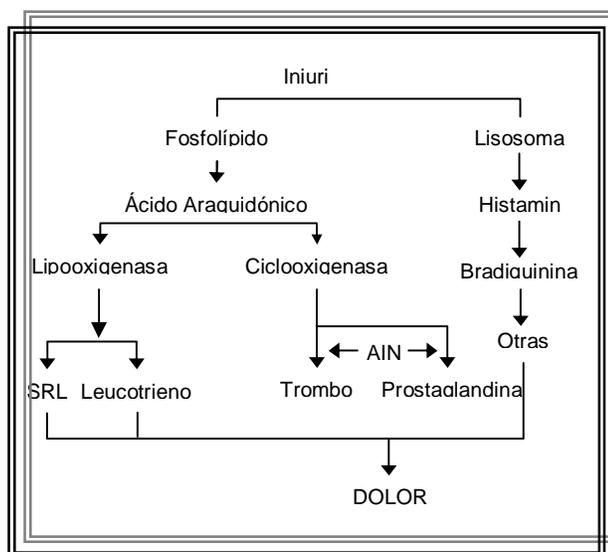
**(12).**

<b>CLASE ESTRUCTURAL</b>	<b>MIEMBROS</b>		
	<b>COX-1 no selectivos</b>	<b>COX-2 selectivos</b>	<b>COX-3</b>
<b>Alcanonas</b>	Nabumetona		
<b>Acido Antralínico</b>	Acido Mefenámico, Acido Meclofenámico		
<b>Acido Arilpropiónico</b>	Ibuprofeno, Flurbiprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno		
<b>Diarilheterociclos</b>		Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Valdecoxib	
<b>Acido Enólico</b>	Piroxicam, Tenoxicam, Fenilbutazona	Meloxicam	
<b>Acido Heteroarilacético</b>	Diclofenaco, Ketocorolaco, Tolmentin	Lumiracoxib	
<b>Indol y Acido Indolacético</b>	Indometacina, Sulindaco	Etodolaco	
<b>Derivados de Para-aminofenol</b>	Acetaminofen		Paracetamol Metamizol
<b>Derivados de Acido Salicílico</b>	Aspirina, Diflunisal		
<b>Sulfanilidas</b>		Nimesulida	

### 8.1.2 Mecanismo de Acción de los AINEs

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de las enzimas COXs impidiendo la síntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico, el que se libera de los fosfolípidos de membrana por acción de las fosfolipasas (12).

Cuando se produce destrucción celular, la ruptura de membranas celulares libera fosfolípidos y lisosomas. Esta liberación de lisosomas determina la aparición de mediadores como histamina y bradiquinina. Por otra parte, cuando una noxa daña un tejido se activa la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> (FLA<sub>2</sub>) que hidroliza el enlace éster de los fosfolípidos de la membrana con la liberación de ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede seguir dos vías; la vía de la ciclooxigenasa o la vía de la lipooxigenasa (LOX).



**Figura 3.** Mecanismo de acción de los AINEs (6).

Las COXs generan importantes mediadores de la inflamación, estos son las prostaglandinas y tromboxanos. En la vía de la lipooxigenasa se produce leucotrienos, sustancias hipersensibilizantes y vasoconstrictoras con efecto quimiotáctico sobre eosinófilos, neutrófilos y macrófagos (6, 12). Los antiinflamatorios no esteroidales inhiben la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, pero no suprimen la formación de leucotrienos (12).

La COX-1, COX-2 y COX-3 son las isoformas de la enzima ciclooxigenasa. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos (mucosa gástrica, plaquetas y riñones) y es responsable de la síntesis de prostaglandinas (PG) con función protectora de la mucosa gástrica (citoprotectoras) regulando también la función renal y la actividad plaquetaria. La COX-2 (principal isoenzima asociada a la inflamación) se expresa en forma constitutiva en el sistema nervioso central, riñón y aparato reproductor. Esta isoforma se induce por estímulos inflamatorios, producidos por macrófagos, monocitos y células endoteliales, donde se generan prostaglandinas que median el dolor y la inflamación (12). La COX-3 o como algunos autores la llaman COX-1b es la enzima construida a partir del gen de la COX-1 pero incluye el intrón1 del ARN<sub>m</sub>, por lo que su secuencia aumenta entre 30 y 34 aminoácidos. Se encuentra presente en el SNC casi exclusivamente en el encéfalo y su acción es analgésica y antipirética al actuar sobre el hipotálamo, también se han encontrado en el corazón (12, 14).

La actividad antiinflamatoria de los AINEs se ejerce principalmente a través de la inhibición de las ciclooxigenasas. La inhibición de la COX-1 sería la responsable de los efectos adversos de los AINEs clásicos sobre la mucosa gastrointestinal, mientras que sus beneficios terapéuticos dependerían de la inhibición de la COX-2 (12). Los AINEs inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, es por esto que las líneas de investigación apuntan a lograr fármacos altamente selectivos por la COX-2, y por lo tanto, con mínimo efecto sobre la COX-1 (6, 12). Ver tabla II.

**Tabla II. Principales efectos adversos de los AINEs (5).**

<b>Gastrointestinales</b>	Ulceración, perforación y sangrado. Esofagitis, Pancreatitis.
<b>Observaciones</b>	Mayor riesgo en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, enfermedad cardiovascular y en mayores de 65 años.
<b>Renales</b>	Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial.
<b>Observaciones</b>	Mayor riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis e insuficiencia renal.
<b>Cardiovasculares</b>	Hipertensión arterial, infarto al miocardio y accidentes vasculares encefálicos.
<b>Observaciones</b>	Mayor riesgo en pacientes que usan beta-bloqueadores.
<b>Dermatológicas</b>	Eritema multiforme, angioedemas, fotosensibilidad
<b>Respiratorias</b>	Asma, rinitis, anafilaxia
<b>Hematológicas</b>	Neutropenia y otras citopenias por fallo medular.
<b>Nerviosas</b>	Cefaleas, mareos e irritabilidad.

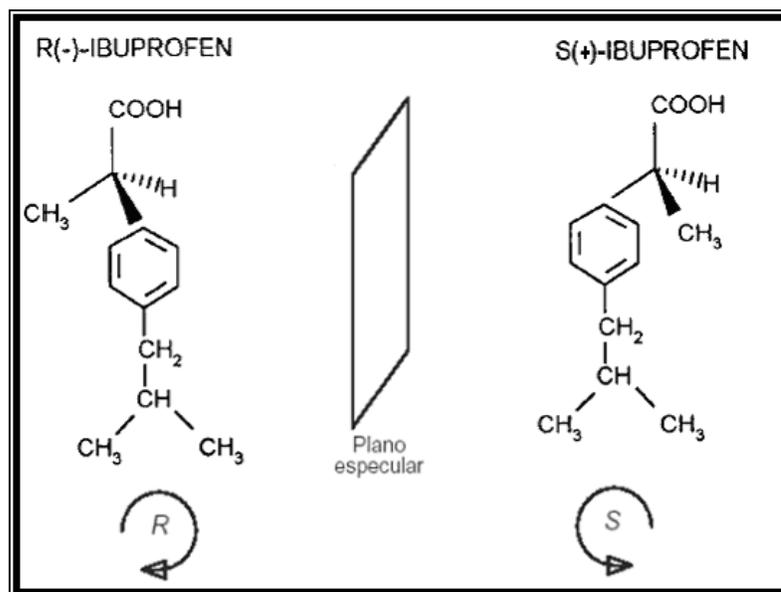
### **8.1..3 Ibuprofeno**

Es un derivado del ácido propiónico que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, presentándose picos de concentraciones plasmáticas 1-2 horas después de la administración. Su vida media de eliminación es de unas 2 horas aproximadamente. El ibuprofeno se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado, dando lugar a dos metabolitos inactivos que, junto con el fármaco no metabolizado, se excretan por vía renal bien como tales o como metabolitos conjugados. La excreción renal es rápida y completa.

En los estudios de toxicidad los efectos observados coinciden con los de otros antiinflamatorios no esteroideos. El ibuprofeno no presenta efectos teratogénicos, mutagénicos ni carcinogénicos en diferentes especies animales (18).

En los estudios de toxicidad los efectos tóxicos observados coinciden con los de otros antiinflamatorios no esteroideos. El ibuprofeno no resultó teratogénico en diferentes especies animales. Asimismo, tanto los estudios de mutagénesis como los de carcinogénesis dieron resultados negativos. (16).

Se usa en el tratamiento de artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos. En el tratamiento de lesiones de tejidos blandos como torceduras o esguinces. Es de amplio uso en procesos dolorosos de diversas intensidades como el dolor dental, el dolor postoperatorio y tratamiento sintomático de la cefalea. También suele usarse en el alivio de sintomatología en dismenorrea primaria y tratamiento sintomático de la fiebre en cuadros febriles de etiología diversa (17).



**Figura 4.** Estructura Química del Ibuprofeno (15).

## **8.2 Analgésicos Opiodes**

Los receptores opioides pertenecen a la familia de los receptores metabotrópicos de 7 dominios transmembranosos, acoplados a proteína G, como todos los acoplados a proteína G tienen una importancia fundamental en la acción mayoría de los neurotransmisores y hormonas. Se encuentran distribuidos tanto en el sistema nervioso central y periférico, especialmente en zonas relacionadas con la transmisión del dolor, como en diversos órganos con inervación tanto autonómica como central.

Son activados tanto por péptidos endógenos como por fármacos administrados exógenamente, como la morfina, la cual es uno de los analgésicos más potentes conocidos, pero que producen tolerancia y dependencia. Se han descrito y clonados, al menos 4 subtipos de receptores opioides con sus correspondientes ligandos y ellos han sido clasificados como: MOR, por morfina; DOR, por conducto deferente; KOR, por ketociclazocina y NOR, por nociceptina.

### **8.2.1 Agonistas y Antagonistas opioides**

Se han descrito diferentes agonistas y antagonistas de los diversos subtipos de receptores, los cuales se encuentran resumidos en la tabla XX. La activación de los receptores opioides por medio de los agonistas conduce a efectos analgésicos de diversa intensidad, por ejemplo, fentanilo tiene una potencia analgésica que es mayor de 100 veces la de la morfina. Sin embargo, la activación por antagonistas, siendo también dosis-dependiente, usualmente en concentraciones de  $10^{-12}$  M a  $10^{-9}$  M

produce efectos paradójicos, tanto de analgesia como de hiperalgesia. En el caso de la analgesia se explica, por la inhibición que ejerce el antagonista opioide en la inhibición de la liberación presináptica de los opiodes endógenos (18). Es conocido, la definitiva falta de información, sobre el mecanismo final de la acción analgésica de los opiodes, atribuyéndose a un incremento del umbral doloroso; a una inhibición de agentes algógenos (sustancia P, bradicinina, etc), a la liberación de péptidos endógenos; activación de canales iónicos, etc.(7-9, 18-20, 24, 25).

### **8.2.2 Naltrexona (NTX)**

Es un antagonista no selectivo de los receptores opiodes, derivado directo de la morfina, tiene mayor afinidad por el receptor MOR, por lo tanto, revierte todos los efectos producidos por los fármacos opiodes debido a la activación de receptores de subtipo  $\mu$ . Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida por los opiodes y el alcohol. Su mayor eficacia se encuentra a nivel oral. Algunos estudios in vitro y en animales sugieren que la administración de bajas dosis de antagonistas opiodes, como naltrexona asociada a opiodes, mejora el efecto analgésico de estos, lo que se debería a que la naltrexona sería capaz de bloquear los receptores con carácter excitatorio, permitiendo una mejor respuesta analgésica al opioide y reduciendo los efectos secundarios (18).

### **8.2.3 Naltrindole (NTI)**

Fue identificado en los años ochenta como el primer componente no peptídico que mostró un antagonismo preferencial por los receptores opioides DOR, ejerciendo un efecto similar al de la naltrexona, pero con mayor selectividad. Por esta razón se ha encontrado que este fármaco posee efectos moduladores antinociceptivos (19).

### **8.2.4 Nor-binaltorfimina (Nor-BNI)**

Nor-binaltorfimina (Nor-BNI) es un antagonista opioide a nivel de los receptores KOR, que se caracteriza por ser altamente selectivo, se ha utilizado para demostrar que los receptores kappa opioide ubicados en la médula espinal son más importantes que los ubicados supraespinal, para la analgesia mediada por receptores KOR y agentes farmacológicos relacionados (19, 20).

**Tabla III. Receptores Opiodes (7).**

Receptor	Peptidos Endógenos	Péptidos Agonistas	Péptidos Antagonistas	Agonistas	Antagonistas
MOR	Endo-morphin-1 Endo-morphin-2 β-endorphin	DAMGO PL 017	CTOP Ocreotide (SMS201,995)	Fentanyl Morphine Sufentanyl	β <sub>1</sub> -FNA (affinity label) Naloxonazine (irreversible)
DOR	Leu5-Enkephalin Met5-Enkephalin Deltorphin Deltorphin I Deltorphin II	DADLE DPDPE DSLET	ICI 174,864 (agonista Inverso) TIPP TIPP[ψ]	BW373U86, SIOM, SNC 80,	Benzylidenenaltrexone (BNTX) Naltriben (NTB) Naltrindole (NTI)
KOR	Dynorphin A Dynorphin B	Dynorphin 1a		Bremazocine Ethylketocyclazocine (EKC) U-50,488	Norbinaltorphimine (NOR- BNI) 5'-Guanidinonaltrindole (5 <sub>1</sub> -GNTI)
NOR	Nociceptin/orphanin FQ	[Arg14, Lys15] nociceptin	[N-Phe1]NC (1-13)NH <sub>2</sub> UFP-101	Ro 64-6198	Benzimidazolone (J-113397) JTC-801 TRK-820

## **9. Asociaciones de Fármacos**

Con el afán de potenciar efectos y disminuir los efectos adversos, mejorando así el manejo clínico de situaciones dolorosas, es que se ha buscado asociar fármacos para disminuir sus dosis (analgesia multimodal) y así mejorar la tolerancia por parte del paciente.

Cuando dos drogas se coadministran, sus efectos pueden ser aditivos, es decir, que el efecto conseguido es la simple suma de los efectos que producen cada una de ellas separadamente. Otra posibilidad, es que los fármacos sean antagónicos o subaditivos, donde el resultado final es menor que la simple suma de cada agente por separado. Finalmente, el efecto podría ser sinérgico o supraaditivo, que es un efecto mayor a la suma de los efectos separados de cada droga y evidentemente en el caso de los analgésicos y antiinflamatorios este es el efecto buscado (21).

## HIPOTESIS

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

## OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

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

### **Objetivos Específicos:**

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p) del ibuprofeno en el test de orofacial.
2. Estudiar el efecto modulador de los antagonistas opioides: naltrexona (NTX), naltrindol (NTI) o nor-binaltorfimina (Nor-BNI), en la analgesia inducida por ibuprofeno.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se usaron ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) de 28 a 30 gr. de peso y habituados 2 horas aproximadamente antes del experimento, de acuerdo al protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal recibe sólo una dosis de la droga, las observaciones son efectuadas en forma ciega, aleatoriamente y controladas con salino. Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales es el mínimo estrictamente necesario para un correcto análisis estadístico. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

El AINE usado en este estudio fue el ibuprofeno y para la evaluación algesiométrica se utilizó una prueba de estimulación tónica: que en general se trata de pruebas asociadas a la aplicación de un estímulo nociceptivo químico (irritantes), lo cual da lugar a una conducta estereotipada compleja. Tras la aplicación del estímulo nociceptivo se produce una reacción inflamatoria que induce alodinia e hiperalgesia. (3, 4). Entre estos modelos se encuentra el de la formalina orofacial.

### **Test de la Formalina**

Este test presenta dos fases: una temprana debida a la activación de nociceptores que sigue a la injuria corrosiva que produce el irritante (fase 1, fase algésica) y una tardía debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la

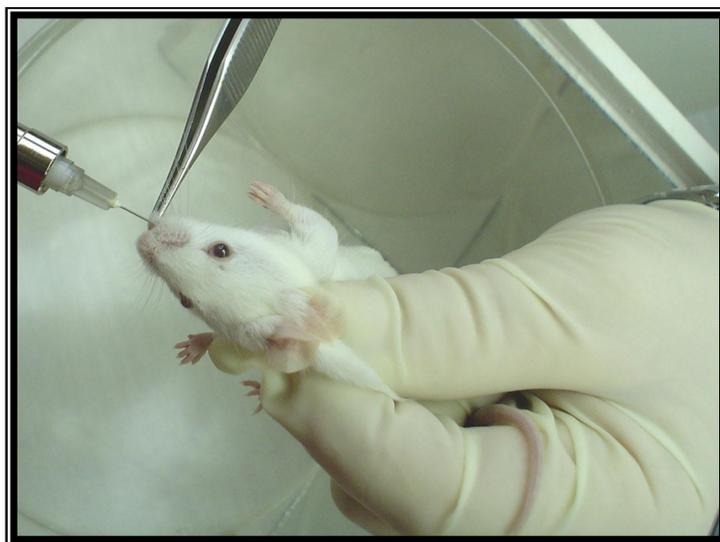
injurias y la sensibilización central y periférica que ello conlleva (fase 2, fase algésica-inflamatoria).

La prueba de la formalina ha sido adaptada para el estudio del dolor orofacial, observándose tras la aplicación del irritante un aumento del “acicalamiento” facial, expresado como frotamiento y/o rascado de la cara del ratón, dolor originado en la estimulación del nervio trigémino uno de los nervios de mayor inervación del territorio máxilofacial. En el caso de la inyección intradérmica, de formalina en la región del labio superior del animal, produce una respuesta nociceptiva más intensa y repetible dentro del territorio orofacial (3).

Los ratones fueron colocados en un cilindro diseñado para la observación y se contó el tiempo de frotamiento por medio de un cronómetro digital.

Se realizó una inyección de 20  $\mu$ L de una solución de formalina al 5% en el labio superior o vibrisa del animal. En la primera fase se registró el tiempo total, en segundos, en que ellos se frotan el área perinasal inyectada durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, esta corresponde a la fase algésica (fase I).

Posteriormente 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 frotan el labio comprometido. Esto corresponde a la fase algésica-inflamatoria y que mide el dolor crónico (fase II).



**Figura 5.** Administración de formalina 5% en el labio superior del ratón.



**Figura 6.** Frotamiento del ratón en el área perinasal posterior a la inyección de formalina.

## Evaluación de la Analgesia

Para la evaluación analgésica se construyeron curvas dosis respuesta del AINE (3,10, 30, 100, 300 mg/kg) administrado por vía i.p., media hora antes de realizar el estudio (tiempo que fue determinado por experimentos pilotos previos). Para cada dosis se usó un mínimo de 6-8 animales. Los animales controles fueron inyectados con una solución salina al 0.9%.

Para evaluar la actividad analgésica de las drogas se utilizó el % de máximo efecto posible (%MPE o % de antinocicepción) que se obtiene de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%MPE = 100 - \left[ \frac{\text{Tiempo Experimental}}{\quad} \right] \times 100$$



**Figura 7.** Administración i.p. de ibuprofeno.

### **Estudio de la Modulación Opioidérgica**

Para evaluar el rol del sistema opioidérgico, se trataron previamente los animales, por vía i.p., 30 minutos antes con 1 mg/kg de naltrexona (NTX), antagonista de receptores opioides del subtipo MOR, o con 1 mg/kg de naltrindol (NTI), antagonista del subtipo DOR o 60 minutos antes con 1 mg/kg de nor-binaltorfiminae (Nor-BNI), antagonista KOR y se repitió la curva dosis–respuesta inducida por ibuprofeno. Los tiempos usados para la administración de los antagonistas opioides son los que se utilizan en el Laboratorio donde se realizó este trabajo y que representan el tiempo al cual los mencionados fármacos ejercen su su máximo efecto.

Con el propósito de analizar las interacciones del ibuprofeno con los antagonistas opioides los fármacos administrados, se utilizó la dosis que produce el 50% del efecto máximo (DE50), que se obtuvo por medio de la regresión lineal de las correspondientes curvas dosis – respuesta para la fase I y fase II del test de la formalina orofacial. Para el estudio de la interacción se usó el sistema descrito por Zelcer y cols (2005), que compara la DE50 de un determinado fármaco antes y después del pretratamiento con otro fármaco. Si la razón entre las DE50 es significativamente mayor que 1 corresponde a una interacción sinérgica, si es menor que 1, es antagónica y si es 1 es aditiva, como se muestra en la tabla IV.

Todos los fármacos se administraron vía i.p. en un volumen constante de 10 mL/kg.

**Análisis Estadístico**

El análisis estadístico de los parámetros relativos a este estudio, se expresaron como promedio  $\pm$  error estándar del promedio (EES) y la significación estadística fue considerada a un nivel de 5% por análisis de varianza (ANOVA) y pruebas t de Student.

## RESULTADOS

### Grupo Control

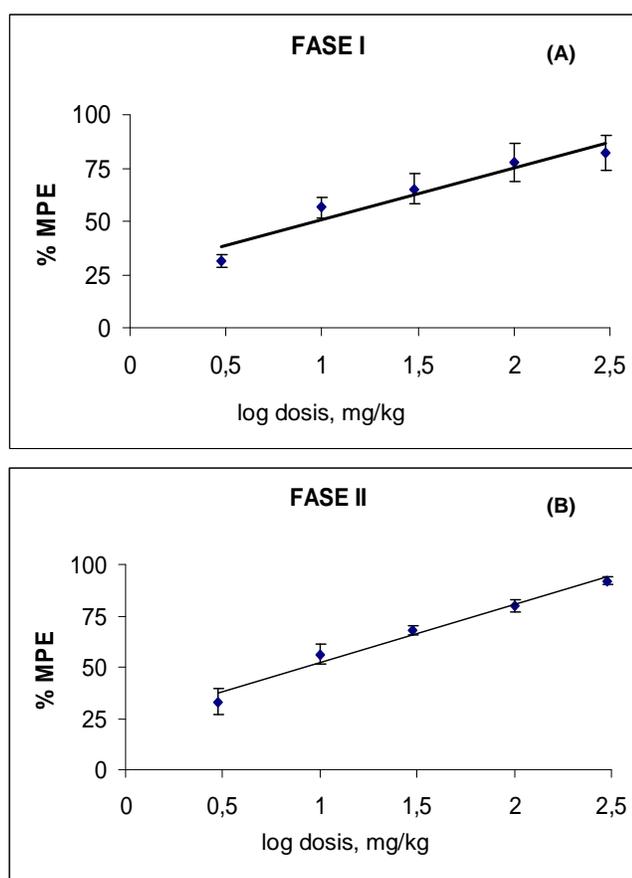
Para la determinación de los tiempos de frotamiento de cada fase, se utilizaron 1 o 2 animales concurrentemente con cada grupo experimental. El tiempo de frotamiento de la zona perinasal de los animales control con solución salina al 0,9% para las diferentes fases se muestra en la tabla III. Los tiempos de frotamiento obtenidos con las diferentes dosis de los antagonistas opiodes no difirieron significativamente de los tiempos de frotamiento control.

**Tabla IV. Tiempo de frotamiento grupo control.**

	<b>Tiempo (seg)</b>	<b>N</b>
<b>FASE I</b>	130 ± 5,00	(22)
<b>FASE II</b>	160 ± 6,00	(24)

### Grupo tratado con ibuprofeno

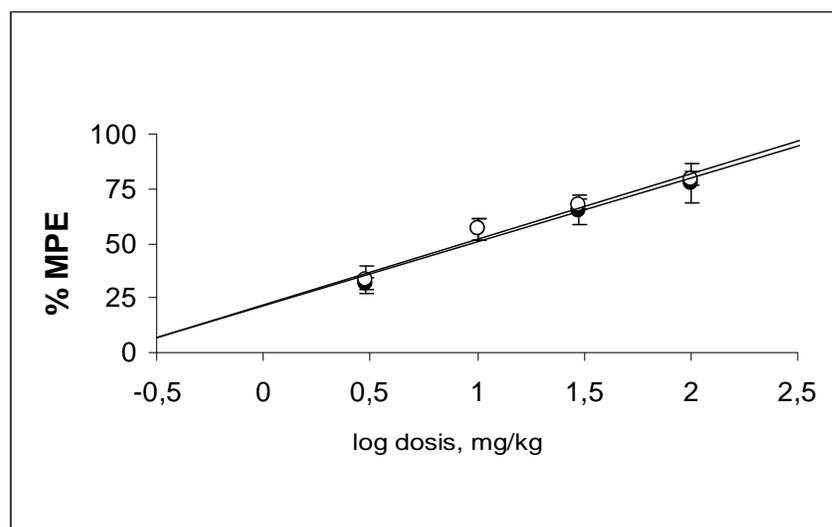
En el test de la formalina orofacial la actividad analgésica inducida por el ibuprofeno es dosis – dependiente. De las curvas dosis-respuesta se calculó la DE50, que resultó ser para la fase I de  $9,39 \pm 2,49$  mg/Kg y para la fase II de  $8,42 \pm 1,71$  mg/Kg. No se obtuvo diferencia significativa en la analgesia inducida por ibuprofeno para la fase I y la fase II, del ensayo algesiométrico, como se observa en los figura 8.



**Figura 8.** Curva dosis – respuesta de ibuprofeno i.p. en fase I (panel A) en La fase II (panel B). Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM, de al menos 6 animales.

### Paralelismo de las Curvas Dosis Respuestas de Ibuprofeno

El análisis estadístico de las curvas dosis respuesta de ibuprofeno en las fases I y II, del ensayo de la formalina orofacial, se encontró que ellas eran paralelas (figura 9).

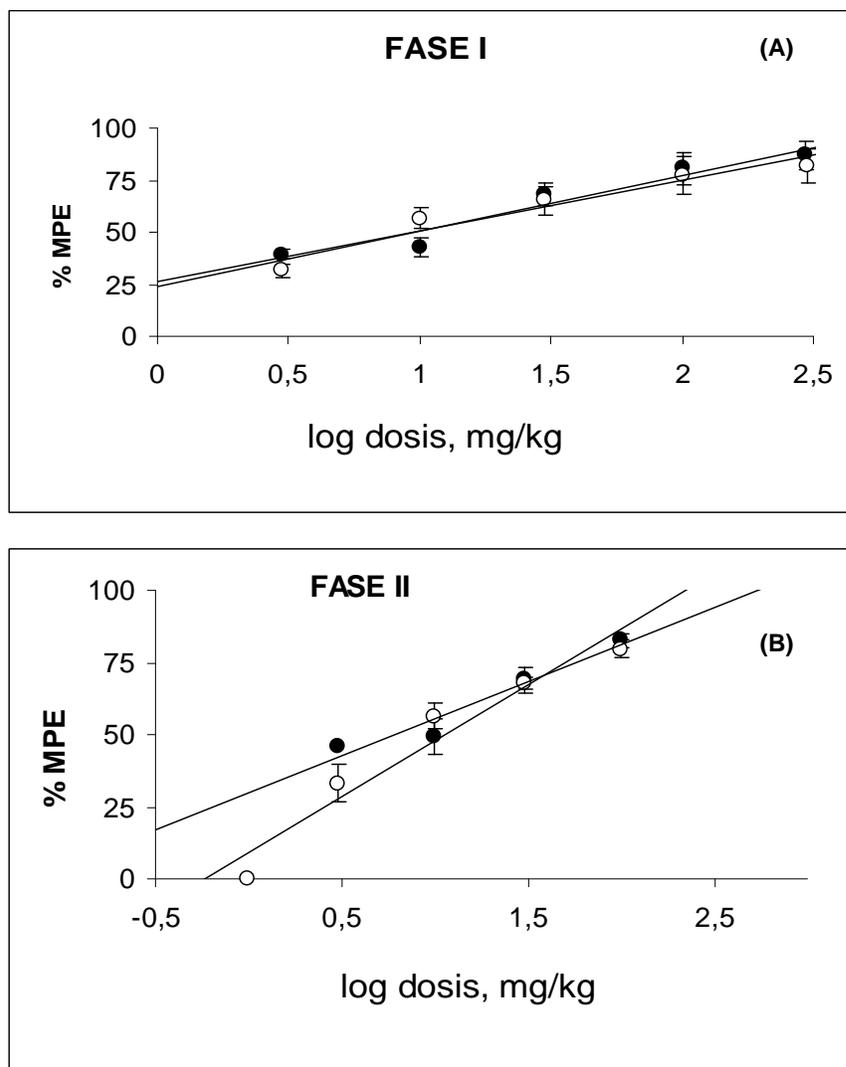


**Figura 9.** Paralelismo de curvas dosis respuesta de ibuprofeno i.p. en la fase I ( O ) y en la fase II ( ● ).

## **Evaluación de la Modulación Opiode en la Analgesia de Ibuprofeno**

### **Modulación de Naltrexona (NTX)**

Después del pretratamiento con NTX, 1 mg/Kg i.p., en el test de la formalina orofacial, el ibuprofeno origina curvas dosis – respuesta de naturaleza dependiente, como las obtenidas sin pretratamiento. Los DE50 resultantes, para la fase I es de  $9,46 \pm 2,77$  mg/Kg y de  $6,05 \pm 1,53$  mg/Kg para la fase II. Los resultados demuestran que el pretratamiento con NTX no altera significativamente el efecto del ibuprofeno. La razón entre las DE50 del ibuprofeno antes y después del tratamiento resultaron ser de 0.99 y 1.39, para la fase I y la fase II, respectivamente. Todos estos resultados se ven en la tabla V y figura 10.

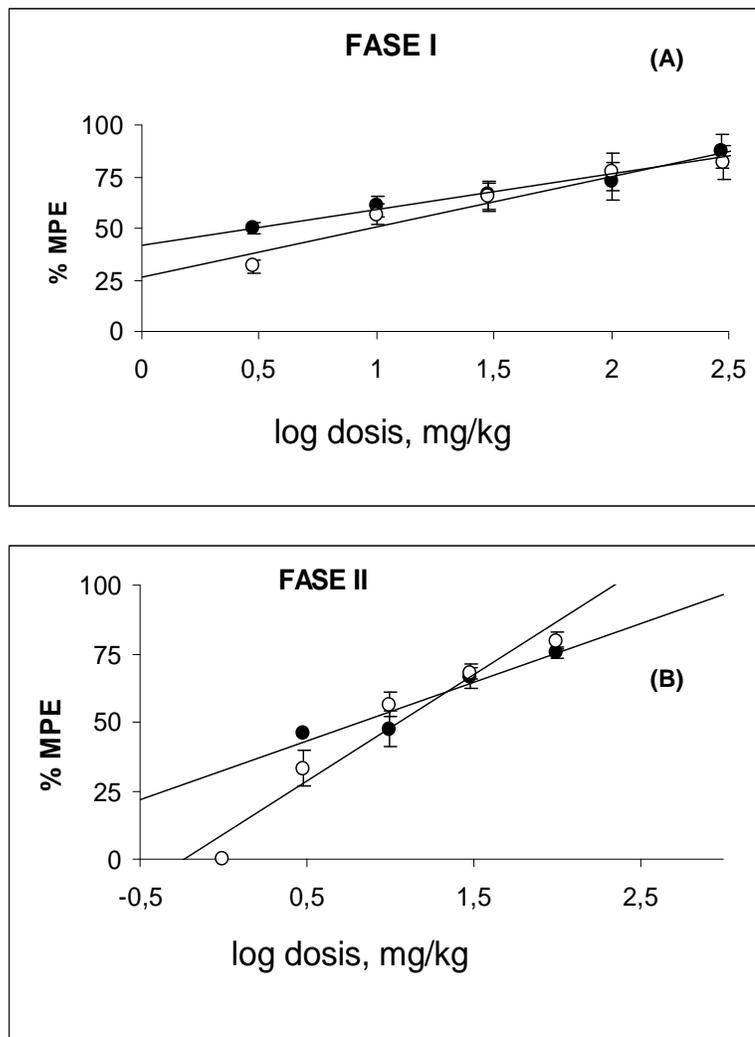


**Figura 10.** Curvas dosis-respuesta de Ibuprofeno (O) y de Ibuprofeno + naltrexona (●) en la fase I, en la fase II (panel B). Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM, de al menos 6 animales.

### **Modulación de Naltrindol (NTI)**

El

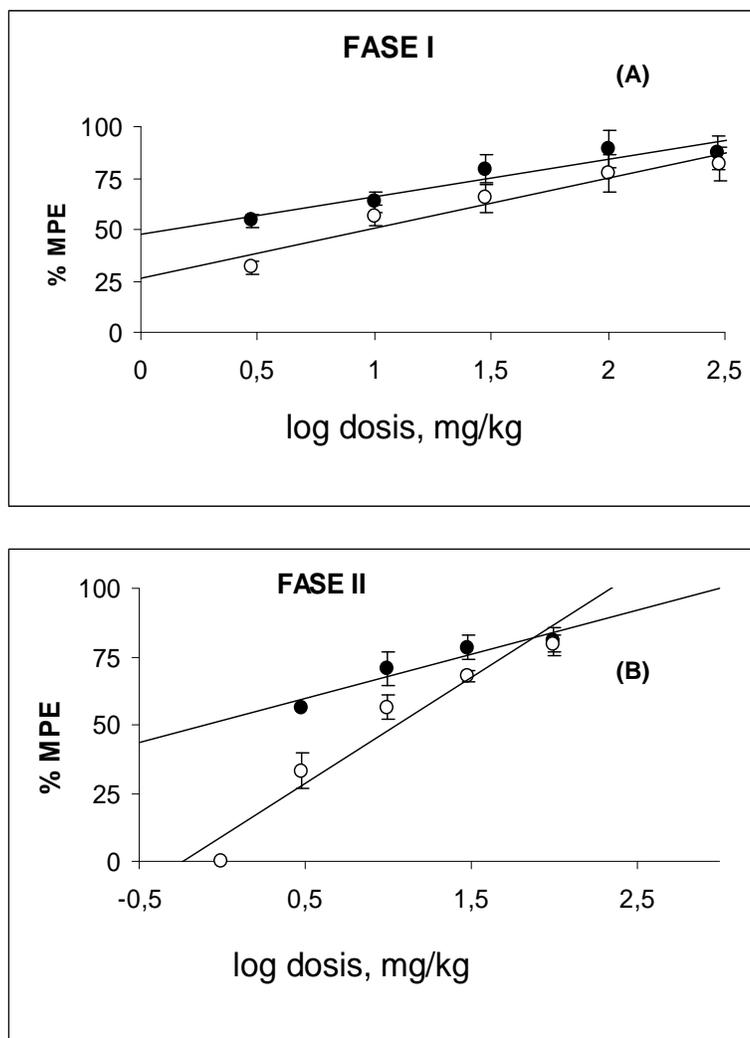
pretratamiento de los animales con 1 mg/Kg de NTI, induce una disminución significativa de la DE50 del ibuprofeno en la fase I ( $9.39 \pm 2.49$  mg/Kg versus de  $3,13 \pm 0,85$  mg/Kg), lo que demuestra un efecto sinérgico. En cambio, en la fase II también existe una disminución de la DE50 ( $8.42 \pm 1.71$  mg/Kg versus  $6.97 \pm 2.03$  mg/Kg), pero que no es significativamente diferente ( $P > 0.05$ ). Del análisis de los resultados comparativos se obtuvo que la razón de la DE50 fueran de 3.00 y 1.21, para la fase I y II, respectivamente. Resultados que se muestran en la tabla V y figura 11.



**Figura 11.** Curvas dosis-respuesta de Ibuprofeno (O) y de Ibuprofeno + naltrindol (●) en la fase I, en la fase II (panel B). Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM, de al menos 6 animales.

**Modulación de Nor-binaltorfimina (NOR - BNI)**

Al tratar antes a los animales con NOR-BNI 1 mg/Kg, i.p., la actividad analgésica del ibuprofeno, medida en el ensayo de la formalina orofacial, se obtuvo para la fase I una DE50 de  $1,36 \pm 0,93$  mg/Kg, y para la fase II de  $0,85 \pm 0,47$  mg/Kg. Estos resultados comparados con los valores controles de DE50 del ibuprofeno ( $9.39 \pm 2.49$  mg/Kg y  $8.42 \pm 1.71$  mg/Kg) son significativamente diferentes ( $P < 0.05$ ) y demuestran una interacción sinérgica entre ibuprofeno y NOR-BNI. Las razones entre las DE50, confirman estos hallazgos, al ser 6.90 para la fase I y 9.91 para fase II. Ver tabla V y figura 12.



**Figura 12.** Curvas dosis-respuesta de Ibuprofeno (O) y de Ibuprofeno + norbinaltorfimina (●) en la fase I, en la fase II (panel B). Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM, de al menos 6 animales.

**Tabla V: Valores de DE50 de ibuprofeno antes y después del pretratamiento con antagonistas opiodes.**

<b>FÁRMACOS</b>	<b>DE50 ± EEM</b>	<b>RAZÓN DE50 PRE/DE50 POST-TRATAMIENTO</b>
<b>IBUPROFENO FASE I</b>	9,39 ± 2,49	
<b>IBUPROFENO FASE II</b>	8,42 ± 1,71	
<b>IBUPROFENO FASE I + NTX 1</b>	9,46 ± 2,77	0,99
<b>IBUPROFENO FASE II + NTX 1</b>	6,05 ± 1,53	1,39
<b>IBUPROFENO FASE I + NTI 1</b>	3,13 ± 0,85	3,00*
<b>IBUPROFENO FASE II + NTI 1</b>	6,97 ± 2,03	1,21
<b>IBUPROFENO FASE I + NOR - BNI</b>	1,36 ± 0,93	6,90*
<b>IBUPROFENO FASE II + NOR - BNI</b>	0,85 ± 0,47	9,91*

\* P < 0.05

## DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que la administración de ibuprofeno, produce una actividad analgésica dosis dependiente, tanto en la fase I, relacionada netamente con activación de nociceptores periféricos, como en la fase II, relacionada con la activación de mediadores inflamatorios, del ensayo de la formalina orofacial, sin diferencia significativa entre ambas fases. Estos resultados se justificarían por su efecto inhibitorio, tanto a nivel de COX-1 como de COX-2 (13) y concuerdan con los obtenidos previamente en el mismo ensayo con otros agentes analgésicos, inhibidores de COX-1, COX-2, COX-3 y opioides, tales como morfina, paracetamol, aspirina, celecoxib, indometacina, SC-560; NS-398 (13, 22, 23).

Se tiene evidencia que la posición de una curva dosis-respuesta de un fármaco en un gráfico de coordenadas cartesianas, representa la afinidad de ella con su receptor. Mas aún, si dos curvas dosis-respuestas de un mismo fármaco coinciden en su posición espacial de tal modo que su paralelismo es casi imperceptible, pero que es estadísticamente representable por sus pendientes. El simple hecho de que un fármaco interactúe específicamente y con elevada afinidad con un receptor no es suficiente para que, de dicha interacción, surja una acción farmacológica. Para que ello ocurra es preciso que el fármaco tenga el poder de modificar la molécula receptora en la forma necesaria a fin de que se desencadene un efecto. La capacidad del fármaco para modificar el receptor e iniciar una acción es lo que define su **eficacia**. El paralelismo encontrado entre las curvas dosis-respuesta de ibuprofeno para la fase I y la fase II, podría explicarse por su diferencia en la eficacia, ya que el mecanismo

inhibitorio del ibuprofeno por inhibir la COX-1, presenta efecto analgésico en la fase I y por su inhibición de la COX-2, posee efecto analgésico en esta etapa de inflamación.

La carencia de efecto de naltrexona podría deberse a su falta de selectividad por un determinado subtipo de receptor opioide, ya que al ser un bloqueador no selectivo de los subtipos de receptores MOR, DOR y KOR, podría suponerse que su eficacia no alcanza niveles suficientes para determinar una potencia antagónica necesaria para bloquear un sólo subtipo de receptor opioide. Sin embargo, nornaltorfimina, capaz de antagonizar los subtipos de receptores KOR, que han sido identificados en diversas estructuras nerviosas centrales y periféricas (8, 24), induce un significativo efecto sinérgico, en ambas fases del ensayo. Este sinergismo es posible esperarlo, de acuerdo con la interacción que puede ocurrir entre opioides y otros agentes, como el ibuprofeno utilizado en este estudio, según Smith, 2008 (25). Este autor ha señalado que la combinación de analgésicos puede producir entre otros efectos: prolongar la duración de la analgesia; aumentar u optimizar el efecto analgésico (sinergismo); disminuir o minimizar los efectos adversos, etc. En relación al efecto del antagonista DOR, naltrindol, que sólo produce sinergismo en la fase I y no en la fase II. Esta especial situación, podría explicarse, por el controversial efecto que inducen los opioides como consecuencia de una reacción inflamatoria, la cual se puede detectar en algunos casos en unos minutos y en otros en horas (24). En general, debe tenerse presente, como ha sido reportado (5), que las curvas dosis-respuestas de un fármaco y su pendiente, expresada en la relación de efecto versus dosis o número de receptores ocupados, pueden cambiar por acción de otro fármaco. En el presente

estudio esta aseveración se cumple por el cambio de pendiente de la curva del ibuprofeno por efecto de la administración de los antagonistas opioides, ya que la activación de las isoenzimas COXs por este AINE y la obtención del efecto farmacológico es alterada por la presencia del opioide en la biofase. Sin embargo el cambio de pendiente no siempre va acompañado de un cambio de actividad farmacológica, como en este caso el de la curva dosis-respuesta de la analgesia inducida por ibuprofeno en la fase II.

Los efectos sinérgicos obtenidos en el presente trabajo, además de las explicaciones previas, están en concordancia con la teoría de interacciones de drogas (26, 27). Se ha establecido que la coadministración de drogas que tengan mecanismo de acción diferente, la probabilidad de obtener sinergia es muy alta. Esta condición se cumple en esta combinación, ya que mientras ibuprofeno es capaz de inhibir las ciclooxigenasas, los antagonistas opioides son capaces de activar receptores MOR, DOR o KOR.

Se ha reportado que los antagonistas opioides son capaces de producir efectos duales, dependiendo de la dosis usadas. Así, en ciertas concentraciones son capaces de producir antagonismo sobre el efecto antinociceptivo, por su naturaleza intrínseca de fármaco antagónico de receptores opioides (7) y en otras inducen una sinergia, siendo esta última explicada por un efecto inhibitorio presináptico en la inhibición de la liberación de péptidos opioides endógenos (18).

Por otra parte, la sinergia reportada en este trabajo, podría tener mecanismos de acciones radicados en diversas funciones celulares relacionadas con la actividad de canales iónicos, la activación de receptores, la transcripción génica, entre otras.

En resumen, la interacción entre ibuprofeno y los antagonistas opioides, podrían ser de utilidad clínica restringida, en los casos de individuos que presenten dolor asociado a algún grado de tolerancia a opioides u otros fármacos de tolerancia cruzada, como por ejemplo, alcohol, depresores el SNC, nicotina, etc.

## CONCLUSIONES

- ☞ La administración de ibuprofeno, por la vía intraperitoneal, produce un efecto antinociceptivo dosis dependiente, en el test algésimétrico de la formalina, tanto en la fase algésica aguda (fase I) como en la fase algésica inflamatoria (fase II).
- ☞ Ibuprofeno posee similar potencia analgésica en la fase I como en la fase II.
- ☞ El pretratamiento de los animales con nor-binaltorfimina, produce un efecto sinérgico en la respuesta del ibuprofeno en ambas fases.
- ☞ Naltrindol sólo aumenta el efecto del ibuprofeno en la fase I.
- ☞ Naltrexona no afecta la actividad antinociceptiva del ibuprofeno
- ☞ La coadministración de ibuprofeno con nor-binaltorfimina puede ser de utilidad clínica farmacológica en individuos con dolor agudo, y en individuos con cierto grado de dependencia a opioides, alcohol, nicotina, barbitúricos, etc.

## SUGERENCIAS

- ☞ Como consecuencia de este estudio se sugiere evaluar, en estudios posteriores, la capacidad antinociceptiva e interacción entre ibuprofeno y los antagonistas opioides, usando otras vías de administración.
- ☞ Evaluar la antinocicepción de ibuprofeno y su modulación por los opioides, en otros ensayos algesiométricos, tales como la plancha caliente, el movimiento de la cola, dolor neuropático, ya sea por atricción del ciático o por sección de él.
- ☞ Evaluar otras acciones indicativas de RAMs, inducidas por la asociación de ibuprofeno con los antagonistas opioides.

## RESUMEN

La

prescripción de fármacos más usuales son los AINEs y los opiodes. En este trabajo se investigó la actividad analgésica del ibuprofeno y su modulación opioidérgica en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial. Se utilizaron ratones a los cuales se les inyectó en el labio superior, en forma subcutánea, 20  $\mu$ L de solución de formalina al 5%, midiéndose el tiempo de frotamiento de la zona perinasal, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección (fase I), y desde los 20 minutos post-inyección hasta los 30 minutos (fase II). La administración de ibuprofeno por sí sólo e ibuprofeno con NTX, NTI y NOR- BNI, indujo analgesia tanto en la fase I como en la fase II, siendo más potente la actividad del ibuprofeno con NOR - BNI. Al coadministrar, ibuprofeno y NOR – BNI, produjeron un efecto sinérgico en ambas fases del ensayo. La sinergia obtenida es concordante con los aspectos teóricos y prácticos de la asociación de fármacos. Los hallazgos del presente trabajo, podrían ser de utilidad clínica en el tratamiento farmacológico del dolor tanto agudo (fase I del ensayo) como crónico (fase II del ensayo).

## REFERENCIAS

1. Bernucci J. Anatomía y fisiología del dolor. Rev. Sanidad Def. Nac. 11(2): 17-120, 1996.
2. Fürst, S. Transmitters involved in antinocicepción in the spinal cord. Brain Res. Bull. 48: 129-141, 1999.
3. Paeile C., Bilbeny N. El dolor: de lo molecular a lo clínico. Editorial Mediterráneo, Chile. 23, 147-150, 158, 276, 2005.
4. Ito S., Okuda-Ashitaka E., MinamiT., Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interacciones with novel neuropeptides nociceptin and nocistacin. Neurosc. Res. 41: 299-332, 2001.
5. Flores J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. Editorial Masson, España, 1998.
6. Cashman JN. The mecanism of action of NSAIDs in analgesia. Drugs 52 (suppl):13-23, 1996.
7. Waldoher M, Barlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu. Rev. Biochem. 73:953-990., 2004.
8. Bodnar RJ, Klein GE. Endogenous opiates and behaviour 2005. Peptides 27; 3390-3478, 2006.
9. Millan M J. Descending control of pain. Prog. Neurobiol. 66; 355-474, 2002
10. Guirimald F. Recent data on the phsycology of pain. Nephrologie. 7:401-407, 2003.
11. Caterina MJ, Julios D. A molecular identity for nociceptors. Curr. Opin. Neurobiol. 9:525-530, 1999.

12. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 18: 790-804, 2004.
13. Luccarini .P. et al. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J.Pain.* 12: 908-914. 2006.
14. Chandrasekharan NV, Dai H, Turepu Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase – 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(21):13926-13931, 2002.
15. Sommer, C. Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol Neurobiol.* 30:117-125. 2004.
16. Halpern, S.M., Fitzpatrick, R., Volans, G.N., Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 12:2 107-128, 1993.
17. Ward, J.R., Update on ibuprofen for rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 1377: 3-9, 1984.
18. Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 13:153-159. 2005.
19. Portoghese PS, Nagase H, Lipkowski AW, Larson DL, Takemori AE. Binaltorphimine-related bivalent ligands and their kappa opioid receptor antagonist selectivity. *J.Med Chem.* 31:836-841. 1988.
20. Takemori AE, Ho BY, Naeseth JS, Portoghese PS. Nor-binaltorphimine, a highly selective kappa-opioid antagonist in analgesic and receptor binding assays. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246 :255-258, 1988.

21. Tallarida R.J. J. Drug synergism: its detection and applications. *J. Pharmacol Exp Ther.* 298 :865-872, 2001.
22. Chichorro, J., Lorenzetti, B., Zampronio, A. Involvement of bradykinin, cytokines, sympathetic amines and prostaglandins in formalin-induced orofacial nociception in rats. *Br. J. Pharmacol.*141: 1175–1184. 2004.
23. Choi, H., Lee, H.J., Junga, C.Y., Jua, J.S., Parke S., Ahn, D. Central cyclooxygenase-2 participates in interleukin-1b-induced hyperalgesia in the orofacial formalin test of freely moving rats. *Neurosci.Letters* 352:187–190. 2003.
24. Stein C, Schafer M. Peripherall opioid analgesic: Basic and clinical aspects. *Sem. Anesth.* 16: 112-116, 1997.
25. Smith HS. Combination opioid analgesics. *Pain Physician* 11: 201-214, 2008
26. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol. Rev.* 58: 621-681, 2006.
27. Barrera NP, Morales B, Torres S, M. Villalón. Principles: Mechanisms and modelling of synergism in cellular responses. *Trends Pharmacol. Sci* 26: 526-532, 2005.
28. Manns, A. y Díaz, G. Sistema Estomatognático. Ed. Facultad de Odontología, Universidad de Chile. 3: 95-109. 1995.
29. Sessle, B.J. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol.* 71:117-136, 2006.
30. Furst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain. Res. Bull.* 48: 129-141, 1999.