



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**“INFLUENCIA OPIOIDÉRGICA DE LA ANALGESIA PRODUCIDA POR EL
DEXKETOPROFENO A NIVEL OROFACIAL”**

Francia Decap Carrasco

**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**

INDICE

1. Introducción.....	1
2. Aspectos teóricos	4
2.1. Clasificación del dolor.....	4
2.1.1 Según evolución.....	5
2.1.2 Según origen.....	5
2.2. Neurofisiología del dolor.....	6
2.2.1 Estructuras centrales y vías del dolor.....	8
2.2.2 Vías del dolor orofacial.....	9
2.2.3 Modulación del dolor.....	11
2.3 Sistema opioide.....	12
2.3.1 Opioides endógenos.....	12
2.3.2 Receptores opioides.....	13
2.4 Antiinflamatorios no esteroidales.....	15
2.5 Fármacos quirales.....	20
2.6 Dexketoprofeno trometamol.....	22
2.7 Antagonistas Opioides.....	24

2.7.1	Naltrexona.....	24
2.7.2	Naltridol.....	25
2.7.3	Norbinaltorfimina.....	25
3.	Hipótesis y objetivos.....	26
3.1	Hipótesis.....	26
3.2	Objetivo General.....	26
3.3	Objetivos específicos.....	26
4.	Materiales y métodos.....	27
4.1	Test de la formalina.....	27
4.2	Evaluación de la analgesia.....	29
4.3	Evaluación de la modulación opioidérgica.....	30
4.4	Análisis estadístico.....	31
5.	Resultados.....	32
5.1	Grupo control.....	32
5.2	Grupo tratado con dexketoprofeno.....	32
5.3	Análisis de la modulación opioide en la antinocicepción de dexketoprofeno.....	33
5.3.1	Efecto de naltrexona.....	33
5.3.2	Efecto de naltrindol.....	34
5.3.3	Efecto de norbinaltorfimina.....	35

6. Discusión.....	37
7. Conclusiones.....	39
8. Resumen.....	40
9. Sugerencias.....	42
10. Bibliografía.....	43

INDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRAFICOS

FIGURA 1. Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes.....	8
FIGURA 2. Principal vía somatosensorial trigeminal.....	10
FIGURA 3. Vías ascendentes, descendentes y modulación del dolor.....	11
FIGURA 4. Esquema básico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas.....	17
FIGURA 5. Clasificación de los AINEs.....	19
FIGURA 6. Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno.....	21
TABLA I. Principales efectos adversos de los AINEs.....	16
TABLA II. Valores de DE ₅₀ de DXP antes y después del pretratamiento con antagonistas opioides.....	36
GRAFICO 1. Curvas dosis-respuesta de DXP.....	33
GRAFICO 2. Efecto del pretratamiento con NTX 1 mg/kg.....	34
GRAFICO 3. Efecto del pretratamiento con NTI 1 mg/kg.....	35
GRAFICO 4. Efecto del pretratamiento con NOR-BNI 1 mg/kg.....	36

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación que representa el último esfuerzo de años de estudio, a mi familia, que siempre estuvo ahí para apoyarme y soportar mis ratos de mal humor, especialmente a mi mamá, Miguel, mi hermanita, mi papá., Amaru y Frida.

AGRADECIMIENTOS

Mis sinceros agradecimientos a todo aquel que me ayudo a terminar este trabajo, desde los que colaboraron con la experimentación hasta los que me ayudaron con la corrección e impresión de este.

INTRODUCCIÓN

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño” (1).

En circunstancias fisiológicas tiene una función protectora, desencadenando reacciones e induciendo comportamientos para evitar o limitar posibles daños.

Sin embargo, existen patologías en que el dolor deja de ser un signo de alerta y se convierte en el síntoma principal de la enfermedad, perdiendo el sentido protector.

El dolor es uno de los motivos de consulta más frecuente en odontología, debido a esto el objetivo es tratar la sintomatología y eliminar la causa, permitiendo al paciente volver a su vida cotidiana.

Una gran diversidad de sustancias, con diferentes mecanismos de acción, son capaces de inhibir la neurotransmisión dolorosa, pero de todos ellos, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más usados para aliviar los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, ya sea en el preoperatorio como postoperatorio. Sin embargo, independientemente

de su eficacia clínica comprobada, presentan una serie de reacciones adversas que limitan su uso, o en algunos casos, simplemente lo contraindican.

Los AINE producen su efecto primariamente por bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX), las cuales contribuyen a mantener la homeostasis del organismo y le permiten producir prostaglandinas, a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas son una familia de mediadores celulares, que intervienen en la respuesta inflamatoria con producción de vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos permitiendo el paso de los leucocitos; son antiagregante plaquetario; estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas; contraen la musculatura lisa, intervienen en la regulación de la temperatura corporal, etc.

Aunque las prostaglandinas están directamente relacionadas con la patogénesis de la inflamación y del dolor, existen evidencias que el efecto analgésico de los AINE, es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores, como por ejemplo agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, opioidérgicos, etc. Se ha demostrado que con el uso de antagonistas no selectivos y selectivos de diversos neurotransmisores se puede modificar los efectos analgésicos de los AINE, ya sea aumentándolos o bien disminuyéndolos.

En este estudio se evaluará la modulación opioidérgica del efecto analgésico del dexketoprofeno, un fármaco de reciente introducción clínica, usando el método algesiométrico agudo de la formalina orofacial y diversos antagonista de los receptores opioides, como naltrexona, naltrindol y norbinaltorfimina, bloqueadores de receptores MOR, DOR, y KOR, respectivamente.

ASPECTOS TEÓRICOS

Hoy entendemos el dolor como la integración de tres componentes: (i) El componente sensitivo, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor. (ii) El componente cognitivo, que se relaciona con el aprendizaje cultural, entorno social y experiencias previas respecto al dolor, y con las conductas que se asocian a éste. (iii) El tercer componente emotivo-afectivo, que hace referencia a las emociones frente a un impulso doloroso y la manera en que éstas puedan influir en la interpretación del mismo (1). La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de estos tres componentes, y depende de la contribución relativa de uno u otro, de la persona y del tipo de dolor (2).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Existen múltiples clasificaciones del dolor, pero tal vez las más utilizadas sean aquellas basadas en su evolución y en la naturaleza de su origen, ya que estas, al tener implicaciones de tipo diagnóstico y terapéutico, quizás sean las de mayor importancia clínica (1, 2). Existen otras formas de clasificarlo de

acuerdo a su etiología, mecanismos fisiopatológicos, sintomatología y función biológica (2, 3).

De acuerdo con la evolución

Dolor agudo: Es producido por un daño tisular importante y su duración depende del lapso estimado como suficiente para que los tejidos sanen (1).

Constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los procesos de reparación (2).

Dolor crónico: Es aquel que tiene una duración mayor a tres meses, presentando poco o ningún componente neurovegetativo, pero grandes efectos psicológicos y conductuales. Podría decirse que mientras el dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, el dolor crónico constituye una enfermedad en sí mismo (2, 3).

De acuerdo con el origen

Dolor somático: Es aquel que aparece cuando son excitados los receptores nociceptivos de la piel, músculos o articulaciones. Es bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo (5, 6).

Dolor visceral: Como su nombre lo dice este tipo de dolor es producto de la estimulación de nociceptores que inervan estructuras viscerales. Clásicamente

es referido por el paciente como un dolor inespecífico de localización difusa y mal definido (5, 6).

Dolor neuropático: Es el resultado de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de estímulo nocivo evidente e involucran al sistema nervioso central. Clásicamente se caracterizan como una sensación basal dolorosa o quemante (disestesia), con hiperalgesia y alodinia (5, 6).

Dolor psicogénico: Si bien el daño estuvo o está presente, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico del paciente (5, 6).

NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR

Para percibir el dolor es necesaria una estructura periférica que actúe como receptor, una sinapsis en la médula espinal, vías de conducción desde la médula espinal hacia los centros superiores y una vía descendente desde estos, además de un centro de integración que involucra a las áreas superiores del sistema nervioso central. Las vías involucradas en la transmisión de los impulsos dolorosos comienzan en receptores especiales denominados nociceptores, los que son capaces de transformar la energía térmica, química o

mecánica de los estímulos nociceptivos en potenciales de acción capaces de migrar a lo largo de las aferencias primarias para llegar al sistema nervioso central (4).

La activación de los nociceptores se puede realizar directamente, pero normalmente se realiza a través de diversos mediadores que ejercen una acción excitatoria o inhibitoria, actuando sobre receptores específicos o canales iónicos de membrana. El resultado final es la modificación de la permeabilidad iónica y la génesis de impulsos nerviosos que viajan al SNC.

Después de producida la injuria, localmente se produce la liberación de mediadores y posteriormente histamina y serotonina que se encuentran almacenadas en las vesículas de los mastocitos y cuya liberación desencadena la síntesis de prostaglandinas, especialmente PGE₂, y de los leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄. También se estimula la síntesis de bradicinina, que es una de las sustancias más algógenas de este proceso, en conjunto con los iones potasio e hidrógeno (4, 6).

Cuando los nociceptores son activados transmiten el impulso a través de aferencias primarias que corresponden a neuronas bipolares originadas en la médula espinal y que transmiten la información a través de fibras nerviosas que son clasificadas dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C (6, 7).

Estructuras centrales y vías del dolor

Una vez que las fibras nociceptivas entran a la médula espinal hacen sinapsis en el asta posterior con la segunda neurona, la que puede formar sinapsis con más de una primera neurona, y esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando. La importancia de esto es que dan un sustrato anátomo-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que pueden ejercer centros superiores sobre la transmisión nerviosa (7,8).

Realizada la sinapsis con la segunda neurona, la fibra se cruza en la comisura blanca anterior, para formar las vías espinotalámicas que ascienden hacia las estructuras cerebrales (7,8). Ver figura 1.

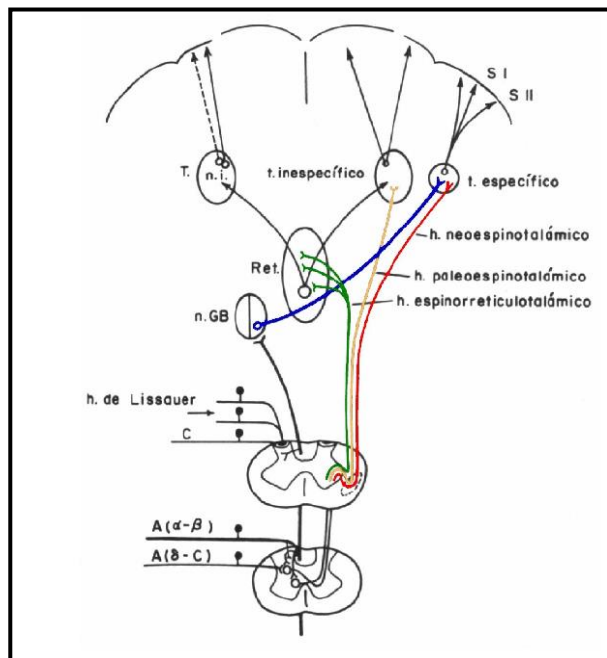


Figura 1. Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes (tomado de Bonica).

Vías del dolor orofacial

La información sensorial, exteroceptiva y propioceptiva orofacial se transmite a través de fibras nerviosas periféricas hacia el SNC, a través del nervio trigémino. Este es un nervio mixto, cuyo origen aparente se localiza en las porciones laterales de la cara ventral de la protuberancia por medio de dos raíces: una motora y otra sensitiva. La raíz sensitiva resume la percepción general de la piel y membranas mucosas del territorio cefálico y nace del borde posterior del ganglio sensitivo del trigémino, llamado ganglio de Gasser.

Los axones periféricos del ganglio de Gasser se distribuyen por las tres ramas terminales del trigémino: nervio oftálmico, nervio maxilar y nervio mandibular. El conjunto de axones centrales constituyen la raíz sensitiva trigeminal, que penetra en la protuberancia y conecta con los núcleos sensitivos del trigémino, ubicados en el tronco encefálico, formando una gran columna de sustancia gris, la que puede ser dividida en tres núcleos en sentido rostrocaudal: núcleo mesencefálico, núcleo sensitivo principal y núcleo espinal que representan los centros segmentarios somato-sensitivos del trigémino (9).

El núcleo espinal se divide en tres subnúcleos: el oral, interpolar y caudal. El subnúcleo interpolar y el caudal resumen la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio cefálico.

Al llegar a los núcleos sensitivos, el axón central proveniente del ganglio de Gasser, hace sinapsis con una neurona de segundo orden, la cual puede ser una interneurona, que se conecta a nivel de los núcleos trigeminales o puede ser una neurona de proyección que lleva información a centros superiores, específicamente al núcleo ventro-pósterio-lateral del tálamo (ver figura 2). A partir de aquí las neuronas talámicas se proyectan a la porción inferior del área cortical sómato-sensitiva. Estas conexiones trigémino-tálamo-corticales permiten explicar en parte, el origen de las sensopercepciones de la región orofacial (9).

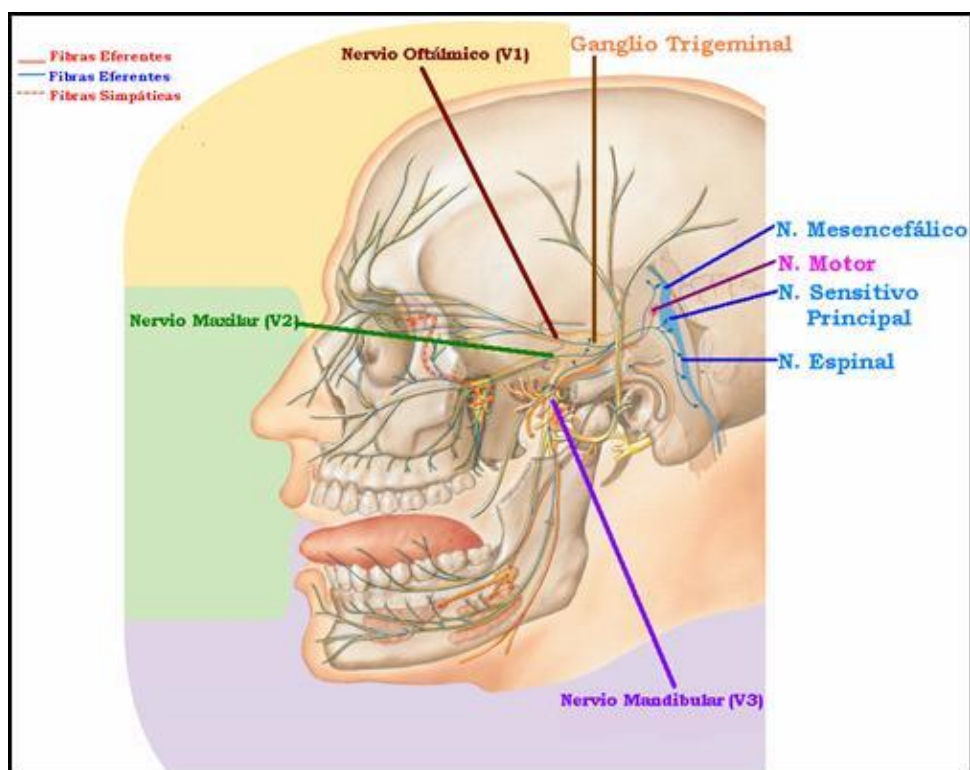


Figura 2. Principal vía somatosensorial trigeminal (adaptado de Netter).

Modulación del dolor

La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, provoca analgesia sin alteración motora, a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral (ver figura 3). 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, y provocar alguna modulación a nivel medular. Existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y por otros mediadores (3).

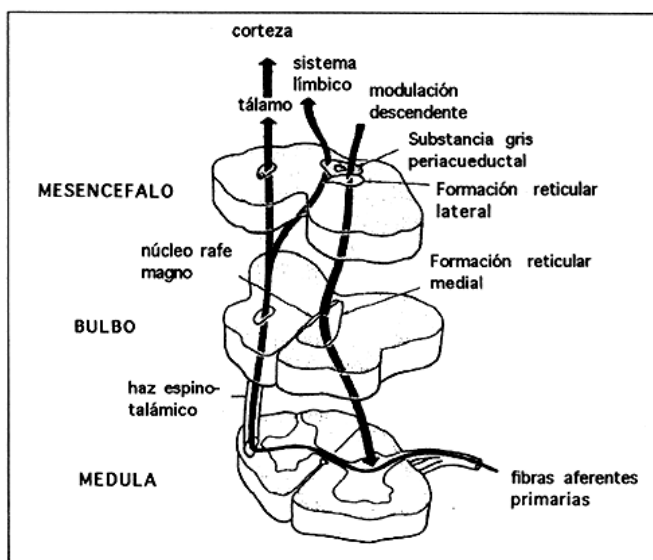


Figura 3. Vías ascendentes, descendentes y modulación del dolor (adaptado de Bónica).

SISTEMA OPIOIDE

El término opioide se aplica los agonistas y antagonistas con actividad del tipo morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. Las endorfinas son las diferentes familias de péptidos opioides endógenos (10).

Opioides endógenos

Se han identificado cuatro familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas, dinorfinas y nociceptinas (orfaninas FQ). Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan con los nombres de proencefalina (también llamada proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC), prodinorfina (proencefalina B) y prepronociceptina (PPNOC). (12). La POMC se fracciona en el organismo mediante procesos enzimáticos y da origen a la hormona estimulante de melanocitos (HEM), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y *beta*-lipotropina (β -LPH); dentro de la secuencia de los 91 aminoácidos que contiene la β -LPH se encuentra la *beta*-endorfina.

La prodinorfina produce más de 7 péptidos que contienen la secuencia de aminoácidos de la leucina-encefalina, que se puede segmentar más aun hasta la dinorfina A, dinorfina B y alfa y beta-neoendorfina, que difieren entre si por sólo un aminoácido (12).

Receptores opioides

Se conoce con certeza la existencia de cuatro tipos de receptores opioides; MOR, KOR, DOR y NOR. Estos receptores son moléculas endógenas que pertenecen al grupo de receptores celulares de membrana, constituidos por una cadena proteica con siete segmentos transmembranosos, asociados a proteínas G (12, 15). Se encuentran distribuidos en el sistema nervioso, tanto el central como el periférico y el entérico. Su ubicación marca la acción del opioide. Reciben las señales de sus ligandos naturales, las encefalinas, endorfinas y otros neuropéptidos opioides. En general, las consecuencias neurales inmediatas de la activación de estos receptores consisten en una reducción de la actividad neuronal: pérdida de excitabilidad y de capacidad para liberar neurotransmisores específicos. Los receptores opioides han sido clasificados en:

- **Receptor MOR (μ):** La beta-endorfina y las encefalinas tienen gran afinidad por estos receptores. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidez a los receptores MOR, pero no tanto como a los receptores KOR. Se conocen dos subtipos para el receptor MOR; μ 1, antagonizado de forma selectiva por naloxonazina y μ 2, bloqueado de forma irreversible por β -funeltrexamina. Sus principales funciones son: analgesia espinal y supraespinal; sedación; inhibición de la respiración;

modulación de liberación y neurotransmisión hormonal. Es el más importante en el dolor (12, 15).

- **Receptor DOR (δ):** Las encefalinas son los ligandos endógenos de este tipo de receptor. Se han identificado dos subtipos de receptores DOR; δ 1 (con su ligando sintético DPDPE muestra acción agonista y el naltrindol lo antagoniza), δ 2 (deltorfina es su agonista y el benzofurano del naltrindol su antagonista selectivo). Sus funciones son analgesia espinal y supraespinal; modulación de liberación y neurotransmisión hormonal (12, 15).
- **Receptor KOR (κ):** Producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es ligando endógeno más selectivo del receptor KOR. Hay tres subtipos para este receptor; κ 1 (dinorfina A es su ligando endógeno y la norbinaltorfimina lo antagoniza), κ 2 y κ 3 (12, 15). Funciones relacionadas con analgesia espinal y supraespinal; efectos psicoticomiméticos (12, 15).
- **Receptor NOR:** Debido a que mostraba bajos niveles de unión a todos los opioides conocidos fue considerado como un receptor “huérfano” y fue nombrado por lo tanto como “orfanin FQ” o ORL-1. Tan pronto como fue clonado, se identificó el ligando endógeno, la nociceptina u orfanina FQ (OFQ).

ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE)

La analgesia, definida como ausencia de dolor en respuesta a una estimulación que normalmente habría sido dolorosa, se puede producir desde el punto de vista farmacológico en tres niveles distintos: en la conducción del estímulo doloroso, donde se interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma reversible; a nivel central en el que se actúa sobre el neuroeje; a nivel periférico, interfiriendo las vías neuronales involucradas en la recepción y la transmisión desde la periferia hasta los más altos centros en el SNC (13).

Dentro de este último grupo tenemos los fármacos α -adrenérgicos, serotoninérgicos, antiepilépticos, AINE, etc.

De todos los grupos de fármacos antes citados, los AINE son los más utilizados.

La mayoría de ellos presentan acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria, pudiendo ser diferente la eficacia relativa para cada una de sus acciones. Sin embargo, independientemente de su eficacia, provocan una serie de reacciones adversas que limitan su uso (ver tabla I). (13).

Tabla I. Principales efectos adversos de los AINE.

GASTROINTESTINALES	Ulceración, perforación y sangrado. Esofagitis, pancreatitis.
Observaciones	Mayor riesgo pacientes con antecedentes de úlcera péptica, enf. cardiovascular y mayores de 65 años.
RENALES	Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial.
Observaciones	Mayor riesgo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis e insuficiencia renal.
CARDIOVASCULARES	Hipertensión arterial, infartos de miocardio y accidentes vasculares encefálicos.
Observaciones	Mayor riesgo en pacientes que usan beta-bloqueadores.
DERMATOLÓGICAS	Eritema multiforme, angioedemas, fotosensibilidad.
RESPIRATORIAS	Asma, rinitis, anafilaxia.
HEMATOLÓGICAS	Neutropenia y otras citopenias por fallo medular.
NERVIOSAS	Cefaleas, mareos e irritabilidad.

Los AINE actúan inhibiendo a las ciclooxigenasas (ver figura 4), enzimas responsables de la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas están presentes en varios procesos tanto fisiológicos como patológicos y como ya se mencionó, participan en los mecanismos inductores de inflamación, dolor y fiebre, por lo que la inhibición de

su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica y también de diversas reacciones adversas características de estos fármacos (11, 13).

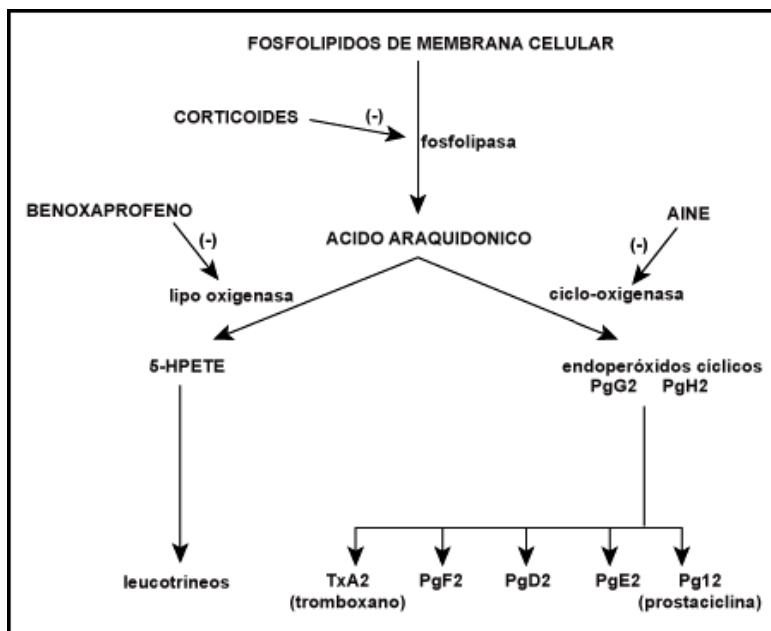


Figura 4. Esquema básico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas (adaptado de Flores y cols.).

Las prostaglandinas presentan otras funciones: rol citoprotectivo de la mucosa gástrica; además, incrementan el filtrado glomerular por su efecto vasodilatador.

Por su parte, el tromboxano A₂ actúa como un potente agregante plaquetario (4).

Existen tres isoformas de COX codificadas por distintos genes: COX-1, COX-2 y recientemente se ha descrito una tercera llamada COX-3. COX-1 y

COX-2, poseen una estructura proteica similar, aunque presentan algunas diferencias, las que le confieren distintas funciones a cada una. COX-1 está presente en casi todos los tejidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estómago, intestino y riñones) y es definida como una enzima constitutiva, la que es asociada con la producción de prostaglandinas que tienen una función fisiológica. En contraste a esto, COX-2 es principalmente expresada por células que están comprometidas en el proceso inflamatorio, tales como macrófagos, monocitos y sinoviocitos. Debido a esto, es definida como una enzima inducida. Sin embargo, puede encontrarse también en otros tejidos y órganos en ausencia de inflamación, manteniendo importantes funciones fisiológicas. Entre algunos de los tejidos en los que se expresa la COX-2 en forma constitutiva están el riñón, cerebro, huesos y endotelio vascular (4). COX-3 es una isoforma relacionada con COX-1, se encuentra principalmente en el SNC, pulmón, corazón y algunos tejidos periféricos (14).

Los AINE pueden inhibir en forma selectiva y no selectiva a la COX-2 (ver figura 5). Los inhibidores no selectivos inhiben tanto COX-1 como a la COX-2, produciendo efectos terapéuticos y adversos, particularmente este último a nivel gástrico. Estos potenciales efectos secundarios llevaron al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2 ("coxibs"). Diversos estudios sobre modelos de dolor agudo han demostrado que los inhibidores

selectivos de la COX-2 no presentan una mayor eficacia que los no selectivos, además de contribuir a un incremento de la morbilidad cardiovascular. Sin embargo presentan beneficios tales como reducción de la incidencia de úlceras gástricas, efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria y aparentemente una acción más prolongada que los analgésicos convencionales (11, 13).

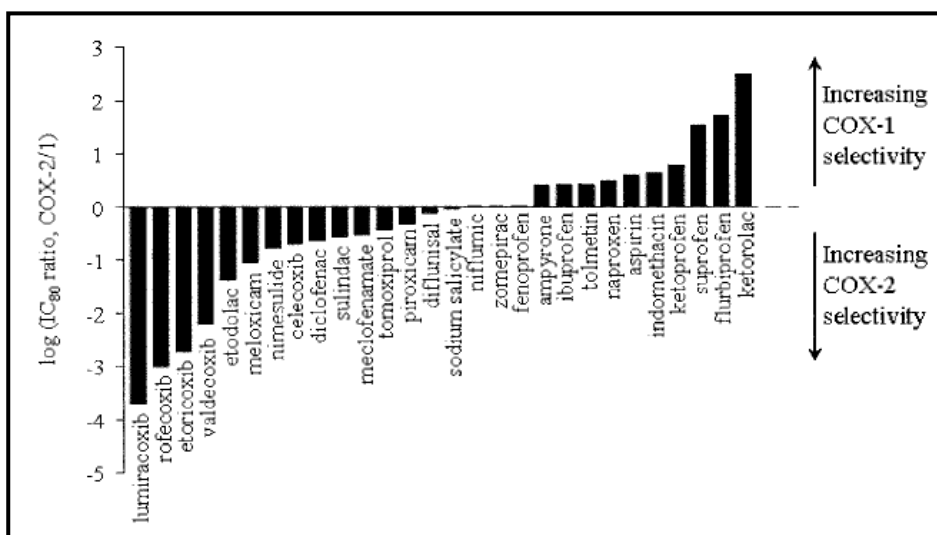


Figura 5. Clasificación de los AINE de acuerdo a su selectividad inhibitoria de COX-1 y COX-2 (tomado de Warner y Mitchell).

Todos los AINE se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas, factor que prolonga su vida media. Por su alto grado de afinidad a estas proteínas tienden a desplazar a otros fármacos desde el sitio de unión a éstas, lo cual puede ocurrir con anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, metotrexato y fenitoína. Los AINE son metabolizados en el hígado, por el sistema citocromo

P₄₅₀ y son excretados por el riñón, tanto en su forma libre como metabolizada (11, 13).

FÁRMACOS QUIRALES

La quiralidad es una característica de algunas moléculas que poseen una estructura espacial asimétrica respecto a un átomo de carbono clave, de tal forma que tienen la misma composición química elemental, pero diferente configuración tridimensional. Es decir, pueden existir en el espacio en dos formas diferentes que son imágenes especulares entre sí y no superponibles. A cada una de estas estructuras espaciales que presentan simetría especular se les denomina enantiómeros (16).

Los fármacos quirales suelen utilizarse en la actualidad como mezclas racémicas, que son mezclas al 50% de cada uno de los enantiómeros. Estos se diferencian químicamente en función del carbono asimétrico clave que presentan y les confiere esta asimetría estereoquímica. Este carbono se enlaza con unos grupos a su alrededor que se ordenan de mayor a menor según normas establecidas. Al enantiómero, en el que la dirección o el orden de los radicales de mayor a menor sigue las agujas del reloj, se le asigna la letra (R) y aquel en el que el orden es antihorario la letra (S). (16).

Las propiedades físicas de ambos enantiómeros difieren entre sí; cada uno de los enantiómeros desvía la luz polarizada hacia un lado. En los AINE, salvo escasas excepciones, los enantiómeros (S) son dextrógiros y los (R) son levógiros (ver figura 5). En nomenclatura química los compuestos dextrógiros se designan con el signo (+) o la letra (d) y los levógiros con el signo (-) o la letra (l).

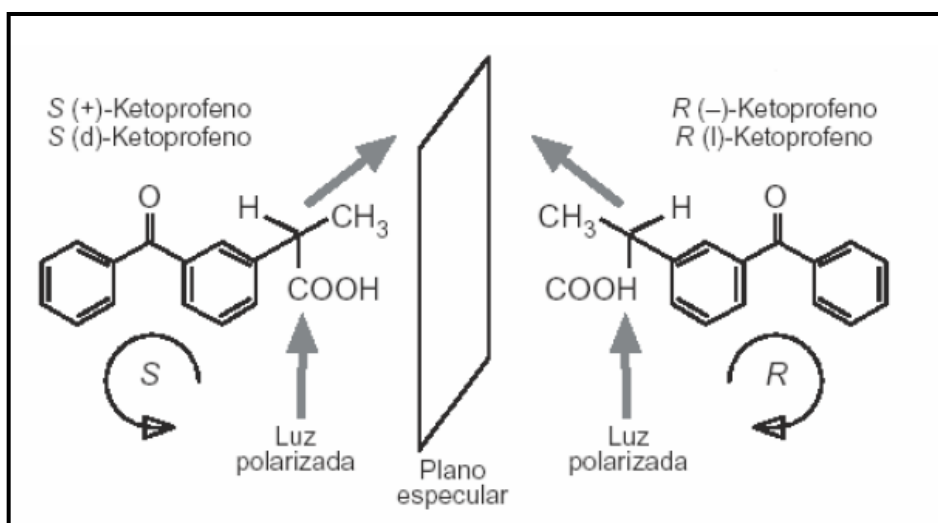


Figura 6. Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno en función de sus propiedades químicas y físicas (tomado de Matterson).

La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de los AINE se debe a que el centro receptor de las isoenzimas sobre las que ejercen su acción tiene una configuración espacial asimétrica que solo reaccionará con los enantiómeros que sean tridimensionalmente complementarios (13, 16). En el caso de los AINE quirales, solo el enantiómero S (+) es capaz de bloquear la

acción de ambas ciclooxigenasas y por lo tanto de ejercer la acción terapéutica (16). Por el contrario, el enantiómero *R* (-) carece de actividad terapéutica frente a estas enzimas. Los ejemplos más representativos de AINE quirales son el ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno y ketorolaco.

Se ha comprobado que la actividad farmacológica del ketoprofeno reside exclusivamente en el enantiómero *S* (+) o dexketoprofeno (17). El *R* (-) es terapéuticamente inactivo y su administración carece de justificación, dado que este enantiómero, al igual que el resto de los AINE quirales, no es inerte y puede interaccionar con numerosas moléculas quirales endógenas, dando lugar a efectos no deseados. Además de enturbiar la cinética del fármaco, siendo preciso metabolizarlo y excretarlo sin sacar provecho terapéutico y corriendo riesgos de toxicidad (17, 18).

DEXKETOPROFENO TROMETAMOL

El dexketoprofeno se ha formulado como sal de trometamina, denominado dexketoprofeno trometamol (DKP). Este corresponde a una sal hidrosoluble del enantiómero dextrorrotatorio del ketoprofeno, formulación que posee una solubilidad acuosa superior a la del ácido libre. El reemplazo del fármaco racémico por DKP, permite reducir la dosis requerida para lograr su

efecto terapéutico y posiblemente, disminuir la incidencia de sus efectos adversos, atribuidos al enantiómero R (-), el que ha sido considerado sin utilidad y potencialmente dañino, aunque algunos autores estiman que el enantiómero R (-) contribuiría a la farmacodinamia del compuesto racémico (18, 19).

La biodisponibilidad relativa del DKP oral en dosis de 25 mg es similar a la del ketoprofeno racémico oral en dosis de 50 mg. Al reducir la dosis del compuesto racémico a la mitad, disminuye la carga renal y hepática, además de reducir la formación de metabolitos. Otra ventaja es que permite evitar los potenciales efectos tóxicos atribuidos al enantiómero R (-) inactivo, presentando una baja incidencia de efectos adversos (18, 19, 20).

La principal ventaja del DKP se atribuye al uso de sales de trometamina (no al enantiómero S (+) per se), mejorando así su farmacocinética y tolerabilidad. Esto se traduce en un rápido inicio de la acción analgésica y en un bajo potencial para producir úlceras gástricas, al comparar las sales de trometamol con su forma ácida o enantiómero S (+). Se estima que el número de lesiones provocadas por este compuesto sería cinco veces menor al ácido racémico (19, 20).

El DKP administrado vía oral, se absorbe en 0,25-0,75 horas hasta la concentración plasmática máxima, mientras que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima del enantiómero S (+) del fármaco racémico

es de 0,5-3 horas. Estudios farmacocinéticos realizados en individuos sanos demostraron que la administración oral de DKP presentó un perfil cinético favorable para su uso en el dolor agudo en comparación con la formulación de ácido libre o el ketoprofeno racémico (18, 21). Aunque la concentración plasmática de S (+) ketoprofeno luego de la administración oral de DKP es equivalente a la existente tras la administración del compuesto racémico a dosis enantioméricamente equivalentes, la absorción es más rápida y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas más elevadas que con la formulación de ácido libre o el compuesto racémico (18, 19).

Dexketoprofeno es eliminado luego de completar su metabolismo. El proceso de eliminación es muy rápido, permitiendo administrar varias dosis del fármaco sin resultar en una acumulación plasmática evidente (17, 18).

ANTAGONISTAS OPIOIDES

Naltrexona

Es un antagonista no selectivo de los receptores opioides, pero tiene mayor afinidad por el receptor MOR, por lo tanto revierte todos los efectos producidos por los opioides debido al bloqueo que produce en dichos receptores. Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida

por los opioides y el alcohol. Tiene mayor eficacia a nivel oral que parenteral, alcanzando su concentración máxima aproximadamente una hora posterior a su administración, con una vida media de catorce horas (10). Antagoniza tanto la acción de los fármacos opioides como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos, como analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, hipertensión en vías biliares, bradicardia, estreñimiento, retención urinaria, convulsiones. En sujetos con dependencia producen síndrome de abstinencia (22).

Naltrindol

Antagonista selectivo de los receptores δ , por lo tanto revierte todos los efectos producidos por fármacos opioides y la de los péptidos opioides endógenos y exógenos que se unen a este receptor. Su concentración máxima se alcanza aproximadamente una hora después de administrarlo (22).

Norbinaltorfimina

Es un antagonista opioide selectivo de receptores κ , el que alcanza su máxima concentración entre 1,5-2 horas posterior a su administración (22).

HIPÓTESIS

La administración intraperitoneal de dexketoprofeno produce actividad antinociceptiva, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, que es modulado por el sistema opioidérgico.

Objetivo general

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

Objetivos específicos

- Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal de dexketoprofeno en el test orofacial.
- Estudiar el efecto modulador de naltrexona, naltrindol o norbinaltorfimina en la analgesia inducida por dexketoprofeno.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el estudio se usaron 114 ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*) machos, de 28 a 30 gramos de peso y habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo al protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la comisión de Ética de la Facultad de Medicina (ver anexo). Cada animal solo recibe una dosis del fármaco que se utilizó, las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, los animales elegidos al azar y controlados con salino. Se deja constancia que basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizado fue el mínimo estrictamente necesario (seis animales por grupo/dosis/fármaco), para un correcto análisis estadístico. Como se trata de un estudio experimental, no clínico, el tamaño muestral, para el análisis de una sola variable, es el adecuado y aceptado internacionalmente. Los animales fueron sacrificados después del experimento mediante dislocación cervical por personal especializado.

Test de la formalina

La evaluación de la actividad antinociceptiva y antinociceptiva-antiinflamatoria se hizo utilizando el test algesiométrico orofacial de la formalina. Para ello se realizó una inyección subcutánea de 20 µl de una solución de

formalina al 5% en el labio superior del animal. Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y del área perinasal (23).

Los ratones se colocaron en un cilindro transparente, adecuado para la observación. El test total dura 30 minutos, de los cuales solo se contabilizan los primeros 5 minutos (fase I) y los últimos 10 minutos (fase II). Se contabilizó mediante un cronómetro digital el tiempo en el cual el animal se frota la zona inyectada, ya sea con sus patas anteriores o con su pata ipsilateral la zona en cuestión (ver fotos 1 y 2). No se contabiliza el tiempo entre la fase I y la II, debido a que el ratón se encuentra en periodo de quietud (23).

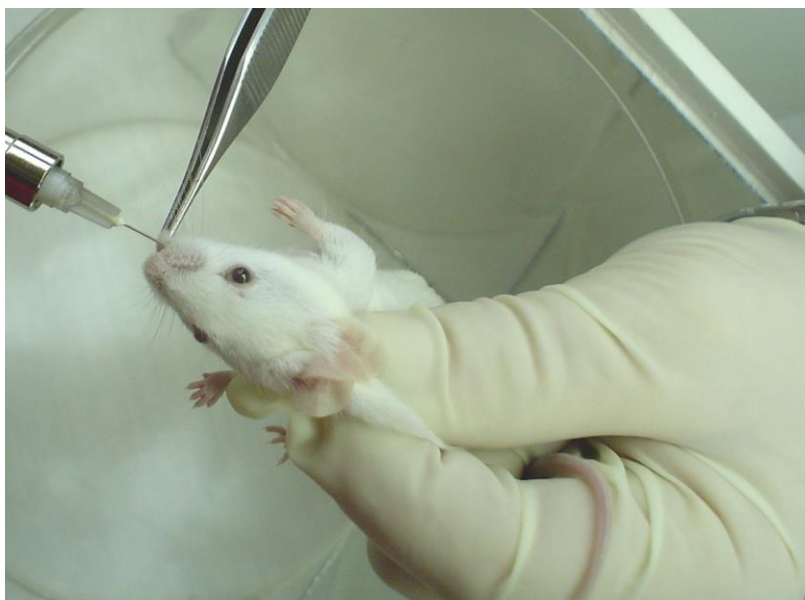


Foto 1. Inyección de 20 μ L de solución de formalina al 5%.



Foto 2. Frotamiento de zona perinasal.

Evaluación de la analgesia

Para la evaluación de la actividad antinociceptiva, expresada como porcentaje del máximo efecto posible (% MPE), de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = 100 - (\text{tiempo experimental} / \text{tiempo control}) \times 100.$$

Se construyeron curvas dosis-respuesta por la administración intraperitoneal (i.p) de dexketoprofeno (DXP), media hora antes de realizar el test (tiempo determinado por experimentos previos), con un mínimo de seis animales por cada uno y por medio de cuatro dosis logarítmicas; 3, 10, 30 y 100 mg/kg (ver foto 3). Los animales controles fueron inyectados con solución salina al 0,9%.

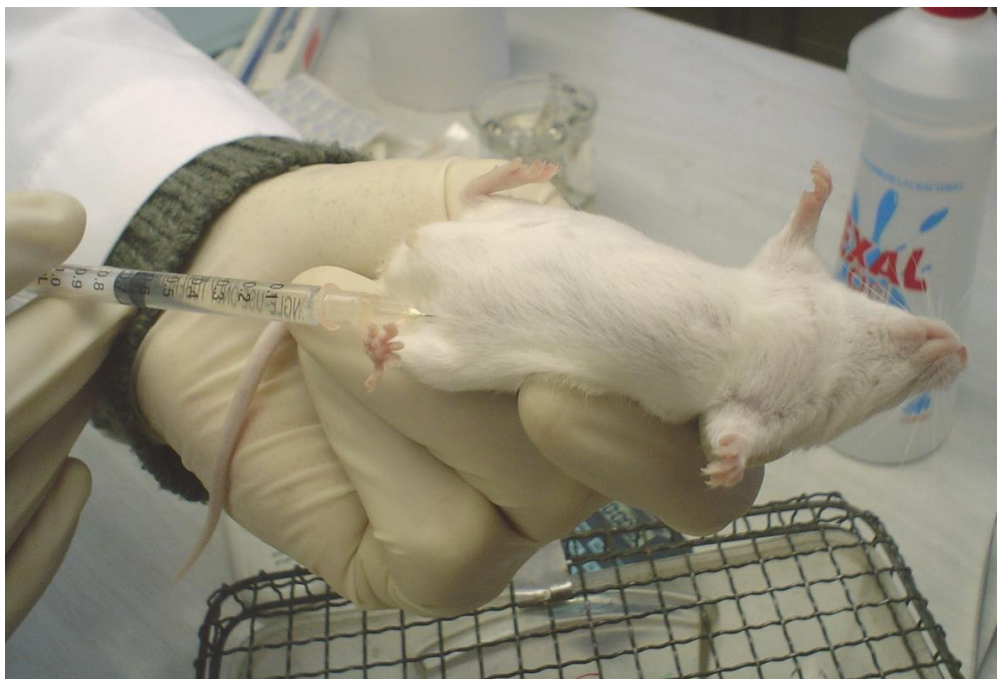


Foto 3. Administración de dexketoprofeno vía intraperitoneal.

Estudio de la modulación opioidérgica

Para estudiar el rol del sistema opioidérgico se pretrataron los animales con 1 mg/kg de naltrexona, naltrindol o de norbinaltorfimina y se repitieron las curvas dosis-respuesta a DXP. Los antagonistas opioides fueron administrados i.p. en los tiempos correspondientes a su efecto máximo, determinados previamente: naltrexona (NTX), antagonista no selectivo y naltrindol (NTI), antagonista selectivo de receptor δ , 30 minutos antes y Nor-binaltorfimina (nor-BNI), antagonista selectivo de receptores κ , 60 minutos antes de la administración i.p. de DXP. También se evaluó el efecto de los antagonistas en el test orofacial.

Para el estudio de las interacciones se utilizaron dosis que producen el 50% del efecto máximo (DE_{50}) de DXP, que se calculó mediante análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta, para la fase I y para la fase II del test de la formalina orofacial. Para el estudio de la interacción se usó el sistema descrito por Zelcer y cols. (24), que compara las ED_{50} de DXP obtenidas antes y después del pretratamiento con los diferentes antagonistas opioides. Si la razón entre las DE_{50} es significativamente mayor que 1 corresponde a una interacción sinérgica, si es menor que 1, es antagónica y si es 1 es aditiva.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados, expresados como promedio \pm su error estándar (EEM), se realizaron mediante la prueba de t-Student, para la comparación de dos resultados y por Anova, seguido de Student-Newmann-Keuls, al comparar más de dos resultados. La significancia de los parámetros comparados fue establecida al 5% ($P < 0.05$).

RESULTADOS

Grupo control

Los ratones controles inyectados con solución salina al 0,9% y que a los 30 minutos fueron sometidos al ensayo de la formalina orofacial, por la inyección subcutánea de 20 μ l de formalina al 5% en el labio superior del animal, dieron un tiempo de frotamiento de la zona perinasal inyectada de $130 \pm 5,00$ seg. para la fase I y de $160 \pm 6,00$ seg. para la fase II. El efecto inducido por la administración i.p. de 1 mg/kg de los antagonistas opioides, naltrexona, naltrindol o norbinaltorfimina no difirió significativamente de los tiempos de frotamiento obtenidos en los animales controles.

Grupo tratado con DXP

La administración i.p. de DXP, en el ensayo de la formalina orofacial, produjo una curva de antinocicepción dosis-dependiente (ver anexo). De ella se calculó la DE_{50} , que resultó para la fase I de $13,26 \pm 1,38$ mg/kg y para la fase II de $16,99 \pm 2,80$ mg/kg, obteniéndose una potencia mayor de 1,28 veces en la fase I con respecto a la II. El análisis estadístico de las curvas dosis-respuesta de DXP, en ambas fases, demostró que ellas eran estadísticamente paralelas. Todos estos resultados se muestran en la tabla II y en el gráfico 1.

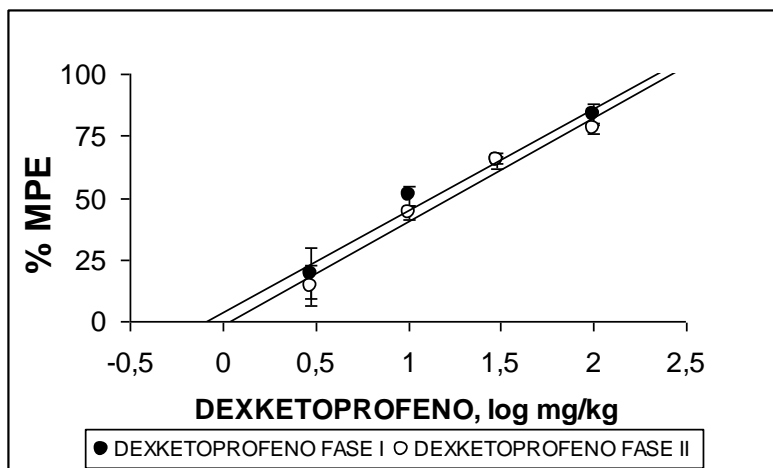


Gráfico 1. Curvas dosis-respuesta de DXP, i.p., en la fase I y II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM, de seis animales.

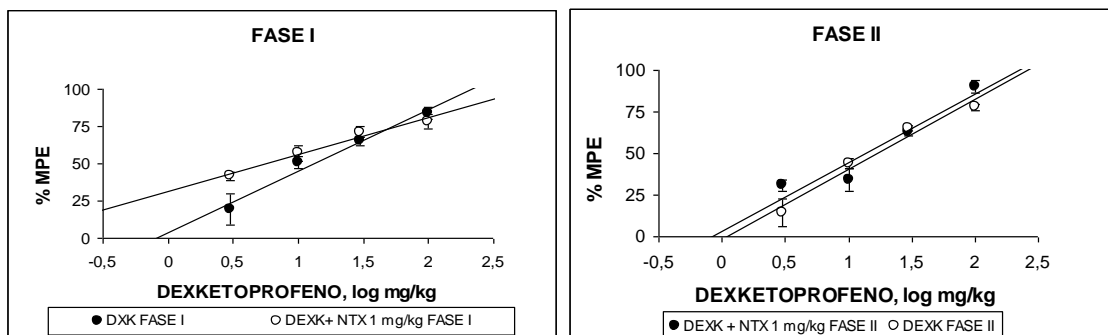
Análisis de la modulación opioide en la antinocicepción de DXP

Efecto de naltrexona (NTX)

Los resultados obtenidos en el test de la formalina orofacial, con el pretratamiento de NTX 1 mg/kg, i.p., sobre la actividad analgésica del DXP, dan una curva dosis-dependiente, con DE_{50} de $5,62 \pm 1,40$ mg/kg y $13,41 \pm 2,4$ mg/kg, para la fase I y para la fase II, respectivamente.

El análisis de estos resultados demuestra que el pretratamiento con NTX indujo una significativa disminución de la DE_{50} (sinergia) para la inducción de analgesia por el DXP en la fase I, en cambio no alteró la actividad

antinociceptiva del DXP en la fase II. Ver tabla II y gráfico N° 2.



(a)

(b)

Gráfico 2. Efecto del pretratamiento con NTX 1 mg/kg, i.p., en la analgesia inducida por DXP en la (a) fase I y (b) II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM, de seis ratones.

Efecto del naltrindol (NTI)

El pretratamiento con NTI 1 mg/kg, i.p., indujo una disminución significativa de la DE_{50} del DXP en la fase I, lo que representa un efecto sinérgico, pero no en la fase II, de la formalina orofacial. Los valores de las DE_{50} del DXP, para la fase I y II, resultaron ser de $6,72 \pm 0,6$ mg/kg y $15,05 \pm 1,1$ mg/kg, respectivamente. Todos estos resultados se observan en la tabla II y en el gráfico N° 3.

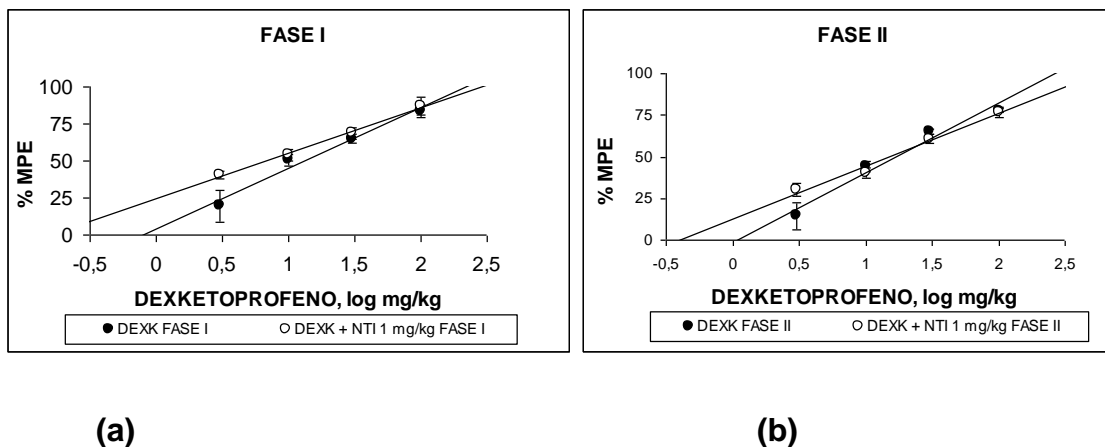


Gráfico 3. Efecto del pretratamiento con NTI 1 mg/kg, i.p. en la analgesia inducida por DXP en la (a) fase I y (b) fase II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM, de seis ratones.

Efecto de norbinaltorfimina (NOR-BNI)

Al pretratar los animales con NOR-BNI 1 mg/kg, i.p., la actividad analgésica del DXP, no fue modificada, ya que las DE_{50} resultaron ser de $16,18 \pm 2,8$ mg/kg y $19,68 \pm 1,22$ mg/kg, para la fase I y II, respectivamente, y que no son significativamente diferentes de valores controles de DKP. Ver tabla II y gráfico N° 4.

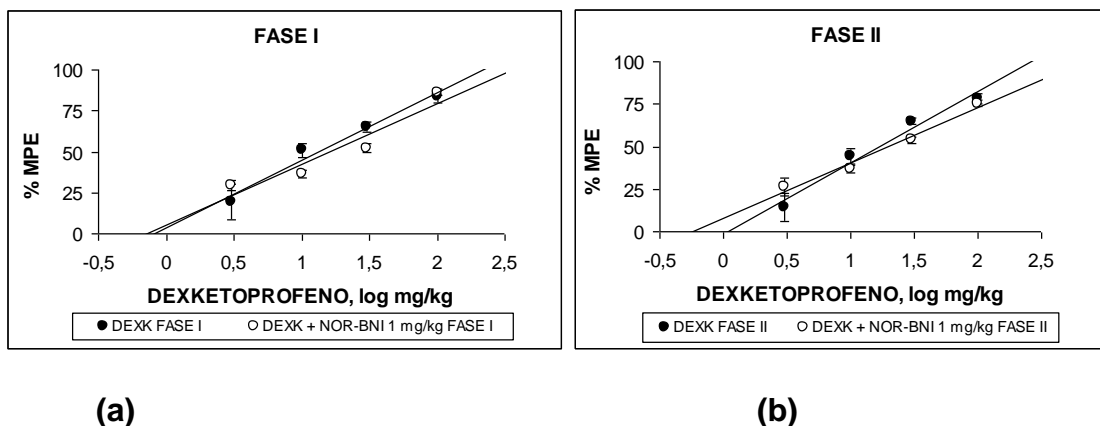


Gráfico 4. Efecto del pretratamiento con NOR-BNI 1 mg/kg, i.p., en la analgesia inducida por DXP en la (a) fase I y (b) fase II del ensayo de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio \pm EEM, de seis ratones.

Tabla II. Valores de DE_{50} de DXP antes y después del pretratamiento con antagonistas opioides.

FÁRMACOS	$DE_{50} \pm EEM$	RAZÓN DE_{50} PRE/ DE_{50} POST
DXP FASE I	13,26 \pm 2,0	
DXP FASE II	16,99 \pm 2,8	
DXP FASE I + NTX 1	5,62 \pm 1,4	2,36
DXP FASE II + NTX 1	13,41 \pm 2,4	1,27
DXP FASE I + NTI 1	6,72 \pm 0,6	1,97
DXP FASE II + NTI 1	15,05 \pm 1,1	1,13
DXP FASE I + NOR-BNI 1	16,18 \pm 2,8	0,82
DXP FASE II + NOR-BNI 1	19,68 \pm 1,22	0,86

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo demuestran un efecto analgésico inducido por DXP, en el ensayo de la formalina orofacial, esto puede ser explicado por su capacidad inhibitoria de COX (23). Estos resultados son concordantes con la analgesia obtenida previamente, tanto a nivel clínico como preclínico (23-28). Por otra parte, la mayor potencia de DXP en la fase I, etapa de analgesia producida a nivel de nociceptores periféricos, podría suponer una mayor efectividad del DXP en la inhibición de COX-1 (23). Sin embargo, como no existe diferencia significativa entre los valores de DE_{50} , de la fase I con respecto a la fase II, podría suponerse también una actividad antiinflamatoria del DXP, dado que en esta fase II existe un compromiso inflamatorio. Esta acción del DXP, a partir de lo establecido por Mazario y cols- (23), demostró que DXP era analgésico, tanto en tejidos normales como inflamados. Este efecto de DXP le confiere a este AINE propiedades inhibitorias de COX-2. Por otra parte, confirma la dualidad de efecto del DXP sobre ambas isoformas de COX, el paralelismo obtenido en las curvas dosis respuesta de fase I y fase II.

De los diversos antagonistas opioides utilizados en este trabajo, solamente NTX y NTI lograron tener efecto sinérgicos en la analgesia de DXP en la fase I. La disminución significativa de la DE_{50} de DXP, en la fase I, podría

estar en acuerdo con la reportada actividad moduladora opioide que ha sido sugerida para el DXP (26). Este efecto modulador se ejercería solo en fase I, por medio de la activación de receptores MOR y DOR, tanto a nivel periférico como central. No obstante los receptores MOR y DOR no tendrían efecto modulador en la fase II de la analgesia inducida por DXP en el ensayo de la formalina orofacial. Sin embargo la participación de los receptores KOR en la actividad analgésica del DKP, podría ser excluida, tanto en la fase I como en la fase II, debido a la falta de efecto de este antagonista, que hemos observado en el presente estudio. La diferencia de efecto de la activación de los subtipos de receptores opioides podría estar en relación a la distribución y densidad de ellos en las zonas inervadas por las diversas ramas del nervio trigémino.

En conclusión, DXP produce analgesia tanto en tejidos inflamados como no inflamados, que es modulada parcialmente por receptores opioides del subtipo MOR y DOR.

CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo se demostró que DXP induce analgesia, dosis dependiente, en ambas fases del ensayo de la formalina orofacial.
2. Dexketoprofeno tiene mayor actividad en la fase I del ensayo de la formalina orofacial.
3. Existe un efecto modulador de NTI, de tipo sinérgico en la analgesia producida por el DXP en la fase I del ensayo antes citado, no así en la fase II.
4. Existe un efecto modulador de NTX, de tipo sinérgico sobre la analgesia producida por el DXP en la fase I del ensayo de la formalina orofacial, que no se encuentra en la fase II.
5. No existe modulación de NOR-BNI sobre la acción analgésica de DXP, en el ensayo de la formalina orofacial.

RESUMEN

Entre los agentes que inhiben la neurotransmisión del dolor, están los antiinflamatorios no esteroidales (AINE), fármacos con diferentes estructuras químicas, pero que poseen en común efectos adversos y un mecanismo de acción: inhibir las enzimas ciclooxigenasa responsables de la producción de prostaglandinas, moléculas relacionadas con la patogénesis de la inflamación y del dolor. Sin embargo, hay evidencias de que el efecto analgésico de los AINE además es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores. En el presente trabajo se investigó la modulación opioidérgica sobre el efecto analgésico del dexketoprofeno en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, tanto en su fase I (fase algésica) como en la fase II (fase algésico-inflamatoria) y el efecto modulador de los antagonistas opioides; naltrexona (antagonista no selectivo, pero con mayor afinidad por el receptor MOR), naltrindol (antagonista receptores DOR) y norbinaltorfimina (antagonista receptores KOR) Los resultados demuestran que el dexketoprofeno induce analgesia en ambas fases del ensayo y además que existe una modulación de tipo sinérgica por parte de los antagonistas NTI y NTX en la fase I del ensayo, lo que no se obtuvo con NOR-BNI en ninguna de las dos fases. En conclusión, dexketoprofeno produce analgesia tanto en tejidos inflamados como no

inflamados, que es modulada parcialmente por receptores opioides del subtipo MOR y DOR.

SUGERENCIAS

Del presente trabajo se puede sugerir:

- Evaluar la analgesia producida por dexketoprofeno en otros ensayos algesiométricos, como tail-flick, hot-plate, writhing test, formalina en la pata, modelos neuropáticos, como la ligadura del nervio ciático, modelos oncológicos, etc.
- Estudiar la analgesia del dexketoprofeno y su modulación por diferentes antagonistas de otros receptores en los ensayos antes mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Internacional Association for the Study of Pain, Pain terms. <http://www.halcyon.com/iasp>.
2. Ashburn M., Staats P. "Management of chronic pain". *Lancet*. 353: 1865-1869. 1999.
3. Cerveró F., Laird J. "One pain or many pains? A new look at pain mechanisms". *NIPS*. 6: 268-72. 1991.
4. Julius D., Basbaum A. "Molecular Mechanisms of Nociception". *Nature*. 413: 2134-39. 2001.
5. Bonica J.J. "The management of pain". Edit. Lea & Febiger. Philadelphia, 1990. pp. 18-27.
6. Treede RD. "Peripheral acute pain mechanisms". *Ann Med*. 27: 213-218. 1995.
7. Wolf CJ. "A new strategy for the treatment of the inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitization". *Drugs*. 47: 1-9. 1994.
8. Almeida TF., Roizenblatt S., Tufik S. "Afferent pain pathways: A neuroanatomical review". *Brain Res*. 1000: 40-56. 2004.
9. Sessle, B.J. "Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates". *Minerv. Anesthesiol*. 71: 117-36. 2005.

10. Flórez J. "Fármacos analgésicos opioides". *Medicine* 7: 4908-4919. 1998.
11. Martin T., Eisenach J. "Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299(3): 811-817. 2001.
12. Snyder SH. "Opiate Receptor and Internal Opiates". *Sci. Am.* 236: 44. 1974.
13. Cashman JN. "The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia". *Drugs* 52: 13-23. 1996.
14. Davies N.M. et al. "Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? - not as easy as 1, 2, 3". *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 7 (2): 217-226. 2004.
15. Gourlay G. "Advances in opioid pharmacology. A review article". *Supp. Car. Cancer.* 13: 153-159. 2005.
16. Matterson D. "Through the Chemical Looking Glass". *New Sci.* 132: 35-39. 1991.
17. Carabaza A., et al. "Stereoselective Inhibition of Rat Brain Cyclooxygenase by Dexketoprofen". *Chirality.* 9: 281-285. 1997.
18. Barbanoj MJ, Antonijuan RM, Gich I. "Clinical Pharmacokinetics of dexketoprofen". *Clin. Pharm.* 40 (4): 245-262. 2001.
19. Sweetman BJ. "Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral)". *Acute Pain.* 4: 109-115. 2003.

20. Jiménez E., et al. "Estudio de la eficacia analgésica del dexketoprofeno trometamol 25 mg. vs. Ibuprofeno 600 mg, tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral". *Med. Oral.* 9: 38-148. 2004.
21. Burke D., Bannister J. "Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management". *Acute Pain.* 5: 57-62. 2003.
22. Villarejo M., Murillo J., Alvarada H. "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides". *Rev. Hosp. Met.* 1 (3): 65-97. 2001.
23. 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.
24. Zelcer S. et al. "Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *Brain Res.* 1040(1-2):151-6. 2005.
25. Mazario J., Gaitan G., Herrero J. "Cyclooxygenase-1 vs. cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes". *Neuropharm.* 40: 937-946. 2001.
26. Jackson I. et al. "Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry". *Brit. J. Anaesth.* 92: 675-680. 2004.

27. Gaitan G., Del Soldato P., Herrero J. "Low doses of nitroparacetamol or dexketoprofen trometamol enhance fentanyl antinociceptive activity".
Eur. J. Pharm. 481: 181-188. 2003.
28. Miranda H. et al. "Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: Synergy with morphine and paracetamol".
Neuropharm. 52: 291-296. 2007.