



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

**“INFLUENCIA OPIOIDE Y NITRIDERGICA EN EL PERFIL FARMACOLOGICO
DE DEXKETOPROFENO Y MELOXICAM”**

María Graciela González Aguirre

TRABAJO DE INVESTIGACION
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL
Prof. Dr. Hugo F. Miranda
TUTOR ASOCIADO
Prof. Dr. Gianni Pinardi T

Santiago – Chile
2007

INDICE

• INTRODUCCION	3
• MARCO TEORICO	5
- Definición y Clasificación del dolor	5
- Neuroanatomía del dolor	7
- Neurofisiología del dolor	8
- Tratamiento del dolor	10
- Analgésicos-Antiinflamatorios no esferoidales	10
- Meloxicam	14
- Dexketoprofeno	17
- Vía del oxido nítrico-GMP cíclico	20
- L-NAME y Naltrexona	23
• HIPOTESIS	24
• OBJETIVOS	24
• MATERIAL Y METODO	24
• RESULTADOS	27
• DISCUSION	34
• CONCLUSION	36
• SUGERENCIAS	37
• RESUMEN	38
• BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

El dolor es un fenómeno complejo y variable, que puede ser influenciado por muchos factores. Por esta razón, el entendimiento de los procesos nerviosos responsables y de los factores que puedan modificarlo, son imprescindibles para su efectivo manejo.

Para la medicina, el dolor es el síntoma más frecuente y muchas veces el más importante en la mayoría de las enfermedades; así también es común encontrar que las personas asocian la atención dental con el dolor y es por este motivo que en nuestra profesión es muy importante el manejo adecuado de este tema. Sin embargo, el dolor, posee un carácter dual, ya que implica la sensación física corporal de la agresión, junto con la experiencia emocional, individual e intransferible del sufrimiento. Es por eso que las posibilidades de diagnosticar distintas enfermedades depende en gran parte de los conocimientos que el medico tenga sobre las cualidades del dolor. (1)

El dolor es principalmente un mecanismo que sirve para proteger al organismo; el dolor aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminado o alejándose del estímulo doloroso.

Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico, en animales, como a nivel clínico, en el hombre. Así se pueden mencionar los fármacos &-adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, nutridérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, antiinflamatorios no esteroideos, opioides. (2-3)

De todos los grupos antes mencionados sin duda, que los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son los más usados en los diferentes tipos de dolor, tanto agudo como crónico, y por lo tanto también los más estudiados.

Actualmente se dispone de una variedad de analgésicos con una potencia y eficacia suficiente para aliviar o eliminar cualquier tipo de dolor, el problema radica en que para conseguir una analgesia efectiva administrando un único fármaco, las dosis necesarias son, en general, muy elevadas por lo que pueden inducir efectos

secundarios incompatibles con el bienestar y la seguridad del paciente. Para intentar disminuir este inconveniente, una estrategia utilizada frecuentemente en el tratamiento de casi todos los tipos de dolor, es la administración simultánea de dos o más analgésicos.

Los fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) han sido hasta ahora los fármacos de elección en el tratamiento del dolor de origen orofacial. El ketoprofeno es un analgésico de amplio uso en el tratamiento del dolor leve a moderado. Es una mezcla de los enantiómeros *S* (+) y *R* (-), los cuales tienen diferentes actividades biológicas. El dexketoprofeno es el isómero *S* (+) del racemato que constituye al ketoprofeno, el cual ha sido desarrollado con el objetivo de obtener varias potenciales ventajas, tales como usar la mitad de la dosis requerida para ganar el mismo efecto analgésico que la mezcla racémica, reducir la carga metabólica a la mitad y minimizar el riesgo de los efectos secundarios causados directa o indirectamente por el isómero no utilizado, en este caso el isómero *R* (-). Esta estrategia de reevaluar una droga racémica y separar la parte beneficiosa de un analgésico antiinflamatorio no esterooidal tan bien probado como lo ha sido el ketoprofeno tiene la intención de desarrollar una fórmula con un isómero único, puro con un mejor índice terapéutico que la mezcla formulada como racemato (5)

En este estudio se analizara la influencia opioide y nitridérgica sobre el efecto del dexketoprofeno y el meloxicam.

MARCO TEORICO

DEFINICION DEL DOLOR

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

CLASIFICACION DEL DOLOR

Se puede clasificar el dolor *según su origen anatómico* en: (i) *Nociceptivo*, (ii) *Neuropático* y (iii) *Psicogénico*; y *según su comportamiento clínico* en: (i) *Dolor Agudo* y (ii) *Dolor Crónico*.

- **Dolor nociceptivo**

El dolor nociceptivo o fisiológico se produce por estimulación de receptores sensitivos específicos o nociceptores localizados en los tejidos (6). Las vías nerviosas involucradas están normales e intactas.

Según las estructuras que lo originan podemos subdividirlo en:

- a. *Somático* o que esta originado por la estimulación de nociceptores ubicados en piel y en estructuras superficiales, así como en músculos y en articulaciones.(6-7)
- b. *Visceral* o que esta originado en una víscera; la distensión anormal o la contractura intensa de la musculatura visceral, la necrosis en órganos como el páncreas o el miocardio, la tracción de ligamentos o vasos y los fenómenos inflamatorios de pleura o peritoneo provocan aferencias viscerales que pueden dirigirse a varios segmentos medulares provocando sensaciones mas vagas e imprecisas.(8)

- **Dolor Neuropático**

El dolor neuropático es aquel producto de una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso periférico o central. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. (9)

- **Dolor Psicogénico**

Ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico. (10)

- **Dolor Agudo**

Descrito también como dolor intenso, punzante, rápido o de descarga eléctrica. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de “alarma” a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

- **Dolor Crónico**

Conocido también como dolor urente o de quemazón lenta, sordo o profundo, pulsátil, nauseoso. El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora y más que un síntoma de una lesión, puede considerarse en sí mismo una enfermedad. Se ha definido como un dolor que persiste al menos 3 meses después de la lesión causal, pudiendo perpetuarse por un período prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de lesión periférica. El dolor crónico suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos

síntomas psicológicos: depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento, en especial de las relaciones sociales. (11)

NEUROANATOMIA DEL DOLOR. VIAS 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 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.

Los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres distribuidas en las capas superficiales de la piel, así como en algunos tejidos internos, como son el periostio, las paredes arteriales o las superficies articulares. La vía del dolor se desencadena con estímulos capaces de excitar a estos receptores, como son los estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

Los nociceptores periféricos transmiten la información a través de fibras nerviosas conocidas como fibras aferentes primarias o neuronas de primer orden, las que se clasifican dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C. Las fibras A se subdividen a su vez en los subtipos A_{α} , A_{β} y A_{γ} . Las tipo A_{α} son A_{α} fibras aferentes mielínicas de diámetro mediano y poseen una velocidad de conducción de 6-25 metros por segundo y dan cuenta del dolor rápido o agudo; las tipo C son fibras aferentes amielínicas delgadas conducen a 1 metro por segundo e informan del dolor lento o crónico luego de la injuria (12). Estas últimas terminan en neuronas de segundo orden en el cuerno dorsal de la médula espinal, conocido también como asta dorsal de la médula espinal. Posteriormente estas pueden dar origen a una de las tres vías ascendentes del dolor, que en el hombre corresponden al haz Neo-Espinotalámico, haz Paleo-Espinotalámico y haz Espino-Reticulotalámico. (14).

El haz Neo-Espinotalámico, como su nombre lo indica, es el de desarrollo filogenético más reciente; sus fibras sinaptan en los núcleos específicos del Tálamo. Estos núcleos se proyectan a la corteza somestésica o corteza parietal,

en las áreas S_I y S_{II} ; zona restringida de la corteza cerebral cuya función consiste en dar la ubicación topográfica del dolor.

El haz Paleo-Espinotalámico, se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del Tálamo, para luego proyectarse a la corteza no específica, preferentemente a la corteza frontal, contribuyendo a la evaluación cualitativa del dolor.

El haz Espino-Reticulotalámico, está conformado por fibras que sinaptan con la formación reticular en diferentes partes: bulbo, protuberancia reticular mesencefálica y sustancia gris periacueductal. Luego se proyecta al tálamo en forma bilateral a los núcleos inespecíficos, difundiéndose luego a la corteza inespecífica y distribuyéndose ampliamente en ella. Este haz, por sus abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular, es el que aporta el componente afectivo del dolor. (13)

Existen además sistemas endógenos moduladores del dolor que corresponden a vías descendentes originadas desde el tronco encefálico y constituyen uno de los principales mecanismos de control del dolor. Este sistema de modulación, comprende la sustancia gris periacueductal (SGP), la médula rostral ventromedial (MRV) y la médula espinal. Actualmente, se sabe que la analgesia inducida por este sistema, depende de una gran cantidad y variedad de receptores y neurotransmisores (13).

NEUROFISIOLOGIA DEL DOLOR

Tal vez la causa más importante de dolor clínico es la inflamación, la cual da lugar a cambios químicos bien definidos que ocurren en el lugar del daño tisular. El pH bajo y una variedad de mensajeros químicos como iones, derivados del ácido araquidónico, aminas vasoactivas y péptidos, median las diversas reacciones vasculares y celulares siendo los causantes del dolor.

La nocicepción está constituida por cuatro procesos neurofisiológicos:

- **Transducción**

Proceso, por el cual los estímulos nocivos se transforman en actividad eléctrica (impulsos nerviosos). Este primer paso en el proceso del dolor puede ser inhibido por analgésicos no esteroides, opioides y anestésicos locales. (15)

- **Trasmisión**

Propagación de los impulsos nerviosos a través del sistema sensorial. Puede ser reducida por anestésicos locales y agonista α -2.

- **Modulación**

Proceso, mediante el cual se modifica la información, facilitándola o inhibiéndola a diferentes niveles de su transmisión, a través de diversas influencias neuronales. Puede ser: periférica, medular y supramedular. A nivel de neuronas de proyección ascendente, los neuropeptidos excitatorios (como el glutamato, aspartato y la sustancia P) pueden facilitar y ampliar la señales de dolor (16). A nivel de las vías descendentes los sistemas analgésicos opioides, serotoninérgico y noradrenérgico modulan la respuesta nociceptiva. La modulación puede ser influenciada por los anestésicos locales, los agonistas α -2, opioides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) (7). Aunque todas las relaciones anatómicas, fisiológicas y farmacológicas involucradas en el dolor no están completamente esclarecidas, es claro que el principal sitio de la modulación de los impulsos del dolor se ubica en el asta dorsal de la medula espinal.

- **Percepción**

Proceso final, mediante el cual los anteriores interactúan con la psicología del individuo para crear la experiencia emocional subjetiva que percibimos como dolor. Puede ser inhibida por los anestésicos generales, los opioides y los agonistas α -2. (16)

TRATAMIENTO DEL DOLOR

En el arsenal terapéutico existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa. Es así, que en el tratamiento farmacológico del dolor, los fármacos más importantes que se usan para disminuir o evitar el dolor pueden dividirse en las siguientes categorías:

- *Anestésicos generales*
- *Anestésicos locales*
- *Analgésicos opioides*
- *Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)*

ANALGESICOS – ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen 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, presentes en los exudados inflamatorios, ejerciendo así un papel tanto en la sensibilización de los nociceptores, como en la mediación de procesos de inflamación, fiebre e interferencia en los mecanismos de agregación plaquetaria. (17)

Son ampliamente usados por sus diferentes efectos terapéuticos:

- *Acción antipirética:* efecto de disminuir la temperatura anormalmente elevada hasta un nivel normal, al inhibir la síntesis de PGE₂.
- *Acción antiinflamatoria:* por la inhibición de las COXs, donde finalmente se inhibe la formación de prostaglandinas y tromboxano.
- *Acción analgésica:* es la eliminación del dolor, por el bloqueo de la vía ciclooxigenasa impidiendo la liberación de la prostaglandinas.
- *Acción antiagregante plaquetaria:* por bloqueo del tromboxano.
- *Efecto antitumorigénico:* que se manifiesta en la prevención del cáncer colorectal (17)

1. Clasificación de los AINEs

Los AINEs comprenden los siguientes grupos farmacológicos según su grupo químico (17):

- *Salicilatos*: Aspirina.
- *Para-aminofenoles*: Paracetamol.
- *Derivados ácido indolacético*: Indometacina, sulindaco, diclofenaco.
- *Derivados pirazolónicos*: Fenilbutazona, dipirona.
- *Fenamatos*: Ácido mefenámico.
- *Derivados ácido pirrolacético*: Ketorolaco.
- *Derivados ácido propiónico*: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno.
- *Derivados benzotiacínicos*: Piroxicam, tenoxicam y meloxicam
- *Sulfonanilida*: Nimesulida.
- *Coxibs*: Rofecoxib, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib.

2. Mecanismos de acción de los AINEs

Frente a la injuria de los tejidos existe destrucción celular y ruptura de membranas liberándose fosfolípidos y lisosomas. La liberación de lisosomas conlleva a la aparición de múltiples mediadores pro-inflamatorios como la histamina y la bradicinina. A su vez, cuando se produce la agresión de los tejidos por diferentes agentes, se activa la enzima fosfolipasa A2. Esta enzima hidroliza el enlace éster de los fosfolípidos de membrana con la liberación del ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede seguir dos vías; la vía de la ciclooxigenasa (COX) o la vía de la lipooxigenasa (LOX). Por acción de las COXs se generan prostaglandinas y tromboxanos que sin ser los únicos constituyen importantes mediadores de la inflamación. Además, por la vía de la LOX se producen leucotrienos, sustancias hipersensibilizantes y vasoconstrictoras con efecto quimiotáctico sobre eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Estos favorecen la broncoconstricción y trastornos de permeabilidad capilar. (17)

El mecanismo de acción de los AINEs consiste principalmente en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) de manera que impiden la síntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico, el cual se encuentra esterificado a los fosfolípidos de membrana.

Se conocen tres isoformas de COXs: COX-1, COX-2 y COX-3. La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos en forma fisiológica o constitutiva (mucosa gástrica, intestino, riñón y plaquetas) y es responsable de la síntesis de prostaglandinas (PGs) con función protectora de la mucosa gástrica (citoprotectoras), que regulan la función renal y la actividad plaquetaria. La COX-2 se encuentra en células inflamatorias, sistema nervioso central, riñón y tejido óseo y es inducida por estímulos inflamatorios producidos por macrófagos, monocitos y células endoteliales, donde se generan PGs que median el dolor y la inflamación. La COX-3 ha sido recientemente descubierta, es una variante de la COX-1, es la más abundante en la corteza cerebral, médula espinal y el corazón.

Los AINEs de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1 y COX-2. La inhibición de la COX-2 es la principal responsable de las acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINEs y la inhibición de la COX-1, responde causando reacciones adversas como irritación gastrointestinal, disminución de la actividad plaquetaria, entre otras. (17-18-19). En relación a COX-3, se cree hoy que su inhibición podría representar un mecanismo central primario por el cual estas drogas disminuyen el dolor y posiblemente la fiebre. (20)

La mayor parte de los AINEs son ácidos orgánicos que inhiben de forma competitiva y reversible las COXs. Además cada molécula puede tener ciertas acciones farmacológicas diferenciales que potencien su utilización como antiinflamatorios, tal como interferir la activación de neutrófilos, producción de aniones superóxido, inhibición de moléculas de adhesión, o como analgésicos. También debe considerarse la posibilidad de efectos en el SNC, modulando la síntesis del glutamato, la transducción del receptor NMDA, la síntesis de sustancia P, etc. (21)

3. Reacciones Adversas de los AINEs

Una reacción adversa a una droga es cualquier respuesta no deseada y no intencionada que ocurre con la dosis terapéutica de ella. Además de tener diferentes propiedades terapéuticas, los AINEs tienen una serie de efectos indeseados, consecuencia de acciones farmacodinámicas expresadas por todos aquellos sistemas en los que las prostaglandinas cumplen funciones fisiológicas.

Los AINEs poseen diversas reacciones adversas (RAM). Estas RAM son (17):

- *Gastrointestinales*: pacientes que consumen AINEs por tiempo prolongado, presentan alteraciones gastroduodenales, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragias.
- *Renales*: a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio.
- *Hematológicas*: prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A₂. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación.
- *Hepáticos*: aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad son la aspirina y el paracetamol.
- *Agregación plaquetaria*: todos los AINEs, con la excepción de paracetamol, inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, pudiendo provocar hemorragias.
- *Hipersensibilidad*: algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINEs.
- *Sistema nervioso central*: los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas.
- *Gineco-obstétrico*: los AINEs pueden prolongar el embarazo, por disminución de las contracciones, por bloqueo de la COX-1. También, la administración prolongada durante el tercer trimestre podría cerrar el ductus

arteriosus e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo.

Con el desarrollo de AINEs selectivos para la COX-2, se ha logrado la disminución en gran parte de los efectos indeseables de estos fármacos, sobre todo los gastrointestinales, los cuales se asocian con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras. (22)

MELOXICAM

El meloxicam es un fármaco perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, que corresponde a un moderno derivado enolcarboxámico relacionado con los oxicanos, donde se incluye el piroxicam y tenoxicam (31).

En la Figura n° 1 se muestra la estructura y configuración química del meloxicam.

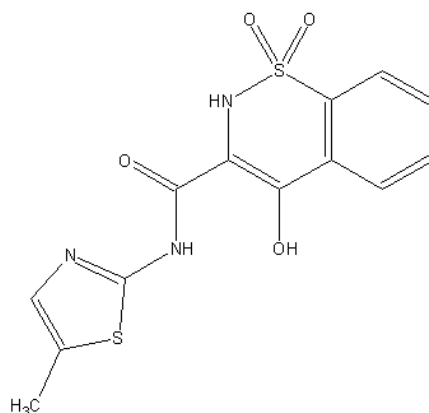


Figura n° 1: Estructura del meloxicam

Desarrolla una potente actividad inhibitoria selectiva sobre la COX-2 tanto in vivo como in vitro en la cascada de las prostaglandinas. Este bloqueo selectivo y específico sobre la COX-2 le otorga un doble beneficio terapéutico al lograr por un lado una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por el otro, una excelente tolerancia con mínimos efectos gastrolesivos o ulcerogénicos.

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes tratados con meloxicam experimentan menos efectos adversos gastrointestinales que aquellos tratados con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Esto se debe a que el meloxicam parece no afectar la COX-1, enzima que facilita la producción de prostaglandinas relacionada con los efectos colaterales gastrointestinales y renales. En estudios con animales, el meloxicam ha demostrado una potente acción antiinflamatoria con una menor inhibición de PGE2 a nivel estomacal y renal, comparado con otros AINEs, y también ha demostrado ser más potente reduciendo el edema en tejidos inflamados de rata en comparación con el piroxicam, diclofenaco o naproxeno. En modelos de estudio con perros y ratas asociado a dolor por inflamación, el meloxicam ha demostrado producir analgesia. En dosis terapéuticas de 7.5 o 15 mg, no reduce la agregación plaquetaria y no aumenta el tiempo de sangrado; sin embargo, la formación de tromboxano desde las plaquetas fue inhibida en un 35% después de 15mg de meloxicam, lo que demuestra la baja actividad que posee sobre la COX-1 in vivo (18).

Este derivado oxicano tiene una buena absorción digestiva después de su administración oral, sin verse afectada por la ingesta conjunta de alimentos. Posee una óptima biodisponibilidad alrededor del 89% luego de una dosis única oral. Una de las características farmacocinéticas más destacada es su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación, de veinte horas, lo que permite su administración en una dosis única diaria. Luego de su absorción digestiva, difunde fácilmente hacia la sangre y tejidos inflamados, posee una alta unión a proteínas plasmáticas, mayor al 99%. Posee un extenso metabolismo oxidativo hepático, y se han detectado cuando menos cuatro metabolitos del meloxicam, todos inactivos. Aproximadamente el 50% de una dosis absorbida de meloxicam es excretada en la orina principalmente como metabolitos inactivos y trazas de fármaco sin cambio y la otra mitad de la dosis se detecta en las heces de igual forma que en la orina, metabolitos inactivos y fármaco inalterado. Su farmacocinética no es afectada por insuficiencia hepática o renal leve o moderada (13).

El meloxicam está indicado en patologías inflamatorias dolorosas o degenerativas del aparato osteomioarticular, artritis reumatoidea, osteoartritis, osteoartrosis, reumatismos extraarticulares como la tendinitis, tendosinovitis, bursitis, distensiones miotendinosas y en procesos inflamatorios dolorosos agudos y crónicos (23-24).

La tolerancia del fármaco es buena en la mayoría de los pacientes, sin embargo se puede presentar ocasionalmente, dispepsia, náuseas, vómitos, epigastralgias, constipación, flatulencia y diarrea. A nivel cutáneo puede presentarse prurito, exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad. También se puede presentar cefalea, taquicardia, edema, vértigo, acufenos, mareos y somnolencia. En raras oportunidades anemias, leucopenia, alteración transitoria de las enzimas hepáticas y de los parámetros renales y en la mayoría de los casos estas elevaciones han sido discretas y transitorias, y han remitido sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroidales como la aspirina. En las precauciones y advertencias de su uso, debe indicarse con precaución en sujetos con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o que reciben anticoagulantes orales. Debido a que este agente antiinflamatorio puede modificar el funcionamiento hepático y renal deberá ponerse especial atención en pacientes con edad avanzada, deshidratados, nefrópatas, cardíacos, cirróticos. En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis la dosis no debe superar los 7.5 mg diarios. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Entre las interacciones que puede experimentar el meloxicam con otros fármacos se incluyen a los anticoagulantes orales, triclopídina, heparina y trombolíticos, ya que aumenta el riesgo de sangrado. También con el metotrexato porque puede aumentar su hematotoxicidad, con el litio, ya que puede aumentar sus concentraciones séricas siendo necesario controlar su posología, con la colestiramina que al unirse al meloxicam puede eliminarlo más rápido, antihipertensivos como los antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueadores y también los diuréticos ya que puede disminuir sus efectos por

inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras y por último, con los dispositivos intrauterinos que se ha informado que los antiinflamatorios pueden disminuir su eficacia. El meloxicam está contraindicado en casos de úlcera gastroduodenal activa, y ante insuficiencia hepática o renal severa. En el embarazo y lactancia no se recomienda su uso, aun cuando en los estudios en animales no se han detectado efectos teratogénicos. También en casos de hipersensibilidad al fármaco o asma, angioedema, urticaria y frente a pólipos nasales relacionado con agentes antiinflamatorios no esteroideos. Ante la sobredosificación se debe suponer que se presente la intensificación de los síntomas adversos mencionados, ya que hasta hoy no se han reportado estos casos. No se conoce ningún antídoto específico para una sobredosis, pero se recomienda la aplicación de medidas sintomáticas generales como el vaciamiento gástrico (23-24).

DEXKETOPROFENO

Muchas drogas y la mayoría de las moléculas de nuestro cuerpo están compuestas por quirales. Esta propiedad define la característica de algunas moléculas que poseen una estructura espacial simétrica respecto de un átomo de carbono central, de tal forma que tienen la misma composición química, pero diferente configuración tridimensional. Es decir, pueden existir en el espacio dos formas diferentes que son imágenes especulares entre sí y no superponibles. A cada una de estas dos estructuras espaciales que presentan una simetría especular se les denomina isómeros ópticos (25).

El ketoprofeno es un analgésico de amplio uso en el tratamiento del dolor leve a moderado. Es un compuesto racémico, formado por los enantiómeros *S* (+) y *R* (-), los cuales tienen diferentes actividades biológicas. El dexketoprofeno es el isómero *S* (+) del racemato que constituye al ketoprofeno, el cual ha sido desarrollado con el objetivo de obtener varias potenciales ventajas, tales como usar la mitad de la dosis requerida para ganar el mismo efecto analgésico que la mezcla racémica, reducir la carga metabólica a la mitad y minimizar el riesgo de los efectos secundarios causados directa o indirectamente por el isómero no utilizado,

en este caso el isómero *R* (-). En la Figura n° 2 se muestra la estructura química de los enantiómeros del ketoprofeno.

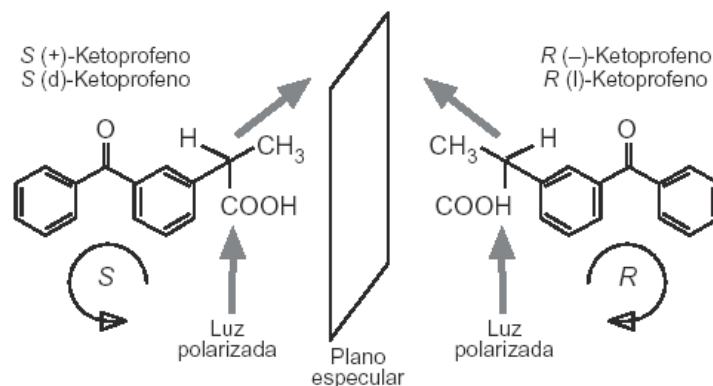


Figura n° 2: Nomenclatura de los enantiómeros del ketoprofeno. El dexketoprofeno corresponde al isómero *S* (+)

Esta estrategia de reevaluar una droga racémica y separar la parte beneficiosa de un analgésico antiinflamatorio no esterooidal tan bien probado como lo ha sido el ketoprofeno tiene la intención de desarrollar una fórmula con un isómero único, puro con un mejor índice terapéutico que la mezcla formulada como racemato (26). Los enantiómeros *S* (+) y *R* (-), a pesar de constituir cantidades equivalentes en la mezcla racémica, tienen diferentes actividades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Se ha demostrado que la habilidad de inhibir la formación de prostaglandinas reside casi exclusivamente en el enantiómero *S* (+) de los AINEs racémicos, el cual en el caso del ketoprofeno es el dexketoprofeno.

El dexketoprofeno trometamol es una sal tanto hidrosoluble como liposoluble. Su solubilidad en agua asegura una rápida disolución en el fluido intestinal. La liposolubilidad ayuda a acelerar la absorción a través de membranas biológicas, atravesándolas fácilmente sin necesidad de transporte activo (21). Esta característica estaría asociada con una rápida y mayor penetración en el SNC a través de la barrera hematoencefálica y posiblemente actuaría a nivel de la médula espinal, así como también en el tálamo. Esto plantea la posibilidad de un

efecto analgésico central, distinto a la acción analgésica periférica que pueda ocurrir en el sitio de la injuria mediante la inhibición de la COX-2 (5). El dexketoprofeno ha demostrado inhibir estereoselectivamente la actividad de COX microsomal en cerebro de ratas, lo que se ha sugerido como mecanismo para explicar el efecto analgésico central de los AINEs (27).

El dexketoprofeno administrado por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino delgado. En el ser humano la biodisponibilidad relativa del fármaco oral en dosis de 25 mg es similar a la del Ketoprofeno racémico oral en dosis de 50 mg (28). Estudios de farmacocinética en voluntarios sanos demostraron que la preparación como sal trometamínica tiene un rango de absorción más alto que su forma ácida libre y que el racemato. Una dosis de 25 mg alcanza la máxima concentración plasmática (Tmax) en 0.25-0.75 horas, mientras que el ketoprofeno original con una dosis mayor de 50 mg, demora entre 0.5-3 horas en alcanzar su Tmax (29). La absorción del dexketoprofeno es tan rápida que en la práctica podría igualar a la inyección intramuscular. A su vez la concentración plasmática máxima (C max) es de 3.1 mg/litro (19). Por su carácter ácido hace que se una altamente a proteínas plasmáticas (99%). Es metabolizado en el hígado utilizando la enzima citocromo P 450. La droga tiene un alto número de metabolitos, principalmente derivados hidroxilos, los cuales son rápida y completamente eliminados. En humanos la principal vía de excreción es renal (aproximadamente 70-80 % en 12 horas). No hay presencia de la droga en su forma original en la orina. En la práctica, la absorción, distribución y eliminación de las preparaciones altamente lipofílicas como lo es el dexketoprofeno trometamol son controlados mayormente por el rango de difusión de la droga a través de las membranas y compartimientos hidrofílicos (29-30).

El dexketoprofeno es usado ampliamente para el tratamiento del dolor leve a moderado en situaciones de odontalgias, alivio del dolor post-operatorio en cirugía bucal, afecciones músculo esqueléticas dolorosas como osteoartritis. Su mayor ventaja es su rápida velocidad de acción analgésica y potente actividad antiinflamatoria (5). Al ser comparado con ibuprofeno en el manejo del dolor postoperatorio tras cirugía bucal de extracción de terceros molares incluidos o

semi- incluidos, se comprobó que el dexketoprofeno 25 mg es más efectivo en la primera hora tras la intervención, que el ibuprofeno 600 mg.

Otro estudio donde se comparó la eficacia y tolerancia de dexketoprofeno v/s tramadol, demostró ser tan efectivo como tramadol 50 mg durante los primeros días del postoperatorio en cirugía ortopédica (29). Dexketoprofeno ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable o mejor incluso que tramadol y diclofenaco (31).

Su rápida absorción pareciera ofrecer alguna protección frente a complicaciones gastrointestinales, provocadas por irritación directa de la mucosa gástrica independiente de la bioinhibición de la COX-1. La acción ulcerogénica de las sales de trometamol, especialmente del ketoprofeno trometamol es muy baja; 5 veces menor que el ketoprofeno racémico. De esta forma el ketoprofeno racemico se debe evitar en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa o en pacientes susceptibles a sufrir úlceras (5).

VIA OXIDO NITRICO – GMP CICLICO

El óxido nítrico (NO) es un gas considerado funcionalmente como un radical libre, fue inicialmente detectado como un mediador endógeno liberado desde las células endoteliales con efecto en la relajación vascular y como inhibidor de la agregación plaquetaria y adhesión de los neutrófilos (32). Se sintetiza a partir de la conversión de L-arginina más una molécula de oxígeno en óxido nítrico más L-citrulina y se requiere también de la presencia de calmodulina y de 4 cofactores que son: flavín mononucleótido (FMN), flavín adenina di nucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina y NADPH. En presencia de la calmodulina los electrones donados por el NADPH son transportados por el FAD y por el FMN hacia el grupo hemo. La L-arginina se convierte en N-hidroxialanina y luego en NO y L-citrulina. Las enzimas que catalizan esta reacción son las óxido nítrico sintasas: NOS (33). Un esquema de la biosíntesis de NO, se muestra en la Figura n° 3.

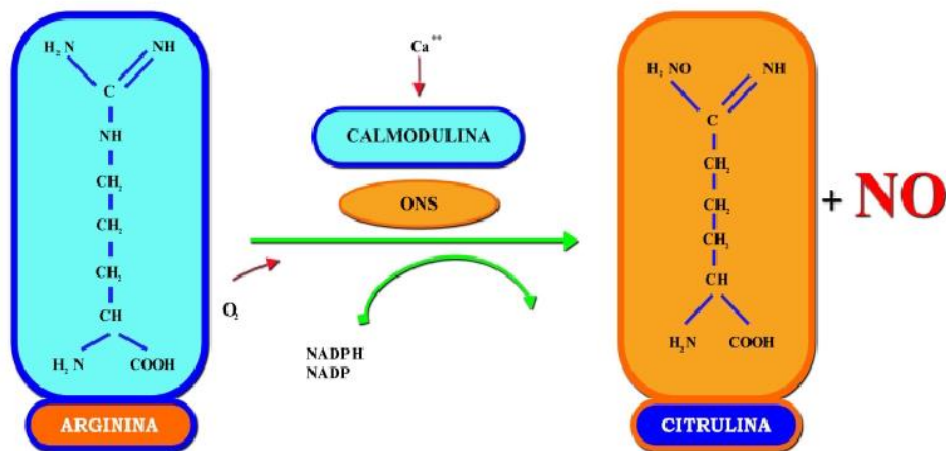


Figura n° 3: Biosíntesis del óxido nítrico

Se han identificado 3 isoformas de NOS: la neural o tipo I (nNOS), la inducible, calcio independiente o tipo II que se encuentra en macrófagos y otras células inmunológicas (iNOS) y la endotelial o tipo III (eNOS) (33).

La NOS I y III se encuentran normalmente en los tejidos, son calcio/calmodulina dependientes, se hallan en el citosol, y solo producen cantidades pequeñas de NO al ser activadas por una elevación del calcio intracelular, incluyendo los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina. La iNOS o tipo II es también denominada inducible o tipo macrófago, normalmente no se encuentra expresada, es inducida por estímulos inmunológicos-inflamatorios como citoquinas proinflamatorias y endotoxinas, que son citotóxicas y citostáticas para las células blancas, bajo este estímulo se produce NO en concentraciones mayores; se produce en macrófagos, polimorfos mononucleares neutrófilos, músculo liso y endotelio vascular (33).

Como un gas, el NO difunde con facilidad a las membranas celulares activando la guanilciclase, catalizando la transformación de guanósil trifosfato (GTP) en guanósil monofosfato cíclico (GMPc), provocando un aumento intracelular de este, el cual es el mediador de sus efectos fisiológicos, que incluyen dolor y analgesia. La biodisponibilidad de GMPc está modulada por una

fosfodiesterasa cuyas isoformas son tejido dependiente, por lo que constituyen blancos farmacológicos para amplificar el efecto de NO (33). El NO tiene una vida media de 4 a 5 segundos en condiciones fisiológicas, siendo inactivado fácilmente por oxidación, dando lugar a la formación de nitritos (NO_2^-) y nitratos (NO_3^-).

El NO juega un rol en la percepción del dolor en muchos niveles de la vía nociceptiva. Periféricamente; las neuronas primarias aferentes y los ganglios del asta dorsal contienen NOS. A nivel central, en el cerebro y el tálamo, varias estructuras sensoriales también contienen esta enzima. Pareciera ser que los reflejos nociceptivos involucran un receptor de glutamato, el NMDA (N-metil-D aspartato), el cual media la producción de NO. Existe una serie de evidencias que indican que la activación aferente nociceptiva da como resultado una mayor excitabilidad de las neuronas espinales, fenómeno conocido como sensibilización central. Estudios farmacológicos sugieren que la sensibilización central es parcialmente mediada por la activación de receptores NMDA lo que se relaciona con la producción de óxido nítrico neural. Esto se produce por la liberación presináptica de glutamato el cual produce un flujo transmembrana de calcio y la activación de la NOS_n, con la consecuente producción de NO. Este gas difunde, sale de la célula, atraviesa la membrana, y se introduce en la terminación presináptica estimulando una mayor secreción de glutamato, es decir se produce un feed back positivo a nivel central (33). Basándose en estas observaciones se propuso que el NO neural puede modular la hiperexcitabilidad de neuronas dorsales y jugar por lo tanto un papel pronociceptivo en estados de dolor (30). En soporte de esta propuesta, se demostró que el tratamiento intratecal con inhibidores de la NOS como el L-NAME en concentraciones que bloquean por completo la producción de NO estimulada por receptores NMDA antagonizan significativamente el dolor en animales, lo que demuestra que la activación de los receptores espinales de NMDA están relacionados con la producción y aumento de GMPc, lo que puede inducir la liberación posterior de neurotransmisores excitatorios, resultando en un proceso de retroalimentación positiva que conduce a hiperexcitabilidad neuronal dorsal. Estos resultados implican que el NO pueda tener un papel mediador de las neuronas excitatorias.

L-NAME

Las NOS pueden ser inhibidas por derivados estructurales del aminoácido arginina, tales como N-mono-metil-L-arginina (L-NMMA) y la N-nitro-L-arginina metilester (L-NAME), que inhiben a las tres isoenzimas con diferente intensidad. Usando fármacos activadores e inhibidores de la cascada L-arginina/NO/GMPc, se ha reportado que el NO juega un rol nociceptivo y antinociceptivo en los tejidos periféricos en donde se encuentra esta vía. Inhibidores de la NOS han demostrado ejercer un efecto antinociceptivo y nociceptivo en modelos animales. Así, se ha demostrado la participación de la vía L-arginina-NO en la modulación del dolor (35).

NALTREXONA

Los analgésicos opioides actúan estimulando receptores de tres tipos: MOR (μ o μ), KOR (κ o κ) y DOR (δ o δ), los cuales se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, especialmente en zonas relacionadas con la transmisión del dolor. La naltrexona (NTX) es un antagonista no selectivo de los receptores opioides, es un derivado directo de la morfina, tiene mayor afinidad por el receptor μ , por lo tanto, revierte todos los efectos producidos por los fármacos opioides debido a la activación de receptores del subtipo MOR. Se usa principalmente en el tratamiento por intoxicación inducida por los opioides y el alcohol. Su mayor eficacia se encuentra a nivel oral. Algunos estudios in vitro y en animales sugieren que la administración de bajas dosis de antagonistas opioides, como naltrexona asociado al opioide mejora el efecto analgésico de este, 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 (35).

HIPOTESIS

La administración de meloxicam o de dexketoprofeno, como de su combinación, produce actividad analgésica en el ensayo agudo experimental de la formalina en ratones.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la actividad antinociceptiva de meloxicam y de dexketoprofeno en el ensayo algesiométrico experimental de la formalina y estudiar la participación del sistema opioide y de la vía NO – GMP cíclico en dicha actividad.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (i.p.) de meloxicam o de dexketoprofeno en el test de la formalina.
2. Caracterizar la naturaleza de la potencia analgésica de meloxicam y de dexketoprofeno.
3. Caracterizar la naturaleza de la potencia analgésica en la fase inflamatoria de meloxicam y de dexketoprofeno.
4. Estudiar la participación del sistema opioide en la actividad analgésica de meloxicam y de dexketoprofeno, en el mismo modelo.
5. Evaluar el compromiso de la vía NO-GMP cíclico en la actividad de meloxicam y de dexketoprofeno en el test de la formalina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se usaron ratones machos de la cepa CF-1 (*Mus musculus*), de 28 a 30 gramos de peso, como se muestra en la Figura n°4, los que fueron aclimatados al

ambiente del laboratorio (22-24° C) al menos dos horas antes de la experimentación. Esta fue realizada de acuerdo a un protocolo aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina, en que cada animal recibió solamente una dosis de las drogas, las observaciones fueron efectuadas en forma randomizada, ciega y controladas con solución salina. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del experimento mediante dislocación cervical.

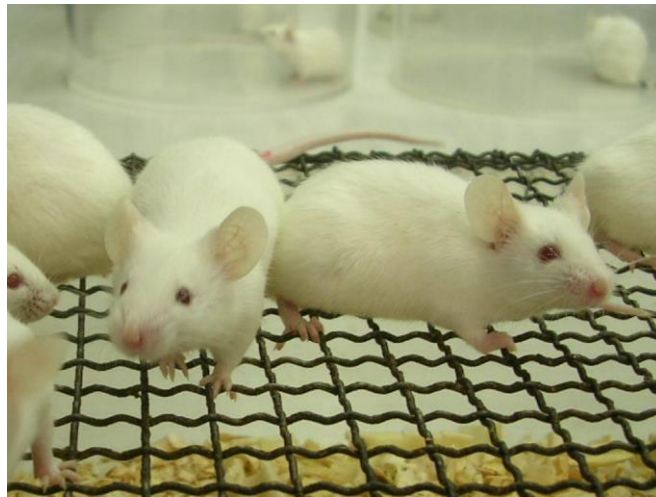


Figura n° 4: Ratones de la cepa CF/1 (*Mus musculus*)

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó por el método de la inyección de formalina en la pata. Para ello se realizó una inyección subcutánea de 20 μ L de una solución de formalina al 5% en la superficie dorsal de una pata. Los ratones se ubicaron en un cilindro transparente de 20 cm. de diámetro y 20 cm. de altura, especialmente diseñado para la observación y se midió el tiempo total durante el cual ellos se lamieron la pata inyectada durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, que corresponde a la fase algésica (fase I). Luego se esperó 10 minutos, y se volvió a medir entre los 20 y los 30 minutos posteriores a la inyección, el tiempo total durante el cual los animales se lamieron la pata inyectada y que corresponde a la fase inflamatoria (fase II). No se contabilizó el tiempo entre ambas fases, debido a que el ratón se encontraba en un período de quietud o de no actividad. Se muestra en las Figuras n° 5 y 6.



Figura n° 5: Ratón lamiéndose la pata después de la inyección con formalina.



Figura n° 6: Ratón en periodo de quietud o de no actividad

Los animales controles fueron inyectados, por vía i.p. con solución salina al 0.9% y la evaluación fue idéntica a la de los animales tratados. Estos se inyectaron, por vía i.p. con meloxicam (melo), 1 – 100 mg/kg, o con dexketoprofeno (dexketo), 1 -100 mg/kg, 30 minutos antes de la administración de la formalina. Se utilizó la concentración de 10 mg/kg ya que esta es la concentración que produce aproximadamente el 50% del efecto. Para estudiar la participación del sistema opioide y del nitridérgico, se administró previamente y por la misma vía, naltrexona (NTX), 1 mg/kg, un antagonista de receptores opioide más potente y de mayor duración que la naloxona, o bien L-Name (1 mg/kg), un inhibidor no selectivo de las enzimas nitrosintasas (NOS), 15 minutos antes de la inyección de meloxicam o de dexketoprofeno. Los fármacos se administraron por

vía i.p. en un volumen de 10 ml/Kg, y el ensayo algesiométrico se realizó cuando se produjo el efecto máximo de cada droga, que fue determinado previamente.

Para la evaluación de las drogas, se comparó el efecto del fármaco antes y después de la administración de NTX o de L-NAME. Los resultados se expresan como promedio \pm SEM (error estándar del promedio) y la significación estadística fue determinada por análisis de varianza y pruebas t de Student y será considerada a un nivel de 5% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Grupo tratado con solución salina (control)

El pretratamiento de los ratones con solución salina fisiológica al 0.9% vía i.p., 30 minutos antes de la inyección de formalina, produjo en promedio $139,71 \pm 5.6$ segundos de lamido durante la fase I, ($n=14$) y 169 ± 8.0 segundos de lamido en la fase II, ($n=11$).

Grupo tratado con Naltrexona (NTX)

El grupo que fue tratado con NTX (1 mg/kg), 30 minutos antes de la inyección de la formalina, produjo una disminución significativa en el tiempo de lamido en ambas fases, como se observa en la Figura n° 7.

Grupo tratado con L-NAME

El grupo que fue tratado con L-NAME (1 mg/kg), 30 minutos antes de la inyección de la formalina, produjo una disminución significativa en el tiempo de lamido en ambas fases. Resultado que se muestran en la Figura n° 8

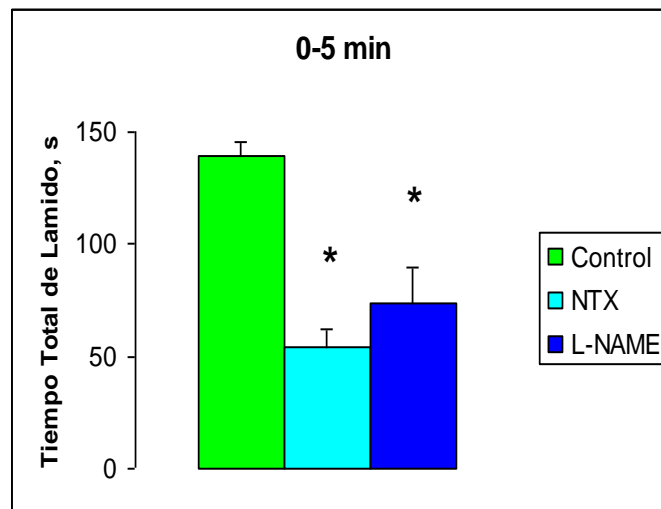


Figura n° 7. Histograma del efecto de NTX y L-NAME en el test de la formalina en la fase I (0-5 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto al control

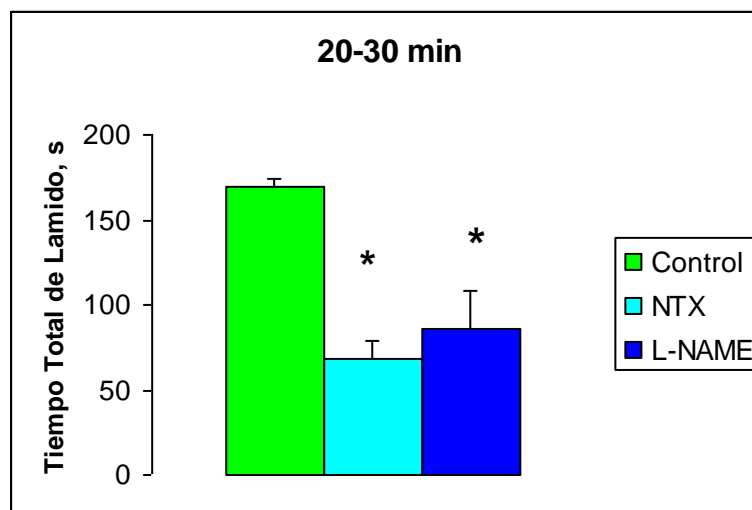


Figura n° 8. Histograma del efecto de NTX y L-NAME en el test de la formalina en la fase II (20-30 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto al control

Grupo tratado con meloxicam

La administración i.p. de 10 mg/kg de meloxicam, 30 minutos antes de la administración de formalina, produjo un efecto dosis-dependiente y de ella se seleccionó la dosis que produce un efecto antinocepsivo de alrededor del 50 %. Esta dosis, administrada i.p., produjo una disminución significativa en el tiempo de lamido en ambas fases. El pretratamiento de los animales con NTX (1 mg/kg i.p.), cambia significativamente el efecto antinocicepsivo del meloxicam solo en la fase I. Similar efecto se obtiene al pretratar los animales con L-NAME (1 mg/kg i.p.). Todos estos resultados se muestran en la Figuras n° 9 y 10.

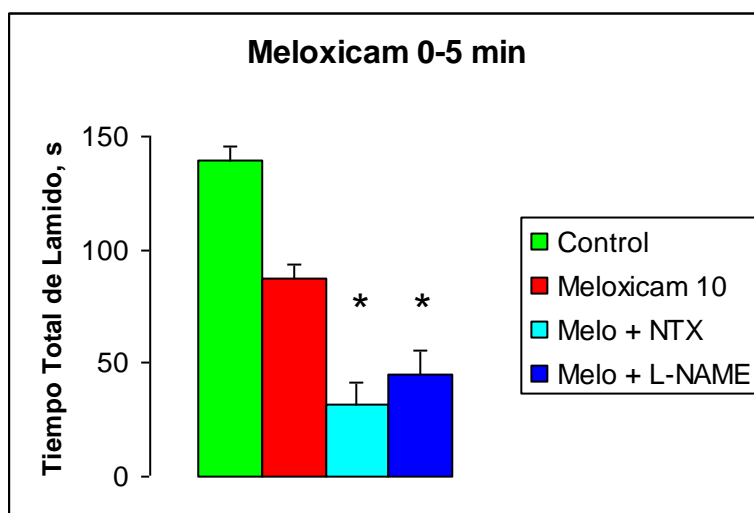


Figura n°9. Histograma del efecto de meloxicam, de meloxicam+NTX y de meloxicam+L-NAME en el test de la formalina en la fase I (0-5 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = significancia $p < 0.05$, con respecto a meloxicam 10 mg/kg

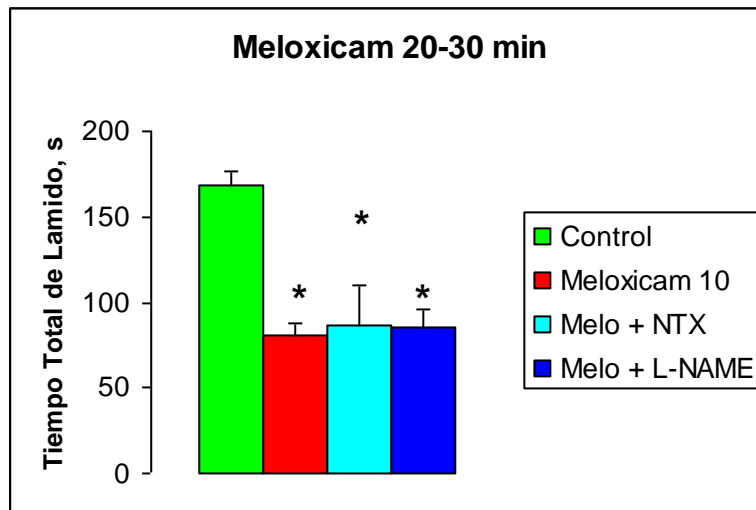


Figura n° 10. Histograma del efecto de meloxicam, de meloxicam+NTX y de Meloxicam+L-NAME en el test de la formalina en la fase II (20-30 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto al control.

Grupo tratado con dexketoprofeno

La administración i.p. de 10 mg/kg de dexketoprofeno, 30 minutos antes de la administración de formalina, produjo un efecto dosis-dependiente y a partir de él se eligió la dosis que produce un efecto analgésico de alrededor del 50 %. La administración i.p. de esta dosis, produjo una disminución significativa en el tiempo de lamido tanto en la Fase I como en la Fase II. Cuando se pretratan los animales con NTX (1 mg/kg i.p.), no se produjo cambio significativo del efecto analgésico del dexketoprofeno en ninguna de las Fases. De igual forma al pretratar los animales con L-NAME (1 mg/kg i.p.), no se obtuvo cambio en la actividad antinociceptiva del dexketoprofeno en las 2 fases. Estos resultados se muestran en la Figuras n° 11 y 12.

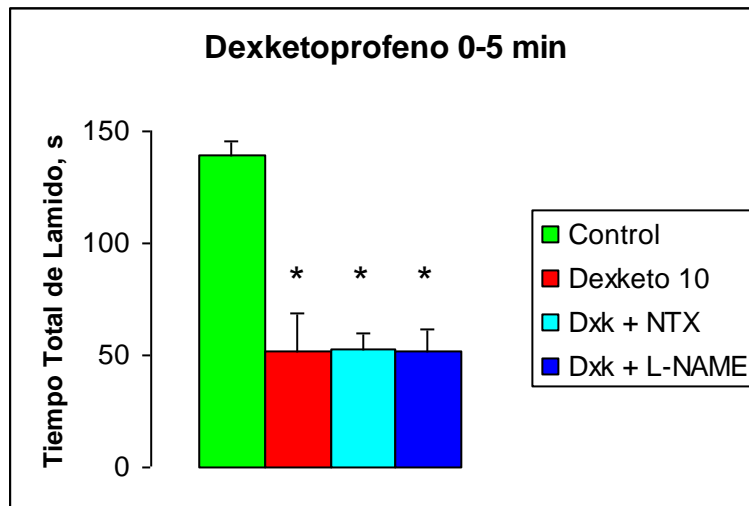


Figura n° 11. Histograma del efecto de dexketorofeno, de dexketoprofeno+NTX y de dexketoprofeno+L-NAME en el test de la formalina, en la fase I (fase, 0-5 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto al control.

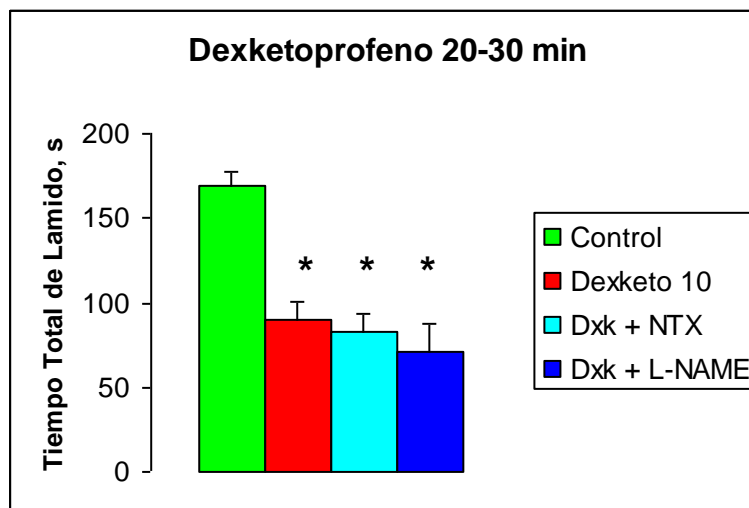


Figura n° 12. Histograma del efecto de dexketorofeno, de dexketoprofeno+NTX y de dexketoprofeno+L-NAME en el test de la formalina, en la fase II (20-30min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto al control.

Grupos tratado con la mezcla dexketoprofeno + meloxicam

La administración i. p. de la combinación de 10 mg/kg de dexketoprofeno con 10 mg/kg de meloxicam, (D/M), 30 minutos antes de la inyección de formalina en la pata del ratón, produce un efecto analgésico que se representa por una disminución significativa en el tiempo de lamido en ambas fases. La administración de NTX, previo a la administración de la combinación de ambos fármacos, incrementa el efecto analgésico de la mezcla, disminuyendo el tiempo de lamido en ambas fases. Es de notar que la disminución es significativamente mayor en la fase II. Sin embargo, el pretratamiento de los animales con 1mg/kg, i. p. de L-NAME, no modifica el efecto analgésico de la combinación en ambas fases. Estos resultados se observan en la Figuras n° 13 y 14.

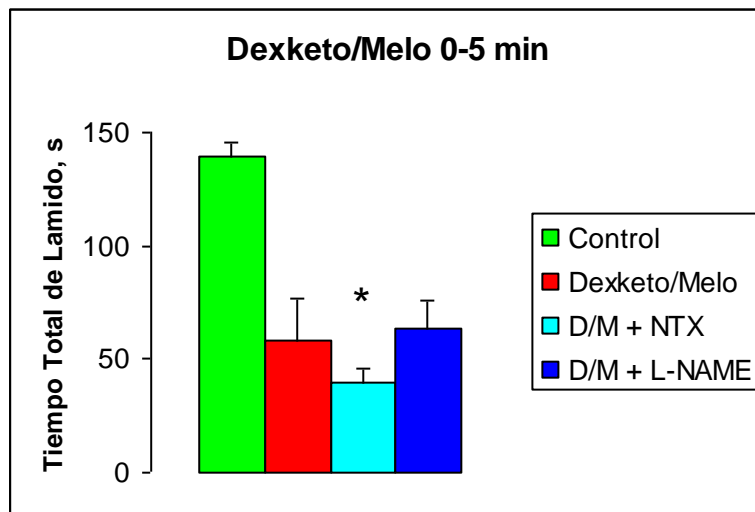


Figura n° 13. Histograma del efecto de dexketoprofeno, de dexketoprofeno+NTX y de dexketoprofeno+L-NAME en el test de la formalina, en la fase I (0 a 5 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto a la combinación dexketo/melo.

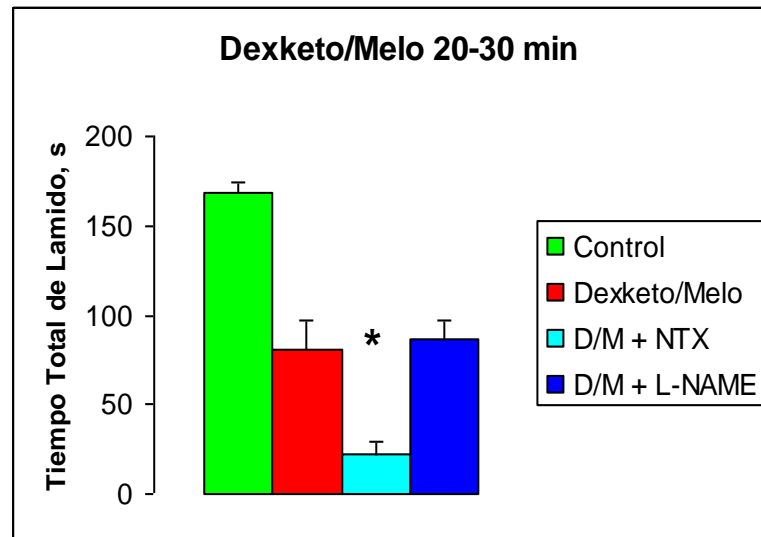


Figura n° 14. Histograma del efecto de dexketoprofeno y meloxicam, de dexketoprofeno y meloxicam+NTX y de dexketoprofeno y meloxicam+L-NAME en el test de la formalina, en la fase I (20-30 min). Cada barra representa el promedio \pm SEM, de al menos 6 ratones. * = $p < 0.05$, con respecto a la combinación dexketo/melo.

DISCUSION

La administración de meloxicam, dexketoprofeno y de su combinación, por vía intraperitoneal, producen actividad antinociceptiva en el ensayo algesiométrico de la formalina, similar en ambas fases. La explicación de la disminución significativa del tiempo de lamido, de la extremidad inyectada, como expresión de efecto analgésico, puede radicar en la capacidad inhibitoria que poseen ambos fármacos, sobre la actividad de las ciclooxygenasas responsables de la síntesis de sustancias algógenas. Sin embargo, hay que notar que dexketoprofeno, inhibe preferentemente la COX-1 y meloxicam es un inhibidor selectivo de COX-2 (17,18,22), lo que no es evidenciado en este ensayo, pues no se obtuvo una diferencia significativamente mayor en el efecto del meloxicam a la del dexketoprofeno, en la fase II, que representa el estado de inflamación inducido por la formalina (11,12,15).

En relación a la acción de la naltrexona, se demostro que aumenta la analgesia inducida por meloxicam, solo en la fase I, y que incrementa la actividad antinociceptiva de la combinación de meloxicam con dexketoprofeno, en ambas fases (fase I y II), lo que podría interpretarse como consecuencia de la capacidad que posee este antagonista opioide, que a ciertas dosis, probablemente la usada en el presente trabajo, bloquea presinápticamente la inhibición de liberación de opioides endógenos, lo que se traduce en un aumento del efecto analgésico (35). La falta de acción de la naltrexona sobre los fármacos administrado individualmente, excluyendo la del meloxicam en la fase I, podría deberse a que cuando los AINEs se combinan, se produce un efecto cooperativo, de tipo sinérgico, en la actividad antinociceptiva de ellos, que se ve reforzada por la acción inhibitoria presináptica, antes mencionada de la naltrexona.

L-NAME indujo un incremento de la actividad antinociceptiva del meloxicam en la fase algésica (fase I), sin embargo carece de efecto en la fase inflamatoria (fase II) de este AINE y en ambas fases del dexketoprofeno. Este resultado indica que la participación de la vía nitridérgica es de escasa importancia en la actividad analgésica de ambos AINEs, lo que está en contraposición a hallazgos de la literatura que le otorgan al NO un rol en la nocicepción, tanto en analgesia como en

inflamación (33,34). Por otra parte, la carencia de actividad del NO, se refuerza, en este trabajo, debido a que L-NAME no produjo efecto alguno sobre la antinocicepción inducida por la combinación dexketoprofeno con meloxicam.

En conclusión, la actividad analgésica y la analgésica-antiinflamatoria de dexketoprofeno, de meloxicam y de su combinación es parcialmente dependiente de la activación de la vía opioide, pero no de la vía NO-GMPc.

CONCLUSION

- La administración i.p. de meloxicam produce antinocicepción dosis dependiente, en el test algesiométrico de la formalina, tanto en la fase algésica aguda (fase I) como en la fase algésica-inflamatoria (fase II).
- El dexketoprofeno produce similar actividad antinociceptiva, que la del meloxicam, en ambas fases (I y II).
- La coadministración i.p. de ambos AINEs demostró que también induce actividad antinociceptiva en la fase I como en la fase II del ensayo de la formalina.
- El pretratamiento de los animales con naltrexona aumenta la acción de la mezcla en ambas fases, probablemente por un efecto sinérgico inducido por la inhibición presináptica de la inhibición de la liberación de péptidos analgésicos que ejerce el antagonista opioide.
- La vía NO-GMPc carece de actividad moduladora en la acción de los AINEs, demostrada por el pretratamiento con L-NAME.

SUGERENCIAS

De los hallazgos del presente estudio se pueden hacer las siguientes sugerencias:

- Evaluar, usando otras vías de administración, la antinocicepción y la interacción de dexketoprofeno y meloxicam.
- Estudiar la analgesia producida por dexketoprofeno, meloxicam, y su combinación, en otros ensayos algésimétricos, como: (i) el de las contorsiones abdominales, (ii) el de la plancha caliente, (iii) el del movimiento de la cola, etc.
- Estudiar la interacción dexketoprofeno con meloxicam en un modelo de dolor crónico, por ejemplo el modelo del dolor músculo esquelético, inducido por la aplicación de una suspensión de *Mycobacterium tuberculosis* o coadyuvante de Freund (CFA).

RESUMEN

Los fármacos más prescritos para el control del dolor son los antiinflamatorios no esteroideos, moléculas que poseen diferentes estructuras químicas, pero que tienen un mecanismo de acción y efectos adversos comunes. Con el fin de contrarrestarlos, se han desarrollado combinaciones de fármacos que permitan aumentar los efectos analgésicos y disminuir las reacciones adversas. En el presente trabajo se investigó la actividad antinociceptiva e interacción de dexketoprofeno y meloxicam, mediante el ensayo algiesiométrico de la formalina en la pata. Se utilizaron ratones, a los cuales se les inyectó en una de las patas traseras, en forma subcutánea, 20 μ L de solución de formalina al 5%, midiéndose luego el tiempo de lamido de la pata inyectada, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección, correspondiente a una primera fase (fase I o algésica aguda), y desde los 20 minutos hasta los 30 minutos post-inyección, período que corresponde a la segunda fase (fase II o inflamatoria). La administración intraperitoneal previa de 10 mg/kg de dexketoprofeno o de meloxicam, demostró tener efecto analgésico en ambas fases, así también la mezcla de los dos fármacos. El pretratamiento de los animales con naltrexona aumenta la acción de la mezcla en ambas fases, probablemente por un efecto sinérgico inducido por la inhibición presináptica de la inhibición de la liberación de péptidos analgésicos que ejerce el antagonista opioide, sin embargo la vía NO-GMPc carece de actividad moduladora en la acción de los AINEs, demostrada por el pretratamiento con L-NAME.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Flórez, J., Armijo, A., Mediavilla, A. "Farmacología humana". 4ta Edición, Editorial Masson, 2003.
- (2) Martin T., Eisenach J., C. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. J Pharmacol Exp Ther.2001, 299 :811-7.
- (3) Christie, M.J., et al. Cellular actions of opioids and other analgesics, implication for synergism in pain relief. Clin. Expert. Pharmacol. Physiol.2002, 27: 520-523.
- (4) Tallarida R J., Murray R.B., Manual of pharmacologic calculation with Computers Programs Sringer-Verlag, New York, 1997
- (5) Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). Acute Pain. 4:109-115, 2003.
- (6) Ashburn MA, Staats PS. Management of Chronic pain. Lancet 2001; 357: 1865.
- (7) Woolf CF. Somatic Pain – pathogenesis and prevention. Br J Anaesth 1995: 75: 169-176
- (8) Winter J, Bevan S, and Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. Br J Anaesth 1995; 75: 157-168
- (9) Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En Bonica JJ. The management of pain. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 18-27.
- (10) Franco ML and Seoane de Lucas A. Characteristics of chronic pain among the elderly: management. Rev Soc Esp Dolor 2001; 8: 29-38

- (11) Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
- (12) Julius D., Basbaum A. Molecular Mechanisms of Nociception. *Nature*. 2001. 413.
- (13) Joyce A. DeLeo, Basic Science of Pain *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. 88:58-62
- (14) Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. *Prog. in Pain Res. and Manag.* IASP Press, Seattle, 2000.16: 371-386.
- (15) Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-131
- (16) McMahon SB, Dmitrieva N and Koltzenburg M. Visceral pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 132-144
- (17) Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*18: 790-804, 2004.
- (18) Simmons D.L., Botting R.M., Hla T., Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacol. Rev.*, 2004 56: 387-437.
- (19) Baek S J. , Wilson LC., Lee CH., Eling TE. Dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): inhibition of cyclooxygenase and induction of NSAID-activated gene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. 301:1126-1131.
- (20) Chandrasekharan N.V. et Al. COX-3 cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs ;cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. 99:13926-13931.

(21) Fürst S, "Transmitters involved in antinociception in the spinal cord". Brain Res. bull. 48 (2): 129-141, 1999.

(22) Vane J., Aspirin and other anti-inflammatory drugs. Thorax. 2000. 55: 3-9.

(23) Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX -2) inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br. J. Rheumatol 1998. 37: 946-51.

(24) Hawkey C., Kahan A., Steinbrock K., et al., Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared with diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large-scale international study safety assessment. Br. J. Rheumatol, 1998 37: 937- 945.

(25) Matheson D. Through the chemical looking glass. New Scientist. 132: 35-39, 1991.

(26) Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). Acute Pain. 4:109-115, 2003.

(27) Cabraza A, Cabre F, Garcia AM. Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofeno. Chirality. 9: 281-285, 1997.

(28) Burke D, Bannister J. Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management. Acute Pain. 5: 57-62, 2003

(29) Beirith A, Creczynski-Pasa TB, Bonetti VR, Konzen M, Seifriz I, Paula MS, Franco CV, Calixto JB. Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes. *Eur J Pharmacol.* 369: 289-97, 1999.

(30) Marengo L, Perez M, Navarro J. A multicentre randomized double blind study to compare dexketoprofen trometamol v/s diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin. Drug Invest.* 19: 247-256, 2000.

(31) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987 Jun 11-17; 327(6122):524-6.

(32) Abacioglu N, Tunçtan B, Akbulut E. Participation of the components of L-arginine/nitric oxide/cGMP cascade by chemically-induced abdominal constriction in mouse. *Life Sciences*; 67: 1127-1137, 2000.

(33) Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999; 39:191-220.

(34) Dolan S, Field LC, Nolan AM. The role of nitric oxide and prostaglandin signaling pathways in spinal nociceptive processing in chronic inflammation. *Pain.* 86: 311-20, 2000

(35) Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 153-159