

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**DEXKETOPROFENO: MODULACIÓN OPIOIDÉRGICA EN LA NOCICEPCIÓN  
TRIGEMINAL UTILIZANDO EL TEST OROFACIAL DE LA FORMALINA**

**Carlos Alberto LLancamán Yévenes**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dr. Fernando Sierralta G.**

**TUTORES ASOCIADOS  
Prof. Dr. Hugo F. Miranda**

**Santiago - Chile  
2007**

## INDICE

<b>Introducción</b> .....	1
<b>Marco Teórico</b> .....	4
Dolor .....	4
Dolor agudo y dolor crónico .....	4
Dolor somático y dolor visceral .....	5
Dolor nociceptivo y dolor neuropático .....	6
Neuroanatomía del dolor .....	6
Receptores sensitivos .....	6
Fibras nerviosas aferentes .....	8
Estructuras centrales y vías del dolor .....	10
Vías ascendentes .....	11
Vías descendentes .....	12
Activación de nociceptores periféricos .....	13
AINEs .....	16
Clasificación de AINEs .....	16
Mecanismo de acción .....	18
Efectos adversos AINEs .....	20
Bases del desarrollo de fármacos quirales .....	21

Dexketoprofeno .....	25
Generalidades .....	25
Características farmacodinámicas y farmacocinéticas .....	26
Indicación y eficacia analgésica .....	27
Contraindicaciones y efectos adversos .....	27
Opioides .....	28
Terminología.....	28
Opioides endógenos .....	29
Distribución de los péptidos opioides endógenos .....	30
Receptores Opioides .....	31
<b>Hipótesis</b> .....	33
<b>Objetivos</b> .....	33
Objetivo general .....	33
Objetivos específicos .....	33
<b>Materiales y métodos</b> .....	34
Test de la formalina.....	35
<b>Resultados</b> .....	40
Grupo tratado con DXP .....	40
Grupo control de la formalina orofacial .....	41
Grupo tratado con antagonistas de receptores opioides .....	43

Evaluación de la modulación opioide en la antinocicepción del DXP .....	45
<b>Discusión</b> .....	47
<b>Conclusiones</b> .....	50
<b>Sugerencias</b> .....	51
<b>Resumen</b> .....	52
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	53



## INTRODUCCIÓN

El dolor es quizás uno de los síntomas más frecuentes que se presentan en una enfermedad. Es definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable que experimenta la persona de una manera que es única para él, razón por lo que el dolor es referido y vivido por cada paciente de manera diferente. Es también un problema físico, psíquico y social que afecta de forma general el normal desarrollo de las actividades cotidianas de la persona.

El dolor corresponde a una respuesta adaptativa, es un mecanismo de protección que aparece cada vez que hay una lesión en cualquier tejido del organismo, con el fin de eliminar de manera oportuna el estímulo doloroso. Dolor y nocicepción, sin embargo no son conceptos sinónimos. Nocicepción implica la excitación de los receptores del dolor o nociceptores y, si bien esta excitación puede conducir a la percepción del dolor, éste también se puede originar en ausencia de nocicepción. Son muchas las estructuras que a nivel medular, subcortical y cortical intervienen en la percepción del dolor, con lo que esta percepción afecta a nuestros pensamientos, memoria, actitudes, emociones, movimientos y conducta, y a la vez se ve afectada por cada uno de estos procesos. (1)

El alivio del dolor ha constituido una de las principales motivaciones para el avance de la medicina a lo largo de la historia. Se han desarrollado para esto una gran variedad de fármacos, siendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) unos de los más usados. Los AINEs han sido los fármacos de elección para el tratamiento del dolor. Su mecanismo de acción primario es la bioinhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) y es sabido que las prostaglandinas (PGs) están directamente relacionadas con la patogénesis de la inflamación y del dolor, pero también este efecto analgésico es modulado por fármacos que interactúan con otros receptores, como por ejemplo agentes adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, nitridérgicos, opioidérgicos. (2,3)

Asociado al uso de los AINEs se producen ciertas reacciones adversas a dosis terapéuticas como: alteraciones gastrointestinales, renales, cardiovasculares, encefálicas y hematológicas. (4)

El ketoprofeno es un analgésico de amplio uso en el dolor leve a moderado. Es una mezcla racémica de los enantiómeros *S* (+) y *R* (-). El dexketoprofeno (DXP) corresponde al enantiómero *S* (+) y se ha demostrado que es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de PGs *in vitro*; mientras que el enantiómero *R* (-) está desprovisto de esta actividad (5). El desarrollo del DXP tiene como objetivo obtener varias ventajas potenciales, como usar la mitad de la dosis para tener el mismo efecto analgésico que la

mezcla racémica y por lo tanto minimizar el riesgo de los efectos secundarios causados de forma directa o indirecta por el isómero *R* (-).

En el presente trabajo se evaluará la actividad analgésica del DXP, un fármaco de reciente introducción en clínica. Además, estudiar si en su mecanismo de acción principal como inhibidor de las COXs, existe modulación opioidérgica.

## **Marco Teórico**

### **Dolor**

El Dolor –según la Internacional Association for the Study of Pain (IASP)- es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño (6). El dolor es, por tanto, subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele.

La definición de la IASP destaca que el dolor está asociado a daño tisular o que se le describe como producido por este, pero evita decir claramente que el dolor esté producido por él mismo. Esto permite considerar que incluso en aquellas formas de dolor en que no hay daño tisular que las ocasione, generalmente como consecuencia de lesiones neurológicas, los pacientes describen el dolor como si estuviera producido por una lesión periférica.

### ***Dolor Agudo y Dolor Crónico***

Se considera dolor agudo a la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. El dolor agudo se debe principalmente al daño tisular somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

Dolor crónico es aquel dolor que persiste más allá de la lesión que lo originó y que remite una vez que dicha lesión desaparece. Generalmente, el dolor crónico es un síntoma de una enfermedad persistente cuya evolución, continua o en brotes, conlleva la presencia de dolor aún en ausencia de lesión periférica.

### ***Dolor Somático y Dolor Visceral***

El dolor somático es aquel que afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas.

El dolor visceral está producido por lesiones que afectan órganos internos, por lo que es la forma de dolor que aparece más frecuentemente como consecuencia de enfermedades y es síntoma habitual en la mayor parte de síndromes dolorosos agudos y crónicos. El dolor visceral posee una serie de características y propiedades que lo diferencian del dolor somático:

- No todas las vísceras son sensibles al dolor.
- Puede aparecer sin tener relación directa con lesiones; por otro lado, algunos tipos de daños titulares no causan dolor.
- Es un dolor vago, mal localizado y que se extiende más allá de los órganos lesionados.

- A menudo se refiere a la superficie del organismo en zonas distantes de la víscera que lo origina.
- Va acompañado de intensas reacciones reflejas motoras y vegetativas.

### ***Dolor Nociceptivo y Dolor Neuropático***

Dolor nociceptivo, dolor normal o sensorial. Forma parte del repertorio de sensaciones normales, como la visión o el tacto. Es aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión a órganos somáticos o viscerales. El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, corteza cerebral.

El dolor neuropático, anormal o patológico, aparece solo en la minoría de los individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico. Son sensaciones aberrantes o anormales de dolor, como, neuralgia del trigémino, miembro fantasma o causalgia (9).

## **Neuroanatomía del dolor**

### ***Receptores sensitivos***

Un receptor sensitivo es la estructura anatómica capaz de responder ante determinados estímulos convirtiendo la energía de estos estímulos en un

potencial eléctrico que se transmite por una vía periférica hasta los niveles centrales del sistema nervioso.

Los receptores se pueden clasificar en función de la respuesta que presentan ante el estímulo:

- Receptores de adaptación rápida: solo envían señales eléctricas cuando comienza o termina el estímulo. Si el estímulo es continuo el receptor se adapta. Ejemplo: receptores del tacto
- Receptores de adaptación lenta: envían señales mientras dura el estímulo. Involucrados en la nocicepción y en la sensación de la posición corporal.

Los nociceptores pueden responder de forma directa a estímulos lesivos o pueden hacerlo de forma indirecta a algunas de las sustancias liberadas por el tejido lesionado, como pueden ser la histamina, bradiquinina, como también a la disminución del pH o al aumento en la concentración de algunos iones. Aunque el principal neurotransmisor de los nociceptores es el glutamato, éstos también contienen otros aminoácidos agonistas y neuropéptidos, como la sustancia P y la CGRP (proteína relacionada con el gen de la calcitonina). (1)

Según el tipo de estímulo ante el que responden, los nociceptores se pueden dividir en tres grupos:

- Nociceptores de tipo mecánico. Se activan a partir de la aplicación de presión intensa sobre la piel, deformación tisular o cambios en la osmolaridad; umbral de activación elevado. Formados por terminaciones nerviosas libres que pertenecen a fibras mielinizadas de pequeño diámetro, tipo A $\delta$ .
- Nociceptores de tipo térmico. Responden frente a temperaturas extremas, superiores a 45°C o inferiores a 5°C. pertenecen a fibras mielinizadas, del tipo A $\delta$  y también a fibras no mielinizadas tipo C.
- Nociceptores polimodales. Grupo más numeroso. Se activan ante estímulos intensos, de tipo mecánico, térmico o químico, que causan destrucción tisular. Pertenecen a fibras no mielinizadas tipo C, con velocidad de conducción lenta. (1,9)

### ***Fibras nerviosas aferentes***

Las fibras nerviosas que provienen de los receptores periféricos siguen el trayecto de los nervios hasta que penetran en la médula espinal por el cuerno dorsal. El cuerpo celular de estas fibras está situado en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal. Las células de los ganglios raquídeos son pseudounipolares, con un proceso periférico en el que se encuentra el receptor, y un proceso central que forma sinapsis con las neuronas del cuerpo dorsal de la sustancia gris

medular (Figura 1). Las terminaciones nociceptivas se originan a partir de dos tipos de fibras:

- Fibras A $\delta$ , de tipo miélnico, con diámetro de 1-6  $\mu\text{m}$  y una velocidad de conducción de entre 4 y 36 m/s. transmiten información mecánica y térmica relativa a sensaciones localizadas con precisión, y no evocan el componente afectivo de la experiencia sensorial. Son las responsables de la percepción del dolor agudo.
- Fibras C, amielínicas, con diámetro de 0,2-1,5  $\mu\text{m}$  y una velocidad de conducción de entre 0,4 y 2 m/s. las sensaciones que transmiten están mal localizadas. Responsables del dolor de carácter urente y persistente y evocan el componente afectivo que acompaña a la experiencia sensorial. (1,9)

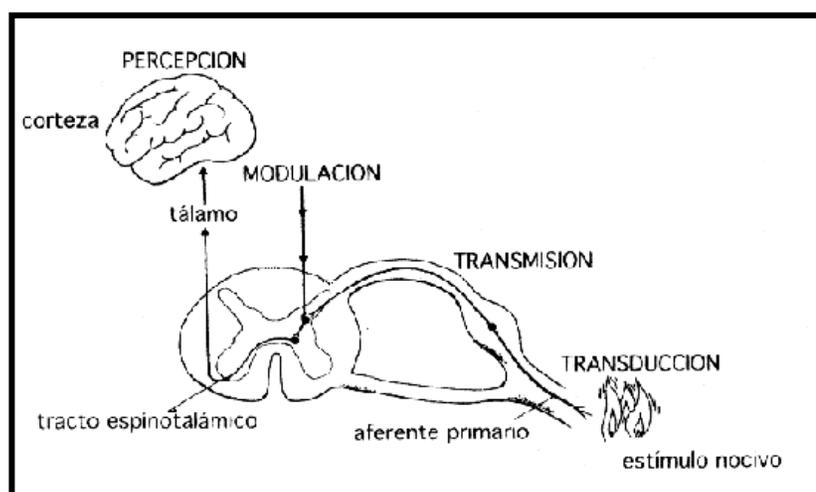


Figura 1. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, percepción y modulación. Tomada de Ferrada (6)

### ***Estructuras centrales y vías del dolor***

En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona en la sustancia gelatinosa de Rolando. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificada por Rexed en 6 láminas. La zona sináptica de las fibras polimodales corresponde a las láminas II y III. (8,9)

Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V o VI. (8,9)

Es importante destacar que la segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de la piel o de una víscera, y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior. Aquí existen pequeñas neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, pues dan un sustrato anátomo-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la

modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores. (9)

### ***Vías Ascendentes***

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinalámico y el paleoespinalámico, que conforman la vía espinalámica, y el espinoreticulotalámico (Figura 2). Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo (Figura 3). El haz neoespinalámico, que hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y postero-lateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, parece ser importante en la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor. (9)

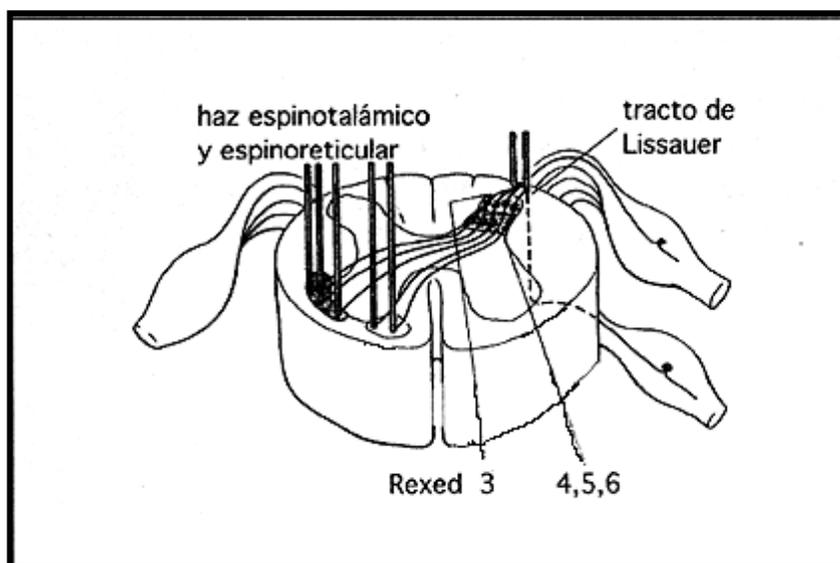


Figura 2. Transmisión del dolor en la medula espinal.  
Tomada de Ferrante (6)

### ***Vías Descendentes***

Desde hace cuarenta años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorso-lateral (Figura 2). Experimentalmente se puede obtener analgesia con microinyecciones de morfina en estas zonas. Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor, el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular. Es necesario dejar en claro que existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también

por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por norepinefrina y otro por serotonina. (7)

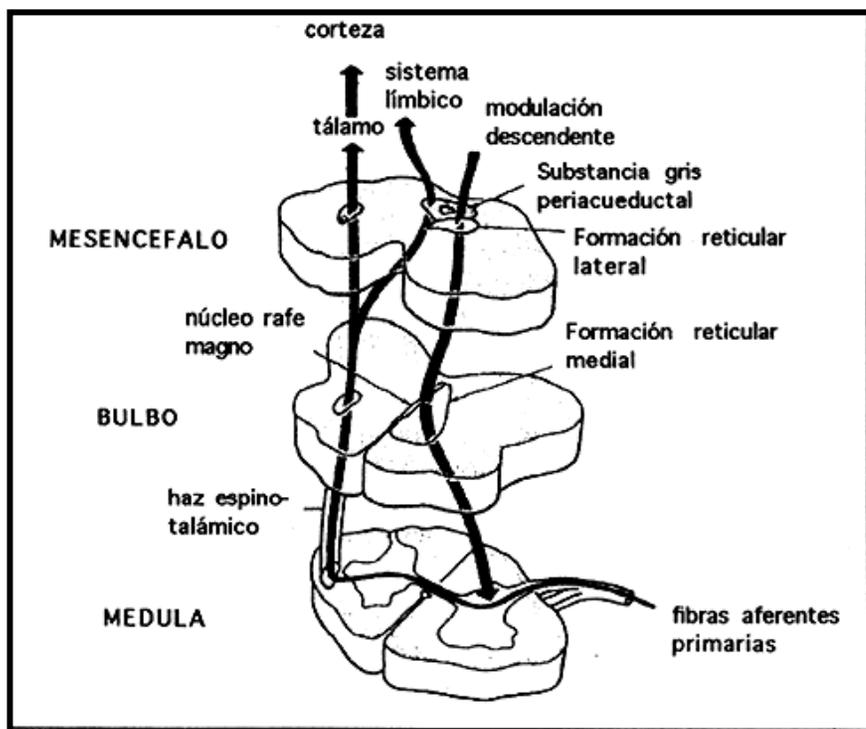


Figura 3. Vías ascendentes, descendentes y modulación del dolor. Tomada de Ferrante (6)

### ***Activación de Nociceptores Periféricos***

Las condiciones del nociceptor son especialmente importantes en la génesis del dolor, el cual desencadena dos tipos de respuestas: una fisiológica de activación ante los estímulos y otra de sensibilización que origina la hiperalgesia.

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 de las terminaciones nerviosas aferentes, 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.

La mayoría de los nociceptores son químicoceptores: los mediadores químicos son capaces de modificar la actividad de las fibras aferentes.

La sensibilización implica a sustancias como: mediadores (la bradiquinina, citocinas, eicosanoides), neurotransmisores (serotonina, noradrenalina), los iones potasio (K<sup>+</sup>) e hidrógeno (H<sup>+</sup>), el ácido láctico, la histamina, diversos péptidos (sustancia P, opioides), y ciertas sustancias como las PGs y los leucotrienos que disminuyen la activación de los nociceptores.

Las sustancias liberadas son:

- PGs, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos (TXs). Tanto ellas como los radicales superóxido liberados, son productores de dolor, mediadores comunes de la inflamación. Potenciadores del dolor. Sensibilizan receptores y desarrollan hiperalgesia.
- Sustancia P. Es un péptido de 11 aminoácidos. Considerado como neurotransmisor que se libera por los axones de las neuronas sensitivas

a nivel medular. Sus axones se bifurcan hacia el asta posterior de la médula y hacia la periferia.

- Histamina y serotonina (5-HT). Presente en los tejidos inflamados
- Bradicinina. En exudados inflamatorios y en tejidos lesionados con gran capacidad para producir dolor. Activa a los nociceptores a través de la fosfolipasa C (aumenta el calcio intracelular y los despolariza), y los sensibiliza mediante la fosfolipasa A2 (por medio de la síntesis de prostaglandina E2 -PGE2-)
- Catecolaminas: existe participación de neuronas postganglionares simpáticas y de noradrenalina, tan sólo sobre los nociceptores que han sido excitados.
- Hidrogeniones y ATP. Los hidrogeniones aumentan la conductancia iónica al sodio y al calcio, y el ATP aumenta al sodio, calcio y potasio, produciendo dolor agudo.
- Opioides endógenos. Activan los receptores DOP y KOP presentes en las terminaciones de neuronas postganglionares simpáticas y bloquean la síntesis de PGE2, reduciendo la hiperalgesia en áreas inflamadas y en tejidos lesionados (8)

## **AINEs**

Se trata de un conjunto de fármacos analgésicos que, aún con matizaciones, presentan claras diferencias. La mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antipirética y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente, es decir, un fármaco concreto puede mostrar una mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro. Asimismo, su toxicidad puede coincidir con la del grupo o ser más o menos específica, de ahí que su utilización en clínica dependa tanto de su eficacia como de su toxicidad relativa. (9)

### **Clasificación AINEs (4)**

a) **Salicilatos:**

ASA (ácido acetilsalicílico)

Diflunisal

b) **Derivados pirazolónicos:**

Aminofenazona (dipirona o metamizol)

Fenilbutazona

Azaprofazona

c) **Derivados del para-aminofenol:**

Acetaminofen (paracetamol o tylenol)

d) **Derivados del ácido acético:**

Indometacina

Sulindaco

Glucametacina

- e) **Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos:**
  - Etodolaco
  - Ketorolaco
- f) **Derivados del ácido fenilacético:**
  - Diclofenaco
  - Aclofenaco
  - Tolmetina
  - Fenclofenaco
- g) **Derivados del ácido n-acetilantranílico:**
  - Ácido mefenámico
  - Niflúmico
  - Meclofenámico
  - Clonixinato de lisina
- h) **Derivados del ácido propiónico:**
  - Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
  - Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina
- i) **Derivados enólicos**
  - Piroxican
  - Meloxican
  - Tenoxican
- j) **Nimesulida, sulfonanilida**
- k) **Grupo naftilalcanonas:**
  - Nabumetona
- l) **Coxib**
  - Celecoxib
  - Lumiracoxib

### ***Mecanismo de Acción***

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINEs pueden explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de las COXs, enzimas que convierten el ácido araquidónico (AA) que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en PGs y TXs. Algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica (9).

Los AINEs ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la COX-2 en el sitio de la inflamación. Pero también estos fármacos son capaces de inhibir la COX-1 (Figura 4) en los tejidos gastrointestinales y renales, lo que genera efectos indeseables, puede limitar su utilidad terapéutica, expresando en otros términos la relación beneficio riesgo de los AINEs, que dependerá de su capacidad de bloquear en mayor o menor grado a estas formas de COX (4).

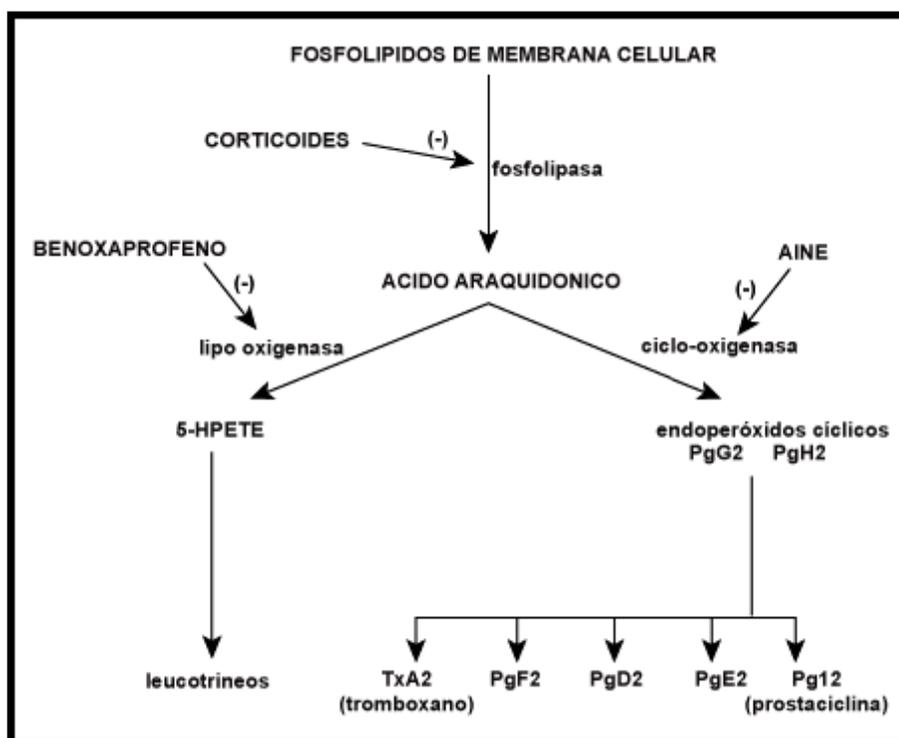


Figura 4. Mecanismo de acción AINEs. Tomado de Flores (11)

La prostaglandina H2 (PGH2) también es metabolizada en las plaquetas a tromboxano A2 (TXA2), sustancia poderosamente vasoconstrictora y agregante plaquetario, la tromboxano sintetasa es la enzima que media la formación de este mediador químico (4).

La prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) es formada también a partir de PGH<sub>2</sub> por acción de la prostaciclina sintetasa, solamente en el nivel de los endotelios. La PGI<sub>2</sub> tiene efectos opuestos al TXA<sub>2</sub>, ya que es vasodilatadora y antiagregante (10,11).

En cambio el AA, que es metabolizado por la lipooxigenasa (LOX), dará lugar a la producción de leucotrienos, que son sustancias hipersensibilizantes y vasoconstrictoras. Las PGs y leucotrienos son importantes mediadores del proceso inflamatorio y serán responsables de las manifestaciones clínicas de la inflamación (4).

### ***Efectos Adversos AINEs***

- Gastrointestinales: Ulceración, perforación y sangrado (2-4 %). Mayor riesgo de estos en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, intolerancia a otros AINEs, enfermedad cardiovascular y edad mayor de 65 años, esofagitis, pancreatitis, discretos cambios bioquímicos hepáticos.
- Renal: Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y falla renal. Mayor riesgo en insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, insuficiencia renal.

- Cardiovascular: Hipertensión arterial y secundariamente, infartos de miocardio y accidentes vasculares encefálicos. Mayor riesgo en pacientes que usan betas bloqueadores.
- Encefálico: Mayor riesgo en pacientes que usan beta bloqueadores.
- Hematológicas: Hemorragias por interferir con función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por fallo medular, principalmente con indometacina y fenilbutazona.
- Respiratorio: Asma, rinitis, anafilaxia.
- Dermatológicas: Eritema multiforme (Steven-Johnson), angioedemas, fotosensibilidad, urticaria. Más cuidado con los derivados de los oxicanes.
- Sistema nervioso central: Cefaleas. Depresión, confusión, alucinaciones, trastornos de personalidad, pérdida de memoria, irritabilidad. El ibuprofeno, meningitis asépticas (4).

## **BASES DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS QUIRALES**

La acción terapéutica de los AINEs como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos y muchos de sus efectos indeseables más frecuentes, se debe principalmente a la inhibición de las COXs (12). Existen tres isoenzimas: la COX-1, la COX-2, y la COX-3, debido a su consecuente bloqueo por los AINEs interfieren en la producción de PGs y TXs como mediadores de la inflamación,

dolor y fiebre (13). La enzima posee un sitio activo complementario al AINE, el que puede encajar con ella (14). La unión de AINE a la COX induce un cambio conformacional en la enzima que anula su acción en la cascada del AA, evitando la síntesis de PGs. Resulta evidente, que la configuración tridimensional del analgésico tiene una gran importancia en el mecanismo de acción de bloqueo de las COXs. La interacción fármaco-receptor, se da en un espacio tridimensional, por lo que la configuración del fármaco es fundamental. 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 si y no superponibles. A cada una de estas estructuras espaciales que presentan simetría especular se les denomina enantiómeros (figura 5) (17).

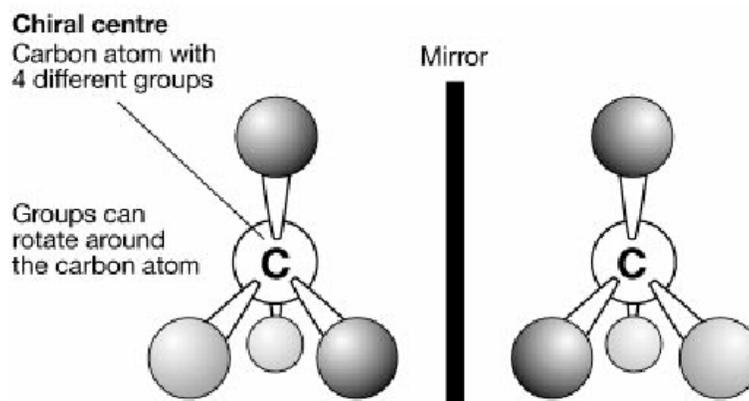


Figura 5. Representación esquemática de dos enantiómeros. C representa el carbono asimétrico o centro quiral

Los fármacos quirales suelen utilizarse en la actualidad como mezclas racémicas, que son mezclas al 50% de cada uno de los enantiómeros (16). Los enantiómeros 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. El enantiómero en que la dirección o el orden de los radicales de mayor a menos sigue las agujas del reloj se le asigna la letra R y a aquel en el que el orden es anti-horario la letra S (figura 6).

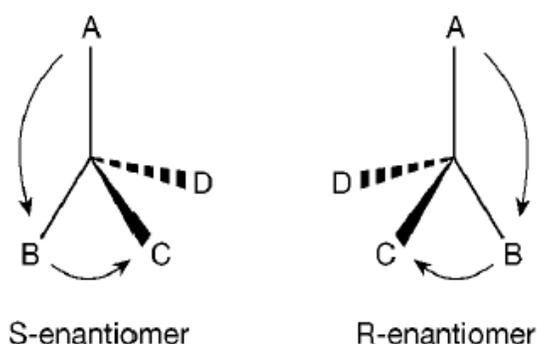


Figura 6. Representación esquemática de enantiómeros S y R

Las propiedades físicas de ambos enantiómeros difieren entre sí. Cada uno de los enantiómeros desvía la luz polarizada hacia un lado. En los AINEs, salvo escasas excepciones, los enantiómeros S son dextrógiros y los R son levógiros. 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.

La importancia de la quiralidad en el mecanismo de acción de los AINEs 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 (17,20). En el caso de los AINEs quirales, solo el enantiómero S (+) es capaz de bloquear la acción de las COXs y por lo tanto de ejercer la acción terapéutica (15). Por el contrario, el enantiómero R (-) carece de actividad terapéutica frente a esa

enzima. Los ejemplos más representativos de AINEs quirales son el ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, flubiprofeno y ketorolaco.

Se ha comprobado que la actividad farmacológica analgésica y antiinflamatoria del ketoprofeno, reside exclusivamente en el enantiomero S (+) o DXP. El R (-) es terapéuticamente inactivo y su administración carece de justificación, dado que este enantiomero, al igual que el resto de los AINEs 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 (18)

## **DEXKETOPROFENO**

### ***Generalidades***

El DXP trometamol, es una sal hidrosoluble del enantiómero dextrógiro del AINE Ketoprofeno. Éste último se ha venido usando en su forma racémica desde hace más de 30 años, por sus características analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, siendo uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas in vitro (5).

Las ventajas del enantiómero S (+) del Ketoprofeno son un inicio de acción más precoz (al estar en forma de sal soluble), una mayor potencia (de hasta 3000 veces su isómero R (-) (19,20), y una menor capacidad para

producir efectos gastrointestinales indeseables (22,23). Su administración puede llevarse a cabo mediante vía oral o parenteral.

### ***Características Farmacodinámicas y Farmacocinéticas***

El DXP Trometamol fue desarrollado en forma de sal para mejorar la farmacocinética de la administración oral. Así se consigue una mayor concentración del fármaco, y en un tiempo menor respecto a la forma de ácido libre (5). Su biodisponibilidad relativa al administrar 25 mg por vía oral es similar a la del Ketoprofeno racémico en dosis de 50 mg, y el tiempo que tarda hasta alcanzar la concentración máxima es de 0,25-0,75 horas, frente a las 0,5-3 horas que tarda el enantiomero S del fármaco racémico.

En estudios realizados en vivo se ha podido comprobar que la administración del enantiómero S (+) del Ketoprofeno tiene muchos beneficios comparados con la mezcla racémica y presenta un perfil de tolerabilidad más favorable, una disminución de la variabilidad farmacocinética y una menor acumulación en los lípidos (22)

Otra cualidad interesante es la capacidad que tiene como otros AINEs, de provocar sinergismo en su capacidad analgésica al combinarlo con un opioide, como eslabón dentro de la analgesia multimodal o balanceada. Iohom y colaboradores, concluyen que gracias al empleo de DXP trometamol, las necesidades en los requerimientos postoperatorios de opioides tras artroplasia

de cadera son menores, con una menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (23).

### ***Indicación y eficacia analgésica***

El DXP es ampliamente usado para el tratamiento del dolor leve a moderado en situaciones de odontalgias, alivio del dolor post operatorio en cirugía bucal, en afecciones músculo-esqueléticas como la osteoartritis. Su mayor ventaja es su rápida velocidad de acción analgésica y potente actividad antiinflamatoria (5). Al compararse con ibuprofeno en el manejo del dolor post operatorio tras cirugía de extracción de terceros molares incluidos o semi-incluidos, se comprobó que el DXP 25 mg es más efectivo en la primera hora tras la intervención que el ibuprofeno 600 mg (28). Además Burke y colaboradores demostraron que DXP es tan efectivo como tramadol 50 mg durante los tres primeros días del post-operatorio en cirugía ortopédica (29)

### ***Contraindicaciones y efectos adversos***

DXP ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable o mejor incluso que tramadol y diclofenaco (30). Su rápida absorción pareciera ofrecer alguna protección frente a complicaciones gastrointestinales provocadas por la irritación directa de la mucosa gástrica independiente de la inhibición de la COX-1 (5). La acción ulcerogénica de las sales de trometamol es muy baja; cinco veces menor que el ketoprofeno racémico. De esta manera el ketoprofeno

racémico debe ser evitado en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, en pacientes susceptibles a sufrir úlceras, y en pacientes con alteraciones hepáticas.

## **OPIOIDES**

Se sabe del empleo de extractos de opio desde hace unos 5000 años, habiéndose utilizado sus propiedades analgésicas, antidiarreicos y su acción antitusígena, el que se obtiene de la planta solanácea *Papaver somniferum*. La palabra “opio” por si misma deriva del nombre griego que significa “jugo”, y el fármaco se obtiene del exudado lechoso que se extrae mediante un corte hecho al tallo de la amapola (25).

### ***Terminología***

Los opiáceos, en sentido farmacológico estricto, es un termino que se aplica a las sustancias derivadas del opio, en este grupo se encuentra la morfina, la codeína y una gran variedad de fármacos semisintéticos y sintéticos derivados de ellas y de la tebaína, otro componente del opio. El termino opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. La palabra endorfina es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

### ***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) (27). 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 ( $\beta$ -LPH); dentro de la secuencia de los 91 aminoácidos que contiene la  $\beta$ -LPH se encuentra la *beta*-endorfina.

La prodinorfina produce más de siete 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. (25)

Excepto por la nociceptina, todos los péptidos derivados de los demás precursores consisten en una secuencia de cinco aminoácidos TyrGlyGlyPheMet/Leu. La nociceptina, sin embargo, contiene fenilalanina en vez de la tirosina n-terminal. (27)

### ***Distribución de los péptidos opioides endógenos***

Los péptidos opioides no se confinan solamente al SNC. La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones elevadas en el núcleo arqueado, que se continúan con amplitud hacia las áreas límbicas y del tronco encefálico y hacia la médula espinal (26). La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor. Los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas.

Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos. Aunque cada familia de péptidos suele estar localizados en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona. Tiene implicación especial el que los péptidos de la proencefalina se encuentren en áreas del SNC que están relacionadas con la percepción del dolor (lámina I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal de la sustancia gris periacueducta). Participan también en la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras; amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral. En la regulación del control motor

(núcleo caudado u globos pálidos). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo (en el bulbo raquídeo) y en la eminencia media modulan funciones neuroendocrinas. (25)

Se encuentran sobre todo en las interneuronas de axones cortos. Los Péptidos derivados de la proencefalina se encuentran también en la médula suprarrenal, en los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas de estomago e intestinos

### ***Receptores Opioides***

Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteína G. Son activados por péptidos opioides endógenos y drogas opioides exógenas. Existen varios subtipos de receptores definidos por su respuesta farmacológica única a un repertorio de ligandos opioides. (27)

- Receptor MOP: este tipo de receptores se definieron al principio por su afinidad a la morfina. Varios de los Péptidos opioides interactúan con el. La beta-endorfina tiene gran afinidad por los receptores MOP, que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidéz a los receptores MOP, pero no tanto como a los receptores KOP. Se conocen dos subtipos para el receptor

MOP; MOP1, antagonizado de forma selectiva por naloxonazina y MOP2, bloqueado de forma irreversible por b-funeltrexamina.

- Receptor DOP: las encefalinas son los ligandos endógenos de este tipo de receptor. Se han identificado y propuesto dos subtipos de receptores DOP; DOP1 (el ligando sintético DPDPE muestra acción agonista y el naltrindol lo antagoniza), DOP2 (deltorfina es su agonista y benzofurano del naltrindol su antagonista selectivo)
- Receptor KOP: producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es ligando endógeno más selectivo del receptor KOP. Se conocen tres subtipos para este receptor; KOP1 (dinorfina A es su ligando endógeno y la nor-binaltorfimina lo antagoniza) , KOP2 y KOP3 (25).
- Receptor NOP: esta proteína comparte más de un 90% de similitud en la secuencia y un 60% de homología con los receptores DOP-R, KOP-R y MOP-R. 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 (receptor del tipo opioide 1). Tan pronto como fue clonado, se identificó el ligando endógeno, la nociceptina u orfanina FQ (OFQ). (27)

## HIPOTESIS

La actividad antinociceptiva sistémica de DXP, es modulada por el sistema opioide en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

## OBJETIVOS

### *Objetivo General*

Determinar la actividad antinociceptiva y antinociceptiva-antiinflamatoria de DXP, de naltrexona (NTX), de nor-binaltorfimina (norBNI) y de naltrindol (NTI) y de sus combinaciones en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial en ratones.

### *Objetivos Específicos*

- Determinar la antinocicepción inducida por la administración intraperitoneal (ip) de DXP y de los diferentes antagonistas opiodes en el test algesiométrico de la formalina orofacial.
- Comparar la modulación de los diferentes antagonistas opiodes en la potencia analgésica y en la antinocicepción-antiinflamatoria de DXP, a través de la inhibición de la fase algésica (fase I) y la fase algésica-inflamatoria (fase II) del test de la formalina orofacial.

## MATERIALES Y METODOS

En el estudio se usaron 100 ratones de la sepa CF/1 (*Mus musculus*) machos (fotografía 1), de 28 a 30 g de peso y habituados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo a el protocolo N° 238 FMUCH, aprobado por la comisión de Ética de la Facultad de Medicina. Cada animal solo recibe una dosis del fármaco que se utilizará, las observaciones serán efectuadas en forma ciega, los animales serán 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 será el mínimo estrictamente necesario (6 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 adecuado y aceptado internacionalmente. Los animales serán sacrificados después del experimento mediante dislocación cervical.



Fotografía 1. Ratón de la sepa CF/1 (*Mus musculus*)

### ***Test de la formalina***

La evaluación de la actividad antinociceptiva y antinociceptiva-antiinflamatoria, se evaluó utilizando el test algesiométrico orofacial de la formalina. Este test presenta una respuesta bifásica frente a la inyección de formalina subcutánea (sc), calificada como una noxa ya que produce una injuria en el tejido, activa las fibras A $\delta$  y C, así como los nociceptores trigeminales, con

una primera etapa (fase I) de respuesta rápida e instantánea que es la fase algésica, seguida por un periodo de quietud, para terminar en periodo prolongado tónico que representa la fase algésica inflamatoria (fase II), de activación tardía y que corresponde a la inflamación crónica, medible por el intenso prurito de la zona inflamada por la formalina (24). Para ello se realizó una inyección sc de 20 µl de una solución de formalina al 5 % en el labio superior del animal (fotografía 3). En los ratones, la administración de formalina en el labio superior induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada del área perinasal (fotografía 4).

Los ratones se colocaron en un cilindro diseñado especialmente para la observación (fotografía 2). 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). El operador 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. No se contabiliza el tiempo entre la fase algésica y la inflamatoria, debido a que el ratón se encuentra en periodo de quietud.

T0 = inyección de formalina subcutánea en la zona labial izquierda

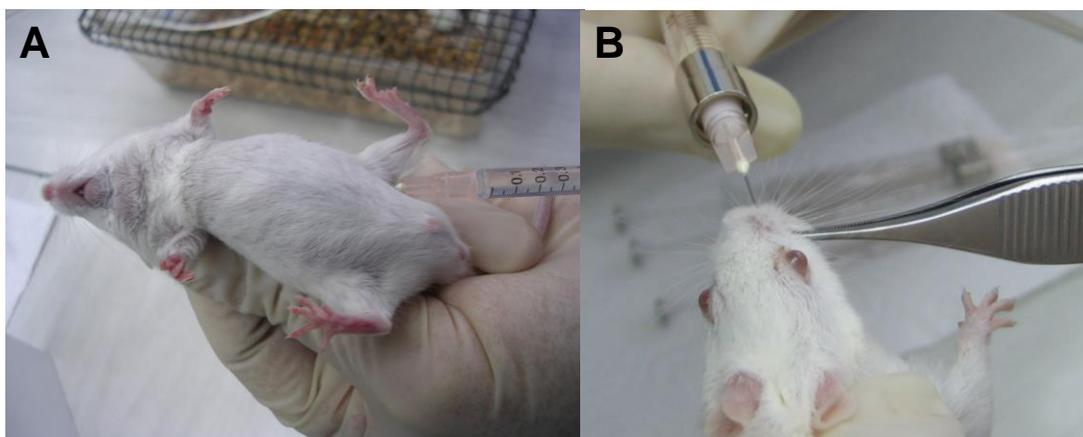
T0-5 minutos = Fase algésica, cronometrada (fase I)

T5-20 minutos = Fase de quietud del animal, no contabilizada

T20-30 minutos = Fase algésica-inflamatoria, cronometrada (fase II)



Fotografía 2. Cilindro de observación, test de la formalina orofacial



Fotografía 3. Administración de medicamentos. A) vía intraperitoneal y B) vía subcutánea



Fotografía 4. Reacción inflamatoria ocasionada por la administración sc de formalina

La administración de DXP Trometamol, se realizó 30 minutos antes del test algesiométrico de la formalina orofacial, mediante la inyección intraperitoneal (ip) de una dosis total de fármaco en un volumen constante de 10 ml/kg (fotografía 3). El grupo control fue inyectado con solución salina ip.

DXP y los antagonistas opioides fueron administrados ip en los tiempos correspondientes a su efecto máximo, determinados previamente: 30 minutos para DXP, NTX, antagonista no selectivo y NTI, antagonista selectivo de receptores DOR y de 60 minutos para norBNI, antagonista selectivo de receptores KOR.

Para el estudio de la modulación opioide se utilizó la dosis de DXP que produce un 50% del efecto máximo ( $DE_{50}$ ), tanto para la fase I como para la fase II. Dicha dosis fue calculada mediante el análisis de regresión lineal de las correspondientes curvas dosis-respuesta. La evaluación de la modulación opioide, en la antinocicepción del DXP se efectuó después del pre-tratamiento con los antagonistas opioides.

El análisis estadístico de los resultados, expresados como promedio  $\pm$  error estándar del promedio (EEM), se realizó mediante la prueba de t-Student, para determinar la existencia de diferencias significativas entre cada uno de los grupos de estudio y fue establecida al 5 % ( $p < 0.05$ )

## RESULTADOS

### *Grupo tratado con DXP*

La administración ip de DXP, en el ensayo de la administración orofacial de formalina indujo una curva dosis- respuesta que fue dosis dependiente. De ella se dedujo la dosis que produjo un 50 % del efecto máximo posible (MPE) y que resultó ser de  $16,11 \pm 0,78$  mg/kg, para la fase I (n = 8) y de  $54,7 \pm 0,66$  mg/kg, para la fase II (n = 10), como se aprecia en gráfico N° 1 y 2.

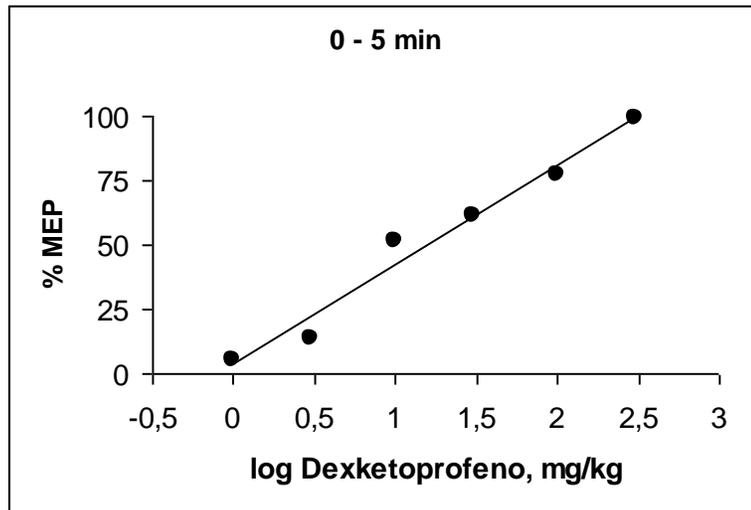


Gráfico 1. Efecto del dexketoprofeno ip en la fase I del test orofacial. MPE = máximo efecto posible. Cada punto es el promedio de al menos 6 animales

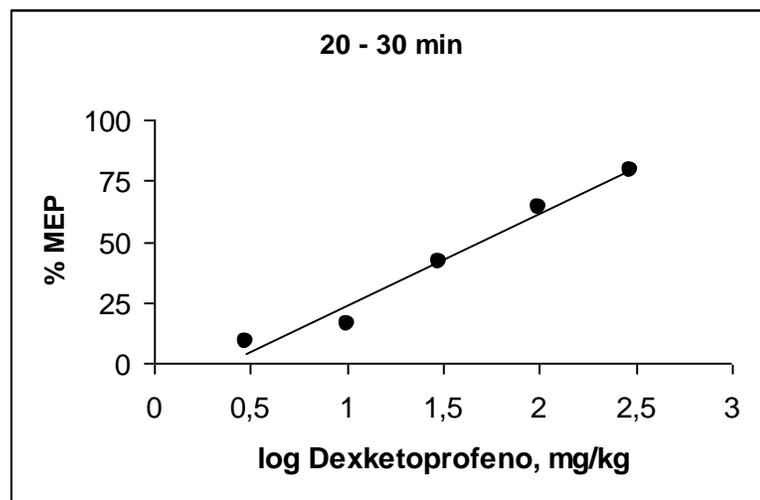


Gráfico 2. Efecto del dexketoprofeno ip en la fase II del test orofacial. MPE = máximo efecto posible. Cada punto es el promedio de al menos 6 animales

### ***Grupo control de la formalina orofacial***

La administración de 10 ml/kg de suero fisiológico por vía ip, 30 minutos antes de la realización del test de la formalina orofacial, generó una respuesta de  $133,71 \pm 4,68$  s de rascado durante la fase I y de  $163,2 \pm 4,36$  s de rascado en la fase II, en la que se usaron 35 y 62 animales respectivamente (N = 35, fase I y N = 62, fase II). Estos resultados se muestran en los gráficos 3 y 4.

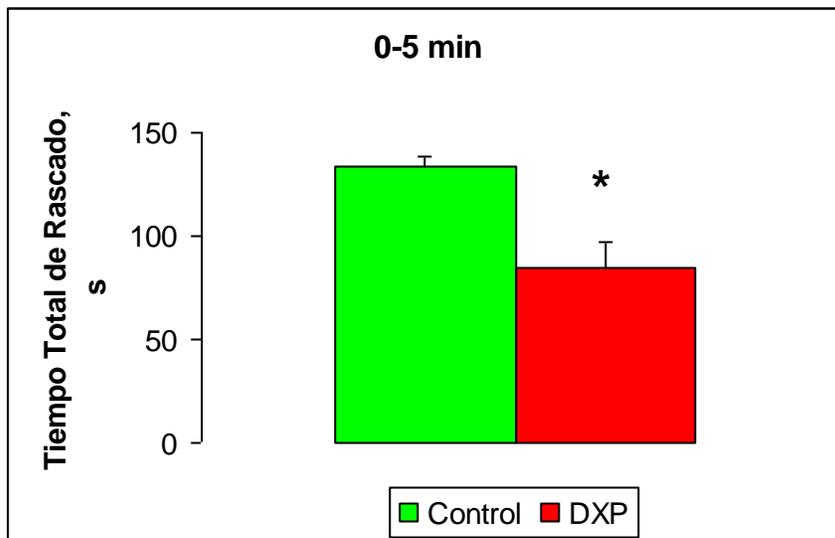


Gráfico 3. Tiempo total de rascado, fase I del test de la formalina orofacial. Cada barra representa el promedio  $\pm$  EEM (n = 6). \* =  $p < 0,05$  entre grupo control y el grupo tratado con DXP (16 mg/kg)

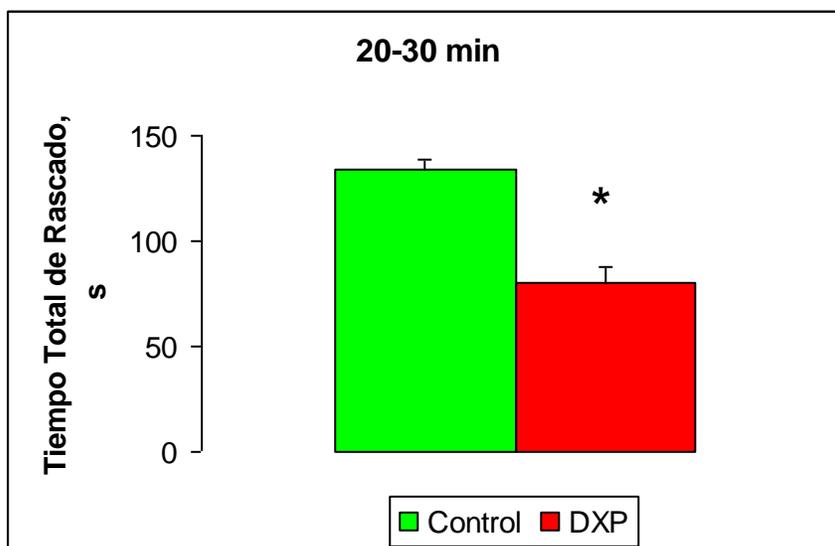


Gráfico 4. Tiempo total de rascado, fase II del test de la formalina orofacial. Cada barra representa el promedio  $\pm$  EEM (n = 6). \* =  $p < 0,05$  entre grupo control y el grupo tratado con DXP (50 mg/kg)

### **Grupo tratado con antagonistas de receptores opioides**

En el gráfico 5 y 6 se indican los resultados correspondientes al pre-tratamiento con NTX 1 mg/kg, NTX 5mg/kg, NTI 1 mg/kg y norBNI 0,5 mg/kg tanto para la fase I como para la fase II del test de la formalina orofacial. Las dosis utilizadas son las históricas que se usan en el Laboratorio de estudio del Dolor de la Facultad de Medicina.

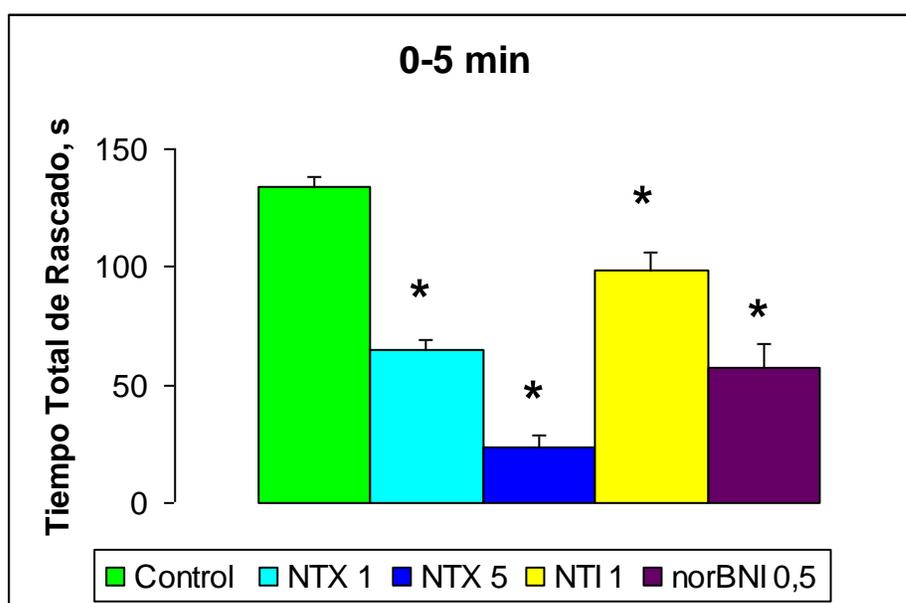


Grafico 5. Tiempo total de rascado de la fase I del test de la formalina orofacial. Cada barra representa el promedio  $\pm$  EEM (n=6). \* =  $p < 0,05$

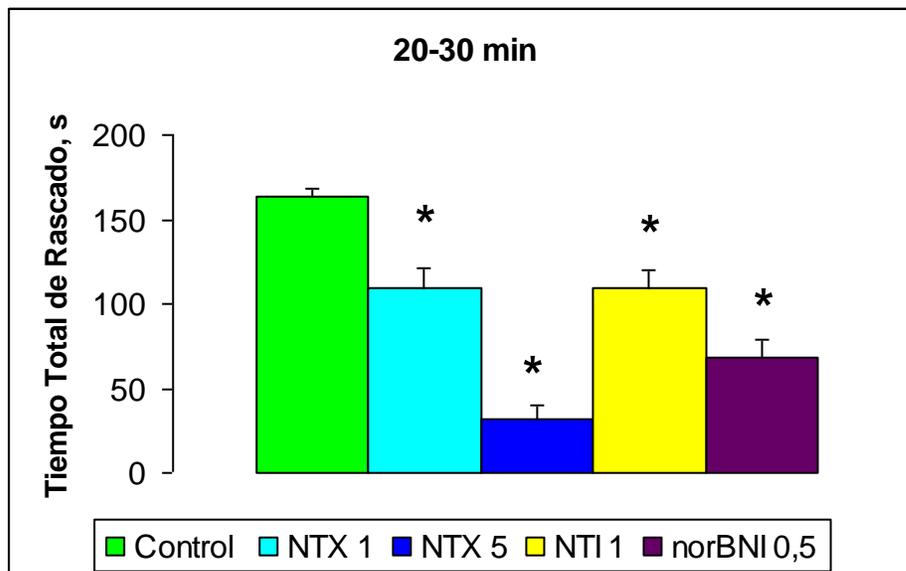


Grafico 6. Tiempo total de lamido de la fase II del test de la formalina orofacial. Cada barra representa el promedio  $\pm$  EEM (n = 6). \* =  $p < 0,05$

### ***Evaluación de la modulación opioide en la antinocicepción del DXP***

Los resultados obtenidos en el test de la formalina orofacial, con el pre-tratamiento con los diferentes antagonista opioides sobre la actividad analgésica del DXP, en la fase I, demuestran que ninguno de los antagonistas usados modificó la acción del DXP, como se representa en el gráfico 7.

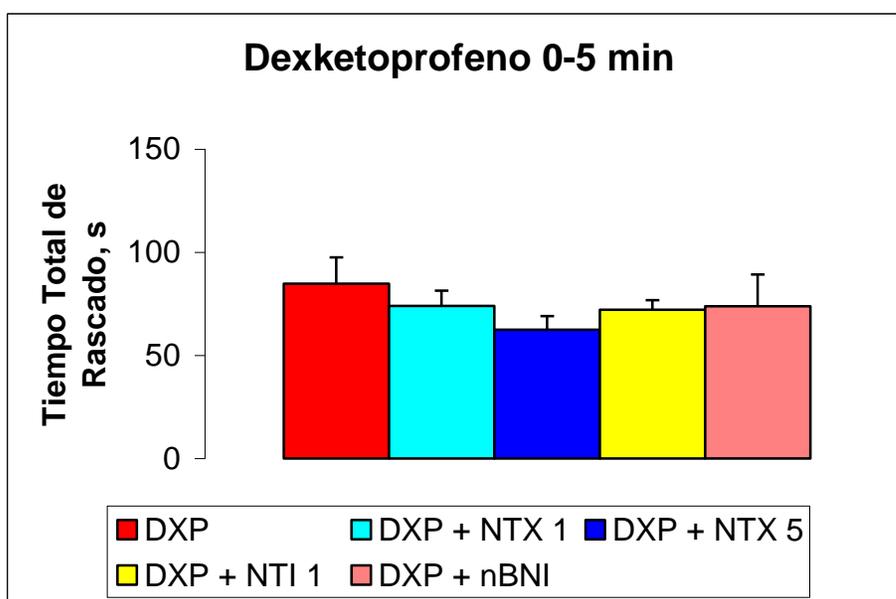


Gráfico 7. Tiempo total de rascado en fase I del test de la formalina orofacial. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado solo con DXP y aquellos que fueron pre-tratados con NTX, NTI, norBNI. Cada barra representa el promedio  $\pm$  EEM (n = 6)

De los resultados obtenidos en el test de la formalina orofacial, con el pre-tratamiento con los diferentes antagonista opioides sobre la actividad analgésica del DXP, en la fase II, demuestran que solamente NTX 5 mg/kg y NTI 1 mg/kg, modificaron la acción del DXP, como se representa en el gráfico 8.

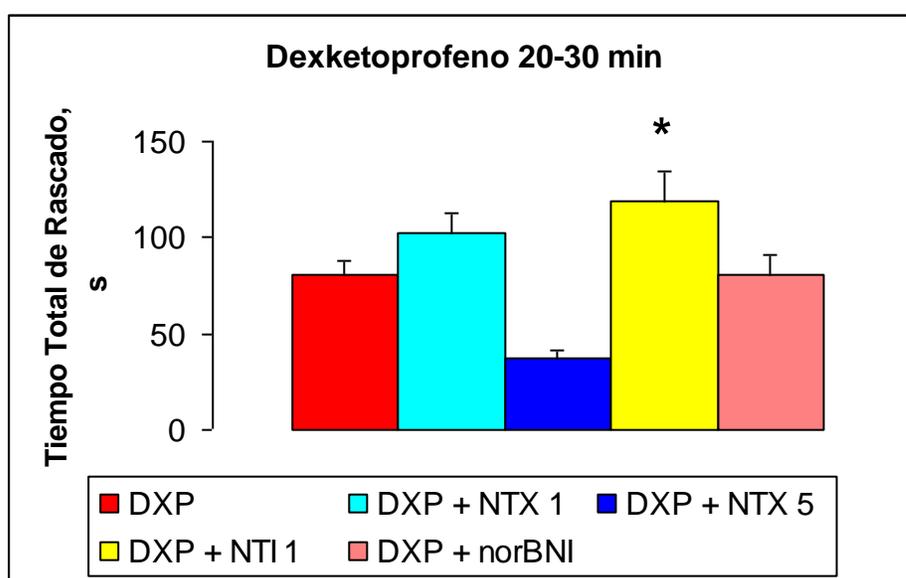


Grafico 8. Tiempo total de rascado en fase II del test de la formalina orofacial. Cada barra representa el promedio  $\pm$  EEM (n = 6). \* =  $p < 0,05$

## DISCUSIÓN

La región orofacial es principalmente inervada por terminales nerviosos provenientes del trigémino y representa una de las zonas más comunes de generación de dolor agudo, tales como estados fisiopatológicos derivados de la dentadura y sus estructuras relacionadas. Además dicha zona orofacial es el sitio mas frecuente de dolor crónico debido a neuralgia post-herpética, migraña, etc. En otros aspectos y con relación a los modelos de dolor nociceptivo, el ensayo de la formalina es considerado uno de los más relacionados con el dolor clínico, comparado, por ejemplo con el test del movimiento de la cola (24). La inyección subcutánea de formalina al 5 %, provoca injuria tisular y genera un especial comportamiento temporal que se caracteriza por ser bifásico, con una respuesta inmediata (fase I), seguido de un período de quietud y luego una segunda fase de naturaleza tónica prolongada (fase II).

El presente trabajo demuestra que la administración de dexketoprofeno trometamol vía intraperitoneal en ratones reduce la actividad nociceptiva inducida por la formalina en el test orofacial, estos resultados concuerdan con los obtenido en otros estudios algesiométricos, que usan el mismo AINE (20, 22, 28, 29). Este hallazgo puede ser explicado por la capacidad del dexketoprofeno de inhibir a las COXs, preferencialmente la COX-1, por lo tanto

la producción de prostaglandinas y tromboxanos, moléculas relacionadas con la patogénesis de los procesos nociceptivos (3).

Los antagonistas de receptores farmacológicos en general se caracterizan por que son moléculas que bloquean o invierten el efecto farmacológico de los agonistas correspondientes. Este bloqueo se realiza por la unión entre el antagonista y el receptor sobre el cual tiene afinidad, proceso que va seguido de un mecanismo de competencia, similar a la que ocurre entre enzima y sustrato. En el caso de los antagonista opioides, estas condiciones se cumplen satisfactoriamente y por tanto existe competencia entre ellos con sus receptores específicos. Los agonistas opioides causan una disminución en la liberación de neurotransmisores, por lo tanto una respuesta nociceptiva más limitada, mediante la activación intracelular de proteínas G inhibitorias ( $G_i/G_o$ ). En el presente trabajo se ha demostrado que los inhibidores de receptores opioides (NTX, NTI y norBNI) son capaces de generar una disminución del tiempo de rascado, lo que significa un efecto analgésico per-se, en el test de la formalina orofacial. Estudios previos han demostrado, que en ciertas condiciones, posiblemente las del presente estudio, la administración de antagonistas opioides (por ejemplo, naloxona), es capaz de inducir analgesia en bajas dosis, mediante el bloqueo de la auto-inhibición presináptica de la

producción de encefalina, lo que ocasiona una liberación exagerada de opioides endógenos en ratones (30).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, parecen ser un poco conflictivos, ya que la mayoría de los antagonistas no tienen acción en la actividad analgésica del DXP, lo que podría interpretarse como una falta de efecto modulador de la vía opioide sobre la antinocicepción inducida por DXP. Sin embargo, contribuye a esta controversia, el hecho de que sólo NTX en dosis de 5 mg/kg es capaz de potenciar la acción de DXP y solamente en la fase II del test de la formalina orofacial, lo que probablemente sea explicado por el hecho de que NTX es un inhibidor no selectivo y por lo tanto su acción es más amplia dentro del SNC. No obstante NTI administrado en dosis de 1 mg/kg, antagonizó la analgesia producida por DXP, efecto que podría ser interpretado por la actividad a nivel medular de los receptores DOR.

Los hallazgos de este trabajo, parecen demostrar una escasa influencia de la vía opioidérgica en la actividad antinociceptiva del dexketoprofeno.

## CONCLUSIONES

- La administración ip de DXP, produjo una respuesta analgésica dosis dependiente en el test de la formalina orofacial, tanto para la fase I, como para la fase II.
- La administración ip de NTX, NTI y de norBNI induce un efecto antinociceptivo en la fase I y en la fase II del test de la formalina orofacial.
- El pre-tratamiento con los inhibidores de los receptores opioides (NTX, NTI y norBNI) no produce efecto sobre la acción de DXP en la fase I del test de la formalina orofacial.
- En la fase II del test de la formalina orofacial sólo NTX 5 mg/kg es capaz de modular la acción de DXP, aumentando su actividad antinociceptiva.
- Los resultados obtenidos en el presente estudio indican una escasa modulación opioide en la acción farmacológica de DXP.

## SUGERENCIAS

En el presente trabajo se demuestra la actividad antinociceptiva del DXP y de los inhibidores de receptores opioides (NTX, NTI, norBNI) en el test de la formalina orofacial. Además se observa la existencia de modulación opioide en la acción de DXP.

Para complementar este estudio algiesiométrico, se sugiere:

- Utilizar distintas concentraciones de inhibidores de opioides para conocer aquella que produzca el máximo efecto modulador de la acción antinociceptiva de DXP.
- Realizar la evaluación de la actividad antinociceptiva de distintos isómeros activos de fármacos racémicos, junto con inhibidores de opioides.
- Realizar estudios utilizando otras vías de administración y otros ensayos algiesiométricos.

## RESUMEN

Los AINEs han sido los fármacos de elección para el tratamiento del dolor. Su mecanismo de acción primario es la bioinhibición de las enzimas COXs y es sabido que las PGs están directamente relacionadas con la patogénesis de la inflamación y del dolor. Se conoce la existencia de la modulación opioide sobre la acción de los AINEs, sin embargo en el caso del DXP, un fármaco de reciente introducción en clínica, este efecto no es bien conocido. En el presente trabajo se estudió la interacción entre el DXP e inhibidores de receptores opioides (NTX, NTI, norBNI), en el test de la formalina orofacial. Se usaron ratones (*Mus musculus*), los cuales fueron pre-tratados vía ip con NTX 1 mg/kg, NTX 5mg/kg, NTI 1 mg/kg y norBNI 0,5 mg/kg, en los tiempos correspondientes a su efecto máximo. Los resultados indican que el DXP presenta una relación dosis-dependiente con respecto a la actividad analgésica en el test de la formalina orofacial y una controversial acción moduladora de la vía opioide, ya que solo el pre-tratamiento con NTX 5 mg/kg es capaz de modular la acción de DXP, aumentando su actividad antinociceptiva, en cambio NTI 1 mg/kg antagonizó la actividad analgésica del DXP.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BUSQUETS C., RIBERA M., REIG J. "Unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el futuro" L'Academia de Ciències de Catalunya i de Balears, 2002. 426 p. p. 217-250. Cap. 19
- (2) CHRISTIE M.J. et al. "Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief". Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 27: 520-523. 2000.
- (3) VANE J. "the mechanism of action of anti-inflammatory drugs". Int. J. Clin. Pract. Suppl. (135): 2. Apr.2003
- (4) WARNER T. et al. "Ciclooxigenases: new forms, new inhibitors, and lesson from the clinic". The FASEB journal. 18:790-804. 2004
- (5) BARBANOJ M. et al. "Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen". Clin Pharmacokinet. (4)40: 245-262. 2001
- (6) FERRANTE F. "Acute pain management". Anesth. Analg. 76:s102-s103. 1993
- (7) TORREGROSA S., "Mecanismos y vías del dolor". Boletín Esc. Medicina, PUC. 23: 202-206. 1994
- (8) ROMERA E., et al. "Neurofisiología del dolor". Rev. Soc .Esp .Dolor. 7:Supl. II: 11-17. 2000

- (9) FLORES J., ARMIJO J., MEDIAVILLA A., "Farmacología Humana". 3ª Edición. Masson S.A. 1355p. p 355-388. Cap.22
- (10) VANE J. et al. "Overview: mechanism of action of anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors". Kluwer Academic Publishers – William Harwey Press. p1-27. 1996
- (11) SMITH C. "Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (95):13313-8. 1998
- (12) VANE J. "Inhibición of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs". Nature. 231:232-235. 1997
- (13) MITCHELL JA. et al. "Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as Inhibitor of constitutive and inducible cyclooxygenase". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:11693-7. 1994
- (14) KIEFER JR. et al. "Structural insights into the stereochemistry of the ciclooxigenase reaction". Nature. 405:97-101. 2000
- (15) CARABAZA A. et al." Stereoselective Inhibition of Inducible cyclooxygenase by chiral nonesteroidal antiinflammatory drugs". J. Clin. Pharmacol. 36:505-12.1996
- (16) HUIT AJ. et al. "La quiralidad de los medicamentos y su significación Clínica". Drugs. 52 (Suppl.5):1-12. 1996

- (17) MATTERSON D. "Through the chemical looking glass". *New Scientist*. 132:35-9. 1991
- (18) EVANS AM. et al. "Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 42:237-256. 1992
- (19) CARABAZA A., et al. "Stereoselective Inhibition of Rat Brain Cyclooxygenase by Dexketoprofen". *Chirality* 9:281-285. 1997
- (20) CABRE F., et al., "Analgesic, antiinflammatory and antipyretic effects of S(+)-ketorprofen in vivo". *J. Clin. Pharmacol.* 38(Suppl 12):3s-10s. 1998
- (21) MAULEON D. et al. "Desarrollo Clínico y Preclínico del DXP". *Drugs*. 52:24-46. 1996
- (22) GAY C. et al. "Eficacia analgésica de dosis bajas de DXP en el modelo de dolor dental". *Clin. Drug Invest.* 11:320-30. 1996
- (23) IOHOM G. et al. "Effect of perioperative administration of DXP on opioid requirements and inflammatory response following elective arthroplasty". *Br. J. Anaesth.* 88(4):520-526. 2002
- (24) 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

- (25) VILLAREJO-DIAZ M. "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides". Educación e Investigación Clínica. 1(2):106-137. 2000
- (26) SNYDER SH. "Opiate receptor and internal opiates". Sci Am. 236:44. 1977
- (27) WALDHOER M. "Opioid receptor". Annu. Rev. Biochem. 73:953-90. 2004
- (28) 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. 9:138-148. 2004
- (29) BURKE D. et al. "Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management". Acute Pain. 5:57-62. 2003
- (30) GOURLAY G. "advances in opioide pharmacology". Support Care Cancer. 13:153-159. 2005

