

Rev. Soc. Esp. DOLOR
2: 313-318, 1995

Evidencias farmacológicas de la participación del sistema opioide endógeno en la respuesta inflamatoria local de la pata de la rata[#]

M. E. Planas*, L. Rodríguez**, S. Sánchez*, O. Pol *** y M. M. Puig***

Planas ME, Rodríguez L, Sánchez S, Pol O y Puig MM. Pharmacological evidence for the involvement of the endogenous opioid system in the response to local inflammation in the rat paw. *Rev Soc Esp DOLOR*, 1995; 2: 313-318.

SUMMARY

We have investigated the role of the endogenous opioid system (SOE) on the inflammatory response induced by subplantar (s.p.) injection of saline (SS) and carrageenan (CA) in the hindpaw of the rat. The administration of intraperitoneal (i.p.) naloxone was used in order to unmask the effects of endogenous opiates released during peripheral inflammation. Three groups of rats received one of the following s.p. treatments: SS, CA, or no injection (NI). Pain pressure threshold (PPT), paw volume (edema) and local temperature were evaluated in baseline conditions and 3 h after treatment. In each group, the effects of i.p. vehicle, naloxone and (+)-naloxone (0.1 mg/kg) were also investigated. Both SS and CA induced a significant inflammatory response with hyperalgesia, edema and local hyperthermia. The i.p. administration of naloxone but not that of (+)-naloxone 15 min prior to testing, signifi-

cantly increased edema in all groups of treatment ($p < 0.05$), without altering PPT or local temperature. Two-way ANOVA revealed that treatment and drugs, as well as their interaction, had a significant impact on edema which was related to the effects of Ca and naloxone. Our findings illustrate the involvement of the SOE in the physiological response to local injury, regulation microvascular leakage in the inflamed tissues.

Key words: Inflammation. Opioid. Endogenous opiate. Naloxone. Carrageenan. Arthritis.

RESUMEN

Hemos investigado el papel del sistema opioide endógeno (SOE) en la respuesta inflamatoria inducida por la inyección subplantar (SP) de salino (SS) y carragenina (CA) en la pata trasera de la rata. Se usó naloxona intraperitoneal (IP) para desenmascarar los efectos de los opiáceos endógenos liberados durante la inflamación periférica. Tres grupos de ratas recibieron uno de los siguientes tratamientos SP: SS, CA o ninguna inyección (NI). En condiciones basales y 3 horas después del tratamiento fueron evaluados el umbral del dolor por presión (PPT), el volumen de la pata (edema) y la temperatura local. En cada grupo fueron también investigados los efectos del vehículo IP, naloxona y (+)-naloxona (0,1 mg/kg). Los grupos SS y CA indujeron una significativa respuesta inflamatoria con hiperalgesia, edema e hiperemia local. La administración IP de naloxona pero no de (+)-naloxona, 15 minutos antes de la prueba, incrementó significativamente el edema en todos los grupos de tratamiento ($p < 0,05$) sin alterar el PPT o la temperatura local. El ANOVA de dos vías, reveló que el tratamiento y los fármacos, así como sus interacciones tenían un impacto significativo en el edema el cual estaba relacionado con los efectos de la CA y la naloxona. Nuestros hallazgos ilustran la implicación del sistema opioide endógeno a la respuesta fisiológica a la lesión local, regulando la fuga microvascular en los tejidos inflamados.

Palabras clave: Inflamación. Opiode. Opioides endógenos. Naloxona. Carragenina. Artritis.

* Departamento de Farmacología. Universidad de Barcelona. Facultad de Odontología. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

** Departamento de Farmacología. Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. Barcelona.

*** Unidad de Investigación Anestesiológica IMIM. Departamento de Anestesia. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

[#] Parte de los resultados de este trabajo se han presentado como comunicaciones en:

V Conferencia Mundial Interciencia de Inflamación, Antirreumáticos, Analgésicos e Inmunomediadores en Ginebra, Suiza, Abril 1993.

III Conferencia Europea de Investigación en el DOLOR en Bruselas. Bélgica, Diciembre de 1993.

PAIN 60 (1995) 67-71.

© 1995 Elsevier Science BV. All rights reserved 0304-3959/95/\$09.50.

Traducción supervisada por la Dra. D. León.

INTRODUCCION

Los receptores opiáceos (OR) y los péptidos opiáceos endógenos (POE) han sido encontrados en los tejidos periféricos de lesiones inflamatorias (Stein et al 1990 a, b). Sin embargo, el papel específico del (SOE) en la respuesta fisiológica de la inflamación no ha sido definida por completo.

Aunque el perfil farmacológico de los receptores opiáceos en los tejidos inflamados ha sido extensamente estudiados (Stein 1993), la naturaleza, procedencia y posibles funciones fisiológicas de los transmisores putativos (POE) son difíciles de encontrar. En los tejidos periféricos inflamados POEs y/o sus moléculas precursoras han sido encontrados en inmunocitos (Sibinga y Colstein) 1988; Przewlocki et al 1992) y neuronas sensoriales primarias (Weihe et al 1988); además POEs del plasma liberados durante el estrés/inflamación (Guillemin et al 1977) podrían también jugar un papel importante en la respuesta local a la inflamación. El papel fisiológico del SOE sobre una determinada función puede ser farmacológicamente evaluada después de la administración de antagonistas opiáceos. Así, la administración de naloxona ha sido previamente usada por nuestro grupo para demostrar la liberación de POE en ileo de cerdo tanto virgen de morfínicos (Puig et al 1977a, 1978) como hechos tolerantes (Puig et al 1977b).

El objetivo del presente estudio era determinar los efectos de la naloxona en la respuesta inflamatoria inducida por carragenina en la pata de la rata. Nuestra hipótesis de trabajo era que la lesión/inflamación local podría activar el SOE e inducir ambos una liberación local y sistémica de POEs, estos podrían ocupar los RO localizados en los tejidos periféricos inflamados y parcialmente ocultar la respuesta inflamatoria. Así, hemos usado naloxona, un antagonista opiáceo no receptor-selectivo, para desenmascarar los efectos de POEs liberados endógenamente durante la inflamación. La naturaleza opiácea de los efectos observados fue establecida por la administración de (+)-naloxona en las mismas condiciones experimentales.

MATERIAL Y METODOS

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley (150-180 gr) que estaban en ayunas (18 h) sujetas a un ciclo luz/oscuridad de 12 horas. La temperatura de la habitación fue controlada en $22 \pm 2^\circ \text{C}$. Los animales fueron distribuidos en tres grupos que recibieron en la pata trasera izquierda; 0,05 ml de salino (SS), 0,5 mg de carragenina (CA), en el mismo volumen que el SS, o ninguna inyección (NI). Fueron evaluados en condiciones basales y tres horas después de la inyección subplantar (s.p.) el edema, umbral de dolor por

presión, y temperatura cutánea. Fueron también establecidas en cada grupo de tratamiento (SS, CA, NI) los efectos de la inyección intraperitoneal (i.p.) de vehículo (SS), racémica, y (+)-naloxona, administradas 15 min antes de la evaluación. Dado que los efectos antagonistas de opiáceos de la naloxona racémica son la consecuencia de la interacción del (-) esteroisómero con los receptores opiáceos, nos referiremos al compuesto racémico como naloxona o (\pm) naloxona.

La presencia de edema fue valorada por la medición del volumen de la pata trasera izquierda (plestímetro Ugo Basile 7150) antes (V_0) y tres horas después del tratamiento subplantar (V_3). El incremento de volumen de la pata inflamada fue obtenido por substracción del volumen medido antes del tratamiento s.p. de el valor observado a las 3 h y expresado como un porcentaje:

$$\% \text{ edema: } (V_3 - V_0) \times 100 / V_0$$

La presión en la pata fue aplicada en la superficie dorsal de la pata trasera por un manómetro automático (Letica LI 7306) de acuerdo con Randall y Sellitto (1957). La presión requerida para lograr la retirada de la pata fue determinada por el mismo investigador adiestrado que desconocía la droga testada. PPT fue expresado como la diferencia entre la medición obtenida a las 3 h y en condiciones basales ($P_3 - P_0$).

La temperatura de la superficie de la piel de la pata trasera izquierda fue medida por colocación de un termómetro debajo del talón de la pata (Harvard Probe 52-154 y un termómetro digital YSI 409 A). Los resultados fueron expresados en $^\circ \text{C}$. Los cambios de temperatura (T) en cada animal fueron obtenidos restando el valor inicial al valor obtenido 3 h después del tratamiento ($T_3 - T_0$).

Los datos fueron evaluados por el ANOVA de doble vía seguidos de ANOVA de una entrada, y los apropiados contrastes analizados por el test Student-Newman-Keuls. Cuando las varianzas entre grupos fueron diferentes fue aplicado ANOVA no paramétrico (Kruskal-Wallis) seguido del test de la U de Mann-Whitney. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

La carragenina (Tipo IV) y el clorhidrato de naloxona racémica fueron suministradas por sigma, mientras que (+) naloxona fue gentilmente suministrada por el National Institute of Drug Abuse, USA.

RESULTADOS

Los animales tratados con CA, SS o NI subplantar, recibieron las siguientes drogas intraperitoneales; vehículo, naloxona o (+)-naloxona. Fueron evaluadas en cada grupo, a las 3 h y tras el tratamiento, el edema, el PPT y la temperatura local.

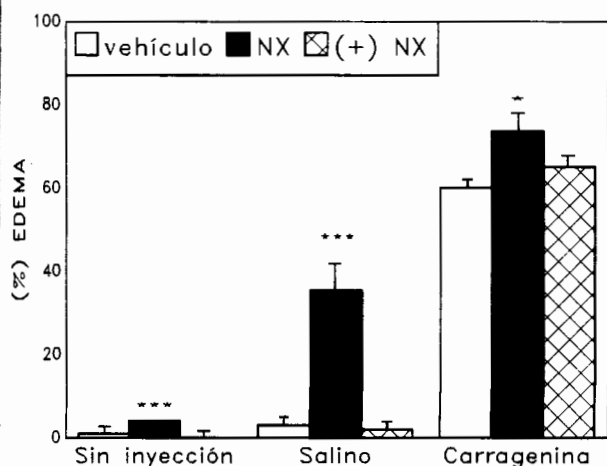


Fig. 1.— Efecto del tratamiento subplantar (sin inyección, salino o carragenina) y drogas intraperitoneales [vehículo, naloxona o (+)-naloxona] en porcentaje de incremento del volumen de la pata. Cada columna representa el valor medio de 10 o más animales y las barras verticales indican SEM. Naloxona (NX) y (+)-naloxona [(+)NX] fueron administradas intraperitonealmente a dosis de 0,1 mg/kg. Por cada tratamiento subplantar: * $p < 0,05$ y *** $p < 0,001$ cuando se comparó con el correspondiente grupo de vehículo intraperitoneal (test de la U de Mann-Whitney).

Efectos del tratamiento con CA, SS y NI subplantar sobre el volumen de la pata, umbral de dolor por presión y temperatura local

La inyección subplantar de CA a los animales que recibieron vehículo intraperitoneal, produjo una respuesta inflamatoria localizada demostrada por una disminución del PPT, aumento de la temperatura local y edema. Los animales del grupo NI que recibieron vehículo intraperitoneal, no mostraron diferencias significativas considerando PPT, edema o temperatura local cuando fueron comparados los valores obtenidos en el tiempo cero y a las 3 h. El porcentaje promedio de incremento del volumen de la pata fue de $59,3 \pm 2,3\%$ en el grupo CA y de $3,3 \pm 0,8$ y $0,5 \pm 0,2$ en los grupos SS y NI, respectivamente (fig. 1). Un descenso significativo del PPT fue observado en ambos CA ($p < 0,001$) y SS ($p < 0,05$) animales tratados, cuando lo comparamos con animales NI (tabla I). Similarmente, la temperatura de la pata fue significativamente menor en los grupos CA y SS ($p < 0,001$) y $p < 0,01$, respectivamente). La tabla II muestra los cambios de la temperatura local ($^{\circ}\text{C}$) referidos a los valores basales obtenidos antes del tratamiento. Los resultados demuestran que CA produjo una reacción inflamatoria substancial en la pata inyectada, validando nuestro protocolo experimental. Además, el tratamiento con SS indujo una menos intensa pero significativa respuesta caracterizada por un ligero edema, hipertermia local e hiperalgesia.

TABLA I. EFECTOS DE TRATAMIENTO S.P. Y NALOXONA I.P. SOBRE EL UMBRAL DE PRESION DOLOROSA (PPT).

<i>i.p./s.p.</i>	Vehículo	Naloxona (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	(+)-Naloxona (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
NI	A -14,3 \pm 20,8	A -13,2 \pm 12,3	A 10,6 \pm 16,8
SS	A -75,0 \pm 17,5	A -53,7 \pm 21,3	A -45,9 \pm 32,8
CA	B -137,6 \pm 16,5	B -190,9 \pm 21,8	B -145,5 \pm 21,3

Los resultados están expresados en gramos como la diferencia obtenida entre el PPT obtenido a las 3 horas y en condiciones basales, los valores negativos indican incremento de la sensibilidad dolorosa $n=10$ o más animales por grupo. Por cada droga *i.p.*, diferentes letras (A o B) indican diferencias significativas entre grupos tratados ($p < 0,05$, test de Student-Newman-Keuls).

Efectos de (\pm) y (+) naloxona sobre volumen de la pata (edema) en animales tratados con s.p. CA, SS y NI

En todos los experimentos fueron administrados intraperitonealmente 15 min antes de la evaluación, vehículo, naloxona o (+)-naloxona en una dosis de 0,1 mg/kg, la cual es conocida por antagonizar los efectos μ de los opiáceos. El enantiómero inactivo (+)-naloxona, que está desprovista de acción antagonista de opiáceos, fue usada para excluir los efectos no opioides de la naloxona.

Los efectos del tratamiento (SS, CA y NI) y aquellos de las drogas [vehículo, (\pm) y (+) naloxona] fueron analizados por ANOVA de doble vía. Nuestros resultados muestran que ambos factores (tratamiento y drogas) al igual que sus interacciones tenían un significativo efecto sobre el edema ($p < 0,05$). Además, el ANOVA de una vía no paramétrica reveló que el efecto del tratamiento está principalmente relacionado con el edema inducido por carragenina, mientras que el de las drogas es debido a naloxona. Así, en nuestro modelo experimental, la naloxona aumentó significativamente el volumen de la pata ($p < 0,05$) en todos los grupos de tratamiento, cuando lo compararon con animales que recibieron vehículo *i.p.* (test de la U de Mann-Whitney, fig. 1). Sin embargo, ningún cambio se obtuvo después de la administración de (+) naloxona, lo que explica la interacción observada entre tratamiento y drogas. El porcentaje de incremento del volumen de la pata después de la naloxona fue 3,8% en el grupo NI, 14,7% en CA y 32% en animales tratados con SS, revelando que la naloxona produjo un efecto máximo en los animales que recibieron SS subplantar.

TABLA II. EFECTOS DE TRATAMIENTO S.P. Y NALOXONA I.P. SOBRE LA TEMPERATURA DE LA PATA (°C).

<i>i.p./s.p.</i>	<i>Vehículo</i>	<i>Naloxona</i> (100 µg/kg)	<i>(+)-Naloxona</i> (100 µg/kg)
NI	A	A	A
	0,36 ± 0,22	1,88 ± 0,35*	0,38 ± 0,23
SS	B	A	B
	1,60 ± 0,27	1,33 ± 0,38	1,21 ± 0,24
CA	C	B	C
	3,60 ± 0,33	3,32 ± 0,24	3,85 ± 0,26

Los resultados están expresados como el incremento de la temperatura de la pata sobre los valores basales n=10 o más animales por grupo. Por cada droga i.p., diferentes letras (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos tratados ($p < 0,05$, test de Student-Newman-Keuls) + $p < 0,05$ cuando comparados con animales NI recibieron vehículo o (+)-naloxona (test de Student-Newman-Keuls).

Efecto de la naloxona y su enantiómero inactivo (+)-naloxona, sobre PPT

El PPT fue evaluado en los mismos animales, y los resultados dados como la diferencia entre la presión tolerada en la pata en el tiempo cero y 3 h después del tratamiento (CA, SS o NI). La tabla I muestra valores medios (en g) obtenidos en los diferentes grupos; los valores negativos expresan un descenso del PPT y además un aumento de la sensibilidad dolorosa. El ANOVA de dos vías demostró que el tratamiento subplantar tenía un efecto significativo ($p < 0,001$), sin embargo, la administración intraperitoneal de drogas no indujo diferencias estadísticamente significativas. Así, ninguna interacción pudo ser demostrada entre ambos factores. Las comparaciones posteriores indicaron que el efecto del tratamiento es debido a la inyección de CA, desde este procedimiento decreció significativamente el PPT cuando se comparó con animales SS o NI ($p < 0,05$). La administración de naloxona no produjo cambios significativos en ninguno de los grupos de tratamiento cuando los resultados fueron comparados con los respectivos vehículos de los grupos. Así, en nuestras condiciones experimentales, la administración de 0,1 mg de naloxona intraperitoneal no alteró el PPT.

Efectos de la naloxona sobre la temperatura cutánea de la pata

La tabla II muestra los cambios de la temperatura local (°C) después del tratamiento con SS, CA o NI. El ANOVA de doble entrada demostró un significativo efecto del tratamiento con SS, CA o NI ($p < 0,0001$), pero ningún efecto de la administración intraperitoneal. El efecto del trata-

miento fue debido a la administración de CA la cual aumentó la temperatura de la pata en todos los grupos (test de Student-Newman-Keuls). Además, se obtuvo un efecto significativo de la interacción ($p < 0,05$): la temperatura de la pata decreció significativamente en animales que recibieron del grupo NI naloxona racémica ($p < 0,01$) pero no en aquellos que recibieron (+)-naloxona. Esos resultados demuestran que la administración de naloxona sistémica no altera la temperatura local en ratas inyectadas por vía subplantar con salino o carragenina pero induce hipertermia local en animales no inyectados.

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que la inyección subplantar de SS o CA induce una respuesta inflamatoria demostrada por edema, hiperalgesia y aumento de la temperatura de la pata. Aunque una respuesta inflamatoria después de la inyección subplantar de CA ha sido ampliamente documentada, la pequeña pero significativa respuesta local observada después de la inyección subplantar de SS, nos estimuló a evaluar un grupo de animales sin inyección en la pata el cual podría ser usado como control. Este grupo podría también servir para establecer los efectos de la naloxona sistémica en la respuesta al estrés inducida por el manejo y examen de los animales.

La administración de (\pm)- pero no (+)-naloxona indujo un aumento significativo del edema en todos los grupos de tratamiento. No tenemos en la actualidad una explicación válida para el pequeño pero significativo aumento (3,8%) del edema observado en el grupo NI. En esos animales el peso corporal total (PCT) después de la administración de naloxona no fue evaluado, lo cual podría haber mostrado un efecto generalizado de esta droga sobre el escape de fluido desde el espacio intravascular. Sin embargo, dado que los animales no tuvieron acceso al agua durante el experimento (3 h), es probable que no se produjera un aumento de peso. Una posible explicación para este hallazgo podría ser que el manejo de los animales durante el experimento, indujo una liberación de POEs desde la pituitaria y glándula adrenal que podría tener un efecto, directa o indirectamente, sobre la permeabilidad de los vasos de pequeño calibre de la pata. La administración de naloxona podría desenmascarar este efecto, y así podría observarse un incremento en el volumen de la pata. Este hallazgo apoya la información de la bibliografía que muestra edema pulmonar en humanos después de la administración de dosis relativamente bajas de naloxona (Taff 1983; Partridge et al 1986). Sin embargo, debido a la escasa magnitud del efecto observado (3,8% de incremento del volumen de la pata) se necesitaron otras investigaciones para confirmar esta observación. En los grupos en que se ha producido inflama-

ción local (SS y CA), el aumento del volumen de la pata tras administración de naloxona fue mayor después de la inyección de SS (32%) debido probablemente a limitaciones de tipo anatómico del modelo experimental (notable distensión de la piel en el grupo tratado con CA). Así, a partir de esta observación, no se puede inferir una conexión entre la intensidad del estímulo inflamatorio y la magnitud de la inhibición del POE sobre el edema. La fuente de los POEs podría ser la liberación sistémica y/o local desde células inmunes presentes en los tejidos inflamados. Nuestros resultados, concuerdan con aquellos obtenidos por otros investigadores los cuales han demostrado una efecto inhibidor de la administración exógena de opiáceos (morfina) sobre la inflamación, probablemente relacionado con una mala comprensión de la acción sobre los mediadores inflamatorios (Gynes et al 1985) o a una inhibición directa del plasma extravasado (Bartho y Szolcsanyi 1981; Joris et al 1990). Estas informaciones, junto con el presente estudio, apoyan fuertemente el papel del sistema de opiáceos endógenos en la respuesta fisiológica a la lesión/inflamación, principalmente controlando el derrame de fluido dentro del espacio intersticial.

El tratamiento con SS y CA subplantar disminuyó significativamente el PPT en ambos grupos mientras que ningún cambio fue observado en el grupo NI. Además, la administración de naloxona no alteró la ya disminuida PPT en los grupos SS y C. Así, en la presente investigación, no podemos demostrar hiperalgesia después de la administración de 0,1 mg/kg de naloxona con la presencia (SS, CA) o ausencia (NI) de inflamación. Similarmente, en una comunicación previa de nuestro laboratorio, fuimos incapaces de mostrar hiperalgesia con bajas dosis de naloxona sistémica (0,1 mg/kg) en los test «hot plate» e inmersión de la cola en ratones (Ramabadran et al 1989). Varios investigadores han informado sobre los efectos periféricos antinociceptivos de antagonistas opiáceos polarizados tales como N-metil naloxona (Rios y Jacob 1982, 1983) y N-metil nalorfina (Ferreira et al 1984), sin una explicación definitiva para estos hallazgos. Además, se sabe que la naloxona tiene propiedades antagonistas a dosis bajas y efectos agonistas a altas dosis (Ferreira y Nakamura 1979; Rios y Jacob 1982), los cuales fueron atribuidos a la interacción con múltiples subtipos de receptores mediante acciones opuestas. Así, los efectos de la naloxona sobre modelos animales experimentales estresados y no estresados son controvertidos y aparentemente dosis-relacionadas, lo cual podría explicar la ausencia de efecto de la naloxona sobre el PPT en nuestras condiciones experimentales. Además, el tipo y la intensidad de los estímulos usados (presión), así como la respuesta evaluada (retirada de la pata) en nuestro estudio, podría oscurecer los efectos hiperalgésicos (si lo hubiera) de dosis relativamente bajas de naloxona intraperitoneal.

La temperatura local también aumentó significativamente después del tratamiento en los grupos SS y CA (1,6 y 3,6° C, respectivamente), mientras que no se observó ningún cambio en el grupo NI. La administración intraperitoneal de naloxona no tenía efecto en los grupos inflamados (los cuales ya mostraron hipertermia local), pero incrementó significativamente la temperatura de la pata en animales no inyectados. Que los opiáceos inducen hipotermia ha sido bien documentado (Bansinath et al 1989) en diferentes condiciones experimentales, el efecto de la naloxona observado en los animales NI podría estar relacionado con el antagonismo de los efectos de los POE liberados centralmente en la termoregulación.

Los resultados obtenidos con la inyección subplantar de CA y SS demuestran que el tejido dañado induce la liberación local de mediadores que incrementan la sensibilidad dolorosa (disminuye PPT), produce vasodilatación (aumenta la temperatura) y derrame microvascular (edema). Además, los efectos observados con la administración de naloxona sugieren una liberación simultánea local de que podrían limitar el derrame capilar, sin alterar el tono vascular o la sensibilidad dolorosa. Con las dosis usadas en nuestro estudio, la naloxona antagoniza principalmente los efectos opiáceos mediados por μ (μ -1), implicando la liberación de un agonista μ endógeno; sin embargo la naloxona es un antagonista no selectivo opiáceo el cual se une a todos los subtipos de receptores opiáceos, y así, no puede ser excluido un efecto sobre los receptores delta o kappa. Nuestros resultados muestran un precoz e importante papel del sistema de opiáceos endógenos limitando el derrame vascular durante la respuesta fisiológica al estrés y la inflamación local.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo ha sido apoyado por una concesión del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Sanidad, 92/0017-02, Madrid, España.

Los autores desean agradecer a la Sra. Salud Sánchez su excelente asistencia técnica.

Correspondencia:

M. E. Planas
Departamento de Farmacología
Universidad de Barcelona
Facultad de Odontología
Feixa Llarga, s/n
08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

BIBLIOGRAFIA

- Bansinath M, Ramabadran K, Ramanathan S, Turndorf H y Puig MM. Effects of acute and chronic hyperglycaemia on morphine induced hypothermia in mice. In: Lomax and Schobaum (Eds.). *Thermoregulation: Research and Clinical Applications*. Karger, Basel, 1989; pp. 139-144.
- Bartho L y Szolcsanyi J. Opiate agonists inhibit neurogenic plasma extravasation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1981; 73: 101-104.
- Ferreira SH y Nakamura M. Prostaglandin hyperalgesia. II. The peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. *Prostaglandins* 1979; 18: 191-200.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB y Rae GA. Is methylnalorphinium the prototype of an ideal peripheral analgesic? *Eur J Pharmacol* 1984; 99: 23-29.
- Guillemin RT, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W y Bloom FE. B-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977; 197: 1367-1369.
- Gyres K, Budavari I, Furst S y Molnar I. Morphine inhibits the carrageenan-induced oedema and the chemoluminescence of leucocytes stimulated by zymosan. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 100-104.
- Joris J, Costello A, Dubner R y Hargreaves KM. Opiates suppress carrageenan-induced edema and hyperthermia at doses that inhibit hyperalgesia. *Pain* 1990; 43: 95-103.
- Partridge BL, Phil D y Ward CF. Pulmonary edema following low-dose naloxone administration. *Anesthesiology* 1986; 65: 709-710.
- Przewlocki R, Hassan AHS, Lason W, Eppel C, Herz A y Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue. Functional role in antinociception. *Neuroscience* 1992; 48: 491-500.
- Puig MM, Gascon P, Craviso G y Musacchio JM. Endogenous opiate receptor ligand; electrically induced release in the guinea pig ileum. *Science* 1977a; 195: 419-420.
- Puig MM, Gascon P y Musacchio JM. Endorphin release cross-tolerance to morphine. *Eur J Pharmacol* 1977b; 45: 205-206.
- Puig MM, Gascon P y Musacchio JM. Electrically induced opiate-like inhibition of the Guinea-Pig ileum: cross-tolerance to morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 206: 289-302.
- Ramabadran K, Bansinath M, Turndorf H y Puig MM. The hyperalgesic effect of naloxone is attenuated in streptozotocin-diabetic mice. *Psychopharmacology* 1989; 97: 169-174.
- Randall LO y Selitto GL. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn* 1957; 111: 409-419.
- Rios L y Jacob JJC. Inhibition of inflammatory pain by naloxone and its *N*-methyl quaternary analogue. *Life Sci* 1982; 31: 1205-1208.
- Rios L y Jacob JJC. Local inhibition of inflammatory pain by naloxone and its *N*-methyl quaternary analogue. *Eur J Pharmacol* 1983; 96: 277-283.
- Sibinga NES y Goldstein A. Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 219-249.
- Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, Peter K y Herz A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1990a; 248: 1269-1275.
- Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K y Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1990b; 87: 5935-5939.
- Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-191.
- Taff RH. Pulmonary edema following naloxone administration in a patient without heart disease. *Anesthesiology* 1983; 59: 576-577.
- Weihe E, Nohr D y Hartschuh W. Immunohistochemical evidence for a cotransmitter role of opioid peptides in primary sensory neurons. *Prog Brain Res* 1988; 74: 189-199.

REFERATAS**ANALGESIA DESPUES DE CIRUGIA ARTROSCOPICA CON BUPIVACAINA Y MORFINA INTRAARTICULAR**

Haynes TK, FRCA, Senior Registrar. Appadurai IR, FRCA, Lecturer I. Power BSC, MD, FRCA. *Anesthesia* 1994; 49: 54-56.

Se busca la efectividad de soluciones intraarticulares de morfina y bupivacaína con adrenalina y una combinación de ambas, comparadas con placebo para facilitar la movilización y reducir el dolor postoperatorio y los requerimientos analgésicos 24 horas después de la intervención. Cuarenta pacientes

sometidos a cirugía artroscópica fueron estudiados, de forma randomizada y doble ciego. Todos los tratamientos demostraron mayor efectividad que el placebo al facilitar una más fácil movilización y reducción del dolor postoperatorio. Destacan la mejor analgesia que dio el grupo de morfina, al disminuir los requerimientos de analgésicos adicionales en las primeras 24 horas. Concluyen diciendo que 1 mg de morfina intraarticular proporciona un mayor alivio después de la cirugía artroscópica y que la adición de bupivacaína no aumenta los beneficios.

J. M. Almarcha