

## EFFECTO DE DIFERENTES CONCENTRACIONES DE INDOMETACINA Y SU DERIVADO 4-ÉSTER METOXYFENÍLICO SOBRE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CUTÁNEAS

Ma. Guadalupe Pineda E.<sup>1</sup>, Yasmín L. Sandoval A.<sup>1</sup>, Jorge Meza V.<sup>2</sup>, Ma. Guadalupe García L.<sup>3</sup>, Anna Ilyiná<sup>3</sup>  
Depto. de Bioquímica de la Escuela de Ciencias Biológicas<sup>1</sup> y Dpto. de Biotecnología de la Facultad de Ciencias Químicas<sup>3</sup> de la Universidad Autónoma de Coahuila y la Facultad de Ciencias Químicas del Estado Juárez de Durango<sup>2</sup>. Prolongación Comonfort No. 721 Sur, Col. Luis Echeverría, C.P. 27000, Torreón, Coah. Tel. 871-7127989, Fax: 871-7168256, Correo electrónico: maguapies@hotmail.com y anna\_ilina@hotmail.com

*Palabras claves: antiinflamatorios no esteroideos, cicatrización, COX*

**Introducción.** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son inhibidores competitivos de la enzima ciclooxigenasa de ácidos grasos poliinsaturados (EC 1.14.99.1, COX) que cataliza la síntesis de un precursor de diversas prostaglandinas y tromboxanos los cuales juegan un rol crítico en la función y homeostasis tisular (1, 2). Casi todos los AINEs utilizables hoy en día inhiben las actividades de las dos isoformas identificadas de la enzima: COX-1 (constitutiva) y COX-2 (inducida en el sitio de la inflamación y sistema nervioso), provocando efectos secundarios indeseables. Kalkutkar demostró que la modificación de indometacina (inhibidor lento con mayor selectividad a COX-1 que a COX-2) en 4-éster metoxyfenílico lo convierte en un inhibidor 1700 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1. Por otro lado, Sergeeva reporta el efecto bifásico en la regulación de la síntesis de prostanoïdes y de proliferación en cultivos celulares mediante diferentes dosis de AINEs: inhibición a concentraciones de  $10^{-4}$ - $10^{-6}$  M y estimulación a concentración  $10^{-12}$  M (2). Un efecto similar se observó en la regulación de proceso de cicatrización (3) en presencia de diferentes concentraciones de ibuprofeno (inhibidor rápido). En el presente trabajo se propuso evaluar el efecto de diferentes concentraciones de indometacina y su derivado 4-éster metoxyfenílico sobre el proceso de cicatrización, considerando las diferencias en su estructura y selectividad para inhibir las isoformas de la COX.

**Metodología.** Se utilizaron indometacina (Sigma) y su derivado, el cual fue sintetizado en la Universidad Estatal de Moscú. Se evaluó espectrofotométricamente el efecto inhibidor de ambos preparados sobre la COX-1 de glándulas vesiculares de bovino (3). En el ensayo se utilizaron ratones de cepa pura: 11 grupos de 8 animales cada uno. Como modelo de lesión cutánea se realizó una herida quirúrgica de 20 mm de longitud sin sutura a la altura de las vértebras dorsales. A los animales de los grupos problema se aplicó tópicamente 0.04 ml de AINE a diferentes concentraciones ( $10^{-6}$  a  $10^{-14}$  M) durante 6 días y solución salina al grupo control. En el ensayo se evaluó el tamaño de la herida (L). La velocidad específica del avance de cicatrización se calculó como pendiente de la recta en coordenadas semilogarítmicas (Ln (?L) vs t). Al final del ensayo se determinó la resistencia de la cicatriz a la fuerza mecánica.

**Resultados y discusión.** Se demostró que a la concentración 0.001 mM la indometacina inhibe de manera reversible y

lenta la COX-1, mientras que su derivado presenta un efecto inhibidor más rápido pero considerablemente menor. En las cinéticas de avance de cicatrización (?L) se observó la presencia de la fase exponencial lo que demuestra su relación con la proliferación celular y permite calcular la velocidad específica (similar para la cinética de cultivos). La comparación de la velocidad específica del avance de cicatrización demostró que a 0.001 mM la indometacina inhibe el proceso de cicatrización, mientras que a concentraciones bajas ( $10^{-12}$  M para los animales machos y  $10^{-10}$  M para hembras) se observó un efecto para estimular este proceso, lo cual no fue detectado en el caso de su derivado. Ambos efectos pueden estar relacionados con el carácter bifásico de influencia de indometacina (y no de su derivado) sobre la síntesis de los prostanoïdes (2). A  $10^{-10}$ - $10^{-14}$  M ambas sustancias influyeron aumentando la resistencia de la cicatriz postoperatoria lo que demuestra el efecto de éstas sobre el proceso de remodelamiento.

**Conclusiones.** Se demostró que el 4-éster metoxyfenílico de indometacina a las concentraciones aplicadas no afecta la cinética de cicatrización de heridas cutáneas lo que puede significar que COX-2 no regula dicho proceso y que el papel importante para provocar dicha respuesta lo tiene el grupo carboxílico de indometacina. El aumento de la resistencia de la cicatriz puede significar que el mecanismo de este efecto no requiere la participación del grupo -COOH libre, no está relacionado con la actividad de la enzima COX sino incluye otros procesos en los cuales el papel importante lo tiene la parte orgánica de la molécula de indometacina.

**Agradecimientos.** A Dr. Varfolomeev S. por el derivado. CONACYT proyecto 35259-M y apoyo de la CGEPI y Facultad de Medicina, Unidad Torreón de la U.A. de C.

**Bibliografía.** 1. Kalkutkar A.S., Crews B.C., Rowlinson S.W., Marnett A.B., Kozak K.R., Rimmel R.P., Marnett L.J. (2000). Biochemically based design of cyclooxygenase-2 inhibitors: facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *PNAS*. 97 (2): 925-930.  
2. Sergeeva M.G., Gonchar M.V., Chistyakov V.V., Mevkh A.T. (1996). Biphasic prostaglandin synthesis by mammalian cells under ibuprofen influence. *Appl. Biochem. Biotech.* 61: 167-171.  
3. Ilyiná A., Pineda E. M.G., Hernández V.M.G., Becerra E.J.L., Rosales G.M., Rodríguez M.J. (2001). Estudio de efecto de regulación de nivel de prostaglandinas mediante la aplicación de diferentes dosis de la enzima PGH-sintasa e ibuprofeno sobre la cicatrización. *XIX Congreso Nacional de Investigaciones Biomédicas*. UANL, Monterrey, N.L., Octubre 2001, O-62.