

# ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN .....	3
II.	MARCO TEORICO: .....	5
1.	DOLOR.....	5
2.	CLASIFICACIÓN DEL DOLOR. ....	6
3.	NEUROFISIOLOGIA DEL DOLOR.....	7
3.1	Nocicepción a nivel facial.....	10
4.	TRATAMIENTO DEL DOLOR. ....	13
4.1	Analgésicos Opioides .....	14
4.2	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.....	17
4.2.1	Principales reacciones adversas de los AINEs .....	20
4.2.2	Meloxicam .....	21
5.	INTERACCIÓN DE FÁRMACOS.....	23
III.	HIPÓTESIS.....	24
IV.	OBJETIVOS .....	25
4.1	OBJETIVO GENERAL .....	25
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
V.	MATERIAL Y MÉTODO .....	26
1.	TEST DE LA FORMALINA OROFACIAL .....	28
2.	EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA .....	30
3.	ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ANTINOCEPTIVA .....	31
4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	32
VI.	RESULTADOS.....	34
1.	GRUPO CONTROL.....	34
2.	GRUPO TRATADO CON MELOXICAM .....	34
3.	GRUPO TRATADO CON TRAMADOL.....	35
4.	ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE MELOXICAM / TRAMADOL .....	37
VII.	DISCUSIÓN.....	40
VIII.	CONCLUSIONES.....	42
IX.	SUGERENCIAS .....	43
X.	REFERENCIAS .....	44
XI.	ANEXO.....	47



Universidad de Chile  
Facultad de Odontología  
Facultad de Medicina  
Laboratorio de Dolor  
Farmacología

“SINERGISMO ENTRE MELOXICAM CON TRAMADOL EN DOLOR OROFACIAL  
EXPERIMENTAL”

Claudio José Lagos Muñoz

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL  
Prof. Dr. Hugo F. Miranda G.

TUTORES ASOCIADOS  
Prof. Dr. Fernando A. Sierralta G.

Santiago – Chile  
2011



Universidad de Chile  
Facultad de Odontología  
Facultad de Medicina  
Laboratorio de Dolor  
Farmacología

“SINERGISMO ENTRE MELOXICAM CON TRAMADOL EN DOLOR OROFACIAL  
EXPERIMENTAL”

Claudio José Lagos Muñoz

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL  
Prof. Dr. Hugo F. Miranda G.

TUTORES ASOCIADOS  
Prof. Dr. Fernando A. Sierralta G.

Santiago – Chile  
2011

## DEDICATORIA

*Quisiera dedicarle este trabajo de investigación a:  
Mi amada esposa Jennifer, quién día a día me entrega su amor, comprensión,  
cariño y fuerza para seguir adelante. Te Amo.*

*A mi hermana, Claudia, quien ha estado a mi lado siempre. Gracias.*

*A mi padre, José, quién ha sido un ejemplo de trabajo, esfuerzo y superación  
constantes.*

*A Cristóbal, mi hijo, que me entrega toda su luz y alegría.*

*Y finalmente, a mi Madre, María Elena, quién me inculcó a través de su ejemplo  
de sacrificio, todo lo que soy como persona hoy en día. Te extraño.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos en primer lugar a todo el equipo de Farmacología, por su increíble disposición para desarrollar este trabajo.

Al Dr. Hugo Miranda, por su paciencia, y a Don José y Don Alejandro por su simpatía, calidez y entrega en la labor que realizan con los alumnos.

En segundo lugar, a todos mis amigos (académicos, funcionarios y compañeros de cursos) durante estos años, quiénes con su amistad hicieron que este viaje valiera la pena.

## RESUMEN

Los fármacos más utilizados en el tratamiento farmacológico del dolor son principalmente los opioides y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En este estudio se evaluó la actividad analgésica del meloxicam, de tramadol y de su combinación. Como método algesiométrico en este trabajo se utilizó el de la formalina orofacial al 2%. Se utilizaron 160 ratones *Mus musculus* cepa CF/1 a los que se les inyectó solución salina de meloxicam, tramadol y su combinación en un volumen constante de 10mg/kg, 30 minutos antes del ensayo algesiométrico de la formalina orofacial, este consiste en la inyección en el labio superior del animal de formalina, evaluando el tiempo de frotado del animal de la zona inyectada, tanto en la fase aguda o fase I, y en fase inflamatoria o fase II. Luego, se elaboró el análisis isoblográfico para evaluar la acción combinada de ambos fármacos. El análisis estadístico de los parámetros relativos al presente estudio, se expresaron como promedio  $\pm$  S.E.M. (error estándar del promedio) o con su límite de confianza al 95% (95% L.C) y se calcularon con un programa computacional elaborado en el laboratorio, en base a los antecedentes publicados por Tallarida (32). La significación estadística fue considerada a un nivel de 5% ( $p < 0.05$ ) a través de análisis de varianza (ANOVA) y pruebas *t de Student*.

Las Dosis Efectivas 50 ( $DE_{50}$ ) para el meloxicam en fase I resultó ser de  $8,607 \pm 1,161$  mg/kg ( $n=32$ ), mientras que en la fase II resultó ser de  $6,403 \pm 0,924$  mg/kg; tramadol fase I de  $3.76 \pm 0,31$  mg/kg ( $n=32$ ), mientras que en la fase II fue de  $1.45 \pm 0,38$  mg/kg. El análisis isoblográfico arroja que ambos fármacos poseen acción de tipo sinérgica.

Al administrar por vía intraperitoneal meloxicam, tramadol y su combinación producen un efecto antinociceptivo dosis dependiente en ambas fases del test; la coadministración de meloxicam y tramadol actúan de forma supraaditiva, debido a que poseen diferentes mecanismos de acción mejorando el efecto analgésico. Estos hallazgos poseen relevancia clínica, ya que la combinación de estos fármacos disminuye la dosis a emplear sin aumentar los efectos adversos.

## I. INTRODUCCIÓN

El dolor, como una de las más íntimas y complejas experiencias del ser humano, ha sido tema de investigación y que ha estado relacionado con la profesión del odontólogo por muchos años. Ésta se presenta como una experiencia sensorial y emocional desagradable que enfrenta a los individuos de manera única a través de la experiencia personal, lo cual es referido y vivido en cada persona de manera diferente. Tanto la odontología como la farmacología se han preocupado de éste fenómeno fisiológico.

La importancia fisiológica del dolor es su función de preservación de la integridad del individuo. Es una estrategia adaptativa que le permite protegerse de las agresiones del medio externo e interno, produciendo una reacción del sujeto para eliminar de manera oportuna el estímulo doloroso. Sin embargo, en algunas circunstancias el dolor pasa de tener una función benéfica y se convierte en sí mismo en una patología que debe ser suprimida para permitirle al organismo sobrevivir (1, 2).

El dolor es una percepción que deriva de la activación del sistema nociceptivo, que es uno de los responsables de la homeostasis del organismo (3). Ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño” (1, 2). Habitualmente existe un estímulo nocivo que produce daño tisular o eventualmente lo produciría de mantenerse. Por otra parte, muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular o causa fisiopatológica conocida; sin embargo, esta experiencia debe ser aceptada como dolor, puesto que no hay manera de distinguirla de aquella debida a un daño tisular efectivo (1, 2).

Para los odontólogos el dolor es uno de los principales síntomas de patología por lo que un paciente acude al profesional, pudiendo ser de origen odontogénico o no odontogénico, como también secundario al tratamiento odontológico, por ende las principales preocupaciones que tiene el cirujano

dentista es minimizar al máximo este padecimiento, eliminando la patología que lo produce y tratando la sintomatología, con el fin de lograr el bienestar del paciente.

En el manejo del dolor (pre y postoperatorio), disponemos de una amplia gama de medicamentos. Un grupo son los conocidos genéricamente como AINES (anti inflamatorios no estereoidales), y otro, es el grupo de los fármacos analgésicos opioides.

Dentro del primer grupo, destaca el Meloxicam, el cual es un derivado del Ácido Enólico, entre cuyas propiedades destaca una inhibición preferente de la COX-2 por sobre la COX-1, lo que le otorga valiosas características clínicas, como una mejor tolerancia gastrointestinal, menor posibilidad de daño renal, menores dosis en comparación con otros AINEs y además posee una vida media más larga, lo que permite una posología más cómoda para el paciente. Este medicamento tiene actividad analgésica y predominantemente antiinflamatoria (4).

Por otro lado, como odontólogos, podemos disponer de la prescripción de Tramadol, fármaco que pertenece al grupo de los analgésicos opioides, cuyo nombre nos indica que poseen afinidad por los receptores opioides. Como consecuencia, causan potente analgesia, producida a nivel del sistema nervioso central (SNC), actualmente de bajo uso por parte de la profesión (4).

La investigación básica está generando gran cantidad de información en lo que se refiere al conocimiento del sistema nociceptivo. En gran medida, estos avances se producen como consecuencia de la utilización de los modelos animales de dolor. Aunque no se puede conocer las sensaciones de un animal, ya que éste no las puede comunicar, se pueden estudiar las reacciones de éstos ante estímulos nocivos de diversa naturaleza (1).

El objetivo de este trabajo, es, por tanto, evaluar la interacción antinociceptiva de meloxicam y tramadol en dolor orofacial experimental, utilizando el test de la formalina al 2% en ratones.



## II. MARCO TEORICO:

### 1. DOLOR

El dolor ha sido una experiencia compañera a lo largo de toda la historia de la humanidad, la que se ha tratado de erradicar de las más distintas formas. En la actualidad, seguimos combatiendo esta desagradable sensación, que como odontólogos afrontamos diariamente en nuestra práctica profesional.

El término dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese daño” (1). En circunstancias fisiológicas tiene una función protectora, desencadenando reacciones e induciendo comportamientos para evitar posibles daños. Sin embargo, existen patologías en que el dolor deja de ser un signo de alerta y se convierte en el síntoma principal de la enfermedad. La sensación de dolor es considerada una experiencia subjetiva y desagradable, que se complementa con experiencias físicas, psicológicas y sociales del individuo, resultando una percepción individual y subjetiva (2) (3). En esta definición el término *potencial* indica que si el dolor se mantiene por un tiempo prolongado, la permanencia de la noxa provocará un daño tisular efectivo (5).

Actualmente, entendemos el dolor como la integración de tres componentes: *el componente sensitivo*, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor. *El componente cognitivo*, que se relaciona con el aprendizaje cultural, entorno social y experiencias previas respecto al dolor, y con las conductas que se asocian a éste, involucrando conductas de evitación, agresión, etc. *El componente emotivo-afectivo*, que hace referencia a las emociones frente a un impulso doloroso y la manera en que éstas puedan influir en la interpretación del mismo (1).

## 2. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.

Existen varias clasificaciones de dolor, siendo las más usadas en el campo odontológico, según duración o evolución y según discriminación espacial, debido a que tienen implicaciones de tipo diagnóstico y terapéutico. Entre ellas tenemos:

### 2.1 Según duración o evolución:

**Dolor agudo:** es aquel que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen, considerándose como norma un tiempo máximo de 3 meses. El dolor agudo constituye un mecanismo fisiológico útil, necesario y protector, puesto que evita que nos exponamos a estímulos dañinos, mediando reflejos de protección para limitar el daño e iniciando los procesos de reparación.

**Dolor crónico:** es aquel que persiste más allá del tiempo necesario para que los tejidos sanen, incluso posterior a la eliminación de la causa. Este dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero grandes efectos psicológicos y conductuales. En la mayoría de los casos, se le atribuyen causas de tipo neurológica, endocrina e inclusive genéticas. Este tipo de dolor constituye un problema de salud pública, debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral, etcétera (1).

### 2.2 Según características somatosensoriales o discriminación espacial:

**Dolor epicrítico:** es superficial, de localización precisa y delimitada por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante.

**Dolor protopático:** es difuso, mal localizado por el paciente y referido en varios cuadros clínicos. En relación a la etiología del dolor, ésta puede ser traumática, genética, infecciosa, inflamatoria, mecánica o psicógena (1).

### 2.3 Según fisiología:

**a) Dolor fisiológico:** es aquel desencadenado por estímulos específicos de gran intensidad, bien localizados y de tipo transitorio. Su rol fundamental es proveer un sistema protector, advirtiendo sobre estímulos potencialmente dañinos.

**b) Dolor inflamatorio:** es generado por la existencia de una lesión tisular, la cual conduce a un estado inflamatorio, con la consecuente liberación de mediadores químicos y una activación permanente de las vías nociceptivas.

**c) Dolor neuropático:** se produce por anomalías funcionales o estructurales en el sistema nervioso periférico (SNP) o central (SNC), lo que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia y alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no lo produce) (1) (2).

## 3. NEUROFISIOLOGIA DEL DOLOR

El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción que corresponde al proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales nerviosas que se generan en respuesta a un estímulo nocivo y que son enviadas al sistema nervioso central (SNC) (6, 7).

Para entender la fisiología del dolor se deben conocer previamente las estructuras periféricas, centrales y las sustancias moduladoras involucradas.

Para percibir el dolor debe estar presente:

- Una estructura periférica que actué como receptor.
- Una sinapsis en la médula espinal.
- Vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores como bulbo, diencéfalo y corteza.

- Vías descendentes desde los centros superiores: corteza, tálamo y núcleos reticulares a la médula. (1, 6)

La propagación del dolor es iniciada con la activación de receptores de dolor, llamados **nociceptores** los cuales son receptores no encapsulados periféricos de una neurona bipolar cuyo cuerpo neural se encuentra en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal que por medio de neurotransmisores envían mensajes hacia la vía central, distribuidos en distintos tejidos a través de todo el organismo, son considerados de adaptación lenta, es decir, que envían señales eléctricas mientras persiste el estímulo, estos pueden ser de origen mecánico, térmico y químicos. También existen los nociceptores polimodales, que responden a más de un tipo de estímulo (1, 4, 8).

Los nociceptores responden directamente a estímulos lesivos o también de forma indirecta, al responder a sustancias liberadas por el tejido lesionado (histamina, bradiquinina, etc), o alteraciones metabólicas, como baja de pH, y aumento de concentración de ciertos iones, es por esto que los nociceptores pueden ser considerados quimioceptores (2, 4, 6).

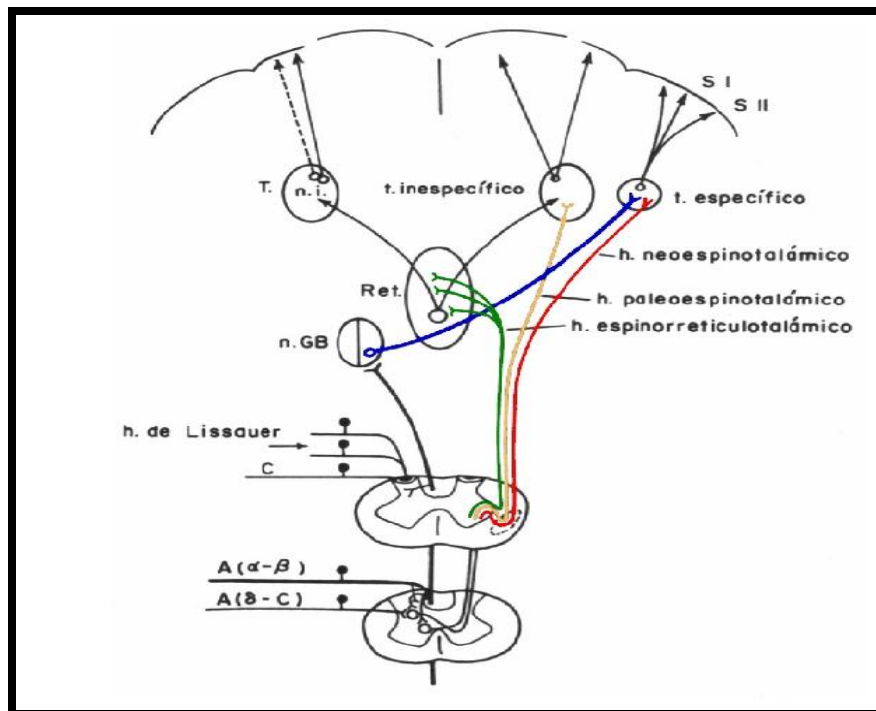
El sistema nociceptivo es dual, y la sensación de dolor que se experimenta llega al SNC por medio de dos tipos de fibras, A $\delta$  y C. Las fibras A $\delta$  son mielinizadas y de conducción rápida responde a estímulos mecánicos y térmicos, lo cual se correlaciona con el dolor agudo, su diámetro es de 1,0 a 5,0 micrones. Las fibras C son amielínicas y de conducción lenta, son polimodal (pueden transmitir además del estímulo nociceptivo, sensaciones térmicas en todo su rango, táctiles o de presión), se correlaciona con el dolor crónico proveniente de estímulos que son fundamentalmente de naturaleza química, su diámetro es de 0,3 a 1,5 micrones. Las fibras A $\delta$  y C terminan en neuronas de segundo orden en el cuerno dorsal de la médula espinal, donde los neurotransmisores secretados por las fibras aferentes primarias, para la sensación dolorosa son la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (9, 10, 11).

La vía general del dolor es la termoalgesia, que es la vía que conduce el dolor y la temperatura. Una vez que las fibras nociceptivas entran en la médula espinal hacen sinapsis en el asta posterior, a través de señales químicas mediadas por aminoácidos y neuropéptidos excitatorios e inhibitorios. Estos son producidos, almacenados y liberados en los terminales de aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y terminales de fibra descendentes del sistema supraespinal, en resumen tras el proceso de activación de los nociceptores periféricos; es en la médula donde se modulan las respuestas nociceptivas a través de las fibras A $\delta$  y C que terminan a nivel superficial del asta dorsal de la médula (9, 12). El asta dorsal de la médula espinal permite el primer nivel de integración en el SNC y su modulación por las interneuronas espinales, dirige la información a través de las vías ascendentes y, finalmente, permite la elaboración de respuestas reflejas, tanto vegetativas como motoras (9).

Desde el punto de vista neurofisiológico, dos grupos de neuronas son activadas en el asta dorsal por las mismas fibras, por tanto, es necesario precisar que la organización espacial de las neuronas es importante en la codificación de los mensajes y depende también de la intensidad del estímulo para la activación: de las neuronas específicas que son activadas por estímulos nociceptivos propiamente tal y las neuronas de rango dinámico o de convergencia que tienen la capacidad de activarse ante estímulos nociceptivos y no nociceptivos (9, 12).

Las vías ascendentes están constituidas por tres haces que llegan al tálamo, desde donde son proyectados a distintas zonas del cerebro. Uno de ellos, el haz **neoespinotalámico**, que hace sinapsis en núcleos específicos del tálamo: ventral-posterior y posterolateral y de allí con la corteza somatosensorial, cuya función es entregar la ubicación topográfica del dolor. Un segundo haz, el **paleoespinotalámico**, el cual se proyecta junto al neoespinotalámico en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo, mediales e intralaminares, luego se proyecta a la corteza frontal donde se conecta con el sistema límbico, hipotálamo, ganglios basales, constituyendo la evaluación cualitativa del dolor (1,13). Finalmente, el haz **espinorreticulotalámico** que corresponde a la

comunicación mas directa entre la médula espinal y la formación reticular. La formación reticular desempeña un papel importante en los mecanismo nociceptivos, siendo sus principales funciones: desencadenar los mecanismo de alerta, contribuir a la actividad neuronal de los aspectos motivacionales y afectivos del dolor y participar en reflejos somáticos y autonómicos motores (1).



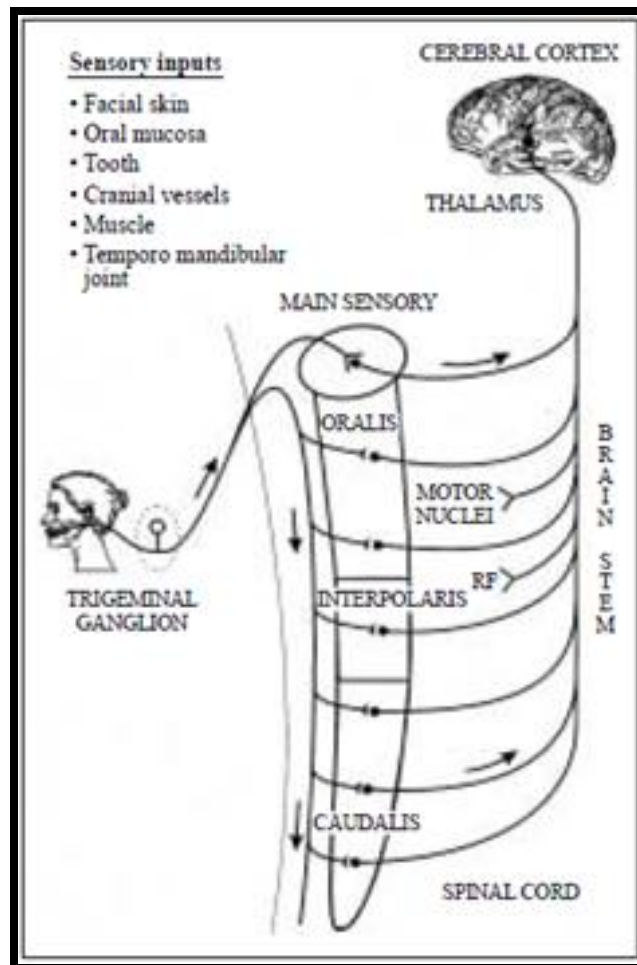
**Figura 1.** Representación esquemática de las vías nociceptivas aferentes (7).

### 3.1 Nocicepción a nivel facial.

Los impulsos nerviosos que codifican el dolor a nivel orofacial, se originan principalmente en la distribución periférica sensorial de cuatro nervios craneales: el nervio trigémino (V par), y en menor medida el nervio facial (VII par), glossofaríngeo (IX par) y vago (X par). Y también en la terminación de los tres nervios cervicales superiores. En toda esta región existen fibras nociceptivas A $\delta$  y C, pero son especialmente abundantes en la pulpa dental. Algunas penetran en los túbulos dentinarios y la caries dental las deja expuestas, junto con otros

nervios de la pulpa, a los estímulos que provocan dolor. Es probable que el dolor sordo producido por la inflamación de la pulpa se deba a la actividad de las fibras tipo C. La hipersensibilidad de los dientes, caracterizada por dolor agudo, corresponde a la activación de las fibras A $\delta$  (14).

El V par, es un nervio mixto, contiene fibras sensitivas (aférentes) y motoras (eferentes). Posee un gran ganglio (trigeminal) que da lugar a tres ramas principales: V1 oftálmica; V2 maxilar y V3 mandibular. Su porción sensorial transmite el tacto, dolor, temperatura, y propiocepción de: la cara, músculos faciales y masticatorios, de la articulación temporomandibular y cavidad bucal (fig. 2).



**Fig. 2** Representación de las vías y núcleos del V par o Nervio Trigémino (15).

El nervio trigémino, posee 3 núcleos sensitivos: *Núcleo Sensitivo Principal*, *Núcleo Mesencefálico*, *Núcleo Espinal*. En este último, se reconoce; una unidad superior, correspondiente al Subnúcleo Oral, que al igual que el núcleo sensitivo principal está encargado de la sensibilidad táctil discriminativa; y otra unidad inferior, correspondiente al Subnúcleo Interpolar y al Subnúcleo Caudal que es el que resume tanto la sensibilidad táctil no discriminativa y de presión, como la sensibilidad térmica y dolorosa del territorio cefálico.

En el ganglio trigeminal se encuentra el soma de la primera neurona de la vía del dolor trigeminal, con una prolongación periférica que es una terminación libre y una prolongación central que se dirige al núcleo espinal trigeminal ipsilateral, llevando la información nociceptiva orofacial hacia los respectivos núcleos sensoriales del encéfalo, a través de las fibras A $\delta$  y C.

Las neuronas de segundo orden del núcleo sensitivo principal (porción dorsomedial/ventrolateral) se encargan de relevar la información del tacto discriminativo de la cabeza hacia el núcleo ventral posteromedial (VPM).

Los axones derivados de su porción ventrolateral llegan al VPM contralateral junto con fibras procedentes del núcleo espinal (caudal) conforman el fascículo trigeminotalámico anterior. Las neuronas de la división dorsomedial del núcleo sensitivo principal inervan el VPM ipsilateral por medio del fascículo trigeminotalámico posterior. El núcleo mesencefálico contiene células de origen que participan en la propiocepción (14).

Las fibras que transmiten el dolor, temperatura y tacto general, descienden formando el fascículo trigéminoespinal. Esta última vía que contiene fibras tanto facilitatorias como inhibitorias junto con su núcleo, se extiende desde la unión de la protuberancia y el bulbo hasta los segmentos más altos (C2 o C3) de la médula espinal. En el tracto espinal del trigémino, se unen las fibras aferentes somáticas del resto de los pares craneales, que aportan información nociceptiva. Las fibras nociceptivas llegan al subnúcleo caudal, que recibe también fibras de los segmentos cervicales superiores. En el núcleo espinal, se produce la sinapsis con la segunda neurona, cuyo axón se cruza y asciende (fascículo trigeminotalámico anterior), enviando colaterales a la formación reticular, para terminar en los



núcleos de tálamo (VPM), posterior e intralaminares. Desde allí, la información va al área sensitiva primaria de la corteza, sector 1, 2, 3 de Brodman y a otras estructuras corticales y subcorticales como la corteza insular, que procesa información del estado interno del organismo, integrando los aspectos cognitivo, sensorial y afectivo, modulando así el umbral doloroso, y la circunvolución cingular, que es parte del sistema límbico, relacionada con el procesamiento efectivo y emocional del dolor (15).

#### **4. TRATAMIENTO DEL DOLOR.**

Dentro de la amplia gama de fármacos terapéuticos, existen agentes capaces de inducir efectos selectivos en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa. Los fármacos más importantes en el tratamiento farmacológico del dolor son:

- **Anestésicos locales.**
- **Analgésicos opioides.**
- **Analgésicos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs).**
- **Co-analgésicos:** en forma sucinta, los co-analgésicos son un grupo de fármacos cuyo propósito original era otro distinto a eliminar el dolor. Así pues, se utilizan la mayoría de las veces, para tratar síntomas que pueden acompañar al proceso doloroso (insomnio, depresión, ansiedad) en cuadros como el “síndrome del miembro fantasma” o en neuralgia post-herpética. Fármacos que pueden entrar en este grupo son: antidepresivos tricíclicos (ej. Amitriptilina), anticonvulsivantes (ej: carbamazepina), los corticoesteroides (ej. prednisona) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (16, 17).

#### 4.1 Analgésicos Opioides

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides: MOR (receptor  $\mu$ ), KOR (receptor  $\kappa$ ), DOR (receptor  $\delta$ ), NOR (receptor de nociceptina). Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC (18).

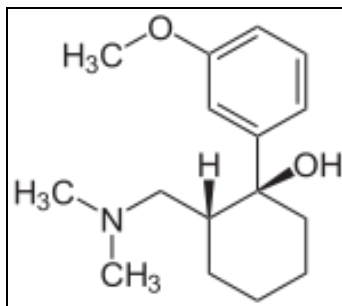
Estos analgésicos se denominaban también analgésicos centrales o narcóticos. Estos fármacos pueden clasificarse según el tipo de actividad que producen sobre el receptor opioide en: - *Agonistas Puros*, tienen acción preponderante sobre el receptor MOR, presentando la máxima actividad intrínseca. Entre estas moléculas tenemos a la morfina, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo, entre otras. - *Agonistas Parciales*, todos ellos presentan una acción sobre el receptor KOR que es marcada y menor acción sobre el receptor MOR, su acción intrínseca es menor (buprenorfina). - *Antagonistas Puros*, son aquellos opioides que tienen afinidad sobre todos los receptores opioides, pero que carecen de actividad intrínseca, entre ellos naloxona, naltrexona, naltrindol, norbinaltorfimina) (19).

Los fármacos opioides cuando activan los receptores de ubicación presináptica, tienen un rol neuromodulador de la liberación de ciertos neurotransmisores como, acetilcolina, noradrenalina, serotonina, GABA y sustancia P. En el mecanismo de antinocicepción, están involucrados varios neurotransmisores, de esta manera los opioides aumentan el umbral del dolor y no deterioran la conducción del impulso nervioso a lo largo del nervio periférico, pero pueden reducir la transmisión de los impulsos de las fibras aferentes primarias cuando entran a la medula espinal, y deprimir la actividad en otras terminaciones sensoriales.

Los fármacos opioides producen sus efectos en el SNC y en el SNP, ellos incluyen: analgesia, somnolencia, modificación en el estado de ánimo, depresión respiratoria, náuseas, vómitos. El efecto analgésico es, sin pérdida de la conciencia y en algunos casos euforia. La depresión respiratoria se debe, en gran parte, a un efecto directo sobre el centro respiratorio del tallo encefálico. Las

náuseas y los vómitos son provocados por efectos secundarios, causados por la estimulación directa de la zona quimiorreceptora gatillo, situada en la zona posterior del bulbo raquídeo. A nivel vascular, producen vasodilatación periférica e inhibición de los reflejos barorreceptores, especialmente si el paciente está en posición supina. Si el paciente levanta la cabeza se produce hipotensión ortostática y desmayo. El desarrollo de tolerancia y dependencia física, debido al uso repetitivo de opioides, es una de las propiedades características de todas estas drogas y la posibilidad de desarrollo de droga dependencia es una de las principales limitaciones de su uso clínico (19).

En 1962 fue sintetizado por primera vez un analgésico de acción principalmente central, relacionado estructuralmente con la codeína y la morfina llamado tramadol (fig. 4)



**Figura 4.** Fórmula estructural de tramadol.

#### 4.1.1. Tramadol

Corresponde a un analgésico central sintético, derivado de trazodona. El tramadol, es metabolito activo de trazodona, antidepresivo de segunda generación. A tramadol se le describe una acción mixta, agonista de afinidad moderada sobre el receptor MOR y en menor grado a los receptores KOR y DOR y también inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. El efecto sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina, contraindica su uso en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de monoaminoxidasa, IMAO (19). Además, en la última década se han realizado notables avances en el

conocimiento de la fisiología de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR [*G-protein coupled receptor*]) y se ha podido establecer que constituyen un sitio de acción adicional de varios agentes anestésicos y analgésicos, entre ellos, el tramadol (19, 20).

Corresponde a un fármaco racémico, cada enantiómero (+ o -) presenta diferente afinidad con los receptores opioides. Tanto sus enantiómeros como sus metabolitos, contribuyen a obtener la analgesia a través de diferentes mecanismos, esto incluye la unión al receptor opioide y la inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina y de la unión a receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos. En efecto, el enantiómero (+) del tramadol tiene una mayor afinidad por los receptores MOR y DOR opioides que el enantiómero (-). Además, el enantiómero (+) inhibe la recaptación de serotonina, en cambio el enantiómero (-) tiene una menor afinidad por los receptores MOR y DOR y es débil en la recaptación de noradrenalina, siendo más potente el enantiómero (-). Su acción analgésica es menor que morfina y semejante a codeína.

Entre las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que interesa destacar tenemos: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática y sedación. La sedación puede sumarse a la de otros fármacos depresores que el paciente este utilizando. A dosis habituales no altera las funciones cardíacas y respiratorias, pero si puede hacerlo cuando se administran dosis elevadas (19).

Tramadol puede ser recomendado como un analgésico base en el tratamiento del dolor agudo, de intensidad moderada a severa. Su uso es habitual posterior a cirugías, por ejemplo, en exodoncias de terceros molares. También puede ser recomendado en el tratamiento del dolor crónico de origen no maligno, como osteoartritis o dolor neuropático. Además es frecuente el administrarlo asociado a AINEs con el fin de disminuir las dosis y en paralelo sus RAM. En la actualidad existen preparados de asociaciones de tramadol con inhibidores de la COX como dipirona, paracetamol y ketorolaco (21, 22).

## 4.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

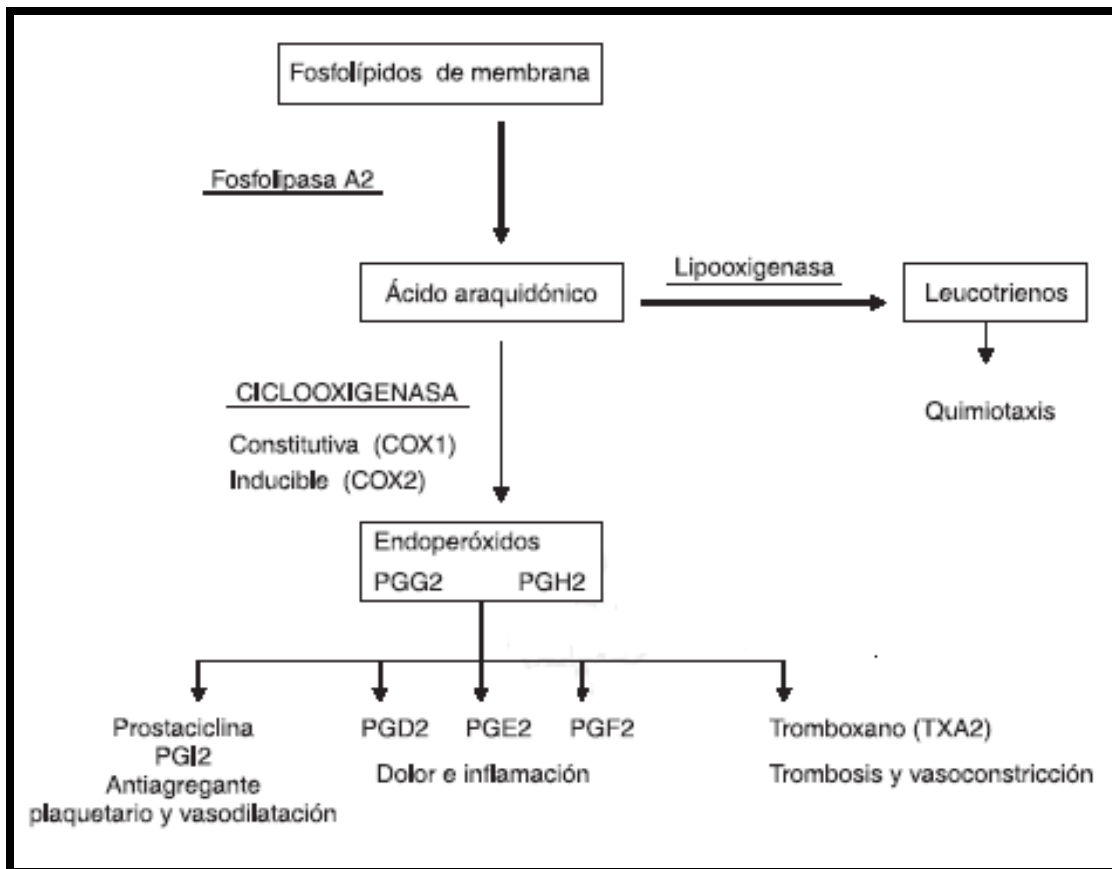
Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) abarcan un amplio grupo de moléculas que pertenecen a diferentes estructuras químicas, pero que tienen la particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común. Sus principales propiedades son: *antiinflamatoria* (por inhibición de distintas fases en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía COX2), *analgésica* (pudiendo incluso superar los efectos de los opioides) y *antipirética* (ya que los AINEs inhiben la síntesis de PGE2 suprimiendo la respuesta que conlleva al aumento de la temperatura corporal).

Actualmente se podría también considerar el efecto de antiagregante plaquetario. Esta acción la cumplen el ácido acetilsalicílico y otros AINEs que inhiben la COX plaquetaria. Las características antes mencionadas han llevado a que estos fármacos sean ampliamente prescritos para tratar la inflamación, los estados de fiebre y los diferentes tipos de dolor (23).

Los AINEs actúan inhibiendo de manera competitiva y reversible a las **ciclooxigenasas (COXs)**, con excepción de la aspirina, estas enzimas son las responsables de la transformación de ácido araquidónico en prostanoideos. Para que ocurra la síntesis de prostaglandinas (PGs) debe existir daño a nivel de la membrana celular, con esto la enzima fosfolipasa A2, es activada por citoquinas inflamatorias produciendo degradación de los fosfolípidos de la membrana, generando ácido araquidónico. Este último al metabolizarse forma por una parte leucotrienos mediante la acción de lipooxigenasa, y por otra prostaglandinas y tromboxano a través de enzimas COXs (24, 25).

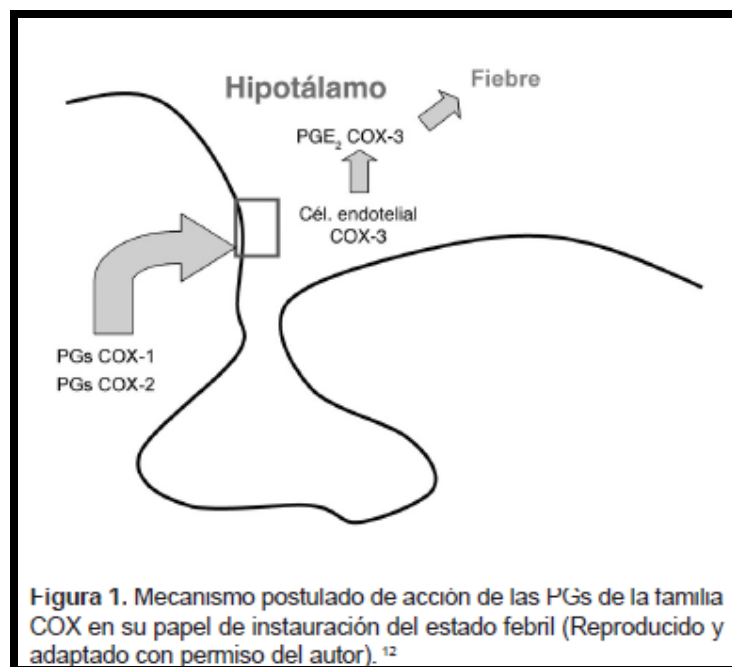
Las COXs convierten mediante oxigenación el ácido araquidónico en prostaglandina G2 (Pg G2) y prostaglandina H2 (P<sub>g</sub>H<sub>2</sub>). Estas prostaglandinas posteriormente son transformadas por enzimas isomerasas, las que convierten P<sub>g</sub>H<sub>2</sub> en diferentes prostaglandinas biológicamente activas: prostaciclina, tromboxano A<sub>2</sub> y prostaglandinas D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>α, llamados genéricamente prostanoideos (25, 26, 27).

Existen tres isoformas de las COXs codificadas por distintos genes, COX-1, COX-2 y COX-3. La **COX-1** es definida como una enzima constitutiva. Está presente en casi todos los tejidos cumpliendo diferentes funciones, como la síntesis de PGs citoprotectoras de la mucosa gástrica, contracción de musculatura lisa, homeostasis vascular y función renal. La **COX-2** es principalmente expresada por células que están comprometidas en el proceso inflamatorio. En los inicios de la individualización de COX-2 se pensó que era una enzima que sólo se inducía durante el proceso inflamatorio, es decir, que su presencia se debía a un determinado estado mórbido y que en condiciones normales, no estaba presente, motivo por el cual se le acuñó el término de COX-2 inducida. No obstante, esta enzima cumple un rol fisiológico importante expresándose en forma constitutiva en el riñón, cerebro, huesos y endotelio vascular, aunque es indudable que en los cuadros inflamatorios hay una mayor producción de COX-2, como también de COX-1. Por lo tanto, usar un inhibidor específico de la COX-2 durante un período prolongado y sin control debido, puede provocar algún tipo de iatrogenia importante (1, 2, 24). La **COX-3** es muy similar a COX-1, pero conserva el intrón 1, siendo de esta manera su secuencia aminoacídica más larga. Su función exacta aún no está totalmente definida, pero se relaciona con el dolor, la fiebre e inflamación. Se encuentra principalmente en pulmón, corazón, sistema nervioso central y en algunos tejidos periféricos (1, 2).



**Figura 4.** Secuencia de la síntesis de eicosanoides. Tomada de Warner y Mitchell (29).

La mayoría de los AINEs inhiben de manera no selectiva, tanto a la isoforma COX-1, como la COX-2. Por lo tanto, la inhibición de la COX-2, es la principal responsable de las reacciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINEs y por la inhibición simultánea de la COX-1, se sumarían las reacciones adversas. Estos potenciales efectos secundarios, llevaron al desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs), pero estudios sobre modelos de dolor agudo demostraron que los inhibidores selectivos de la COX-2 no presentan una mayor eficacia que los no selectivos, además de contribuir a una mayor prevalencia de morbilidad cardiovascular. Esto se da en contraposición con ciertos beneficios tales como la no producción de úlceras gástricas, efectos ligeros sobre agregación plaquetaria y un incremento en la duración de los analgésicos convencionales (fig. 5) (25, 26).



**Fig. 5** Tomada de Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning structure and expression. PNAS 99:13926-31. 2002.

La cinética compartida por los AINEs, incluye la buena absorción vía oral y el alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, característica importante a la hora de prescribir AINEs. Los AINEs son eliminados por inactivación hepática (sistema citocromo P450) y excreción renal (21).

#### 4.2.1 Principales reacciones adversas de los AINEs

Los AINEs tienen una serie de efectos indeseados como consecuencia de acciones farmacodinámicas expresadas por todos aquellos sistemas en los que las prostaglandinas cumplen funciones fisiológicas. La mayoría se presentan en individuos que consumen o han consumido estos fármacos por periodos prolongados de tiempo (consumos crónicos) (26, 28).

El daño al aparato digestivo que generan dichos fármacos puede surgir de dos mecanismos diferentes: uno de ellos, es que la irritación local de las



sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada del ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, y por otro lado, la administración parenteral del fármaco puede ocasionar daño y hemorragia, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas que actúan como citoprotectores de la mucosa estomacal. En general, la toxicidad gastrointestinal se agrupan en: dispepsia, lesiones en mucosa visibles a endoscopia y perforaciones de la mucosa o úlceras sangrantes (30, 31). Otras RAMs de estos fármacos, incluyen perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal. La función plaquetaria se altera porque los AINEs evitan la formación de tromboxano A<sub>2</sub> por parte de las plaquetas, que es un potente agregante, ello explica la tendencia de fármacos de este tipo a prolongar el tiempo de sangría (28, 29, 32).

Otros efectos no deseados, se pueden expresar por signos o síntomas que incluyen desde una rinitis, edema angioneurótico, urticaria generalizada y asma bronquial, hasta edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock.

#### **4.2.2 Meloxicam**

El meloxicam es un fármaco que pertenece al grupo de los ácidos enólicos, es un derivado enolcarboxamídico relacionado con los oxicanos, donde se incluyen el piroxicam y el tenoxicam. Desarrolla una potente actividad inhibitoria selectiva sobre COX-2 en la cascada de las prostaglandinas, por lo cual se le atribuyen efectos analgésicos, anti-inflamatorios y antipiréticos, además de una excelente tolerancia con mínimos efectos gastrolesivos o ulcerogénicos (6, 33, 34, 35).

Desde el punto de vista cinético, el meloxicam se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque casi completa tras su administración oral. Su biodisponibilidad por esta vía es del 89% y alcanza su concentración máxima en sangre a las 5-6 horas. El porcentaje de unión a proteínas citoplasmáticas de este fármaco es mayor a 99.5%. Al igual que otros AINEs, sufre metabolismo oxidativo

hepático (en el citocromo CYP2C9) detectándose cuatro metabolitos, todos inactivos. Su vida media de eliminación es prolongada (20 horas), lo que permite una cómoda posología de 7.5 a 15 mg cada 24 horas. Su eliminación es renal y fecal (30, 31).

El meloxicam está indicado en procesos inflamatorios dolorosos agudos, crónicos y en patologías degenerativas del aparato osteomioarticular, como artritis reumatoidea y osteoartritis donde su eficacia es similar al diclofenaco o piroxicam con un mejor perfil de tolerancia (4, 16, 31).

Su tolerancia es buena en la mayoría de los pacientes, sin embargo, se puede presentar dispepsia, náuseas, vómitos, epigastralgias, constipación, flatulencia y diarrea. A nivel cutáneo puede presentarse prurito, exantema, urticaria y reacciones de hipersensibilidad. También se ha descrito cefalea, taquicardia, edema, vértigo, tinnitus, mareos y somnolencia. En raras ocasiones: anemia, leucopenia, alteración transitoria de enzimas hepáticas y de los parámetros renales; sin embargo, en la mayoría de los casos, estas últimas alteraciones han sido discretas, transitorias y han remitido sin necesidad de interrumpir el tratamiento farmacológico (25, 30, 35).

Entre las precauciones y advertencias de su administración, debe considerarse su uso en sujetos que presenten hipersensibilidad a otros AINEs, ya que puede manifestar hipersensibilidad cruzada, también pacientes que reciban tratamiento con anticoagulantes orales (triclopidina, heparina, trombolíticos) pudiendo aumentar el tiempo de sangrado (22,30, 35, 36). Se ha reportado que, en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis, la dosis diaria no debe superar los 7.5 mg. En pacientes con insuficiencia leve o moderada no es necesario reducir la dosis (30, 35). Es de importancia mencionar que en el embarazo y lactancia no se recomienda su uso, a pesar de que en estudios realizados en animales, no se han detectado efectos teratogénicos (30, 35). Por último, es importante mencionar, que la sobredosificación lleva a una intensificación de los efectos adversos antes mencionados. Hasta ahora, no se han reportado casos. Además no se conoce ningún antídoto específico para ello,

pero se recomienda aplicar medidas sintomáticas generales como el vaciamiento gástrico (29, 30, 35).

## 5. INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

La coadministración de dos fármacos, generalmente con diferente mecanismo de acción, pero con similar efecto, pueden generar las siguientes alternativas de interacción:

- Aditivos: el efecto obtenido corresponde a la simple suma de los efectos que produce cada uno de los fármacos por separado.
- Subaditivo o Antagónico: el efecto que se obtiene corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.
- Supraaditivo o Sinérgico: el efecto obtenido es significativamente mayor que la suma de los efectos de cada fármaco por separado.

La farmacología al realizar combinaciones de preparados, en general, busca interacción de tipo sinérgica, ya que esta asociación permitiría disminuir las dosis de cada fármaco reduciendo así sus RAMs, sin minimizar el efecto deseado (36).

### **III. HIPÓTESIS**

La administración intraperitoneal (i.p.) de meloxicam en combinación con tramadol produce actividad antinociceptiva sinérgica, en el ensayo algesiométrico de la formalina orofacial.

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la actividad antinociceptiva de meloxicam, de tramadol y de su combinación en el ensayo algiesiométrico de la formalina en ratones.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Medir la antinocicepción inducida por la administración de meloxicam en el test de formalina orofacial.
- Estudiar la analgesia producida por la administración de tramadol en el ensayo de formalina orofacial.
- Estudiar el tipo de interacción analgésica que se obtiene al administrar la combinación de tramadol con meloxicam en el test de formalina orofacial.
- Establecer la diferencia en la potencia analgésica producida por la administración de meloxicam y tramadol en el test de formalina orofacial.

## V. MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa CF/1 de 28 a 30 g de peso (fig.6). Los animales fueron aclimatados al ambiente del laboratorio al menos dos horas antes del experimento, de acuerdo al protocolo CBA N° 238 FMUCH (ver anexo) aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina (cada animal recibe solamente una dosis de las drogas, las observaciones fueron efectuadas en forma ciega, en relación a los fármacos, aleatoria y controladas con solución salina). Se deja constancia que, basándose en las normas éticas internacionales que rigen este tipo de experimentación, el número de animales utilizados fue el mínimo estrictamente necesario, para un correcto análisis estadístico. Los animales se sacrificaron después del experimento mediante dislocación cervical, por personal experimentado.

El número total de la muestra fue de 160 ratones, separados en grupos de 8 ratones para cada una de las 4 dosis administrada de meloxicam, tramadol y su combinación. En total para cada fármaco se utilizaron 32 ratones y para la combinación de ellos 64 ratones. La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando el test de la formalina. Las drogas disueltas en solución salina fueron meloxicam (3, 10, 30, 100 mg/Kg), tramadol (1, 3, 10 y 30 mg/Kg) y la combinación de ellos (6.18, 3.3, 1.54, 0.77 mg/kg en fase I); (3.93, 1.96, 0.98, 0.49 mg/kg en fase II), estos se administraron vía intraperitoneal (i.p) (fig. 7), en un volumen constante de 10 ml/kg, 30 minutos antes del ensayo algiesiométrico, ya que existen evidencias previas que demuestran que es el tiempo en que se alcanza el efecto analgésico máximo. Los animales utilizados como grupo control fueron tratados con solución salina al 0.9% i.p, 30 minutos antes del ensayo algiesiométrico. Se incluyeron, 2 ejemplares en cada grupo experimental. Ver tabla 1.

**Tabla 1:** Resumen de concentraciones de fármacos administradas y número total de ratones por grupo utilizados.

<b>FÁRMACO</b>	<b>DOSIS (mg/kg)</b>	<b>Nº RATONES (n)</b>
SALINO (control)	0.9 %	32
MELOXICAM	3, 10, 30, 100	32
TRAMADOL	1,3,10,30	32
MELOXICAM CON	6.18, 3.3, 1.54, 0.77	32
TRAMADOL	(fase I) 3.93, 1.96, 0.98, 0.49 (fase II)	32
<b>TOTAL</b>		<b>160</b>



**Figura 6.** Ratón *Mus musculus* de la cepa CF/1

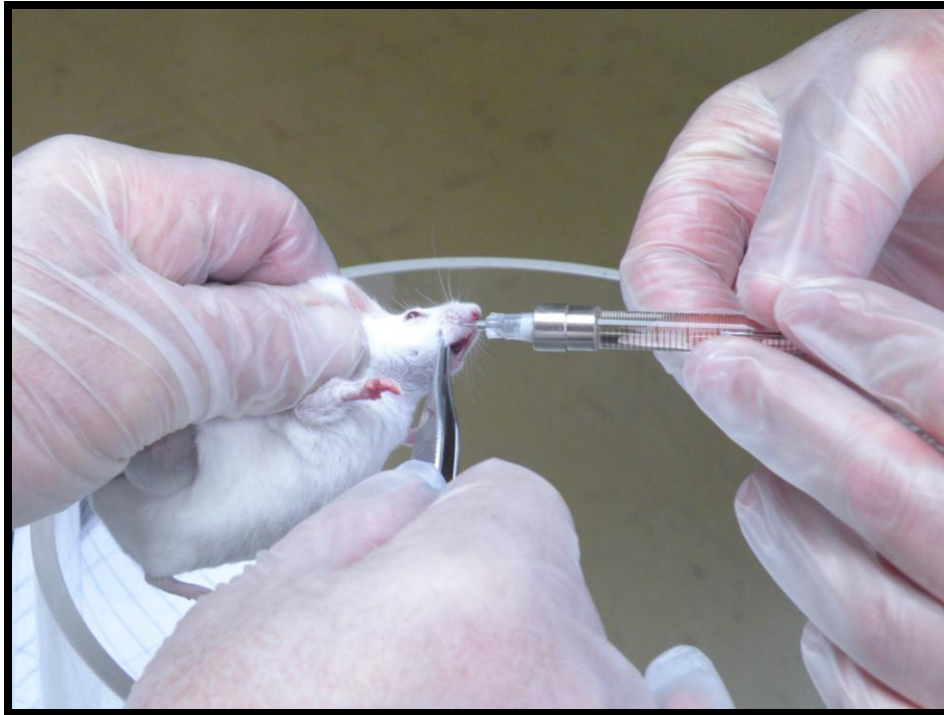


**Figura 7.** Inyección intraperitoneal de fármacos, en ratón *Mus musculus* de la cepa CF/1

## **1. TEST DE LA FORMALINA OROFACIAL**

La evaluación de la actividad antinociceptiva se efectuó utilizando una modificación del test algesiométrico orofacial de la formalina de Luccarini y cols. (37), que mide el dolor originado en la estimulación del nervio trigémino, uno de los nervios de mayor inervación del territorio maxilofacial. Se usó la concentración de formalina al 2 %, debido a que es la concentración que permite una mayor discriminación del efecto analgésico, sin alterar significativamente la actividad motora del animal. Para ello se realizó una inyección subcutánea de 20  $\mu$ L de solución de formalina al 2 %, en el labio superior derecho del animal (fig. 8).





**Figura 8.** Inyección subcutánea de formalina en el labio del ratón

Ello induce un sostenido frotamiento de la zona inyectada y un vigoroso restregamiento de la cara en el área perinasal. Esto da lugar a una respuesta dolorosa que puede ser dividida en 2 fases:

- **Fase I:** fase algésica aguda o temprana, los nociceptores perciben la irritación química provocada por la formalina. Comienza en el minuto 0 (inmediatamente después de realizada la inyección con formalina) y termina al minuto 5 (38).
- **Fase II:** Fase inflamatoria o tardía, debida a la organización de un foco inflamatorio en el sitio de la injuria con la consecuente sensibilización central y periférica. Comienza al minuto 20 de realizada la inyección y termina al minuto 30 de realizada la inyección (38).

Los ratones se colocaron en un cilindro diseñado para la observación (fig. 1 y 9) y se registró por medio de un cronómetro digital el tiempo total que se frotó el área perinasal, durante los 5 minutos inmediatos a la inyección (fase I). Luego, se registró por 10 minutos, a partir de los 20 minutos de la inyección y hasta los 30

minutos, (fase II). Los resultados se expresan en segundos de frotado en cada intervalo de tiempo medido en cada fase. No se contabilizó el tiempo entre la fase I y II, debido a que el ratón se encuentra en un período de quietud (37).



**Figura 9.** Cubículo de observación

## 2. EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA

El tiempo total de frotamiento (grooming) en cada período (en segundos), se convirtió a % del máximo tiempo posible de analgesia (MPE). El valor del MPE se obtuvo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\%MEP = 100 - \left[ \left( \frac{\text{tiempo de rascado experimental}}{\text{tiempo de rascado control}} \right) \times 100 \right]$$

Para la evaluación de la actividad antinociceptiva, se construyeron curvas dosis-respuesta de meloxicam y tramadol administrado por vía i.p. de 8 animales para cada concentración de fármaco: 3,10,30,100; 1,3,10,30 mg/ kg respectivamente (4 dosis logarítmicas crecientes de cada uno). Los animales controles fueron inyectados con solución salina al 0.9 %. Los fármacos se administraron i.p. en un volumen constante, de 10 mL/kg y el ensayo de la

formalina se realizó al momento de obtener el efecto máximo de cada droga, el cual fue determinado previamente. Luego, se determinó la dosis efectiva 50 (DE50) de meloxicam y tramadol, que es la dosis que produce el 50% del efecto máximo posible. La DE50 de cada fármaco, tanto para fase I como fase II, se calculó mediante el análisis de regresión lineal de las curvas dosis-respuesta, que fueron construidas utilizando el logaritmo de las dosis en la abscisa versus el máximo efecto posible (% MEP) en la ordenada.

### 3. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ANTINOCEPTIVA

Para la evaluación de la interacción antinociceptiva de meloxicam y tramadol, se construyeron curvas dosis-respuesta de la coadministración de meloxicam con tramadol, en dosis combinadas de: 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 de sus correspondientes valores de DE50, obtenidos en la fase I como en la fase II de cada fármaco, en proporción fija 1:1. Las dosis combinadas corresponderán a A, B, C y D respectivamente. Luego se calcula la DE50 experimental de meloxicam más tramadol, por análisis de regresión lineal de la curva obtenida por el trazado del logaritmo de la dosis versus %MPE.

En la evaluación de las interacciones se utilizó el método isobolográfico de Tallarida (36), que corresponde a representaciones gráficas de las curvas isoefectivas para un efecto determinado de cada uno de los fármacos utilizados individualmente y combinados. Este tipo de análisis permite conocer si existe interacción, de qué tipo y cuál es su magnitud.

La DE50 (experimental) de la mezcla se compara estadísticamente con la DE50 (teórica) que representa teóricamente la adición simple de efectos, mediante un programa computacional elaborado en el laboratorio de dolor de farmacología.

La DE50 teórica se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE_{50} \text{ aditividad teórica} = \frac{DE_{50} \text{ droga 1}}{P1 + R \times P2}$$

Dónde:

- R: relación de potencia entre meloxicam y tramadol administradas aisladamente.
- P1: proporción de tramadol en la mezcla
- P2: proporción de meloxicam en la mezcla.

El punto experimental resultante se graficó en un sistema de coordenadas cartesianas, que contiene una línea que conecta la DE50 de tramadol en la abscisa con la DE50 de meloxicam en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. En el caso de que la interacción sea sinérgica (supraaditiva), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso contrario, si resultase una interacción antagónica, el punto se ubicará sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad.

Al mismo tiempo, el programa calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de interacción} = \frac{DE50 \text{ experimental}}{DE50 \text{ teórica}}$$

Si el valor resultante es menor que 1 corresponde a una interacción sinérgica; al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica (36, 39).

#### 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como valores promedio  $\pm$  error estándar del promedio (EEM), o bien con sus correspondientes límites de confianza al 95 % (95 % LC). El análisis estadístico de los datos obtenidos de las curvas logarítmicas dosis – respuestas, se analizaron mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para determinar las DE50, ya sea, de los fármacos administrados en

forma aislada como de sus combinaciones. Todos los parámetros estadísticos, se calcularon con el programa computacional del laboratorio (Pham Tools pro. Version 1.2 Mc Cary Group, PA, U.S.A). Para comparar los puntos experimental y teórico en los isobogramas, y la significancia estadística se realizó análisis de varianza (ANOVA) y pruebas t de Student, considerando la significación a un nivel del 5% ( $p < 0,05$ ).

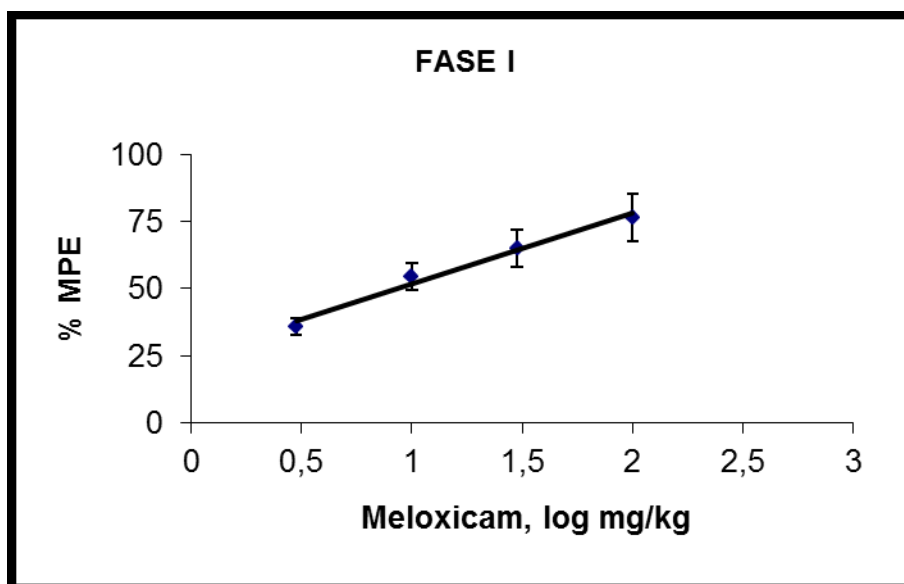
## VI. RESULTADOS

### 1. GRUPO CONTROL

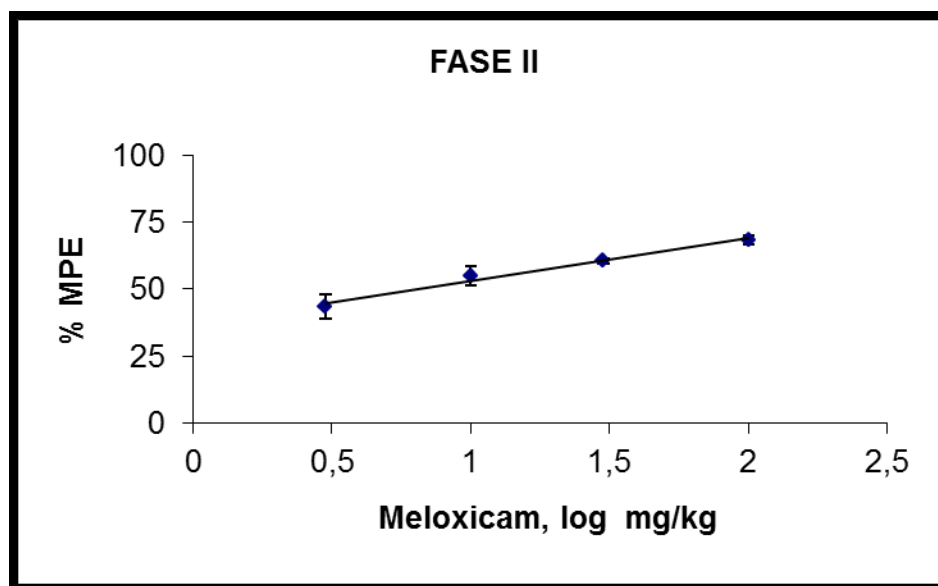
Los ratones pertenecientes al grupo control, dieron como resultado un tiempo de frotamiento de la zona labial y perinasal derecha de  $89,63 \pm 4,97$ , para la fase I (n=16) y de  $91,5 \pm 6,26$  para la fase II, (n=16).

### 2. GRUPO TRATADO CON MELOXICAM

La administración de meloxicam, resultó en una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, del ensayo algesiométrico orofacial, lo que se observa en las figuras 10 y 11 respectivamente. La DE50 en fase I resultó ser de  $8,607 \pm 1,161$  mg/kg (n=32), mientras que en la fase II resultó ser de  $6,403 \pm 0,924$  mg/kg. (n=32).



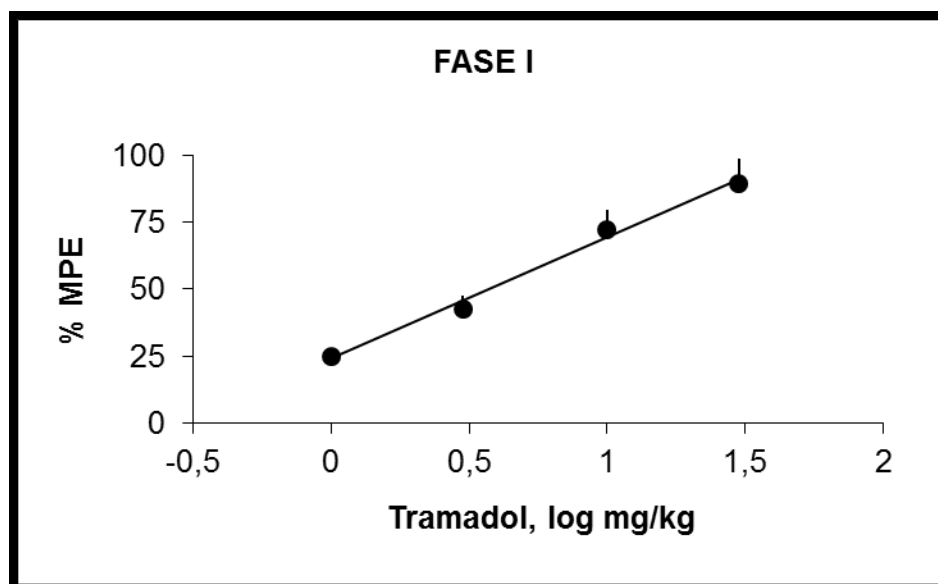
**Figura 10.** Curva dosis respuesta para la administración de meloxicam en la fase I del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 8 animales.



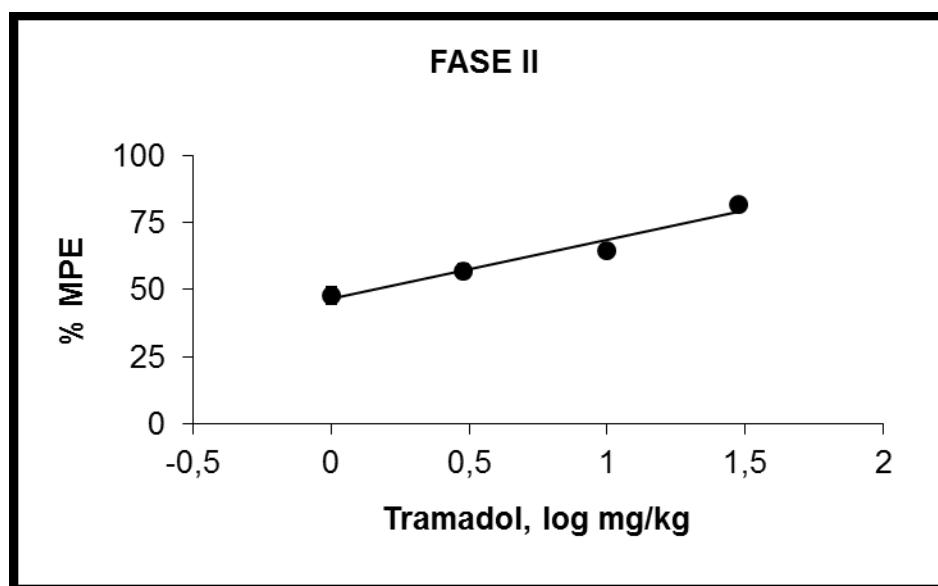
**Figura 11.** Curva dosis respuesta para la administración, de meloxicam en la fase II del test de la formalina orofacial. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 8 animales.

### 3. GRUPO TRATADO CON TRAMADOL

La administración de tramadol, provocó una actividad antinociceptiva dosis-dependiente, tanto en la fase I como en la fase II, del ensayo algesiométrico orofacial, lo que se observa en las figuras 12 y 13 respectivamente. La DE50 resultó ser en fase I de  $3.76 \pm 0,31$  mg/kg (n=32), mientras que en la fase II fue de  $1.45 \pm 0,38$  mg/kg. (n=32).



**Figura 12.** Curva dosis respuesta para la administración, de tramadol en la fase I del test de la formalina orofacial 2%. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 8 animales.



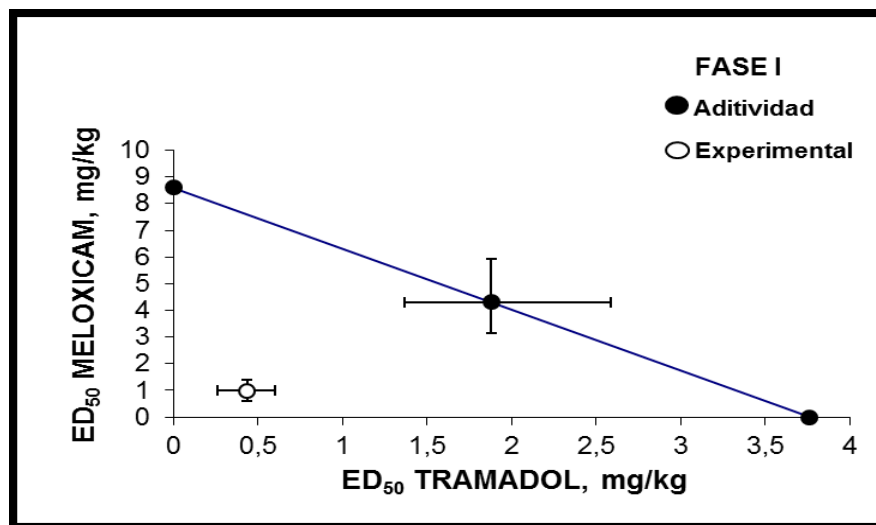
**Figura 13.** Curva dosis respuesta para la administración, de tramadol en la fase II del test de la formalina orofacial 2%. Cada punto representa el promedio  $\pm$  EEM de 8 animales.



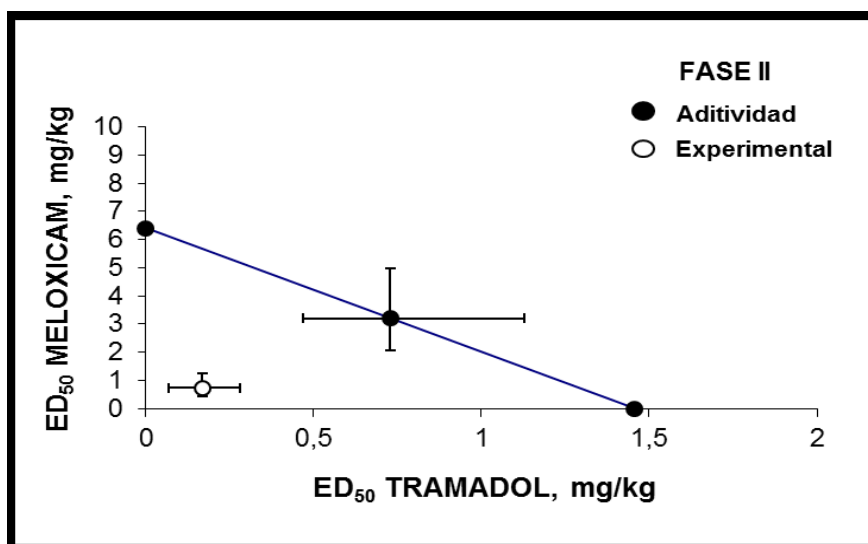
#### 4. ANÁLISIS ISOBOLOGRÁFICO DE LA INTERACCIÓN ENTRE MELOXICAM / TRAMADOL

La coadministración de la mezcla meloxicam/tramadol en proporción 1:1 de cada una de sus correspondientes DE50, resultó en una actividad antinociceptiva dosis dependiente tanto en la fase I como en la fase II, lo que se muestra en las figuras 14 y 15 respectivamente. La DE50 en la fase I fue de  $1.42 \pm 0,12$  mg/kg (n=32) y para la fase II de  $0.9 \pm 0.12$  mg/kg. (n=32).

Del análisis isobolográfico de la combinación de meloxicam con tramadol, se obtuvo como resultado una interacción antinociceptiva de tipo supraaditiva o sinérgica, tanto para la fase I como para la fase II, esto se concluye a partir de la ubicación del punto experimental, bajo la línea de aditividad, y con índices de interacción estadísticamente menores a 1 en ambas fases: Fase I, I.I.= 0,23 y fase II, I.I.: = 0,23.



**Figura 14.** Isoblograma de interacción entre meloxicam y tramadol, en el test de la formalina orofacial 2%, en la fase I. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95%.



**Figura 15.** Isobolograma de interacción entre meloxicam y tramadol, en el test de la formalina orofacial 2%, en la fase II. El (●) en la línea de aditividad representa el punto de aditividad teórica de la mezcla, y el (○) el de aditividad experimental, cada uno con sus correspondientes LC al 95%.

**Tabla 2.**

Valores de las DE50 de los fármacos usados en dolor orofacial.

Fármacos	DE <sub>50</sub> ± EEM (mg/kg i.p.)	
	Fase I	Fase II
Meloxicam	8.6±1.16	6.4 ± 0.92
Tramadol	3.76 ± 0.31 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.38 <sup>a</sup>
Meloxicam/Tramadol (teórico)	6.18 ± 0.6	3.92 ± 0.5
Meloxicam/Tramadol (experimental)	1.42 ± 0.12*	0.9 ± 0.12*

Valores dosis efectiva 50 (DE50) con sus respectivos errores estandar promedio (EEM), para el efecto nociceptivo de la administración intraperitoneal (i.p.) de: meloxicam, tramadol, y de la mezcla meloxicam/tramadol; en la fase I y II del test de la formalina orofacia 2%. **a** : comparado con meloxicam , **\*** : comparado con el valor teórico.

**Tabla 3.**

Comparación de la potencia relativa de tramadol con meloxicam.

<b>Droga</b>	<b>Fase I</b>	<b>Fase II</b>	<b>Razón I/II</b>
<b>Meloxicam</b>	8.6	6.4	1.3
<b>Tramadol</b>	3.76	1.45	2.6
<b>Mezcla</b>	1.42	0.9	

## VII. DISCUSIÓN

En nuestra labor diaria como profesionales de la salud, el dolor es un síntoma que indagamos en forma muy frecuente, el cual debemos también entender en sus distintas dimensiones emocionales y fisiológicas. Esta alta complejidad que involucra un cuadro es lo que debemos saber enfrentar de la mejor manera. Debido a la gran cantidad de nuestros tratamientos, para eliminar el dolor, como objetivo final, ya sea por acciones clínicas directas en el territorio maxilofacial, o por la administración de fármacos analgésicos. De esta forma, conocer las dosis más eficaces es la base para lograr nuestro propósito, y dentro de esto, conocer los fármacos analgésicos que pudieren desarrollar acciones sinérgicas nos proporcionará un abanico aún más amplio de opciones.

En esta tesis, al tener tramadol, un fármaco opioide de elevada potencia analgésica, más meloxicam, un AINE con acción analgésica y de predominancia antiinflamatoria, podríamos obtener una mezcla con una indicación, tanto para procesos dolorosos agudos, como también crónicos, en la cual gracias a la inhibición preferente de la COX-2, por efecto de meloxicam, se minimizan efectos no deseados.

El test algesiométrico de la formalina orofacial, permite cuantificar el efecto antinociceptivo de fármacos en modelos animales experimentales y es uno de los métodos más adecuados para estudiar el dolor en este territorio, debido a que se considera similar a la respuesta dolorosa en humanos. En este trabajo la administración de meloxicam, tramadol y su combinación produjo actividad antinociceptiva dosis dependiente en ambas fases del test aplicado a ratones.

La actividad antinociceptiva, de tramadol resultó ser 2.6 veces mayor en la fase II que en la fase I; en cambio meloxicam presentan similar potencia analgésica en ambas fases. Al comparar la actividad de ambas drogas tanto en la fase I como en la fase II, tramadol fue 2.28 veces y 4.41 veces mas potente en la fase I y en la fase II, respectivamente. Estos resultados se explicarían por la diferencia de mecanismos de acción, ya que meloxicam solo es inhibidor de COX-2 (29) en

cambio tramadol tiene varias efectos: afinidad por receptor MOR, inhibición de monoaminas serotoninérgicas y adrenérgicas (22).

Basados en los principios generales de la farmacodinamia, en especial lo relacionado con la asociación de fármacos (37) la mezcla de tramadol con meloxicam resultó ser sinérgica, tanto en la fase I como en la fase II. Es de notar que la coadministración de los fármacos produjo un efecto analgésico 1.5 veces mayor en la fase de dolor con inflamación que en la fase de dolor aguda. Estos resultados concuerdan con los mecanismos de acción propios de cada fármaco, ya descritos (40).

Aunque los mecanismos definitivos de la interacción sinérgica no están claramente definidos, podríamos justificar los resultados obtenidos por el perfil farmacológico de cada uno de los fármacos utilizados. En conclusión, este trabajo demuestra la sinergia entre un fármaco opioide y un AINE, lo que podría ser proyectado para la utilización del tratamiento farmacológico del dolor.

## VIII. CONCLUSIONES

- La administración de meloxicam o tramadol y de la combinación de ellos, produce efecto antinociceptivo dosis dependiente, en el test algésimétrico de la formalina orofacial, tanto en la fase algésica (fase I) como en la fase algésica-inflamatoria (fase II).
- Ambos fármacos presentan mayor potencia analgésica en la fase algésica aguda (fase II).
- Tramadol posee mayor potencia analgésica que meloxicam, tanto en la fase algésica como en la fase algésica-inflamatoria.
- La interacción de ambos fármacos es de tipo sinérgica en el test de formalina orofacial.
- La sinergia obtenida, se explica por ser fármacos de diferentes mecanismos de acción, además, de la diferencia que existe en la ubicación y tipo de receptores específicos de cada uno de ellos.
- La interacción sinérgica de fármacos es beneficiosa en la práctica clínica, ya que posibilita disminuir significativamente las dosis a emplear, con la consiguiente reducción de RAMs.

## IX. SUGERENCIAS

- Se sugiere evaluar, en estudios posteriores, la capacidad antinociceptiva e interacción entre meloxicam y tramadol mediante otras vías de administración.
- Estudiar el compromiso en la interacción tramadol con otros AINEs (selectivos para COX-2), que presenten mayor efecto antiinflamatorio.
- Evaluar la antinocicepción de meloxicam y tramadol, y la naturaleza de su interacción al ser coadministrado, utilizando otro tipo de ensayos algesiométricos.
- Evaluar antinocicepción de la combinación de meloxicam y tramadol versus otras interacciones, usadas permanentemente en odontología, como por ejemplo, paracetamol e ibuprofeno.

## X. REFERENCIAS

1. Bonica, J.J. (1990), "Anatomic and physiology basics of nociception and pain". The management of pain. 2ª ed.; Pennsylvania, Lea & Febiger 28-94.
2. Bonica, J.J. (1977), "Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain". Arch. Surg; 112:750-61.
3. Ortega A., Roca A., Mico J.A (2002), "Modelos animales de dolor. Una visión crítica", Rev Soc Esp Dolor; 9: 447-453.
4. Florez J., Armijo J.A., Mediavilla A., Farmacología Humana. 4ª Edicion, Barcelona, España (2003); cap. 20, Mediadores celulares II. Eicosanoides, oxido nítrico y factor activador de las plaquetas. Espluges, JV Lopez-Jaramillo P. pág. 327-342; cap. 22, Fármacos Analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. Feria M. pág. 355-388.
5. Schwartz S.I., Principios de Cirugía, Vol II, Mc Graw Hill Interamericana, Séptima Edición, Mexico, pág. 2032-2033, 1999.
6. Almeida T.F., Roizenblatt S. (2004), Tufik S., Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. Brain Research, 1000:40-56.
7. Carrillo JM, Hernández V, Collado S. (2002), Dolor y personalidad (I): Epidemiología y perspectiva biomédica. Jano; LXII (1431).
8. Romera E, Perena MJ, Perena MF and Rodrigo MD (2000), Neurophysiology of pain. Rev Soc Esp Dolor;7: Supl. II, 11-17.
9. Lamont L, Tranquilli W, Grimm K, (2000), Physiology of Pain. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 30: 703-723.
10. Paeile, C., Saavedra H. (1990), "El dolor, aspecto básicos y clínicos". Páginas 23-27.
11. Besson, J.M., Chaouch, A. (1987) "Peripheral and spinal mechanisms of nociception". Physiol Rev 67: 67-186.
12. Ganong WF, Fisiología médica (1998), 16ª edición, Manual moderno, páginas 155-162.
13. Dagnino J (1994). Definiciones y clasificación del dolor. Boletín Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile. 23:148-151.



14. Duane E. Haines. Principios de Neurociencia. 2a edición (2003). Pág. 264-292.
15. Sessle, B.J. (2006) "Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates". J. Oral Rehabil 33(4): 243–261.
16. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM (2003), Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology. Apr 22; 60(8):1274-83.
17. Luis Martorell Calatayud, Berta García Mira, Miguel Peñarrocha Diago (2004). Actualización en el tratamiento del dolor orofacial. Med Oral; 9:293-9.
18. Goodman y Gilman (2007). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª Edición, Cap.13, 341-343; Cap.14, 369-379.
19. C. Paeile J, N. Bilbeny L . El dolor: De lo molecular a lo clínico. (2005). 3a edición, Cap 3, 53-69; Cap 11, páginas 167-183.
20. K. Minami, Y. Uezono, and Y. Ueta (2007), Pharmacological Aspects of the Effects of Tramadol on G-Protein Coupled Receptors. Journal of Pharmacology 103, 253 – 260.
21. Grond S, Sablotzki A. (2004), Clinical pharmacology of tramadol. ClinPharmacokinet; 43(13): 879-923. 2004.
22. López-Muñoz FJ, DiazReval M, Terrón JA, Déciga M. (2004), Analysis of the analgesic interactions between ketorolac (NSAID) and tramadol (atypical opioid drug) durin arthritic nociception in rat. Eur J Pharmacol 484: 157-165.
23. Ulrich, H.Z. (2007), "Prostanoids in nociception and pain". Biochemical Pharm 73: 165-174.
24. Poveda-Roda R., Bagan J.V., Jiménez-Soriano Y., Gallud-Romero L. (2007), "Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review". Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 12: 10-18.
25. Simmons D.L., Botting R.M., Hla T. (2004), "Ciclooxigenase isoenzymes:the biology of prostaglandin synthesis and inhibition".Pharmacol. Rev . 56:387-437.

26. Vane J. (2003) The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl.* Apr;(135):2.
27. Klasser G.D., Epstein J. (2005), "Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications" *J. Can Dent Assoc* 71:575-580.
28. Huber, M.A., Terezhalmay, G.T. (2006) "The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain". *J. Am Dent Assoc.*137: 480-7.
29. Warner T., Mitchell j.(2004), "Ciclooxigenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic". *The FASEB journal.* 18:790-804.
30. Smecuol E, Bai J C, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Mauriño E, Meddings J (2001), Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*; 49:650–655.
31. Micklewright R., Lane S., Linley W., McQuade C., F. Thompsom & N. Maskrey (2003). Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclooxygenase-II-selective inhibitors\*, *Aliment Pharmacol Ther*; 17: 321–332.
32. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos L.T., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. (2002) "COX-3, a cyclooxygenase -1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression" *Proc Natl Acda Sci, USA* 99:13926-13931.
33. Turk D., Roth W., Busch U. (1996), A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British J. reumathol.* 35 supp 1:13-16.
34. Hawkey C., kahan A., Steinbrock K., et al. (1998), Gastrointestinal tolerability of meloxicam comared with diclifenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large-scale international study safety assessment. *Br. J. Rheumatol*, 37:937-945.
35. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., et al. (1998), Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *BR. J. Rheumatol.* 37:946-951.
36. Tallarida RJ. (2001) Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol ExpTher.* 298(3): 865-872.

37. Luccarini P, Childeric A, Gaydier A-M, Voisin D, Dallel R. (2006), The orofacial formalin test in the mouse: A behavioural model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J Pain*; 12: 908-914.
38. Raboisson P, Dallel R (2004). The orofacial formalin test. *NeurosciBiobehav Rev*; 28:219-226.
39. Chou TC. (2006), Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacol Rev*; 58:621-81.
40. MacDonald J C., Connor M., Vaughan C., Ingram S., Bagley E., Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2000) 27, 520–523.

## **XI. ANEXO**

Certificado de Comité ético