

Efecto antihiperalgésico de una combinación de morfina y gabapentina en dolor neuropático inducido por constricción crónica en rata

Minarda De la O-Arciniega,*** Beatriz Godínez-Chaparro,** Uriah Guevara-López,***
Alma Rosa Cortés-Arroyo,§ Francisco Javier López-Muñoz**§

Resumen

El dolor neuropático está asociado con una enfermedad o lesión en el sistema nervioso central o periférico; es considerado particularmente difícil de tratar debido a su etiología tan diversa y al mecanismo fisiopatológico subyacente. Datos clínicos y experimentales recientes soportan el potencial de la farmacoterapia combinada en este tipo de dolor. Con la finalidad de determinar la interacción sinérgica antihiperalgésica de la administración aguda individual y combinada de una dosis de morfina y gabapentina, fue evaluado el efecto antihiperalgésico de estos fármacos mediante la prueba de von Frey en un modelo de dolor neuropático en ratas (modelo de Bennett). El análisis de los cursos temporales mostró que la administración subcutánea individual de 3.2 mg/kg de morfina y de 17.8 mg/kg de gabapentina alcanzaron su máximo efecto a los 60 minutos postratamiento, produciendo un efecto antihiperalgésico de $51.7 \pm 10.5\%$ y $55 \pm 11.7\%$, respectivamente. En tanto, la administración subcutánea de la combinación morfina + gabapentina ($3.2 + 17.8$ mg/kg) produjo un efecto antihiperalgésico casi total a los 30 minutos ($96.7 \pm 2.1\%$) y a los 60 minutos registró 100% , conservándose este efecto durante 180 minutos de observación. El análisis de los efectos globales como área bajo la curva de los cursos temporales, mostró que la interacción generada fue de suma para las dosis analizadas; la suma teórica de los efectos antihiperalgésicos de los fármacos individuales (225.4 ± 29.1 unidades de área) no mostró diferencias significativas con el efecto producido por la combinación (263.33 ± 3.3 unidades de área). Estos resultados son de utilidad en el conocimiento de la interacción que genera la combinación de estos fármacos a las dosis estudiadas en dolor neuropático.

Palabras clave: Dolor neuropático, hiperalgesia, morfina, gabapentina, sinergismo.

Summary

Background: Neuropathic pain is associated with disease or injury to the peripheral or central nervous system, which is considered particularly difficult to treat due to its diverse etiology and underlying physiopathological mechanisms. Recent experimental and clinical data support the potential of pharmacotherapy using a combination of drugs for neuropathic pain.

Methods: In order to assess a possible synergistic anti-hyperalgesic interaction, the anti-hyperalgesic effects of morphine and gabapentin, single-dose administered either separately or in combination, were determined using the von Frey test in a rat model of neuropathic pain (Bennett model).

Results: Time course analysis showed that morphine (3.2 mg/kg SC) and gabapentin (17.8 mg/kg SC) individually reached their maximum effect at 60 min after treatment, producing an anti-hyperalgesic effect of $51.7 \pm 10.5\%$ and $55.0 \pm 11.7\%$, respectively, whereas the combination morphine + gabapentin ($3.2 + 17.8$ mg/kg SC) produced an almost total anti-hyperalgesic effect at 30 min ($96.7 \pm 2.1\%$) and at 60 min showed 100% anti-hyperalgesia. This anti-hyperalgesic effect remained during 180 min of observation. Analysis of global effects as area under the curve of time course showed that the nature of the anti-hyperalgesic interaction of the analyzed dose had an additive effect. There was no significant difference observed in the theoretical sum of anti-hyperalgesic effect produced by each drug alone (225.4 ± 29.1 area units, au) compared with the corresponding effects produced by the combination of drugs (263.33 ± 3.3 au).

Conclusions: These findings are useful in determining the type of interaction that these drugs produce using this combination ratio in neuropathic pain.

Key words: Neuropathic pain, hyperalgesia, morphine, gabapentin, synergism.

* Área Académica de Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

** Departamento de Farmacobiología, Cinvestav-Sede Sur, México, D. F.

*** Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Investigador de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Magdalena de las Salinas", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

§ Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Francisco Javier López-Muñoz, Laboratorio 7 "Dolor y Analgesia", Departamento de Farmacobiología, Cinvestav-Sede Sur, Calz. de los Tenorios 235, Col. Granjas Coapa, Deleg. Tlalpan, 14330 México, D. F.

Tel.: (55) 5061 2851. Fax: (55) 5061 2863. E-mail: flopez@cinvestav.mx; flopezm@prodigy.net.mx.

Recibido para publicación: 09-03-2007

Aceptado para publicación: 23-04-2007

Introducción

De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, el dolor neuropático es definido como el “causado por una lesión o disfunción en el sistema nervioso central o periférico”.¹ Sin embargo, en la práctica es una entidad difícil de definir. Se presenta en diversos trastornos del sistema nervioso, con signos y síntomas que pueden o no guardar relación con el sitio lesionado, lo cual hace difícil su diagnóstico y tratamiento.^{2,3} Puede ocurrir en diversas enfermedades traumáticas, como daño en la médula espinal, compresión de nervios y dolor del miembro fantasma;⁴ también en enfermedades como diabetes,⁵ cáncer,⁶ infección por herpes zoster⁷ e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/sida),⁸ entre otras.¹ Dependiendo del origen, clínicamente está caracterizado por dolor continuo o paroxístico, punzante, lancinante o quemante, independiente de un estímulo, con sensaciones anormales de percepción del dolor referidas como alodinia e hiperalgesia.^{2,9,10} Se han propuesto varios mecanismos periféricos y centrales que participan en el inicio, desarrollo y permanencia del dolor neuropático.¹¹⁻¹⁴

El tratamiento del dolor neuropático constituye un reto para los clínicos. Debido a su etiología tan diversa y al mecanismo fisiopatológico subyacente, la mayoría de los analgésicos comunes no provoca respuesta eficaz.¹⁴⁻¹⁶ La farmacoterapia actual del dolor neuropático incluye el uso de antidepresivos tricíclicos,¹⁷ antiepilépticos o anticonvulsivantes¹⁸ y algunos opioides,^{19,20} entre otros.^{16,21} Sin embargo, la utilidad de estos fármacos puede ser limitada por una eficacia incompleta y los efectos adversos que producen.^{20,22} Consecuentemente, todavía existe la necesidad de explorar modalidades terapéuticas con fármacos eficaces y seguros (con mínimos efectos adversos). Por esta razón, en un intento por producir el máximo efecto analgésico o disminuir los efectos indeseados se han intentado asociaciones de dos diferentes analgésicos o un analgésico con otras clases de fármacos adyuvantes.^{22,23} La evaluación del dolor neuropático en humanos es compleja porque solamente pueden ser usados estímulos que no produzcan daño irreversible, además, es difícil reunir un número significativo de pacientes para realizar un estudio clínico. Por tal motivo, han sido desarrollados modelos animales con el propósito fundamental de entender la fisiopatología del dolor y evaluar tratamientos potenciales.²⁴

Una vez que el dolor neuropático ha sido establecido en los animales, son evaluados algunos parámetros para asegurar el grado de nocicepción producido, tales como alodinia (percepción de dolor con estímulos inocuos) e hiperalgesia (percepción de mayor intensidad de dolor ante estímulos que antes producían menos dolor), parámetros ampliamente utilizados en la farmacología del dolor neuropático.²⁵

Estudios preclínicos han demostrado la eficacia antinociceptiva de la morfina y la gabapentina administradas en forma individual en el tratamiento del dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en rata,^{26,27} pero no se ha de-

terminado el efecto de su combinación. Así mismo, estudios clínicos han evidenciado el efecto analgésico de la administración individual y de la combinación de morfina y gabapentina en dolor neuropático.^{16,28,29} Sin embargo, a nivel preclínico no se ha determinado el tipo de interacción farmacológica que se produce al combinar estos fármacos en este tipo de dolor. Por lo cual, en el presente trabajo se llevó a cabo la evaluación del efecto antihiperalgésico de la administración individual y combinada de una dosis de morfina y gabapentina, para determinar el tipo de interacción sinérgica que presentan estos fármacos en un modelo de dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en ratas.

Material y métodos

Animales

Se utilizaron ratas macho Wistar con un peso corporal de 110 a 130 g, proporcionadas por el bioterio del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav-Sede Sur). Los animales permanecieron en cajas de policarbonato bajo condiciones controladas de temperatura y luz, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas e ingesta de agua y alimento *ad libitum*. Todos los experimentos fueron realizados durante la fase de luz. El empleo y manejo de animales se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos en las Guías Éticas para la Investigación del Dolor Experimental de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor³⁰ y de la NOM-062-ZOO-1999, y siguiendo un protocolo aprobado por el Comité Local de Ética para Manejo de Animales de Laboratorio del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav-Sede Sur. El número de animales de experimentación fue el mínimo, y al final de las determinaciones experimentales los animales fueron sacrificados usando dióxido de carbono con la finalidad de evitarles sufrimientos innecesarios.

Fármacos

Se utilizó gabapentina (Sigma) y sulfato de morfina (Secretaría de Salud), disueltos en solución salina a 0.9 % (Abbott) como vehículo; como anestésicos fueron empleados ketamina (Probiomed) y xilazina (PiSA).

Técnica quirúrgica

Se utilizó el modelo de Bennett de dolor neuropático por constricción crónica del nervio ciático (CCI, por sus siglas en inglés).³¹ Las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de 50 mg/kg de ketamina y 7 mg/kg de xilazina, vía intraperitoneal. Se realizó la disección del nervio ciático derecho mediante incisión de aproximadamente 1.5 cm, disecando el músculo bíceps femoral para localizar la parte más proximal a la trifurcación del nervio ciáti-

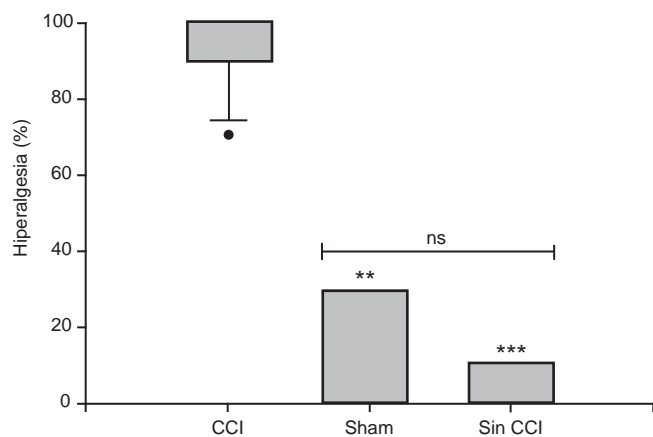


Figura 1. Porcentaje de hiperalgesia registrada en el grupo de ratas con constricción crónica del nervio ciático (CCI), ratas falsamente operadas (Sham) y ratas sin operar (sin CCI), determinado con la prueba de von Frey (filamento de 15 g) a los 10 días poscirugía. La gráficas de cajas representan el rango intercuartiles (25 y 75 percentil) y la línea vertical extiende al percentil 10 los datos ($n \geq 5$).

** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ comparado con el grupo CCI mediante la prueba de Dunn.

co; aproximadamente a 7 mm de ésta se aplicaron cuatro ligaduras flojas con hilo de seda (3-0) a una distancia aproximada de 1 mm entre cada una. Al terminar la cirugía se suturó el músculo con hilo absorbible (4-0) y la piel con hilo de seda (3-0). La cirugía de las ratas falsamente operadas (Sham) se realizó de igual manera pero sin ligar el nervio ciático. Todo este procedimiento se realizó bajo condiciones asépticas.

Prueba de von Frey (hiperalgesia mecánica o táctil)

La conducta de hiperalgesia en la rata con cirugía se observó por el retiro de la extremidad ante un estímulo mecánico, con incremento en el porcentaje de respuesta; en las ratas Sham o sin cirugía, la respuesta fue mínima. Las ratas fueron colocadas en una caja de acrílico transparente sobre una malla metálica de 6 mm, donde permanecieron para su adaptación al menos 10 minutos antes de la prueba. Se determinó la respuesta ante un estímulo táctil aplicado con filamento de von Frey de 15 g, en la superficie plantar de las extremidades posteriores. Cada estímulo fue aplicado 10 veces a intervalos de tres segundos aproximadamente, y se obtuvo el porcentaje de respuesta de hiperalgesia (% respuesta = número de respuestas/10 \times 100).^{27,32}

Diseño experimental

Al décimo día poscirugía, antes del tratamiento farmacológico se realizó la prueba de von Frey a los grupos de ratas con CCI por cirugía, Sham y sin CCI, para determinar el grado de hiperalgesia

y caracterizar adecuadamente el modelo de dolor neuropático. Posteriormente, a los mismos animales se les administraron los fármacos solos o combinados, vía subcutánea. Las dosis fueron seleccionadas tomando en cuenta algunos datos de estudios previos realizados en este laboratorio o publicados en la literatura científica.^{23,26,27} Se utilizaron tres grupos de ratas con CCI, de seis animales cada uno para administrar los siguientes tratamientos:

- 3.2 mg/kg de morfina.
- 17.8 mg/kg de gabapentina.
- Combinación de morfina + gabapentina (3.2 + 17.8 mg/kg, respectivamente).

Como grupos control fueron usadas ratas operadas para inducir CCI ($n = 6$) y ratas Sham ($n = 5$), a las que se administró 2 ml/kg de solución salina fisiológica en forma subcutánea. El efecto antihiperalgésico fue determinado con la prueba de von Frey a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos postratamiento, para obtener el curso temporal de los efectos producidos por la administración individual y combinada de los fármacos.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de ≥ 5 animales por cada grupo. La comparación entre más de dos tratamientos se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA) o prueba de Kruskal-Wallis, seguido de prueba T3 de Dunnett o Dunn, respectivamente. Para determinar el efecto sinérgico en el curso temporal, se comparó el porcentaje del efecto antihiperalgésico de la combinación morfina + gabapentina, con la sumatoria de los efectos de los fármacos administrados individualmente, mediante t de Student con corrección de Bonferroni. En todos los análisis estadísticos fue considerada una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue < 0.05 .

Resultados

La figura 1 muestra el porcentaje de hiperalgesia que desarrollaron las ratas del grupo CCI ($93.8 \pm 1.9\%$) a los diez días poscirugía comparadas con las ratas Sham ($12.0 \pm 7.3\%$) y sin CCI ($3.3 \pm 3.3\%$), empleando la prueba de von Frey. Se observa que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de ratas Sham y el grupo sin CCI, pero mediante la prueba de Dunn es evidente la diferencia de las ratas Sham ($p < 0.01$) y sin CCI ($p < 0.001$) con el grupo CCI. El registro del grupo de ratas con CCI se consideró como basal, mismo que corresponde al tiempo cero previo al tratamiento. Después de administrar los fármacos solos o combinados, se obtuvo el curso temporal del efecto antihiperalgésico, registrando el efecto como una disminución en el porcentaje de hiperalgesia (figura 2). La administración individual de morfina (●) o gabapentina (■) produjo su máximo efecto antihiperalgésico a los 60 minutos, mostrando una disminución del por-

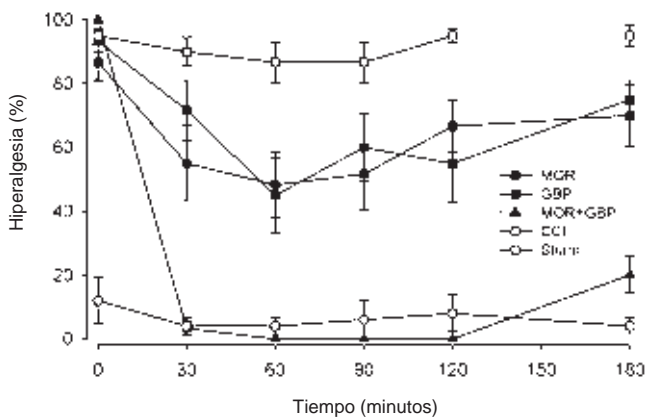


Figura 2. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de la administración subcutánea de morfina (3.2 mg/kg), gabapentina (17.8 mg/kg) y la combinación de morfina + gabapentina (3.2 + 17.8 mg/kg) comparado con los grupos control de ratas operadas (CCI) y Sham con solución salina como vehículo, en la prueba de von Frey (filamento de 15 g). Los datos representan la media \pm error estándar ($n \geq 5$).

centaje de hiperalgesia a valores de 48.3 ± 10.5 y 45 ± 11.7 %, respectivamente. Mientras que la administración combinada de morfina + gabapentina (\blacktriangle) disminuyó casi totalmente la hiperalgesia a los 30 minutos, mostrando ésta valores de 3.3 ± 2.1 %, y manteniendo 0 % de hiperalgesia (100 % de efecto antihiperalgésico) durante 120 minutos. En la misma figura 2 se puede observar que el grupo con CCI (\square) presentó el mayor porcentaje de hiperalgesia, mientras que el grupo de ratas Sham (\circ) prácticamente no presentó hiperalgesia durante todo el periodo de observación de 180 minutos.

Para mayor comprensión, la figura 3 muestra el área bajo la curva (ABC) del curso temporal que representa el efecto antihiperalgésico total de los fármacos evaluados a partir de la administración del tratamiento farmacológico y hasta finalizar la evaluación (180 minutos), calculada por el método de los trapecios.³³ El valor máximo de ABC que se obtuvo bajo estas condiciones experimentales fue de 300 unidades de área. Cabe mencionar que las unidades de área de la figura 3 fueron calculadas invirtiendo los valores del eje de las ordenadas en la gráfica del curso temporal (figura 2), esto con el fin de hacer más claros los efectos antihiperalgésicos mostrados por los tratamientos correspondientes. La morfina y la gabapentina administradas en forma individual (115.8 ± 23.2 y 109.6 ± 17.6 unidades de área, respectivamente) no presentaron diferencia significativa mediante la prueba T3 de Dunnett, comparadas con el grupo CCI sin tratamiento (25.8 ± 8.8 unidades de área). En estos grupos la presencia de hiperalgesia aún fue significativa, comparados con el grupo de ratas Sham que no presentaron hiperalgesia (282 ± 8.2 unidades de área). En tanto, la combinación morfina + gabapentina no presentó diferencia significativa de su efecto antihiperalgésico

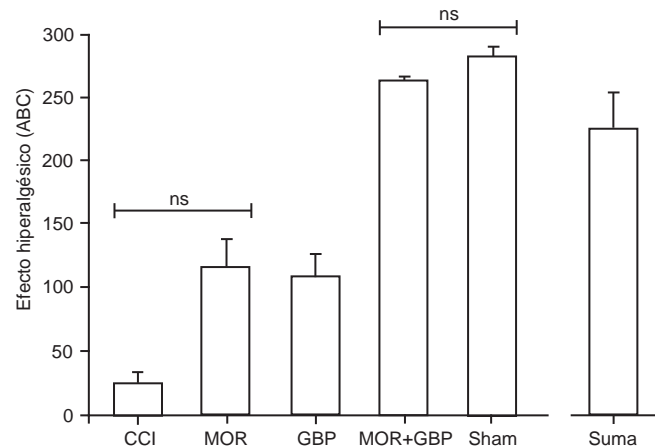


Figura 3. Efecto antihiperalgésico calculado como área bajo la curva (ABC) de los cursos temporales obtenidos después de la administración subcutánea de morfina (3.2 mg/kg), gabapentina (17.8 mg/kg) y la combinación de morfina + gabapentina (3.2 + 17.8 mg/kg), comparados con los grupos control de ratas operadas y Sham. Las ABC fueron calculadas en un periodo de observación de tres horas en la prueba de von Frey (15 g). Las barras indican la media \pm error estándar ($n \geq 5$). Las líneas horizontales sobre las barras muestran las diferencias no significativas al comparar todos los grupos con CCI y Sham mediante la prueba T3 de Dunnett.

gésico (263.3 ± 3.3 unidades de área) cuando se comparó con el grupo control Sham, observando mayor efecto antihiperalgésico en el grupo que recibió la combinación. También se puede apreciar que la interacción sinérgica que presentó la combinación morfina + gabapentina fue aditiva, ya que no se observó diferencia estadísticamente significativa al comparar la suma teórica del efecto antihiperalgésico de los fármacos individuales (225.4 ± 29.1 unidades de área) con el efecto obtenido de la combinación morfina + gabapentina (263.3 ± 3.3 unidades de área).

Al analizar los cursos temporales del efecto antihiperalgésico generado con los tratamientos (cuadro I), se corrobora que el efecto de la morfina y la gabapentina administradas individualmente es menor que el producido con la administración simultánea. Individualmente alcanzaron su máximo efecto antihiperalgésico a los 60 minutos posttratamiento, mientras que la combinación generó su máximo efecto antihiperalgésico a los 30 minutos (prácticamente 100 % de efecto antihiperalgésico), y decayó ligeramente a los 180 minutos. Sin embargo, el porcentaje de efecto antihiperalgésico de la combinación comparado con la suma de los efectos individuales, no mostró diferencia significativa ($p > 0.05$) en la t de Student con corrección de Bonferroni, lo que implica una interacción aditiva. Aun así, el análisis de los efectos puntuales a determinados tiempos (durante el curso de 180 minutos) mostró una tendencia a obtener mejores efectos que la suma de efectos individuales en puntos específicos del curso temporal, por ejem-

plo: 30 minutos después de la administración, la morfina produjo 45 ± 11.8 % de efecto antihiperálgico y la gabapentina produjo 28.3 ± 9.5 %, pero la combinación causó 96.7 ± 2.1 %; lo mismo pudo observarse a los 120 y 180 minutos. Lo anterior vuelve a demostrar que aun cuando el efecto global de la combinación muestre suma de efectos, el perfil de curso temporal, es decir, el perfil de efectos antihiperálgicos a través del tiempo tiende a ser mayor con la combinación morfina + gabapentina.

Discusión

En este estudio farmacológico se usó el modelo de Bennett, que induce dolor neuropático por constricción crónica del nervio ciático (CCI), porque genera alteraciones fisiopatológicas que se encuentran en el dolor neuropático que afecta a los pacientes en la clínica, tales como alodinia e hiperálgia,³¹ además de ser uno de los modelos experimentales más ampliamente usados en la investigación científica para generar y estudiar dolor neuropático y su tratamiento. Este modelo ha demostrado ser sensible a los fármacos usados clínicamente para el tratamiento sintomático del dolor neuropático, entre ellos gabapentina y morfina, y los resultados obtenidos en este estudio (efecto antihiperálgico de los compuestos administrados individualmente) coinciden con los reportados en la literatura.²⁴⁻²⁷

La gabapentina es un fármaco anticonvulsivante utilizado en el dolor neuropático, fue diseñado como un análogo del GABA (ácido gamma-aminobutírico), sin embargo, no actúa sobre estos receptores.^{34,35} La gabapentina se une con alta afinidad a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependiente de voltaje, produce una reducción del flujo de calcio en la terminal presináptica e inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, entre otros mecanismos que contribuyen a disminuir el dolor.^{28,36,37} En estudios preclínicos la administración individual de gabapentina ha mostrado efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático inducido por quimioterapia,³⁸ por lesión de nervios periféricos^{26,27,39} y dolor posherpético.⁴⁰ En la clínica, la gabapentina ha sido utilizada en el tratamiento de neuropatía dia-

bética dolorosa, neuralgia posherpética, dolor de miembro fantasma y dolor posoperatorio.²⁸

Por su parte, la morfina es un alcaloide natural derivado del opio que se extrae de la planta *Papaver somniferum*, es un analgésico opiáceo prototípico que ejerce su efecto analgésico por acción sobre los receptores μ acoplados a proteínas Gi, que inhibe la adenilato ciclasa, reduce el contenido intracelular de AMPc, aumenta la conductancia de K^+ y disminuye el flujo de Ca^{2+} , lo que provoca hiperpolarización neural, entre otros efectos. La morfina es utilizada en el tratamiento del dolor agudo y crónico⁴¹ y en dolor neuropático;^{19,20,42} en administración aguda puede generar efectos adversos de constipación y depresión respiratoria,^{34,43} y en administración crónica desarrolla tolerancia y dependencia física, lo cual limita su uso.

En este estudio, la morfina y la gabapentina administradas en forma individual presentaron efecto antihiperálgico en dolor neuropático, sin embargo, el efecto de la combinación morfina + gabapentina fue mayor. El análisis del sinergismo indicó que la interacción que presenta la combinación de estos fármacos en las dosis empleadas fue de suma o aditiva,⁴⁴ ya que no mostró diferencia significativa con el resultado de la suma teórica de los compuestos individuales. Este resultado es de gran interés a pesar de no haber obtenido una interacción sinérgica de potenciación, ya que permite obtener mayor efecto antihiperálgico en menor tiempo y con mayor duración, en comparación con el efecto de los fármacos individuales. La combinación referida ya ha sido analizada preclínicamente en dolor fisiológico⁴⁵⁻⁴⁸ e inflamatorio,³⁷ pero no en dolor neuropático por constricción crónica del nervio ciático, sólo ha sido reportado que esta combinación modifica las variables electrofisiológicas mediando el efecto inhibitorio incrementado sobre la respuesta neuronal del asta dorsal en ratas con cirugía de nervio espinal.⁴⁹ Análisis clínicos también han demostrado la utilidad de la combinación de estos fármacos en el tratamiento del dolor, por ejemplo: se ha reportado que la coadministración de morfina y gabapentina mejora el efecto analgésico en dolor posoperatorio y reduce el consumo de morfina.^{50,51} Así mismo, en algunos tipos de dolor neuropático esta combinación ha mejorado la analgesia aunque en ocasiones presenta mayor frecuencia de efec-

Cuadro I. Comparación del efecto antihiperálgico (%) producido por morfina, gabapentina y la combinación de morfina + gabapentina, durante el curso temporal de 180 minutos

Tratamiento	Tiempo (minutos)			
	30	60	120	180
Morfina	45.0 ± 11.8	51.7 ± 10.5	33.7 ± 8.0	30.0 ± 9.7
Gabapentina	28.3 ± 9.5	55.0 ± 11.7	45.0 ± 12.3	25.0 ± 6.2
Combinación (morfina + gabapentina)	$96.7 \pm 2.1^*$	$100 \pm 0.0^*$	$100 \pm 0.0^*$	$80.0 \pm 5.8^*$
Suma de efectos individuales	73.3 ± 15.1	106.7 ± 15.7	78.3 ± 14.7	55.0 ± 11.5

3.2 mg/kg-morfina, 17.8 mg/kg-gabapentina, 3.2 + 17.8 mg/kg-morfina + gabapentina

Los datos son la media \pm error estándar, $n = 6$ animales por grupo

*no significativo, $p > 0.05$, comparando la respuesta de la combinación con la suma de los efectos individuales

tos adversos.²⁹ Gilron y colaboradores administraron la combinación de morfina y gabapentina en neuropatía diabética y neuralgia posherpética, logrando mejor analgesia a dosis más bajas de cada fármaco (60 mg de morfina + 2,400 mg de gabapentina, dosis diaria vía oral por cinco semanas), comparada con la administración individual de morfina y gabapentina (120 mg y 3,200 mg, respectivamente); sin embargo, estos autores no determinaron el tipo de sinergismo presentado.²⁹

Aunque nuestro estudio no se dirigió a detectar mecanismos de acción sino tipo de efecto y de interacción farmacológica, posiblemente la suma del efecto antihiperálgésico de morfina + gabapentina puede deberse a la activación y suma de diferentes mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos ocasionados por estos fármacos individualmente. Como se mencionó antes, la gabapentina se une a la subunidad $\alpha_2\delta$ de canales de calcio dependiente de voltaje, produciendo una reducción del flujo de calcio en la terminal presináptica e inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios,^{28,36,37} mientras que la morfina se une a receptores μ acoplados a proteínas Gi, inhibiendo la adenilato ciclasa, lo que reduce el contenido intracelular de AMPc, aumentando la conductancia de K⁺ y disminuyendo el flujo de Ca²⁺ y provocando hiperpolarización neural.^{34,43} Parece que a las dosis empleadas, ambos fármacos contribuyen con sus propios mecanismos de acción disminuyendo la conducción y percepción del estímulo doloroso. Sin embargo, hasta este momento no es posible descartar mecanismos farmacocinéticos, por lo que sería conveniente realizar estudios al respecto, además de evaluar diferentes dosis y proporciones de combinación tanto de morfina como de gabapentina, para determinar si se modifica la interacción sinérgica.

Conclusiones

La administración subcutánea de la combinación de morfina + gabapentina en el modelo de dolor neuropático por constricción crónica del nervio ciático en rata presentó un mayor efecto antihiperálgésico que la administración de los componentes individuales. La interacción sinérgica antihiperálgésica de la combinación fue aditiva en las dosis empleadas (3.2 + 17.8 mg/kg, respectivamente). Estos resultados son los primeros obtenidos de un estudio diseñado para determinar el tipo de interacción sinérgica de esta combinación y se consideran de utilidad en el conocimiento del tipo de interacción que generan en la farmacoterapia del dolor neuropático.

Referencias

- Hasson PT, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. In: Hasson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, eds. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. Progress in Pain Research and Management, Vol. 21. Seattle: IASP Press;2001. pp 1-18.
- Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1-8.
- Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Jiménez S, Palapa-García R, Acosta-Alanís FJ, Aragón G. Tendencias de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático en México. *Rev Mex Anest* 2006;29:9-14.
- Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:1-11.
- Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004;88:947-999.
- Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999;79:15-20.
- Besson M, Brooka P, Chizh BA, Pickering AE. Tactile allodynia in patients with postherpetic neuralgia: lack of change in skin blood flow upon dynamic stimulation. *Pain* 2005;117:154-156.
- Brew BJ, Tomlinson SE. HIV neuropathy: time for new therapies. *Drug Discov Today: Disease Models* 2004;1:171-176.
- Backonja M. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97:785-790.
- Wolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-451.
- Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanism of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001;87:12-26.
- Ueda H, Rashid H. Molecular mechanism of neuropathic pain. *Drug News Perspect* 2003;16:605-613.
- Wolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004;74:2605-2610.
- Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain: phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;109:57-77.
- Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Rev Invest Clin* 2006;58:126-138.
- Gilron I, Watson P, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175:265-275.
- Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalié A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:348-354.
- La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. *Clinical Applications*. *JAMA* 2004;291:615-620.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA* 2005;293:3043-3052.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of μ -opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-676.
- Dworkin R, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
- Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: current evidence and future directions. *Expert Rev Neurother* 2005;5:823-830.
- López-Muñoz FJ. Surface synergistic interaction between dipyrone and morphine in PIFIR model. *Drug Des Rev* 1994;33:26-32.
- Dowdall T, Robinson I, Meert FT. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;80:93-108.
- Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:23-37.
- De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004;491:137-148.
- Hama AT, Borsook D. Behavioral and pharmacological characterization of a distal peripheral nerve injury in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:170-181.
- Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: pharmacology and use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-462.

29. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden R, Weaver DF, Houlden RF. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
30. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigation of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-110.
31. Bennett G, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
32. Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, Luo ZD. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience* 2007;144:714-720.
33. Rowland M, Tozer NT. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. Philadelphia: Lea and Febiger;1989.
34. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5th ed. Madrid: Elsevier;2004.
35. McNamara JO. Pharmacotherapy of the epilepsies. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill;2006. pp. 501-525.
36. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768-5776.
37. Smiley MM, Lu Y, Vera-Portocarrero LP, Zidan A, Westlund KN. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of a subtherapeutic dose of morphine in a rat experimental pancreatitis model. *Anesthesiology* 2004;101:759-765.
38. Lynch III JM, Wade CL, Zhong CM, Mikusa JP, Honore P. Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* 2004;110:56-63.
39. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997;324:153-160.
40. Takasaki I, Andoh T, Nojima H. Gabapentin antinociception in mice with acute herpetic pain induced by herpes simplex virus infection. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:270-275.
41. Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:79-91.
42. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;122:372-380.
43. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill;2006. pp. 547-590.
44. Tallarida RJ. Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain* 1992;49:93-97.
45. Shimoyama M, Shimoyama N, Inturrisi CE, Elliott KJ. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. *Pain* 1997;72:375-382.
46. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003;98:1288-1292.
47. Hansen C, Gilron I, Hong M. The effects of intrathecal gabapentin on spinal morphine tolerance in the rat tail-flick and paw pressure tests. *Anesth Analg* 2004;99:1180-1184.
48. Meimandi MS, Sepehri GR, Mobasher M, Narges A. Gabapentin increases analgesic effect of chronic use of morphine while decreasing withdrawal signs. *Int J Pharm* 2005;1:161-166.
49. Matthews EA, Dickenson AH. A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology* 2002;96:633-640.
50. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, Møiniche S, Rømsing J, Dahl JB. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:322-327.
51. Radhakrishnan M, Bithal P, Chaturvedi A. Effect of preemptive gabapentin on postoperative pain relief and morphine consumption following lumbar laminectomy and discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:125-128.