

Evaluación de los efectos antinociceptivos en la coadministración de tramadol con diclofenaco vía intraperitoneal en ratones

Virginia Melo Ruiz, Antonio De Jesús Contreras,* Alejandro Oviedo Becerril,* Raúl Rodríguez Ramírez,* Erika Rosas Trejo,* Maritza García Núñez**

RESUMEN

La combinación de dos fármacos analgésicos de la misma o diferente clase es muy utilizada en la terapéutica clínica con el fin de potenciar sus efectos y reducir las secuelas. Para determinar los posibles efectos sinérgicos antinociceptivos de la interacción de diclofenaco i.p., un AINE (antiinflamatorio no esteroideo), y tramadol i.p., un opioide atípico, fueron administrados por separado y en combinación utilizando el modelo de inmersión de cola en agua caliente. Se administró diclofenaco sólo a ratones hembra (DE50 8.1 mg/kg) tramadol solo (10, 17.8, 31.6, 56.2, 100 mg/kg), así como la coadministración de ambas DE50. Para la interpretación de datos se utilizó una t de Student en la cual se comparó la suma teórica contra el efecto real de la coadministración. Como resultado del experimento, se obtuvo una potenciación significativa del efecto antinociceptivo de la coadministración en comparación a la administración individual de ambos fármacos y de la adición teórica de éstos. El sinergismo de los efectos antinociceptivos de tramadol y diclofenaco es importante y sugiere que la combinación de estos fármacos puede tener una utilidad clínica en la terapia del dolor.

Palabras clave: Sinergismo, coadministración, diclofenaco, tramadol, AINE, opioides, analgésico.

Evaluation of the antinociceptive effects of tramadol in co-administration with diclofenac intraperitoneally in mice

ABSTRACT

The combination of two analgesic drugs of the same or different class is very used in the therapeutic clinic with the purpose of to harness its effects and to reduce the sequels. In order to evaluate a possible antinociceptive synergistic interaction of diclofenac i.p., a NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drug), and tramadol i.p., atypical opioid, were administered by separated and in combination using an immersion model in hot water tail. Female mice were administered with diclofenac (8.1 DE50 mg/kg) and tramadol solo (10, 17, 8.31, 6.56, 2, 100 mg/kg) in an individual way, as well as the coadministration of both DE50. For the data processing was used a Student t test, in which the theoretical sum against the real effect of the coadministration was compared. As a result of the experiment was shown a significant involution of the antinociceptive effect of the coadministration in comparison to the individual administration of both drugs and with the theoretical addition of these was obtained a significant difference too. The synergistic antinociceptive effects of tramadol and diclofenac were important and suggests that combination with these drugs may have a clinical utility in pain therapy.

Key words: Synergistic, coadministration, diclofenac, tramadol, NSAID, opioids, analgesic.

**Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco.*

Correspondencia: Dra. Virginia Melo Ruiz. Calzada del Hueso Núm. 1100, Col. Villa Quietud, Delegación Coyoacán, 04960, D.F. México, Tel. 54837000

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/enfermerianeurologica>

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial multidimensional, desagradable, y frecuentemente va asociado a algún daño tisular; puede variar en intensidad, origen y naturaleza.¹ Para el tratamiento del dolor se utilizan diferentes tipos de fármacos, como opioides y AINES.

Un opiáceo es cualquier agente que se une a receptores opioides situados principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Hay diferentes clases de sustancias opiáceas, tales como morfina y codeína.² El tramadol es un opioide atípico análogo sintético de la codeína, agonista de los receptores μ , σ y κ , así como inhibidor de la recaptura de la serotonina y la noradrenalina.^{3,4} Los efectos secundarios de tipo opioide son: tolerancia, dependencia, depresión respiratoria; sin embargo, puede desencadenar convulsiones, sobre todo en presencia de factores predisponentes: náuseas, vómitos, cefaleas y mareos. Está indicado en el tratamiento de dolores medios a moderados, ya que en dolores intensos es menos eficaz.⁵

Los AINES son fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, reducen síntomas de inflamación, dolor y fiebre.⁶

No obstante, la habilidad de los AINES de reducir el dolor y la inflamación puede causar una gran variedad de efectos indeseables, entre los que destacan por su importancia clínica, los efectos sobre el tracto gastrointestinal, tales como la dispepsia, la ulceración péptica, hemorragia y perforaciones de la mucosa estomacal, lo que en algunos pacientes puede resultar fatal.⁷

El diclofenaco es un AINE muy utilizado. Posee una potencia similar a los derivados del ácido propiónico. Es además uricosúrico e interfiere en menor grado que los demás AINE'S en la agregación plaquetaria, posee cierta especificidad para inhibir la COX-2.⁸

Se metaboliza en el hígado a través del CYP2C y, después de sufrir glucuronidación y sulfatación, se elimina por la orina y por la bilis.⁸

Se utiliza como analgésico en procesos postoperatorios, tendinitis, bursitis, dismenorreas y cólicos renales.

Una estrategia para reducir los efectos secundarios no deseados de las altas dosis de analgésicos es la combinación de bajas dosis de opioides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.^{9,10}

Este enfoque no sólo reduce los riesgos asociados con el uso de dosis altas de medicamentos individuales; a veces da lugar a mejores tratamientos analgésicos.¹¹⁻¹³ En este sentido, una extensa investigación preclínica y clínica en el alivio del dolor ha demostrado que la combinación de un opioide y un AINE produce potenciación analgésica.¹⁴⁻¹⁸

El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto

antinociceptivo de tramadol y diclofenaco mediante su administración individual vía intraperitoneal en ratones, a diferentes dosis para determinar DE50, y a partir de ésta realizar la coadministración, midiendo el efecto antinociceptivo empleando el modelo de "inmersión de cola en agua caliente".

Se espera que la coadministración de tramadol y diclofenaco tenga un incremento significativo en el efecto antinociceptivo, comparado con la respuesta individual de los fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon ratones hembras CD1, de un peso de 20 a 30 g. Su manipulación fue conforme la Norma Oficial Mexicana NOM-062-Z00-1999: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.¹⁹ El número de animales empleados se mantuvo al mínimo posible.

Fármacos

Se utilizó tramadol y diclofenaco puros; éstos fueron disueltos en una solución salina isotónica (PISA, México) para ser administrados vía intraperitoneal.

Medición de la actividad antinociceptiva

Se realizó el método de inmersión de cola en agua caliente para medir la actividad antinociceptiva, el cual consiste en inmovilizar brevemente al animal (de 25 a 30 segundos), envolviéndolo cuidadosamente en una toalla y sumergiendo 3 cm la cola en agua caliente a una temperatura de 51 ± 1 °C mientras se toma el tiempo. El punto final nociceptivo es caracterizado por una violenta sacudida de la cola. Este movimiento rápido es el periodo de tiempo en segundos a partir de que la cola es sumergida en el agua caliente (tiempo cero), hasta que el animal la sacude; se tomaron 15 segundos de inmersión como tiempo máximo, para evitarle daño.²⁰

Diseño experimental

Fueron evaluados los efectos antinociceptivos del tramadol y diclofenaco administrados solos y en combinación. El tramadol fue administrado a dosis de intervalos logarítmicos de 0.25 (10, 17.8, 31.6, 56.2, 100 mg/kg)¹ a grupos de 6 ratones cada uno por vía intraperitoneal, con los cuales fue construida la curva dosis-respuesta para determinar la DE50. Posteriormente, la DE50 de diclofenaco y tramadol fueron administradas de manera individual a grupos de 5

ratones. La coadministración de ambos fármacos fue analizada con la administración simultánea de 19.39 mg/kg (DE50) de tramadol y 8.1 mg/kg (DE50)²¹ de diclofenaco. Los resultados obtenidos de la combinación fueron empleados para analizar posibles interacciones sinérgicas. Al final de la experimentación los ratones fueron sacrificados.

Evaluación estadística

Los datos fueron expresados como el porcentaje del máximo posible efecto (%MPE), que es la máxima antinocicepción posible, la cual fue calculada restando el tiempo basal al tiempo de latencia y dividido entre el tiempo máximo posible (15 seg) menos el tiempo basal y así poder calcular la DE50. Los valores experimentales de las DE50 fueron sumados y comparados con la coadministración empleando para ello un análisis t de Student, atribuyendo una diferencia significativa ($P < 0.05$) a efectos de potenciación.

RESULTADOS

Los fármacos estudiados mostraron actividad antinociceptiva en los ratones.

Efectos antinociceptivos de los ensayos individuales

El tramadol mostró una actividad antinociceptiva en los ratones. La latencia fue el tiempo que duró la cola en inmersión en agua caliente sin presentar estímulo después de la administración de tramadol, la cual fue comparada con la respuesta basal (sin fármaco).

Al aumentar la dosis dependiente hubo un incremento en los efectos antinociceptivos, la dosis de 51.6 mg/kg tuvo un decremento.

La figura 2 muestra la manera en que se mueven las variables de la respuesta por dosis administrada; dichas dosis muestran rangos grandes de error estándar; el más significativo se observa en la dosis de 10 mg/kg.

Con lo anterior se determina la DE50 de tramadol, la cual es 19.3941 mg/kg; ésta es útil para observar en qué dosis

Cuadro I. Se muestra la media del %MPE obtenida por dosis administrada a 5 grupos de 6 ratones cada uno.

%MPE Dosis	Media
10.00	19.84
17.80	37.60
31.60	78.00
56.20	77.74
100.00	100.00

la mitad de los ratones presentan el efecto analgésico. Este dato puede servir de referencia para otros posibles trabajos experimentales de este fármaco opioide solo o en coadministración.

En el caso del diclofenaco la DE50 se obtuvo de estudios realizados anteriormente.

En lo anterior se puede observar la media del %MPE de los fármacos. De igual manera se demuestra que la suma teórica de la combinación de los fármacos es menor que la

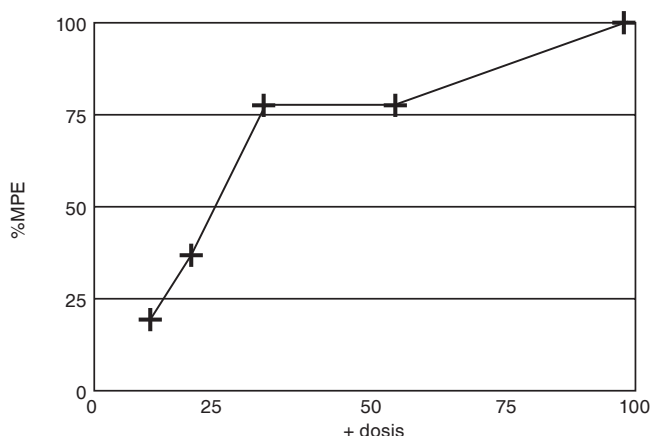


Figura 1. Curva dosis-respuesta %MPE de tramadol a diferentes dosis en la técnica de inmersión de cola en ratones.

Cuadro II. Se muestra la media del %MPE por log de dosis.

log Dosis	%MPE	Error estándar
1.00	019.84	26.78
1.25	37.60	14.08
1.50	78.00	11.74
1.75	77.74	13.56
2.00	100.00	0.00

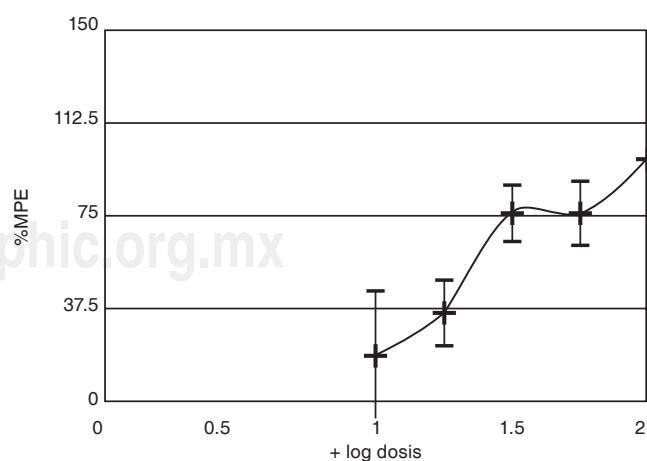


Figura 2. Se muestra el %MPE por el logaritmo de la dosis con su error estándar.

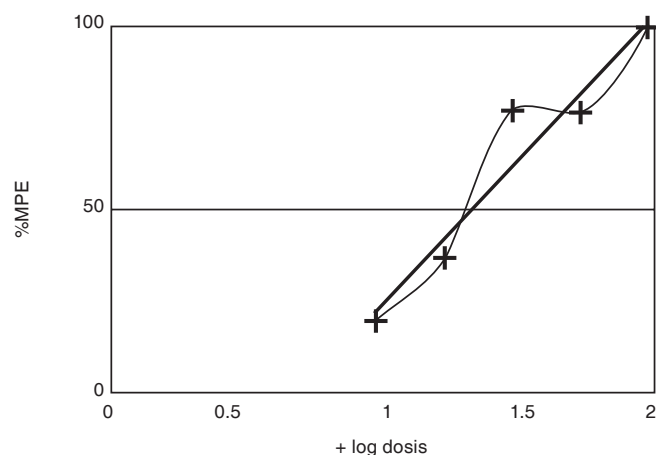


Figura 3. CDR de tramadol i.p., para determinar dosis efectiva 50.

Cuadro III. Esta tabla muestra la media del %MPE de tramadol y diclofenaco, así como la combinación teórica y experimental.

Fármacos	Media %MPE	EE
Tramadol	24.99	4.41
Diclofenaco	13.76	0.94
Tramadol-diclofenaco teórica	38.75	1.76
Tramadol-diclofenaco experimental	51.90	4.73

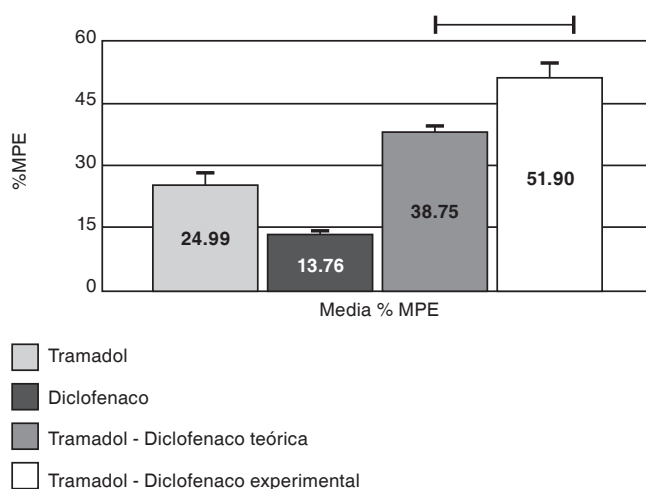


Figura 4. Gráfica de barras de los fármacos individuales, así como la combinación teórica, real y sus errores estándar.

Resultados de la prueba de t de Student

Valor de t = 2.2649
Valor de p = 0.0206
Conclusión: Potenciación

obtenida experimentalmente, así como su error estándar que es significativamente bajo. En la prueba de t de Student se determinó una potenciación en la coadministración de los fármacos, ya que $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

Conforme se incrementó la dosis de tramadol, se determinó una potenciación en el efecto antinociceptivo. Los cambios que se presentaron en este trabajo comenzaron con la diferencia que se mostró en algunos ratones en sus tiempos basales, ya que presentaron valores desde 1.1s a 12s, debido a que cada ratón tiene una diferente forma de responder al estímulo de dolor inducido. Algunos tiempos basales fueron mayores que los obtenidos en sus latencias, como la dosis de 10 mg/kg haciendo que hubiera un cambio significativo en el promedio del %MPE de esta dosis, y que su error estándar sea grande. Esto muestra que al ser administrado el fármaco e implementar la técnica de inmersión de cola, el animal no toleraba el dolor; el fármaco entonces pudo no funcionar por las características metabólicas del ratón, grado de estrés o por no haberse esperado el tiempo necesario después de la administración de tramadol, para inducirle el dolor, haciendo que el fármaco no terminara su distribución. De igual manera se observó que en la dosis 56.2 mg/kg no

subió el efecto; al contrario, éste tuvo un decremento con respecto a la dosis anterior; esto pudo haber sido provocado por el estado emocional de los ratones (estrés) y/o una manipulación incorrecta.

La dosis que presentó efectos adversos fue la de 100 mg/kg, ya que 3 de los 6 ratones murieron.

Se utilizó la DE50 de diclofenaco basándose en trabajos anteriores, esto con el fin de optimizar recursos.

Las combinaciones de dos fármacos analgésicos son empleados frecuentemente en la terapéutica clínica, con el objeto de incrementar la eficacia antinociceptiva y reducir los efectos no deseados.

En el presente trabajo se estudiaron los efectos analgésicos de la combinación de un opioide atípico (tramadol) y un AINE (diclofenaco). Debido a la diferencia importante en los mecanismos de acción farmacológica de ambos fármacos,²² es de esperarse que la combinación pudiera presentar una potenciación en la eficacia antinociceptiva.

Para el desarrollo experimental se utilizó en la coadministración la DE50 de ambos fármacos, siendo para tramadol 19.39 mg/kg y para diclofenaco 8.1 mg/kg. Aunque hubo un retraso en el tiempo de latencia, por lo cual se realizó una segunda lectura 10 min después de la primera; se presentó una potenciación del efecto esperado, ya que la prueba estadística arrojó como resultado que $p < 0.05$.

Se han elaborado muy pocos estudios cuantitativos para establecer dichas interacciones;²³ estos trabajos no contienen estudios de farmacocinética ni farmacodinamia, por lo cual no se conocen los mecanismos de interacción en el organismo.

CONCLUSIÓN

La coadministración de tramadol y diclofenaco produjo una potenciación significativa del efecto antinociceptivo en comparación con la administración individual de dichos fármacos, así como con la suma teórica de éstos.

No se realizaron estudios para determinar los mecanismos de interacción de ambos fármacos; sin embargo, no se descartan interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Resultaría interesante conocer los mecanismos implicados en el organismo al hacer esta coadministración para conocer las interacciones, lo cual abre nuevas líneas de investigación futuras.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz FJ, Moreno-Rocha LA, Moreno-TJF, Domínguez-Ramírez AM, Bravo G. Análisis preclínico (rata) de efectos antinociceptivos de asociación entre tramadol y acetaminofeno. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006; 29: 215-220.
- López-Muñoz FJ, Díaz-Reval MI, Terron JA, Déciga-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol Turing arthritic nociception in rat. *Eur Journ Phar* 2004; 484: 157-165.
- Velázquez BL et al. *Farmacología básica y clínica*. 18 ed. Médica Panamericana, Madrid 2008: 1250.
- Tamayo VAC et al. Evaluación de modelo PIFIR en dolor neuropático. Comparación de tres esquemas antinociceptivos en ratas. *Revista de Anestesiología* 2004; 27: 10-15.
- García-Hernández L, Déciga-Campos M, Guevara-López U, López-Muñoz FJ. Coadministration of rofecoxib and tramadol results in additive or sub-additive interaction during arthritic nociception in rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2007; 87: 331-340.
- URL I http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio_no_esteroideo I título: AINES I wikipedia I fecha acceso: 26 de noviembre de 2010. Idioma: español.
- Griffin MR. Epidemiology of non steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104: 23-29.
- Grace RF, Lin Y et al. URL I http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/dix73_web.htm I título: efectos del diclofenaco. I I fecha acceso: 25 de octubre de 2010. I Idioma: español.
- Lasagna L. Drug interaction in the field of analgesic drugs. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 978-983.
- Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patients-controlled analgesia. *Pain* 1997; 73: 401-406.
- Grotto M, Diksrein S, Sulman FG. Additive and argumentative synergism between analgesic drugs. *Arch Int Pharmacodyn* 1965; 155: 365-372.
- Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 1094-1101.
- Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL. Opioids, NSAIDS and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. *Inflammation Res* 1999; 48: 1-4.
- Calimlim JF, Wardell WM, Davis HT, Lasagna L, Gillies AJ. Analgesic efficacy of an orally administered combination of pentazocine and aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 21: 34-43.
- Bentley KC, Head TW. The additive analgesic efficacy of acetaminophen, 1,000 mg, and codeine, 60 mg, in dental pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 634-640.
- Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1994; 79: 270-281.
- Sandrini M, Vitale G, Attani A. Potentiation of analgesic activity of paracetamol plus morphine involves the serotonergic system in rat brain. *Inflammation Res* 1999; 48: 120-127.
- Lashbrook JM, Ossipov MH, Hunter JC, Raffa RB, Tallarida RJ, Porreca F. Synergistic antiallodynic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX1-and COX2-inhibitors in nerve-injured rats. *Pain* 1999; 82: 65-72.
- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. NORMA Oficial Mexicana NOM-062-Z00-1999. México: SAGARPA, 2001.
- Thompson SE. *Drug Sioescreening*. Chicago, Illinois. USA.: VCH publishers, Inc., 1990.
- Miranda FM, Puig M, Prieto M, Pinardi JCG. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drug in experimental acute pain. *Pain* 2006; 121: 22-28.
- Ferreira SH, Moneada S, Vane JR. Prostaglandin and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Sr J Pharmacol* 1973; 49: 86-97.
- Korpela R, Korvenoja P, Maretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 442-447.