

## Revisión terapéutica

# Uso de combinaciones de medicamentos para el manejo del dolor y la inflamación

Ma. Elena García Armenta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dirección Médica. Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V.

### Introducción

El objetivo primordial de la medicina es la preservación y restauración de la salud y aliviar el sufrimiento. Comprender el dolor ha sido esencial para conseguir este objetivo.

El dolor es una sensación desagradable localizada en una parte del cuerpo y es el síntoma más común que lleva al paciente a consultar al médico.

Cuando los tejidos profundos están afectados, como las articulaciones o las vísceras huecas por un proceso morboso con un componente inflamatorio, se tornan exquisitamente sensibles a la estimulación mecánica.

Los mediadores inflamatorios como algunas prostaglandinas, la bradicinina y los leucotrienos, pueden sensibilizar las vías aferentes (como en la artritis experimental producida por adyuvante de Freund, se sensibilizan fibras-delta y C aferentes).<sup>1</sup>

El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión de la literatura de estudios preclínicos y clínicos de combinaciones de medicamentos que han sido realizados a través de los años para el tratamiento del dolor y la inflamación.

### Manejo del dolor

El tratamiento ideal de cualquier tipo de dolor es quitar la causa, sin embargo, en muchas de las ocasiones nos enfrentamos a situaciones en las que no puede ser erradicada la causa y la única manera de ayudar a ese paciente es en una forma sintomática; en otras ocasiones habrá que esperar hasta que el tratamiento apropiado de la causa haga su efecto.

Durante años se han realizado un sinnúmero de investigaciones tanto preclínicas como clínicas para encontrar sustancias analgésicas o combinaciones de ellas que incrementen su potencia analgésica, reduciendo el riesgo de efectos indeseables.

El uso de una combinación de medicamentos que actúan a diferentes niveles con distintos mecanismos de acción puede producir resultados de una potenciación analgésica como lo muestra la figura 1.

### Analgésicos opioides

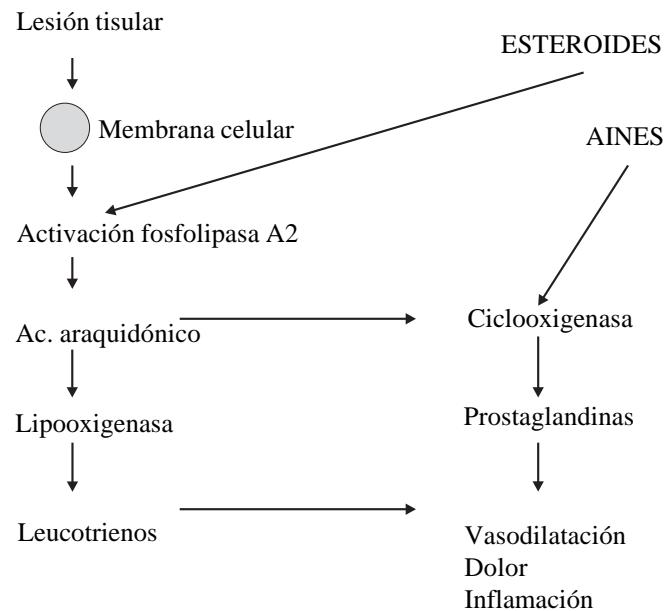
Los analgésicos opioides son altamente eficaces, pero una de sus características es que no poseen efectos antiinflamato-

rios, además de que sus efectos indeseables son numerosos, como la depresión respiratoria y otro efecto adverso muy importante es la adicción; estos hechos limitan su utilidad terapéutica sobre todo en situaciones de dolor crónico.

### Inhibidores de la ciclooxygenasa

La introducción de los salicilatos (ácido acetilsalicílico) y los antiinflamatorios no esteroideos, con su actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria constituyen unos de los compuestos más recetados en el mundo.<sup>2</sup> Han sido indicados en enfermedades como la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y artritis gotosa.

Estas sustancias sin embargo, han sido utilizadas indiscriminadamente; también poseen efectos indeseables a nivel del tracto gastrointestinal cuando se administran por períodos largos de tiempo y en grandes cantidades. Una de las características de los salicilatos es que alivian el dolor de poca intensidad que proviene de estructuras tegumentarias y no de vísceras. Es conocido que los compuestos de esta categoría alivian



**Figura 1.** Mecanismo de acción de AINE'S y esteroides.

el dolor gracias a su acción periférica, aunque quizás también intervengan efectos directos en el sistema nervioso central.<sup>2</sup>

### Derivados del para-aminofenol

Los derivados del para-aminofenol como el acetaminofén, son fármacos eficaces que pueden ser utilizados en lugar del ácido acetilsalicílico como analgésico y antipirético; aunque dentro de sus características posee poca actividad antiinflamatoria y no es útil para combatir trastornos inflamatorios.<sup>2</sup>

### Estudios de combinaciones de medicamentos

Existen en la literatura numerosos estudios que se han rea-lizado de combinaciones y se ha observado que pueden utilizarse dosis menores de cada uno de los componentes para alcanzar el mismo grado de analgesia y sus efectos adversos no son aditivos; tales combinaciones pueden usarse para reducir los efectos adversos dosis-dependientes (p. ej. opiáceos e inhibidores de la ciclooxygenasa).<sup>1</sup>

Estudios reportados en 1986 sobre la combinación de inhibidores de la fosfolipasa A2, ciclooxygenasa y lipoxygenasa como llaves enzimáticas de la cascada del ácido araquídico fueron investigados con respecto a su efectividad antiinflamatoria en la artritis adyuvante en ratas. En dicho estudio se realizaron diferentes combinaciones como indometacina con dexametasona con resultados de efectos sinérgicos.<sup>3</sup>

En octubre de 1986 fue publicado otro estudio en donde se observó una potenciación secuencial de la actividad antiinflamatoria de una combinación de dexametasona y diclofenaco sódico en ratas.<sup>4</sup>

En un artículo publicado en 1988 sobre el tratamiento de la escleritis con una combinación de prednisona e indometacina oral, se afirma que cuando la prednisona se usa sola, la dosis promedio es de 40 a 100 mg y la dosis total diaria de indometacina de 100 a 200 mg. Con la terapia combinada, la dosis total de prednisona es de 10 a 60 mg y la de indometacina de 50 a 100 mg con la misma respuesta clínica. Se concluye que el uso de estas combinaciones permite el manejo de dosis bajas de corticoesteroides y agentes antiinflamatorios no esteroideos, reduciendo los riesgos de efectos colaterales sistémicos.

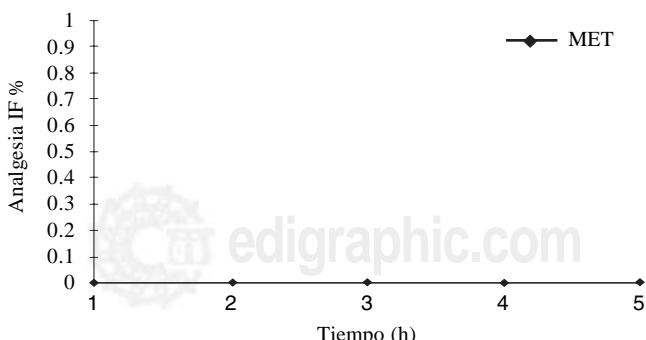


Figura 2. CT de metocarbamol.

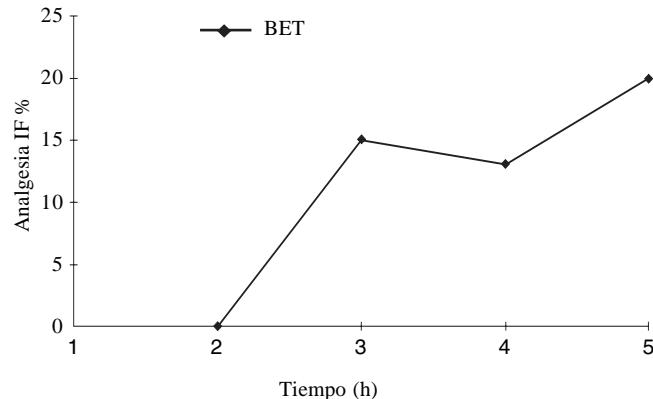


Figura 3. CT Betametasona.

En 1993 se publicó un estudio<sup>6</sup> en un modelo nuevo experimental sobre la actividad analgésica de drogas antiinflamatorias no esteroideas y agentes analgésicos. Se utiliza un método de insuficiencia funcional inducida por dolor en la rata, llamado modelo PIFIR (pain-induced functional impairment in the rat). Este procedimiento permite determinar la potencia y duración de la acción analgésica producida por varias clases de componentes, midiendo su efecto sobre el dolor tónico inducido por la inflamación y la evaluación cuantitativa de la cinética del efecto analgésico.<sup>6</sup>

En otro estudio<sup>7</sup> fueron medidos los efectos analgésicos de combinaciones, conteniendo medicamentos opioides con aspirina o acetaminofén en la rata; se obtuvo una potenciación significativa cuando se combinó pentazocina y aspirina,<sup>7</sup> resultados que concuerdan con los reportados por Calimlin et al. 1976.<sup>8</sup>

En 1998 se realizó un estudio preclínico en ratas, para determinar la potencia y duración de la acción analgésica producida por la combinación de indometacina, betametasona y metocarbamol, midiendo su efecto sobre la inflamación, evaluando en forma cuantitativa la cinética del efecto analgésico.<sup>9</sup> La evaluación del efecto analgésico fue realizada empleando el modelo PIFIR ya comentado anteriormente. Los resultados arrojaron los siguientes datos: la combinación de indometacina, betametasona y metocarbamol, mostraron eficacia analgésica superior a la mostrada por los mis-

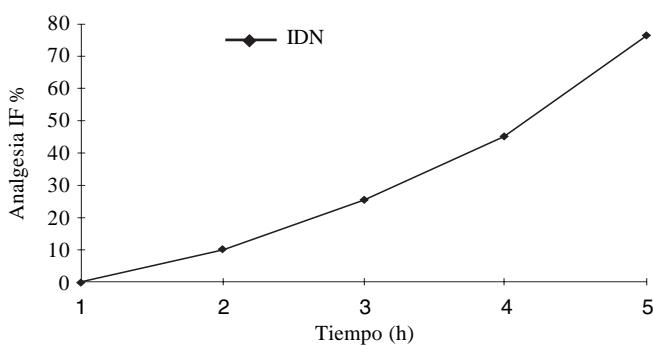
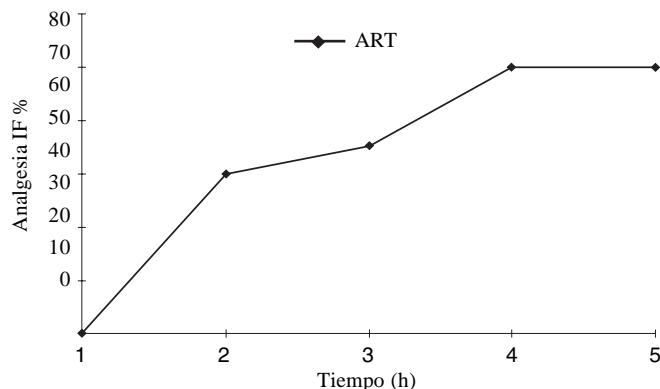


Figura 4. CT indometacina.

**Figura 5.** CT combinación.

mos compuestos administrados en forma independiente. Esta combinación tiene un inicio de acción más rápido que la indometacina sola, mostró una excelente duración de acción y un mayor Emáx (Eficacia Máxima); mostró también mejor efecto en eficacia analgésica global (ABC) que cada compuesto independiente.

Las figuras 2 a 5 muestran el efecto analgésico de cada uno de los compuestos en forma independiente, así como de la combinación.

En 1999 se practicó un estudio para la determinación del índice terapéutico de la combinación de indometacina, betametasona y metocarbamol en la artritis gotosa de la rata y el análisis de potencia y eficacia; el objetivo de dicho estudio fue comparar la CDR (curva dosis respuesta) de la combinación contra la indometacina administrada sola. Fue usado el modelo experimental PIFIR, el cual analizó los efectos analgésicos en cuanto a eficacia y potencia (cuadro 1).<sup>9</sup>

Los datos obtenidos en éste y anteriores estudios, confirman que la asociación de compuestos posee actividad analgésica muy útil y ventajosa en condiciones de artritis gotosa, en este caso en la rata y que aun cuando la toxicidad de la combinación parece ser mayor que la de los componentes individuales, se encuentra lejos de la DL50.

En 1999 fue publicado un estudio doble ciego en donde se valoraron 60 pacientes con artritis reumatoide; los pacientes se dividieron en dos grupos de los cuales el grupo I recibió una combinación de indometacina, betametasona y metocarbamol; los pacientes del grupo II recibieron diclofenaco sódico, durante un periodo de seguimiento de cuatro semanas. Los pacientes fueron valorados clínicamente cada semana y por laboratorio los días 1, 14 y 28 de estudio. La combinación de indometacina, betametasona y metocarbamol acortó la duración de la rigidez matutina, la severidad del dolor (comparado al diclofenaco), redujo la inflamación y mejoró la calidad del sueño sin efectos colaterales.<sup>10</sup>

## Conclusiones

El manejo del dolor y la inflamación son los retos a que nos enfrentamos los médicos día con día.

**Cuadro 1.** Potencia analgésica.

Compuesto	Vía admón.	DE50 (Respecto a Indometacina p.o.)	Potencia relativa con respecto a la combinación
Combinación	p.o.	4.39 ± 1.33 mg/kg	1.00
Indometacina	p.o.	9.02 ± 1.36 mg/kg	0.49

Eficacia analgésica.

Compuesto	Dosis p.o.	Eficacia máxima en CDR (ABC)	Eficacia relativa
Combinación	10.00 mg/kg	362.55 ± 11.7ua	1.00
Indometacina	31.62 mg/kg	352.04 ± 15.92 ua	0.97

Nuestro deber es investigar las mejores opciones para nuestros pacientes.

Se ha dicho mucho acerca de la utilización de combinaciones de medicamentos y algunas veces hasta ha causado controversias; sin embargo, la seriedad de las investigaciones avalan los resultados.

La calidad de vida de los pacientes es uno de los objetivos primordiales de los tratamientos, la empatía y el apoyo hacia ellos, sin olvidar el objetivo central de la medicina de acuerdo a Hipócrates “Curar, cuando no se puede aliviar”, y siempre consolar y acompañar”.

## Referencias

- Howard LF, Joseph BM. Dolor: Fisiopatología y tratamiento. Principios de medicina interna. Harrison 13a. de Vol. 12. Segunda Parte PP 57-63.
- Insel PA. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman Cap 27 vol. 1 pp 661-705.
- Bekemeier H. Antiphlogistic effectiveness of combinations of inhibitors of pharmazie 1986; 41(4): 260-2.
- Bekemeier H. On steroid-saving drug combinations in carageenien paw edema and adjuvant arthritis. Arzneimittelforschung 1986; 36(19): 1521-4.
- Mondino BI. Treatment of scleritis with combined oral prednisone and indometacin therapy. Am J Ophthalmol 1988; 15; 106(4): 473-9.
- López-Muñoz FJ. A new model to assess analgesic activity: Pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). Drug Development Research 1993; 28: 169-175.
- López-Muñoz FJ. Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. Drug Development Research 1993; 29: 299-304.
- Camlin JF, Wardell WM. Analgesic efficacy of an orally administered combination of pentazocine and aspirin. Clin Pharmacol Ther 1976; 21: 34-43.
- López-Muñoz FJ. Unpublished data.
- Ríos CZ et al. Estudio doble ciego comparativo y aleatorizado de la seguridad y efectividad de la asociación de metocarbamol, indometacina y betametosona vs diclofenaco sódico en el alivio del dolor nocturno, inflamación y la rigidez matutina en pacientes con artritis reumatoide que no han mejorado con el tratamiento convencional. Revista de Vinculación Año 3, 1999; 14: 39-43.