

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen **28**
Volume

Número **2**
Number

Abril-Junio **2005**
April-June

Artículo:

Eficacia antinociceptiva de parecoxib vs morfina en el modelo PIFIR

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Eficacia antinociceptiva de parecoxib vs morfina en el modelo PIFIR

Dra. Gabriela Infante-Cosío,* Dr. Francisco Javier López-Muñoz,** Dr. Uriah Guevara-López,*
Dra. Argelia Lara-Solares*

* Medicina del Dolor Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

** Laboratorio "Dolor y analgesia". Departamento de Farmacobiología. CINVESTAV.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Gabriela Infante Cosío.
Miguel Ángel de Quevedo No. 972,
Col. Barrio San Lucas, CP 04030.
Delegación: Coyoacán. México D.F.
Teléfono: 55441427.
Fax: 56586568.
E-mail: Infandoc@hotmail.com

Recibido para publicación: 13-02-03

Aceptado para publicación: 29-09-04

RESUMEN

Este es un estudio preclínico, experimental con el objetivo de comparar la eficacia y potencia antinociceptiva de parecoxib vs morfina IV en el modelo PIFIR. Los experimentos se realizaron en ratas Wistar hembras, empleando el modelo (PIFIR), realizándose bajo anestesia: canulación de la arteria caudal, administración intraarticular de ácido úrico en la pata posterior derecha y colocación de electrodos en ambas patas traseras. Las ratas son inducidas a caminar en cilindros rotatorios, midiendo el tiempo de contacto de las patas con el cilindro, por 2 minutos, obteniendo datos cada 30 minutos por 4 h. Éstos se expresan como índice de funcionalidad (IF%); que al ser de 0 el dolor artrítico se estableció; inició el estudio con la administración de parecoxib o morfina IV; 8 dosis diferentes, una $n = 6$ a cada dosis, completando 108 ratas. Dentro de los resultados: Parecoxib y morfina presentaron relación dosis-dependiente. En eficacia antinociceptiva: Parecoxib mostró equieficacia antinociceptiva con morfina. En curso temporal (CT), los efectos máximos (Emáx) iniciaron 0.5 h después de la administración. Parecoxib y morfina fueron comparables en inicio y magnitud de antinocicepción. Para potencia antinociceptiva: En CDR, existieron diferentes "potencias relativas" y dependieron del punto de comparación. En DE_{33} parecoxib fue 3.7 veces más potente que morfina. Concluimos que en condiciones experimentales, parecoxib presentó efectos analgésicos tan eficaces como morfina, estableciendo la utilidad analgésica de éste. Las diferencias más importantes en CDR, fueron que hay diferentes perfiles de potencia dependiendo del punto de comparación para potencia farmacológica.

Palabras clave: Morfina, parecoxib, modelo PIFIR, analgesia.

SUMMARY

An experimental study was carried out to compare the effectiveness and antinociceptive potential of parecoxib vs IV morphine in the PIFIR model. Experiments were carried out in female Wistar rats, using the PIFIR model. Under anesthesia, the caudal artery was canulated, uric acid was applied intraarticularly in the right hind leg, and electrodes were placed in both hind legs. Rats then walked on rotating cylinders, measuring contact of each leg with the cylinder during a two-minute span. Data were obtained every 30 minutes for 4 hours. These are expressed as functionality index (FI%), with zero meaning established arthritic pain. The study involved the administration of parecoxib or IV morphine, eight different doses, $n = 6$ for each dose, to a total 108 rats. Results showed a dose-dependent relation for both drugs. As for antinociceptive effectiveness, parecoxib was equivalent to morphine.

Regarding the appearance of the effect in time, maximal effect began 0.5 h after administration; both parecoxib and morphine were comparable in terms of time until the effect and magnitude of antinociception. As for antinociceptive effectiveness, there were different "relative potencies", depending on the comparison point. At DE_{33} , parecoxib was 3.7 times more potent than morphine. Under experimental conditions, parecoxib was as effective an analgesic as morphine, which demonstrates the analgesic usefulness of the former. The most important differences were in potency profiles, depending on the point of comparison for pharmacological potency.

Key words: Morphine, parecoxib, PIFIR model, analgesia.

INTRODUCCIÓN

Los opioides, son fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento del dolor, dentro de éstos la morfina sigue siendo el fármaco de elección. Ésta entre otros mecanismos farmacológicos, interactúa con receptores opioides mu y produce analgesia, además de que puede interactuar con receptores opioides localizados en estructuras supraespinales activando el sistema supraespinal⁽¹⁾.

En 1803, el farmacéutico alemán Serturner logró aislar la morfina como uno de los ingredientes activos del opio. Le dio nombre al compuesto en honor al hijo de Ovis, dios de los sueños; *Morfeo*. La morfina y los compuestos relacionados ejercen la mayoría de sus acciones farmacológicas en el sistema nervioso central (SNC) y tracto gastrointestinal. La propiedad clínica más importante es la habilidad de inducir analgesia, la cual suprime el dolor, sin que el paciente necesariamente pierda la conciencia. Además, dentro de los efectos adversos la morfina produce somnolencia, depresión respiratoria, alteraciones del humor, tales como euforia, reduce la motilidad gastrointestinal, causa náusea, vómito; y en tratamientos crónicos: dependencia física.

La morfina tiene una acción directa en el centro respiratorio, al reducir su respuesta a la tensión de CO₂, y el grado de depresión respiratoria es dosis-dependiente. Los fallecimientos por sobredosis de morfina, son casi siempre resultado de colapso respiratorio⁽²⁾.

En relación a su farmacocinética, la unión a proteínas de la morfina en plasma es de cerca del 45%, su aclaramiento varía entre 9.2 a 28.1 ml.kg.min, la vida media de eliminación de 1.4 a 3.4 h y el volumen promedio de distribución de 2.1 a 4 l/kg. Posterior a la administración oral, la morfina es casi totalmente absorbida a través del tracto gastrointestinal; sin embargo por la cinética de primer paso, la biodisponibilidad sistémica es baja y variable (19-47%).

La vía de metabolismo predominante en el hombre es la glucuronidación y el hígado es el sitio predominante para la biotransformación, y en mucho menos importancia el riñón y cerebro. Cerca del 90% de la morfina administrada es convertida en 2 metabolitos principales, el morfina-3-glucurónido (M3G) (45-55%) y morfina-6-glucurónido (M6G) (10-

15%), además de metabolitos pequeños. El M6G tiene afinidad por los receptores opioides, posee propiedades analgésicas; así como también se encuentra en plasma en concentraciones clínicas relevantes. El metabolito más grande M3G, tiene muy poca afinidad por los receptores opioides y no posee alguna actividad analgésica. Después de tratamiento crónico con morfina, tanto el M3G como el M6G, se encuentran presentes en plasma en concentraciones mayores que la de morfina. En dosis equianalgésicas, el M6G ha demostrado menor depresión respiratoria y menor inhibición del tránsito gastrointestinal que la morfina.

En estudios empleando animales de laboratorio se ha indicado que el M6G induce menos náusea y vómito que la morfina, cuando es utilizado a dosis equianalgésicas. Estos hallazgos podrían representar una ventaja clínica significativa del M6G sobre la morfina en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico. El M3G no se une a receptores opioides y carece de efectos analgésicos, pero produce hiperalgesia, alodinia e hiperactividad en ratas y se sugiere que antagoniza tanto el efecto antinociceptivo como la depresión ventilatoria de la morfina⁽³⁾.

Se ha encontrado que es más potente el efecto antinociceptivo del M6G cuando es administrado por vía subcutánea (s.c.), intracerebroventricular (i.c.v.) o intratecal (i.t.). La administración del M3G por vía i.c.v. se ha observado que antagoniza la depresión ventilatoria producida por el M6G en ratas, así como esta administración por vía i.c.v. y por vía i.t. se ha demostrado que antagoniza el efecto antinociceptivo del M6G, pero el M3G no tiene efecto en la antinocicepción espinal de la morfina y el M6G, sin embargo, se sugiere que en situaciones clínicas, el efecto analgésico del M6G puede ser antagonizado por el M3G, y se ha demostrado también que el M6G induce un grado mayor de tolerancia que la morfina. La presencia de efectos adversos, variabilidad en la respuesta analgésica y el desarrollo de tolerancia, son problemas clínicos comunes durante el tratamiento con morfina⁽⁴⁾.

Se sugieren 2 factores potencialmente relevantes que pueden influenciar significativamente el desarrollo de tolerancia aguda a los opioides: diferentes concentraciones en plasma de los opioides o la de la administración del fárma-

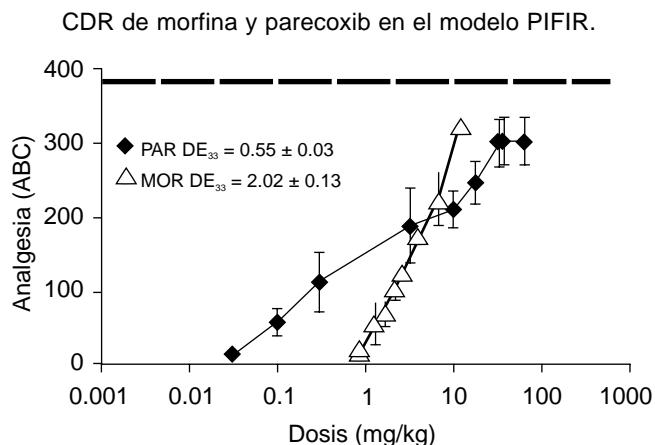


Figura 1. CDR: Curva dosis respuesta, ABC: Área bajo la curva, PAR: Parecoxib, MOR: Morfina, DE: Dosis efectiva 33.

Curso temporal de la dosis (mg/kg, i.v.) de máximo efecto de MOR (10.0) y PAREC (31.6) en modelo PIFIR.

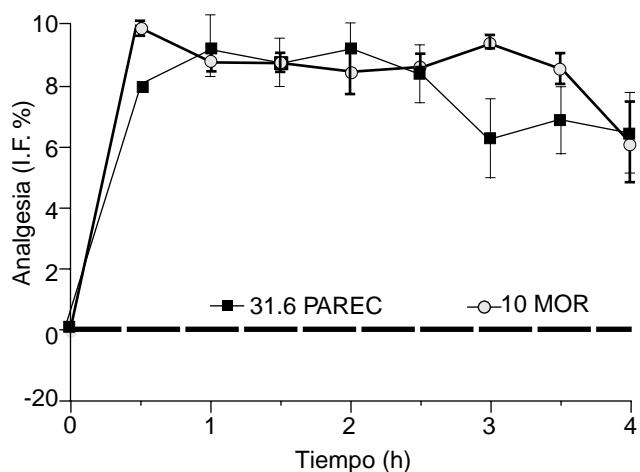


Figura 2. MOR: Morfina, PAREC: Parecoxib, I.F. Índice de funcionalidad.

co. Se ha encontrado que dicha tolerancia a la analgesia de morfina, se encuentra importantemente correlacionada a la duración de la infusión de morfina, pero no a diferentes concentraciones de morfina en plasma⁽⁵⁾.

Por otra parte, las enzimas ciclooxygenasas 1 y 2 (COX-1), (COX-2) catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, las cuales juegan un rol importante en muchos sistemas biológicos, incluyendo homeostasis, integridad de la mucosa gástrica, función renal y respuesta inflamatoria⁽⁶⁾.

Algunos datos obtenidos en ratones con déficit de COX-1, indican que las prostaglandinas sintetizadas por ambas COX-1 y COX-2, pueden contribuir a la respuesta inflama-

toria y que ambas isoformas tienen roles importantes en el mantenimiento de la homeostasis fisiológica. Los inhibidores selectivos COX-2 son agentes prometedores para el tratamiento de dolor artrítico e inflamación con bajo riesgo potencial de efectos adversos gastrointestinales serios⁽⁷⁾.

El parecoxib es un inhibidor específico COX-2, el cual puede ser administrado por inyección IV o IM. Es un pro fármaco soluble en agua, que tiene una rápida y completa biotransformación a valdecoxib (inhibidor selectivo COX-2). Con una eficacia analgésica demostrada en pacientes con dolor postoperatorio de extracción de tercer molar, ginecológicas u ortopédicas⁽⁸⁾.

Con relación a sus efectos gastrointestinales se ha comprobado que múltiples dosis administradas de parecoxib son seguras y bien toleradas en pacientes sanos seniles, con una disminución en el riesgo de lesionar la mucosa gastrointestinal comparado con kеторолако⁽⁹⁾.

Además se ha demostrado que la administración preoperatoria de parecoxib es efectiva para reducir o eliminar el dolor postoperatorio después de cirugía oral, además de que es seguro, y bien tolerado⁽¹⁰⁾.

Con relación a la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado, se sugiere que el parecoxib sódico está menos asociado a un sangrado excesivo durante la cirugía, y por lo tanto es potencialmente más seguro que el ketorolaco para su uso en pacientes, bajo cirugía independientemente de la edad⁽¹¹⁾.

En cuanto a modelos de experimentación animal, el modelo PIFIR es un método experimental empleado a nivel preclínica, muy útil para evaluar dolor o nocicepción y analgesia o antinocicepción en animales de laboratorio (ratas) y ha sido empleado también para valorar la relación farmaco-

Efecto antinociceptivo global (ABC) de dosis de máximo efecto (mg/kg, i.v.): MOR 10.0 y PAREC 31.6.

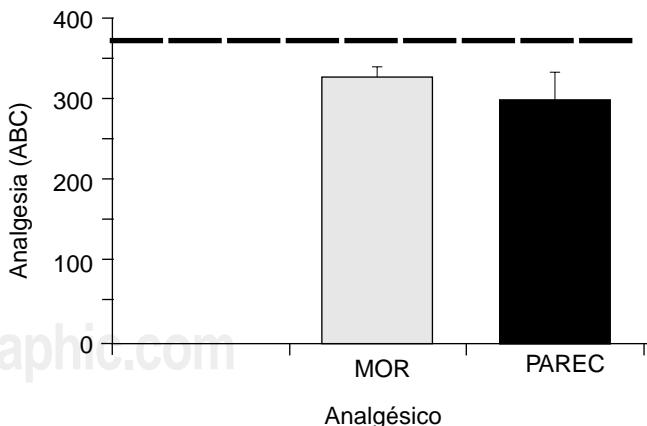


Figura 3. MOR: Morfina, PAREC: Parecoxib, I.F. Índice de funcionalidad.

Cuadro I. Comparación de eficacia antinociceptiva en CT.

Compuesto	Dosis (mg/kg) I.V.	Eficacia máxima (%)	Eficacia relativa
Morfina	10	97.8	1
Parecoxib	31.6	91.9	0.94

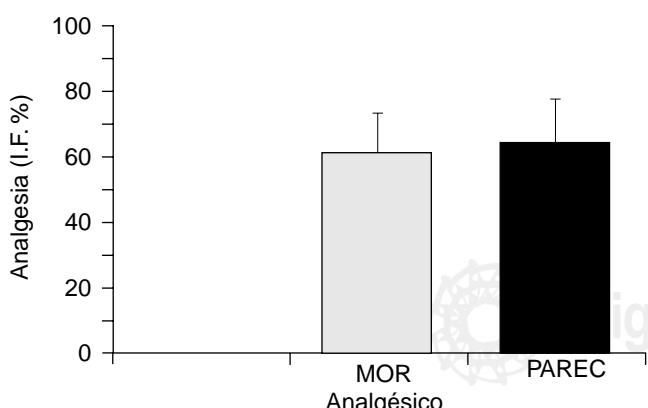
Cuadro II. Comparación de eficacia antinociceptiva en CDR.

Compuesto	Dosis (mg/kg) I.V.	Eficacia máxima (ABC)	Eficacia relativa
Morfina	10	326.9 ± 8	1
Parecoxib	31.6	300.4 ± 31.0	0.92

Cuadro III. Comparación de potencia (DE33) antinociceptiva.

Compuesto	DE33 (mg/kg)	Potencia I.V. Potencia relativa con respecto a parecoxib
Parecoxib	0.55 ± 0.03	1
Morfina	2.02 ± 0.13	3.7

Analgesia de dosis de máximo efecto 4h después de la admón. de: MOR 10.0 y PAREC 31.6.

**Figura 4.** ABC: Área bajo la curva, MOR: Morfina, PAREC: Parecoxib.

cinética-farmacodinamia de los analgésicos. Este modelo aporta información relevante ya que es semejante a situaciones clínicas. Además de que produce un cuadro de dolor de tipogota que dura al menos 4 h⁽¹²⁾.

Dentro de los fármacos utilizados para el control del dolor crónico últimamente se han utilizado los llamados inhibidores selectivos COX-2, principalmente celecoxib y rofecoxib, recientemente se cuenta con el único de éstos en presentación inyectable, parecoxib sódico, por lo que se requiere comparar los efectos analgésicos, la eficacia y la potencia antinociceptiva de éste con el opioide prototípico morfina ya que este último grupo de medicamentos se asocia a múltiples efectos colaterales. El objetivo de este estudio fue el comparar los efectos analgésicos, la eficacia y potencia de parecoxib vs morfina en el modelo PIFIR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos de analgesia se realizaron empleando ratas Wistar hembras, con un peso de 180-200 g. Las cuales se mantuvieron a una temperatura constante de 22°C. Se canuló la arteria caudal para administración de fármacos bajo anestesia, posteriormente se empleó el modelo de alteración funcional inducida por dolor (**PIFIR** por las siglas en inglés) que se caracteriza por dolor inducido por inyección de 50 mcl de ácido úrico al 30% en la articulación femoro-tibio-rotular de la pata posterior derecha bajo anestesia con éter. Un electrodo se colocó en cada superficie plantar de cada pata trasera. Posterior a la recuperación de la anestesia, las ratas se inducen a caminar en unos cilindros rotatorios de acero inoxidable, midiendo el tiempo de contacto entre cada una de las patas con el cilindro, por 2 minutos, obteniéndose los datos cada 30 minutos por 4 h. Éstos se expresan como un porcentaje de índice de funcionalidad (IF%); al ser este IF% = 0 (2.5 h, después de la administración de ácido úrico), se reflejó dolor artrítico en la rata ya establecido (Figuras 1, 2 y 3).

Las variables medidas en este modelo, fueron el tiempo de contacto entre cada una de las patas traseras de la rata en el cilindro, el cual es rotado por períodos de 2 minutos. Los datos se obtuvieron durante este tiempo y a las ratas se les permitió descansar por los 28 minutos restantes. Las ratas fueron puestas a caminar cada 30 minutos en un período de 4 h. Los datos se expresaron como un porcentaje de índice de funcionalidad porcentual (IF%), el cual correspondió al tiempo de contacto de la pata inyectada dividida entre el tiempo de contacto de la pata control izquierda, multiplicada por 100⁽¹³⁾.

El estudio se realizó empleando un total de 108 ratas, 8 dosis diferentes empleando una n = 6 para cada dosis evaluada tanto de parecoxib i.v. como de morfina i.v.

RESULTADOS

- Parecoxib mostró una relación dosis-dependiente, al igual que morfina.
- En cuanto a eficacia antinociceptiva:
- En CDR (curva dosis respuesta), parecoxib en dosis de 31.6 mg/kg (300.4 ± 31.0 ua) mostró equieficacia antinociceptiva al ser comparado con el agente prototípico opioide morfina (10 mg/kg: 326.9 ± 10.0 ua). Sin embargo, morfina tuvo una tendencia a generar un efecto mayor (Figura 1).
- En CT (curso temporal), las dosis de máxima eficacia antinociceptiva mostraron similares perfiles temporales para los 2 compuestos (Cuadro I).
- En CT, los Emáx (efectos máximos) se produjeron 0.5 h después de la administración, pero a diferencia de la morfina, el parecoxib alcanzó su Emáx y se mantuvo a través del tiempo de observación (esto es observado al analizar todos los cursos temporales de cada compuesto) (Figura 2).
- Los efectos 4 h después de la administración también fueron similares, y mantuvieron valores porcentuales en promedio de 65% de antinocicepción (Figura 3).
- Parecoxib i.v. y morfina i.v. fueron comparables en términos de inicio y magnitud de antinocicepción (Figura 4).
- En cuanto a potencia antinociceptiva:
- En las CDR, los 2 compuestos mostraron diferente pendiente, lo que establece que van a existir diferentes “potencias relativas” y que serán dependientes del punto de comparación.
- Ambas CDR tienen un punto de intersección en la parte media de cada CDR, por lo que existen unas dosis específicas de cada uno, con las cuales se produce equieficacia y son equipotentes en ese punto.
- La pendiente de parecoxib fue menos grande que la mostrada por morfina (Cuadro II).
- Debido a la diferente pendiente el análisis de dosis efectiva 33 (DE_{33}) mostró que parecoxib fue 3.7 veces más potente que morfina. Es decir, en las condiciones experimentales empleadas, para generar un efecto de 33% es necesario administrar 3.7 veces más dosis de morfina (2.02 mg/kg) que de parecoxib (0.55 mg/kg) (Cuadro III).

DISCUSIÓN

Los opioides reducen el dolor al actuar a varios niveles del SNC, se han identificado múltiples sitios de acción espinales y supraespinales. Se conocen receptores opioides en terminales de aferentes primarias nerviosas, las cuales median la inhibición de la liberación de varios neurotransmisores nociceptivos incluyendo la sustancia P. La morfina es también capaz de inhibir la sustancia P por acción inhibitoria postsináptica en las interneuronas, así como en la salida de

las neuronas del tracto espinotalámico el cual envía información nociceptiva a centros superiores en el cerebro. Además de estas acciones centrales, se ha propuesto que los opioides pueden actuar a través de receptores periféricos, ya que la administración local es capaz de antagonizar la hiperalgésia inducida por prostaglandinas⁽¹⁴⁾.

El gran valor clínico de la morfina, como se mencionó, es la capacidad de aliviar el dolor severo, y aunque el dolor es altamente subjetivo, la efectividad de la morfina no sólo es aparente en situaciones clínicas, ya que puede ser demostrada en animales de laboratorio y en sujetos bajo condiciones experimentales. Una desventaja de la morfina es su labilidad de abuso, produciendo dependencia física; asociado con un fenómeno de tolerancia, misma que se incrementa cuando el fármaco se requiere en forma continua para mantener una respuesta farmacológica deseada⁽²⁾.

Cabe destacar que en un estudio de 11,882 pacientes con opiáceos, solamente en cuatro pacientes sin antecedentes de abuso de sustancias desarrollaron adicción a estos agentes⁽¹⁵⁾.

Los inhibidores selectivos COX-2 (celecoxib y rofecoxib) se encuentran sólo disponibles como presentación para administración oral, el parecoxib sódico inhibidor específico de COX-2, es el primer agente desarrollado para administración inyectable. Es un pro-fármaco inactivo éster-amida el cual es rápidamente convertido por hidrólisis enzimática hepática al compuesto activo COX-2 específico valdecoxib. Éste bajo dicha conversión involucra las vías metabólicas citocromo y no citocromo P450 para la hidroxilación del metabolito (M1), el cual es también un inhibidor específico COX-2. Estudios preclínicos y clínicos en voluntarios sanos demuestran que el parecoxib sódico tiene una eficaz actividad anti-inflamatoria y posee una marcada seguridad gastrointestinal relativa, comparada con los AINES convencionales⁽¹⁶⁾. Estudios con parecoxib han demostrado que tiene una propensión aparentemente reducida a precipitar eventos, gastrointestinales severos. El valdecoxib/parecoxib, en común con otros coxibs, tiene una eficacia similar a los AINES pero reducida toxicidad gastrointestinal, por lo que es un área adicional para el uso de los compuestos COX-2 selectivos⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIÓN

En las condiciones experimentales empleadas para desarrollar el estudio, parecoxib presentó efectos analgésicos tan grandes como los generados por el compuesto opioide prototípico morfina. Tanto la eficacia global a través de 4 h (evaluada en CDR) como la eficacia puntual (evaluada en los CT) fueron similares, lo que establece la utilidad analgésica que puede tener parecoxib, los cursos temporales mostraron que mientras la morfina alcanza su Emáx y después decae, el

parecoxib cuando alcanza su Emáx lo mantiene por lo menos 4 h. Las diferencias más importantes fueron sólo en cuanto a pendiente de la CDR, lo que mostró como consecuencia que puede haber diferentes perfiles de potencia dependiendo del punto de comparación para evaluar la potencia far-

macológica. Conclusión: En este estudio preclínico, el parecoxib mostró utilidad analgésica (eficacia) tan buena como la mostrada por el opioide morfina, y bajo algunas normas de comparación (DE₃₃) también mostró mayor potencia analgésica.

REFERENCIAS

1. Domínguez, et al. Analgesic efficacy of the combination metamizol + morphine after subchronic treatment in rats. *Drug Dev Res* 2000;51:260-261.
2. Casy, et al. Opioid Analgesic: chemistry and receptors. Edited by Plenum Press, New York, 1986. Chap 2.
3. Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:116-122.
4. Faura, et al. Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved? *Pain* 1996;65:25-30.
5. Shung-Tai, et al. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: Concentration-dependent or time-dependent? *Anesth Analg* 2002;95:948-51.
6. Hawkey CJ. COX-2. *Lancet* 1999;353:307-314.
7. Martínez, et al. Involvement of peripheral cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in inflammatory pain; *JPP* 2002;54:405-412.
8. Cheer SM, Goa KL, Parecoxib (Parecoxib Sodium). *Drugs* 2001;61:1133-1141.
9. Randall, et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol* 2002;97:65-71.
10. Desjardins, et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth-Analg* 2001;93:721-7.
11. Noveck, et al. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest* 2001;21:465-476.
12. Vadillo, et al. Usefulness of the pain-induced functional impairment model to relate plasma levels of analgesics to their efficacy in rats. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:462-465.
13. López-Muñoz FJ, et al. A new model to assess analgesic activity: Pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). *Drug Dev Res* 1993;28:169-175.
14. Lopez-Muñoz, et al. Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev Res* 1993;29:299-304.
15. Porter J, Hick H. Addiction rare in patients treated with narcotics (letter). *N Engl J Med* 1980;302:123.
16. Aziz K, et al. A pharmacokinetic study of intramuscular (IM) parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41: 1111-1119.
17. Douglas O, Keri W, Wagstaff AJ. Valdecoxib. *Drugs* 2002;62: 2059-2071.

