



Análisis preclínico (rata) de efectos antinociceptivos de asociación entre tramadol y acetaminofeno

Dr. Francisco J. López-Muñoz, ** QFB. Luis A. Moreno-Rocha,* QFB. Josué F. Moreno-T,*
Dra. Adriana M. Domínguez-Ramírez,* Dra. Guadalupe Bravo**

* Departamento de Sistemas Biológicos,
UAM-Xochimilco.

** Departamento de Farmacobiología,
CINVESTAV-Unidad Sur.

Solicitud de sobretiros:

Francisco J. López-Muñoz
Departamento de Farmacobiología.
CINVESTAV-Unidad Sur, Calz. Tenorios Núm.
235, Col. Granjas Coapa, 14330, México, D.F.
Teléfono: (55) 5061 28 51
Fax: (55) 5061 2863
E-mail: flopez@cinvestav.mx
flopezm@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 14-11-05

Aceptado para publicación: 23-01-06

RESUMEN

Las combinaciones que contienen 2 diferentes analgésicos o un analgésico con otra clase de fármaco, son ampliamente usados en la terapéutica; muchas de esas combinaciones son formuladas en un intento por producir mejores efectos analgésicos o por disminuir severos efectos adversos. Así, varias combinaciones de analgésicos han sido empleadas por muchos años en el tratamiento del dolor humano. Sin embargo, se han realizado pocos estudios bien controlados para determinar la eficacia relativa y posibles ventajas de esas combinaciones sobre la terapia con un solo fármaco, además los beneficios de las combinaciones son difíciles de demostrar en los ensayos clínicos. En el presente trabajo, se utilizó el modelo «Disfunción inducida por dolor en rata» (Modelo PIFIR) para evaluar los efectos antinociceptivos tanto de acetaminofeno (31.6 a 562.3 mg/kg p.o.), tramadol (17.8 a 56.2 mg/kg p.o.), como de 6 diferentes combinaciones de acetaminofeno + tramadol. La recuperación de la funcionalidad después del tratamiento fue considerada como una expresión de antinocicepción en la rata. Los efectos antinociceptivos producidos por las combinaciones de acetaminofeno/tramadol fueron similares a los esperados en base a la suma de efectos antinociceptivos de los compuestos individuales. Acetaminofeno tuvo menor potencia y eficacia antinociceptiva que tramadol. Estos resultados indican que es importante caracterizar las actividades analgésicas potenciales de las asociaciones entre opioides y AAINEs, para detectar y valorar su posible utilidad en el tratamiento de dolor en el humano.

Palabras clave: Analgesia, acetaminofeno, opioides, modelo PIFIR, rata, sinergismo.

SUMMARY

Compounds containing two different analgesic agents or one analgesic with other types of drugs are widely used in therapeutics. A lot of these compounds are formulated in order to produce greater analgesic effects or to diminish severe untoward effects. In this respect, several analgesic drug compounds have been employed in the treatment of human pain for many years. However, few well-controlled studies have been performed to determine the relative effectiveness and the possible advantages of such a combination over the single drug therapy. As a matter of fact, the benefits of the above combinations are difficult to be demonstrated in clinical tests. Therefore, the present work has used the «Pain-Induced Functional Impairment Model in Rat» (PIFIR model) to assess the antinociceptive effects of acetaminophen (31.6 to 562.3 mg/kg p.o.), tramadol (17.8 to 56.2 mg/kg p.o.), as well as 6 different combinations of acetaminophen + tramadol. The recovery of functionality after the treatments

was considered as an expression of antinociception in rats. This fact allowed us to detect the antinociceptive interaction profile of the combinations. The antinociceptive effects produced by the combinations acetaminophen/tramadol were similar to those ones expected from the sum of antinociceptive effects of the individual drugs. The acetaminophen showed less antinociceptive potency and efficacy than tramadol. The present results indicate that it is important to characterize the potential analgesic activities of combinations containing opioids and NSAIDs because of their possible application in the treatment of similar human pain.

Key words: Analgesia, acetaminophen, opioids, PIFIR model, rat, synergism.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial multidimensional que es desagradable y frecuentemente va asociada a algún daño tisular, puede variar en intensidad, duración, origen y naturaleza. El dolor está ligado además a sensaciones emocionales que frecuentemente se traducen en términos de sufrimiento, las cuales aún no han sido investigadas ampliamente⁽¹⁾. Para el tratamiento del dolor existe una necesidad imperante de un analgésico que además de ser efectivo, posea un mínimo de reacciones adversas, no obstante ninguno de los fármacos que se conocen a la fecha es capaz de cumplir los requerimientos anteriores. Los agentes de tipo opioide generalmente poseen una alta eficacia antinociceptiva, no obstante causan efectos indeseables, los cuales en su mayoría son dosis-dependientes⁽²⁾. Por otro lado, entre los diferentes mecanismos de acción de los fármacos de tipo aspirina y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINE's), está el que involucra la supresión de la síntesis de prostaglandinas⁽³⁾. No obstante la habilidad de los AAINE's 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, hemorragias y perforaciones de la mucosa estomacal, lo que en algunos pacientes puede resultar fatal⁽⁴⁾.

Los analgésicos de tipo opioide constituyen a la fecha la terapia más efectiva disponible para el tratamiento del dolor moderado a severo; no obstante la combinación de fármacos opioides con AAINE's o del tipo aspirina (inhibidores no selectivos de las isoformas COX) son comúnmente empleadas para el control de dolor postoperatorio. Actualmente en la terapéutica, se emplean de manera extensa las mezclas con dos agentes analgésicos diferentes (combinación de un opioide con un AAINE's) en un intento por obtener mayores efectos antinociceptivos⁽⁵⁾. Basado en esto las combinaciones de fármacos analgésicos constituyen un campo extenso de investigación en el tratamiento clínico del dolor y sus consecuencias fisiológicas sobre la vida del individuo⁽⁶⁾. La ventaja potencial de emplear este tipo de combinaciones estriba en que los efectos antinociceptivos pue-

den ser maximizados, lo que permitiría reducir las dosis de ambos fármacos y por ende reducir los efectos indeseables^(5,7). No obstante, aunque algunos estudios clínicos sugieren que la combinación de un fármaco de tipo opioide con uno de tipo aspirina o AAINE's pueden presentar una interacción sinérgica de suma e incluso de potenciación, se han elaborado muy pocos estudios cuantitativos para establecer dichas interacciones⁽⁸⁾ debido a la dificultad de realizar estas evaluaciones en clínica. El objetivo de este estudio fue el de investigar el efecto antinociceptivo de acetaminofeno y tramadol mediante su administración individual o combinada, empleando el modelo de «disfunción inducida por dolor en ratas» (PIFIR) ya descrito anteriormente en detalle⁽⁹⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

En este estudio, se emplearon ratas Wistar macho con un peso de entre 180-200 g. Todo el desarrollo experimental fue llevado a cabo siguiendo las recomendaciones del Comité de Investigaciones y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor⁽¹⁰⁾ y la Guía de Estándares Éticos para las Investigaciones del Dolor en Animales⁽¹¹⁾ y acordes a un protocolo aprobado por el Comité Local de Ética Animal. El número de animales empleados se mantuvo al mínimo posible y las condiciones de permanencia fueron controladas en un cuarto aclimatado a 25°C y con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas cada uno. Al menos 8 horas antes de que el experimento comenzara, las ratas fueron sometidas a ayuno con acceso libre al agua de un bebedero convencional.

Fármacos

Se preparó una suspensión de ácido úrico (Sigma. St. Louis MO, USA) al 30% en aceite mineral. Los principios activos: tramadol y acetaminofeno (donados por Janssen-Cilag S.A. de C.V.), fueron administrados por la vía oral (p.o.), empleando como vehículo una solución de carboximetil celulosa al 0.5% en agua destilada.

Medición de la actividad antinociceptiva

Los animales fueron anestesiados bajo vapores de éter en una cámara de vidrio Pyrex para facilitar su manejo posterior, la disfunción fue inducida mediante la inyección intraarticular de 0.05 ml de una suspensión de ácido úrico al 30% en aceite mineral sobre la unión de la rodilla de la pata trasera derecha, inmediatamente hecho esto, fueron colocados en cada cojinete de las patas traseras un electrodo; las ratas se dejaron recuperar de los efectos del éter y puestas en un cilindro de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. Se tomó un intervalo de 2.5 horas para que el animal desarrollara la disfunción en la extremidad en donde se le administró ácido úrico, este intervalo está sustentado en estudios efectuados por López-Muñoz y col., 1993. Una vez pasado el tiempo para desarrollar disfunción se le administró al animal el fármaco o la combinación de fármacos tomando como inicio del experimento este momento (tiempo cero). La variable a medir fue el tiempo de contacto de ambas patas sobre el cilindro de acero mientras éste giraba a una velocidad de 4 rpm por un período de 2 min, se hicieron lecturas a intervalos de 30 min por un período total de 4 h. Una vez finalizado el tiempo, los animales fueron sacrificados.

Diseño experimental

Fueron estudiados los efectos antinociceptivos producidos por acetaminofeno y tramadol administrados solos y en combinación, cada dosis de fármaco fue administrada a intervalos logarítmicos de 0.25 (acetaminofeno: 31.6, 56.2, 100, 177.8, 316.2 y 562.3 mg/kg; tramadol: 17.8, 31.6 y 56.2 mg/kg) a grupos de seis ratas cada uno y con los cuales fueron construidas las curvas dosis-respuesta (CDR) y los cursos temporales (CT). Las combinaciones fueron analizadas administrando simultáneamente la dosis de tramadol de 17.8 mg/kg con cada una de las dosis de acetaminofeno (de 31.6 a 562.3 mg/kg); los resultados de las combinaciones fueron empleados para analizar posibles interacciones sínnergicas (6 combinaciones en total). Al final de los experimentos las ratas fueron sacrificadas.

Evaluación estadística

Los datos fueron expresados como índice de funcionalidad (IF) que es el tiempo de contacto de la pata con disfunción inducida dividido entre el tiempo de la pata sin disfunción y multiplicado por 100. Se construyeron curvas de curso temporal graficando el IF contra el tiempo y se calcularon las áreas bajo la curva de cada una de las dosis empleadas. El área bajo la curva se consideró como una expresión del efecto antinociceptivo total durante todo el período de observación (4 h). Las ABC fueron determinadas empleando el

método de los trapezoides⁽¹²⁾, los valores experimentales de las ABC de las combinaciones fueron comparadas con un valor hipotético esperado, producto de la suma de las ABC de las dosis administradas individualmente, empleando para ello un análisis de t-Student, atribuyendo una diferencia significativa ($p < 0.05$) a efectos de potenciación, y una diferencia estadísticamente no significativa ($p > 0.05$) a efectos de suma. Todos los resultados en el texto y figuras son promedios de seis lecturas individuales con los errores estándar de cada uno de los grupos.

RESULTADOS

Los fármacos estudiados mostraron actividad antinociceptiva en ratas inyectadas con ácido úrico al 30%. La actividad antinociceptiva fue determinada como recobro de la funcionalidad en la extremidad involucrada (IF), la cual alcanzó un valor máximo para luego descender en función del tiempo. La actividad antinociceptiva aumentó con respecto al aumento de dosis de fármaco administrada (efecto dependiente de la dosis).

Efectos antinociceptivos de los fármacos ensayados individualmente

La figura 1 muestra las CDR de tramadol y acetaminofeno. Ambos fármacos incrementaron el ABC en forma dosis-dependiente, siendo más eficaz el tramadol mostrando un efecto máximo de 247.7 unidades de área (%h) a una dosis de 56.2 mg/kg, mientras que el acetaminofeno mostró un efecto máximo de 163.84% h a una dosis de 562.34 mg/kg.

Efectos antinociceptivos de los fármacos ensayados en combinación

Los resultados experimentales de algunas combinaciones comparadas mediante la prueba de t-Student, con el valor hipotético de la suma de las ABC de los resultados obtenidos con los fármacos administrados de manera individual, se muestran en el cuadro I. Con la administración simultánea de tramadol y acetaminofeno, se obtuvieron resultados que en su mayoría no difieren significativamente del número hipotético proveniente de la suma de las administraciones individuales ($p > 0.05$). Sin embargo, la combinación en la cual se administró de manera simultánea tramadol a una dosis de 17.78 mg/kg y acetaminofeno a una dosis de 177.8 mg/kg resultó con una diferencia significativa ($p < 0.05$), mostrando por ello, efectos de potenciación. La figura 2 muestra los cursos temporales de las combinaciones descritas en el cuadro I, donde se pueden observar los efectos de suma o de potenciación y el comportamiento de las administraciones simultáneas de ambos fármacos.

Cuadro I. Efectos experimentales de algunas combinaciones y su comparación con los producidos por los fármacos administrados individualmente.

| Tratamiento | Dosis (mg/kg) | ABC (%h) ^a | Significancia (p) |
|--------------------------|---------------|-----------------------|--------------------|
| Tramadol | 17.8 | 65.7 ± 8.9 | 201.5 ^b |
| Acetaminofeno | 316.2 | 135.9 ± 29.8 | > 0.05 |
| Tramadol + acetaminofeno | 17.8 + 316.2 | 251.0 ± 25.8 | |
| Tramadol | 17.8 | 65.7 ± 8.9 | 168.0 ^b |
| Acetaminofeno | 177.8 | 102.3 ± 24.9 | < 0.05* |
| Tramadol + acetaminofeno | 17.8 + 177.8 | 251.0 ± 28.6 | |

^a Área bajo la curva del curso temporal del efecto antinociceptivo total por un período de 4 horas. Los datos son promedio de un total de seis experimentos individuales y el error estándar medio (EE).

^b Número hipotético proveniente de la suma de los resultados de las administraciones individuales.

*p Es estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95%.

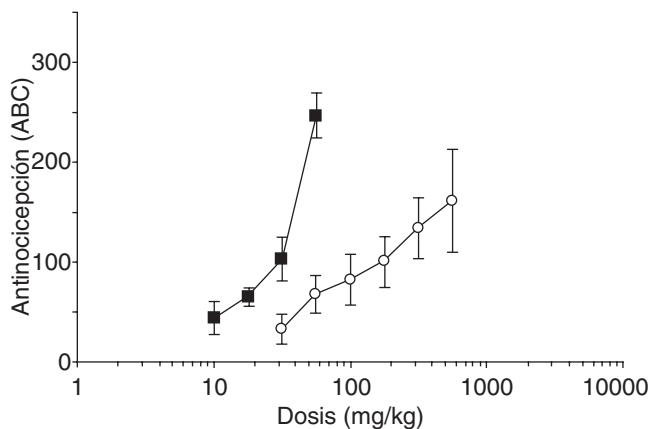


Figura 1. Curva dosis-respuesta de tramadol p.o. (■) y acetaminofeno p.o. (○) en el modelo PIFIR. La respuesta se expresa en el eje "y" como el área bajo la curva (ABC) del índice de funcionalidad en un período de observación de 4 h (%h). Los datos se expresan como promedios ± EE de seis lecturas individuales.

Los cursos temporales de las combinaciones mostraron un sinergismo antinociceptivo positivo en comparación con las administraciones individuales. En la figura 2A se observa que el ABC es mayor que los ABC de los fármacos individuales por lo que se trata de una sumatoria de los efectos por separado como lo indica el cuadro I y dicha combinación no presentó una diferencia significativa ($p > 0.05$) con respecto a la suma teórica (hipotética) de los efectos individuales. Por otra parte en la figura 2B se muestra una combinación que describe efectos de potenciación al mostrar una diferencia significativa ($p < 0.05$) ya que el ABC resultó ser mayor a la suma teórica de los efectos de los fármacos individuales (Cuadro I), siendo interesante el hecho de que se trata de una combinación de dosis bajas para ambos fármacos (tramadol 17.8 mg/kg y acetaminofeno 177.8 mg/kg).

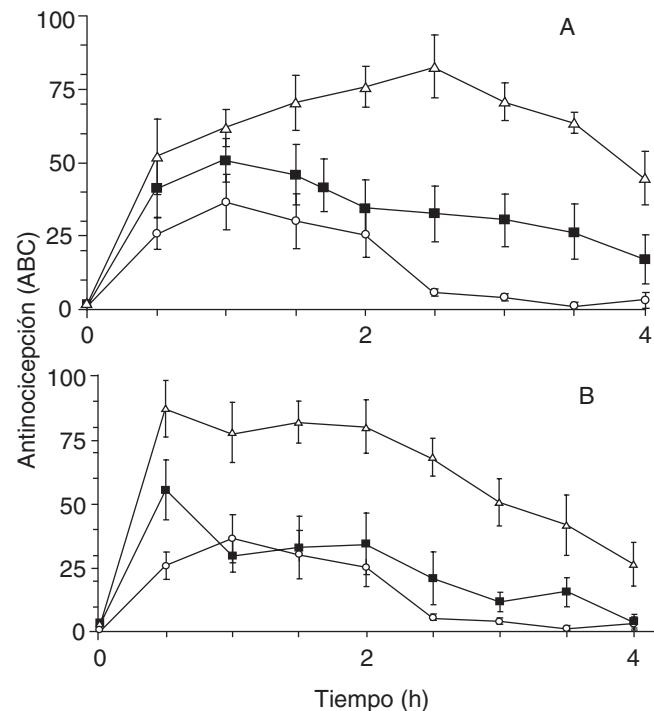


Figura 2. Cursos temporales de las administraciones individuales y las administraciones simultáneas descritas en el cuadro I. **A:** Tramadol 17.8 mg/kg p.o. (○), acetaminofeno 316.2 mg/kg p.o. (■), tramadol 17.8 mg/kg + acetaminofeno 316.2 mg/kg p.o. (△). **B:** Tramadol 17.8 mg/kg p.o. (○), acetaminofeno 177.8 mg/kg p.o. (■), tramadol 17.8 mg/kg + acetaminofeno 177.8 mg/kg p.o.

DISCUSIÓN

Las combinaciones de dos fármacos analgésicos son frecuentemente empleadas en tratamientos clínicos con el objeto de incrementar la eficacia antinociceptiva y reducir los efec-

tos no deseados. En este trabajo, se estudiaron los efectos analgésicos de la combinación de un fármaco opioide atípico (tramadol) y un inhibidor no selectivo de la ciclooxygenasa (acetaminofeno). Debido a la diferencia importante en los mecanismos de acción farmacológica de ambos fármacos⁽¹³⁻¹⁵⁾, es de esperarse que la combinación pudiera mostrar una potenciación en la eficacia antinociceptiva. Aun cuando según estudios anteriores, el comportamiento de algunas mezclas de tramadol con ciertos tipos de AAINE's es en su mayoría errático y no muestra patrones homogéneos⁽²⁾. En el presente estudio una combinación mostró efectos de potenciación a dosis relativamente bajas de ambos fármacos, no así las combinaciones en donde el tramadol fue administrado a una dosis mayor de 31.6 mg/kg sin importar a qué dosis se administró acetaminofeno. Aunado a esto, se presentaron resultados de sumación en dosis bajas de tramadol (17.8 mg/kg) a distintas dosis de acetaminofeno, sólo con dosis de 177.8 mg/kg se presentan dichos efectos potenciados.

En nuestro laboratorio a nivel preclínico (empleando ratas) y bajo las mismas condiciones experimentales que empleamos en este estudio, hemos reportado anteriormente que tanto la combinación de tramadol + ketorolaco⁽²⁾, como la combinación de morfina + metamizol⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, producen en ciertas proporciones de combinación, adecuados efectos antinociceptivos de potenciación. Por lo que los resultados obtenidos en este estudio muestran que también la combinación tramadol + acetaminofeno produce adecuados efectos de potenciación analgésica y de suma de efectos individuales en algunas otras combinaciones. Es de hacer notar que el análisis de diversas proporciones de combinación de diversos tipos de analgésicos, nos permite establecer que un mismo par de analgésicos administrados simultáneamente en diferentes proporciones de dosis, puede generar una gama

de resultados que van desde el antagonismo, la suma de efectos individuales, hasta grandes efectos de potenciación analgésica. Lo que establece que es muy importante la proporción de dosis combinada para producir un determinado efecto. Cuando se habla del resultado de combinar un determinado par de analgésicos, no se debe generalizar, ya que el adecuado efecto de potenciación sólo se produce con una o unas precisas proporciones de combinación y no en toda la gama de combinaciones analizadas.

En conclusión, la administración simultánea de tramadol y acetaminofeno produjo en ciertas proporciones de combinación, efectos mayores a los obtenidos por los fármacos administrados de forma individual lo que tiene un impacto de manera positiva en la terapéutica del dolor. En este estudio no se realizó análisis alguno para detectar mecanismos de acción involucrados, los cuales se analizarán posteriormente, sin embargo, no se descartan posibles interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. En base a los resultados obtenidos, 1) existe un sinergismo positivo en la combinación de tramadol y acetaminofeno; 2) la administración combinada de tramadol y acetaminofeno produce efectos mayores a los obtenidos en una administración individual de cualquiera de los fármacos estudiados; 3) el hecho de que la combinación de tramadol a dosis más bajas que las estudiadas en esta investigación pudiera presentar efectos de potenciación, resulta interesante.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a los Srs. F. Sánchez, A. Huerta y L. Oliva por su asistencia técnica. L.A. Moreno-Rocha y J.F. Moreno son pasantes de la Licenciatura de QFB de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

REFERENCIAS

- Woolf JC. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-451.
- López-Muñoz FJ, Díaz-Reval MI, Terrón JA, Déciga-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. *Eur J Pharm* 2004;484:157-165.
- Ferreira SH, Vane JR. New aspects of the model of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol* 1974;14:54-73.
- Griffin MR. Epidemiology of non steroidal antiinflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104:23S-29S.
- López-Muñoz FJ, Castañeda-Hernández G, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA. Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev Res* 1993;29:299-304.
- Michelle C, Gorazd S. Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Practice & Res Clin Anesthesiol* 2002;16:507-519.
- Déciga-Campos M, Guevara-López U, Díaz-Reval MI, López-Muñoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *Eur J Pharmacol* 2003;460:99-107.
- Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999;91:442-447.
- López-Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda-Hernández G, Villareal JF. A new model to assess analgesic activity: pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). *Drug Dev Res* 1993;28:169-175.
- Covino BG, Dubner R, Gybeis J, Kosterlitz HW, Liebeskind JC, Sternbach RA, Vyclicky L, Yar H, Zimmermann M. Ethical stan-

dards for investigations of experimental pain in animals. *Pain* 1980; 9: 141-143.

11. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-110.
12. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. New York. Marcel Dekker. 1975.
13. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandin and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 86-97.
14. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Correa FMA. Central and peripheral antinociceptive action of aspirin like drugs. *Eur J Pharmacol* 1978;53:39-48.
15. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman A, Rail TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York. Pergamon Press, 8th Edition, 1990:85-521.
16. López-Muñoz FJ. Surface of synergistic interaction between dipyrone and morphine in the PIFIR model. *Drug Dev Res* 1994;33:26-32.
17. Domínguez-Ramírez AM, Hernández-Delgadillo GP, Ventura-Martínez R, Díaz Reval MI, López-Muñoz FJ. Analgesic efficacy of the combination metamizol + morphine after subchronic treatment in rats. *Drug Dev Res* 2000;51:260-267.
18. Hernández DGP, Ventura-Martínez R, Díaz RMI, Domínguez RAM, López-Muñoz FJ. Metamizol potentiates opiate antinociception but not constipation after chronic treatment. *Eur J Pharmacol* 2002;441:177-183.

