



Utilidad de las interacciones farmacocinéticas/ farmacodinámicas de analgésicos

M. en C. José Raúl Medina-López,* Dra. Adriana Miriam Domínguez-Ramírez,*
Dr. Francisco Javier López-Muñoz**

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

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

Solicitud de sobretiros:

M. en C. José Raúl Medina López.
Departamento Sistemas Biológicos.
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.
Calz. del Hueso Núm. 1100 Col. Villa Quietud
Deleg. Coyoacán 04960 México, D.F.
Teléfono: (55) 5483-7254. Fax: (55) 5483-7237.
E-mail: rmlopez@correo.xoc.uam.mx

Recibido para publicación: 15-05-06

Aceptado para publicación: 24-07-06

Abreviaturas:

AAINE's (analgésicos-antiinflamatorios no esteroides)
PIFIR (Pain-Induced Functional Impairment model in the Rat)
COX (ciclooxygenasa)
ABC (área bajo la curva)
IF (índice de funcionalidad)

RESUMEN

El presente trabajo constituye una revisión bibliográfica sobre las interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas determinadas con fármacos analgésicos-antiinflamatorios no esteroides en estudios preclínicos. Como introducción se revisan algunas definiciones elementales; después se comentan los modelos experimentales para evaluar el dolor, con especial énfasis en un modelo de dolor inducido por la disfunción de una articulación en ratas y finalmente las interacciones. De manera general, la farmacocinética estudia el curso temporal del fármaco dentro del organismo y la farmacodinamia los efectos farmacológicos que originan estos compuestos. El modelaje farmacocinético/farmacodinámico, aporta elementos que permiten establecer la combinación apropiada de analgésicos, tanto en tipo como en proporción, para un adecuado manejo del dolor. Básicamente, con estos estudios se logra asociar datos plasmáticos y terapéuticos mediante una ecuación matemática útil para la predicción. Por otra parte, en estudios preclínicos con modelos animales, la adición a ciertos analgésicos de compuestos adyuvantes como la cafeína, ha probado potenciar el efecto terapéutico de estos fármacos reduciendo la dosis administrada de los compuestos originales y por tanto, los efectos adversos que los analgésicos por sí solos presentan. Es importante difundir este conocimiento a los profesionales de la salud con el fin de ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes.

Palabras clave: AAINE's, cafeína, morfina, modelo PIFIR, dolor.

SUMMARY

This literature review addresses the pharmacokinetics/pharmacodynamics interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in preclinical studies. At the introduction are presented basic definitions, then the experimental models to evaluate pain, particularly an induced-pain model of rats limb dysfunction, finally the interactions are addressed. Pharmacokinetics studies the temporal course of drug inside the body, and pharmacodynamics studies the effects that a drug causes. Modeling pharmacokinetic/pharmacodynamics interactions turn out suitable combinations of analgesic drugs that include the type and proportion [of drugs] for appropriate pain management. These studies allow to associate plasma and therapeutic data through a mathematical predictive model. In preclinical studies carried out with animal models the addition of adjuvant compounds such as caffeine to some

non-steroidal anti-inflammatory drugs, has proven to boost its therapeutic effect; thus reducing the administered dose of the original compounds and its adverse effects. This information is relevant for health professionals and may help to improve patients' quality of life.

Key words: NSAID's, caffeine, morphine, PIFIR model, pain.

INTRODUCCIÓN

Generalmente, las asociaciones o combinaciones de fármacos suelen no ser recomendadas debido a las interacciones y efectos adversos que pueden producir. Sin embargo, en el caso del manejo del dolor, las asociaciones de fármacos analgésicos pueden ser una herramienta útil para brindar mayor analgesia y menores efectos adversos al paciente. A pesar del uso de combinaciones de analgésicos desde hace muchos años, hasta muy recientemente se contó con evidencias científicas de la utilidad, y en algunos casos inconveniencia del uso de determinadas combinaciones. En este texto pretendemos, después de una amplia revisión en el campo, presentar evidencias científicas recientes sobre la utilidad de algunas combinaciones de fármacos analgésicos con cafeína y de fármacos analgésicos entre sí. Por esta razón iniciaremos con algunas generalidades sobre el dolor, los analgésicos, los modelos experimentales y finalmente las evidencias encontradas.

El dolor cumple funciones vitales para la protección de los individuos y la perpetuación de las especies. La definición más aceptada para este fenómeno es la que indica que el dolor es una experiencia subjetiva acompañada de componentes sensoriales y emociones desagradables y que frecuentemente está descrito en función de la magnitud del daño con el que se asocia⁽¹⁾. El término que involucra al conjunto de mecanismos por los cuales el estímulo nocivo periférico es transmitido al sistema nervioso central (SNC) se denomina nocicepción⁽²⁾. Los fármacos que alivian y actúan sobre el dolor y no sobre otro tipo de sensaciones, se denominan *analgésicos*. La palabra analgesia significa «sin dolor» y procede de las raíces griegas α -carencia y *algos*-dolor. Entre los analgésicos se distinguen los compuestos de tipo «opioide», generalmente más potentes y eficaces, que actúan principalmente sobre la percepción del dolor en el SNC. Se utilizan para aliviar el dolor proveniente de vísceras o de lesiones graves, quemaduras o neoplasias; el prototipo de esta clase de compuestos es la *morfina*. Para el dolor musculoesquelético se utilizan analgésicos más «débiles» que actúan principalmente por mecanismos periféricos; el prototipo de esta clase de compuestos es la *aspirina*. Además de aliviar el dolor, muchos de los analgésicos, también presentan acción antipirética y cierta actividad antiinflamatoria. Una tercera clase importante de fármacos que alivian el dolor son los anestésicos locales cuyo prototipo

es la *cocaína*. Los anestésicos locales interrumpen la transmisión de impulsos en todas las fibras nerviosas, por lo que disminuyen la percepción del dolor con pérdida de otras sensaciones.

Entre los compuestos analgésicos de tipo opioide se encuentran los agonistas puros así como los agonistas-antagonistas. De los analgésicos agonistas, la morfina es el principal y además el compuesto mejor conocido. Sertürner, farmacéutico alemán, aisló la morfina a partir del opio en 1803. Su estructura y fórmula química fueron establecidas hasta 1925. La morfina es el fármaco de primera elección recomendado por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer. Además de la morfina, en este grupo encontramos sustancias químicas relacionadas y compuestos de diferentes estructuras como metadona y d-propoxifeno. Los compuestos de este grupo suelen causar además de euforia, alivio de la ansiedad, constipación (que suele ser grave en enfermos crónicos hospitalizados) y cuando se administran por largos períodos, adicción, dependencia física y desarrollo de tolerancia farmacológica. El efecto de tolerancia puede ser considerable al grado que después de varias dosis, las cantidades necesarias para producir el mismo efecto analgésico son tan grandes que antes resultarían mortales. Los analgésicos de tipo opioide clasificados como agonistas-antagonistas como la nalbufina, pentazocina y ketociclozocina tienen menor posibilidad de producir dependencia y algunos de ellos menor depresión respiratoria, sin embargo, pueden no ser tan efectivos en algunos casos, como analgésicos del tipo de la morfina^(3,4).

Los analgésicos tipo aspirina provienen de una gran variedad de estructuras químicas precursoras. De manera general, se les conoce como analgésicos-antiinflamatorios no esteroides (AAINE's). Estos compuestos no causan adicción, no cambian la percepción de otras modalidades de sensibilidad que no sea el dolor y están casi libres de los efectos indeseables sobre el SNC que presentan los opioides, pero en ciertas condiciones, presentan menor potencia y eficacia analgésica. Estos compuestos son útiles contra el dolor de intensidad baja o moderada y deben su actividad terapéutica en gran medida a la inhibición que producen en una vía bioquímica definida responsable de la síntesis de prostaglandinas y de autacoides afines⁽⁵⁾. Casi todos estos compuestos producen irritación gástrica y suelen inducir ulceración gástrica o intestinal con anemia secundaria por la

pérdida de sangre. En dosis elevadas producen perturbaciones metabólicas diversas y daño renal por efecto hemodinámico, disminuyen el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular por lo que lleva a insuficiencia renal aguda. Promueven la retención de sal y agua por reducción de la inhibición inducida por prostaglandinas de la reabsorción de cloro y la acción de la hormona antidiurética. Se promueve hiperpotasemia, aparentemente por supresión de la acción de las prostaglandinas en la secreción de renina⁽⁴⁾.

La aspirina y los analgésicos similares suelen llamarse analgésicos no narcóticos pues no producen sueño ni crean dependencia grave⁽³⁾. Estos compuestos son inhibidores no selectivos de ciclooxygenasas (COX-1 y COX-2) y tienen además otros mecanismos de acción adicionales. La COX-1 juega un papel protector de la mucosa gástrica mientras que la COX-2, es inducida por los mediadores de la inflamación en condiciones patológicas, por lo que se le relaciona con daño y dolor. Recientemente han sido sintetizados compuestos inhibidores preferentemente selectivos de COX-2 como la familia de los coxibs (rofecoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, etc.).

MODELOS EXPERIMENTALES PARA EVALUAR EL DOLOR

Para estudiar el dolor a nivel preclínico se pueden producir respuestas inflamatorias agudas inyectando en animales de laboratorio sustancias como: solución de formaldehído (formalina), clara de huevo, levadura, dextrán o musgo de Irlanda. El efecto puede evaluarse por la extravasación del colorante marcador unido a la proteína, el aumento de volumen producido por el edema (por ejemplo, en el extremo de la pata de una rata), el aumento local de temperatura cutánea o la formación de exudado celular (en las cavidades pleural y peritoneal o por examen histológico en tejidos sólidos). El eritema producido con rayos ultravioleta proporciona un buen modelo de respuesta inflamatoria ligera. Es posible causar reacciones inflamatorias crónicas implantando pequeñas bolitas de algodón debajo de la piel; éstas pueden extraerse más tarde y pesarse para determinar la intensidad de la granulación. La inyección de aceite de trementina causa una reacción inflamatoria de larga duración. También puede darse en una bolsa subcutánea producida inyectando aire debajo de la piel, donde se origina una reacción granulomatosa⁽³⁾.

Pueden desarrollarse modelos de trastornos inflamatorios que se parecen mucho a la enfermedad inflamatoria crónica en el hombre con varias reacciones de hipersensibilidad inmunológica como la reacción de Arthus. Un proceso similar a la gota puede lograrse inyectando cristales de ácido úrico en el líquido sinovial de las articulaciones. Los modelos experimentales de inflamación permiten estimar la

potencia, eficacia e interacción de compuestos analgésicos y antiinflamatorios para, en caso de potencial utilidad, sugerir su evaluación y futuro empleo en el hombre, y brindan además una buena capacidad predictiva, siempre y cuando las concentraciones plasmáticas no sean demasiado desiguales por diferencias del metabolismo entre el hombre y la especie animal utilizada para la prueba⁽³⁾.

INTERACCIONES

Como se mencionó al principio, anteriormente la administración simultánea de fármacos estaba limitada debido a las posibles interacciones que pudieran presentarse y sobre todo, porque algunas combinaciones de fármacos resultaban muy peligrosas. Sin embargo, se ha demostrado que la combinación de fármacos analgésicos que actúan por diferentes mecanismos de acción o a diferentes niveles, en dosis adecuadas, pueden ser de gran utilidad en la clínica ya que en ocasiones es posible reducir las dosis de ambos compuestos logrando incrementar la eficacia analgésica con un mínimo de efectos adversos.

A la fecha existe suficiente evidencia experimental que justifica la administración simultánea de analgésicos aprovechando las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que este tipo de compuestos manifiestan en modelos experimentales de dolor a nivel preclínico, utilizando pequeñas especies de animales, especialmente ratas⁽⁶⁻¹⁶⁾. El modelo PIFIR⁽¹⁷⁾ (por sus siglas en inglés: Pain-Induced Functional Impairment Model in the Rat) es adecuado para evaluar el dolor a nivel preclínico. De manera general, este modelo está basado en el impedimento funcional, como consecuencia de la inflamación y la nocicepción, que genera el ácido úrico al ser administrado en la articulación de una rata. Después de establecido el proceso nociceptivo y de administrar la dosis específica del fármaco a probar, se evalúa el restablecimiento de la funcionalidad perdida, de forma similar como ocurre en la clínica (donde el medicamento es administrado una vez manifestado el proceso de dolor). En este modelo, se produce en los animales una respuesta dolorosa la cual es realmente cuantificada al igual que la respuesta analgésica de una forma rápida, simple, sensible y reproducible. El procedimiento es menos propenso a producir resultados falsos positivos o falsos negativos, permite hacer evaluaciones repetidas sobre el mismo animal sin que se produzcan efectos de aprendizaje o condicionamiento y es posible establecer diferentes grados de nocicepción sobre los que puede ser evaluada la eficacia de los compuestos y/o la combinación de compuestos con actividad analgésica.

Para describir las interacciones farmacodinámicas que se presentan después de la administración combinada de analgésicos y cómo algunos resultados son elementos impor-

tantes que pueden, tomando las consideraciones pertinentes, aplicarse a la clínica, se mencionarán trabajos efectuados por investigadores que han utilizado el modelo PIFIR y que han observado que sólo ciertas combinaciones de compuestos han mostrado interacciones sinérgicas aditivas o supraaditivas (es decir, aumento significativo del efecto analgésico observado). Los analgésicos se evaluaron en este modelo tanto en forma individual como simultánea después de administrar diferentes dosis de cada uno de ellos por vía oral o vía subcutánea. El parámetro más común a comparar es el área bajo la curva (ABC) del curso temporal del efecto analgésico, el cual representa el efecto antinociceptivo (analgésico) total que produce la dosis del fármaco administrado durante 4 horas de evaluación.

López-Muñoz y cols.⁽⁶⁾ administraron seis dosis de morfina y seis dosis de aspirina de manera separada y después evaluaron el efecto que produjeron 24 combinaciones diferentes para establecer el perfil y tipo de interacción que se presentó con ambos analgésicos. La figura 1 muestra el curso temporal del índice de funcionalidad (IF%) después de administrar 100.0 mg/kg de aspirina, 10.0 mg/kg de morfina y la combinación 100.0 + 10.0 mg/kg de aspirina + morfina respectivamente. Esta combinación produjo como resultado un claro ejemplo de potenciación analgésica ($p < 0.0002$). Adicionalmente, en la misma figura se observa el curso temporal del IF% después de administrar 316.2 mg/kg de aspirina, 10.0 mg/kg de morfina y la combinación 316.2 + 10.0 mg/kg de aspirina + morfina. En este caso el resultado de la combinación fue un efecto analgésico aditivo donde la suma de las ABC individuales fue consistente con el ABC de la combinación. En todos los casos los datos fueron expresados como el valor promedio de seis determinaciones \pm error estándar medio (EEM). Es evidente que no basta con saber que un determinado analgésico puede generar efectos de potenciación o supraaditivos al ser combinado con otro, sino que existen diversos factores que pueden determinar diferentes grados de interacción y de potenciación, entre esos factores se encuentra la proporción de dosis empleada de cada analgésico.

Con el fin de detectar perfiles de interacción, López-Muñoz y cols.⁽⁷⁾ evaluaron los compuestos opioides: morfina, d-propoxifeno y pentazocina solos y combinados con aspirina y paracetamol, que previamente también fueron administrados solos a diferentes dosis. De las combinaciones evaluadas, la combinación aspirina + pentazocina mostró una potenciación 46% mayor a la esperada ($p < 0.001$). También se evaluó la dipirona (metamizol) sola y combinada con morfina o d-propoxifeno⁽⁹⁾. De la serie de tratamientos administrados, la combinación 834.0 + 187.0 μ mol/kg de dipirona + d-propoxifeno mostró una potenciación 33% mayor sobre la suma de los efectos analgésicos individuales. Además, la combinación mostró un nivel máximo de

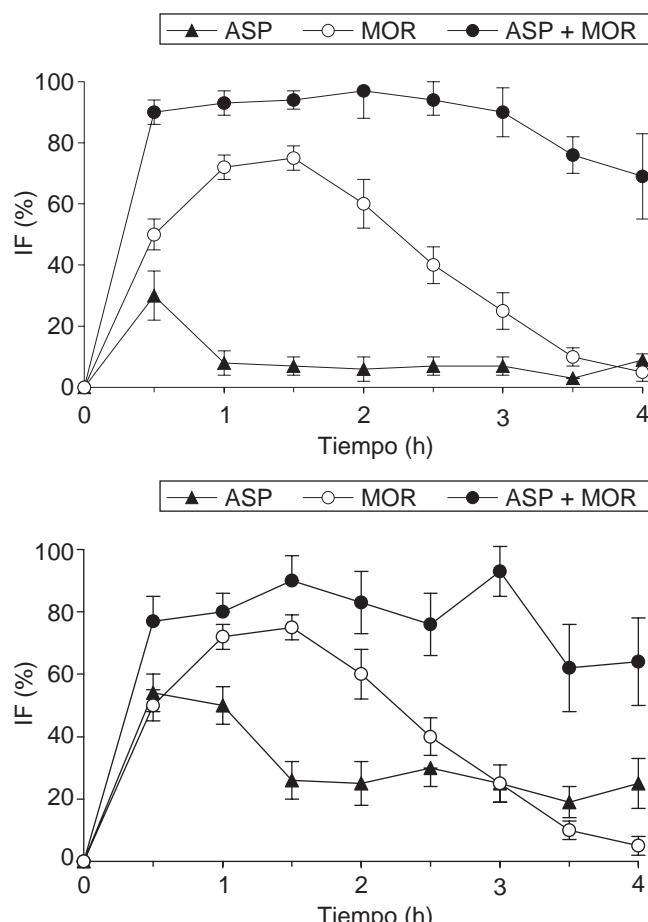


Figura 1. Curso temporal del efecto analgésico observado y expresado como índice de funcionalidad (IF) de aspirina (ASP) y morfina (MOR). Superior: ASP: 100.0 mg/kg, MOR: 10.0 mg/kg y la combinación ASP + MOR: 100.0 + 10.0 mg/kg. Este es un ejemplo de potenciación analgésica ($p < 0.0002$). Inferior: ASP: 316.2 mg/kg, MOR: 10.0 mg/kg y la combinación ASP + MOR: 316.2 + 10.0 mg/kg. Este es un ejemplo de aditividad analgésica, es decir, la suma de las ABC individuales es semejante al ABC de la combinación. Media \pm EEM, $n = 6$ ⁽⁶⁾.

analgesia (IF) de 95% 1 h después de administrar la combinación y este valor permaneció hasta el final del experimento (3 horas). Con estos estudios, se encontró que aun cuando se emplearon fármacos de la familia opioide y se combinaron con fármacos de tipo aspirina, los perfiles de interacción fueron diferentes, por lo que no fue posible generalizar que siempre se encontrará una interacción del mismo tipo empleando fármacos de las mismas familias.

Salazar y cols.⁽¹⁴⁾ trabajaron con aspirina y tramadol, este último, un compuesto opioide atípico. De las 24 combinaciones estudiadas, ocho causaron efectos analgésicos ma-

yores al ser comparados con los correspondientes efectos ocasionados por los fármacos solos. El análisis estadístico indicó una interacción significativa entre el ácido acetilsalicílico y el tramadol ($p < 0.05$).

Trabajos más recientes con este modelo permitieron dilucidar el tipo de mecanismos involucrados en la potenciación del efecto antinociceptivo de isómeros activos de compuestos analgésicos, los cuales son administrados comúnmente en forma de mezcla racémica, pero sólo uno de ellos es el responsable de la actividad terapéutica observada. Tal es el caso del trabajo publicado por Díaz-Reval y cols.⁽¹⁸⁾ donde los autores demostraron que mecanismos serotoninérgicos están involucrados en la manifestación del efecto antinociceptivo del isómero activo S(+)-Ketoprofeno después de administrar el compuesto a nivel espinal y supraespinal. El trabajo de Déciga-Campos y cols.⁽¹⁹⁾ estuvo dirigido a la evaluación de la nueva serie de compuestos químicos que inhiben la COX-2. El rofecoxib fue administrado solo y con morfina en 12 combinaciones diferentes. La superficie de interacción sinergística y un método isobolográfico se utilizaron para determinar la eficacia antinociceptiva de los fármacos solos y en combinación. De todas las combinaciones administradas, tres mostraron potenciación del efecto antinociceptivo: 10.0 mg/kg de morfina con 5.6, 10.0 y 31.6 mg/kg de rofecoxib ($p < 0.05$). La combinación causó menores daños gástricos severos (reducción de úlceras) que los observados con indometacina. Los efectos sinergísticos antinociceptivos de estos dos compuestos sugieren que las combinaciones de analgésicos pueden reducir importantemente los efectos adversos asociados al uso de AAINE's no selectivos.

Un compuesto adyuvante utilizado comúnmente en combinación con los AAINE's es la cafeína^(20,21). La cafeína es un alcaloide de origen natural perteneciente al grupo de las metilxantinas y se encuentra principalmente en el café. La propiedad de la cafeína para incrementar la respuesta analgésica no ha sido aceptada universalmente. En algunos estudios clínicos de los años 1960 y 1970 la cafeína mostró ser incapaz de incrementar el efecto analgésico de este tipo de compuestos^(22,23). Sin embargo, actualmente se ha demostrado que la cafeína incrementa en diferente proporción la respuesta analgésica de algunos AAINE's sólo en ciertas combinaciones de dosis y en determinados estados de dolor⁽²⁴⁻²⁷⁾. En este caso, es indispensable estudiar de manera particular cada fármaco en combinación con cafeína, ya que también se ha encontrado que en ocasiones la cafeína no tiene efecto alguno sobre la actividad analgésica del fármaco o por el contrario, se llega a presentar un efecto antagonista como fue el caso en la administración concomitante con parecoxib⁽²⁸⁾.

En el modelo PIFIR se ha valorado, además, el ibuprofeno⁽²⁹⁾ y la potenciación que ejerce la cafeína en el efecto

antinociceptivo de: aspirina⁽³⁰⁾, tolmetina⁽³¹⁾, ketorolaco⁽³²⁾ y ketoprofeno⁽³³⁾. En la práctica clínica, se ha corroborado la efectividad de mezclas de cafeína con: aspirina⁽²⁴⁾, paracetamol⁽²⁶⁾ e ibuprofeno^(34,35) entre otros; lo que muestra una fuerte evidencia sobre la potenciación del efecto antinociceptivo que ejerce la cafeína en algunos AAINE's además de inhibir el desarrollo de daño agudo en la mucosa gástrica. La evaluación de la nocicepción en el modelo PIFIR, paralelo al muestreo sanguíneo en ratas, es una forma útil de establecer la relación farmacocinética/farmacodinámica y es, en especial, una herramienta útil para caracterizar las interacciones entre fármacos⁽³⁶⁾.

Con respecto a la interacción farmacocinética de cafeína con los AAINE's, se encontró que la cafeína incrementó las concentraciones plasmáticas de paracetamol cuando se administró la combinación de ambos compuestos en ratas⁽³⁷⁾. Resultados similares se reportaron para el paracetamol en humanos⁽³⁸⁾. Por otra parte, diversos autores han confirmado la capacidad de la cafeína de incrementar significativamente el efecto antinociceptivo de una gran variedad de AAINE's sin una modificación significativa de la farmacocinética de estos compuestos^(30-32,39), lo que manifiesta que no necesariamente ocurre una interacción farmacocinética para que se presente una interacción farmacodinámica.

Cabe mencionar que los modelos experimentales también son útiles para evaluar el desarrollo de tolerancia que se origina después de la administración repetida de los fármacos. Domínguez-Ramírez y cols.⁽¹⁵⁾ evaluaron la eficacia analgésica y el desarrollo de tolerancia producidos por el tratamiento subcrónico (6 y 12 días) de morfina sola (5.6 mg/kg/día) y de la combinación metamizol + morfina (562.3 + 5.6 mg/kg/día) en ratas. En ese trabajo, los autores demostraron que el metamizol incrementó la eficacia analgésica de morfina y atenuó significativamente el desarrollo de tolerancia al efecto farmacológico que se presentó con morfina cuando ésta se administró sola bajo las mismas condiciones. Esto pone de manifiesto la ventaja de utilizar combinaciones adecuadas de analgésicos para reducir los efectos adversos que presentan los fármacos administrados de manera individual. Por otro lado, Hernández-Delgadillo y cols.⁽¹⁶⁾ determinaron en un tratamiento crónico, que el metamizol potenció el efecto antinociceptivo de morfina pero no la constipación (efecto adverso) inducida por este último compuesto.

Sobre las interacciones farmacocinéticas de analgésicos, el trabajo de Domínguez-Ramírez⁽⁴⁰⁾ ilustra de manera clara los cambios en los principales parámetros farmacocinéticos de morfina al administrar concomitantemente metamizol. De manera breve, el experimento llevado a cabo por los investigadores consistió en la administración subcutánea de 5.6 mg/kg de morfina sola y combinada con 562.3 mg/kg de metamizol a grupos de seis ratas Wistar durante 6 y 12

días. Una vez administrados el o la combinación de compuestos, se tomaron muestras de sangre a tiempos previamente establecidos, para estudiar la farmacocinética de morfina en presencia y en ausencia de metamizol. La cuantificación de los niveles de morfina se llevó a cabo con un método en cromatografía de líquidos de alta resolución, de par iónico y fase reversa, con detección electroquímica previamente validado⁽⁴¹⁾. En la figura 2 se muestra el nivel plasmático de morfina en función del tiempo después de administrar los dos tratamientos anteriormente descritos. En la figura se observa una marcada interacción farmacocinética entre los dos compuestos lo cual originó un incremento considerable de las concentraciones plasmáticas de morfina. Los cursos temporales de morfina, en presencia y en ausencia de metamizol, se compararon utilizando un análisis de varianza de medidas repetidas y se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones plasmáticas a todos los tiempos ($p < 0.05$). El ABC_{0→24} aumentó su valor casi 10 veces ($p < 0.05$).

Por otro lado, la administración concomitante de 562.3 mg/kg de metamizol incrementó las concentraciones plasmáticas de morfina y también el efecto analgésico global observado (interacción tanto farmacocinética como farmacodinámica). El incremento en las concentraciones plasmáticas se debe, hipotéticamente, a un efecto inhibitorio en la depuración global de la morfina, probablemente relacionado a una inhibición enzimática que reduce la biotransformación del fármaco a su metabolito inactivo (3-glucurónido de morfina) el cual representa la principal vía de eliminación de la morfina. Por lo anterior, la inhibición de esta vía de biotransformación puede dar lugar tanto al aumento del fármaco inalterado en plasma como a un incremento significativo del efecto, ya que el desarrollo de toler-

rancia farmacológica de morfina se ha atribuido, al menos en parte, a la presencia de dicho metabolito.

Cabe señalar que para este caso, datos plasmáticos y de IF% obtenidos a partir de los mismos animales, permitieron establecer correlaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas que complementan una serie de estudios importantes a nivel preclínico. Reportes previos⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ sobre la relación dosis-efecto y/o concentración-efecto establecieron que el mejor modelo matemático utilizado para la asociación de datos farmacocinéticos con datos farmacodinámicos fue el modelo E_{max} sigmoidal, el cual está representado por la siguiente ecuación:

$$E = \frac{E_{\max} C^{\gamma}}{CE_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}}$$

donde:

E = efecto observado.

E_{\max} = efecto máximo teórico.

C = concentración plasmática.

CE_{50}^{γ} = concentración a la cual se alcanza el 50% del efecto máximo.

γ = coeficiente de Hill, constante que describe la pendiente de la curva.

Los datos experimentales de Domínguez-Ramírez⁽⁴⁰⁾ permitieron establecer la relación farmacocinética/farmacodinámica de morfina ya que a la par de la toma de muestras plasmáticas también se determinó el IF% con el modelo PIFIR. La figura 3 muestra de manera gráfica esta relación. El ABC acumulado del curso temporal del efecto antinociceptivo (ABC_E) alcanzó un valor prácticamente cercano al valor máximo que es posible obtener en este modelo (375 unidades de área). Los datos se ajustaron al modelo E_{max} sigmoidal con un valor de $r^2 > 0.99$. El ABC_E se consideró como una expresión global de la actividad analgésica durante el período de evaluación al igual que el ABC_P se refirió a la cantidad total de fármaco disponible en el mismo intervalo de tiempo.

El desarrollo y aplicación de los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos presentan algunos beneficios potenciales como: a) Proveen una exacta y completa caracterización de la relación dosis-concentración-efecto y b) Proporcionan medidas de potencia y actividad intrínseca basadas en concentraciones plasmáticas y no solamente en dosis como se reporta comúnmente.

Los conceptos del modelaje farmacocinético/farmacodinámico pueden ser aplicados a todos los niveles de investigación de un fármaco nuevo o bien, de otras aplicaciones del mismo o de combinaciones con otros fármacos,

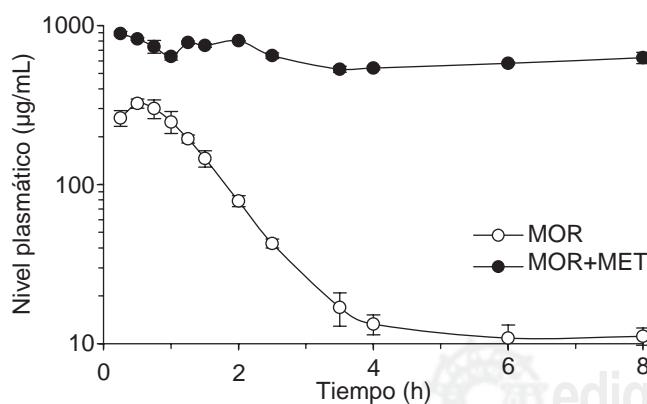


Figura 2. Curso temporal del nivel plasmático observado de morfina (MOR) en presencia y en ausencia de metamizol (MET). MOR: 5.6 mg/kg y la combinación MOR + MET: 5.6 + 562.3 mg/kg. Media ± EEM, n = 6⁽⁴⁰⁾.

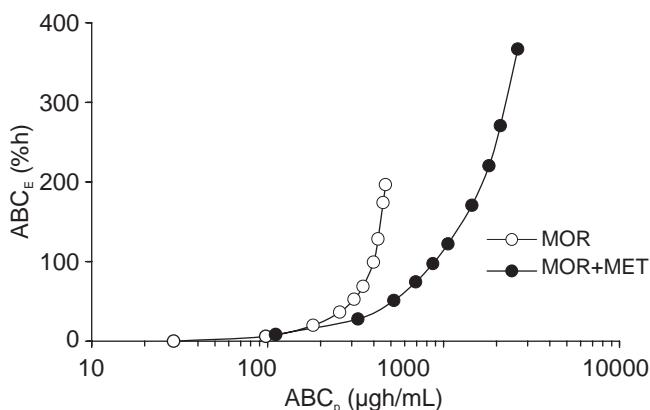


Figura 3. ABC acumulada del efecto analgésico observado (ABC_E) de morfina (MOR) en función del ABC acumulado del nivel plasmático (ABC_P) de MOR en presencia y en ausencia de metamizol (MET). MOR: 5.6 mg/kg y la combinación MOR + MET: 5.6 + 562.3 mg/kg. Los datos se ajustaron al modelo E_{max} sigmoidal y representan 4 horas de experimentos. Media \pm EEM, $n = 6^{(40)}$.

especialmente en etapas preclínicas y clínicas. Se sabe de aplicaciones predictivas y rigurosas implementaciones de estos conocimientos para la elaboración de ensayos clínicos mejor enfocados y por lo tanto de menor costo⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSIONES

A la luz de recientes investigaciones farmacológicas, las combinaciones de fármacos analgésicos pueden ser muy útiles para obtener mayor beneficio de los analgésicos disponibles para tratar el dolor. Una adecuada combinación de analgésicos (tanto en naturaleza como en proporción) es capaz de producir mayor eficacia analgésica empleando menores dosis de los compuestos participantes, y con esto también disminuir el perfil e intensidad de efectos adversos. También la detección de una combinación adecuada y su administración crónica en casos de dolor intenso, puede llevar a evitar o retardar la aparición de efectos de tolerancia analgésica, lo que provee una mejor y mayor cobertura analgésica al paciente. Este tipo de beneficios se puede dar al activar una gama de diversos mecanismos de acción. En cuanto a la combinación de analgésicos con adyuvantes (cafeína), a la fecha se ha demostrado que puede existir un aumento real de la eficacia analgésica, pero no es posible generalizar este comportamiento a todos los analgésicos, por lo que es necesario detectar la verdadera importancia de este efecto en cada caso particular. El modelaje farmacocinético/farmacodinámico es una herramienta útil que provee más información sobre la utilidad y aplicación de las asociaciones. En la medida que se avance en el conocimiento científico y farmacológico de las combinaciones, especialmente en sus ventajas y desventajas, se tendrá una mayor posibilidad de utilizar adecuadamente los fármacos disponibles y ofrecer una mejor calidad de vida al paciente con dolor.

REFERENCIAS

- Wall PD, Jones M. Defeating pain. The against a silent epidemic. Ed. Plenum Press. New York, 1991.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Analgesic drugs. In: Pharmacology. Churchill Livingstone. New York, 1995.
- Bowman CW, Rand JM. Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas, aplicaciones clínicas. 2^a edición. Nueva Editorial Interamericana, SA de CV. México DF, 1984.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. McGraw-Hill. USA, 1996.
- Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs 1996;52:13-23.
- López-Muñoz FJ, Salazar LA. Analgesic effects of multiple combinations of morphine and aspirin in the rat. Proc West Pharmacol Soc 1993;36:263-266.
- López-Muñoz FJ, Castañeda G, Villalón C, 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.
- López-Muñoz FJ, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA. Analgesic interactions produced by combinations of dipyrone and morphine in the rat. Proc West Pharmacol Soc 1994;37:17-19.
- López-Muñoz FJ, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA. Analgesic interactions produced by dipyrone and either morphine or d-propoxiphen in the pain-induced functional model in the rat. Drug Dev Res 1994;32:50-57.
- López-Muñoz FJ. Surface of synergistic interaction between dipyrone and morphine in the PIFIR model. Drug Dev Res 1994;33:26-32.
- López-Muñoz FJ. Profile of analgesic interaction between aspirin and d-propoxiphen obtained by means of the surface of synergistic interaction. Drug Dev Res 1995;35:13-19.
- López-Muñoz FJ, Salazar LA. Determination of analgesic interaction between acetaminophen and d-propoxiphen obtained by means of the surface of synergistic interaction. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995;17:311-320.
- López-Muñoz FJ, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA. Doses of acetyl salicylic acid and morphine in combination which provided either maximal levels of analgesia or the highest potentiation effect in the rat. Drug Dev Res 1995;35:94-101.
- Salazar LA, Ventura R, López-Muñoz FJ. Synergistic antinociceptive interaction between aspirin and tramadol, the atypical opioid analgesic, in the rat. Drug Dev Res 1995;36:119-24.
- Domínguez-Ramírez AM, Hernández GP, Ventura R, Díaz MA, López-Muñoz FJ. Analgesic efficacy of the combination metamizol + morphine after subchronic treatment in the rats. Drug Dev Res 2000;51:260-267.
- Hernández-Delgadillo GP, Ventura R, Díaz MA, Domínguez AM, López-Muñoz FJ. Metamizol potentiates morphine antinociception but not constipation after chronic treatment. Eur J Pharmacol 2002;441:177-183.

17. López-Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda G, Villarreal JE. A new model to assess analgesic activity: Pain Induced Functional Impairment in the Rat (PIFIR). *Drug Dev Res* 1993;28:169-175.
18. Díaz-Reval MI, Ventura R, Déciga M, Terrón JA, Cabré F, López-Muñoz FJ. Involvement of serotonin mechanisms in the antinociceptive effect of S(+)-ketoprofen. *Drug Dev Res* 2002;57:187-192.
19. Déciga-Campos M, Guevara U, Díaz MA, López-Muñoz FJ. Enhancement of the antinociception by coadministration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *Eur J Pharmacol* 2003;460:99-107.
20. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984;251:1711-1718.
21. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanism of action. *Pharmacol Rev* 1993;45:43-75.
22. Cass IJ, Frederick WS. The augmentation of analgesic effect of aspirin with phenacetin and caffeine. *Curr Ther Res* 1962;4:583-588.
23. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartau N. Relief of pain by oral medications: a controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 1974;229:55-59.
24. Forbes JA, Jones KF, Kehm CJ, Smith WK, Gongloff CM, Zeleznock JR, Smith JW, Beaver WT, Kroesen M. Evaluation of aspirin, caffeine and their combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:387-393.
25. Forbes JA, Beaver WT. Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in postoperative surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:674-684.
26. Laska EM, Sunshine A, Zighelbaum I, Roure C, Marrero I, Wandering J, Olson N. Effect of caffeine on acetaminophen analgesia. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:498-509.
27. McQuay HJ, Angell K, Carroll D, Moore RA, Juniper RP. Ibuprofen compared with ibuprofen plus caffeine after third molar surgery. *Pain* 1996;66:247-251.
28. Moreno JF. Análisis de la interacción antinociceptiva de un inhibidor selectivo de la ciclooxygenasa - 2 (parecoxib) y cafeína por vía subcutánea. UAM-X. México, D.F., 2006.
29. López-Muñoz FJ, Medina R, Jung H. Potentiation of the analgesic effect of ibuprofen by caffeine in the PIFIR model. In: A. Holtz (Ed.). *Advances in the management of acute pain*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd. 1996;218:43-56.
30. Castañeda G, Castillo MS, López-Muñoz FJ, Granados V, Flores FJ. Potentiation by caffeine of the analgesic effect of aspirin in the pain-induced functional impairment model in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:1127-1131.
31. Flores DM, Flores FJ, Castañeda G, López-Muñoz FJ. Potentiation of the analgesic effect of tolmetin, a potent non-steroidal anti-inflammatory drug by caffeine in the rat. *Pharm Sci* 1995;1:441-444.
32. Aguirre BP, Castañeda HG, López-Muñoz FJ, Granados SV. Effect of coadministration of caffeine and either adenosine agonist or cyclic nucleotides on ketorolac analgesia. *Eur J Pharmacol* 1999;377:175-182.
33. Díaz-Reval MI, Ventura R, Hernández GP, Domínguez AM, López-Muñoz FJ. Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rats. *Arch Med Res* 2001;32:13-20.
34. Desjardins PJ. Ibuprofen plus caffeine in the management of acute pain. In: A. Holtz (Ed.). *Advances in the management of acute pain*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd. 1996;218:73-93.
35. Bloomfield SS, Grender JM, Bierer DW, Koochaki PE. Ibuprofen/caffeine for dysmenorrhoea. In: A. Holtz (Ed.). *Advances in the management of acute pain*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd. 1996;218:93-104.
36. Hoyo C, Pérez J, López-Muñoz FJ. 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.
37. Seegers JM, Olling M, Jager LP, Van Noordwijk J. Interactions of aspirin with acetaminophen and caffeine in rat stomach: pharmacokinetics of absorption and cumulation in gastric mucosa. *J Pharm Sci* 1980;69:900-906.
38. Iqbaq N, Ahmad B, Hussain JK, Hassan GA, Khan NS. The effect of caffeine on the pharmacokinetics of acetaminophen in man. *Biopharm Drug Disp* 1995;16:481-487.
39. Engelhardt G, Mauz AB, Pairet M. Role of caffeine in combined analgesic drugs from the point of view of experimental pharmacology. *Arzneimittelforschung* 1997;47:917-927.
40. Domínguez-Ramírez AM. Efecto de la administración simultánea de metamizol sobre la farmacocinética de morfina y su relación con el grado de tolerancia y eficacia producida en tratamiento crónico en ratas. Facultad de Química UNAM. México, D.F., 2003.
41. Domínguez-Ramírez AM, Cortés AR, Hurtado M, Aoki K, Medina JR, Ríos C, López-Muñoz FJ. High-performance liquid chromatographic assay for morphine in small plasma samples: application to pharmacokinetic studies in rats. *J Pharm Biomed Anal* 2006;40:1172-1178.
42. Torres JE, López-Muñoz FJ, Castañeda G, Flores FJ, Granados V. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effect of diclofenac in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:685-690.
43. Flores FJ, Flores Y, Pérez J, Granados V, López-Muñoz FJ, Castañeda G. Relationship between pharmacokinetics and the antinociceptive effect of indomethacin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 1997;40:111-113.
44. Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development. *J Pharm Sci* 2002;91:18-31.