

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN TRAMADOL/MELOXICAM
EN MODELOS DE DOLOR PRE-CLÍNICO Y CLÍNICO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA
PRESENTA**

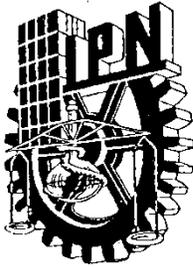
M. en C. MARIO ALBERTO ISIRDIA ESPINOZA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN GERARDO REYES GARCÍA

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DE 2011.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 25 del mes Mayo del año 2011, el que suscribe Mario Alberto Isiordia Espinoza alumno del Programa de Doctorado en Investigación en Medicina con número de registro A090613, adscrito a la Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Juan Gerardo Reyes García y cede los derechos del trabajo intitulado “EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN TRAMADOL/MELOXICAM EN MODELOS DE DOLOR PRE-CLÍNICO Y CLÍNICO”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección lsiordia81@yahoo.com.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

M. en C. Mario Alberto Isiordia Espinoza

Nombre y firma



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 8:00 horas del día 25 del mes de mayo del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

**“EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN TRAMADOL/MELOXICAN EN
MODELOS DE DOLOR PRECLÍNICO Y CLÍNICO”**

Presentada por el alumno:

Isiordia
Apellido paterno

Espinoza
Apellido materno

Mario Alberto
Nombre(s)

Con registro:

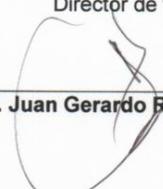
A	0	9	0	6	1	3
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

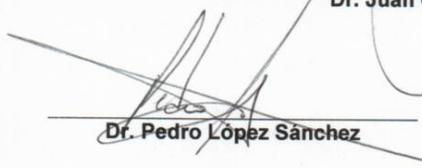
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA DEFENSA DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA
Director de tesis



Dr. Juan Gerardo Reyes García



Dr. Pedro López Sánchez



Dra. Norma Estela Herrera González



Dr. Santiago Villafaña Rauda

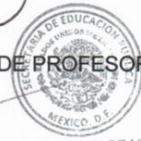


Dra. María Esther Ocharán Hernández

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES



Dr. Eleazar Lara Padilla



ESQUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I.P.N.
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
•• CONTROL ESCOLAR ••

AGRADECIMIENTOS

- A Dios le doy gracias por haberme concedido la vida, porque de alguna manera te haces presente cuando mas necesito de tu luz, cuando siento que todas las puertas se cierran, estás ahí para darme esa fuerza que me permite seguir luchando para alcanzar mis sueños... Gracias Señor!
- Al Instituto Politécnico Nacional que a través de la Escuela Superior de Medicina me dio la oportunidad de continuar estudiando la ciencia médica.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por otorgarme el apoyo económico mediante una beca nacional para cursar mis estudios de doctorado, sin la cual hubiera sido imposible realizarlos.
- A mí padre que ha sido para mí un ejemplo de perseverancia y superación.
- A mí madre por impulsarme a seguir adelante haciéndome sentir lo importante que soy para ella.
- A mi director de tesis, el Dr. Juan Gerardo Reyes García por guiarme y estimularme a terminar este trabajo.

- A mis maestros sinodales: Dr. Pedro López Sánchez, Dra. Norma Estela Herrera González, Dr. Santiago Villafaña Rauda y a la Dra. María Esther Ocharán Hernández por el interés evidenciado al revisar este escrito.
- Al Dr. Vinicio Granados Soto que con sus sugerencias y comentarios enriqueció este proyecto, así como por donar los reactivos usados en el estudio pre-clínico.
- A Flavio Terán Rosales por tenderme la mano en un momento de decepción e incertidumbre. Sin duda, una de las personas más importantes durante este proceso. Quien además, es una gran ser humano.
- Al Dr. Francisco Javier Tobías Azúa por facilitar el acceso a las instalaciones de la Escuela de Odontología de la Universidad Cuauhtémoc, plantel San Luis Potosí. Así como también, al Dr. Martín Sánchez Prieto quien realizó las cirugías del estudio clínico.

ÍNDICE.

	Página
Glosario -----	9
Lista de figuras -----	11
Lista de tablas -----	13
Resumen-----	14
Abstract -----	15
1. Introducción -----	16
2. Antecedentes -----	18
2.1. Dolor -----	18
2.1.1. Nocicepción -----	20
2.1.2. Inflamación -----	21
2.1.3. Dolor inflamatorio y sensibilización periférica -----	22
2.1.4. Sensibilización central -----	25
2.2. Modelo de dolor de la formalina -----	30
2.3. Modelo de dolor del tercer molar inferior -----	30
2.4. Estrategias para el manejo del dolor -----	31
2.5. Analgésicos opioides -----	32
2.5.1. Receptores opioides -----	32
2.5.2. Mecanismos efectores de los receptores opioides -----	34
2.5.3. Tramadol -----	35
2.6. Analgésicos Anti-inflamatorios no Esteroides -----	37
2.6.1. Meloxicam -----	37
3. Justificación y planteamiento del problema -----	39
4. Hipótesis -----	40
5. Objetivos -----	41
6. Materiales y métodos -----	42
6.1. Evaluación de la interacción antinociceptiva en el modelo de dolor de la formalina -----	42
6.1.1. Animales de experimentación -----	42

6.1.2. Prueba de nocicepción -----	42
6.1.3. Estudios dosis-efecto -----	42
6.1.4. Análisis de los datos -----	43
6.1.5. Representación gráfica del estudio -----	44
6.2. Evaluación de los mecanismos de acción -----	45
6.2.1. Animales de experimentación -----	45
6.2.2. Prueba de nocicepción -----	45
6.2.3. Estudios dosis-efecto con los antagonistas -----	45
6.2.4. Análisis de los datos -----	45
6.2.5. Representación gráfica del estudio -----	46
6.3. Eficacia analgésica preventiva de la combinación tramadol + meloxicam en el modelos del tercer molar inferior -----	47
6.3.1. Tipo de estudio -----	47
6.3.2. Criterios de selección de la muestra -----	47
6.3.3. Variables -----	48
6.3.4. Tamaño de la muestra -----	51
6.3.5. Análisis estadístico -----	51
6.3.6. Descripción operativa del estudio -----	51
6.3.6.1. Observación clínica -----	52
6.3.6.2. Periodo ambulatorio -----	53
6.3.7. Procedimientos de rescate -----	53
6.3.8. Representación gráfica -----	54
7. Resultados -----	55
7.1. Efecto antinociceptivo de tramadol, meloxicam y su combinación -----	55
7.2. Análisis isoblográfico -----	59
7.3. Mecanismos de acción -----	63
7.4. Eficacia analgésica preventiva de la combinación tramadol + meloxicam en el modelos del tercer molar inferior -----	66
8. Discusión -----	76
9. Conclusiones -----	82

10. Bibliografía -----	83
11. Anexos -----	93
11.1. Synergism Between Tramadol and Meloxicam in the Formalin Test Involves Both Opioidergic and Serotonergic Pathways. Drug Dev Res 2011 -----	94
11.2. Preemptive Analgesic Effectiveness of Meloxicam versus Tramadol after Third Molar Surgery: A Pilot Clinical Study. J Oral Maxillofac Surg 2011 -----	102

GLOSARIO.

ABC	=	Área Bajo la Curva
AC	=	Adenilato ciclasa
AINE(s)	=	Analgésico(s) Anti-inflamatorio(s) no esteroide(s)
AMPA	=	Ácido propiónico 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
AMPC	=	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	=	Análisis de Varianza
AO	=	Analgésico(s) Opioide(s)
ATP	=	Adenosín trifosfato
Ca ⁺²	=	Calcio
CGRP	=	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
COX	=	Ciclooxigenasa
DE	=	Dosis efectiva
DPDPE	=	Pen5-encefalina
DSLET	=	Leu5-encefalina-Thr6
EVA	=	Escala Visual Análoga
h	=	Horas
H ⁺	=	Hidrógeno
i.m.	=	Intramuscular
i.p.	=	Intraperitoneal
i.pl.	=	Intraplantar
K ⁺	=	Potasio
L-NAME	=	NG-nitro-L-arginina-metil-éster
M	=	Meloxicam
ME	=	Médula espinal
Mg ⁺²	=	Magnesio
mg/kg	=	Miligramos por kilogramo
Na ⁺	=	Sodio
NMDA	=	N-Metil-D-Aspartato

ON	=	Oxido nítrico
pH	=	Potencial de hidrógeno
PG(s)	=	Prostaglandina(s)
RO	=	Receptores opioides
SNC	=	Sistema nervioso central
SNP	=	Sistema nervioso periférico
SP	=	Sustancia P
T	=	Tramadol
tmáx	=	Tiempo máximo
TRPV(s)	=	Receptor(es) vainilloide(s) de potencial transitorio
χ^2	=	Chi cuadrada

LISTA DE FIGURAS.

FIGURAS	Página
Figura 1. Proceso de nocicepción-----	21
Figura 2. Sensibilización periférica-----	22
Figura 3. Sensibilización central-----	27
Figura 4. Vía ascendente a través del tracto espinotalámico-----	29
Figura 5. Conformación de un receptor μ opioide-----	33
Figura 6. Representación gráfica (análisis de la interacción)-----	44
Figura 7. Representación gráfica (mecanismos de acción) -----	46
Figura 8. Representación gráfica del estudio clínico -----	54
Figura 9. Curvas dosis efecto de tramadol y meloxicam-----	55
Figura 10. Curvas dosis efecto de las combinaciones-----	57
Figura 11. Porcentajes de efecto para los fármacos individuales y su combinación-----	58
Figura 12. Análisis isoblográfico de la proporción tramadol1:1meloxicam-----	59
Figura 13. Análisis isoblográfico de la proporción tramadol3:1meloxicam -----	60
Figura 14. Análisis isoblográfico de la proporción tramadol1:3meloxicam -----	61
Figura 15. Comparación de dosis teóricas y experimentales-----	62
Figura 16. Efecto de L-NAME sobre el efecto de la combinación -----	63
Figura 17 Efecto de naloxona sobre el efecto de la combinación -----	64
Figura 18. Efecto de metiotepina sobre el efecto de la combinación -----	65
Figura 19. Intensidad del dolor en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 -----	67
Figura 20. Evaluación global promedio de dolor en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 -----	68
Figura 21. Curvas tiempo-evento de la primera medicación analgésica De rescate en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2-----	69

Figura 22. Intensidad del dolor en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 -----	72
Figura 23. Evaluación global promedio de dolor en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 -----	73
Figura 24. Curvas tiempo-evento de la primera medicación analgésica de rescate en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4-----	74

LISTA DE TABLAS.

TABLAS	Página
Tabla 1. Clasificación del dolor propuesta por Woolf-----	19
Tabla 2. Principales sustancias algógenas-----	23
Tabla 3. Diluciones subsecuentes de las DE ₃₀ de cada combinación en proporciones fijas -----	56
Tabla 4. Variables demográficas y quirúrgicas en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 -----	66
Tabla 5. Indicadores de eficacia analgésica en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 -----	70
Tabla 6. Variables demográficas y quirúrgicas en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 -----	71
Tabla 7. Indicadores de eficacia analgésica en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 -----	75

RESUMEN.

Objetivo: Evaluar la combinación tramadol/meloxicam en modelos de dolor pre-clínico y clínico.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio pre-clínico en el modelo de dolor de la formalina. Tramadol fue administrado vía intramuscular (i.m.) 50 minutos antes de la inyección de formalina en las siguientes dosis: 3.16, 5.6, 7.5 y 10 mg/kg. Meloxicam fue administrado vía i.m. 50 minutos antes de la inyección de formalina en las siguientes dosis: 3.16, 5.6, 10 y 17.78 mg/kg. Se obtuvieron los valores de las DE_{30} experimentales de cada fármaco individual y se evaluó la combinación en 3 proporciones diferentes (T1:M1, T3:M1, T1:M3) usando análisis isoblográfico y el índice de interacción. Los mecanismos de acción involucrados en el efecto de la combinación T1:M1 fueron evaluados. L-NAME fue usado para evaluar la participación del óxido nítrico, naloxona para evaluar la participación de la vía opioide, y metiotepina para evaluar la participación de la serotonina.

Se realizó un estudio clínico en el modelo de dolor del tercer molar. Un total de 44 pacientes fueron asignados de manera aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: Grupo A, Tramadol 25 mg mas meloxicam 7.5 mg, Grupo B, tramadol 50 mg, y Grupo C, meloxicam 15 mg. Todos los tratamientos fueron administrados por vía i.m. 50 minutos antes de la cirugía. Evaluamos el tiempo para la primera medicación analgésica en el postoperatorio, la cantidad de pacientes que tomaron la primera medicación analgésica dentro de las primeras 3 h de postoperatorio, la intensidad de dolor, el consumo analgésico total y los efectos adversos.

Resultados: El análisis isoblográfico y el índice de interacción mostraron un efecto antinociceptivo sinérgico. La evaluación de los mecanismos de acción mostró la participación de la vía opioide y monoaminérgica. La intensidad de dolor y número de pacientes que requirió el procedimiento de rescate analgésico mostraron diferencias estadísticas significativas.

Conclusión: La combinación tramadol/meloxicam produjo un efecto de potenciación (sinergismo) en el modelo de dolor de la formalina con la participación de la vía opioide y monoaminérgica. La combinación produjo eficacia analgésica similar a meloxicam, y mejor que tramadol después de cirugía de tercer molar inferior.

ABSTRACT.

Purpose: To evaluate the combination tramadol/meloxicam in pain pre-clinical and clinical tests.

Materials and Methods: A pre-clinical study in the formalin test was conducted. Tramadol was administered intramuscularly (i.m.) 50 minutes before formalin injection in the following dosages: 3.16, 5.6, 7.5 and 10 mg/kg. Meloxicam was administered via i.m. 50 minutes before formalin injection in the following dosages: 3.16, 5.6, 10 and 17.78 mg/kg. The ED₃₀ experimental values of each individual drug were obtained and the combination was evaluated in 3 different proportions (T1:M1, T3:M1, T1:M3) using isobolographic analysis and interaction index. The mechanisms of action involved in the effect of the combination T1:M1 were evaluated. L-NAME was used to assess the role of nitric oxide, naloxone to assess the participation of the opioid pathway, and methiothepin to evaluate the involvement of serotonin.

A clinical study in the third molar test was conducted. A total of 44 patients were randomly assigned to one of three treatment groups: Group A, Tramadol 25 mg meloxicam 7.5 mg, Group B, tramadol 50 mg, and Group C, 15 mg meloxicam. All treatments were administered i.m. 50 minutes before surgery. We evaluated the first analgesic medication in the postoperative, the number of patients taking first analgesic medication within the first 3 h of postoperative, pain intensity, total analgesic consumption and side effects.

Results: Isobolographic analysis and the interaction index showed a synergistic antinociceptive effect. The evaluation of the mechanisms of action showed the participation of opioid and monoaminergic pathway. Pain intensity and number of patients requiring rescue analgesic procedure showed statistical differences.

Conclusions: The combination tramadol/meloxicam produced an enhancing effect (synergism) in the formalin test with the participation of opioid and monoaminergic pathway. Combination produced analgesic efficacy similar to meloxicam, and better than tramadol after mandibular third molar surgery.

1. INTRODUCCIÓN.

El concepto clásico del dolor fue establecido por la asociación internacional para el estudio del dolor. Esta lo define como “una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o que puede ser descrito en términos de la magnitud del daño”. Una de las clasificaciones más aceptadas es la propuesta por Woolf (2004) que considera que existen 4 tipos de dolor de acuerdo a su origen somático y mecanismo fisiológico: nociceptivo, inflamatorio, neuropático y funcional.

El dolor agudo inflamatorio es un síntoma que complica y retrasa la recuperación de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos. Actualmente la incidencia de dolor postoperatorio sigue siendo alta, entre el 46 y 53 %, y se sigue tratando de manera inadecuada debido, entre otras causas, a un deficiente uso de analgésicos como los opioides, por desconocimiento de sus características farmacológicas, miedo a efectos como la depresión respiratoria y empleo de pautas de tratamiento insuficientes y/o vías de administración inadecuadas. Los avances obtenidos en el tratamiento del dolor postoperatorio y el gran número de publicaciones que tratan este tema en los últimos años, se deben a los importantes beneficios que se obtienen del tratamiento adecuado, reduciendo la incidencia de las complicaciones postoperatorias, consiguiendo disminuir la morbilidad sino también la mortalidad y evitando estancias prolongadas en las unidades médicas.

La Organización Mundial de la Salud en 1982 estableció un método de fácil aplicación para el tratamiento farmacológico del dolor inflamatorio conocido como escalera del dolor. Consiste en tomar como primera opción Analgésicos Anti-inflamatorios no Esteroides (AINEs) y adyuvantes para el tratamiento del dolor leve. Si el dolor es moderado se deben emplear AINEs y opioides leves como la codeína o hidrocodona. Si se trata de dolor severo se deben emplear AINEs, opioides potentes como la morfina. En todos los casos se pueden usar adyuvantes para potenciar el efecto de los analgésicos.

Por otro lado, se puede hacer uso de estrategias adicionales para el tratamiento del dolor. La analgesia preventiva consiste en administrar un analgésico o

combinación de estos antes de que el estímulo lesivo esperado ocurra. Este concepto implica impedir la sensibilización espinal interrumpiendo las vías nerviosas aferentes desde el sitio del daño hasta la médula espinal. La analgesia multimodal o balanceada consiste en la combinación de analgésicos con distintos mecanismos de acción, diferentes tiempos de inicio y duración de efecto. Esta estrategia proporciona mejor alivio de dolor con menos efectos adversos, reduce el consumo analgésico postoperatorio y el tiempo de recuperación.

El meloxicam es un AINE del grupo de las oxicams derivado del ácido carboxílico. Se distingue por inhibir preferentemente la COX-2 frente a la COX-1 y también la enzima peroxidasa, lo cual le confiere algunas ventajas sobre los AINEs tradicionales, como mejor tolerancia gastrointestinal mientras mantiene eficacia similar en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

El tramadol es una fenilciclohexanol-amina. Es un analgésico seguro y efectivo que actúa de manera central y es usado para el tratamiento de dolor de moderado a severo, de origen agudo o crónico. También puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de la anestesia quirúrgica, en el postoperatorio y procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor.

Con propósito de estudiar el efecto de la combinación meloxicam-tramadol se usó el modelo de dolor de la formalina y se empleó el análisis isoblográfico e índice de interacción para determinar el tipo y la magnitud de la interacción. También se estudiaron los mecanismos de acción implicados en el efecto antinociceptivo de tal combinación. Así mismo, se evaluó la eficacia clínica de esta combinación en humanos mediante un ensayo clínico aleatorio, doble ciego en el modelo de dolor agudo inflamatorio por extracción de un tercer molar inferior.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Dolor.

El dolor tiene un papel destacado entre los sistemas de “vigilancia” de la homeostasis del organismo ya que despierta y retiene la atención en el punto exacto donde se está desarrollando un evento potencialmente dañino para el organismo. Así, el dolor cumple la función básica y fundamental de dar aviso sobre amenazas a la supervivencia y/o bienestar, y clínicamente se convierte en un síntoma que permite detectar e incluso determinar el grado de evolución de diferentes enfermedades (González H.L., 1998).

El concepto clásico del dolor fue establecido por la asociación internacional para el estudio del dolor. Esta lo define como “una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o que puede ser descrito en términos de la magnitud del daño”. Esta definición se considera la más adecuada ya que en ella se indica que el dolor no es solo una respuesta sensorial al daño tisular, sino que puede ocurrir sin causa somática que lo justifique. Al mismo tiempo, el daño conlleva un componente emocional subjetivo que lo establece como una experiencia individual que involucra factores ambientales, culturales, sociales, espirituales y psicológicos (Anand et al., 1996). De esta forma, cada individuo aprende del dolor a través de experiencias propias relacionadas con lesiones sufridas durante su desarrollo. Al igual que el tacto, gusto, visión y audición, el dolor es una sensación que no requiere ser aprendida para que pueda ocurrir (Merskey H., 1990).

El dolor se ha clasificado de varias formas, pero en general, se acepta que existen dos tipos de sensaciones de dolor, de acuerdo a sus características fisiológicas. El dolor rápido o primario es una sensación corta que se percibe en 0.1 segundos después de ocurrido el estímulo nocivo; lo constituye un dolor punzante, repentino y bien localizado debido a la activación de fibras A-delta. Por otro lado, el dolor lento o secundario es una sensación quemante, prolongada, difusa, y de carácter desagradable que se presenta después de un segundo o más de haber ocurrido el estímulo y se debe a la activación de fibras C (Zimmermann M., 1984). Una de las clasificaciones más aceptadas es la propuesta por Woolf

(2004) quien considera la existencia de 4 tipos de dolor de acuerdo a su origen somático y mecanismo fisiológico: nociceptivo, inflamatorio, neuropático y funcional (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del dolor propuesta por Woolf.

Tipo de dolor	Función
Nociceptivo	Dolor transitorio en respuesta a un estímulo nocivo
Inflamatorio	Dolor espontáneo e hipersensibilidad al dolor en respuesta a daño del tejido e inflamación
Neuropático	Dolor espontáneo e hipersensibilidad al dolor en asociación con daño o lesión del sistema nervioso
Funcional	Hipersensibilidad al dolor que es resultado del procesamiento central anormal

El dolor es un mecanismo muy complejo que está determinado por dos componentes; un componente discriminativo sensorial (nocicepción), que se refiere a la percepción y recepción de estímulos nocivos *per se*, e incluye la intensidad, localización, duración, patrón temporal y calidad del dolor. El segundo componente es el afectivo-emocional que es la relación entre el dolor y el estado de ánimo, la atención y el aprendizaje al dolor, la capacidad para hacer frente y tolerar el dolor así como su racionalización. Cada uno de estos componentes está mediado por mecanismos cerebrales separados pero hiperactivos (Casey K.L., 1999). El tratamiento terapéutico exitoso del dolor requiere del entendimiento de las vías fisiológicas que caracterizan al proceso.

2.1.1. Nocicepción.

La nocicepción es un término neurofisiológico que se refiere a los mecanismos neuronales por los cuales se detectan los estímulos nocivos. Consiste en 4 procesos fisiológicos distintos: Transducción, transmisión, percepción y modulación (D'Amours et al., 1997). La transducción consiste en la activación de los receptores específicos del dolor o nociceptores por un estímulo de tipo químico, mecánico y/o térmico, y describe la conversión del estímulo nocivo en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas. La transmisión es la propagación de las señales eléctricas a lo largo de las vías nociceptivas. Las fibras A- δ son terminaciones nerviosas amielínicas (2-6 μm) de fibras nerviosas mielínicas con velocidad de conducción entre 5-30 m/seg (dolor primario) y son activados por estímulos mecánicos y térmicos. Las fibras C son terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas (0.4-1.2 μm) con una velocidad de conducción menor a 1.5 m/seg (dolor secundario) y responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos (son activadas por sustancias resultantes del daño tisular como bradicinina, histamina, prostaglandinas, citocinas, etc. La percepción es el proceso por el cual se integran los impulsos nociceptivos con los factores cognoscitivos y emocionales para crear la experiencia subjetiva del dolor, esto a nivel de la corteza cerebral. Además, se puede presentar la alteración de las señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la médula espinal y en la corteza cerebral, en donde se entrecruzan terminaciones nerviosas de diversos tipos que liberan neurotransmisores que inhiben o alteran la señal sensorial. A este último proceso se le conoce como modulación. Cada uno de estos procesos representa un blanco potencial para la terapia (Loeser et al., 1999).

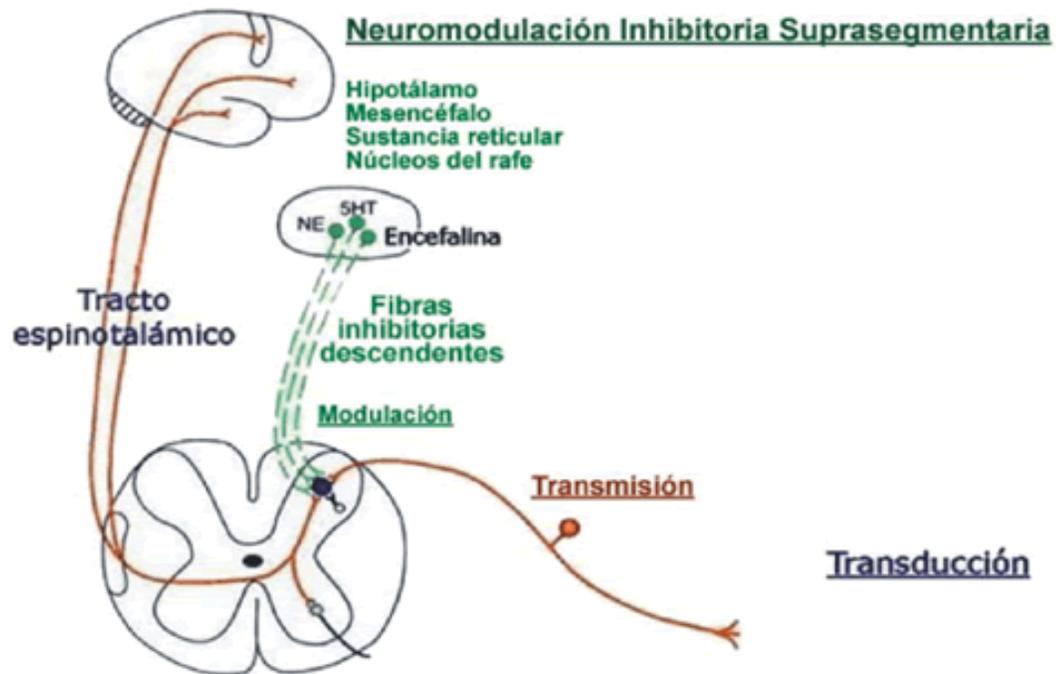


Figura 1. La figura muestra en conjunto el proceso de nocicepción: Transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor.

2.1.2. Inflamación.

La inflamación puede definirse como una reacción defensiva local integrada por alteración, exudado y proliferación. La reacción es desencadenada por estímulos nocivos de muy diversa naturaleza: Físicos, químicos y microorganismos como bacterias, hongos y parásitos. Este proceso fue caracterizado por Celso por cuatro signos, que se conocen hoy como los signos cardinales de la inflamación: rubor y tumor con calor y dolor (Nathan C., 2002).

La inflamación es fundamental para enfrentar a organismos patógenos u otras agresiones del medio y controlar las lesiones tisulares resultantes. Sin embargo, una inflamación exacerbada y sostenida puede presentarse sin aparente beneficio e incluso implicar graves consecuencias. El fenómeno de la inflamación puede ocurrir en 3 distintas fases temporales, cada una aparentemente mediada por

distintos mecanismos: Una fase aguda caracterizada por la presencia de vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, una fase subaguda que implica la infiltración de células leucocitarias y una fase crónica proliferativa en la que se observa degeneración capilar y fibrosis.

2.1.3. Dolor inflamatorio y sensibilización periférica.

La presencia de material extraño o de una lesión tisular induce la activación de los macrófagos residentes, los cuales cumplen un papel decisivo en el desarrollo de la inflamación aguda (Ferreira S.H., 1980). A partir de este evento inicial, se desencadena una serie de procesos que incluyen el reclutamiento de leucocitos (neutrófilos, basófilos, y eosinófilos) los cuales ejercen un papel amplificador; y una cascada de activación y liberación de mediadores de diferente origen: algunos generados por la lesión tisular (bradiginina, factores de la coagulación, serotonina, histamina, potasio, ATP, prostanoides, etc), productos de las células del sistema inmune o de las plaquetas (interleucinas, factores del complemento, histamina, serotonina, etc), factores neurogénicos (sustancia P [SP], péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP], aminoácidos excitatorios, catecolaminas, etc) y finalmente factores de crecimiento (factor de crecimiento nervioso) (Dray A., 1994; 1995) (Figura 2).

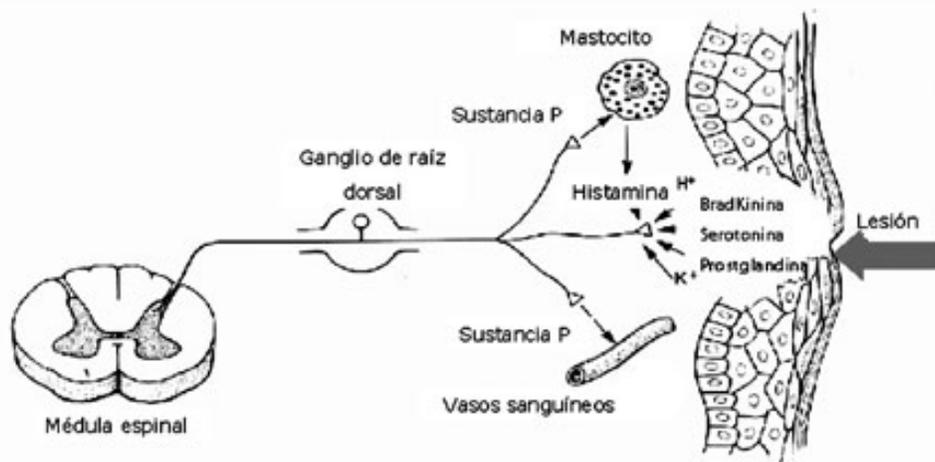


Figura 2. Esquema que muestra la liberación de los mediadores químicos más importantes en el proceso de sensibilización periférica.

Ferreira et al. (1993) clasificaron los mediadores inflamatorios en dos tipos de acuerdo a sus acciones: Activadores directos de los nociceptores y aquellos que sensibilizan a estos (Tabla 2).

Tabla 2. Principales sustancias algógenas.

Sustancia	Fuente	Enzima implicada	Inducción de dolor
Potasio	Células dañadas	—	++
Serotonina	Trombocitos	Triptófano hidroxilasa	++
Bradiquinina	Cininógeno (plasma)	Calicreína	+++
Histamina	Mastocitos	—	+
ATP	Células dañadas	—	+
H ⁺	Células dañadas / células inflamatorias	—	+/- potencia
Prostaglandinas	Acido araquidónico (células dañadas)	Ciclooxigenasa	+/- potencia
Leucotrienos	Acido araquidónico (células dañadas)	5-lipooxigenasa	+/- potencia
SP	Terminaciones libres de aferencias primarias	—	+/- potencia
CGRP	Terminaciones libres de aferencias primarias	—	+/- potencia

En condiciones de inflamación, los nociceptores se rodean de lo que se ha denominado “sopa inflamatoria”, que produce de manera orquestada la alteración de las propiedades funcionales intrínsecas de las membranas de estas neuronas nociceptivas y su activación. Algunos de los mediadores químicos generan potenciales de acción y otros sensibilizan su generación, es decir, ocurre una disminución en su umbral de respuesta neuronal, de manera que estímulos mecánicos o térmicos de menor intensidad, incluso aquellos que en condiciones normales no producirían ninguna alteración, pueden lograr la activación neuronal (García et al., 2001).

Una explicación para la hipersensibilidad al dolor después de una lesión es que la sensibilidad de los nociceptores de alto umbral cambia. Esta idea fue propuesta por Thomas Lewis en 1930, quien sugirió además que el reflejo desde el axón era responsable de ampliar la sensibilización desde la zona del daño tisular (hiperalgesia primaria) hacia regiones vecinas en las que la respuesta está aumentada, en el tejido sin daño (hiperalgesia secundaria). A mediados de los años 60's Bessoe et al. (1969) demostraron en receptores polimodales aislados que los estímulos térmicos intensos alteran la sensibilidad de una gran proporción de fibras sensoriales a un estímulo térmico subsecuente. Este trabajo se ha replicado extensamente por lo que actualmente no queda duda que el daño tisular y la respuesta inflamatoria que provoca da inicio a cambios locales en la sensibilidad de las fibras nociceptivas, fenómeno que se conoce como sensibilización periférica (Treede et al., 1992).

Los agentes sensibilizantes como la prostaglandina E_2 (PE_2) reducen el umbral de activación de los nociceptores aumentando la respuesta de la terminal al unirse de manera específica a receptores que están acoplados a cinasas intracelulares que se encuentran en el citoplasma. La sensibilización periférica ocurre inicialmente mediante la activación de diferentes tipos de estas cinasas, que a su vez fosforilan múltiples proteínas, entre ellas canales iónicos dependientes de voltaje y canales iónicos operados por ligandos. Esto ocasiona un incremento de corrientes de sodio (Na^+) y calcio (Ca^{+2}) aunado a una disminución de corrientes de potasio (K^+) (Gold et al., 1998).

Seguido a estos cambios tempranos (segundos) se producen modificaciones transcripcionales (minutos). Estas modificaciones se deben a la acción de proteínas cinasas activadas que fosforilan factores de transcripción y neurotrofinas como el factor de crecimiento neuronal, el cual se internaliza junto con su receptor de membrana al núcleo celular donde inician estos cambios (Leslie et al., 1995). Los cambios en la transcripción refuerzan la excitabilidad neural ya que se incrementa la síntesis de moléculas involucradas en la transmisión nociceptiva como la SP y el CGRP (Costigan et al., 2000) que no solo afectan a las fibras C, sino también a las fibras A-beta y A-delta que pueden modificar su fenotipo e inervación en el asta dorsal.

Un ejemplo de lo que ocurre durante la sensibilización periférica lo ofrecen los receptores vainilloides de potencial transitorio V1 (TRPV1). Estos receptores son canales catiónicos que se activan por calor nocivo (42°C) y son modulados por el pH. En condiciones de dolor nociceptivo se activan a 42°C, pero una vez que las terminales periféricas se sensibilizan, este tipo de canales puede activarse a temperatura ambiente. Los mecanismos que producen este proceso de auto-sensibilización no están claros, pero pueden estar involucrados cambios de la conformación de la proteína por el calor o por alteraciones secundarias a la entrada de calcio a través del canal.

2.1.4. Sensibilización central.

A principios de los años ochenta, un estudio sobre la plasticidad cerebral en el sistema somatosensorial condujo al descubrimiento de que las lesiones tisulares accionan un aumento en la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal, un fenómeno que ahora se conoce como sensibilización central. Después se supo que estos cambios se originan por la acumulación de potenciales sinápticos subumbrales y que los receptores del ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) son una pieza clave para su desarrollo (Inturrisi, 1994; Ma et al., 1995; Pertoldi, 2005).

El estímulo normal nociceptivo de las fibras C y A-delta produce liberación de glutamato desde sus terminales centrales. El glutamato se une a varios receptores con distinta afinidad, entre los que se incluyen los ionotrópicos (AMPA y NMDA) y

algunos metabotrópicos. El glutamato se une inicialmente al receptor AMPA, debido a que bajo circunstancias normales (potencial en reposo) los receptores NMDA están bloqueados por un ión de Mg^{+2} . Los receptores AMPA se activan por la unión de glutamato de forma que el influjo de iones Na^{+} , K^{+} , y Ca^{+2} a través de sus canales resulta en una despolarización de las astas dorsales. Esto se magnifica en potenciales excitatorios post-sinápticos rápidos y señales que le dan duración, intensidad y localización al estímulo nocivo periférico. La plasticidad y subsecuente sensibilización del sistema nervioso central que incluye la alteración de las funciones químicas, electrofisiológicas y farmacológicas (Winkelstein BA, 2004). Estos cambios causan una percepción exagerada de los estímulos dolorosos (hiperalgesia) y una percepción dolorosa de estímulos táctiles (alodinia) (Kidd, 2001; Graven-Nielsen et al., 2002).

La suma temporal o “wind up” es un mecanismo espinal en el que la estimulación intensa y sostenida asociada al daño tisular induce una suma temporal de las despolarizaciones post-sinápticas, que se experimentan como un aumento del dolor (Gracely et al., 2003; Meeus, 2007). En 1965, experimentos en animales mostraron por primera vez que la estimulación repetitiva de las fibras C podían resultar en un aumento progresivo de las descargas eléctricas de las neuronas de segundo orden en la médula espinal. Este mecanismo de amplificación produce un dolor sordo y está más relacionado con los estados crónicos, es transmitido a través de las fibras C no mielinizadas a las neuronas nociceptivas de las astas dorsales.

El establecimiento del “wind up” resulta en la remoción del magnesio de los receptores NMDA, permitiendo la entrada de más calcio a la terminal postsináptica (Inturrisi C, 1994). Esto a su vez, activa cascadas de transducción de señales sensibles al calcio que conducen a la fosforilación de canales iónicos y receptores (entre los que se incluyen los propios receptores NMDA), iniciando un prolongado incremento en la excitabilidad de las neuronas espinales (Dubner et al., 1992; Yoshimura et al., 1993). Dicha entrada de calcio a las neuronas sensoriales de las astas dorsales induce la activación de la sintasa de óxido nítrico (SON) y la posterior síntesis de óxido nítrico (ON). El ON puede afectar las terminales de los

nociceptores y aumentar la liberación de neuropéptidos (particularmente SP) desde las neuronas presinápticas, contribuyendo con ello al desarrollo de la hipersensibilidad. La SP es un neurotransmisor nociceptivo importante, disminuye el umbral de excitabilidad sináptica y desencadena sinapsis interespinales que normalmente se mantienen silentes. Más aun, la SP puede extender su efecto al recorrer grandes distancias desde su neurona de región, ampliando los campos receptivos y activando neuronas de rango amplio y dinámico, incluso con estímulos no nociceptivos (Staud, 2002; Meeus, 2007) (Figura 3).

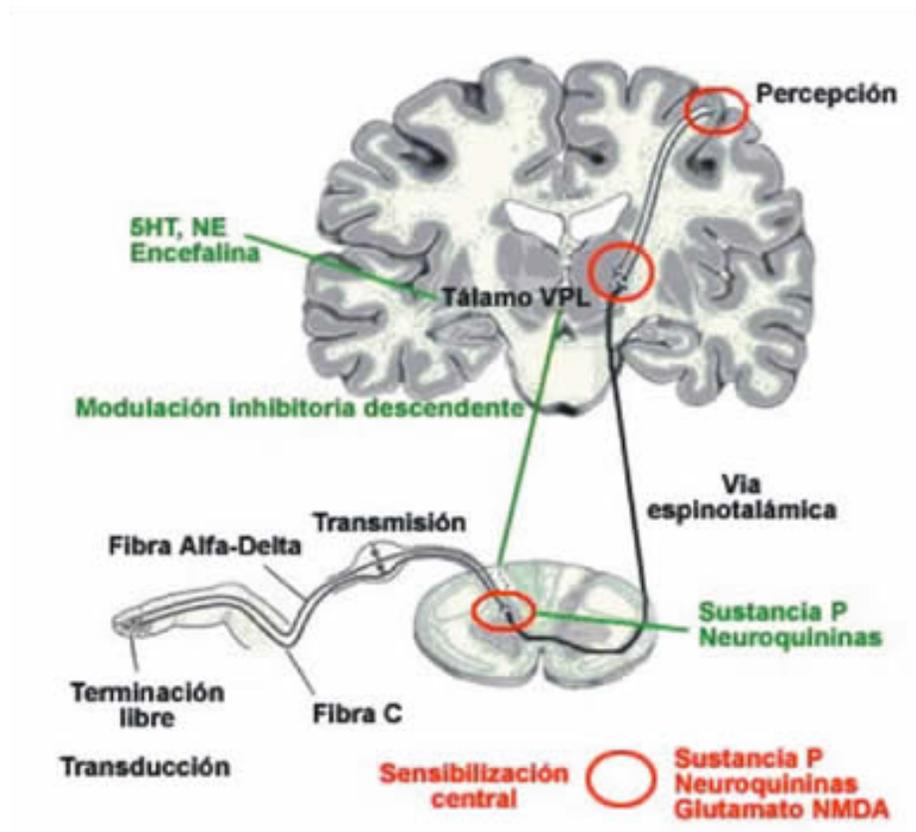


Figura 3. Esquema que muestra la participación de los neurotransmisores más importantes en el establecimiento de la sensibilización central.

Si la serie de estímulos nocivos es lo suficientemente persistente ocurrirán cambios en la transcripción dependientes de la actividad que redundan en un dolor también persistente para los pacientes. Los estímulos relativamente breves (con duración de décimas de segundo), sobre todo de las fibras C, pueden iniciar cambios muy rápidos en la excitabilidad de la membrana al tiempo que progresivamente aumentan su excitabilidad durante el curso del propio estímulo y promueven cambios que perduran hasta por varias horas después de este (Costigan et al., 2000; Meeus, 2007).

Un estímulo doloroso se sentirá primero como dolor agudo, bien localizado, transmitido por fibras A δ , seguido después de un pequeño retardo por un dolor ondulante, quemante, sordo, mal definido, transmitido por fibras C. Se produce aquí la transmisión sináptica, desde la primera a la segunda neurona, que puede ser de dos tipos: a) una que es activada por estímulos nociceptivos propiamente dichos y que se llama neurona específica y b) otra que no presenta especificidad, neurona de rango dinámico amplio, es multirreceptiva o de segundo orden. Esta primera sinapsis está mediada por la SP y glutamato principalmente (Chizh et al., 1999).

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes de ubicación contra lateral: a) el neoespinotalámico y b) el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica y c) el espinoreticulotalámico. El tracto neoespinotalámico de especial desarrollo en el hombre, es el encargado de conducir el dolor agudo bien localizado. Produce de inmediato, el reflejo de retirada. El tracto paleoespinotalámico, que como su nombre lo indica, es el más antiguo, es el responsable de los dolores difusos crónicos. Transportado por receptores polimodales (axones C) no producen reflejo de retirada, sino más bien una inmovilización por contracción muscular (Pinardi G, 1993).

El haz paleoespinotalámico lleva la información a zonas de la corteza frontal no específica, para efectuar la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico, es el que aporta el componente emocional y afectivo del dolor, por sus abundantes relaciones sinápticas con la formación reticular (Paeile et al., 2005) (Figura 4).

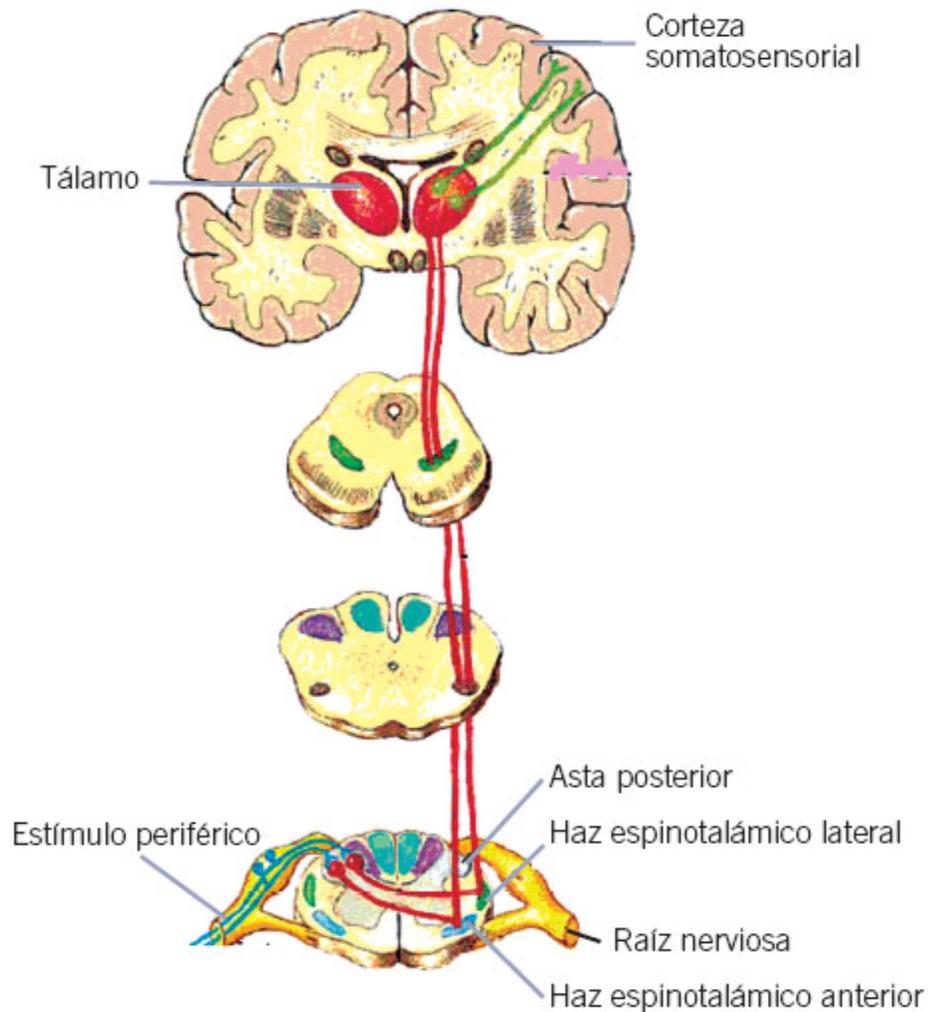


Figura 4. Muestra las vía ascendente a través del tracto espinotalámico.

Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris de la ME, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo la parte más medial del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares superiores o inferiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. Esta interrelación es de importancia, pues la información de

una neurona periférica puede propagarse a raíces vecinas, hecho que podría explicar en parte el dolor irradiado y el referido (La Motte C, 1977).

De importancia es también la sustancia gelatinosa de Rolando, que corresponde a la lámina II de Rexed, porque existen pequeñas neuronas de alta densidad características: las inter-neuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, ya que dan una relación anatómo-fisiológica a fenómenos como el dolor referido y a la modulación suprasegmentaria que pueden ejercer centros superiores sobre la transmisión nerviosa (Paeile et al., 2005).

2.2. Modelo de dolor de la formalina.

El modelo de dolor de la formalina es ampliamente usado para producir dolor moderado-continuo en animales para evaluar el efecto de agentes analgésicos o combinaciones de estos. Se cree que proporciona la mejor aproximación a condiciones clínicas de dolor por un estímulo cutáneo agudo (Tjølsen et al., 1992).

La prueba consiste en administrar 20-50 µl de formalina a una concentración entre 1-5 % y posteriormente evaluar el comportamiento de los animales. Este modelo ha sido validado en varias especies animales como ratas, ratones, gatos y gorilas (Tjølsen et al., 1992).

En ratones presenta 2 fases. La primera fase (temprana) inicia inmediatamente después de la inyección de la formalina y dura de 3 a 5 minutos. Es debida probablemente a estimulación química directa de nociceptores y datos experimentales indican que la formalina predominantemente provoca actividad en fibras C. Resultados experimentales han indicado la participación de sustancia P y bradicinina en esta primera fase. La segunda fase (tardía) ocurre de los 15-20 minutos después de la inyección de la formalina hasta los 30 minutos y se caracteriza por un tipo de dolor inflamatorio (participación de histamina, serotonina, prostaglandinas y bradicinina) (Tjølsen et al., 1992).

2.3. Modelo de dolor por extracción de un tercer molar inferior.

Los dientes retenidos son un problema frecuente con el que se enfrentan los

odontólogos. Hay gran diferencia en la prevalencia y la distribución de los dientes retenidos en diferentes regiones de los maxilares. Aproximadamente el 65% de la población presenta por lo menos un tercer molar retenido a la edad de los veinte años. Los terceros molares son los dientes retenidos y removidos con mayor frecuencia por los cirujanos bucales y maxilofaciales (Mateos et al., 2005). Las razones por las que los terceros molares son extraídos son: pericoronitis, infección de los tejidos que rodean el diente, caries, dolor asociado, formación de quistes o tumores o para facilitar el tratamiento ortodóntico (Averbuch et al., 2000).

La cirugía para la extracción de un tercer molar es un procedimiento dental común en la práctica clínica. La extracción de un tercer molar inferior es un modelo de dolor aceptado por la US Food and Drugs Administration para evaluar la eficacia de los analgésicos o combinación de estos para el alivio de dolor dental agudo. Está caracterizado a 24 horas aunque los episodios dolorosos pueden seguir presentándose hasta por 7 días. Sus picos de dolor se presentan entre la segunda y doceava hora después de la cirugía (Averbuch et al., 2000; Cooper et al., 1976; Jackson et al., 2004). Además de dolor, la cirugía para extracción de un tercer molar inferior produce dificultad para abrir la boca (trismos) e inflamación (Mehlich DR, 2002; García et al., 1997; Yuasa et al., 2004).

2.4. Estrategias para el manejo del dolor.

La administración preoperatoria de algunos analgésicos ha demostrado reducción importante en el dolor postoperatorio. El concepto de impedir la sensibilización espinal interrumpiendo las vías nerviosas aferentes desde el tejido dañado hasta la espina dorsal o bloqueando previamente la cascada de respuestas intra-neuronales que normalmente tienen lugar en la ME después de un daño periférico, es llamado analgesia preventiva. Implica que una intervención farmacológica tiene sus efectos antes de que el dolor aparezca (Kelly et al., 2001). El tratamiento puede ser enfocado a sitios en la periferia, a lo largo de axones sensoriales o a sitios del SNC usando analgésicos simples o combinados y aplicados continúa como intermitentemente (Norman et al., 2001).

El enfoque de la analgesia multimodal consiste en combinar analgésicos que actúan en diferentes niveles: SNC, sistema nervioso periférico (SNP), con distintos mecanismos de acción, diferente tiempo de inicio y duración de efecto y quizás por distintas vías de administración para proporcionar un mejor alivio del dolor con menos efectos colaterales y una reducción en el tiempo de recuperación (Kehlet et al., 1999; Raffa RB, 2001).

2.5. Analgésicos Opioides.

Los analgésicos opioides (AO) constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides (RO). Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC, así como farmacodependencia (Flórez J, 2000).

2.5.1. Receptores opioides.

Hay cinco clases de RO: Mu (μ), Kappa (κ), Delta (δ), Sigma (σ) y Épsilon (ϵ). Los estudios funcionales han establecido sus perfiles farmacológicos peculiares (Brito-Barrera F, 2000).

Receptores μ .

Se definieron por su afinidad con la morfina (Figura 5). La β -endorfina tiene gran afinidad por estos receptores así como las encefalinas, del mismo modo la dinorfina A se fija con gran avidez a estos receptores pero más aún a los κ_1 . La β -funaltrexamina bloquea con carácter irreversible a los receptores μ , en tanto que la naloxonazina antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor μ (μ_1). Con el empleo de estos antagonistas en modelos animales, numerosos investigadores han establecido que la morfina produce analgesia a nivel raquídeo (μ_2) o suprarraquídeo μ_1 ; los receptores μ_2 se encuentran también en la vía gastrointestinal lo que produce estreñimiento por un efecto directo sobre el tracto gastrointestinal. Debido a que existe gran número de receptores μ sobre el bulbo, la activación de estos receptores puede producir depresión respiratoria. Otros

efectos que se pueden observar como consecuencia de la activación de receptores μ son miosis, bradicardia, hipotermia e indiferencia hacia los estímulos ambientales (Brito-Barrera F, 2000).

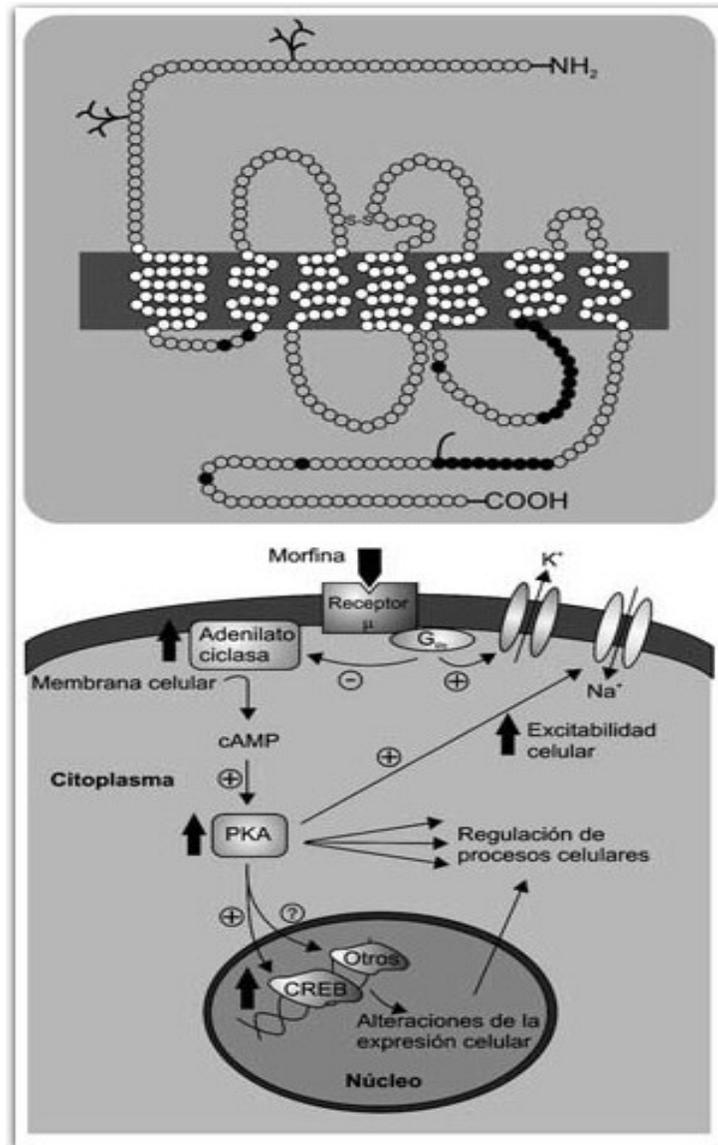


Figura 5. Muestra la conformación de un receptor μ opioide, así como los efectos intracelulares que produce la morfina al unirse a este.

Receptores κ .

El agonista U50, 488H marca de manera selectiva a los receptores κ_1 y su administración raquídea produce analgesia en modelos animales, así como la dinorfina A que es el ligando endógeno del receptor κ_1 ; estos efectos son antagonizados por la NOR-BNI. Mediante estudios de fijación se han encontrado los receptores κ_2 y κ_3 . Aunque no se han podido dilucidar las propiedades farmacológicas del receptor κ_2 , en cambio los receptores κ_3 alivian el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Otros efectos que se producen por la activación de estos receptores son miosis, sedación general, depresión de reflejos flexores, disforia y alucinosis (Brito-Barrera F, 2000).

Receptores δ .

Las encefalinas son los ligandos endógenos de los receptores δ . Se han propuesto dos subclases de receptores: δ_1 y δ_2 . Los agonistas deltorfinas 1 y 2 y el DSLET (Leu5-encefalina-Thr6) se fijan de preferencia a los receptores δ_2 , en tanto que el agonista DPDPE (Pen5-encefalina) tiene mayor afinidad para los δ_1 . Los receptores δ_1 se han localizado en la región del raquis y los δ_2 en regiones suprarraquídeas. Los agonistas de estos receptores producen analgesia. Otros efectos por la activación de estos receptores son midriasis, activación respiratoria, taquicardia y delirio. Los otros dos receptores se encuentran muy poco (Brito-Barrera F, 2000).

2.5.2. Mecanismos efectores de los RO.

La respuesta de una neurona a la acción de un opioide se caracteriza por: a) inhibición de la actividad bio-eléctrica y b) inhibición de la liberación del neurotransmisor en que esa neurona se ha especializado, sea cual fuere su naturaleza, activadora o inhibidora (Flórez J, 2000).

Los RO se encuentran acoplados a diversas formas de proteínas G_i/G_o según la localización neuronal del receptor, sensibles todas ellas a la toxina pertussis. La activación de las proteínas $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$ provoca inhibición de la adenilato ciclasa (AC) con reducción del AMPc, apertura de canales de K^+ y cierre de canales de Ca^{2+} . El

aumento de la conductancia del K^+ produce hiperpolarización de membrana, reducción de la duración del potencial de acción e inhibición de la actividad de descarga de potenciales de acción por parte de la neurona. La consecuencia es una clara inhibición de la actividad bio-eléctrica de la neurona y, en la terminación nerviosa, una reducción de la capacidad de liberar el neurotransmisor. Se ha comprobado este tipo de respuesta en múltiples sitios del SNC y el SNP: locus coeruleus, hipotálamo, médula espinal, núcleo parabraquial, ganglios raquídeos y plexo sub-mucoso de la pared intestinal. Es importante señalar que el mismo tipo de canales de K^+ afectados por los opioides es también inhibido por los fármacos que activan los α_2 -adrenoceptores (Flórez J, 2000).

La inhibición de los canales de Ca_{2+} con reducción de la entrada de este ion provoca, aparte cambios de potencial de membrana, una inhibición de la liberación de neurotransmisores. La reducción de los niveles de AMPc repercute en el estado de fosforilación de múltiples proteínas intra-neuronales, incluidas las que se encuentran en el núcleo para regular procesos de transcripción a partir de genes de acción inmediata y de acción tardía (Flórez J, 2000).

Además de estas acciones fundamentales, la activación de RO en determinadas circunstancias puede producir: a) elevación de AMPc por estimulación de una AC de tipo II que es activada por las subunidades β/γ de proteínas G_i/G_o (ya que la acción es inhibida por la toxina pertussis) y b) movilización intracelular de Ca^{2+} a partir de los depósitos del retículo endoplásmico; esta última acción está relacionada con la formación de inositoltrifosfato y, por lo tanto, con la activación de una fosfolipasa C inducida también por las subunidades β/γ de las proteínas G_i/G_o (Flórez J, 2000).

2.5.3. *Tramadol.*

El tramadol (T) es un fenilciclohexanolamina. Es un analgésico seguro y efectivo que actúa de manera central y es usado para el tratamiento de dolor de moderado a severo, de origen agudo o crónico. También puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica, en el postoperatorio y en los procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con

dolor. (Flórez J, 2000).

El T es administrado como una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+) y (-), que son metabolizados esencialmente por el hígado, produciendo los metabolitos (+)-O-desmetiltramadol y (-)-O-desmetiltramadol (Valle et al., 2000; Garrido et al., 2000). En estudios básicos y clínicos ha mostrado buena eficacia analgésica sin causar dependencia (Miranda et al., 1998).

Más del 90% de T es absorbido después de su administración oral. La biodisponibilidad es de alrededor del 70%, aunque puede incrementarse hasta un 95% después de una administración intramuscular (Lintz et al., 1999). Las concentraciones pico se alcanzan después de 0.5 y 2 horas según la vía de administración. Se ha reportado un intervalo de concentraciones efectivas para el tratamiento de dolor postoperatorio entre 100-300 ng/mL (Lewis et al., 1997). El T se distribuye con rapidez, enlazándose a proteínas plasmáticas en un 20%. Además, T rápidamente atraviesa las barreras hemoencefálica y placentaria (Scott et al., 2000).

El T es metabolizado principalmente por medio de N- y O-desmetilación y conjugación de los productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Esta ruta de biotransformación de T es cualitativamente semejante en humanos y animales, aunque en estos últimos se realiza con mayor velocidad. Solamente el O-desmetiltramadol (M-1) es farmacológicamente activo. T y sus metabolitos son excretados casi completamente por vía renal (Lintz et al., 1981).

T tiene dos mecanismos de acción complementarios. Se une a RO μ y también inhibe la recaptura de noradrenalina y serotonina. Su acción analgésica es solo parcialmente invertida por el bloqueo de RO μ con naloxona. Esto indica que el efecto de T no se debe principalmente a los RO μ , sino que depende de la combinación de sus 2 mecanismos de acción. Esta capacidad de T para inhibir la recaptura neuronal de monoaminas en la misma concentración con la cual se une a RO μ , lo hace muy diferente a morfina y codeína, haciendo de T un opioide "atípico" (Valle et al., 2000; Garrido et al., 2000; Miranda et al., 1998).

2.6. AINEs.

Las enzimas COX1 y COX2 catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, las cuales juegan un papel importante en muchos sistemas biológicos como homeostasis, integridad de la mucosa gástrica, función renal, dolor y respuesta inflamatoria (Florez J, 2000).

Los AINE tienen la propiedad de bloquear la enzima COX1 y 2; por ello, su acción anti-inflamatoria se acompaña de otros efectos no deseados como úlceras, hemorragias, perforación del estómago (Samad et al., 2001) e insuficiencia renal (Stephens et al., 2003).

2.6.1. Meloxicam.

El meloxicam (M) es un AINE del grupo de las oxicams derivado del ácido carboxílico. Se distingue por inhibir preferentemente la COX-2 frente a la COX-1 y también la enzima peroxidasa, lo cual le confiere una ventaja sobre los anteriores (eficacia similar en pacientes con artritis reumatoidea y osteoartritis, acompañada de mejor tolerancia gastrointestinal) (Flórez J, 2000).

Desde el punto de vista cinético, el M se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque casi completa tras administración oral. Su biodisponibilidad por esta vía es del 89 % y su $t_{máx}$ de 5-6 horas. Como otros oxicams, sufre metabolismo oxidativo hepático; su semivida de eliminación terminal es de 20 horas y su eliminación es renal y fecal (al 50%). La concentración estable, tras la administración de dosis diarias de M se alcanza en unos 3-5 días (Flórez J, 2000).

La incidencia de reacciones adversas es, en conjunto, algo inferior al piroxicam. Predominan las de localización gastrointestinal (17-19 %) aunque la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves es significativamente menor para el M (0,1-0,2%) que para el piroxicam (1,2 %). Como los demás AINE, puede alterar la función renal en pacientes con riesgo de retención hidrosalina aunque, a este respecto, el M parece bastante más seguro y no inhibe significativamente la excreción de PGE₂ urinaria. Sus efectos sobre la agregación plaquetaria no son significativos, en consonancia con su selectividad relativa sobre la COX-2 (Flórez J, 2000).

Existe evidencia que sugiere que combinar M con un opioide puede producir potenciación en su efecto analgésico. La combinación M con morfina produce efectos de potenciación en modelos de dolor animales y que tal interacción no es revertida por inhibidores de receptores opioides (naltrindole y naltrexona) lo que sugiere la participación de otras vías en el efecto antinociceptivo de esta combinación (Miranda et al., 2009; 2009).

La coadministración de M con aminoguanidina produjo un efecto antinociceptivo sinérgico en el modelo de dolor de la formalina en ratones y que puede posiblemente disminuir la gastrotoxicidad de M al permitir la reducción de la dosis de este (Dudhgaonkar et al., 2008).

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El dolor agudo inflamatorio es un síntoma que complica y retrasa la recuperación de pacientes en todas las áreas médico-quirúrgicas. Actualmente la incidencia de dolor postoperatorio sigue siendo alta (entre 46 y 53 %). Además, el tratamiento no adecuado del dolor puede ser debido, entre otras causas, a un deficiente uso de analgésicos como los opioides por desconocimiento de sus características farmacológicas, miedo a efectos adversos como la depresión respiratoria y empleo de pautas de tratamiento insuficientes y/o vías de administración inadecuadas. Esto puede conducir a complicaciones o a la aparición de secuelas como el dolor crónico. Por estas razones, el tratamiento del dolor exige la búsqueda continua de mejores recursos terapéuticos.

Por esta razón, es importante contar con tratamientos que permitan mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados. Las combinaciones analgésicas usadas bajo una base racional y el empleo de estrategias para el alivio de dolor como la analgesia preventiva y/o multimodal pueden ser una buena alternativa.

La combinación de analgésicos constituye una buena alternativa que puede resultar superior que el uso de analgésicos individuales (monoterapia), sin embargo, existe poca evidencia del empleo de combinaciones analgésicas útiles en la clínica.

La combinación de T con AINEs ha demostrado que produce un aumento en el efecto antinociceptivo. Por otro lado, existe evidencia que sugiere que combinar M con un opioide puede producir potenciación en su efecto analgésico. La combinación M con morfina produce efectos de potenciación en modelos de dolor animales y que tal interacción no es revertida por inhibidores de receptores opioides (naltrindole y naltrexona) lo que sugiere la participación de otras vías en el efecto antinociceptivo de esta combinación (Miranda et al., 2009; 2009).

4. HIPÓTESIS.

- 4.1. La combinación de T + M produce un efecto antinociceptivo sinérgico en el modelo de dolor agudo inflamatorio de la formalina en ratones.

- 4.2. El efecto antinociceptivo de la combinación T + M es mediado por la participación de la vía del ON, RO, y la activación de los receptores serotoninérgicos.

- 4.3. La combinación analgésica de dosis bajas de T (25 mg) + M (7.5 mg) produce igual o mayor eficacia analgésica que cada medicamento individual a dosis convencional en el modelo de dolor por extracción de un tercer molar inferior.

5. OBJETIVOS.

5.1. *Objetivo general*

Evaluar el efecto antinociceptivo/analgésico de la combinación T + M en modelos de dolor pre-clínico y clínico.

5.2. *Objetivos específicos*

- Evaluar el efecto antinociceptivo de T, M y su combinación.
- Obtener la DE_{30} experimental para cada fármaco así como para la combinación.
- Determinar el tipo y la magnitud de la interacción de la combinación T + M usando análisis isoblográfico e índice de interacción.
- Evaluar el efecto de L-NAME, naloxona y metiotepina sobre el efecto antinociceptivo de la combinación DE_{30} .
- Evaluar el tiempo para el consumo de la primera medicación analgésica.
- Analizar la intensidad del dolor con la Escala Visual Análoga (EVA).
- Determinar la intensidad del dolor con el Área Bajo la Curva de la EVA durante el periodo de cobertura analgésica de cada tratamiento (fin de la cirugía hasta el consumo de la primera toma analgésica).
- Comparar el consumo analgésico.
- Evaluar los eventos adversos para cada tratamiento.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1. EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN ANTINOCICEPTIVA EN EL MODELO DE DOLOR DE LA FORMALINA.

6.1.1. Animales de experimentación.

Se utilizaron ratones Balb/c macho de 9 a 10 semanas con un peso entre 20 a 25 g. Fueron acondicionados a temperatura regulada (25°C), ciclo de luz-oscuridad de 12 x 12 h con acceso libre a alimento y agua. En cada grupo experimental se utilizaron un mínimo de 6 y máximo de 8 ratones. Cada ratón fue usado una vez y sacrificado al final de la prueba. Todos los experimentos fueron realizados de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Zimmerman M, 1983).

6.1.2. Prueba de nocicepción.

Se usó la administración intraplantar (i.pl.) de 30 µl de formalina al 3 % en la pata trasera derecha del ratón y posteriormente se evaluó su comportamiento (tiempo de lamida de la pata inyectada). Los ratones fueron colocados en cilindros transparentes de acrílico con espejos colocados en la parte posterior, con el propósito de observar mejor su comportamiento. El día previo al experimento los ratones fueron ambientadas 3 horas en cilindros de acrílico, así como también una hora antes el día del experimento. Transcurrido este tiempo, fueron removidos para la administración de los fármacos por vía intramuscular (i.m.) y 50 minutos después fue administrada la formalina. Inmediatamente después se regresaron al cilindro para observar su conducta. Se cuantificó el tiempo de lamida durante 45 minutos en periodos de 5 minutos. Las observaciones se dividieron en dos fases, la primera comprendida en la conducta evaluada entre 0 a 15 minutos y la segunda de 15 a 45 minutos.

6.1.3. Estudios dosis-efecto.

Se emplearon diferentes grupos experimentales con el fin de caracterizar curvas dosis-efecto para T y M. T fue administrado vía i.m. 50 minutos antes de la inyección de formalina en las siguientes dosis: 3.16, 5.6, 7.5 y 10 mg/kg de peso.

M fue administrado vía i.m. 50 minutos antes de la inyección de formalina en las siguientes dosis: 3.16, 5.6, 10 y 17.78 mg/kg de peso. Se utilizó un grupo control al que se le administró solución salina. Una vez obtenidas las curvas dosis-efecto de cada uno de los fármacos, se obtuvieron los valores de las DE₃₀ experimentales de cada uno por separado y se administraron combinaciones a grupos distintos. Se evaluaron 3 combinaciones (proporción T1:M1, T3:M1, T1:M3), cada una con 4 grupos de animales. Posteriormente, se calculó la DE₃₀ de la combinación teórica aditiva con su respectiva varianza con el método reportado por Tallarida (2002).

6.1.4. Análisis de los datos.

Para evaluar el efecto antinociceptivo de los fármacos individuales y en combinación se calculó el % de antinocicepción con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Tiempo de lamida sin fármaco}-\text{Tiempo de lamida con fármaco} \times 100}{\text{Tiempo de lamida sin fármaco}}$$

$$\text{Tiempo de lamida sin fármaco}$$

El análisis de regresión lineal se utilizó para estimar los valores de las DE₃₀ teóricas con sus respectivos errores estándar para ambos fármacos. Los estudios de la combinación de fármacos fueron evaluados con el análisis isoblográfico. Por otra parte, los valores de la DE₃₀ teórica de la combinación fueron comparados con la DE₃₀ experimental mediante una prueba t de Student.

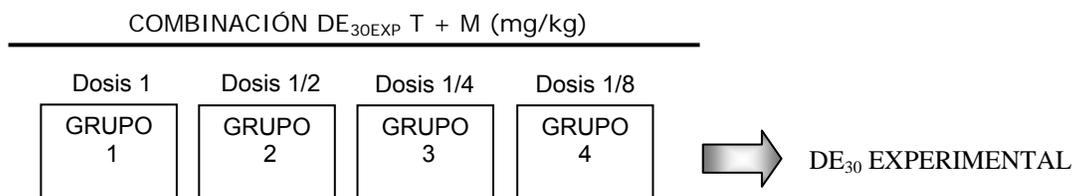
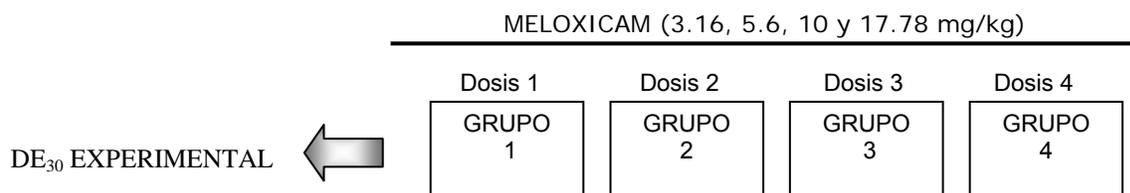
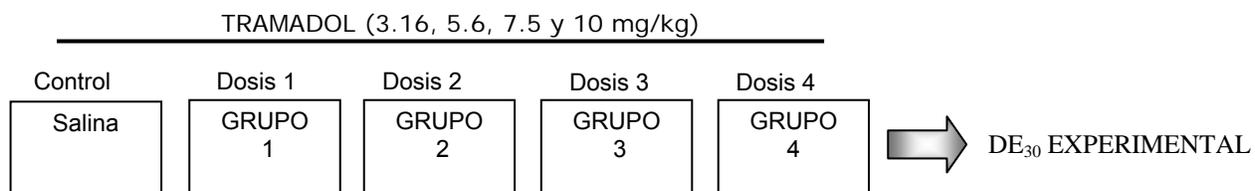
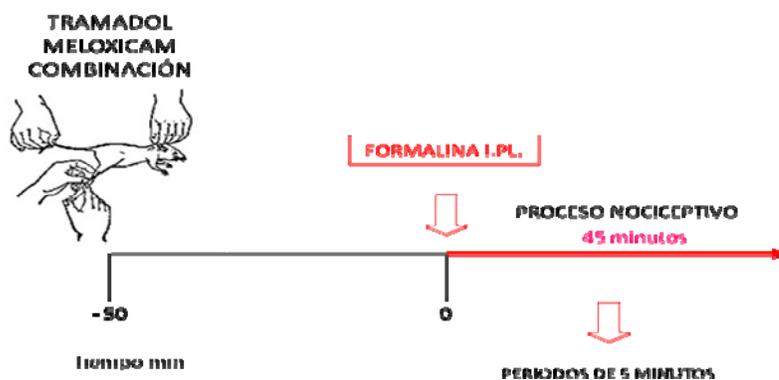
Para describir la magnitud de la interacción se calculó el valor del índice de interacción que es una medida cuantitativa de la interacción (Tallarida RJ, 2000; 2002) con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{DE}_{30} \text{ DE CL EN LA COMBINACIÓN EXPERIMENTAL}}{\text{DE}_{30} \text{ DE LA ADMINISTRACIÓN INDIVIDUAL DE CL}} + \frac{\text{DE}_{30} \text{ DE AC EN LA COMBINACIÓN EXPERIMENTAL}}{\text{DE}_{30} \text{ DE LA ADMINISTRACIÓN INDIVIDUAL DE AC}}$$

Valores cerca de 1 indican una interacción aditiva, valores mayores a 1 implican una interacción antagónica y valores menores a 1 indican una potenciación o sinergismo. Se consideró diferencia estadística significativa cuando $P \leq .05$.

6.1.5. Representación gráfica.

La administración de T, M o de la combinación se hizo 50 minutos antes de la inyección i.pl. de 30 μ l de formalina al 3 % (Figura 6).



6.2. MECANISMOS DE ACCIÓN.

6.2.1. Animales de experimentación.

Se usaron animales con las mismas características que se especifican en el apartado 1.1. de la fase anterior.

6.2.2. Prueba de nocicepción.

Se empleó el modelo de dolor agudo inflamatorio de la formalina de la misma manera como se especifica en el apartado 1.2. de la fase anterior.

6.2.3. Estudios dosis-efecto con los antagonistas.

Se usó un control positivo al cual se le administró por vía intraperitoneal (i.p.) solución salina, 10 minutos después se administró la combinación DE₃₀ experimental y 50 minutos después la formalina. Un control negativo al cual se le administraron los antagonistas vía i.p., 10 minutos después solución salina y 50 minutos después la formalina. Estos grupos sirvieron como punto de referencia para hacer las comparaciones cuando se aplicó la combinación DE₃₀ experimental más cualquier antagonista.

Para conocer la participación de la vía del ON en el efecto antinociceptivo de la combinación DE₃₀ experimental se empleó un antagonista de la enzima óxido nítrico sintetasa, L-NAME por vía i.p. a dosis de 3 mg/kg de peso.

Para conocer la participación de la activación de RO en el efecto antinociceptivo de la combinación se empleó naloxona por vía i.p. a dosis de 1 mg/kg de peso.

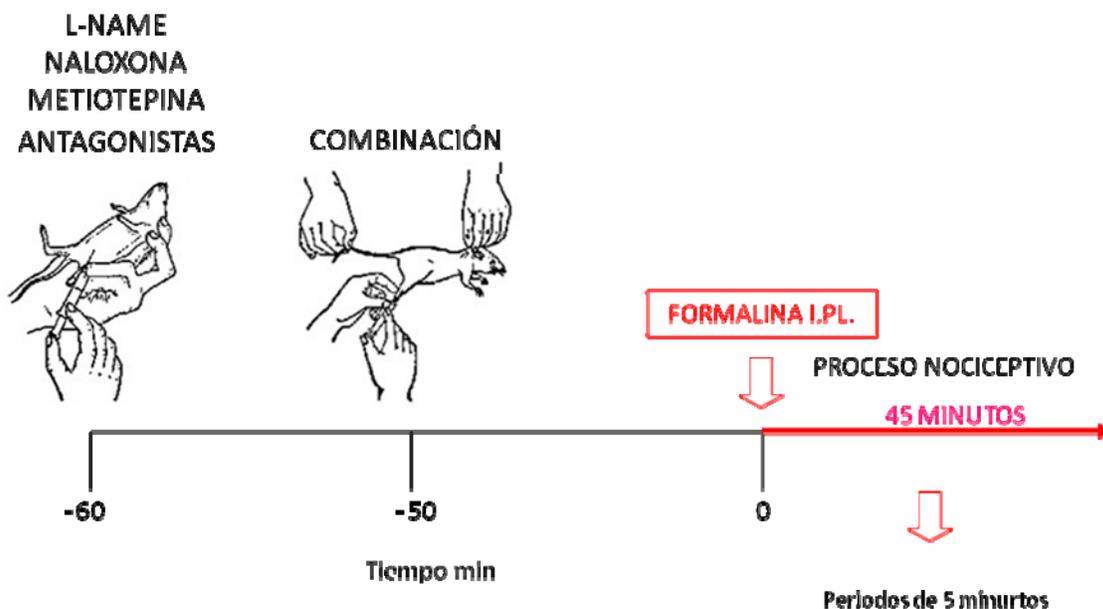
Para el estudio de la vía monoaminérgica se empleó un bloqueador de la síntesis de serotonina, metiotepina por vía i.p. a dosis de 0.1 mg/kg de peso.

6.2.4. Análisis estadístico.

Se usó la prueba de ANOVA para comparar el efecto de la combinación DE₃₀ con la combinación DE₃₀ más los antagonistas y con los diferentes vehículos usados. Utilizamos la prueba post-hoc de Tukey para saber entre que grupos se encontró la diferencia. Se consideró diferencia estadística significativa cuando $P \leq 0.05$.

6.2.5. Representación gráfica.

En todos los casos, se hizo la administración de los antagonistas, 10 minutos después se administró la combinación DE₃₀ experimental y 50 minutos después se aplicó la inyección i.pl. de 30 µl de formalina al 3 % (Figura 7).



MECANISMOS DE ACCIÓN (ANTAGONISTAS).

Salina + Combinación DE ₃₀ + Formalina	L-NAME + Combinación DE ₃₀ + Formalina	Naloxona + Combinación DE ₃₀ + Formalina	Metiotepina + Combinación DE ₃₀ + Formalina
--	--	--	---

MECANISMOS DE ACCIÓN (CONTROLES).

Salina + Salina + Formalina	L-NAME + Salina + Formalina	Naloxona + Salina + Formalina	Metiotepina + Salina + Formalina
---	---	---	--

6.3. EFICACIA ANALGÉSICA PREVENTIVA DE LA COMBINACIÓN T + M DESPUÉS DE CIRUGÍA DE TERCER MOLAR INFERIOR.

6.3.1. Diseño y Tipo de Estudio.

Por su finalidad: Analítico.

Por su secuencia temporal: Longitudinal.

Por la asignación de los factores de estudio: Experimental.

Por su inicio según la relación con la cronología de los hechos: Prospectivo.

Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorio.

6.3.2. Criterios de Selección de la Muestra.

6.3.2.1. Criterios de Inclusión.

- Personas entre 18 y 30 años.
- Cualquier género.
- Clínicamente sano.
- Diagnóstico clínico y radiográfico de tercer molar inferior retenido.
- Dificultad quirúrgica grado II, III y IV (clasificación de Parant).
- Aceptación voluntaria para participar en el estudio.
- Firmar consentimiento informado.

6.3.2.2. Criterios de no Inclusión.

- Uso de analgésicos o cualquier medicamento que pudiera afectar el efecto de los tratamientos en estudio.
- Presentar dolor antes de la administración de los medicamentos el día de la cirugía.
- Hipersensibilidad conocida a tramadol, meloxicam, ketorolaco o lidocaína.
- Embarazo o lactancia.

6.3.2.3. *Criterios de Exclusión.*

- Pacientes que necesiten algún procedimiento de rescate (por fracaso terapéutico).

6.3.2.4. *Criterios de Eliminación.*

- Abandono del tratamiento por el paciente.
- Uso de analgésicos diferentes a los del estudio durante el periodo de evaluación.
- Empleo de más de tres cartuchos de anestesia local.
- Retiro de consentimiento informado.

6.3.3. Variables.

6.3.3.1. Variables Independientes.

- Tratamientos analgésicos.
 1. Tramadol 25 mg mas meloxicam 7.5 mg por vía i.m. (Grupo A).
 2. Tramadol 50 mg por vía i.m. (Grupo B).
 3. Meloxicam 15 mg por vía i.m. (Grupo C).

Tipo: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Unidad de medición: Si ó no.

6.3.3.2. Variables Dependientes.

- Tiempo para la primera medicación analgésica en el postoperatorio.

Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde el final de la cirugía hasta la primera toma de ketorolaco oral 10 mg.

Definición operacional: El paciente indicará la h a la que tomó la primera tableta de ketorolaco oral 10 mg.

Tipo: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: Minutos.

- Cantidad de pacientes que tomaron la primera medicación analgésica en las primeras 3 h de evaluación.

Definición conceptual: Cantidad de pacientes que tomen la primera medicación analgésica en las primeras 3 h de evaluación.

Definición operacional: Se le preguntó al paciente si necesitó tomar por lo menos una tableta de ketorolaco 10 mg durante las primeras 3 h.

Tipo: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Unidad de medición: Número de pacientes.

- Intensidad de dolor evaluada con la escala visual análoga.

Definición conceptual: Sensación y experiencia sensorial desagradable asociada con un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño.

Definición operacional: El paciente indicará cada h la intensidad de dolor que haya sentido en una escala visual análoga.

Tipo: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: Milímetros.

- Consumo analgésico total.

Definición conceptual: Consumo de tabletas de ketorolaco oral 10 mg y sublingual 30 mg que el paciente tomó en las primeras 3 h de periodo postoperatorio.

Definición operacional: Fueron cuantificadas las tabletas de ketorolaco oral y sublingual que el paciente tomó en las primeras 3 h de postoperatorio.

Tipo: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Unidad de medición: Miligramos.

6.3.3.3. Variables confusoras.

- Dirección de la pieza.

Definición conceptual: Dirección de la pieza con relación al segundo molar.

Definición operacional: Se evaluó el órgano dental clínica y radiográficamente y se indicó la clase según la clasificación de Sánchez Torres.

Tipo: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Unidad de medición: Vertical, vertical invertida, mesioangular, distoangular, mesiohorizontal, distohorizontal, bucoangular o linguoangular.

- Número de raíces.

Definición Operacional: Número de raíces que presenta el órgano dental al finalizar la cirugía.

Tipo: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Unidad de medición: Número de raíces.

- Dificultad del procedimiento quirúrgico.

Definición conceptual: Procedimientos quirúrgicos empleados en la remoción del órgano dental.

Definición operacional: Se clasificó según una escala modificada de Parant.

Tipo: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Unidad de medida: Grado I, II, III o III.

- Tiempo operatorio.

Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde el momento en que se inicia la incisión de tejidos blandos hasta la colocación del último punto de sutura.

Definición operativa: Fue evaluado con un cronómetro.

Tipo: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: Minutos.

6.3.4. Tamaño de la muestra.

Se realizó un estudio piloto con 44 pacientes reclutados antes y durante el estudio.

6.3.5. Análisis estadístico.

Los datos se analizaron según el tratamiento asignado aleatoriamente y la dificultad quirúrgica usando el programa estadístico SigmaPlot versión 11.0.

Para variables nominales se usó la prueba de X^2 y para variables ordinales la prueba de Kruskal Wallis.

En el caso de las variables numéricas se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para conocer su distribución. Si la variable presentó distribución normal se usó la prueba de ANOVA. Si no cumplió con el requisito de distribución normal se empleó la prueba de Kruskal Wallis. En ambos casos, se usó la prueba post hoc de Tukey para conocer entre que grupos fueron las diferencias estadísticas. Se consideró diferencia estadística significativa cuando $p \leq 0.05$.

6.3.6. Descripción operativa del estudio.

Una vez que el paciente firmó el consentimiento informado fue incluido en el estudio y se elaboró una historia clínica médica, una dental, se solicitó una radiografía panorámica y se explicó brevemente el protocolo de estudio.

Los pacientes fueron incluidos en uno de tres grupos de estudio (A, B ó C), para lo cual se utilizó una lista de números aleatorio generados por computadora. Los pacientes no supieron que tratamiento recibieron, al igual que el evaluador encargado de la recolección de datos (una Pasante de Servicio Social de Odontología).

El día de la cirugía el paciente se presentó 90 minutos antes del procedimiento quirúrgico y se hizo la aplicación del tratamiento según la asignación aleatoria, 40

minutos después el paciente fue anestesiado con dos cartuchos de lidocaína con epinefrina 1:100 000. La cirugía inició 50 minutos después de la administración del tratamiento analgésico asignado.

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por un cirujano maxilofacial. Se evaluó la dificultad del procedimiento quirúrgico con una modificación de la escala de Parant: Grado I, Extracción con fórceps y elevadores; Grado II, Extracción por colgajo y osteotomía; Grado III, Extracción por colgajo, osteotomía y sección dental a nivel del cuello; y Grado IV, Extracción por colgajo, osteotomía, sección a nivel del cuello y raíz del diente (Gay et al., 2004).

El tiempo operatorio fue evaluado con un cronómetro desde que se inició la incisión hasta que se colocó el último punto de sutura. Una vez terminado el procedimiento quirúrgico (último punto de sutura) el paciente fue evaluado las siguientes 6 h en la clínica. Se le entregó una hoja con las indicaciones postoperatorias que debió seguir, un frasco con 4 tabletas de ketorolaco (máximo de tabletas que podría consumir en 24 h) como medicación de rescate en caso de dolor postoperatorio, y una tableta de ketorolaco sublingual 30 mg que utilizó en caso de que después de 30 minutos de haber consumido una tableta de ketorolaco oral 10 mg no sintiera ningún alivio de dolor (procedimiento de rescate).

6.3.6.1. Observación clínica.

En este periodo, personal de apoyo (una Pasante de Servicio Social de Odontología) previamente entrenado, aplicó los formatos de evaluación. Fue evaluado el tiempo de la primera medicación analgésica en el postoperatorio (tiempo transcurrido desde el final de la cirugía hasta que el paciente solicite la primera tableta de ketorolaco oral 10 mg).

La intensidad de dolor fue evaluada con la EVA de 100 mm cada h hasta las 6 h después de la cirugía. Esta escala no estaba numerada y tampoco tuvo algún indicador para evitar categorizarla. Se le indicó al paciente que marcara una línea sobre la EVA según la intensidad de dolor que estuviera sintiendo, considerando únicamente que la parte más baja de la EVA indicaba no dolor y la parte más alta el dolor más intenso.

También, se le preguntó al paciente si tuvo algún malestar (nauseas, mareos, vómito) durante este periodo. En caso de una respuesta positiva se empleó el formato para evaluación de eventos adversos.

6.3.6.2. Periodo ambulatorio.

Se le entregó al paciente un formato ambulatorio que contenía 6 EVA para evaluar de la 7^a hasta la 12^a h postoperatorias a la intervención. Este formato fue entregado al evaluador el siguiente día a la h que terminó el procedimiento quirúrgico, momento en el cual se realizó la última evaluación con la EVA. Este formato también incluyó una indicación de la h para la primera, segunda, tercera y cuarta medicación analgésica que el paciente debía llenar en caso de haber consumido estás.

A los 7 días posteriores a la cirugía los pacientes regresarán para retiro de puntos de sutura y se dio por terminada su participación en el estudio.

6.4. Procedimientos de rescate.

Durante el estudio en caso de no disminuir el dolor en cualquiera de los grupos, se empleó ketorolaco 30 mg vía sublingual como procedimiento analgésico de rescate por fracaso terapéutico del tratamiento asignado y de la medicación analgésica de rescate.

Las reacciones al empleo de tramadol como nauseas, mareos y vómito se controlaron con Difenidol.

En caso de hipersensibilidad a alguno de los medicamentos de estudio se utilizaría, dependiendo de la gravedad de la reacción antihistamínicos, esteroides o adrenalina. En este sentido, se contaba con el apoyo de la enfermería (un médico internista y dos enfermeras) de la Universidad Cuauhtémoc, el cual tiene un carro rojo que cuenta con los medicamentos necesarios para una urgencia. Además, se contaba con un laringoscopio y el material e instrumental necesario para realizar una intubación para suministro de oxígeno.

6.5. Representación gráfica del estudio clínico.

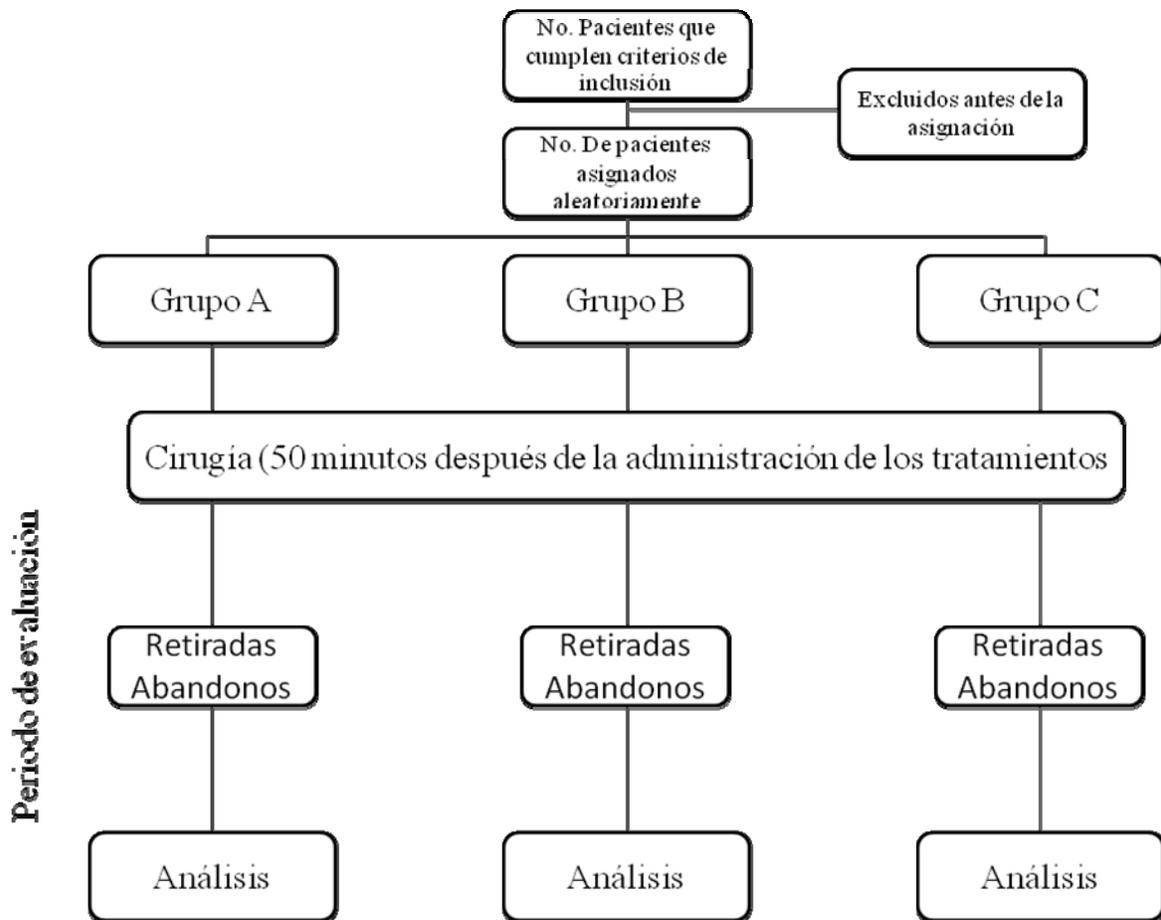


Figura 8. El esquema muestra las diferentes etapas de un Ensayo Clínico Aleatorio con grupos paralelos, como recomienda el grupo CONSORT (Altman et al., 2001).

7. RESULTADOS.

7.1. Efecto antinociceptivo de T, M y su combinación.

Los fármacos y su combinación produjeron una reducción de la conducta nociceptiva de la pata trasera derecha dañada por la administración de la formalina. Ambos fármacos individuales redujeron el comportamiento nociceptivo de manera significativa cuando fueron comparados con el grupo control que recibió salina por vía i.m. (Figura 9.).

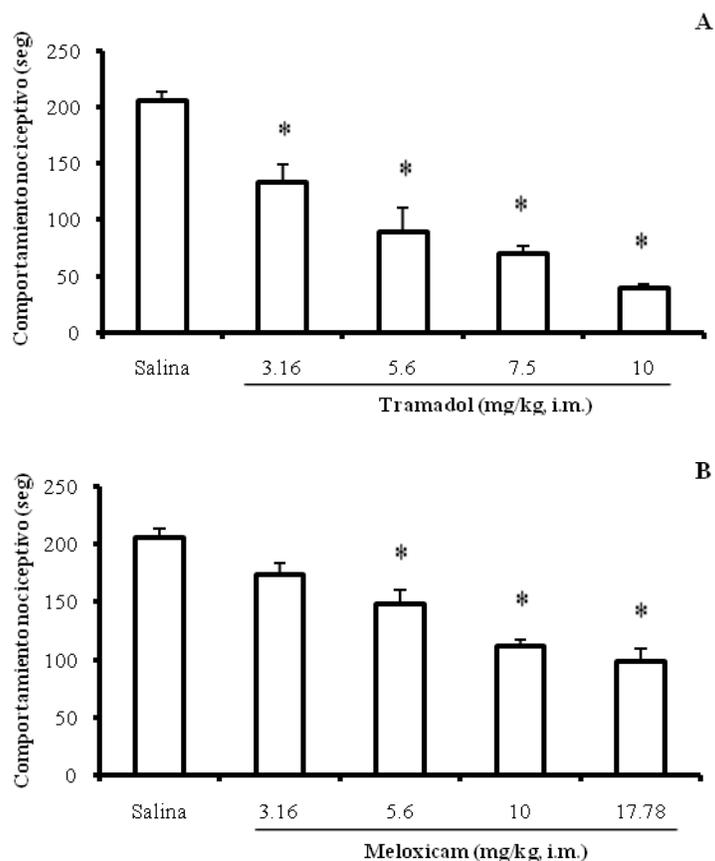


Figura 9. T (A) y M (B) produjeron una reducción en el tiempo de lamida (antinocicepción) de la pata trasera derecha en la segunda fase del modelo de dolor agudo inflamatorio de la formalina (* $P < 0.05$).

La DE₃₀ de cada fármaco y las diluciones subsecuentes de las DE₃₀ se muestran en un esbozo de proporciones fijas para cada fármaco en cada combinación en la tabla 3.

Tabla 3. Diluciones subsecuentes de las DE₃₀ de cada combinación en proporciones fijas.

Combinación T1:M1	DE / 0.5	DE / 1	DE / 2	DE / 4
Tramadol	2.8	1.4	0.7	0.4
Meloxicam	5.9	2.9	1.5	0.7
Dosis Total	8.7	4.4	2.2	1.1

Combinación T3:M1	DE / 0.5	DE / 1	DE / 2	DE / 4
Tramadol	4.2	2.1	1.1	0.5
Meloxicam	2.9	1.5	0.7	0.4
Dosis total	7.1	3.6	1.8	0.9

Combinación T1:M3	DE / 0.5	DE / 1	DE / 2	DE / 4
Tramadol	1.4	0.7	0.4	0.2
Meloxicam	8.8	4.4	2.2	1.1
Dosis total	10.2	5.1	2.6	1.3

Los datos se muestran como miligramos.

La administración de la combinación en sus diferentes proporciones redujo el comportamiento nociceptivo de manera dependiente de la dosis en la segunda fase del modelo de dolor agudo inflamatorio de la formalina (Figura 10). En todos los casos se puede observar diferencia estadística significativa ($P < 0.05$).

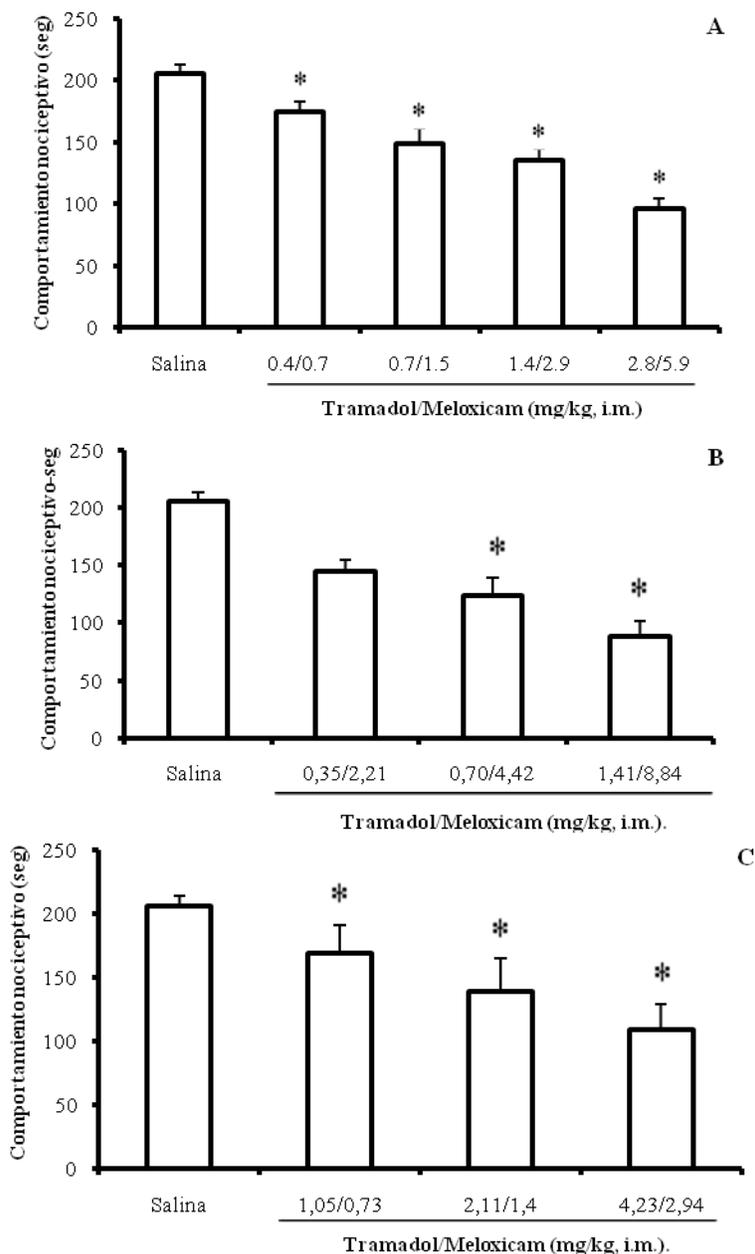


Figura 10. Muestra el efecto de la combinación T + M en las proporciones 1:1 (A), 3:1(B), y 1:3(C). Se puede observar un efecto dependiente de la dosis (* $P < 0.05$).

Tramadol y meloxicam produjeron un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis en la segunda fase del modelo de la formalina, siendo tramadol el que produjo el mayor efecto (Figura 11A). Por otro lado, las tres combinaciones usadas produjeron un efecto dosis dependiente, siendo la combinación DE₃₀ T3 + M1 la que produjo el mayor efecto antinociceptivo (Figura 11B).

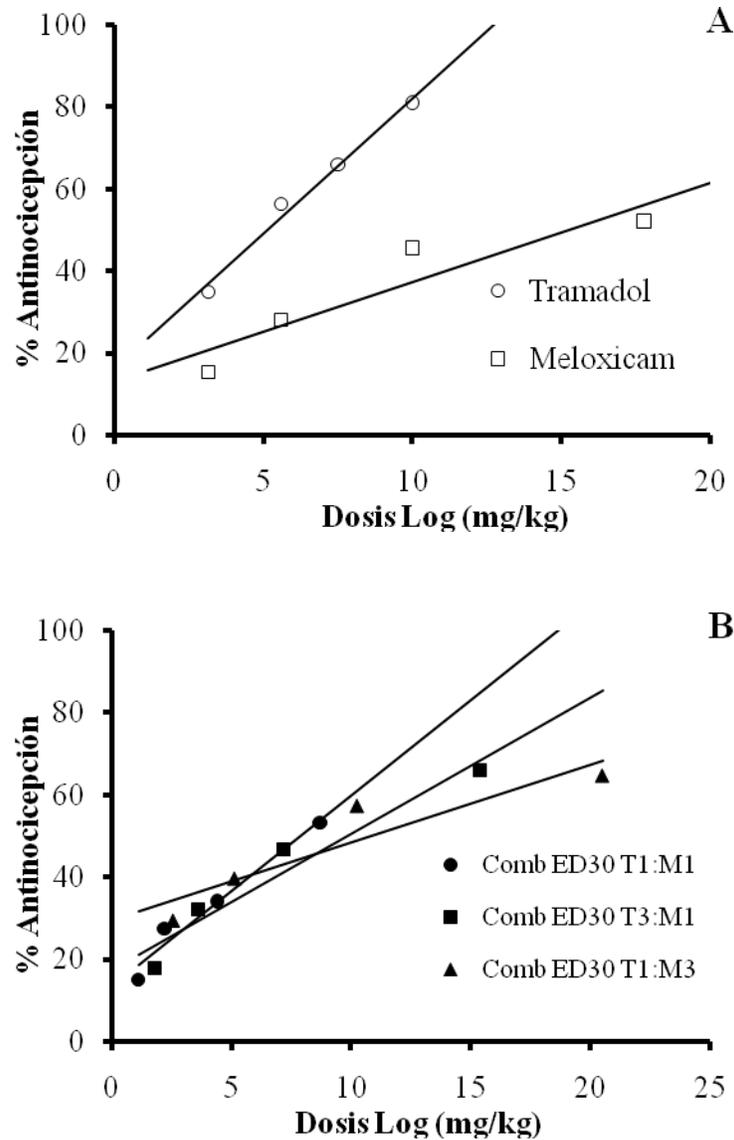


Figura 11. Porcentajes de efecto para los fármacos individuales (A) y su combinación (B) en la segunda fase del modelo de la formalina. Considere las dosis bajas de cada fármaco usadas en las combinaciones.

7.2. Análisis isoblográfico.

Como se mencionó anteriormente solo se consideró el % de efecto de ambos fármacos en la segunda fase del modelo de dolor agudo inflamatorio de la formalina para el análisis isoblográfico. El efecto máximo obtenido con la combinación fue de 53.26% con las $DE_{30}/1$. Los efectos de la suma de los fármacos individuales (DE_{30} de cada fármaco) sugieren que T podría contribuir con 30% de su máximo efecto (80.8%) que es 24.24% de su máximo efecto en la prueba. De la misma manera, si el máximo efecto de M fue de 52.12%, la DE_{30} de este fármaco podría contribuir con un 15.63% del efecto de la combinación según las pruebas experimentales, sugiriendo que la suma de tales efectos podría ser de 39.8%, que es menor que el obtenido con la combinación en los experimentos, lo que sugiere que la combinación de ambos fármacos aumenta el efecto antinociceptivo ($P < 0.05$) (Figura 12).

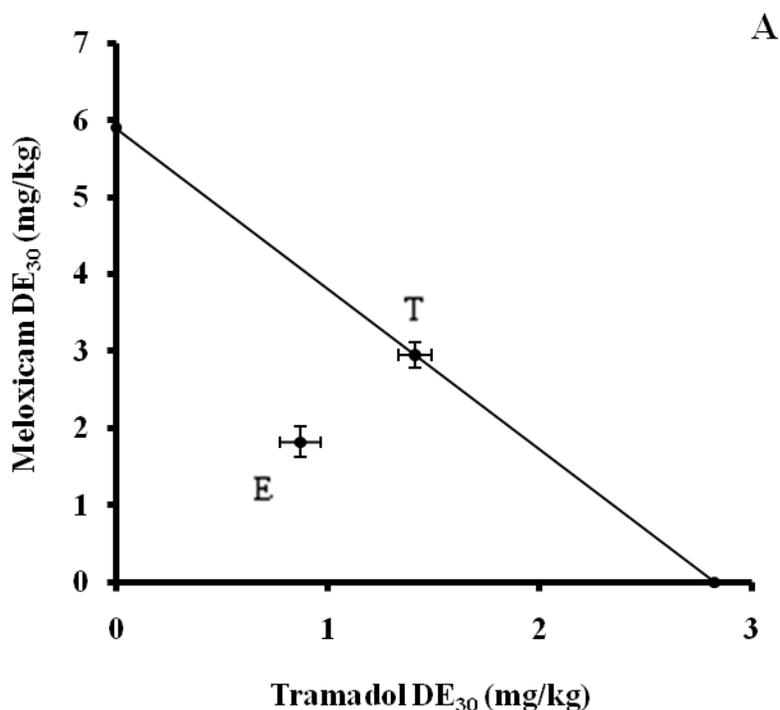


Figura 12. El isoblograma muestra la interacción de la combinación DE_{30} experimental en proporción 1:1 donde se observa que la isobola indica una interacción sinérgica antinociceptiva entre T y M.

La combinación DE₃₀ experimental en proporciones T3:M1 produjo un efecto antinociceptivo de 46.76% que es mayor a la suma del efecto antinociceptivo alcanzado con las DE₃₀ de cada fármaco individual (Figura 13).

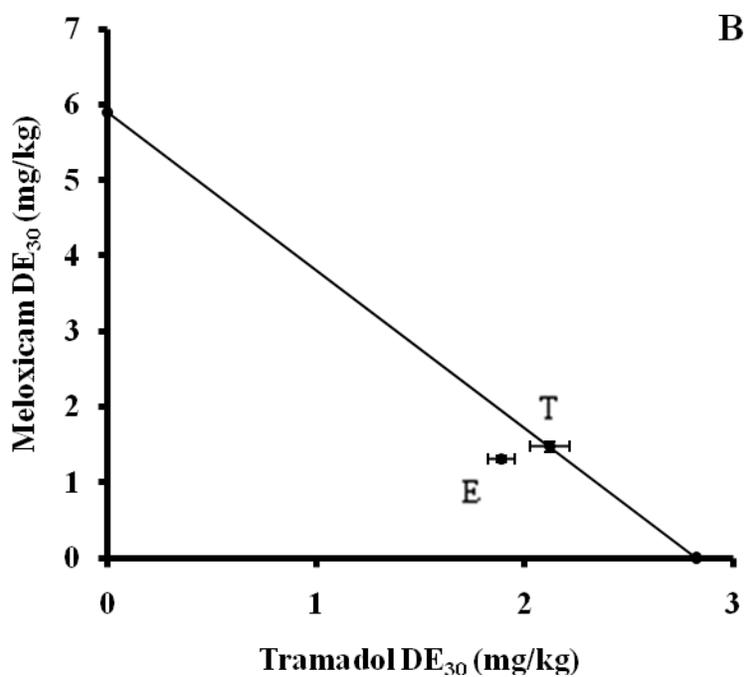


Figura 13. En el isoblograma se observa un efecto antinociceptivo sinérgico porque la isobola cae por debajo de la línea de aditividad y fuera de los márgenes de error de esta.

La combinación DE₃₀ experimental en proporciones T1:M3 produjo un efecto antinociceptivo de 46.76% que es mayor al de la suma del efecto antinociceptivo alcanzado con las DE₃₀ de cada fármaco individual (Figura 14).

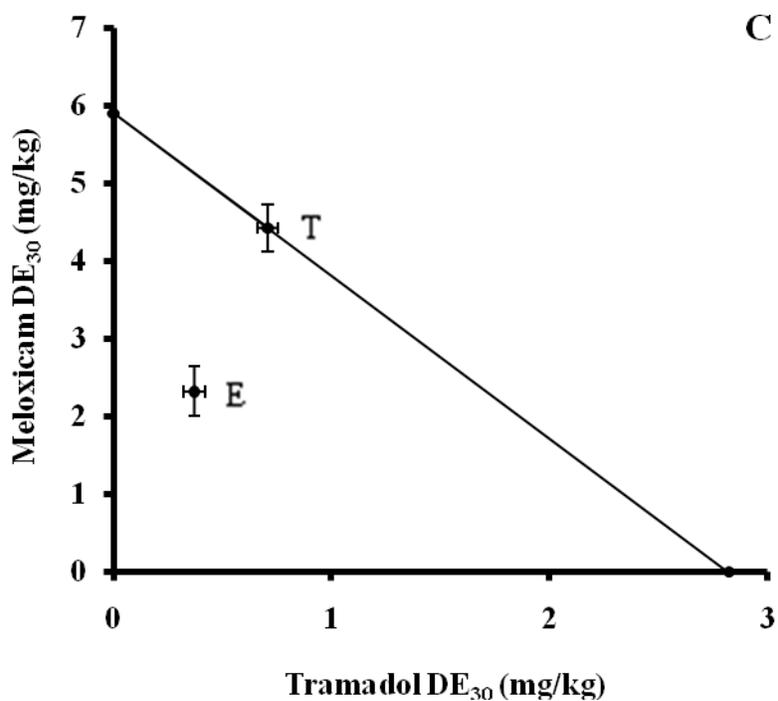


Figura 14. En el isoblograma se observa un efecto antinociceptivo sinérgico porque la isobola cae por debajo de la línea de aditividad y fuera de los márgenes de error de esta.

Por otro lado, en índice de interacción fue de 0.616 ± 0.076 ($P < 0.05$), que indica un efecto antinociceptivo sinérgico de la combinación DE₃₀ experimental en proporción 1:1 y confirma la interacción sinérgica que muestra el isoblograma. El índice de interacción de la combinación DE₃₀ experimental en proporciones T3 + M1 fue de 899 ± 0.039 indicando un efecto antinociceptivo sinérgico, sin embargo el valor de P es mayor a 0.05. Para la combinación DE₃₀ experimental en proporciones T1 + M3 fue de 555 confirmando el efecto antinociceptivo sinérgico mostrado por el isoblograma ($P < 0.05$).

La figura 15 muestra la comparación de las dosis aditivas con las dosis experimentales.

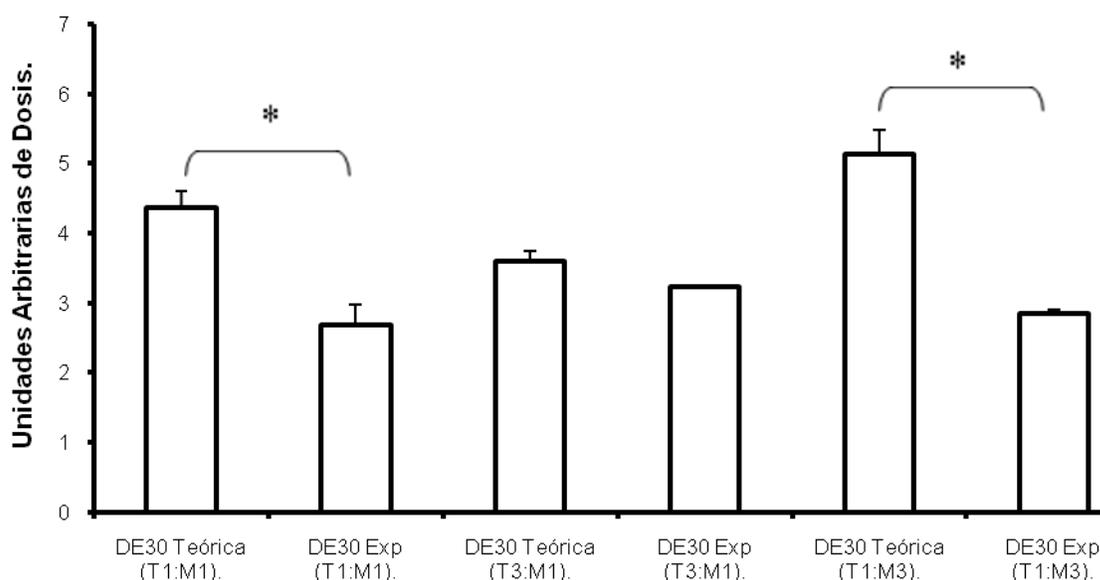


Figura 15. Comparación de la DE₃₀ experimental de la combinación T + M con la DE₃₀ teórica aditiva en la segunda fase del modelos de dolor agudo inflamatorio de la formalina en ratones (* $P < 0.05$).

7.3. Mecanismos de acción.

El estudio de los mecanismos de acción con la administración de L-NAME no produjo ninguna modificación en el efecto antinociceptivo de la combinación DE₃₀, ni el vehículo en comparación con salina (Figura 16).

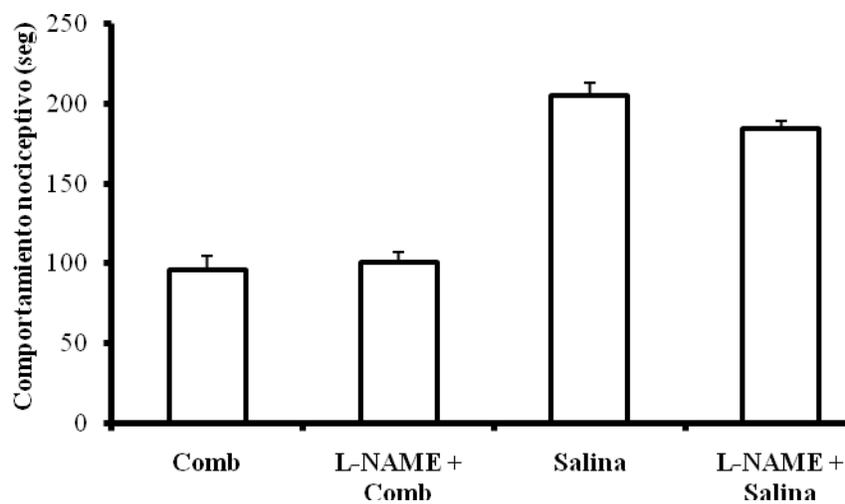


Figura 16. Efecto de L-NAME sobre el efecto de la combinación DE₃₀.

La administración de naloxona 1 mg/kg revirtió parcialmente el efecto de la combinación DE₃₀ T1:M1. Su vehículo no mostró efecto en comparación con salina (Figura 17).

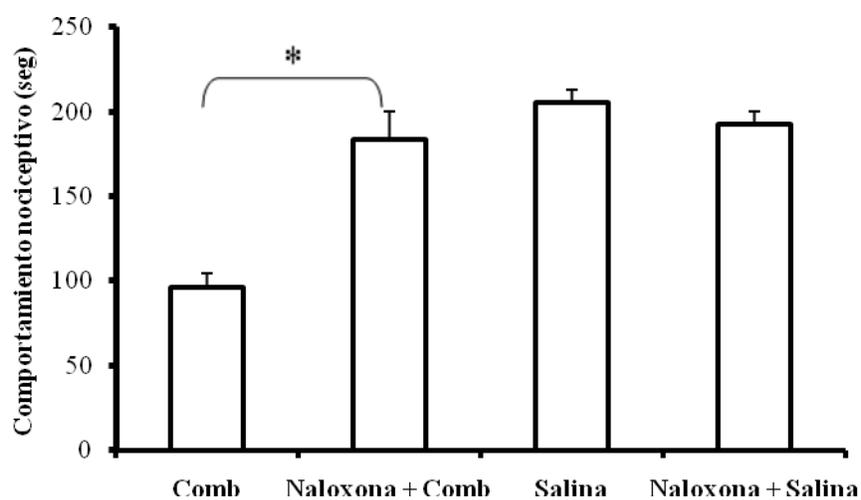


Figura 17. Efecto de naloxona 1 mg/kg sobre el efecto antinociceptivo de la combinación.

* Diferencia estadística entre la combinación DE₃₀ y naloxona + la combinación DE₃₀.

La administración intraperitoneal de metiotepina también revirtió parcialmente el efecto antinociceptivo de la combinación DE₃₀ T1:M1. El vehículo usado no produjo ningún efecto comparado con salina (Figure 18).

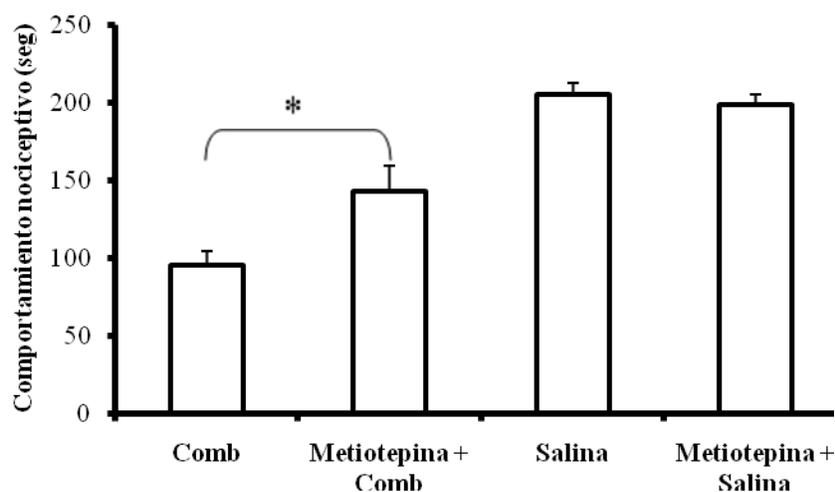


Figura 18. Efecto de metiotepina 0.1 mg/kg en el efecto antinociceptivo de la combinación DE₃₀ T1:M1.

* Diferencia estadística entre la combinación DE₃₀ y naloxona + combinación DE₃₀.

7.4. Eficacia analgésica de la combinación T + M en el modelo de dolor agudo del tercer molar.

Las variables demográficas y las que indican la dificultad del procedimiento quirúrgico para los pacientes que presentaron dificultad quirúrgica grado 2 no mostraron diferencias estadísticas (Tabla 4).

Tabla 4. Variables demográficas y quirúrgicas en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2.

Variable	Grupo A n=7	Grupo B n=4	Grupo C n=6	Valor P
Edad (años)*	20.14±2	22±3	21.33±1.36	0.40
Sexo (Femenino/Masculino)	6/1	2/2	6/0	0.12
Peso (Kg)*	70.14±13.15	57.25±8.95	61.16±8.58	0.15
Duración de la operación*	19±2.7	15±4.2	15±1.9	0.87
Número de suturas*	3±0	2.75±0.50	3±0.63	0.62

Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

*media±DE

La intensidad del dolor evaluada con la EVA para los pacientes que presentaron dificultad quirúrgica grado 2 no mostró diferencia estadística después de la cirugía (Figura 19).

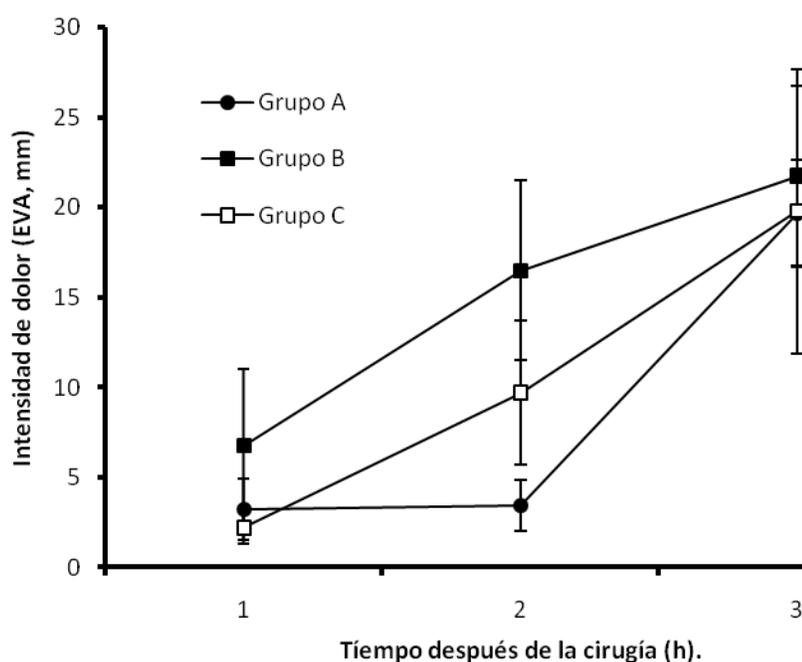


Figura 19. Muestra la intensidad de dolor promedio evaluada con la EVA durante las primeras 3 h después de la cirugía.

Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

La evaluación global promedio del dolor (ABC) mostró que los pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 del grupo B tuvieron un postoperatorio más doloroso durante las primeras 3 h de postoperatorio, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas (Figura 20).

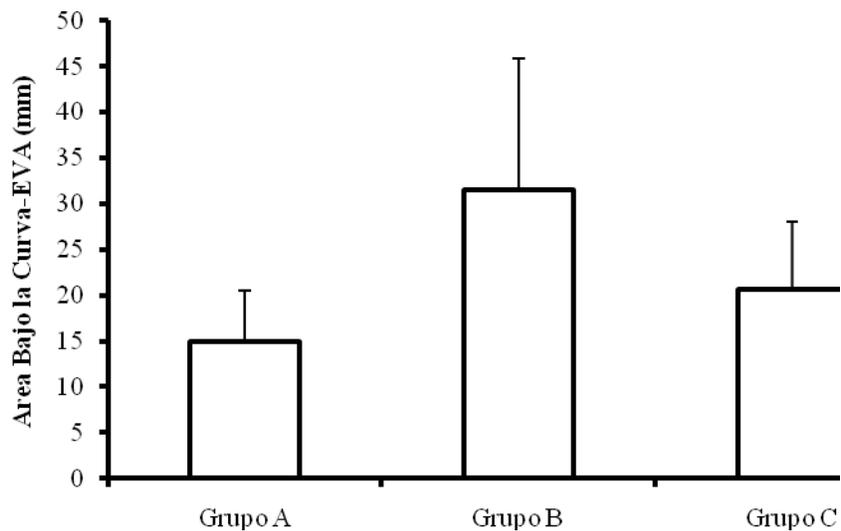


Figura 20. Evaluación global promedio de dolor en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 durante las primeras 3 h de postoperatorio.

Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

Las curvas tiempo evento muestran el momento en el que cada paciente con dificultad quirúrgica grado 2 tomó la primera medicación analgésica de rescate. Se puede observar que la mayoría de los pacientes en los tres grupos de tratamiento tomaron la primera medicación analgésica después de la primera h de post-operatorio. Los tres grupos de tratamiento muestran una tendencia similar (Figura 21).

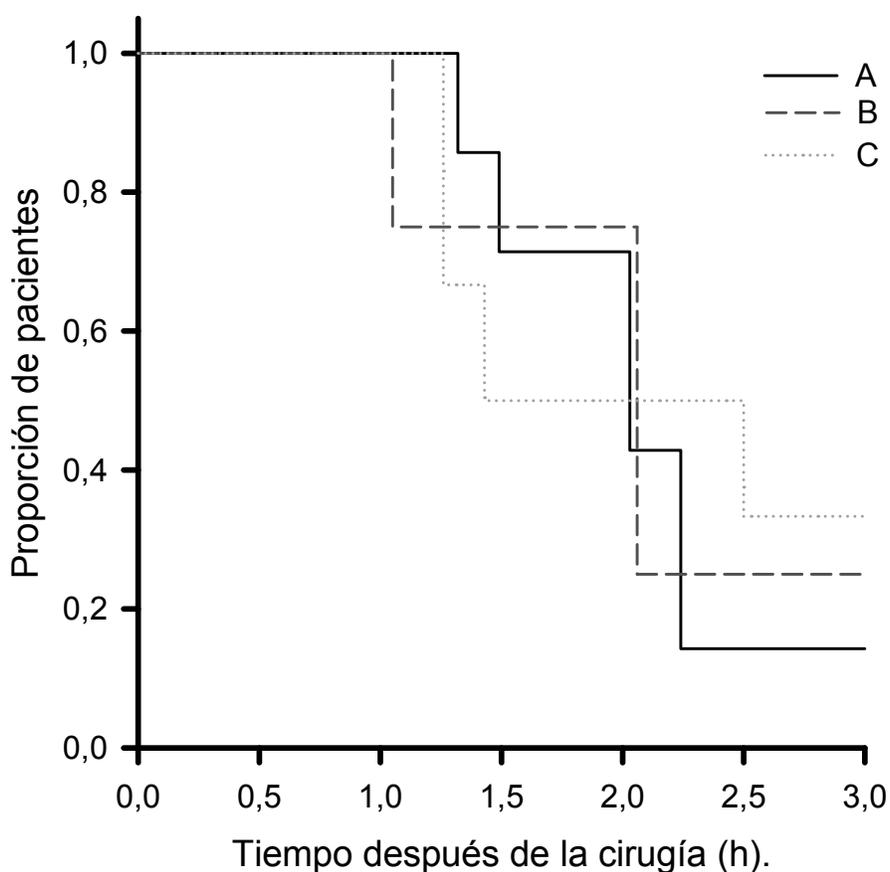


Figura 21. Las curvas tiempo evento muestran el momento en que cada paciente tomó la primera medicación analgésica en el postoperatorio ($P > 0.05$). El final de las curvas muestra la proporción de pacientes que no necesitó tomar ningún analgésico durante las primeras 3 h de post-operatorio en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 ($P = 0.87$).

Otras variables evaluadas como indicadores de eficacia analgésica preventiva en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2 no mostraron diferencia estadística significativa (Tabla 5).

Tabla 5. Indicadores de eficacia analgésica en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2.

Variable	Grupo A n=7	Grupo B n=4	Grupo C n=6	Valor P
Tiempo para la primera medicación analgésica (h) (mediana/rangos)	3.03/1.17-3	3.06/1.05-3	2.96/1.24-3	0.48
Consumo analgésico total (mg) (media±DE)	7.37±0.14	7.5±0.25	6.67±0.21	0.75
Número (%) de pacientes con necesidad de tomar la primera medicación de rescate (3h)	6 (85.71)	3 (75)	4 (66.6)	0.72
Número (%) de pacientes requiriendo el procedimiento de rescate analgésico (ketorolaco sublingual)	1 (14.28)	1 (25)	1(16.66)	0.90
Número (%) de pacientes que reportaron eventos adversos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1

Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

Las variables demográficas y las que indican la dificultad del procedimiento quirúrgico en los pacientes que presentaron dificultad quirúrgica grado 4 no mostraron diferencias estadísticas (Tabla 6).

Tabla 6. Variables demográficas y quirúrgicas en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4.

Variable	Grupo A n=9	Grupo B n=8	Grupo C n=10	Valor P
Edad (años)*	20.77±2	21±1.69	22.2±1.87	0.23
Sexo (Femenino/Masculino)	5/4	6/2	4/6	0.37
Peso (Kg)*	61.2±4.91	66.27±16.16	65.37±9.58	0.59
Duración de la operación*	19.3±5.26	23.75±7.26	25±3.59	0.08
Número de suturas*	2.8±0.78	3±0.92	2.7±0.94	0.77

Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

*media±DE

La intensidad del dolor evaluada con la EVA para los pacientes que presentaron dificultad quirúrgica grado 4 mostró diferencias estadísticas a la 2ª y 3ª h de postoperatorio (Figura 22).

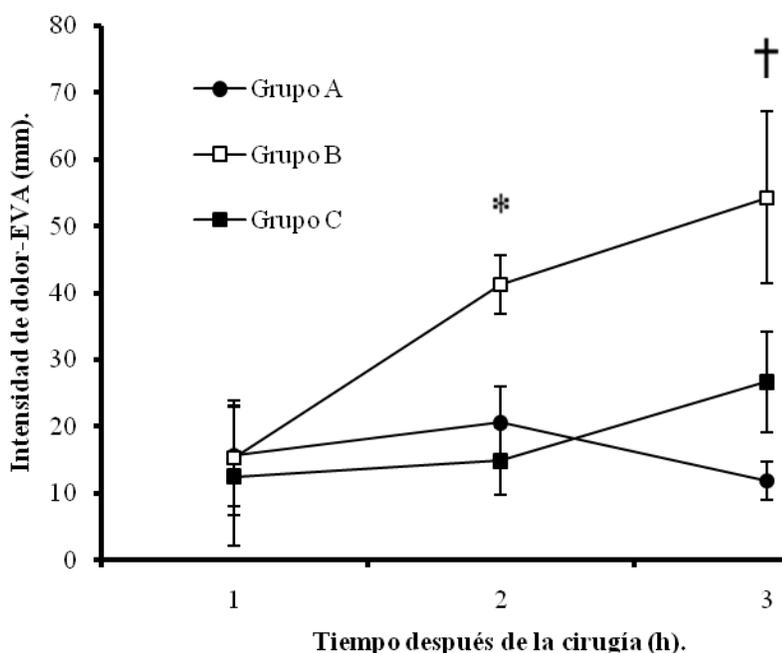


Figura 22. Muestra la intensidad de dolor evaluada con la EVA a través del tiempo. Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

* Diferencia estadística de la combinación y meloxicam versus tramadol ($P < 0.05$).

† Diferencia estadística de la combinación versus tramadol ($P < 0.05$).

La evaluación global promedio del dolor (ABC) de los pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 mostró diferencias estadísticas (Figura 23).

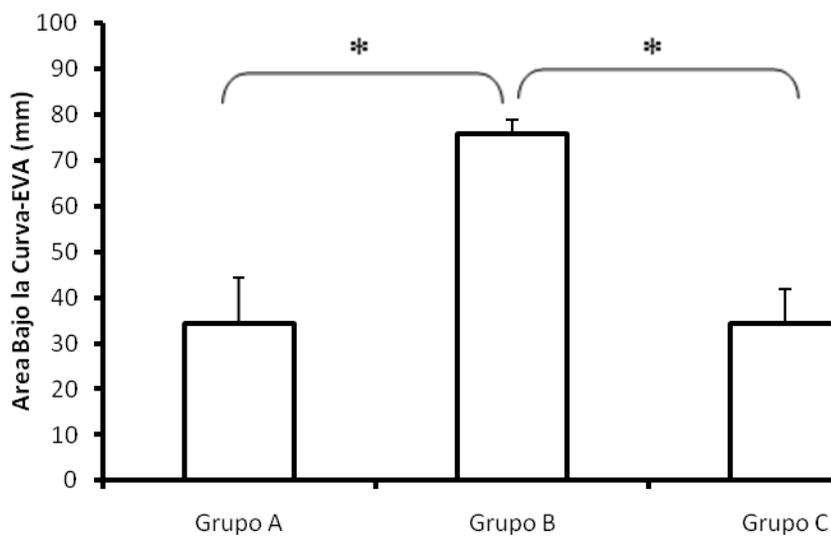


Figura 23. Evaluación global promedio de dolor (ABC) en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4. Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

* Diferencia estadísticas del Grupo A y C con el Grupo B (ANOVA, Tukey; $P = 0.013$).

Las curvas tiempo evento muestran el momento en el que cada paciente con dificultad quirúrgica grado 4 tomó la primera medicación analgésica de rescate. Se puede observar el momento en que cada paciente de cada grupo tomó la primera medicación de rescate en el post-operatorio (Figura 24).

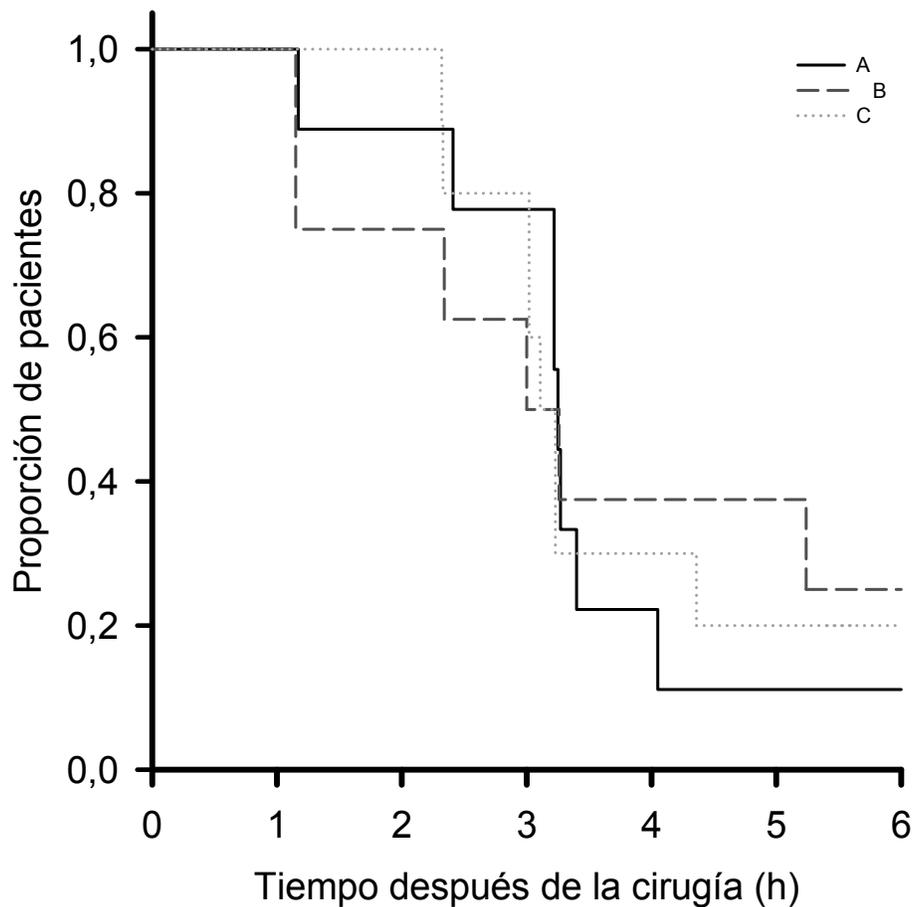


Figura 24. Las curvas tiempo evento muestran el momento en que cada paciente tomó la primera medicación analgésica en el postoperatorio ($P > 0.05$). El final de las curvas muestra la proporción de pacientes que no necesitó tomar ningún analgésico durante las primeras 3 h de post-operatorio en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 ($P = 0.97$).

Las variables evaluadas como indicadores de eficacia analgésica preventiva para pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 no mostraron diferencia estadística significativa (Tabla 7).

Tabla 7. Indicadores de eficacia analgésica en pacientes con dificultad quirúrgica grado 4.

Variable	Grupo A n=9	Grupo B n=8	Grupo C n=10	Valor P
Tiempo para la primera medicación analgésica (h) (media±DE)	3.25/1.17-3	3.13/1.05-3	3.17/1.24-3	0.80
Consumo analgésico total (mg) (media±DE)	8.89±1.1	15±5.6	8±1.3	0.25
Número (%) de pacientes con necesidad de tomar la primera medicación de rescate (3h)	8 (88.8)	5 (75)	8 (80)	0.75
Número (%) de pacientes requiriendo el procedimiento de rescate analgésico (ketorolaco sublingual)	0 (0)	3 (37)	0(0)	0.01
Número (%) de pacientes que reportaron eventos adversos	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0.29

Grupo A: Combinación Tramadol 25 mg + Meloxicam 7.5 mg, grupo B: Tramadol 50 mg, grupo C: Meloxicam 15 mg.

8. DISCUSIÓN.

El presente estudio mostró que tramadol produjo un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis en el modelo de la formalina. Este efecto ha sido reportado en varios modelos de dolor pre-clínico, incluyendo el modelo de la formalina. Los resultados de este estudio confirman observaciones previas que indican que tramadol produce antinocicepción después de su administración sistémica en la segunda fase del modelo de la formalina (Raffa et al., 1996; López et al., 2004; Granados et al., 2005; Pinardi et al., 2005; Pozos et al., 2006; Singh et al., 2006).

Por otro lado, se sabe que meloxicam causa antinocicepción después de su administración sistémica, lo cual ha sido reportado en varios modelos de dolor, incluyendo el modelo de la formalina. En este estudio, la administración sistémica de meloxicam produjo un efecto dosis dependiente durante la segunda fase del modelo de la formalina. Los resultados encontrados en este estudio son similares a los reportados previamente en la literatura (Dudhgaonkar et al., 2008; Miranda et al., 2009; Miranda et al., 2009).

Este trabajo fue realizado para evaluar la interacción entre tramadol y meloxicam en el modelo de la formalina en proporciones T1 + M1, T3 + M1, y M1 + T3. Conceptualmente, un efecto aditivo se refiere a la interacción entre dos fármacos que, cuando son coadministrados, el efecto resultante indica la suma de los efectos de los dos fármacos administrados por separado. El sinergismo describe la interacción entre dos fármacos que, cuando se administran concurrentemente, la eficacia o potencia resultante soportan un efecto mayor al aditivo o multiplicativo en comparación con cada fármaco individual. El antagonismo describe la interacción entre dos fármacos que, cuando son coadministrados, producen una eficacia o potencia menor al efecto aditivo. En este estudio, el análisis isoblográfico demostró una interacción sinérgica significativa entre tramadol y meloxicam para las proporciones T1 + M1 y T1 + M3, pero no para la combinación T3 + M1, siendo este último efecto de tipo aditivo. Es interesante observar que según la proporción de cada fármaco en la combinación puede resultar diferentes tipos de efectos. Esto sugiere que la proporción de cada

fármaco en la combinación es un factor importante para la producción de un efecto sinérgico, y apoya la necesidad de evaluar diferentes proporciones en la evaluación de las interacciones. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que reporta la interacción sinérgica entre tramadol y meloxicam en animales. Esto confirma previos experimentos indicando que la combinación de analgésicos opioides y AINEs produce efectos de potenciación en el alivio del dolor.

Los mecanismos de acción sistémicos evaluados en este estudio mostraron la participación de la vía opioide y serotoninérgica en el efecto antinociceptivo de la combinación T1 + M1. Estos mecanismos podrían ser debidos a los diferentes mecanismos de acción antinociceptivos de ambos fármacos. De manera interesante, la vía del ON-GMPc no mostró participación en el efecto antinociceptivo de la combinación T1 + M1. Sin embargo, esta vía ha sido demostrada en el efecto antinociceptivo de ambos fármacos por separado (Yalcin et al., 2005; Aguirre et al., 2000).

Ha sido descrito que los agonistas de los receptores opioides actúan inhibiendo la acción de la adenililciclase (Ingram et al., 1996), y canales de Na⁺ resistentes a tetradoxina en las neuronas aferentes periféricas producidas por mediadores inflamatorios como las PGE₂ y la serotonina (Gold et al., 1996). También, existe evidencia que señala que los analgésicos opioides inhiben la síntesis de SP y la del péptido relacionado al gen de la calcitonina en las neuronas aferentes primarias (Yaksh, 1988), y abren canales de K⁺ sensibles a ATP vía proteína Gi produciendo hiperpolarización, reducción de la despolarización de las neuronas aferentes primarias y efecto antinociceptivos (Ocaña et al., 1990; Ortiz et al., 2002; Rodrigues et al., 2000; Yoshimura et al., 1983).

Tramadol bloquea la recaptura de noradrenalina (Driessen et al., 1993), la recaptura de serotonina (Bamigbade et al., 1997; Oliva P et al., 2002), canales de K⁺ dependientes de voltaje no específicos y el sistema nitrérgico (Yalcin et al., 2005). Ha sido demostrado que tramadol no solo inhibe la recaptura de serotonina. También, induce la síntesis de esta a nivel de los núcleos dorsales del raquídeo (Bamigbade et al., 1997). Consecuentemente, ha sido especulado que tramadol

reduce el dolor tónico inducido por formalina aumentando la concentración de serotonina a nivel de la médula espinal. Esta hipótesis es consistente con los datos de Nayebi et al. (1999) quienes demostraron que la inyección intratecal de serotonina inhibe la segunda fase del modelo de la formalina. La posibilidad de que los analgésicos opioides o la noradrenalina puedan ejercer sus efectos principalmente durante la fase de inducción parece improbable porque la doble administración de fármacos (antes y después de la inducción) interfiere con estos sistemas sin afectar en apariencia del comportamiento nociceptivo.

Por otro lado, meloxicam ha mostrado mecanismos adicionales a la inhibición de la enzima COX, la cual ha sido propuesta, juega un papel significativo en el efecto antinociceptivo de los AINEs. Así, la activación de la vía del ON-GMPc (Aguirre et al., 2000), la activación de canales de $K^+ - Ca^{2+}$ (Ortiz et al., 2005), la activación del sistema descendente inhibitorio serotoninérgico (Miranda et al., 2003) parecen estar involucrados en el mecanismo antinociceptivo de meloxicam en el modelos de la formalina.

En este estudio, las dosis experimentales de las combinaciones T1 + M1 y T1 + M3 fueron significativamente menores que la dosis teóricas aditivas. Previos estudio han mostrado que el uso concurrente de analgésicos opioides y AINEs produce un aumento en el efecto antinociceptivo en comparación con cada fármaco individual o una reducción en los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio (Kehlet et al., 1993; Rockeman et al., 1996; Tallarida et al., 1999; Silvanto et al., 2002).

Este es el primer estudio clínico que informa sobre la eficacia de esta combinación de analgésicos. Según los resultados de este estudio, la combinación T + M fue efectiva para aliviar el dolor postquirúrgico en pacientes que requirieron extracción quirúrgica con osteotomía (Grado II) y extracción con osteotomía, sección coronal y radicular (Grado IV). Desafortunadamente, no hubo pacientes que necesitaran extracción con osteotomía y sección coronal únicamente. La combinación T + M mostró eficacia similar a meloxicam durante todo el periodo de evaluación. Sin embargo, ambos, la combinación T + M y meloxicam mostraron mejor eficacia analgésica que tramadol.

Tramadol 50 mg ha sido usado ampliamente en el tratamiento de dolor postquirúrgico después de cirugía de tercer molar, y ha sido informado que es eficaz y seguro (Ong et al., 2005; Ong et al., 2004; Pozos., 2006; Pozos et al., 2007; Pozos et al., 2007, Isiordia et al., 2011). Sin embargo, nuestros resultados indican que tramadol 50 mg no tiene buena eficacia analgésica en el tratamiento de dolor postquirúrgico después de cirugía de tercer molar. Los pacientes que recibieron tramadol 50 mg y necesitaron extracción quirúrgica con osteotomía tuvieron más dolor que aquellos que recibieron la combinación T + M o meloxicam. En este mismo sentido, los pacientes que recibieron tramadol y requirieron extracción quirúrgica con osteotomía, sección coronal y radicular presentaron mayor intensidad de dolor durante todo el periodo de evaluación en comparación con los que recibieron la combinación o meloxicam.

La combinación de dos fármacos analgésicos tiene el potencial de mejorar la tolerabilidad, eficacia y limitaciones en el comienzo de los efectos en comparación con ambos fármacos individuales, y en ciertos casos, aumentan sus efectos analgésicos, produciendo un efecto sinérgico. Combinar analgésicos con diferentes mecanismos de acción o sitios de acción, por ejemplo, puede permitir la reducción de las dosis de los fármacos componentes en la combinación, reduciendo los efectos adversos globales con comparable analgesia. Del mismo modo, combinar analgésicos de acción corta y prolongada puede producir un inicio rápido de la analgesia, así como una analgesia de duración prolongada. Las combinaciones de AINEs con analgésicos opioides son usadas actualmente en la práctica clínica para reducir los requerimientos de analgésicos postoperatorios (Raffa et al., 1993), lo cual disminuye la probabilidad de efectos adversos debido al consumo de estos después de una cirugía (Kehlet et al., 1993). El propósito es mejorar la analgesia sin aumentar los efectos adversos de cada fármaco. En consecuencia, los estudios clínicos han descrito una reducción entre el 20 y 50 % en los requerimientos cuando los analgésicos opioides y AINEs son combinados (Reasbeck et al., 1982). En este estudio se observó una disminución en el consumo analgésico postoperatorio de ketorolaco oral (AINE más usado en el control de dolor postoperatorio después de cirugía de tercer molar), lo cual mejora

el perfil de seguridad de la combinación T + M (Laporte et al., 1991). Por otro lado, la reducción en la concentración plasmática de cualquier AINE es aconsejable debido a las alteraciones que causan sobre la función renal, la cual se estima que ocurre in aproximadamente el 1 % de los pacientes expuestos (Whelton et al., 1991).

Estudios pre-clínicos han informado sobre efectos sinérgicos o aditivos de muchas combinaciones analgésicas; sin embargo, pocas de estas combinaciones analgésicas han mostrado buenos efectos y consistencia en estudios clínicos. La combinación ketorolaco + tramadol en un dispositivo controlado por el paciente fue un tratamiento eficaz y seguro para el control de dolor postoperatorio en cirugía abdominal. No se encontraron diferencias en relación a los niveles de dolor y efectos adversos, pero los pacientes que recibieron la combinación ketorolaco + tramadol estuvieron significativamente más alertas que los del grupo que recibió tramadol (Lepri et al., 2006). Otro estudio demostró que la aspirina parenteral podría ser usada como un adyuvante eficaz y seguro de tramadol en un dispositivo controlado por el paciente para analgesia postoperatoria en cirugía ortopédica. Esta combinación reduce los requerimientos de tramadol postoperatorio. Los resultados de este estudio indican que los pacientes que recibieron tramadol + aspirina estuvieron más alertas que aquellos que recibieron tramadol solo (Pang et al., 2000). Combinar paracetamol con codeína proporciona niveles clínicamente útiles para aliviar el dolor en cerca del 50 % de los pacientes con dolor postoperatorio de moderado a severo comparado con el 20 % de placebo. Esta combinación aumenta la duración de la analgesia por cerca de una hora comparado con la misma dosis de paracetamol solo (Toms et al., 2010). La combinación oxicodona + paracetamol proporciona buena analgesia a la mitad de los pacientes tratados, comparable a la producida por los AINEs, con el beneficio de una mayor duración (Gaskell et al., 2010). La combinación dextropropoxifeno con paracetamol muestra una eficacia similar a tramadol 100 mg en estudios de dosis única para control de dolor postoperatorio (Moore et al., 2010).

En el presente estudio clínico ningún paciente presentó eventos adversos relacionados a la combinación T + M. La combinación ketorolaco + tramadol y

aspirina + tramadol mostraron reducción de los efectos adversos sin diferencia estadística (Lepri et al., 2006). Por otro lado, los pacientes usando codeína + paracetamol (Toms et al., 2010) y oxicodona + paracetamol (Gaskell et al., 2010) reportaron un aumento de efectos adversos, principalmente de intensidad leve a moderada. La combinación de dextropropoxifeno con paracetamol muestra una menor incidencia de efectos adversos comparada con paracetamol solo (Moore et al., 2010).

El efecto máximo o tope (ceiling effect) ayuda a explicar por qué la terapia de combinación puede ser útil con los AINE. Incluso después de la administración de dosis clínicamente recomendadas, algunos pacientes requieren una terapia analgésica adicional. Una vez que se alcanza el efecto máximo o tope, nuevos aumentos de la dosis de los AINEs produciría un aumento mínimo en el efecto analgésico, pero en general sería aumentar los efectos adversos. Los AINEs tienen un efecto máximo y por lo tanto pueden ser combinados con otros tipos de analgésicos para aliviar el dolor después de una cirugía con mayor eficacia. Los AINEs también permiten una significativa reducción de la dosis de opioides, y por lo tanto pueden ser útiles para minimizar los efectos adversos. Los opioides como la codeína, hidrocodona y la oxicodona típicamente se combinan con la aspirina o ibuprofeno para el manejo del dolor dental agudo (Mehlich D; 2002).

El efecto máximo o tope también puede explicar cómo la toxicidad puede ocurrir, especialmente con el uso de preparaciones de AINEs. Los pacientes con frecuencia no son conscientes de los riesgos de tomar dosis más altas de medicamentos y consideran sólo los beneficios potenciales de una mayor dosis. El razonamiento es que si una tableta de un medicamento tiene un efecto insuficiente, a continuación, tomar dos o más comprimidos deben lograr una respuesta doble o más, proporcionando así un efecto terapéutico suficiente. Pero, debido al efecto máximo o tope de los AINEs, el alivio esperado del dolor no se produce y la toxicidad puede ocurrir (Mehlich D; 2002).

9. CONCLUSIONES.

- Tramadol y meloxicam produjeron un efecto antinociceptivo dosis dependientes, siendo tramadol el que presentó mayor efecto analgésico en el modelo de la formalina.
- Las proporciones T1 + M1 y T1 + M3 de la combinación produjeron efectos antinociceptivos sinérgicos y la proporción T3 + M1 un efecto aditivo en el modelo de la formalina.
- El estudio de los mecanismos de acción mostró la participación de la vía serotoninérgica y opioide debido a que metiotepina y naloxona revirtieron parcialmente el efecto de la combinación T1 + M1.
- El estudio clínico demostró que la combinación T + M es igualmente eficaz que meloxicam y tramadol en pacientes con dificultad quirúrgica grado 2. En los pacientes con dificultad quirúrgica grado 4 la combinación mostró efecto similar a meloxicam pero mejor que tramadol en el control de dolor después de la extracción de un tercer molar inferior.
- No se observaron reacciones adversas en el grupo de pacientes que recibió la combinación T + M.

11. BIBLIOGRAFÍA.

- Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. Evidence for the participation of the nitric-oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2000; 395: 9–13.
- Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 67(1): 3–6.
- Altman D, Schulz K, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.
- Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, et al. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth* 2003; 90: 320–2.
- Argüelles CF, Torres-López JE, Granados-Soto V. Peripheral antinociceptive action of morphine and the synergistic interaction with lamotrigine. *Anesthesiology* 2002; 96: 921–5.
- Averbuch M, Katzper M. Baseline pain and response to analgesic medications in the postsurgery dental pain model. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(2): 133–7.
- Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesthesia* 1997; 79: 352–6.
- Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol.* 1969; 32(6): 1025–43.
- Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, et al. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13: 220–25.
- Brito-Barrera F. Posibles mecanismos de la eficacia o falta de eficacia de los compuestos opioides sobre el dolor crónico por deafferentación. *Rev Med Hospital General* 2000; 63(2): 112–23.
- Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999; 96(14): 7668–74.

- Chizh BA, Dickenson AH, Wnendt S. The race to control pain: more participants, more targets. *Trend Pharmacol Sci* 1999; 20(9): 354–7.
- Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 20: 241–50.
- Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain.* 2000; 1(3): 35–44.
- Dionne RA, Gordon SM, Tahara M, et al. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of ketoprofen administered into a surgical site. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 131–8.
- Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach.* 3^a ed. USA: Appleton & Lange; 1996, p. 1259–78.
- Dray A. Tasting the inflammatory soup: The role of peripheral neurons. *Pain Rev* 1994; 1: 153–71.
- Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaest* 1995; 75: 125–31.
- Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 806–11.
- Dudhgaonkar SP, Tandan SK, Kumar D, Arunadevi R, Prakash VR. Synergistic interaction between meloxicam and aminoguanidine in formalin-induced nociception in mice. *Eur J Pain.* 2008; 12(3): 321–8.
- Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.* 1992; 15(3): 96–103.
- D'Amours RH, Ferrante FM. Postoperative pain management. *J Orthop Sports Phys Ther* 1996; 24: 227–36.
- Ferreira SH. Are macrophages the body's alarm cells? *Agents Action* 1980; 10: 229–30.
- Ferreira SH. The role of interleukins and Nitric Oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993; 46 (1): 1–9.
- Flórez J. *Farmacología Humana.* 3ra ed. Barcelona, España: Masson; 2000 p. 435–52.

- García A, Gude F, Gandara J, et al. Trismus and pain after removal of impacted lower third molar. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1223–6.
- García-Fajardo LE, Martínez-Linares MP, González-Olaya HL. Inflamación y dolor: Cambios en el sistema nervioso central y periférico. *MEDUNAB* 2001; 4(10): 1–14.
- Garrido MJ, Valle M, Campanero MA, et al. Modeling of the in vivo antinociceptive interaction between an opioid agonist, (+)-O-Desmethyltramadol, and a monoamine reuptake inhibitor, (-)-O-Desmethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 352–9.
- Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 9, Art. No. CD002763. DOI: 10.1002/14651858.CD002763.pub4.
- Gay-Escoda C, Berini-Aytés L. *Tratado de Cirugía Bucal*. Madrid, Ediciones Ergón, S.A., 2004, p. 392.
- Gold MS, Levine JD, Correa AM. Modulation of TTX-R INa by PKC and PKA and their role in PGE2-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. *J Neurosci*. 1998; 18(24): 10345–55.
- Gold MS, Reichling DB, Shuster MJ, Levine JD. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1108–12.
- González-Olaya HL. Las prostaglandinas y su relación con el dolor de origen inflamatorio. *MEDUNAB* 1998; 1(2): 99–105.
- Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(4): 593–609.
- Granados-Soto V, Argüelles CF. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration. *Pharmacology* 2005; 74: 200–8.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4(4): 313–21.

- Ingram SL, Williams JT. Modulation of the hyperpolarization-activated current (I_h) by cyclic nucleotides in guinea-pig primary afferent neurons. *J Physiol* 1996; 492: 97–106.
- Inturrisi CE. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and morphine tolerance. *Minerva Anesthesiol* 1994; 60: 401–3.
- Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, et al. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011 (In Press)
- Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, et al. Double-blind, randomized, placebo controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675–80.
- Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia. What is it and what are its advantages in postoperative pain. *Drugs* 1999; 58: 793–797.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048–56.
- Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: Physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48: 1000–10.
- Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001; 87(1): 3–11.
- La Motte C. Distribution of the tract of Lissauer and the dorsal root fibers in the primate spinal cord. *J Comp Neurol* 1977; 172(3): 529–61.
- Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet* 1991; 337: 85-9.
- Lepri A, Sia S, Catinelli S, Casali R, Novelli G. Patient-controlled analgesia with tramadol versus tramadol plus ketorolac. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 59-67.
- Leslie TA, Emson PC, Dowd PM, et al. Nerve growth factor contributes to the up-regulation of growth-associated protein 43 and preprotachykinin A messenger RNAs in primary sensory neurons following peripheral inflammation. *Neuroscience*. 1995; 67(3): 753–61.

- Lewis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 643–52.
- Lintz W, Erlacin S, Frankus E, et al. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981; 31: 1932–43.
- Lintz W, Beier H, Gerloff J. Bioavailability of tramadol after i.m. injection in comparison to i.v. infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 175–83.
- Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607–9.
- Ma QP, Woolf CJ. Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain* 1995; 61(3): 383–90.
- Mateos-Corral I; Hernández-Flores F. Prevalencia de inclusión dental y patología asociada en pacientes de la Clínica de la Facultad de Odontología de la UABC. *Rev Odontol Mex* 2005; 9(2): 84–91.
- Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 465–73.
- Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dental Assoc* 2002; 133: 861–71.
- Merskey H. Conversion symptoms revised. *Semin Neurol* 1990; 10(3): 221–8.
- Meunier A, Braz J, Cesselin F, et al. Inflammation et douleur: Thérapie génique expérimentale. *Medecine/sciences* 2004; 20: 325–30.
- Miranda HF, Lemus I, Pinardi G. Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res Bull* 2003; 61: 417–25.
- Miranda HF, Pinardi G. Antinociception, tolerance and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol Bio Behavior* 1998; 61: 357–60.
- Miranda HF, Pinardi G. Lack of effect of naltrindole on the spinal synergism of morphine and non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids). *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(2): 71–6.

- Miranda HF, Pinardi G. Lack of effect of naltrexone on the spinal synergism between morphine and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 268–74.
- Moore RA, Collins S, Edwards J, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD001440. DOI: 10.1002/14651858.CD001440.pub4
- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420(6917): 846–52.
- Nayebi AR, Ahmadiani A. Involvement of the spinal serotonergic system in analgesia produced by castration. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 467–71.
- Norman PH, Daley D, Lindsey RW. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery. *Anesthesiology* 2001; 94(4): 599–603.
- Ocaña M, Del Pozo E, Barrios M, Baeyens JM. An ATP-dependent K⁺channel blocker antagonizes morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1990; 186: 377–8.
- Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, et al. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol* 2002; 445: 179–85.
- Ong CK, Lirk P, Tan JM, et al. The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1162–8.
- Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 274–8.
- Ortiz MI, Torres-López JE, Castañeda-Hernández G, Rosas R, Vidal-Cantu GC, Granados-Soto V. Pharmacological evidence for the activation of K⁺ channels by diclofenac. *Eur J Pharmacol* 2002; 438: 85–91.
- Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V. Pharmacological evidence for the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by meloxicam in the formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 725–31.
- Ortega RE. Neurofisiología del dolor. *Cuad Cir* 1995; 9: 50–4.

- Paeile C, Bilbeny N. El dolor. De lo molecular a lo clínico. 3ª Ed. Chile: Mediterráneo; 2005, p. 42–52.
- Pang WW, Mok M, Chang DA, et al. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 580–3.
- Pang WW, Huang PY, Chang DP, et al. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: A comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 246-9.
- Pang WW, Huang S, Tung CC, Huang MH. Patient-Controlled Analgesia with Tramadol Versus Tramadol Plus Lysine Acetyl Salicylate. *Anesth Analg* 2000; 91: 1226-9.
- Pertoldi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome. *Eura Medicophys* 2005; 41(4): 283–92.
- Pinardi G. Neuromodulación de la nocicepción. *Rev. El dolor* 1993; 8: 1-6.
- Pinardi G, Prieto JC, Miranda HF. Analgesic synergism between intrathecal morphine and cyclooxygenase-2 inhibitors in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 82(1): 120-4.
- Pozos A, Martínez R, Aguirre P, et al. Tramadol Administered in a Combination of Routes for Reducing Pain After Removal of an Impacted Mandibular Third Molar. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1633–9.
- Pozos AJ, Martínez R, Aguirre P, et al. The effects of tramadol added to articaine on anesthesia duration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 614–7.
- Pozos-Guillen A, Martínez-Rider R, Aguirre-Bañuelos P, et al. Pre-Emptive Analgesic Effect of Tramadol After Mandibular Third Molar Extraction: A Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1315–20.
- Pozos-Guillén JA, Aguirre-Bañuelos P, Arellano-Guerrero A, Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Pérez-Urizar J. Isobolographic analysis of the dual-site synergism in the antinociceptive response of tramadol in the formalin test in rats. *Life Sci* 2006; 79: 2275–82.

- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 331–40.
- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 257–64.
- Reasbeck PG, Rice ML, Raesbeck JC. Double blind controlled trial of indomethacin as an adjuvant to narcotic analgesia after major abdominal surgery. *Lancet* 1982; 2: 115-8.
- Rockeman MG, Seeling W, Bischof C, Borstinghaus D, Steffen P, Georgieff M. Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac and metamizole on postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 1027–34.
- Rodrigues AR, Duarte ID. The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 110–4.
- Satyanarayana PS, Jain NK, Singh A, Kulkarni SK. Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28, 641–9.
- Samad T, Abdi S. Cyclooxygenase-2 and antagonists in pain management. *Cur Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 527–32.
- Scott LJ, Perry CM. Tramadol. A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60(1): 139–76.
- Singh VP, Patil CS, Kulkarni SK. Analysis of interaction between etoricoxib and tramadol against mechanical hyperalgesia of spinal cord injury in rats. *Life Sci* 2006; 78: 1168–74.
- Silvanto M, Lappi M, Rosenberg PH. Comparison of the opioid-sparing efficacy of diclofenac and ketoprofen for 3 days after knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 322–8.

- Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, et al. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 1269–75.
- Stein C, Machelska H, Schafer M. Peripheral analgesic and antiinflammatory effects of opioids. *Zeitschrift für rheumatologie* 2001; 60: 416-24.
- Stephens J, Laskin B, Pashos C, et al. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology* 2003; S42: 40-52.
- Tallarida RJ. Drug synergism and dose– effect data analysis. 1st. Ed. New York: Chapman & Hall/CRC; 2000. p. 1–72.
- Tallarida RJ. The interaction index: a measure of drug synergism. *Pain* 2002; 98: 163–8.
- Tallarida RJ, Stone DJ, McCarty JD, Raffa RB. Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 8–13.
- Tjølsen A, Berge OG, Hunskaar S, et al. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992; 51(1): 5-17.
- Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 9, Art. No. CD001547. DOI: 10.1002/14651858.CD001547.pub4
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, et al. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992; 38(4): 397–421.
- Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg* 2001; 92: 1547–51.
- Valle M, Garrido MJ, Pavón JM, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-Desmethyltramadol and (-)-O-Desmethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 646–53.

- Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588–98.
- Winkelstein BA. Mechanisms of central sensitization, neuroimmunology & injury biomechanics in persistent pain: implications for musculoskeletal disorders. *J Electromyogr Kinesiol* 2004; 14(1): 87–93.
- Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci.* 2004; 74(21): 2605–10.
- Yalcin I, Aksu F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80: 69–75.
- Yaksh TL. Substance P release from knee joint afferent terminals: modulation by opioids. *Brain Res* 1988; 458: 319–24.
- Yoshimura M, Nishi S. Blind patch-clamp recordings from substantia gelatinosa neurons in adult rat spinal cord slices: pharmacological properties of synaptic currents. *Neuroscience* 1993; 53(2): 519–26.
- Yoshimura M, North RA. Substantia gelatinosa neurons hyperpolarized in vitro by enkephalin. *Nature* 1983; 305: 529–30.
- Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative finding after removal of impacted mandibular third molar: prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42(3): 209–14.
- Zimmerman M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16(2): 109–10.
- Zimmermann M. Basic concepts of pain and pain therapy. *Arzneimittel-Forschung* 1984; 34(9A): 1053–9.

11. ANEXOS.

11.1. ANEXO 1.

DRUG DEVELOPMENT RESEARCH (2011)

DDR

Research Article

Synergism Between Tramadol and Meloxicam in the Formalin Test Involves Both Opioidergic and Serotonergic Pathways

Mario A. Isiordia-Espinoza,¹ Flavio Terán-Rosales,¹ Gerardo Reyes-García,¹ and Vinicio Granados-Soto^{2*}

¹Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., 11340 México

²Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), Sede Sur, México, D.F., 14330 México

Strategy, Management and Health Policy				
Enabling Technology, Genomics, Proteomics	Preclinical Research	Preclinical Development Toxicology, Formulation Drug Delivery, Pharmacokinetics	Clinical Development Phases I-III Regulatory, Quality, Manufacturing	Postmarketing Phase IV

ABSTRACT This study was designed to evaluate the antinociceptive interaction of the tramadol–meloxicam combination in different proportions (tramadol + meloxicam in 1:1, 1:3, and 3:1 ratios), as well as the role of nitric oxide, opioidergic, and serotonergic pathways in the antinociceptive effect of the combination. The effects of individual drugs and fixed-ratio combinations were assayed using the 3% formalin test in mice. Isobolographic analysis was employed to characterize the synergism produced by the combinations. Tramadol (3.16–10 mg/kg, i.m.), meloxicam (3.16–17.8 mg/kg, i.m.), and tramadol–meloxicam combinations produced a dose-dependent antinociceptive effect. ED₃₀ values were estimated for the individual drugs, and isobolograms were constructed. The tramadol + meloxicam 1:1 and 1:3 ratio combinations showed synergistic interactions while the 3:1 ratio produced additive effects. Naloxone (1 mg/kg, i.m.) or methiothepin (0.1 mg/kg, i.m.), but not L-NAME (3 mg/kg, i.m.), prevented the antinociceptive effects of the combination. These data suggest that (1) the tramadol–meloxicam combination produces a functional synergistic interaction that involves both opioid and serotonin receptors, and (2) this combination may be a promising tool in pain management. *Drug Dev Res*, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Key words: tramadol; meloxicam; synergism; opioid receptors; serotonin receptors

INTRODUCTION

Opioids remain the most effective therapy available for the treatment of moderate to severe pain in humans. However, the problems arising from unwanted side effects persist. Thus, combinations of opioids and other analgesic drugs are commonly used to control postoperative pain. The potential advantage of using combination therapy is that the analgesic effects can be maximized, whereas the incidence of side effects could be minimized. In addition, the multiplicity of mechanisms involved in pain suggests

Grant sponsor: Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional; Grant number: 20100823.

*Correspondence to: Vinicio Granados-Soto, Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, Sede Sur, Calzada Tenorios 235, Col. Granjas Coapa, D.F., 14330 México. E-mail: vgranados@prodigy.net.mx

Received 13 April 2011; Accepted 12 June 2011

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ddr.20461

© 2011 Wiley-Liss, Inc.

that combination therapy can improve pain management [Raffa, 2001].

Tramadol is a synthetic, centrally acting, analgesic agent widely used for pain relief in children and adults [Scott and Perry, 2000]. It is effective in moderate to severe postoperative pain with an overall efficacy similar to that of morphine or alfentanil. Previous clinical studies have shown that co-administration of magnesium, ketamine [Unlüğenç et al., 2002], ketorolac [Pieri et al., 2002], or acetyl salicylate [Pang et al., 2000] and tramadol improves analgesia and patient comfort and decreases the amount of tramadol required for pain management. Animal studies supporting these interactions are lacking. Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) of the enolic acid class of oxican derivatives indicated for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and other joint diseases [Engelhardt, 1996; Euller-Ziegler et al., 2001]. It acts mainly through inhibition of cyclooxygenase-2 [Laird et al., 1997; Pairet et al., 1998]. The present study was designed to assess the possible synergistic interaction between tramadol and meloxicam after intramuscular administration by isobolographic analyses. In addition, the possible role of nitrenergic, opioidergic, and serotonergic pathways in the synergy induced by the tramadol-meloxicam combination was also assessed.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Male Balb/c mice aged 8–9 weeks and weighing 20–25 g were used. The mice were housed at 22°C with a 12-h/12-h light/dark cycle. Animals had free access to food and tap water up to the time of the experiment. All experiments were conducted in accordance with the Guidelines on Ethical Standards for Investigation of Experimental Pain in Animals [Zimmerman, 1983]. In addition, the study was approved by our local Ethics Committee.

Drugs

Tramadol was obtained from Grünenthal de México, S.A. de C.V. (Mexico City, México), and meloxicam was a gift of Senosiain, S.A. de C.V. (Celaya, México). L-NG-nitroarginine methyl ester (L-NAME), naloxone, and methiothepin were obtained from Sigma (St. Louis, MO). All drugs were dissolved in sterile saline.

Measurement of Nociceptive Activity

Nociception was assessed using the formalin test. Mice were placed in clear plastic chambers with a mirror placed at a 45-degree angle to allow an unobstructed view of the paw. The injection was made into the plantar surface of the right hindpaw with 30 μ l of dilute 3% formalin using a 30-gauge needle. Animals

were then returned to the chambers; nociceptive behavior was observed immediately after formalin injection. Nociceptive behavior was quantified as the licking time on the injected paw. Mice were sacrificed in a CO₂ chamber at the end of the experiment.

Experimental Design

Different groups were used to characterize the dose-response curve of the various drugs. Increasing doses of tramadol (3.16, 5.6, 7.5, and 10 mg/kg) or meloxicam (3.16, 5.6, 10, and 17.8 mg/kg) were given i.m. 20 min before s.c. administration of 3% formalin. Controls were administered saline solution. Once the dose-response curve of each drug was obtained, an experimental ED₃₀ value was determined for each drug. The tramadol-meloxicam combination was evaluated in different proportions (tramadol + meloxicam in 1:1, 1:3, and 3:1 ratios). To assess the possible mechanism(s) of action for the combination, L-NAME (3 mg/kg), naloxone (1 mg/kg), methiothepin (0.1 mg/kg), or vehicle were administered i.p. 10 min before the tramadol+meloxicam combination (ED₃₀ value); 50 min later, formalin was injected.

Data Analysis

Data are presented as mean \pm SEM for ≥ 6 animals per group. The total time of licking corresponding to the second phase of the assay was determined from 15–45 min with regard to formalin administration. Dose-response data are presented as the percentage antinociception of the total licking time on the second phase of the formalin test. The percentage antinociception was calculated according to the following equation [Argüelles et al., 2002]:

$$[(\text{Vehicle} - \text{postcompound})/\text{vehicle}] \times 100.$$

Dose-response curves were constructed and the experimental points fitted using least-squares linear regression. The SE estimate was calculated as described by Tallarida [2000].

Isobolographic analysis is a convenient tool for evaluating the interaction between analgesic drugs [Argüelles et al., 2002; Tallarida, 2000]. In the present study, we used this technique to determine the nature of interactions between tramadol and meloxicam. Isobolographic analysis assumes that the combination of drugs is made from equipotent doses of the individual drugs. Thus, from the dose-response curves of each individual agent, the dose resulting in 50% of the effect (ED₅₀ value) can be determined. However, considering that a maximal effect of 100% as the total suppression of formalin-induced licking and that meloxicam was unable to achieve a 50% response, the calculation of an ED₅₀ value was not feasible.

Therefore, the ED₃₀ value was estimated instead of the ED₅₀ value. Subsequently, a dose-response curve was obtained by concurrent delivery of the two drugs in a constant dose ratio (fixed-ratio) based on the ED₃₀ values of each individual agent. The ED₃₀ value was evaluated for three combinations (tramadol+meloxicam in 1:1, 1:3, and 3:1 ratios). From the resulting dose-response curve of the combination, the experimental ED₃₀ value was then calculated.

To determine whether the interaction between two drugs given in combination was synergistic, additive, or antagonistic, the theoretical additive ED₅₀ value (Z_{add}) was estimated from the dose-response curves of each drug administered individually, considering that the observed effect with the combination results of the sum of the individual effects of each component. This theoretical ED₃₀ value was then compared with the experimental ED₃₀ value (Z_{exp}) to determine whether there is a statistically significant difference [Tallarida et al., 1999; Tallarida, 2002].

The theoretical and experimental ED₃₀ values of the studied combinations were also contrasted by calculating the interaction index (γ) as follows:

$$\gamma = \frac{\text{ED}_{30} \text{ value of combination (experimental)}}{\text{ED}_{30} \text{ value of combination (theoretical)}}$$

The interaction index indicates the portion of the ED₃₀ value of individual drugs that accounts for the corresponding ED₃₀ value in the combination. Values of ~ 1 correspond to an additive interaction, values of > 1 imply an antagonistic interaction, and values of < 1 indicate a synergistic interaction.

Statistical Analysis

Dose-response data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Student–Newman–Keuls test for post hoc comparison. The theoretical additive ED₃₀ and the experimentally derived ED₃₀ values were evaluated using Student's *t*-test. An experimental ED₃₀ value significantly lower than the theoretical additive ED₃₀ value was considered to indicate a synergistic interaction between tramadol and meloxicam. Mechanisms of action (control group compared with the antagonist group) were evaluated by one-way ANOVA followed by the Student–Newman–Keuls test. Statistical significance was considered to be achieved when $P < 0.05$.

RESULTS

Antinociceptive Effects of Tramadol, Meloxicam, and Tramadol + Meloxicam Combinations

Tramadol and meloxicam significantly reduced formalin-induced licking in mice (Fig. 1). Figures 2A,B

shows dose-response curves for these drugs as well as their combinations during the second phase of the formalin test. The individual drugs and the combinations decreased the nociceptive behavior in a dose-dependent manner, reaching a maximal effect of $\sim 80.8\%$, 52.12% , and 57.23% for tramadol, meloxicam, and the tramadol + meloxicam 1:3 combination, respectively).

Isobolographic Analysis

The maximum effect reached by the greatest dose of the tramadol + meloxicam combinations in the 1:1, 3:1, and 1:3 ratios were approximately 53%, 46%, and 57%, respectively. Of note, the sum of the individual effects (ED₃₀ value of each drug) suggests that the tramadol doses would contribute 30% of its maximum effect (80.8%), i.e., 24.2%. Likewise, if it is assumed

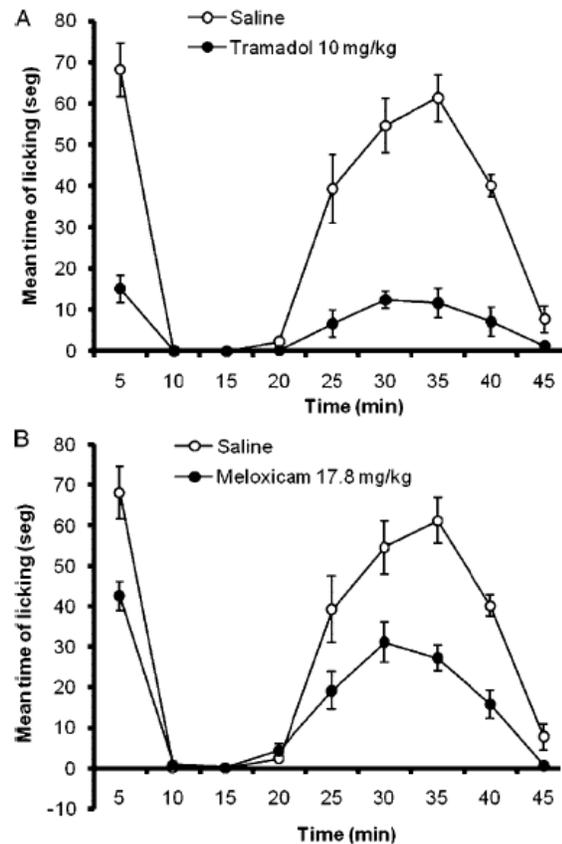


Fig. 1. Time course of the antinociceptive effect of tramadol (10 mg/kg, i.m., A) or meloxicam (17.8 mg/kg, i.m., B) in mice submitted to the 3% formalin test. Data are expressed as the mean time of licking \pm SEM of ≥ 6 animals.

that the maximum effect of meloxicam was 52.1%, the ED_{30} value of this drug would contribute 15.63% of the effect of the combination according to the experimental test. The algebraic sum of such effects would be around 39.8%, which is less than the maximum effect of each combination. Thus, the tramadol + meloxicam combination in 1:1 and 1:3, but not 3:1, ratios produced the greatest effect (Fig. 3A,C). Accordingly, the experimental ED_{30} values of the tramadol + meloxicam combinations in 1:1 and 1:3 ratios were lower compared with the theoretical additive ED_{30} value of the combination (Fig. 3A and C, Table 1). Furthermore, analysis of the interaction index showed an

increase in potency for the tramadol+meloxicam combinations in 1:1 ($\gamma = 0.61$) and 1:3 ($\gamma = 0.55$), but not 3:1 ($\gamma = 0.89$) ratio.

Mechanism of Action

L-NAME was unable to reverse the antinociceptive effect of the combination (Fig. 4A). In contrast, naloxone and methiothepin significantly reduced the antinociceptive effect of the tramadol-meloxicam combination (Fig. 4B,C).

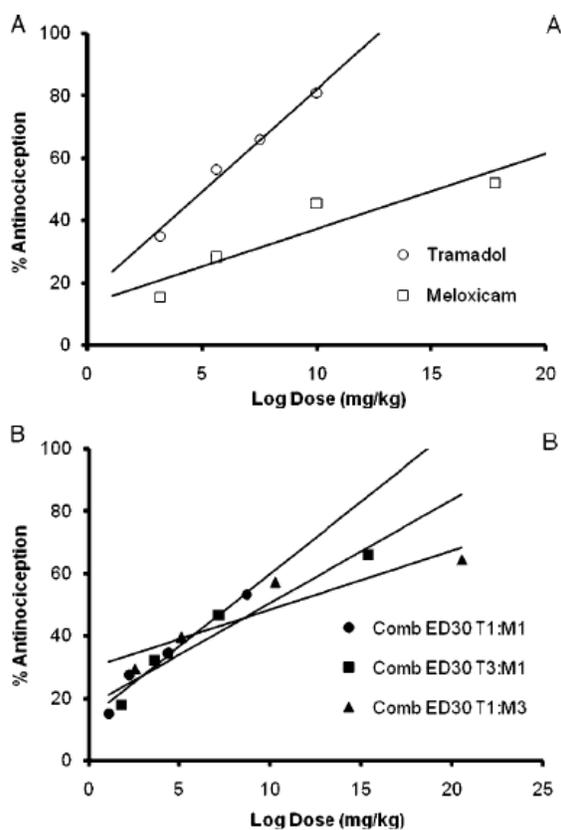


Fig. 2. Comparative dose-response curves for the antinociceptive effect of tramadol and meloxicam alone (A) or combined (B) during the second phase of the formalin test. Doses of tramadol (\circ) were 3.1, 5.6, 7.5, and 10 mg/kg (i.m.), whereas those of meloxicam (\square) were 3.1, 5.6, 10 and 17.8 mg/kg. Doses of the tramadol+meloxicam combination in 1:1 ratio (\bullet) were 2.8, 1.4, 0.7, and 0.4+5.9, 2.9, 1.5, and 0.7 mg/kg, respectively. Doses of the tramadol+meloxicam combination in 3:1 ratio (\blacksquare) were 4.2, 2.1, 1.1 and 0.5+2.9, 1.5, 0.7, and 0.4 mg/kg, respectively. Doses of the tramadol+meloxicam combination in 1:3 ratio (\blacktriangle) were 1.4, 0.7, 0.4, and 0.2+8.8, 4.4, 2.2 and 1.1 mg/kg, respectively.

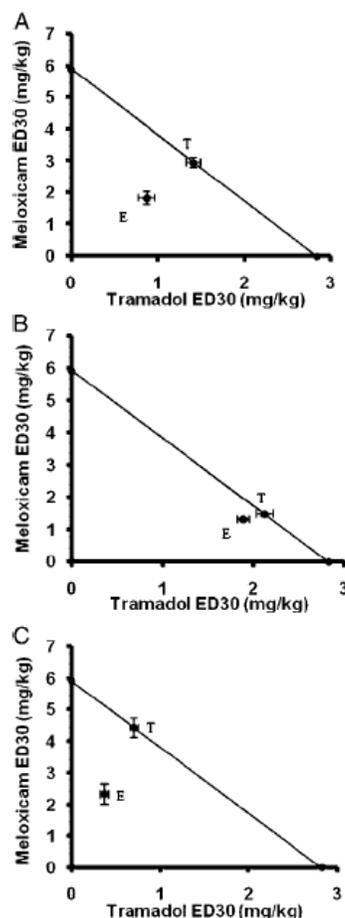


Fig. 3. Isobolograms showing the interaction between tramadol and meloxicam (1:1 [A], 3:1 [B], and 1:3 [C] ratio) in the mice formalin test. Horizontal and vertical bars indicate SEM. The oblique line between the x and y axes are the theoretical additive line. The point in the middle of this line, indicated by T, is the theoretical additive point calculated from the individual drug ED_{30} values. The point indicated by E is the actually observed ED_{30} value with the combination. In all cases, the experimental ED_{30} value point is situated below the additive line, being significantly different from the theoretical ED_{30} value, indicating a significant synergism ($P < 0.05$).

TABLE 1. Theoretical (Z_{add}) and Experimental (Z_{exp}) ED_{30} Values \pm SEM for the Tramadol (T)/Meloxicam (M) Combination in Different Proportions.

	T+M, 1:1 ratio ED_{30} values	T+M, 3:1 ratio ED_{30} values	T+M, 1:3 ratio ED_{30} values
Z_{add} (mg/kg)	4.36 ± 0.25	3.6 ± 0.16	5.13 ± 0.36
Z_{exp} (mg/kg)	$2.69 \pm 0.27^*$	3.2 ± 0.02	$2.85 \pm 0.05^*$
Interaction index	0.61	0.89	0.55

* $P < 0.05$ vs Z_{add} , by the Student's *t*-test.

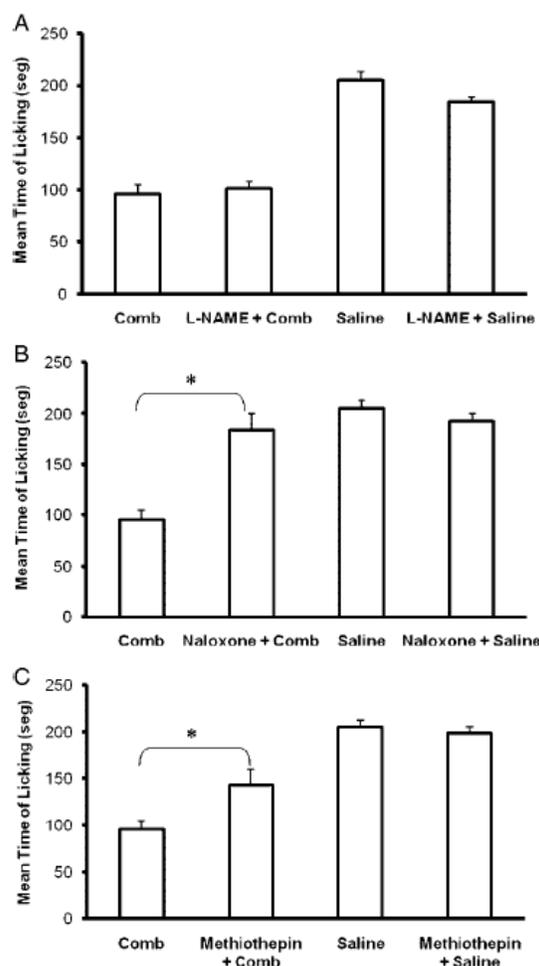


Fig. 4. Effect of L-NAME (A), naloxone (B), and methiothepin (C) on the antinociceptive effect of the tramadol–meloxicam combination (1:1 ratio). Bars are the mean \pm SEM for at least 6 animals. *Significantly different ($P < 0.05$) from the combination (Comb), by one-way ANOVA followed the Student–Newman–Keuls test.

DISCUSSION

The current study demonstrates that tramadol produces dose-dependent antinociception in the formalin test. The antinociceptive effect of tramadol has

been shown in several pain animal models, including the formalin test. Therefore, our results are in agreement with previous observations indicating that tramadol produces antinociception after systemic administration [Chen et al., 2002; Granados-Soto and Argüelles, 2005; Pozos-Guillen et al., 2006]. Systemic administration of meloxicam produced a dose-related antinociceptive effect during the second phase of the assay. Our results agree with previous studies showing that systemic meloxicam is able to reduce nociception in several pain animal models [Engelhardt et al., 1995; Laird et al., 1997; Santos et al., 1998; Pinardi et al., 2003; Dudhgaonkar et al., 2008]. The findings of the study also confirm that opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) show different profiles of antinociceptive activity, as tramadol exhibited greater antinociceptive potency and efficacy (Fig. 2A).

The present study focused on the nature of the interaction between tramadol and meloxicam in different proportions. Previous studies have shown that tramadol is able to increase the effect of adrenergic and serotonergic drugs [Pinardi et al., 1998], ketamine [Chen et al., 2002], metamizol [Poveda et al., 2003], naproxen [Satyanarayana et al., 2004], gabapentin [Granados-Soto and Argüelles, 2005], rofecoxib [García-Hernández et al., 2007], and desketoprofen [Miranda and Pinardi, 2009]. However, to our knowledge, this is the first report regarding a synergistic interaction between tramadol and meloxicam. Our results confirm several observations showing that co-administration of opioids and NSAIDs leads to a synergistic interaction in inflammatory [Fletcher et al., 1997; Jiménez-Andrade et al., 2003; Poveda et al., 2003] and acute [Chen et al., 2002; Miranda et al., 2007] pain models in mice and rats as well as to an opioid-sparing effect in humans [Silvanto et al., 2002].

Particularly, in the present study, isobolographic analyses demonstrated a significant synergistic interaction between tramadol and meloxicam for the proportions 1:1, 1:3, but not for 3:1, which resulted in an additive effect. It is interesting to note that, according to the proportion of the drug in the combination, a synergistic interaction can become additive. This fact suggests that the proportion of drugs is an important

feature for the synergistic effect of the combination as previously shown [Berenbaum, 1989; Chou, 2006; Miranda and Pinar, 2009] and strongly supports the need to assess different drug ratios when evaluating drug interactions.

The synergism observed between tramadol and meloxicam supports the general premise of interactions between analgesic drugs that act through different mechanisms of action [Berenbaum, 1989; Chou, 2006]. Tramadol is a weak opioid that also inhibits norepinephrine and serotonin reuptake [Driessen et al., 1993; Bamigbade et al., 1997; Oliva et al., 2002], whereas meloxicam is a cyclooxygenase-2 preferring inhibitor [Laird et al., 1997; Pairet et al., 1998]. Moreover, there is evidence that other mechanisms of action participate in the antinociceptive effects of these drugs. For instance, μ -opioid receptor agonists inhibit activation of adenylyl cyclase [Ingram and Williams, 1996] and release of substance P and calcitonin gene-related peptide from primary afferent neurons [Yaksh, 1988]; they open K^+ channels leading to hyperpolarization, reduction in firing of the primary afferent neuron, and antinociception [Yoshimura and North, 1983; Rodrigues and Duarte, 2000]. Meloxicam activates the nitric oxide-cyclic GMP pathway [Aguirre-Bañuelos and Granados-Soto, 2000], Ca^{2+} -activated K^+ channels [Ortiz et al., 2005], and the cholinergic inhibitory descending system [Miranda et al., 2003] in the formalin test. The fact that naloxone (an opioid antagonist) and methiothepin (a 5-HT_{1/2/6/7} receptor antagonist [Hoyer et al., 1994]) reduce the antinociceptive effect of the combination strongly suggests that at least some of these mechanisms participate in the observed synergy with tramadol and meloxicam.

Nitric oxide, opioid, and serotonergic mechanisms were analyzed by testing the effects of L-NAME, naloxone, and methiothepin on tramadol/meloxicam-induced antinociception. The local antinociceptive effect of the combination was unaffected by the nitric oxide synthesis inhibitor L-NAME [Gibson et al., 1990], thus precluding the involvement of the nitric oxide pathway in the effect of the combination. The lack of effect could not be attributed to the dose of L-NAME used, as this dose has been shown to reduce tolerance to morphine-induced antinociception [Homayoun et al., 2003]. This result seems surprising, as the peripheral antinociceptive of meloxicam is diminished by L-NAME in rats submitted to the formalin test [Aguirre-Bañuelos and Granados-Soto, 2000]. This difference could be attributable to the administration route. In contrast, systemic naloxone diminished the antinociceptive activity of the tramadol-meloxicam combination. Our data are in line with several observations indicating that tramadol, but not

meloxicam, activates μ opioid as well as α_2 adrenoceptors [Raffa et al., 1992; Kayser et al., 1992; Ide et al., 2006]. In addition, systemic administration of methiothepin significantly reduced combination-induced antinociception. These data suggest that tramadol [Bamigbade et al., 1997; Oliva et al., 2002] and meloxicam, as is the case for other NSAIDs [Björkman, 1995; Pini et al., 1995, 1996], may interact with the spinal serotonergic system by inhibiting the reuptake or increasing release of spinal 5-HT. 5-HT could target specific 5-HT receptors in the spinal cord. Since methiothepin is a high-affinity 5-HT_{1/2/6/7} receptor antagonist [Hoyer et al., 1994], the present data suggest that these receptors could be involved in combination-induced antinociception in the formalin test. More specifically, the candidate spinal receptor could be either 5-HT_{1/2} receptors, linked to spinal antinociception [Oyama et al., 1996; Sasaki et al., 2001], but not 5-HT_{6/7} receptors, as their spinal activation is associated with pronociception [Rocha-González et al., 2005; Castañeda-Corral et al., 2009]. However, on the basis of this experiment, the possible participation of other types of spinal 5-HT receptors cannot be ruled out. Together, these data suggest that the tramadol-meloxicam combination activates opioid and serotonergic receptors to produce antinociception in the formalin test.

In conclusion, the present study demonstrated that tramadol and meloxicam produce antinociception in the formalin test after i.m. administration. Moreover, the data indicate the presence of a functional synergistic interaction between tramadol and meloxicam that involves the opioid and serotonergic system.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors greatly appreciate the technical and bibliographic assistance of Guadalupe C. Vidal-Cantú and Héctor Vázquez, respectively. Mario A. Isiordia-Espinoza is a Conacyt fellow. This work is part of the doctoral dissertation of Mario A. Isiordia-Espinoza.

REFERENCES

- Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. 2000. Evidence for the participation of the nitric-oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 395:9-13.
- Argüelles CF, Torres-López JE, Granados-Soto V. 2002. Peripheral antinociceptive action of morphine and the synergistic interaction with lamotrigine. *Anesthesiology* 96:921-925.
- Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. 1997. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesthesia* 79:352-356.
- Berenbaum MC. 1989. What is synergy? *Pharmacol Rev* 41:93-141.

- Björkman R. 1995. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 103(Suppl):1–44.
- Castañeda-Corral G, Rocha-González HI, Araiza-Saldaña CI, Ambríz-Tututi M, Vidal-Cantú GC, Granados-Soto V. 2009. Role of peripheral and spinal 5-HT₆ receptors according to the rat formalin test. *Neuroscience* 162:444–452.
- Chen Y, Chan SY, Ho PC. 2002. Isobolographic analysis of the analgesic interactions between ketamine and tramadol. *J Pharm Pharmacol* 54:623–631.
- Chou TC. 2006. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev* 58:621–681.
- Driessen B, Reimann W, Giertz H. 1993. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol* 108:806–811.
- Dudhgaonkar SP, Tandan SK, Kumar D, Arunadevi R, Prakash VR. 2008. Synergistic interaction between meloxicam and aminoguanidine in formalin-induced nociception in mice. *Eur J Pain* 12:321–328.
- Engelhardt G. 1996. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 35(Suppl 1):4–12.
- Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R, Schnitzler C. 1995. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 44:423–433.
- Euller-Ziegler L, Vélizitat P, Bluhmki E, Türck D, Scheuerer S, Combe B. 2001. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 50(Suppl 1):S5–S9.
- Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. 1997. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 87:317–326.
- García-Hernández L, Déciga-Campos M, Guevara-López U, López-Muñoz FJ. 2007. Co-administration of rofecoxib and tramadol results in additive or sub-additive interaction during arthritic nociception in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 87:331–340.
- Gibson A, Mirzazadeh S, Hobbs AJ, Moore PK. 1990. L-NG-monomethyl arginine and L-NG-nitro arginine inhibit non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the mouse anococcygeus muscle. *Br J Pharmacol* 99:602–606.
- Granados-Soto V, Argüelles CF. 2005. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration. *Pharmacology* 74:200–208.
- Homayoun H, Khavandgar S, Mehr SE, Namirani K, Dehpour AR. 2003. The effects of FK506 on the development and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *Behav Pharmacol* 14:121–127.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. 1994. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 46:157–203.
- Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. 2006. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology* 51:651–658.
- Ingram SL, Williams JT. 1996. Modulation of the hyperpolarization-activated current (I_h) by cyclic nucleotides in guinea-pig primary afferent neurons. *J Physiol* 492:97–106.
- Jiménez-Andrade JM, Ortiz MI, Pérez-Urizar J, Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V, Castañeda-Hernández G. 2003. Synergistic effects between codeine and diclofenac after local, spinal and systemic administration. *Pharmacol Biochem Behav* 76:463–471.
- Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. 1992. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* 224:83–88.
- Laird JM, Herrero JF, García de la Rubia P, Cervero F. 1997. Analgesic activity of the novel COX-2 preferring NSAID, meloxicam in mono-arthritic rats: central and peripheral components. *Inflamm Res* 46:203–210.
- Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinardi G. 2007. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 52:291–296.
- Miranda HF, Lemus I, Pinardi G. 2003. Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res Bull* 61:417–425.
- Miranda HF, Pinardi G. 2009. Lack of effect of naltrexone on the spinal synergism between morphine and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Reports* 61:268–274.
- Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, Scafuro M, Rossi F, Berrino L. 2002. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol* 445:179–185.
- Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V. 2005. Pharmacological evidence for the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by meloxicam in the formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 81:725–731.
- Oyama T, Ueda M, Kuraishi Y, Akaike A, Satoh M. 1996. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord. *Neurosci Res* 25:129–135.
- Pairet M, van Ryn J, Schierok H, Mauz A, Trummlitz G, Engelhardt G. 1998. Differential inhibition of cyclooxygenases-1 and -2 by meloxicam and its 4'-isomer. *Inflamm Res* 47:270–276.
- Pang W, Huang S, Tung CC, Huang MH. 2000. Patient-controlled analgesia with tramadol versus tramadol plus lysine acetyl salicylate. *Anesth Analg* 91:1226–1229.
- Pieri M, Meacci L, Santini L, Santini G, Dollorenzo R, Sansevero A. 2002. Control of acute pain after major abdominal surgery in 585 patients given tramadol and ketorolac by intravenous infusion. *Drugs Exp Clin Res* 28:113–118.
- Pinardi G, Pelissier T, Miranda HF. 1998. Interactions in the antinociceptive effect of tramadol in mice: an isobolographic analysis. *Eur J Pain* 2:343–350.
- Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. 2003. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice. *Pharmacol Biochem Behav* 74:603–608.
- Pini LA, Sandrini M, Vitale G. 1995. Involvement of brain serotonergic system in the antinociceptive action of acetylsalicylic acid in the rat. *Inflamm Res* 44:30–35.
- Pini LA, Sandrini M, Vitale G. 1996. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 308:31–40.

- Poveda R, Planas E, Pol O, Romero A, Sánchez S, Puig MM. 2003. Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats. *Eur J Pain* 7:439–448.
- Pozos-Guillén JA, Aguirre-Bañuelos P, Arellano-Guerrero A, Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Pérez-Urizar J. 2006. Isobolographic analysis of the dual-site synergism in the antinociceptive response of tramadol in the formalin test in rats. *Life Sci* 79:2275–2282.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. 1992. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260:275–285.
- Raffa RB. 2001. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 26:257–264.
- Rocha-González HI, Meneses A, Carlton SM, Granados-Soto V. 2005. Pronociceptive role of peripheral and spinal 5-HT₇ receptors in the formalin test. *Pain* 117:182–192.
- Rodrigues AR, Duarte ID. 2000. The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol* 129:110–114.
- Santos AR, Vedana EM, De Freitas GA. 1998. Antinociceptive effect of meloxicam, in neurogenic and inflammatory nociceptive models in mice. *Inflamm Res* 47:302–307.
- Sasaki M, Ishizaki K, Obata H, Goto F. 2001. Effects of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors on the modulation of nociceptive transmission in rat spinal cord according to the formalin test. *Eur J Pharmacol* 424:45–52.
- Satyanarayana PS, Jain NK, Singh A, Kulkarni SK. 2004. Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 641–649.
- Scott LJ, Perry CM. 2000. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60:139–176.
- Silvanto M, Lappi M, Rosenberg PH. 2002. Comparison of the opioid-sparing efficacy of diclofenac and ketoprofen for 3 days after knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 322–328.
- Tallarida RJ. 2000. Drug synergism and dose-effect data analysis. New York: Chapman & Hall/CRC. p 1–72.
- Tallarida RJ. 2002. The interaction index: a measure of drug synergism. *Pain* 98:163–168.
- Tallarida RJ, Stone DJ, McCarty JD, Raffa RB. 1999. Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine. *J Pharmacol Exp Ther* 289:8–13.
- Unlüğenç H, Gündüz M, Ozalevli M, Akman H. 2002. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:1025–1030.
- Yaksh TL. 1988. Substance P release from knee joint afferent terminals: modulation by opioids. *Brain Res* 458:319–324.
- Yoshimura M, North RA. 1983. Substantia gelatinosa neurons hyperpolarized in vitro by enkephalin. *Nature* 305:529–530.
- Zimmerman M. 1983. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16:109–110.

11.2. ANEXO

2.

Pre-emptive Analgesic Effectiveness of Meloxicam Versus Tramadol After Mandibular Third Molar Surgery: A Pilot Study

Mario A. Isiordia-Espinoza, DDS, MS,*
Martín Sánchez-Prieto, DDS,† Francisco Tobías-Azúa, DDS,‡
and Juan G. Reyes-García, PhD§

Purpose: To compare the pre-emptive analgesic effectiveness of 15 mg of meloxicam and 50 mg of tramadol after mandibular third molar surgery.

Patients and Methods: This pilot study was a double-blind, randomized, parallel-group clinical trial. The patients were randomized into 2 treatment groups, each with 15 patients, by use of a series of random numbers: group A was administered 15 mg of meloxicam intramuscularly (IM) 50 minutes before the surgery and group B was given 50 mg of tramadol IM 50 minutes before the surgery. We evaluated pain intensity, analgesic consumption, swelling, and trismus.

Results: The group receiving 15 mg of meloxicam IM showed differences in pain intensity evaluated by the area under the curve of the visual analog scale and total analgesic consumption when compared with the group receiving 50 mg of tramadol IM.

Conclusion: The patients receiving 15 mg of preoperative meloxicam had less pain intensity and total analgesic consumption than those receiving 50 mg of preoperative tramadol.

© 2011 Published by Elsevier Inc on behalf of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

J Oral Maxillofac Surg xx:xxx, 2011

For pain, swelling, and trismus control after mandibular third molar surgery, several nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been used.¹ These medications achieve their therapeutic effect through the inhibition of cyclooxygenase (COX), which determines the inhibition of prostaglandin (PG) production.² According to their relative inhibition of COX isoenzymes, NSAIDs can be classified as nonselective, COX-2 preferential, or COX-2 selective. Meloxicam is an NSAID of the acidic enolic class that preferentially inhibits the inducible COX-2 and shows a weaker influence on constitutive COX-1³; thus it is largely

used for the treatment of acute and chronic pain and inflammatory and degenerative disorders.⁴ In dentistry there are few studies concerning the use of meloxicam. Such an assessment is important because it is likely that both the composition of peripheral inflammatory mediators and the central and peripheral mechanisms of hyperalgesia are different in models of acute surgical pain compared with endodontic⁴ and periodontal disease³ or chronic painful disorders.⁴

Tramadol is an opioid analgesic clinically effective in treating moderate to moderately severe pain, and it

*Resident, Departamento de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City, Mexico, and Associate Professor, Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Escuela de Odontología, Universidad Cuauhtémoc, San Luis Potosí, Mexico.

†Professor and Head, Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Escuela de Odontología, Universidad Cuauhtémoc, San Luis Potosí, Mexico.

‡Associate Professor, Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Escuela de Odontología, Universidad Cuauhtémoc, San Luis Potosí, Mexico.

§Professor, Departamento de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City, Mexico.

Mario A. Isiordia-Espinoza is a CONACYT fellow.

Address correspondence and reprint requests to Dr Isiordia-Espinoza: Escuela de Odontología, Universidad Cuauhtémoc, Av Dr Salvador Nava Martínez 3291, Col Viveros, CP 78290, San Luis Potosí, Mexico; e-mail: isiordia81@yahoo.com.mx

© 2011 Published by Elsevier Inc on behalf of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

0278-2391/11/xx0x-0\$36.00/0

doi:10.1016/j.joms.2011.03.039

has a low addiction potential. In acute therapeutic use, it produces analgesia against multiple pain conditions, including postsurgical pain, obstetric pain, terminal cancer pain, and pain of coronary origin. The analgesic acts at the opioid receptors and appears to modify the transmission of pain impulses by inhibiting monoamine reuptake.⁵ Tramadol is administered as a racemic mixture of 2 enantiomers, (+)-tramadol and (-)-tramadol, which are metabolized by the liver.⁶ The (+) enantiomer has a moderate affinity for the opioid μ receptors and inhibits serotonin reuptake, whereas the (-) enantiomer is a norepinephrine reuptake inhibitor. In addition, biotransformation of tramadol in the liver results in numerous metabolites. *O*-demethyl tramadol (M1) is the only active metabolite with a greater affinity for the μ receptors.^{7,8}

Removal of the impacted third molar teeth is one of the most common oral surgical procedures performed in dentistry and invariably gives rise to a number of postoperative sequelae, among which pain is almost always present.⁹ The onset of pain usually begins as the effects of the local anesthetic agent subside. Unless treated, moderate to severe pain usually occurs during the first 24 hours, with a peak intensity after about 6 to 8 hours, when a conventional local anesthetic is used.^{10,11} The purpose of this study was to compare the pre-emptive analgesic effectiveness of 15 mg of meloxicam and 50 mg of tramadol after mandibular third molar surgery.

Patients and Methods

PATIENTS

A total of 30 patients aged 18 years or older from the Department of Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Cuahtémoc University, San Luis Potosí, Mexico, were recruited. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the ethics committee approved the study design. All the subjects were informed of the possible risks of oral surgery and experimental treatments, and they signed an institutionally approved consent form.

The inclusion criteria were as follows: age 18 to 30 years; either gender; free of systemic disease; clinical and radiographic diagnosis of an impacted mandibular third molar; no pain associated with the subject third molar up to the day of surgery; and grade II, III, or IV difficulty of extraction. Exclusion criteria included the use of analgesics 3 days before the procedure, history of seizure disorder, pregnancy or lactation, oral contraceptive use, and known hypersensitivity to the study medications.

STUDY DESIGN

This pilot study was a double-blind, randomized, parallel-group clinical trial. The patients were randomized into 2 treatment groups, each with 15 patients, by use of a series of random numbers: group A was administered 15 mg of meloxicam intramuscularly (IM) 50 minutes before the surgery, and group B was given 50 mg of tramadol IM 50 minutes before the surgery.

All the surgical procedures were carried out at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery by the same surgeon, and evaluations were made by an independent investigator. Anesthesia was achieved through block of the lingual, buccal, and inferior alveolar nerves by use of two 1.8-mL capsules of 2% lidocaine-containing 1:100,000 epinephrine. Once anesthesia was given, surgery was started. A muco-periosteal flap was prepared by making an incision distal to the mandibular second molar along the anterior edge of the ascending ramus of the mandible. This flap was used to close the surgical wound. Suturing was done with No. 4-0 silk, and the number of sutures was documented. The difficulty of extraction was based on a modified scale of Parant as follows: grade I, extraction with forceps and elevators; grade II, extraction by osteotomy; grade III, extraction by osteotomy and coronal section; and grade IV, extraction by osteotomy and root and coronal section.¹² In all cases the duration of the operation (from incision to final suture) was recorded. In each patient a partial bony impacted mandibular third molar was extracted.

ASSESSMENT

The time to analgesic re-medication (ie, the time from the end of the surgery until the intake of the first rescue analgesic medication became necessary for the patient) was registered. The patients were given four 10-mg oral ketorolac pills and were instructed to take 1 pill as rescue medication at least 6 hours apart, according to their requirements. At the end of the evaluation period (24 hours), the patients returned the unused ketorolac. The pills were counted to determine the number of consumed pills, as well as the number of patients in each group who did not need any pills. Those patients having no pain relief 30 minutes after taking 10 mg of ketorolac orally were given 30 mg of sublingual ketorolac as a rescue analgesic procedure. The total analgesic consumption (oral and sublingual ketorolac) was evaluated.

A 100-mm visual analog scale (VAS) was used to assess the pain. The VAS consisted of an interval scale ranging from 0, representing no pain or discomfort, to 100, representing maximum pain or discomfort. The VAS report was recorded each hour for 12 hours after completion of surgery, and the last evaluation was done at 24 hours. The area under the curve (AUC) of

Table 1. DEMOGRAPHIC AND SURGICAL VARIABLES

Variable	Group A	Group B
No. of subjects	15	15
Age (yr)	21.86 ± 2.13	21.13 ± 2.03
Gender (M/F)	5:10	10:5
Weight (kg)	66.16 ± 11.29	64.16 ± 15.59
Duration of operation (min)	22.6 ± 7.66	20.26 ± 7.78
Surgical difficulty (grade II/grade III/grade IV)*	5/1/9	4/4/7
No. of sutures	2.46 ± 0.63	2.93 ± 0.70

NOTE. No significant differences were observed between the 2 groups in demographic and surgical variables ($P > .05$).

*Grade II indicates extraction by osteotomy; grade III, extraction by osteotomy and coronal section; and grade IV, extraction by osteotomy and root and coronal section.

Isirdia-Espinoza et al. Pre-Emptive Analgesia with Meloxicam/Tramadol. J Oral Maxillofac Surg 2011.

the VAS was measured by the trapezoidal method and recorded as AUC from 1 to 6 hours and AUC from 7 to 12 hours. Such a measure gave an overall assessment of each patient's pain experience throughout the investigation's time periods.¹³

Facial swelling was evaluated by the method of Üstün et al,¹⁴ as well as based on trismus, by measurement of the maximum mouth opening, preoperatively and at 6, 24, 48, and 72 hours. The distances between the tragus and the outer corner of the mouth, the tragus and the soft-tissue pogonion, and the angle of the mandible and the lateral corner of the eye were registered.

Intraoperative and postoperative complications as well as adverse events were recorded. Both patients and the independent evaluator were blinded regarding the administered treatment.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were expressed as mean and standard deviation or standard error (AUC of VAS), median and range, or frequency and percentage. For numerical variables with a normal distribution, the Student *t* test

was used, whereas for numerical variables without a normal distribution and ordinal variables, the Mann-Whitney *U* test was used. For categorical variables, the Fisher exact test was used. $P < .05$ was considered a significant statistical difference.

Results

The demographic characteristics and variables describing the difficulty of surgery were similar between the groups (Table 1).

Time to first rescue analgesic medication, consumption of oral ketorolac, number of patients requiring the rescue analgesic procedure (30 mg of sublingual ketorolac), and number of patients without the need for analgesic during the period of evaluation did not show significant statistical differences ($P > .05$, Mann-Whitney *U* test and Fisher exact test) (Table 2).

The group receiving 15 mg of meloxicam IM showed differences in pain intensity evaluated by the AUC of the VAS ($P < .05$, Mann-Whitney *U* test) (Fig 1) and total analgesic consumption ($P < .05$, Student *t* test) (Table 2) when compared with the group receiving 50 mg of tramadol IM.

There were no significant statistical differences in swelling and the extent of oral opening ($P > .05$, Student *t* test) (Table 3). Furthermore, there were no complications associated with the surgical procedure itself, and none of the patients reported adverse events associated with the medications.

Discussion

The topic of pre-emptive analgesia is controversial, with reports in favor of it as well as against it. Therefore some guidelines have been developed to assess the quality of reports of randomized clinical trials in pain research. It has been reported that blind assessments produce significantly lower and more consistent scores than open assessments.¹⁵ Furthermore, a meta-analysis by Ong et al¹⁶ assessing the ability of pre-emptive analgesic interventions to attenuate postoperative pain scores, decrease postoperative analgesic requirements, and prolong the time to first rescue

Table 2. INDICATORS OF ANALGESIC EFFECTIVENESS

Variable	Group A	Group B	<i>P</i> Value
Time to first rescue analgesic (h)	3.23/1.05-24	2.34/0.95-24	.15
Consumption of oral ketorolac (No. of pills)	1/0-2	2/0-3	.15
No. of patients (%) not needing analgesic during period of evaluation (24 h)	6 (40)	3 (20)	.42
No. of patients (%) requiring rescue analgesic procedure (sublingual ketorolac)	0 (0)	4 (26.6)	.10
Total analgesic consumption (mg)	11.6 ± 8.3	24.2 ± 15	.01

Isirdia-Espinoza et al. Pre-Emptive Analgesia with Meloxicam/Tramadol. J Oral Maxillofac Surg 2011.

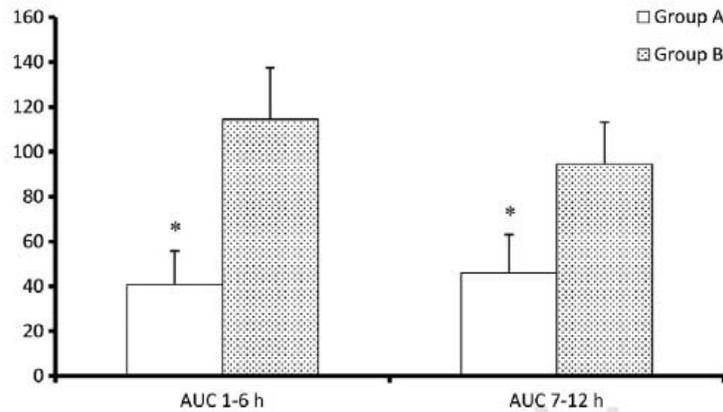


FIGURE 1. Mean pain intensity evaluated by AUC of VAS. Asterisk, $P < .05$.

Isiordia-Espinoza et al. Pre-Emptive Analgesia with Meloxicam/Tramadol. *J Oral Maxillofac Surg* 2011.

analgesia showed an overall beneficial effect in selected analgesic regimens that was most pronounced after epidural analgesia, local wound infiltrations, and systemic NSAID administration. This meta-analysis also showed many deficiencies in the design of randomized clinical trials in the field of oral surgery.

Table 3. SWELLING AND TRISMUS

Variable	Group A	Group B
Tragus and outer corner of mouth		
Preoperative	11.55 ± 0.57	11.88 ± 0.57
6 h	11.75 ± 0.62	12.0 ± 0.56
24 h	11.8 ± 0.56	12.16 ± 0.50
48 h	11.86 ± 0.58	12.20 ± 0.46
72 h	11.88 ± 0.66	12.18 ± 0.48
Tragus and soft tissue pogonion		
Preoperative	10.31 ± 0.74	10.55 ± 1
6 h	10.7 ± 0.88	10.72 ± 0.94
24 h	10.8 ± 0.89	10.86 ± 0.9
48 h	10.9 ± 0.91	10.88 ± 1
72 h	10.6 ± 0.74	11.0 ± 1
Angle of mandible and lateral corner of eye		
Preoperative	15.36 ± 1.19	15.44 ± 1.13
6 h	15.54 ± 1.12	15.62 ± 1.1
24 h	15.83 ± 1	15.94 ± 0.88
48 h	15.9 ± 1	16.0 ± 0.87
72 h	15.7 ± 0.84	15.85 ± 1.29
Trismus		
Preoperative	4.0 ± 0.48	3.94 ± 0.63
6 h	2.51 ± 0.92	2.46 ± 0.89
24 h	2.24 ± 0.9	2.0 ± 0.82
48 h	2.52 ± 1.02	1.98 ± 0.85
72 h	2.82 ± 0.88	2.31 ± 0.87

NOTE. No significant differences were observed between the 2 groups in swelling and trismus ($P > .05$).

Isiordia-Espinoza et al. Pre-Emptive Analgesia with Meloxicam/Tramadol. *J Oral Maxillofac Surg* 2011.

A study using pre-emptive analgesia showed that administration of 50 mg of tramadol intravenously (IV) is more effective in relieving pain after third molar surgery than oral administration of 50 mg of tramadol.¹⁷ Another study showed that administration of 30 mg of ketorolac IV produces better preventive analgesic efficacy in comparison to 50 mg of tramadol IV preoperatively in third molar surgery.¹⁸ A study by Aoki et al,¹⁹ after lower third molar surgery using the COX-2 inhibitor meloxicam (10 mg) as premedication, showed reductions in postoperative pain and analgesic consumption when compared with the control group undergoing oral surgery. De Menezes and Cury²⁰ evaluated the efficacy of 100 mg of nimesulide versus 7.5 mg of meloxicam in the control of pain, swelling, and trismus, after the extraction of impacted inferior third molars. Although pain control was similar in both treatment groups, nimesulide was more effective than meloxicam in the control of swelling and trismus. Another study, by Nekoofar et al,⁴ showed no significant differences in the analgesic efficacy of meloxicam, piroxicam, and placebo but showed a significant effect of the time factor on reducing postoperative pain after endodontic treatment.

Furthermore, a study by Calvo et al²¹ showed a higher time to first rescue analgesic medication with meloxicam after lower third molar removal when compared with this study. Another study, by Ong et al,²² showed an increase in the time to first rescue analgesic medication with 50 mg of tramadol after third molar surgery in comparison to this study. In our study we elected to use medians and ranges because the data for the time variable were not distributed normally.

In this study 50 mg of tramadol was administered because this dose has been used widely in the treat-

ment of postoperative pain after third molar surgery and has been shown to be effective and safe.^{17,18,22-25} Tramadol is an effective postoperative analgesic and can be used for a much longer time than morphine. Unfortunately, the widespread use of tramadol is hindered by its major adverse effects of nausea and vomiting.²⁶ In this work the side effects were not evident because it was a single-dose study. In a study of the effects of tramadol on dentoalveolar surgical pain by Collins et al,²⁷ 39% of the patients receiving high doses of tramadol (100 mg, 4 times a day orally), 12% receiving moderate doses (50 mg, 4 times a day), and 6% receiving low doses (50 mg, twice a day) withdrew from the study because of nausea, vomiting, dizziness, or drowsiness.

Although in this study 15 mg of meloxicam was used for a short period of time, the absence of adverse reactions to this dose is in agreement with the findings of Yocum et al,²⁸ who reported that this drug did not show any dose-dependent increase in total adverse events when patients with osteoarthritis were chronically treated with 3.75, 7.5, and 15 mg of meloxicam per day. Considering that meloxicam is classified as a COX-2 preferential drug, it is often well tolerated for acute or chronic use by patients with pain.

This is the first study comparing meloxicam with an opioid analgesic for pain control after third molar surgery, and few studies have reported on its analgesic efficacy in this acute pain clinical model in comparison to other NSAIDs.¹⁹⁻²¹ These studies have shown that meloxicam can be a good alternative in pain treatment after the extraction of a mandibular third molar. It is possible that higher doses of tramadol (100 or 200 mg) may have a better analgesic effect in comparison to meloxicam. However, the incidence of side effects, particularly nausea and vomiting, may be high. The other reason for the positive effect is that the pathogenesis of dental pain and general surgical pain may be different. Furthermore, the type of surgery may influence the efficacy of individual analgesics. Dental pain is largely inflammatory, and evidence-based medicine has shown that NSAIDs are the best analgesic for dental pain.^{29,30}

The main action mechanism of meloxicam is the inhibition of COX, which determines the inhibition of PG. The PGs are released from the damaged tissues and directly sensitize the peripheral nociceptors, and they also play a role in primary and secondary hyperalgesia.³¹ There is evidence that different mechanisms for the inhibition of PG are involved in the analgesic effect of meloxicam, such as the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway³² and the release of acetylcholine in the spinal cord³³; in addition, in vivo studies support the involvement of a central serotonergic mechanism.³⁴ All these mechanisms are

individually important in the modulation of pain.³⁵ Moreover, the inhibition of peroxidase enzyme by meloxicam provides the advantage of a better gastrointestinal tolerance in comparison to other NSAIDs.³⁶

In conclusion, the main findings of this study are that the patients receiving 15 mg of preoperative meloxicam (group A) had less pain intensity and total analgesic consumption than those receiving 50 mg of preoperative tramadol (group B). Furthermore, group A presented less swelling than group B, and the extent of oral opening was greater in group A than in group B; however, significant statistical differences were not observed.

Acknowledgments

The authors thank Hilda Ortiz and Miguel Sánchez for their time and effort in assisting this study.

References

1. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA: Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J* 197;407, 2004
2. Dionne RA, Berthold CW: Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med* 12:315, 2001
3. Cetin EO, Buduneli N, Atlıhan E, Kirilmaz L: In vitro studies of a degradable device for controlled-release of meloxicam. *J Clin Periodontol* 32:773, 2005
4. Nekoofar MH, Sadeghipanah M, Dehpour AR: Evaluation of meloxicam (a COX-2 inhibitor) for management of postoperative endodontic pain: A double-blind placebo-controlled study. *J Endod* 29:634, 2003
5. Scott LJ, Perry CM: Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60:139, 2000
6. Raffa RB, Friderichs E, Reiman W, et al: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 267:331, 1993
7. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA: Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth* 79:352, 1997
8. Garrido MJ, Valle M, Ma C, et al: Modeling of the in vivo antinociceptive interaction between an opioid agonist, (+)-O-desmethyltramadol, and a monoamine reuptake inhibitor, (-)-O-desmethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 293:352, 2000
9. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS: An investigation into postoperative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 23:410, 1985
10. Seymour RA, Walton JG: Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg* 13:457, 1984
11. Szymid L, Shannon IL, Mohnac AM: Control of postoperative sequelae in impacted third molar surgery. *J Oral Ther Pharmacol* 1:491, 1965
12. Gay Escoda C, Berini Aytés L: *Tratado de Cirugía Bucal*. Madrid, Ediciones Ergón, 2004, p 392
13. Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P: Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 300:230, 1990
14. Üstün Y, Erdogan O, Esen E, et al: Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96:535, 2003
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17:1, 1996
16. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ: The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 100:757, 2005

17. Ong CK, Lirk P, Tan JM, Sow BW: The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1162, 2005
18. Ong KS, Tan JM: Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33:274, 2004
19. Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, et al: Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:613, 2006
20. De Menezes SA, Cury PR: Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39:580, 2010
21. Calvo AM, Sakai VT, Giglio FPM, et al: Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: A double-blind, randomized, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36:26, 2007
22. Pozos-Guillen A, Martínez-Rider R, Aguirre-Bañuelos P, Pérez-Urizar J: Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 65:1315, 2007
23. Pozos A, Martínez R, Aguirre P, Pérez J: Tramadol administered in a combination of routes for reducing pain after removal of an impacted mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg* 65:1633, 2007
24. Pozos AJ, Martínez R, Aguirre P, Pérez J: The effects of tramadol added to articaine on anesthesia duration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102:614, 2006
25. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, et al: Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, In press 2011
26. Farshchi A, Ghiasi G: Comparison the analgesic effects of single dose administration of tramadol or piroxicam on postoperative pain after cesarean delivery. *Acta Med Iran* 48:148, 2010
27. Collins M, Young I, Sweeney D, et al: The effect of tramadol on dento-alveolar surgical pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 35:54, 1997
28. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al: Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: A 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The meloxicam osteoarthritis investigators. *Arch Intern Med* 160:2947, 2000
29. Mehlisch DR: The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc* 133:861, 2002
30. Ong KS, Seymour RA: Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog* 50:5, 2003
31. Dahl JB, Kehlet H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 66:703, 1991
32. Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V: Evidence for the participation of the nitric-oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 395:9, 2000
33. Pinaridi G, Sierralta F, Miranda HF: Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice. *Pharmacol Biochem Behav* 74:603, 2003
34. Miranda HF, Lemus I, Pinaridi G: Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res Bull* 61:417, 2003
35. Wall PD, Melzack R: *Textbook of Pain (ed 3)*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, p 165
36. Flórez J. *Farmacología Humana*. Barcelona, Masson, 2000, p 435