



P-2371

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **09-128.266**

Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, AG.**

Respuesta a la oposición presentada por **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, AG.**, doy respuesta al oficio No. 11457 notificado por fijación en lista el 22 de julio de 2011, por medio del cual se corrió traslado de la oposición presentada por la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, contra la solicitud de patente de la referencia, correspondiente a la invención titulada *"COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACION DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE ANTICONVULSIONANTE"*:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 4 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior. Estas modificaciones buscan subsanar las objeciones de altura inventiva planteadas por el opositor.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de altura inventiva, planteadas por el opositor.

2. PRETENSIONES DE LA OPOSICIÓN:

Me opongo a la pretensión del escrito de oposición por cuanto, como se demuestra más adelante, la oposición presentada no se encuentra debidamente sustentada. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

2.1 Argumentos presentados por el opositor en el acápite INTÉRES PARA ACTUAR.

El opositor argumenta que le asiste legítimo interés para presentar la oposición a nombre del LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. porque *“... la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia”*.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente.

En primer lugar, el solicitante quisiera anotar que al opositor no le asiste legítimo interés puesto que, como se puede apreciar tras una consulta simple del catalogo de productos del LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A., no es posible encontrar entre sus productos medicamentos que contengan combinaciones de agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes anticonvulsionantes, por lo tanto el opositor esta actuando de mala fe y la presente es una oposición temeraria ya que, claramente, la concesión de la presente solicitud no afectaría la comercialización de ninguno de los productos del opositor que contengan combinaciones de agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes anticonvulsionantes, ya que éstos no existen.

Por otro lado, el argumento del opositor claramente demuestra no solo mala fe sino además un desconocimiento total de la legislación de patentes.

Se le recuerda a ese despacho que de acuerdo con el artículo 42 de la Decisión 486 *“(...) las oposiciones temerarias podrán ser sancionadas si así lo disponen las normas nacionales”*.

En este sentido, la norma andina está haciendo una clara y directa remisión a la legislación nacional y específicamente a nuestro Código de Procedimiento Civil en sus artículos 71 a 74 que tratan sobre la responsabilidad patrimonial de las partes y los apoderados.

El Código de Procedimiento Civil Colombiano consagra un sistema sancionatorio diseñado en estos artículos cuyo objetivo es garantizar que quienes acuden a la administración de justicia asuman una conducta leal con la contraparte respetando las reglas estipuladas dentro del proceso. Lógicamente el sistema de administración de justicia está diseñado para dirimir controversias pero con el cumplimiento de unas reglas claras dentro del marco del respeto y la lealtad.

Ahora bien, la temeridad o mala fe es definida por el legislador colombiano a

través de presunciones legales en las que se considera que ha existido temeridad o mala fe en los siguientes casos:

- “1. Cuando sea manifiesta la carencia de fundamento legal de la demanda, excepción, recurso, oposición, incidente o trámite especial que haya sustituido a éste.*
- 2. Cuando a sabiendas se aleguen hechos contrarios a la realidad.*
- 3. Cuando se utilice el proceso, incidente o trámite especial que haya sustituido a éste o recurso, para fines claramente ilegales o con propósitos dolosos o fraudulentos.*
- 4. Cuando se obstruya la práctica de pruebas.*
- 5. Cuando por otro medio se entorpezca reiteradamente el desarrollo normal del proceso.”*

Como se puede observar alegar a sabiendas hechos contrarios a la realidad es uno de los supuestos que configuran la temeridad en una actuación y que siendo aplicada al trámite de las oposiciones es causal de sanción disciplinaria como así mismo lo señala la norma andina.

En el caso que nos ocupa es claro que el opositor no cuenta entre sus productos con combinaciones de agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes anticonvulsionantes, lo cual significa que no emplea ni hace uso de las composiciones reclamadas en la presente solicitud, por lo que no le asiste legítimo interés para presentar la oposición en cuestión. En atención a lo anterior, hay claramente un alegato a sabiendas de hechos contrarios a la realidad y por lo tanto, la oposición presentada por el **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.** es temeraria.

Por otro lado, el argumento de “...restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia” no es un argumento que pueda ser esgrimido para establecer legítimo interés, porque jamás ha sido un impedimento que varios productos con el mismo principio activo concurren al mercado. Menos aún cuando, como se demuestra arriba y como el examinador puede comprobarlo al visitar el sitio de Internet de **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.** en

<http://www.lafrancol.com/espanol/consumo/index.html#>

no existen en el catálogo de **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.** combinaciones de agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes anticonvulsionantes.

En conclusión, al opositor no le asiste legítimo interés ya que la concesión de la presente solicitud no afecta de ninguna manera sus legítimos intereses comerciales y de libre competencia. Por lo tanto, se le solicita a ese Despacho sancionar al **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.** de acuerdo a lo establecido en el Código Civil arriba mencionado, e ignorar la presente oposición por tratarse de una oposición que es claramente temeraria.

2.2 Argumentos presentados por el opositor en el acápite FUNDAMENTO DE HECHOS.

Del análisis de la oposición presentada por el Laboratorio Franco Colombiano S.A. LAFRANCOL S. A., no se desprende NINGUN ARGUMENTO MOTIVADO Y FUNDAMENTADO en contra de la combinación materia de la presente invención.

Es decir, afirma que la combinación materia de la presente invención no cumple con los requisitos de patentabilidad, sin establecer porque ha concluido dicha aseveración, ya que su argumentación está basada únicamente al hecho de que los activos materia de la presente invención son activos que actualmente son de dominio público.

Sin embargo, la materia de la presente invención, NO VERSA SOBRE LOS ACTIVOS ACTUANDO POR SEPARADO o EN FORMA INDIVIDUAL, es el caso que la combinación de ambos activos dan lugar a un PRODUCTO NUEVO, el cual tiene efectos diferentes respecto a los activos ya conocidos, es decir, se reivindica un producto completamente nuevo, el cual cumple con los requisitos de patentabilidad, y por lo tanto tendrá derecho a la obtención de un título patentario que le otorgue el beneficio de exclusividad.

La novedad de la invención deberá analizarse respecto AL TODO de la invención y no sobre cada una de sus partes. Entre los requisitos indispensables para que una invención pueda ser considerada como objeto de protección por medio de patente, en primer lugar, está su novedad, que significa que una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, es decir que no esta contenida, no esta incluida, o no forma parte del estado de la técnica.

Al comprender comúnmente toda invención varios componentes, la novedad en cada uno de ellos **NO ES UN REQUISITO INDISPENSABLE** ya que pueden ser conocidos individualmente en el estado de la técnica, por lo que se exige que sea su combinación la que dé lugar **A UN PRODUCTO DESCONOCIDO ANTERIORMENTE**. Al respecto la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que

conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un **PRODUCTO DESCONOCIDO ANTERIORMENTE**.

En efecto ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la materia prima para desarrollar un nuevo producto. Ahora bien, las reivindicaciones precisan la novedad y altura inventiva del producto que se busca proteger con la patente. De la lectura del capítulo reivindicatorio de nuestra solicitud podemos ver que **NINGUNA DE LAS REIVINDICACIONES** versa sobre los activos **GABAPENTINA O MELOXICAM** en forma aislada.

Es el caso que nuestra invención consiste en la combinación sinérgica de **UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO MELOXICAM Y UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE GABAPENTINA**, administrados en una sola unidad de dosificación por vía oral, lo cual da lugar a un producto totalmente desconocido hasta antes de nuestra invención, el cual presenta un efecto mejorado con respecto a la actuación de ambos activos actuando en forma aislada.

En cambio el opositor solo argumenta y prueba que los activos Gabapentina y Meloxicam eran conocidos en forma individual, sin que dicha información tenga relación alguna con nuestra invención que consiste en un **PRODUCTO NUEVO** con efectos mejorados.

NO APORTA NINGUN DOCUMENTO O PRUEBA QUE EVIDENCIE la falta de novedad o actividad inventiva de nuestra invención, y esto es claro porque nuestra invención **ES NUEVA Y TIENE ACTIVIDAD INVENTIVA**. Por lo tanto consideramos que dicha oposición es infundada y temeraria, incumpliendo con lo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 del Tribunal Andino.

Ahora bien, el opositor argumenta que nuestra invención no tiene nivel inventivo, es decir, que no implica un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento, presupone que la invención, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, **LO QUE NO IMPIDE QUE SE ALCANCE LA REGLA TÉCNICA PROPUESTA UTILIZAR ACTIVOS YA CONOCIDOS** en el área técnica correspondiente.

La altura inventiva se define como la ausencia de obviedad en la invención para una persona del oficio normalmente versada en la materia y el hecho de no

derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Nuestra invención versa sobre la sinergia que se presenta en la combinación de los activos Gabapentina + Meloxicam, y la sinergia de dos componentes SOLO puede ser establecida a través de la investigación. Ningún científico pudiera APORTAR ESTE CONOCIMIENTO TÉCNICO solo con una deducción, deberá haber pasado necesariamente por un proceso de investigación.

En el caso que nos ocupa, se realizaron estudios isobolográficos, los cuales se adjuntan al presente como **ANEXO 1**, y posteriormente un estudio clínico para establecer la eficacia y seguridad de la combinación de ambos activos. Dicho estudio titulado **“EFICACIA ANTINOCICEPTIVA (ANTIHIPERALGESIA Y ANTIALODINIA) EN DOLOR NEUROPÁTICO DE MELOXICAM Y GABAPENTINA”** se anexa al presente como **ANEXO 2**, esto a efecto de evidenciar la ventaja técnica que se aporta con nuestra invención.

En nuestro estudio se puede apreciar la eficacia de la combinación para tratar el dolor neuropático. Es bien sabido que el dolor neuropático es un síndrome doloroso muy complejo, con diversos síntomas y signos que fluctúan con el tiempo en su número e intensidad. El dolor neuropático es resultante del daño o alteración del sistema nervioso, y este puede ser el sistema nervioso central o periférico, o ambos.

Cabe resaltar que en el estudio que se adjunta (**Anexo 2**) también fue investigada nuestra combinación en el tratamiento de la fibromialgia, que es un síndrome clínico en el que el dolor músculo esquelético difuso es el síntoma principal, así como la presencia de puntos dolorosos o hipersensibles característicos que se determinan mediante la exploración física en diversas zonas del cuerpo. No se conoce la causa de este síndrome, puede tener una o varias etiologías posibles, y en nuestro estudio se puede apreciar una MEJORA SIGNIFICATIVA en dicho padecimiento, ya que del total de pacientes enrolados que presentaban fibromialgia, el 91.7% de los que fueron tratados con Gabapentina 300mg. / Meloxicam 15mg. calificaron LA EFICACIA de dicha combinación con AUSENCIA DE SÍNTOMAS (curados).

Asimismo nuestros resultados demuestran que la incidencia de efectos adversos fue muy baja con Gabapentina 300mg./Meloxicam 15mg., en la segunda visita solo dos pacientes presentaron somnolencia y solo un paciente manifestó mareo y somnolencia, correspondiendo a un 16.7% y 8.3% respectivamente.

Es importante señalar que la dosis efectiva que era conocida hasta antes de

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

7

nuestra invención de Gabapentina sola oscilaba entre 1800 a 3600 mg./día, (referencia: *"Gabapentin Dosing for Neuropathic Pain: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials"* Miroslav Backonja, MD, 1 and Robert L. Glanzman, MD, 2; 1 Departments of Neurology, Anesthesiology, and Rehabilitation Medicine, University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison, Wisconsin, and 2 Pfizer Inc., New York, New York) la cual es bastante elevada en comparación con nuestra composición que comprende concentraciones de Gabapentina de 3.0 a 300.0 mg. en combinación con Meloxicam de 0.1 a 30.0 mg, que logran un efecto sinérgico eficaz en el TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, brindando la ventaja de administrar menores concentraciones de Gabapentina combinadas con Meloxicam, consiguiendo la prescripción de UNA SOLA DOSIS AL DÍA.

Además se encuentra divulgado que, a dicha concentración, la administración DEBE ser fraccionada hasta 3 veces al día para evitar un elevado porcentaje de efectos adversos y el abandono del tratamiento por esta misma causa. (referencia: *"Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial."* Serpell MG; Neuropathic pain study group. Source University Department of Anaesthesia and Pain Management, Gartnavel General Hospital, 30 Shelly Court, G12 0YN, Scotland, Glasgow, UK)

La ley señala que se considera que existe un paso inventivo cuando estamos ante la no obviedad. Algo obvio se puede traducir como una situación en la que no es necesaria la investigación para saber el resultado de una teoría o un problema determinado.

Sin embargo el conocimiento científico está irremediablemente precedido por la investigación científica. El conocimiento técnico específico que aporta nuestra invención, es decir LA SINERGIA EXISTENTE ENTRE LA GABAPENTINA Y MELOXICAM PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y LA DOSIS EFECTIVA Y SEGURA DE DICHA COMBINACIÓN, no está descrito (es nuevo) ni se puede deducir de forma obvia o evidente a razón de conocer la actuación de los activos de nuestra combinación por separado (tiene actividad inventiva). Por lo tanto nuestra invención cumple con los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial contemplados en la Ley.

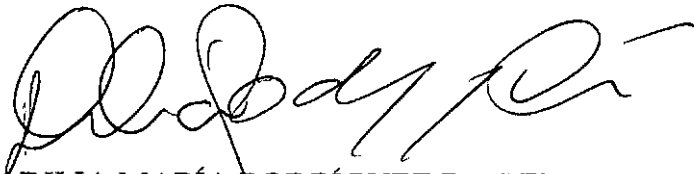
En vista de la falta absoluta de evidencia que demuestre la ausencia de altura inventiva de la formulación reclamada en la presente invención, el solicitante le pide respetuosamente a ese Despacho, no tenga en cuenta la oposición presentada por el **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.** y proceda a conceder el beneficio solicitado.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

8

Señor Superintendente,



DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1.- Composición farmacéutica caracterizada por estar compuesta por la combinación sinérgica de un agente anticonvulsivante, siendo éste el principio activo: Gabapentina y un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como lo es el principio activo: Meloxicam, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde los rangos de concentración presentes en la formulación para la Gabapentina son de 3.0 mg. a 300.0 mg. y de 0.1 mg. a 30.0 mg. para el Meloxicam; los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que está indicada para el tratamiento del Dolor Neuropático.

2.- Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente anticonvulsivante, como lo es el principio activo: Gabapentina se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 3.0 mg. hasta 300.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 300.0 mg. por unidad de dosis.

3.- Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 0.1 mg. hasta 30.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 7.5 mg. por unidad de dosis.

4.- Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque está formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral en forma de cápsulas y tabletas.

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA COMBINACIÓN GABAPENTINA/MELOXICAM PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR EN FIBROMIALGIA Y EN NEUROPATÍA DIABÉTICA*

Dr. Humberto Mendoza Ramírez**



RESUMEN

Objetivo

Establecer la eficacia y tolerabilidad de la combinación gabapentina/meloxicam en el tratamiento de fibromialgia (FM) y neuropatía diabética (ND).

Material y métodos

Se realizó un estudio clínico experimental, longitudinal, prospectivo, ciego simple, aleatorizado, con tres etapas: valoración, tratamiento, postratamiento.

La aleatorización fue estratificada en proporción 1:1 a dos grupos de tratamiento: Grupo 1: 24 pacientes con ND. Grupo 2: 24 pacientes con FM, aleatorizados en dos subgrupos de 12 pacientes por grupo, para recibir en combinación fija de gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg c/24 horas o gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg cada 12 horas, por 30 días. Se valoró mediante cuestionario McGill-Melzack, EVA, de LANSS para neuropatía diabética y "Síntomatología en pacientes con fibromialgia" y "Puntos dolorosos de fibromialgia".

Resultados

Se observó eficacia terapéutica y tolerabilidad de la combinación fija gabapentina 300 mg/meloxicam 15 o 7.5 mg en ambos padecimientos (ND) y (FM) según las diferentes escalas de evaluación.

Los eventos adversos observados fueron leves y transitorios (ocho pacientes con somnolencia y/c mareo).

Palabras claves: Fibromialgia, neuropatía diabética, gabapentina, meloxicam.

ABSTRACT

Objective

To establish the tolerability and efficacy in the treatment of fibromyalgia (FM) and diabetic neuropathy (DN) with a combination of gabapentine/meloxicam.

Materials and methods

A clinical, prospective longitudinal, prospective simple blind randomized test in three stages with evaluation, treatment with follow up was made. The randomization had a ratio of 1:1 into two treatment groups: group 1:24 patients with ND, group 2: 24 patients with FM. Randomization allowed two groups of 12 patients in each group for treatment with gabapentine 300 mg/meloxicam 15 mg every 24 hrs or gabapentine 300 mg/meloxicam 7.5 mg every 12 hours for 30 days. The evaluation of treatment and follow up was done with the McGill-Melzack questionnaire, EVA and LANSS for DN and "Symptoms in patients with fibromyalgia" and "Painful points in fibromyalgia".

Results

The different scales demonstrated efficacy with a good safety profile with gabapentine 300 mg/meloxicam 15 or 7.5 mg treatment in patients with ND and FM. The adverse effects encountered were few and mild with prompt remission (8 patients with drowsiness and/or dizziness).

Key words: Fibromyalgia, diabetic neuropathy, gabapentine, meloxicam.

* El medicamento para el presente estudio fue proporcionado por Laboratorios RIMSA.

** Departamento de Traumatología y Ortopedia del Hospital Dr. Ángel Leño, Zapopan, Jalisco.

El presente estudio pretende contestar la siguiente pregunta: ¿La combinación gabapentina/meloxicam es eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con neuropatía diabética o fibromialgia?

Hasta el momento se sabe que se requieren múltiples intervenciones para el tratamiento efectivo de la fibromialgia, por ello nos resulta sorprendente que hasta la fecha pocos ensayos clínicos con monoterapia hayan obtenido resultados positivos. Comúnmente se han obtenido efectos moderados y de duración relativamente corta.¹

Con frecuencia, los pacientes con mayor severidad en los síntomas no responden a los analgésicos simples, requiriendo de intervenciones más agresivas o bien de terapia combinada.^{2,3}

Teniendo en cuenta que la fibromialgia tiene un componente de dolor neuropático, se cree justificado utilizar la gabapentina (GP) en el tratamiento de dolor neuropático, ya que aumenta el umbral del dolor y estimula la neurotransmisión de la serotonina mejorando el estado de ánimo y calidad de vida de estos pacientes.⁴

La fibromialgia (FM) es una forma de dolor musculoesquelético, difuso, crónico y benigno de origen no articular. Se caracteriza por la combinación de varios síntomas y principalmente por la presencia subjetiva de dolor generalizado, fatiga, rigidez matutina y trastorno del sueño junto con la reproducibilidad a la presión de múltiples puntos dolorosos.

La FM es mucho más que un síndrome de dolor crónico de localización musculoesquelética, factores genéticos y ambientales conducen a una disfunción del sistema neuroceptivo, que a su vez genera alteraciones neuroendocrinas permanentes que contribuyen a la perpetuación del cuadro doloroso.⁵ Por otro lado, la diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales causas de dolor neuropático. La dificultad del tratamiento se ha debido fundamentalmente a la falta de conocimientos fisiopatológicos y de fármacos adecuados para el tratamiento.⁴

Los antidepresivos han sido hasta ahora los fármacos de primera elección para el tratamiento de la FM, pero dada su limitada eficacia y efectos secundarios, han hecho que los fármacos anticonvulsivantes como la gabapentina, sean considerados actualmente como un pilar básico del tratamiento de la FM y de la NP.

La gabapentina (GP) es un aminoácido que se describe como 1-(aminometil)ciclohexanoacético, su fórmula empírica es $C_9H_{17}NO_2$, es soluble en agua y soluciones básicas y ácidas. Es un análogo estructural del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-amino butírico (GABA) que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.⁶

Existen similitudes entre las vías patogénicas de la epilepsia y del dolor neuropático, ya que ambos procesos se caracterizan por una hiperexcitabilidad de la actividad neuronal, relacionada con una alteración patológica de las membranas. De hecho, los fármacos antiepilépticos se están utilizando con éxito en el tratamiento del dolor neuropático, ya que poseen la capacidad de disminuir la hiperexcitabilidad neuronal mediante su acción sobre los neurotransmisores y los canales iónicos. La entrada de calcio en la neurona también permite la producción de óxido nítrico (NO) y la activación de algunas proteincinasas dependientes de calcio (proteincinasa A, proteincinasa C, GMP cíclico dependiente de proteincinasa, óxi-

do nítrico). Las proteincinasas pueden fosforilar varios sustratos proteicos, perpetuando la despolarización y contribuyendo a la cronificación del dolor.⁷

Quizás el mecanismo de acción más característico de GP es la unión a la subunidad $\alpha_2\delta$ presente en todos los canales de calcio, al fijarse a esta subunidad, la GP bloquea la entrada de calcio a través de los canales de calcio presinápticos, especialmente los canales de calcio tipo P y Q, aunque también los L. De esta manera, se inhibiría la liberación de neurotransmisores en diversas áreas del SNC. GP actúa más eficazmente cuando existe una actividad nerviosa excesiva, como sucede en la epilepsia y en el dolor neuropático de cualquier etiología.⁸

Como resultado de lo antes descrito, la GP ejerce su acción farmacológica sobre la transmisión excitatoria provocada por glutamato e inhibitoria promovida por GABA; además, su unión a canales de calcio y la activación de canales de potasio tienen un papel relevante en la disminución de la hiperexcitabilidad presente en las condiciones clínicas en que es utilizada.^{8,9}

Los efectos antinociceptivos de la gabapentina se ven potenciados de manera sinérgica, cuando son administrados de forma simultánea agentes analgésicos que operan por diferentes vías, tales como el meloxicam u otros inhibidores de la COX-2.¹⁰ El meloxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), cuyo efecto antinociceptivo se debe tanto a la neuromodulación sobre los nociceptores periféricos, como a la neuromodulación supraespinal de la transmisión de los mensajes nociceptivos, a través de las vías descendentes.^{11,12}

Esta modulación de la actividad analgésica se debe a la liberación de neurotransmisores y/o neuromoduladores, o por aumento de la actividad de la COX-2.^{18,19}

Los efectos antinociceptivos producidos por el meloxicam involucran la modulación de la vía NO-GMPc - Canales de K⁺. El óxido nítrico (NO) es una molécula pequeña que se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina y participa como neurotransmisor en el SNC y periférico; complementándose con la actividad de su enzima sintetizadora denominada óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS).¹³

El regulador más importante de la nNOS es el calcio (Ca^{2+}) intracelular, el cual unido a la calmodulina, estimulan la nNOS. Al estimular la nNOS, aumenta

la concentración intraneuronal de Ca^{2+} que sigue a una activación postsináptica de receptores NMDA por glutamato, o a la generación de potenciales presinápticos de acción con activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.¹⁴

Con respecto a la percepción del dolor, el NO está implicado en varias vías periféricas y centrales. Funcionalmente, los reflejos nociceptivos involucran la interacción del NO con los receptores NMDA y establecen que la síntesis de NO realza la facilitación espinal de las entradas aferentes de los comportamientos de respuesta. La inhibición del NO tiene un efecto antinociceptivo cuando se estimulan las terminales nerviosas periféricas químicas en casos de hiperalgesia o dolor visceral. Por el contrario, el bloqueo de la síntesis de NO exacerba el dolor en problemas de hiperalgesia mecánica.¹⁴ En resumen, el meloxicam modula la vía NO-GMPc en la periferia y es capaz de abrir los canales de K⁺ activados por Ca^{2+} y voltaje para producir sus efectos antinociceptivos periféricos, los cuales han sido comprobados mediante estudios realizados en animales.¹³

En conclusión, los mecanismos de acción que relacionan a GP y meloxicam son los siguientes: la GP aplica su acción farmacológica sobre la transmisión excitatoria provocada por glutamato e inhibitoria promovida por GABA; además, su unión a canales de calcio y la activación de canales de potasio tiene un papel relevante en la disminución de la hiperexcitabilidad, potenciando de manera sinérgica la actividad antinociceptiva del meloxicam, el cual modula la vía NO-GMPc en la periferia y es capaz de abrir los canales de K⁺ activados por Ca^{2+} y voltaje, para producir sus efectos antinociceptivos periféricos al ser administrados de forma combinada.

Dado que los pacientes con patologías como la fibromialgia y neuropatía diabética tienen la característica de tomar más de un medicamento para retardar el proceso natural de la enfermedad, es indispensable que el médico tratante tome en cuenta que para el tratamiento de la FM y ND, se deben buscar fármacos combinados que brinden máxima eficacia con dosis mínimas, que produzcan una sinergia o mecanismo complementario para así disminuir efectos adversos indeseables y poder así administrar el tratamiento por periodos de tiempo más prolongados.^{3, 4, 15, 16}

El presente estudio es experimental, longitudinal, prospectivo, ciego simple, y aleatorizado. Consta de tres fases: valoración, tratamiento y postratamiento.

La aleatorización fue estratificada en proporción 1:1 a dos grupos de tratamiento: Grupo 1: 24 pacientes que presentaron diagnóstico de neuropatía diabética.

Grupo 2: 24 pacientes que presentaron diagnóstico de fibromialgia.

Se utilizaron regímenes de tratamiento similares.

Los 24 pacientes masculinos y femeninos fueron mayores de 18 años, contando con diagnóstico de neuropatía diabética y 24 pacientes más con diagnóstico de fibromialgia.

Se incluyeron pacientes con antecedentes de dolor crónico neuropático, neuropatía diabética sintomática, neuropatía periférica, polineuropatía periférica, polineuropatía simétrica proximal, amiotrofia, mononeuropatías, radiculopatía, neuropatía autonómica.

En el caso de fibromialgia, pacientes con dolor crónico, fatiga, alteraciones del sueño, rigidez matutina, parestesias diversas, síntomas de colon irritable, cefalea, trastornos vestibulares, síntomas genitourinarios y cambios en el tono afectivo y dolor presente durante más de dos meses.

Los pacientes seleccionados incluyeron 24 pacientes diabéticos confirmados con neuropatía diabética y 24 pacientes con fibromialgia fueron aleatorizados en dos subgrupos de 12 pacientes cada uno. Es decir, 12 pacientes con neuropatía diabética y 12 pacientes con fibromialgia. Los pacientes incluidos no ingirieron analgésicos 48 horas previas al inicio del estudio, y recibieron una cápsula de gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg cada 24 horas por 30 días, los restantes 12 pacientes con neuropatía diabética y los 12 restantes con fibromialgia recibieron una cápsula de 300 mg gabapentina/meloxicam 7.5 cada 12 horas, también por 30 días.

Se llevaron a cabo tres valoraciones, al día 0 (prevalección) estos pacientes fueron sometidos a una exploración física, al día 15 (valoración intermedia durante el tratamiento) y una valoración postratamiento al día 30, una vez finalizados los tratamientos con gabapentina/meloxicam.

La variable principal de valoración de la eficacia, consistió en el cambio medio de la puntuación diaria

del dolor entre la semana basal y la semana final del estudio. Se realizó evaluación con la escala de dolor de Lanss en cada visita y se comparó con la visita basal. Se llevó a cabo evaluación con la escala análoga visual en cada visita (EVA). Además, se evaluaron los puntos dolorosos en fibromialgia.

Se evaluó la sintomatología referida en visita basal. La tasa de respuesta fue evaluada con una reducción del 50% o superior en la puntuación media del dolor al comparar la situación basal con la del final del tratamiento.

Dolor

El dolor fue valorado por varias escalas, el cuestionario de McGill-Melzack que evalúa sitios que usualmente pueden presentar dolor; la escala visual análoga de dolor, que asigna una calificación en una escala del 0 al 10 a la intensidad del dolor que presenta el paciente y en la que el 0 representa el bienestar total y 10 el dolor más intenso que una persona pueda imaginar. Estas dos escalas para medir el dolor (la escala de McGill-Melzack y EVA de dolor) fueron utilizadas en todos los pacientes.

Otra escala de dolor utilizada solamente en los pacientes con neuropatía diabética fue la de LANSS, junto con la evaluación de los síntomas neuropáticos de Leeds.

Finalmente, los pacientes con fibromialgia fueron evaluados mediante dos cuestionarios: "Puntos dolorosos de fibromialgia" el cual evalúa 18 puntos específicos (occipucio, cervical inferior, trapecios, supraespinosos, segunda costilla, epicóndilo lateral, glúteos, trocánter mayor, rodilla y los músculos escalenos) que frecuentemente presentan dolor en este tipo de pacientes; el otro cuestionario es: "Síntomas de pacientes con fibromialgia" el cual valora 10 síntomas específicos (dolor musculoesquelético difuso, fatiga inexplicable, alteraciones del sueño, rigidez matutina, parestesias diversas, síntomas de colon irritable, cefalea, trastornos vestibulares, síntomas genitourinarios y cambios en el tono afectivo) que también son comunes en pacientes que padecen fibromialgia.

Se evaluó la alteración del sueño, con diarios de interferencia en el sueño.

Las evaluaciones de seguridad se basaron en la observación y reporte de cualquier evento adverso desde la valoración y hasta la visita 3.

Participantes

Los pacientes con neuropatía diabética tuvieron una edad promedio de 62.2 años con una desviación estándar de ± 10.1 ; la mayor parte de ellos se ubicó en el grupo de edad de 60 a 69 años.

La distribución por sexo en los pacientes con FM corresponde a lo apreciado en otros estudios, ya que se observó que 23 de los 24 pacientes estudiados correspondieron al sexo femenino y solo 1 caso fue de sexo masculino; esto presenta una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo entre pacientes diabéticos y pacientes con fibromialgia.

Por otro lado, en el grupo de pacientes diabéticos, la distribución por sexo fue de 50% de hombres y 50% de mujeres, en el caso de los pacientes con fibromialgia la distribución da un 4.2% de hombres y un 95.8% de mujeres $\chi^2(1) = 12.7648$; $p < 0.001$.

La edad promedio y la desviación estándar de los pacientes con fibromialgia fue de 43.0 ± 12.6 años, la cual es estadísticamente menor a la de los pacientes con neuropatía diabética al compararlas con la prueba t de Student. De los 24 pacientes con fibromialgia el grupo de edad más frecuente fue el de 40 a 49 años con nueve casos (37.5%), seguido del grupo de edad de menores de 40 años con ocho casos (33.3%) y una minoría de pacientes con edades por encima de los 50 años con sólo siete casos (27.2%).

Antecedentes patológicos

Sobresale el antecedente de patologías relacionadas con el sistema musculoesquelético, en donde los pacientes con fibromialgia presentaron anomalías en el 87.5% de los casos y en el grupo de neuropatía diabética esta cifra fue del 62.5% con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.046$).

Los antecedentes patológicos en el sistema endocrino-metabólico se reportaron en el 100% de los pacientes con neuropatía diabética y en 0% de los pacientes con fibromialgia, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). El siguiente antecedente personal patológico más frecuente se refiere al sistema cardiovascular con ocho casos reportados en el grupo de neuropatía diabética (33%) y cero casos para los pacientes con fibromialgia, la comparación de frecuencias para este antecedente patológico fue estadísticamente significativo ($p = 0.004$). Los antecedentes patológicos en los sistemas genitourinario, hepatobiliar, neurológico, periférico vascular, gastrointestinal y alergias fueron poco frecuentes y oscilaron entre el 4.2% y el 12.5% en cada uno de los grupos de patologías, pero no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Efectos adversos

La totalidad de los pacientes incluidos en este estudio terminaron el tratamiento. En la **Tabla 1** se puede observar el número y porcentaje de casos que presentaron eventos adversos no-serios y eventos adversos serios en la segunda y en la tercera visitas. En éste se pueden comparar las frecuencias de presencia/ausencia de eventos adversos entre los grupos de neuropatía diabética y fibromialgia por tratamiento. La prueba χ^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. Eventos adversos no serios presentados durante la segunda y tercer visita en pacientes con neuropatía diabética y pacientes con fibromialgia. La mitad de cada uno de los grupos de pacientes fueron tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y la mitad restante con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg en cada uno de los grupos.

Evento adverso no-serio en la 2a. visita (15 días)	ND		ND		FM		FM		Total	
	Gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		Gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		Gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		Gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Somnolencia	2	16.7	0	0.0	0	0.0	1	8.3	3	6.3
Mareo	0	0.0	2	16.7	0	0.0	0	0.0	2	4.2
Mareo y somnolencia	1	8.3	1	8.3	0	0.0	1	8.3	3	6.3
Total de eventos adversos no serios en la segunda visita (día 15)	3	25.0	3	25.0	0	0.0	2	16.7	8	16.7
X ² (9) = 11.267; p = 0.2579; N.S.										

Evento adverso no-serio en la 3a. visita (60 días)	ND		ND		FM		FM		Total	
	Gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		Gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		Gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		Gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mareo	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1
Total de eventos adversos no serios en la tercera visita (día 30)	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1
X ² (3) = 3.0638; p = 0.3819; N.S.										

Dolor

Este fue evaluado mediante el cuestionario de McGill-Melzack.

Pacientes con neuropatía diabética

En ellos se encontraron ciertas similitudes en los puntos dolorosos en la visita inicial, así como en la disminución del porcentaje de casos que dijeron sentir dolor en cada uno de los puntos. Los pacientes refirieron dolor principalmente en rodillas, espalda baja y piernas; muy pocos casos refirieron dolor en codos y en la parte media o alta de la espalda y ningún paciente con neuropatía diabética refirió dolor en cuello y pecho en su primera visita, antes de iniciar sus tratamientos.

En la segunda visita se observa una disminución consistente en los porcentajes de dolor en todos los puntos importantes (rodillas, espalda baja y piernas), así como en los puntos de menor dolor (codos y espalda media o alta), los puntos sin dolor continuaron sin afección.

En la última visita, al término del tratamiento el dolor continuó disminuyendo, aunque en espalda baja

y rodillas persisten algunos pacientes con neuropatía diabética que reportan dolor y que representan en el caso de rodillas el 25% y en espalda baja entre el 41.7 y el 50% para ambos tratamientos (gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg).

Internamente, al analizar la disminución de casos con dolor para cada uno de los puntos, encontramos cambios estadísticamente significativos para los casos tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg en los puntos de dolor importantes (rodillas, espalda baja y piernas).

En los puntos de poco dolor (espalda alta, espalda media y codos) solamente hubo una disminución significativa para el tratamiento gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg, aunque con ambos tratamientos desaparece totalmente el dolor a la tercera visita.

Al comparar a los pacientes con neuropatía diabética tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg contra los tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam

7.5 mg, no se observan diferencias significativas en los porcentajes de dolor en cada una de las visitas. En el caso de los pacientes con fibromialgia, la **Figura 1** describe la evolución del dolor en estos pacientes y en la, **Figura 2** para los pacientes con fibromialgia, perc tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg.

El análisis estadístico del cambio ocurrido en cada uno de los puntos y en ambos medicamentos resulta estadísticamente significativo con la prueba de Friedman.

Al comparar los tratamientos en estos pacientes con fibromialgia (gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg vs. gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg) no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Escala visual análoga de dolor (EVA para dolor)

La **Figura 3** nos da el panorama ocurrido para el dolor en los pacientes con dolor neuropático y fibromialgia que siguieron tratamientos con ambas combinaciones durante 30 días, al aplicar la prueba χ^2 se confirman

diferencias estadísticamente significativas entre patologías, mas no así entre tratamientos.

La **Tabla 2** muestra las pruebas pareadas de Mann-Whitney entre todos los grupos de enfermedad-tratamiento para los puntajes de dolor y para la disminución del dolor entre la visita inicial y la tercera visita según EVA para dolor, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con fibromialgia y los pacientes con neuropatía diabética. Los pacientes con fibromialgia tuvieron menos dolor y una mayor disminución del mismo al compararlos con los de neuropatía diabética a los 30 días.

Escala de Dolor de LANSS y evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds

Se aplicó solamente a los pacientes con neuropatía diabética. La **Tabla 3** presenta las evaluaciones de los pacientes con neuropatía diabética tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg. La **Tabla 4** corresponde a las evaluaciones de los pacientes que fueron tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg.

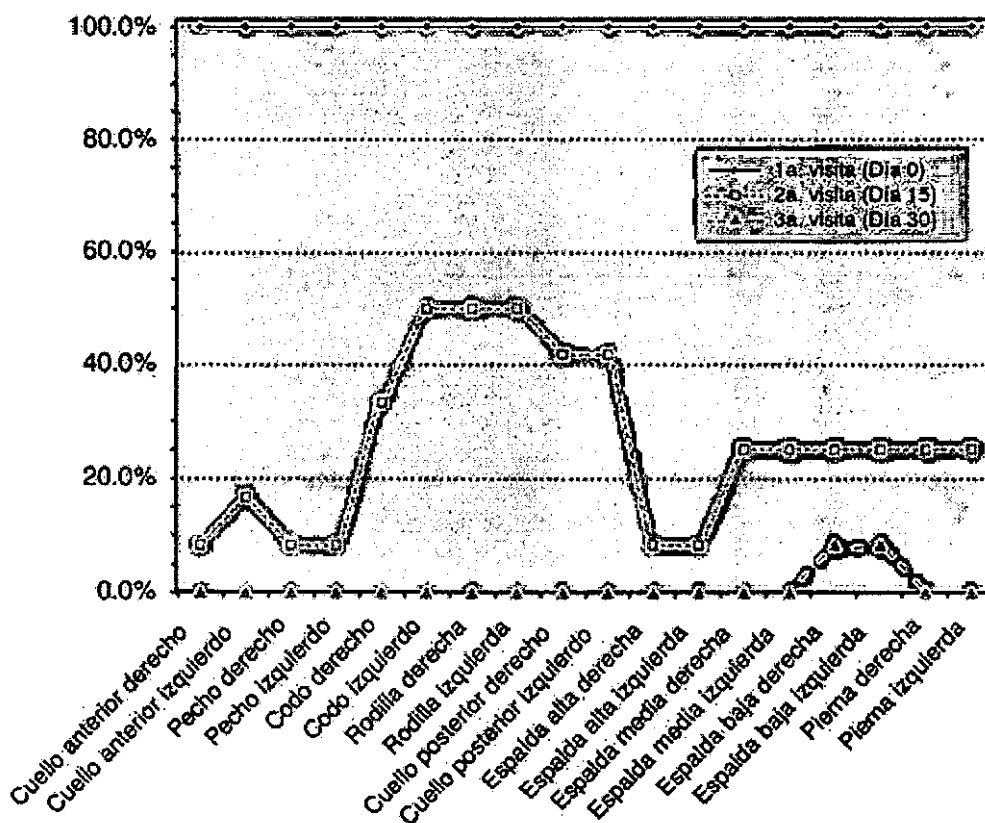


Figura 1. Casos con fibromialgia que presentan dolor según sitio, antes del tratamiento con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg, a los 15 y a los 30 días (Cuestionario McGill-Melzack).

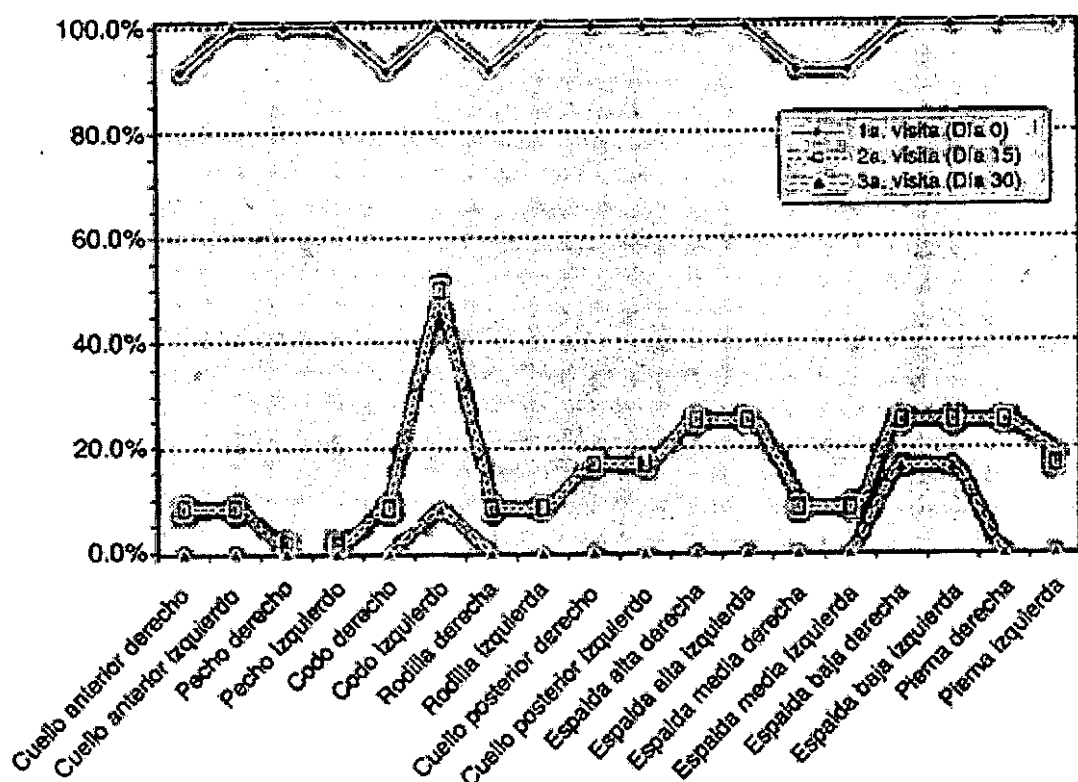


Figura 2. Porcentaje de casos con fibromialgia que presentan dolor según sitio, antes del tratamiento con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg a los 15 y a los 30 días (Cuestionario McGill-Melzack).

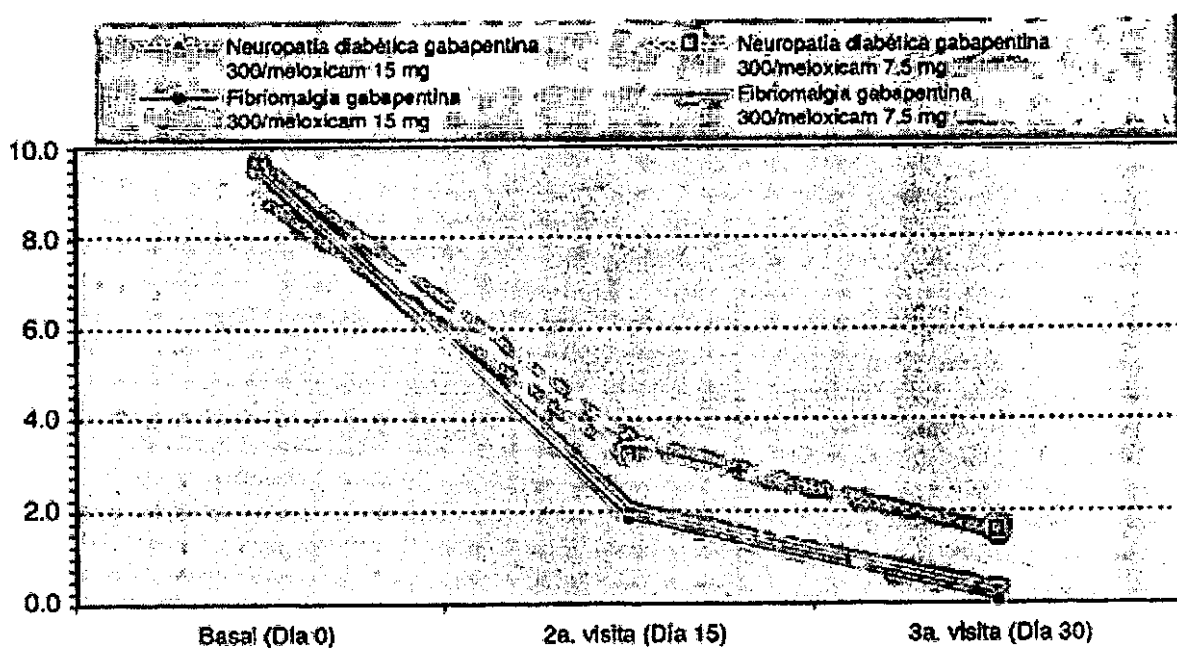


Figura 3. Nivel de dolor promedio, según la Escala visual análoga de dolor en pacientes que recibieron gabapentina 300 mg/15 mg o gabapentina 300 mg/7.5 mg en el tratamiento del dolor neuropático, por tipo de patología y tratamiento.

Tabla 2. Escala visual anlgésica del dolor en NP gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg; NP gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg; FM gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg; FM gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg.

TERCERA VISITA (DÍA 30) X² (15) = 32.58; p=0.005; P<0.01.									
EVA de dolor	NP gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		NP gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		FM gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		FM gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
0	1	8.3	3	25.0	11	91.7	8	66.7	
1	7	58.3	6	50.0	1	8.3	4	33.3	
2	2	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
3	1	8.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0	
4	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
5	0	0.0	2	16.7	0	0.0	0	0.0	
6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Total	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	
VISITA INICIAL (DÍA 0)-BASAL X² (9) = 7.547; p = 0.580; N.S.									
EVA de dolor	NP gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		NP gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		FM gabapentina 300 mg/ meloxicam 15 mg		FM gabapentina 300 mg/ meloxicam 7.5 mg		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
5	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	
6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
8	0	0.0	2	16.7	0	0.0	1	8.3	
9	4	33.3	4	33.3	5	41.7	4	33.3	
10	8	66.7	5	41.7	7	58.3	7	58.3	
Total	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	

Las Tablas 3 y 4 presentan las preguntas que forman parte de la Escala de dolor de LANSS (las primeras cinco preguntas) y los Síntomas neuropáticos de Leeds (las dos últimas preguntas).

Podemos observar en ambas tablas, en cada una de las preguntas, cómo el porcentaje de casos positivos disminuye a medida en que avanza el tratamiento de los pacientes.

Los cambios observados entre el valor basal (día 0) y los días de observación durante el tratamiento (día 15) y al final del mismo (día 30) presentan cambios estadísticamente significativos con la prueba de Wilcoxon, internamente para cada uno de los tratamientos gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg, gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg, así como para la totalidad de los casos. Los niveles de dolor entre tratamientos en cada una de las visitas se compararon con la prueba de Mann-Whitney, siendo en todos los casos no significativos.

Cuestionarios de dolor para pacientes con fibromialgia: "Síntomatología en pacientes con fibromialgia" y "Puntos dolorosos de fibromialgia".

Estos cuestionarios están diseñados específicamente para pacientes con fibromialgia. El paciente debe indicar si presenta o no el síntoma. Este cuestionario fue aplicado en la visita inicial y en cada una de las dos visitas subsecuentes.

El otro cuestionario "Puntos dolorosos de fibromialgia", consta de 10 reactivos que consisten en presentar sitios usuales de dolor en pacientes con fibromialgia. El paciente indica la presencia/ausencia de dolor en cada uno de los sitios especificados por el cuestionario.

Podemos resumir lo observado de la siguiente manera: Casi la totalidad de los pacientes presenta dolor o manifiesta el síntoma en la evaluación inicial, antes de iniciar el tratamiento. A los 15 días, la presencia

de dolor o de los síntomas ha disminuido en todos los casos cuando menos a la mitad y, en algunas ocasiones, ha desaparecido totalmente.

En la evaluación llevada a cabo al término del tratamiento, prácticamente la totalidad de puntos de dolor se encuentra en ceros y la totalidad de síntomas ha desaparecido. En todos los casos, el análisis estadístico nos conduce a la misma conclusión: el cambio ocurrido por punto de dolor y por síntoma es estadísticamente significativo con $p < 0.001$, utilizando la prueba de Friedman.

La comparación entre tratamientos para el cuestionario de síntomas de pacientes con fibromialgia no reflejó ninguna diferencia para ningún síntoma en ningún momento, lo que nos permite decir que ambos tratamientos fueron equiparables en la eficacia analgésica.

Para el caso del cuestionario de Puntos de dolor en fibromialgia solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas para dolor en rodilla en la segunda visita, en donde 7 de 12 pacientes (58.3%) que recibieron gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg presentaban dolor, comparado con 1 de 12 pacientes

(8.3%) que presentó dolor del grupo tratado con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg; sin embargo, al final del tratamiento, ningún paciente presentó dolor de rodilla con ambos tratamientos.

Tolerancia y eficacia

Se corroboró que el uso de los tratamientos gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg empleados en pacientes con neuropatía diabética y en pacientes con fibromialgia no afecta significativamente el peso, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria de los pacientes, ya que no hubo cambios significativos durante el tratamiento de estos pacientes con respecto a su valor basal.

La tolerancia fue calificada como “Excelente” o “Muy buena” por el 100% de los médicos tratantes en todos los grupos de enfermedad-tratamiento; sólo un caso (8.4%) la calificó de “Buena” en el grupo de neuropatía diabética tratado con gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg (Figura 4). La eficacia clínica fue calificada en forma diferente por los pacientes con neuropatía diabética y los pacientes con fibromialgia (Figura 5).

Tabla 3. Escala de dolor de LANSS (Evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds). Se reporta el número de casos que afirmaron presentar el evento indicado en cada una de las preguntas de estas pruebas, así como el porcentaje que esto representa en cada una de las visitas que realizaron 12 pacientes con neuropatía diabética que recibieron gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg durante 30 días, evaluados en una visita basal, al día 15 y al día 30.

Pregunta	Escala de dolor de LANSS y Evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds		Visita inicial (Día 0)		2a. visita (Día 15)		Visita final (Día 30)	
			No.	%	No.	%	No.	%
1)	Dolor como sensaciones extrañas y desagradables: picazón, hormigueo, pinchazón y agujetas.		12	100	4	33.3	2	16.7
2)	El dolor hace que la piel tenga un aspecto diferente: moteado, más rojo o rosa que lo normal.		5	41.7	0	0.0	2	16.7
3)	El dolor hace que la piel tenga una sensibilidad anormal al tacto: sensación desagradable al tocarla o dolor al usar ropa ajustada.		12	100.0	11	91.0	8	66.7
4)	El dolor aparece repentinamente y a ráfagas al estar quieto: sensaciones como descargas eléctricas.		12	100.0	12	100.0	6	50.0
5)	El dolor hace sentir como si la temperatura hubiera cambiado de forma anormal en la piel: ardor, calor.		12	100.0	3	25.0	0	0.0
6)	Respuesta diferente a ligeros toques con paño de algodón sobre zona dolorida y no dolorida (alodinia).		7	58.3	0	0.0	0	0.0
7)	Respuesta al umbral de pinchazo, alterado al aplicarla en zona no dolorida comparada con zona dolorida.		12	100.0	5	41.7	0	0.0

Tabla 4. Escala de dolor de LANSS. Evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds. Se reporta el número de casos que afirmaron presentar el evento indicado en cada una de las preguntas de estas pruebas, así como el porcentaje que esto representa en cada una de las visitas que realizaron 12 pacientes con neuropatía diabética que recibieron gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg durante 30 días, evaluados en una visita basal, al día 15 y al día 30.

Pregunta	Escala de dolor de LANSS y evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds	Visita inicial (Día 0)		2a. visita (Día 15)		Visita final (Día 30)	
		No.	%	No.	%	No.	%
1)	Dolor como sensaciones extrañas y desagradables: picazón, hormigueo, pinchazón y agujetas.	11	91	3	25.0	4	33.3
2)	El dolor hace que la piel tenga un aspecto diferente: moteado, más rojo o rosa que lo normal.	5	41.7	1	8.3	2	16.7
3)	El dolor hace que la piel tenga una sensibilidad anormal al tacto: sensación desagradable al tocarla o dolor al usar ropa ajustada.	12	100.0	11	91.7	6	50.0
4)	El dolor aparece repentinamente y a ráfagas al estar quieto: sensaciones como descargas eléctricas.	12	100.0	12	100.0	5	41.7
5)	El dolor hace sentir como si la temperatura hubiera cambiado de forma anormal en la piel: ardor, calor.	12	100.0	7	58.3	3	25.0
6)	Respuesta diferente a ligeros toques con paño de algodón sobre zona dolorida y no dolorida (alodinia).	6	50.0	2	16.7	1	8.3
7)	Respuesta al umbral de pinchazo, alterado al aplicarla en zona no dolorida comparada con zona dolorida.	12	100.0	4	33.3	2	16.7

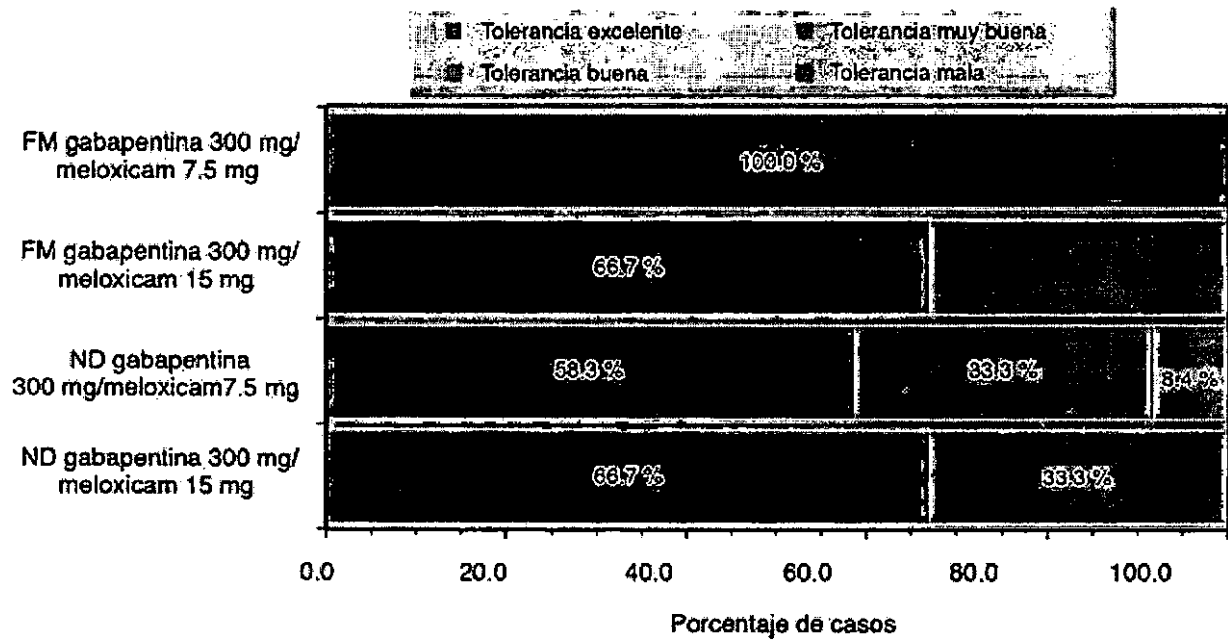


Figura 4. Tolerancia de medicamentos según la opinión del médico tratante en la visita final a los 30 días. Pacientes con neuropatía diabética y fibromialgia tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y gabapentina 300 mg/meloxicam, 7.5 mg como terapia contra el dolor neuropático.

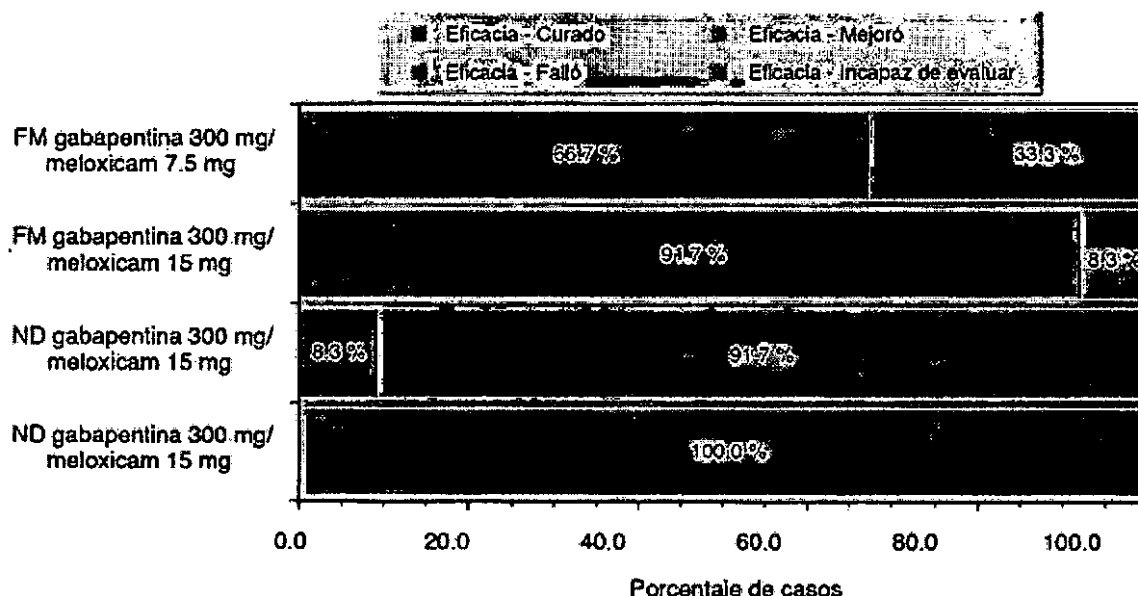


Figura 5. Eficacia de medicamentos según la opinión del médico tratante en la visita final. Pacientes con neuropatía diabética y fibromialgia tratados con gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg como terapia contra el dolor neuropático.

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados del presente estudio con lo plasmado en la literatura se puede corroborar lo siguiente:

En el presente estudio los pacientes con neuropatía diabética (basados en el cuestionario de McGill-Melzack) refirieron dolor principalmente en rodillas, espalda baja y piernas; representando en el caso de rodillas el 25% y en espalda baja entre el 41.7% y el 50% para ambos esquemas de tratamiento.

Al término del tratamiento el dolor ha disminuido progresivamente, aunque en espalda baja y rodillas persistieron algunos pacientes con neuropatía diabética que reportaron dolor; para cada uno de los puntos se encontraron cambios estadísticamente significativos, para los casos tratados con ambos esquemas de tratamiento en los puntos de dolor importantes.

Rosenrg y cols.⁶ realizaron una revisión retrospectiva de 122 historiales de pacientes que recibieron gabapentina 600 a 2,400 mg/día por un mínimo de 30 días; 97 correspondían a dolor neuropático, observándose una reducción significativa en el grupo de dolor neuropático, pero no en el de dolor lumbar.

En el presente estudio se encontró un 50% de reducción en el dolor lumbar con la combinación gabapentina

300 mg/meloxicam 15 mg y un 41.7% de reducción para gabapentina 300 mg/meloxicam 7.5 mg.

Otras de las manifestaciones clínicas sensitivas de la neuropatía diabética consisten principalmente en dolor, que puede ser de diversos tipos e hiperalgesia. Para la evaluación objetiva de las manifestaciones de la neuropatía diabética se han diseñado diferentes cuestionarios^{17,18}. Como observamos en nuestros resultados en los dos grupos de pacientes con neuropatía diabética tuvieron positivas todas las preguntas de la Escala LANSS. Los resultados mostraron una disminución significativa de la sintomatología en las preguntas 1, 2 y 5 y también en la alodinia.

La gabapentina ha mostrado alivio del dolor por neuropatía diabética, José Betancourt y cols.¹⁵ en otro estudio descriptivo y retrospectivo, con dosis diarias de 900 a 3,600 mg sólo reportaron una disminución del dolor, promedio de 3.6 según la Escala de EVA.

En el presente estudio, los pacientes con ND en ambos esquemas de tratamiento que iniciaron con niveles de dolor entre 8 y 10, al final permanecieron entre 0 y 5. Estos resultados nos muestran que con la combinación Gabapentina + Meloxicam a dosis bajas se logra una mayor disminución del dolor.

En cuanto a fibromialgia, el 95.8% correspondió al sexo femenino, la edad promedio fue de 43.0 ± 12.6 años, estadísticamente menor a los pacientes con neuropatía diabética. Dicho promedio de edad coincide con las estadísticas presentadas en los estudios de la relación fibromialgia, menopausia y climaterio, en este estudio no se tuvo como objetivo realizar cuantificación hormonal, por lo que tampoco descartamos esta probable etiología en la deficiencia estrogénica.^{19,20}

Se ha sugerido otra probable etiología de la fibromialgia, la cual sería una forma de expresión de una alteración en los mecanismos de modulación del dolor, que algunos autores han vinculado que su presentación sea el resultado de una combinación de factores que aparecen especialmente relacionados entre sí, los trastornos del sueño, los trastornos psicológicos (ansiedad y depresión), el aumento del estrés, la ineficacia de algunas estrategias de afrontamiento y la mala condición física.²¹

En FM resultó más eficaz para disminuir el dolor en pacientes con FM que en ND, ya que en la evaluación realizada al término del tratamiento prácticamente la totalidad de puntos de dolor se encontró en ceros y la totalidad de síntomas desapareció. Podemos decir también que, al final, ambos tratamientos fueron igualmente eficaces desde el punto de vista del cuestionario de Puntos de dolor.

En lo que respecta a eventos adversos en diferentes estudios, en un estudio controlado, multicéntrico con dosis de gabapentina de 900 mg a 1,200 mg, que incluyó 165 pacientes presentó significativamente mayor mareo en el 24%, además somnolencia 23% y confusión 8%. Otros estudios han mostrado resultados similares en dosis hasta de 3,600 mg/día.¹⁷

Las combinaciones gabapentina 300 mg/meloxicam 15 mg y 7.5 mg mostraron que la incidencia de efectos adversos fue muy baja, como se encuentra en el cuadro de resultados, comparando con el tratamiento de gabapentina en monoterapia. Así mismo es de importancia señalar que ninguno de estos pacientes abandonó el estudio.

Con respecto a la eficacia clínica de la combinación Gabapentina + Meloxicam, el 91.7% de pacientes con FM calificaron la eficacia con ausencia de sintomatología (curados) y el 8.3% como mejoría de los síntomas. De los pacientes con ND, el 91.7% calificó la eficacia como mejoría de los síntomas.

La combinación de Gabapentina + Meloxicam ha demostrado que a dosis bajas, resultó ser una terapia sinérgica eficaz y muy bien tolerada en el tratamiento de FM y ND.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russell J, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia; *J. Clin. Rheumatol.*; 2000; 6: 250-7.
2. Wolfe F, Anderson I, Harkness D, et al.; A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia; *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1560-70.
3. Carro A, Vila V, del Valle E.; Tratamiento con Gabapentina en pacientes con fibromialgia; *Rev. Esp. Reumatol.*; 2003; 30: 321.
4. Reig E, del Saz, de la Torre J. M.; Dolor neuropático; Barcelona: Editores Médicos, SA (EDIMSA), 2003.
5. Arias M.; ¿Es la fibromialgia una enfermedad neurológica?; *Neurología*; 2008; 23 (9):593-601.
6. Arnold LM, Goldenberg DL; Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial; *Arthritis Rheum.*; 2007 Apr; 56 (4):1336-44.
7. Ordoñez Gallego, A. De Castro, J. Analgésicos coadyuvantes. En: M. González Barón, A. Ordoñez Gallego. Dolor y Cáncer. Madrid: Editorial Panamericana; 2003; 12:260-280
8. Rosenberg JM, Harrel C, Ristic H, et al.; The effect of gabapentin on neuropathic pain; *Clin. J. Pain* 1997; 13: 251 - 5.
9. Manning D.; Resultados, eficacia y complicaciones del tratamiento del dolor neuropático. En: Tratamiento del Dolor. Tercera Edición. Harcourt: Mosby; 2002; 66: 969-985
10. Mohamed S., Mohamed K. and Borsook D.; Elección del abordaje farmacoterapéutico: analgésicos no opiáceos y adyuvantes. En: Massachusetts General Hospital. Tratamiento del Dolor. Editorial Marbán; 1999; 5:76-104
11. Del Tacca M, et al. Eficacia y tolerabilidad de meloxicam, un antiinflamatorio no esteroideo con actividad inhibitoria preferente de la COX-2; *Clin. Drug Invest.* 2002; 22 (12):799-818.
12. Quaratino D, et al.; Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal-antiinflammatory drugs; *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 Jun; 84 (6):613-7.
13. Mario I. Ortiz, Gilberto Castaneda-Hernandez; Pharmacological evidence for the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by meloxicam in the formalin test *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; 81 (2005) 725 - 731.
14. Juan V. Espulgues; NO as a signalling molecule in the nervous system; *Br. J. Pharmacol.*; 2002 March; 135(5).
15. Dr. José Alonso Betancourt-Sandoval, Dr. Uriah Guevara-López et al.; Respuesta al tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa; Vol. 29, No. 2 Abril-Junio 2006 pp. 74-79.
16. Granados-Soto V, Argüelles CF.; Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration; *Pharmacology*; 2005 Jul; 74(4): 200-8.
17. Backonja MN. Anticonvulsants (Antineuropathics) for Neuropathic Pain Syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16 (Supl.): S67-S72.
18. Ross EL. The evolving role of ant epileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2000; 55 (Supl. 1): S410-S446.
19. Carette S, Dessurcault M, Bélanger A. Fibromyalgia and sex hormones. *J Rheumatol* 1992; 19: 831.
20. Waxmann J, McSherry S. Fibromyalgia and menopause. *Post grad Med* 1986; 80: 165-171.
21. Arnold LM, Goldenberg DL Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial *Arthritis Rheum.* 2007 Apr; 56(4):1336-44.

PARTE 1:
EFICACIA ANTINOCICEPTIVA (ANTIHIPERALGESIA Y ANTIALODINIA) EN DOLOR NEUROPÁTICO DE MELOXICAM Y GABAPENTINA INDIVIDUALES.

El dolor neuropático se presenta debido a un daño o lesión en el sistema nervioso central o periférico, como un dolor espontáneo, manifestando una hipersensibilidad al dolor, con signos y síntomas que pueden o no, guardar relación con el sitio lesionado, lo cual hace difícil su diagnóstico y tratamiento. Se calcula que afecta a millones de personas en todo el mundo, aunque no existen registros precisos, en parte, debido a la diversidad de condiciones asociadas, es decir, que su etiología es muy variada (Hall et al., 2006; Gilron et al., 2006). Clínicamente, es caracterizado dependiendo de su origen, por dolor continuo o paroxístico, punzante, lancinante o quemante, independiente de un estímulo, con sensaciones anormales de percepción del dolor referida como alodinia (respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo) e hiperalgesia (respuesta dolorosa exagerada ante a un estímulo ligeramente nocivo) (Bridges et al., 2001; Jensen y Baron, 2003). Puede ocurrir en diversas enfermedades traumáticas, como daño en la médula espinal, compresión de nervios y dolor del miembro fantasma (Jensen et al., 2001), en enfermedades como diabetes, cáncer (Junga, 2003), infección por herpes zoster (Besson et al., 2005) e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) (McArthur et al., 2005), entre otras causas (Hasson et al., 2001). En el inicio, desarrollo y permanencia de este tipo de dolor, participan mecanismos periféricos y centrales (Ueda, 2006; Campbell y Meyer, 2006).

Debido a su etiología tan diversa y al mecanismo fisiopatológico que lo subyace, la gran mayoría de analgésicos comunes no generan una respuesta eficaz ante este tipo de dolor. Por lo cual, el tratamiento del dolor neuropático aún constituye un reto para los clínicos (Wolf, 2004a; Guevara-López et al., 2006a,b; Gilron et al., 2006). Estudios clínicos controlados y aleatorizados han proporcionado propuestas basadas en evidencias y recomendaciones específicas para el tratamiento del dolor neuropático que incluyen lidocaína tópica, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, mezclas de inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina, opioides y tramadol, de los cuales, los anticonvulsivantes, los antidepresivos y los opioides se han propuesto como fármacos de primera elección en el tratamiento del dolor neuropático (Finnerup et al., 2005; Gilron et al., 2006). Sin embargo, a veces la utilidad de estos fármacos puede ser limitada por una eficacia incompleta y los efectos adversos que producen. Por lo cual, aún hay una necesidad considerable por explorar modalidades de tratamiento para el dolor, que planteen el uso de fármacos analgésicos eficaces y seguros (con mínimos efectos adversos). En este sentido, para el tratamiento del dolor se han propuesto asociaciones que contienen dos diferentes analgésicos o un analgésico con otras clases de fármacos adyuvantes en un intento por producir el máximo efecto analgésico y disminuir los efectos indeseados (López-Muñoz, 1994; Gilron y Max, 2005). Actualmente se emplea gabapentina (GAB) en el abordaje clínico del dolor neuropático; sin embargo, cuando el alivio del dolor es incompleto con GAB, expertos han recomendado adicionar un segundo agente analgésico, el cual

puede ser un opioide (Raja y Haythornthwaite, 2005) o un analgésico anti-inflamatorio no esteroideo (AINE's).

Estudios preclínicos han demostrado la eficacia antinociceptiva de morfina y GAB, administrados en forma individual en el tratamiento del dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en rata (CCI) (De Vry et al., 2004; Hama y Borsook, 2005), y ya se ha determinado el efecto de la combinación de estos fármacos en dolor neuropático por CCI. También ya han sido reportados resultados preclínicos que establecen que gabapentina en administración simultánea con un analgésico AINE's (naproxen) pueden interactuar en forma aditiva o sinérgica en caso de hiperalgesia térmica (Hurley y col., 2002).

Por lo cual, en el presente trabajo se llevó a cabo la evaluación del efecto antinociceptivo de la administración individual y combinada, aguda y crónica, de meloxicam y GAB, para determinar el tipo de interacción sinérgica que presentan estos fármacos en un modelo de dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en ratas, mediante pruebas de alodinia (fría) e hiperalgesia, así como, determinar posibles efectos adversos que pudiera presentar dicha interacción, tales como, constipación y efecto sobre la coordinación motora en este modelo de dolor neuropático en rata.

Aunque cada agente analgésico tiene sus ventajas y desventajas al compararlo con otros, no existe un analgésico perfecto y ningún analgésico por si solo, puede tratar todos los tipos de dolor. Por lo tanto, la terapia del dolor se podría mejorar bajo ciertas condiciones con el uso de una combinación de analgésicos, más que usando un solo agente (Raffa, 2001). Una combinación es más efectiva cuando los agentes individuales actúan a través de diferentes mecanismos farmacológicos, así como en diversos sitios de acción, y actuando sinérgicamente (Gilron y Max, 2005). Debido a la activación de múltiples vías inhibitorias del dolor, la combinación de analgésicos podría proveer mayor eficacia analgésica para un amplio espectro de dolor y también podría reducir los efectos adversos. En términos de seguridad, usando dosis mínimas de cada analgésico en una combinación, se puede obtener una menor incidencia de eventos adversos individuales. En este sentido, en la clínica se han recomendado las combinaciones de analgésicos para pacientes ancianos y pacientes con tratamientos crónicos, respectivamente. Dados los múltiples mecanismos involucrados en la percepción del dolor, la terapia combinada con analgésicos ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ha sido bien aceptada por médicos expertos en el manejo del dolor. (Schug et al., 1990; Raffa, 2001).

Los beneficios potenciales de la combinación de analgésicos, o analgésicos con adyuvantes, ha sido bien sustentada en el tratamiento de diferentes tipos de dolor (López-Muñoz et al., 1993b; López-Muñoz, 1994; Raffa, 2001; Hurley y col., 2002; Raja y Haythornthwaite, 2005). Como se ha descrito anteriormente, la terapia combinada puede incrementar la eficacia analgésica, ampliar el espectro analgésico, disminuir la dosis del analgésico y disminuir efectos secundarios (Gilron y Max, 2005); sin embargo, también es importante aclarar, que algunas combinaciones de analgésicos no pueden ser de utilidad en la

terapia del dolor, debido a que el efecto analgésico de dicha interacción puede ser menor al efecto de los fármacos individuales y en tales casos, el resultado puede ser una interacción de antagonismo.

Meloxicam es un derivado del oxicam, una clase de ácidos enólicos con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Por lo que es un antiinflamatorio no esteroideo con intensa acción antiinflamatoria, que puede ser mejor tolerado que el ácido acetilsalicílico o la indometacina. Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas con un efecto mayor en el sitio de la inflamación y no sobre la mucosa gástrica o en los riñones. Esto se debe a su mecanismo de acción específico consistente en la inhibición selectiva de la COX-2 en relación con la COX-1 cuyos productos expresados en forma constitutiva son citoprotectores para el riñón y en particular para la mucosa gástrica. El meloxicam está indicado en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, periartritis de hombro y cadera, espondilitis anquilosante, esguinces, distensiones musculares y ataques agudos de gota, y es útil en la analgesia y tratamiento de la inflamación secundaria a traumatismos. Por otra parte, GAB es un fármaco anticonvulsivante de segunda generación, aprobado en 1993 por la FDA para el tratamiento de la epilepsia y en la actualidad, es ampliamente utilizado en el tratamiento del dolor neuropático. Existe una notable similitud entre la fisiopatología y los mecanismos bioquímicos observados en la epilepsia y en el dolor neuropático, lo cual hace que los fármacos anticonvulsivantes puedan aliviar y modificar la percepción del dolor neuropático. Es por esto que los anticonvulsivantes como la GAB, se han utilizado en distintos síndromes de dolor neuropático.

En cuanto al modelo experimental, el modelo de Bennett y Xie, es uno de los modelos más ampliamente usados para el estudio del dolor neuropático y su tratamiento, porque muestra muchas de las propiedades fisiopatológicas del dolor neuropático en humanos. Está basado en la ligadura unilateral del nervio ciático, la cual produce una lesión por constricción crónica, (CCI por sus siglas en inglés "*chronic constriction injury*") (Bennett y Xie, 1988). Este modelo, ha demostrado ser sensible a un número de fármacos que son usados clínicamente para el tratamiento sintomático del dolor neuropático (De Vry et al., 2004). También ha demostrado un alto grado de similitud con otros modelos de dolor neuropático en términos del grado de alodinia e hiperalgesia frente a estímulos mecánicos o térmicos en cursos temporales (Bridges et al., 2001; Hoffmann et al., 2003; Dowdall et al., 2005; Hama y Borsook, 2005), parámetros que son ampliamente utilizados en la farmacología y evaluación del dolor neuropático (Le Bars et al., 2001; Zimmermann, 2001; Wang y Wang, 2003).

Una vez que se ha establecido el modelo de dolor neuropático (8 días después de la cirugía), se evalúa la conducta de los animales para asegurar el grado de nocicepción producido. Las siguientes conductas observadas son indicativas de dolor neuropático: (1) autotomía, el animal se provoca heridas en la extremidad denervada, (2) alodinia, retiro de la extremidad ante un estímulo no nocivo que puede ser mecánico o frío (acetona), (3) hiperalgesia, retiro violento de la extremidad ante un estímulo térmico o mecánico moderado (filamentos de Von Frey 15g). Estos parámetros han sido ampliamente utilizados en la

farmacología y modulación del dolor neuropático (Zimmermann, 2001; Wang y Wang, 2003). Las pruebas para determinar alodinia e hiperalgesia que más se emplean son: hiperalgesia mecánica con los filamentos de Von Frey, la alodinia fría con acetona, hiperalgesia térmica con la prueba de plantar test e hiperalgesia mecánica con la prueba de pinprick (Dowdall et al., 2005).

Para realizar el estudio de interés en este trabajo, se utilizaron ratas macho Wistar [CrI:(WI)FBR], con un peso corporal de 120-140 g al inicio de la fase experimental, mismos que pesaron de 160-180 g al administrar los fármacos. Los animales permanecieron en cajas de policarbonato bajo condiciones de temperatura y luz controladas, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas e ingesta de agua y alimento *ad libitum*. Todos los experimentos fueron realizados durante la fase de luz. El empleo y manejo de animales se llevó acabo siguiendo los lineamientos establecidos en las Guías Éticas para la Investigación del Dolor Experimental de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Zimmermann, 1983), y siguiendo un protocolo aprobado por el Comité Local de Ética para Manejo de Animales de Laboratorio del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav-Sede Sur. El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo ($n= 6$ a 8), y al final de las determinaciones experimentales los animales fueron sacrificados usando dióxido de carbono.

Primero fue estandarizado el modelo de dolor neuropático de CCI descrito por Bennett y Xie en 1988. Las ratas fueron anestesiadas e inmediatamente se realizó la disección del nervio ciático de la extremidad posterior derecha, mediante una incisión, disecando el músculo bíceps femoral para localizar la parte más proximal a la trifurcación del nervio ciático y aplicar cuatro ligaduras flojas con hilo de seda. Al terminar la cirugía, se suturó el músculo con hilo absorbible y la piel con hilo de seda. La cirugía de las ratas falsamente operadas (Sham) se realizó de igual manera pero sin ligar el nervio ciático. Todo este procedimiento se realizó bajo condiciones asépticas (Bennett y Xie, 1988).

Se determinó el grado de hiperalgesia y de alodinia en las ratas sometidas a la cirugía del nervio ciático mediante la prueba de von Frey y la prueba de acetona. Estas determinaciones se realizaron un día antes de la cirugía y 7 días después de la cirugía se realizó un curso temporal de 180 minutos tanto para el control (salina), como para los compuestos administrados por vía oral, en el estudio, tanto solos como combinados, para evidenciar la hiperalgesia y alodinia que se encontraban presentes. Posteriormente se hizo un curso temporal de la hiperalgesia y alodinia, pero ahora en ratas con tratamiento crónico (1 administración/12 horas) realizando las determinaciones tanto de hiperalgesia como de alodinia 30 minutos después de la administración de los tratamientos en estudio efectuado en la mañana y en el siguiente periodo: 0, 1, 3, 5 y 7 días (en total 14 administraciones).

Prueba de von Frey (hiperalgesia mecánica).

Las ratas fueron colocadas sobre una malla metálica en una caja de acrílico transparente donde permanecieron al menos 10 minutos antes de la prueba para su adaptación. Se determinó la respuesta ante un estímulo táctil aplicado

en la superficie plantar de la extremidad posterior derecha con el filamento de von Frey de 15 g. El estímulo fue aplicado 10 veces a intervalos de 3 segundos aproximadamente y se obtuvo el porcentaje de respuesta (% respuesta = número de respuestas/10 X 100) (Tal y Bennett, 1994; Hama y Borsook, 2005). Con el filamento de von Frey de 15 gramos, los controles (sham y sin cirugía) presentaron cierta respuesta nociceptiva, por lo tanto, en este caso se considera que la respuesta es de hiperalgesia.

Prueba de Acetona (alodinia fría)

Al terminar la prueba de von Frey, se dejaron las ratas en reposo sobre la malla metálica y después de un periodo de 5-10 min, se aplicó 0.1 mL aproximadamente de acetona sobre la superficie plantar de las extremidades posteriores con una jeringa con punta de plástico flexible, por debajo de la rejilla metálica. Se registró con un cronómetro el tiempo (segundos) que el animal permaneció con la extremidad retirada de la superficie durante 60 s después de la exposición a la acetona. Se midió el tiempo de respuesta de la extremidad posterior derecha, se realizaron tres repeticiones con un intervalo de al menos 2 minutos cada uno (Choi et al., 1994; De la Calle et al., 2002; Dowdall et al., 2005).

Ya estandarizadas las metodologías experimentales que serían empleadas, se hizo el diseño experimental de los grupos y experimentos que serían realizados.

- Fueron establecidos diversos grupos de animales con dolor neuropático (ligadura del nervio ciático), cada grupo formado por 6 animales. En estos animales fueron evaluados los efectos de hiperalgesia mecánica (filamentos de von Frey de 15 g) y alodinia fría (prueba de acetona), ambos como reflejo del grado de dolor neuropático que esta afectando a los animales, antes y después de los tratamientos agudos y crónicos.
- Fue establecido un grupo control de animales CCI y seguido por 31 días con la finalidad de observar el curso temporal del desarrollo de hiperalgesia y alodinia, y determinar la permanencia en el tiempo de la hiperalgesia y alodinia.
- Fue establecido un grupo control llamado SHAM que solo tiene la disección sin llegar a realizar la cirugía o ligadura del nervio ciático. Para demostrar que el dolor neuropático solo está presente si se hace la ligadura adecuada en el nervio ciático.
- Fue establecido un grupo control llamado CCI-VEH, que sí tiene la cirugía o ligadura del nervio ciático, pero no tratamiento farmacológico.

Así se pasó a la siguiente fase. Para el presente estudio fue solicitado el análisis de efectos antinociceptivos (hiperalgesia y alodinia) de la combinación meloxicam + gabapentina en animales con dolor neuropático. Inicialmente determinamos los rangos de dosis útiles en los animales de laboratorio, para analizar y determinar las dosis útiles preclínicas. Esto debido a que como se sabe, en farmacología, es necesario determinar y conocer el rango de dosis efectiva o que forme la curva dosis-respuesta de efectos deseados y de efectos tóxicos, para posteriormente diseñar las combinaciones que serán analizadas.

Para determinar la curva dosis-respuesta (CDR) de los fármacos individuales (meloxicam y gabapentina), fueron administradas dosis individuales de gabapentina (Gab ó GBP) de 3.2, 10, 31.6, 100 y 177.8 mg/kg vía oral, y de meloxicam 0.1, 0.3, 1.0, 3.2, 10 y 31.6 mg/kg, vía oral, posteriormente se evaluó el efecto antinociceptivo con las pruebas de hiperalgesia y alodinia de von Frey y acetona respectivamente, a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos post-administración para obtener el curso temporal (CT) de la administración aguda de esos fármacos. Los resultados encontrados son presentados a continuación. La Fig. 1, muestra los efectos determinados en grupos control, en donde se hace evidente la respuesta de hiperalgesia (respuesta cercana a 100% en las ratas que tienen la cirugía (CCI-VEH "●"), y se evidencia el no efecto antihiperalgésico del vehículo. Mientras que las ratas que no fueron ligadas (SHAM "●") muestran una pequeña respuesta nociceptiva al ser estimuladas con el filamento de 15 g, la respuesta es muy cercana a cero, pero sí muestran cierto grado de respuesta, lo que evidencia que con el filamento de von Frey de 15 gramos hay ya dolor ó nocicepción, y que después de la cirugía CCI las ratas presentan hiperalgesia. Está graficado la media $\pm$ error estándar.

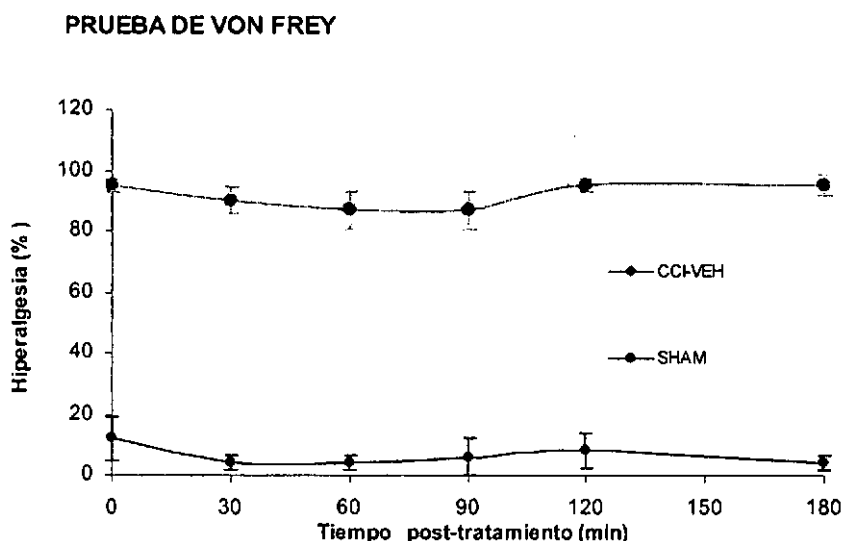


Figura 1. Cursos temporales de los controles en la prueba de von Frey. Respuesta nociceptiva en porcentaje (%) generados en ratas con constricción crónica del nervio ciático "CCI" (●) y administradas con vehículo (carboximetilcelulosa "CMC" en solución salina) al estimular con el filamento de 15 g, por un periodo de 180 minutos. También se muestra el CT del grupo de ratas control Sham (○) que recibieron la cirugía, pero no la constricción crónica del nervio ciático. En este grupo se observa que aún dando la estimulación con el filamento de 15 g no se evidencia una respuesta de hiperalgesia. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 2, muestra los CT de los efectos antihiperalgésicos que genera cada una de las dosis de Gab o Gbp evaluadas en ratas con dolor neuropático. Es evaluado el porcentaje de respuesta generado por las diferentes dosis. El eje X muestra el tiempo en minutos con determinaciones a tiempo 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos posteriores a la administración oral de cada dosis. El eje Y muestra que los animales tenían al inicio 100% de respuesta de hiperalgesia, pero después de las administraciones de cada dosis, fue disminuyendo la hiperalgesia de manera dependiente de la dosis. Se encuentra graficado la media y el error estándar de 6 animales en cada punto. Es evidente un efecto antihiperalgésico generado por Gbp a medida que aumenta la dosis. También

se observa que mientras las dosis de Gbp 3.2 mg/kg (♦) prácticamente no genera efectos antihiperalgésico, las dosis de 100 mg/kg (●) produce el máximo efecto antihiperalgésico. La dosis de 177.8 mg/kg (x) ya no genera mayores efectos a los mostrados por la dosis inmediata anterior.

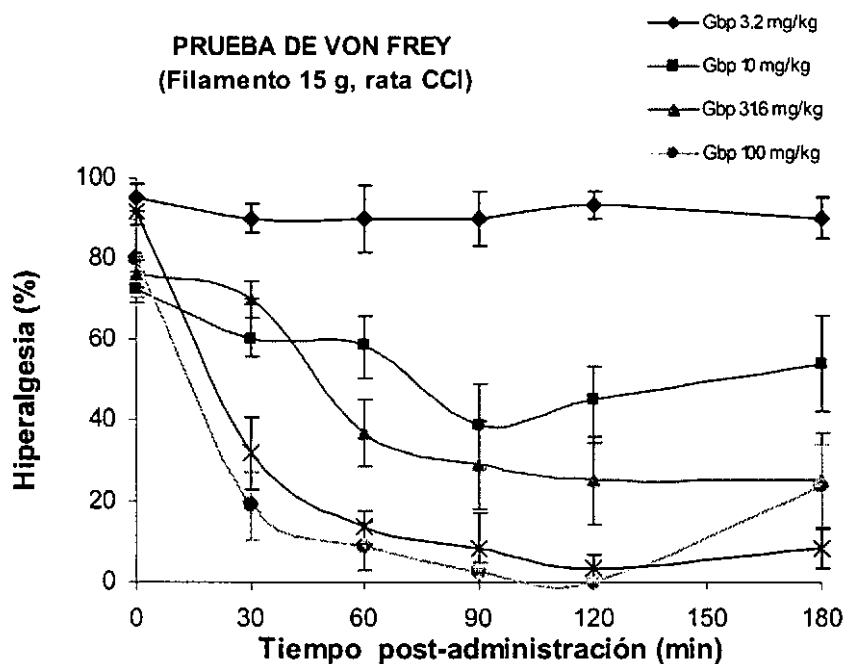


Figura 2. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de gabapentina (Gbp) con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Administración oral en dosis crecientes logarítmicamente (0.5 unidades de logaritmo) desde 3.2 a 177.8 mg/kg. Para evidenciar hiperalgesia fue empleado el filamento de 15 g de von Frey. Los datos representan la media $\pm$ E.E., $n=6$.

La figura 3, presenta los efectos globales antihiperalgésicos, a través de los 180 minutos en forma de barras correspondientes al área bajo la curva (ABC) de los efectos antihiperalgésicos mostrados en los CT anteriores.

PRUEBA DE VON FREY
(Efecto anti-hiperalgésico en ratas CCI)

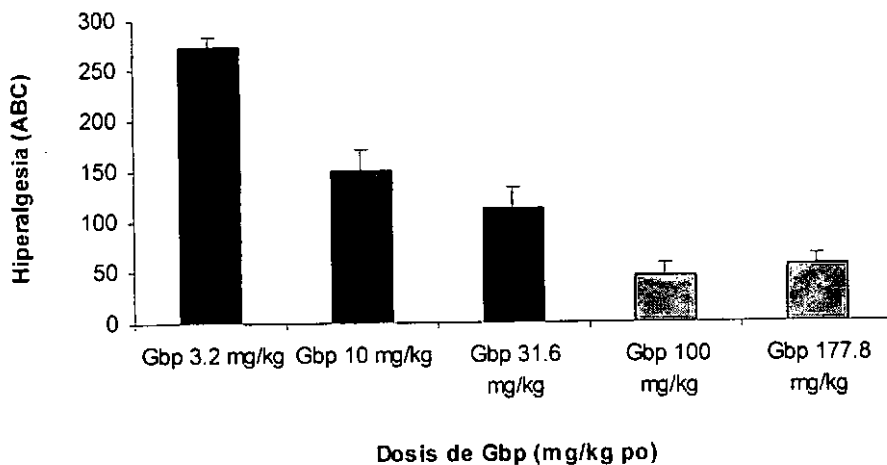


Figura 3. Barras del efecto anti-hiperalgésico global (ABC) de gabapentina (Gbp) en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de von Frey. Cada barra representa el área bajo la curva del efecto anti-hiperalgésico de gabapentina en dosis de 3.2 a 177.8 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La Figura 4 muestra la CDR de los efectos antihiperalgésicos que desarrolló gabapentina oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la prueba de von Frey (filamento de 15 g). Al ser el curso temporal de 3 h, se estableció como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 300 unidades de área (ua). Con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antihiperalgésicos.

CDR DE GABAPENTINA (Ratas con dolor neuropático)

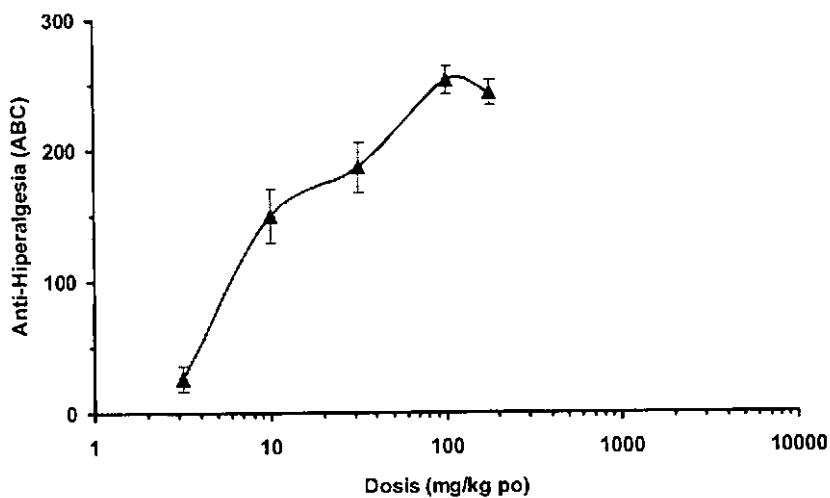


Figura 4. Curva dosis-respuesta del efecto anti-hiperalgésico de gabapentina en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de von Frey. CDR del efecto anti-hiperalgésico de gabapentina en dosis de 3.2 a 177.8 mg/kg por vía oral. Las líneas de dispersión representan la media $\pm$ E.E., n=6.

30

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Gabapentina 100 mg/kg produciendo 253.13 ± 10.63 unidades de área (ua). Las dosis efectivas son reportadas en la Tabla 1:

TABLA 1:

DOSIS EFECTIVA ANTI-HIPERALGÉSICA (GABAPENTINA)	MEDIA $\pm$ ERROR ESTÁNDAR (mg/kg)
DE ₅₀	9.2 $\pm$ 2.8
DE ₉₀	50.5

En relación a la prueba de alodinia fría con acetona, la Fig. 5, muestra los efectos determinados en grupos control, en donde se hace evidente la respuesta alodínica (respuesta cercana a 25 segundos) en ratas que tienen la cirugía (CCI-VEH "♦"), y se evidencia el no efecto anti-alodínico del vehículo. Mientras que las ratas que no fueron ligadas (SHAM) no mostraron respuesta nociceptiva (retiro de la extremidad en segundos) al ser estimuladas con la acetona (datos no mostrados). Esta graficado la media $\pm$ error estándar.

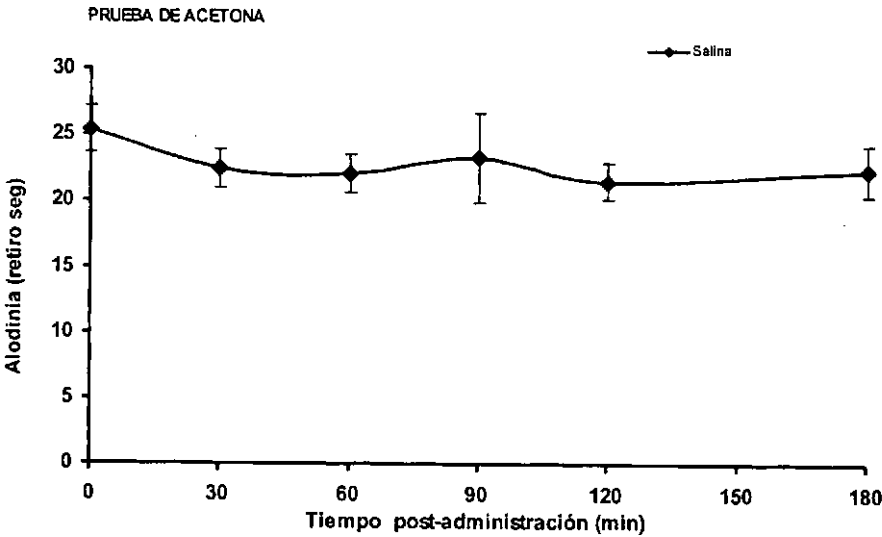


Figura 5. Curso temporal del grupo de animales control en la prueba de alodinia empleando acetona. Respuesta nociceptiva en segundos acumulados de retiro de la extremidad en ratas con CCI (♦), después de la administración de acetona, y administradas con vehículo (CMC en solución salina) en un periodo de 180 minutos. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 6 muestra los CT encontrados con cada dosis individual de Gbp. El eje "X" muestra los tiempos en los que fue evaluado el efecto anti-alodínico generado por Gbp en cada dosis, mientras que el eje "Y" muestra la alodinia desarrollada en los animales, expresada en segundos acumulados de retiro de la extremidad. Se grafica la media $\pm$ error estándar. Se observa como dosis más eficaz la de 100 mg/kg.

PRUEBA DE ACETONA

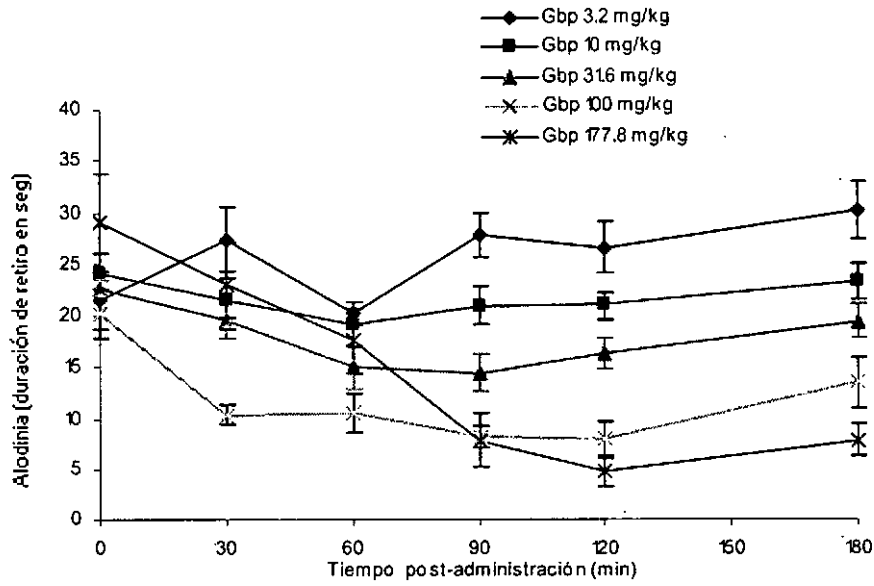


Figura 6. Cursos temporales del efecto antialodínico de gabapentina (Gbp) en la prueba de acetona (alodinia fría). Administración oral de gabapentina en dosis con incrementos logarítmicos (0.5 unidades de logaritmo) de 3.2 a 177.8 mg/kg por vía oral en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La Figura 7 presenta más claramente la relación dosis-dependiente del efecto antialodínico de gabapentina al calcular el ABC de los CT mostrados en la figura 6.

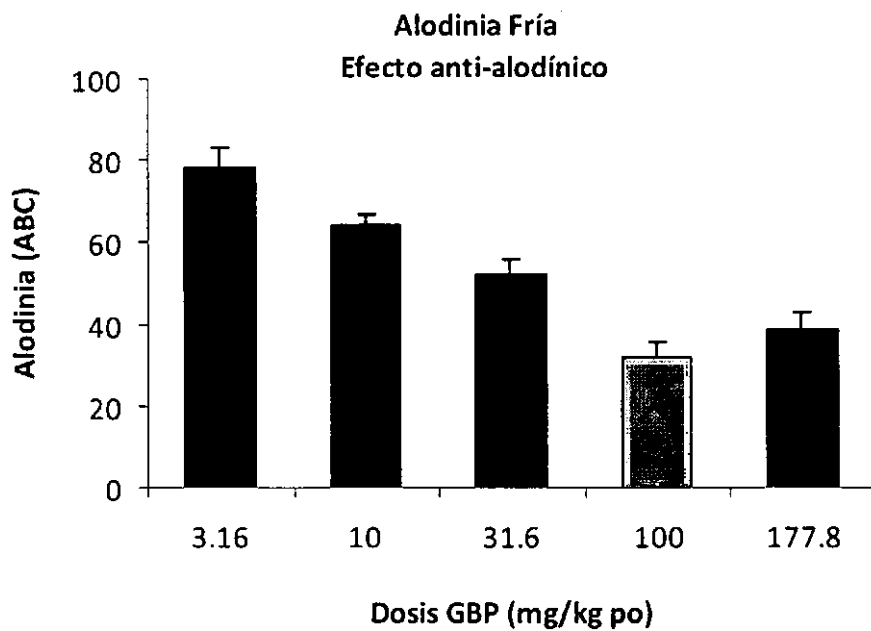


Figura 7. Gráfica de barras del efecto antialodínico global por 180 min de gabapentina en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de acetona (alodinia fría). Se calculó el área bajo la curva del efecto antialodínico global mostrado en los cursos temporales de gabapentina en dosis de 3.2 a 177.8 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La Figura 8 muestra la CDR de los efectos anti-alodínicos que desarrolló gabapentina oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la prueba de acetona para producir alodinia fría. Al ser el curso temporal de 3 h, se estableció como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 90 ua. Con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antihiperalgésicos.

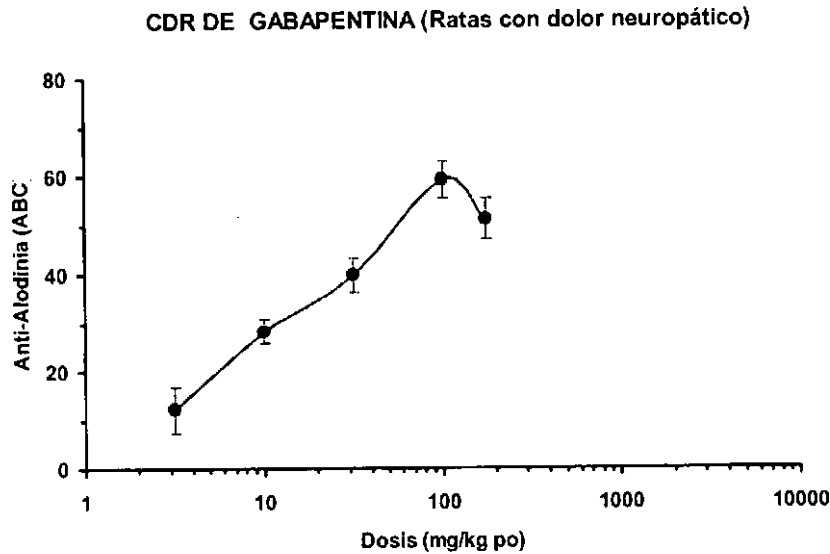


Figura 8. Curva dosis-respuesta del efecto antialodínico de gabapentina en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de acetona (alodinia fría). CDR en área bajo la curva del efecto antialodínico de gabapentina en dosis de 3.2 a 177.8 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media + E.E., n=6.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Gabapentina 100 mg/kg produciendo 59.09 ± 3.74 unidades de área (ua). Las dosis efectivas son reportadas en la Tabla 2:

TABLA 2:

DOSIS EFECTIVA ANTI-ALODÍNICA (GABAPENTINA)	MEDIA ± ERROR ESTÁNDAR (mg/kg)
DE ₅₀	11.8 ± 6.3
DE ₉₀	109.15

La figura 9, muestra los CT de los efectos antihiperalgésicos que genera meloxicam (Mel) evaluado en ratas con dolor neuropático. El eje "X" muestra el tiempo en minutos con determinaciones a tiempo 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos posteriores a la administración oral de cada dosis. El eje "Y" muestra que los animales después de la estimulación con los filamentos de von Frey tenían hiperalgesia, pero después de la administración de meloxicam fue disminuyendo la hiperalgesia. Se encuentra graficado la media y el error estándar de al menos 6 animales en cada punto. Es evidente un efecto anhiperalgésico generado por meloxicam a medida que aumenta la dosis, y también se observa que mientras las dosis de Melox 0.1, 0.3, 1.0 (♦) y 3.2 (■)

mg/kg prácticamente no generan efectos anti-hiperalgésico, la dosis de 31.6 mg/kg produce el máximo efecto anti-hiperalgésico.

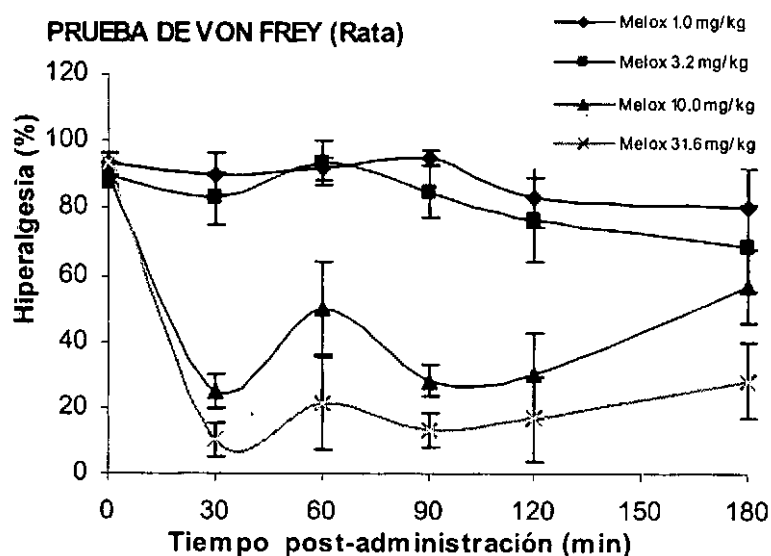


Figura 9. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésico de meloxicam (Melox) con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Administración oral en dosis crecientes logarítmicamente (0.5 unidades de logaritmo) desde 1.0 a 31.6 mg/kg (dado que las dosis de meloxicam de 0.1 y 0.3 mg/kg no evidenciaron efectos no son presentadas, para evitar saturación de la gráfica). Para evidenciar hiperalgnesia fue empleado el filamento de 15 g de von Frey. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 10, presenta los efectos globales antihiperalgésicos, a través de los 180 minutos en forma de barras correspondientes al área bajo la curva (ABC) de los efectos antihiperalgésicos mostrados en los CT anteriores.

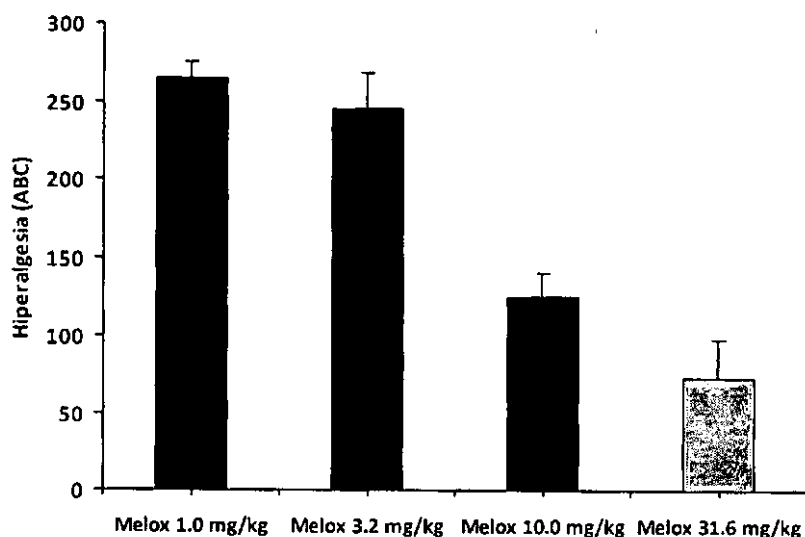


Figura 10. Gráfica de barras del efecto anti-hiperalgésico global de meloxicam (Melox) en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de von Frey. Las barras representan el área bajo la curva del efecto anti-hiperalgésico de meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La Figura 11 muestra la CDR de los efectos anti-hiperalgésicos que desarrolló meloxicam oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la prueba de von Frey (filamento de 15 g). Al ser el curso temporal de 3 h, se determinó como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 300 unidades de área (ua). Con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antihiperálgésicos.

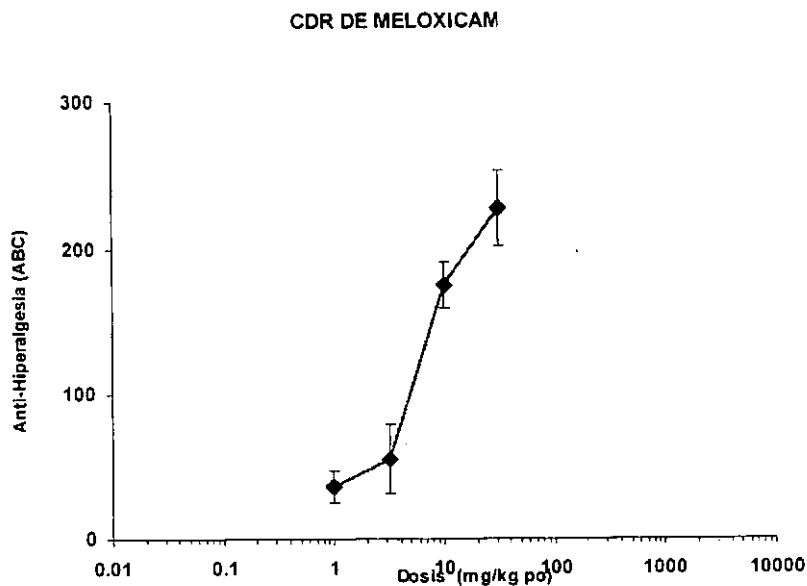


Figura 11. Curva dosis-respuesta del efecto anti-hiperalgésico de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de von Frey. CDR en área bajo la curva del efecto anti-hiperalgésico de meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de meloxicam de 31.6 mg/kg produciendo un efecto de 227.5 ± 25.67 unidades de área (ua).

En cuanto a la prueba de alodinia fría con acetona, la figura 12 muestra los CT encontrados con cada dosis individual de meloxicam. El eje "X" muestra los tiempos en los que fue evaluado el efecto anti-alodínico generado por Melox en cada dosis, mientras que el "Y" muestra la alodinia desarrollada en los animales, expresada en segundos acumulados de retiro de la extremidad. Se grafica la media $\pm$ error estándar. Se observa como dosis más eficaz la de 31.6 mg/kg.

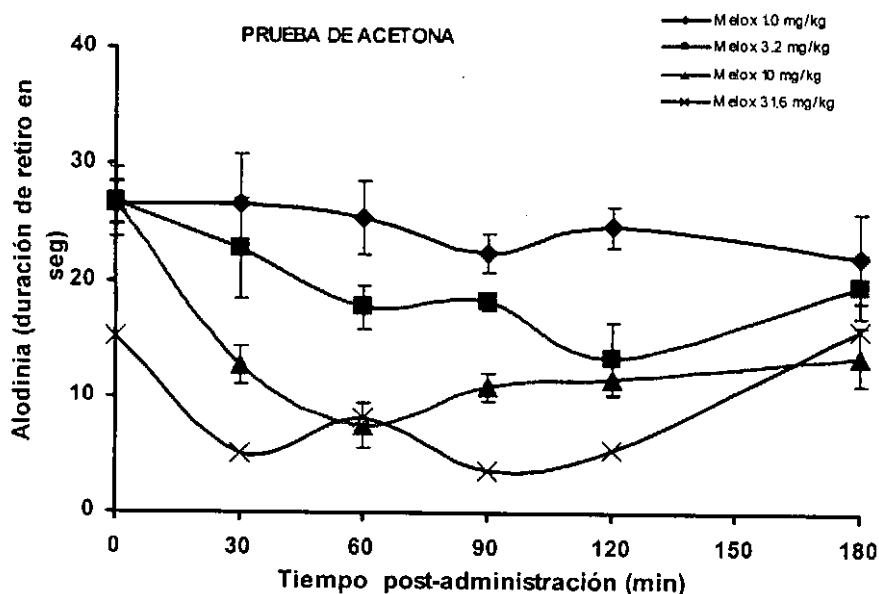


Figura 12. Cursos temporales del efecto antialodínico de meloxicam (Melox) en la prueba de acetona (alodinia fría). Administración oral de meloxicam en dosis con incrementos logarítmicos (0.5 unidades de logaritmo) de 1.0 a 31.6 mg/kg en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

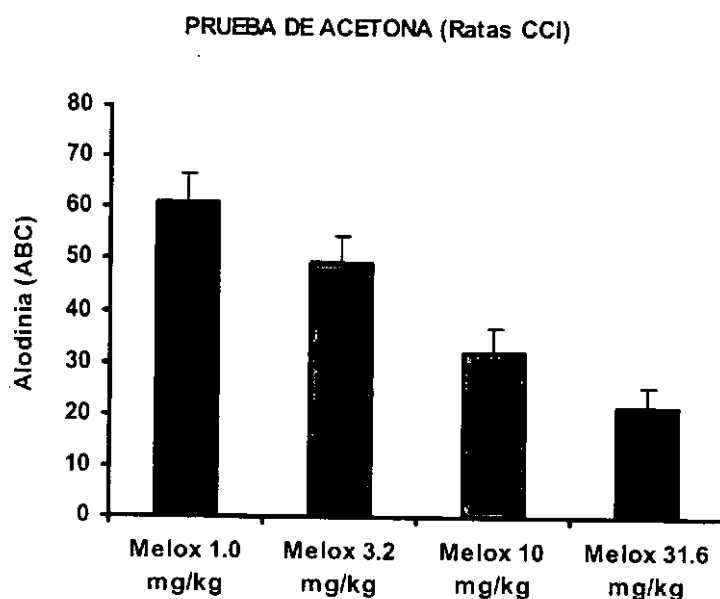


Figura 13. Barras del efecto antialodínico de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de acetona (alodinia fría). Barras obtenidas del área bajo la curva del efecto antialodínico de meloxicam en dosis de 1.0 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La Figura 14 muestra la CDR de los efectos anti-alodínicos que desarrolló Melox oral en ratas con dolor neuropático causado con lesión por constricción crónica empleando la prueba de acetona para producir alodinia fría. Al ser el curso temporal de 3 h, se determinó como máxima área bajo la curva (ABC) control posible, un valor de 90 ua, y con este valor fueron calculados los valores correspondientes de efectos antihiperálgicos.

CDR DE MELOXICAM

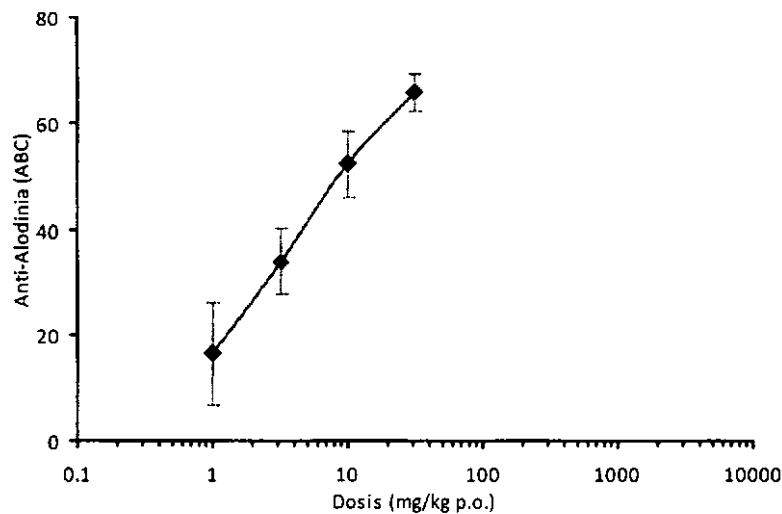


Figura 14. Curva dosis-respuesta del efecto antialodínico de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de acetona (alodinia fría). CDR en área bajo la curva del efecto antialodínico de meloxicam en dosis de 3.2 a 31.6 mg/kg por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

El efecto máximo se alcanzó con la dosis de Mel 31.6 mg/kg produciendo 65.70 $\pm$ 3.56 unidades de área (ua).

Con los datos obtenidos tanto de gabapentina como con meloxicam, se hizo un análisis puntual de la eficacia antinociceptiva de estos 2 fármacos en dolor neuropático, y este análisis mostró solo una tendencia de mayor eficacia de gabapentina (no diferencia estadística) en cuanto a efectos anti-hiperalgésicos que meloxicam; pero también una tendencia de meloxicam con mayor eficacia anti-alodínica en relación a gabapentina. Esto se ve reflejado en la tabla 3:

TABLA 3:

TRATAMIENTO	DOSIS MÁS EFICAZ (po)	EFFECTO ANTI-HIPERALGÉSICO	EFICACIA RELATIVA
Gabapentina	100 mg/kg	253.13 $\pm$ 10.63	100 %
Meloxicam	31.62 mg/kg	227.50 $\pm$ 25.67	89.8 %
EFFECTO ANTI-ALODÍNICO			
Gabapentina	100 mg/kg	59.09 $\pm$ 3.74	89.9 %
Meloxicam	17.8 mg/kg	65.70 $\pm$ 3.56	100 %

Por lo que se puede establecer que en las condiciones experimentales establecidas en ratas con dolor neuropático, a) en cuanto a efectos anti-hiperalgésicos, meloxicam y gabapentina mostraron similar eficacia. b) en cuanto a efectos anti-alodínicos, también meloxicam y gabapentina mostraron similar eficacia. Esto puede ser visto gráficamente en las figuras 15 y 16.

CDR DE GABAPENTINA Y MELOXICAM (rata)

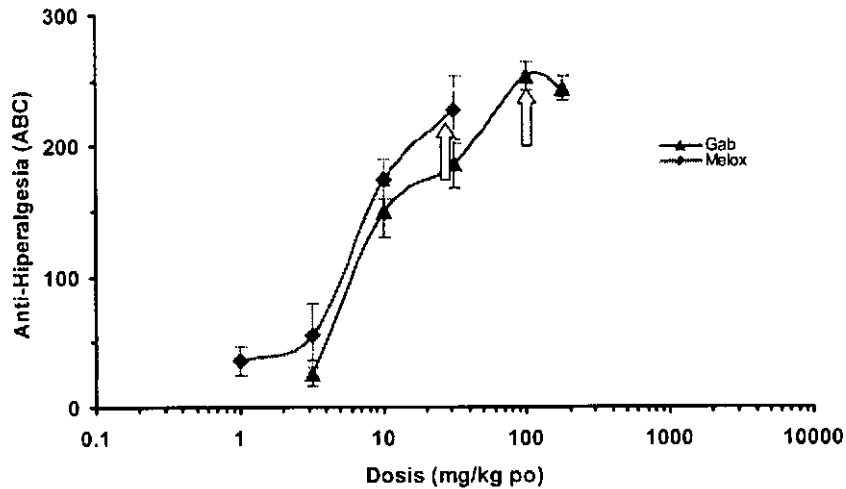


Figura 15. Curva dosis-respuesta del efecto anti-hiperalgésico de gabapentina y de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de von Frey (filamento de 15 g) por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

CDR DE GABAPENTINA Y MELOXICAM (rata)

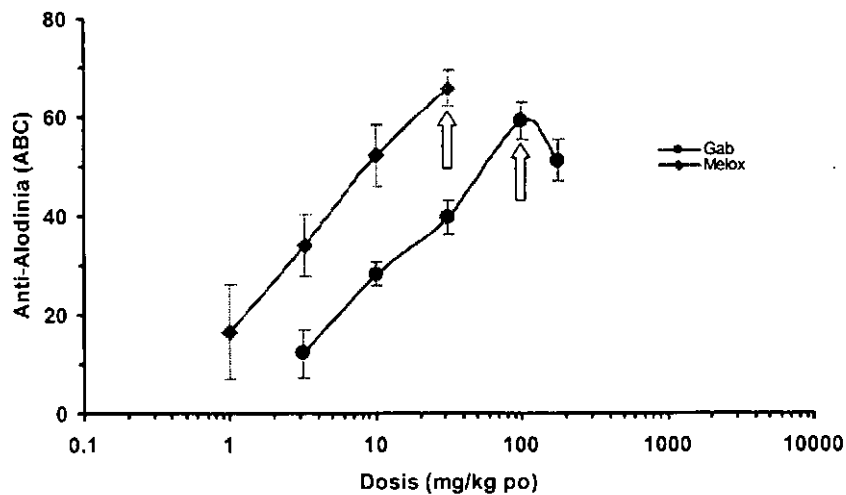


Figura 16. Curva dosis-respuesta del efecto anti-alodínico de gabapentina y de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de acetona (alodinia fría) por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

En cuanto a potencia farmacológica, en términos generales, al encontrarse la CDR de meloxicam más a la izquierda en el eje "X", resultó ser más potente el meloxicam que gabapentina, tanto para efectos anti-hiperalgésicos, como para efectos anti-alodínicos.

PARTE 2:

EFICACIA ANTINOCICEPTIVA (ANTIHIPERALGESIA Y ANTIALODINIA) EN DOLOR NEUROPÁTICO DE MELOXICAM Y GABAPENTINA EN COMBINACIÓN.

CDR DE GABAPENTINA Y MELOXICAM (rata)

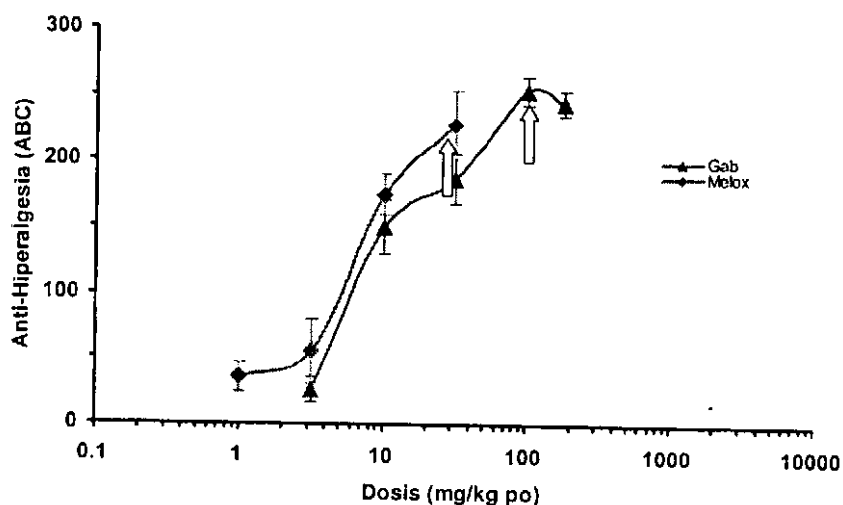


Figura 15. Curva dosis-respuesta del efecto anti-hiperalgésico de gabapentina y de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de von Frey (filamento de 15 g) por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

CDR DE GABAPENTINA Y MELOXICAM (rata)

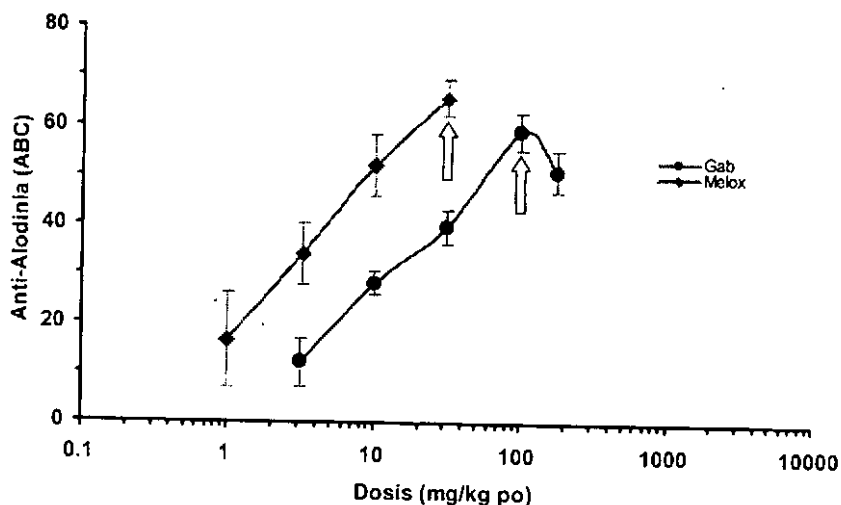


Figura 16. Curva dosis-respuesta del efecto anti-alodínico de gabapentina y de meloxicam en ratas con lesión por constricción crónica (CCI) en la prueba de acetona (alodinia fría) por vía oral. Las barras representan la media $\pm$ E.E., n=6.

En cuanto a potencia farmacológica, en términos generales, al encontrarse la CDR de meloxicam más a la izquierda en el eje "X", resultó ser más potente el meloxicam que gabapentina, tanto para efectos anti-hiperalgésicos, como para efectos anti-alodínicos.

PARTE 2:

EFICACIA ANTINOCICEPTIVA (ANTIHIPERALGESIA Y ANTIALODINIA) EN DOLOR NEUROPÁTICO DE MELOXICAM Y GABAPENTINA EN COMBINACIÓN.

Nos fue solicitado evaluar los compuestos en las siguientes dosis que son usadas en clínica: meloxicam 7.5 y 15 mg + gabapentina 300 mg vía oral pero en preclínica. Como pudimos observar en las CDR presentadas anteriormente, en rata el rango de dosis efectivas o activas de meloxicam va de 1.0 a 31.6 mg/kg vía oral, por lo que las dosis propuestas sí están en el rango útil en preclínica, y se incrementan bien logarítmicamente: la dosis de 7.5 mg/kg equivale a un $\log = 0.875$, mientras que la dosis de 15 mg/kg equivale a un $\log = 1.18$. Por lo que se decidió analizar un rango más amplio de dosis de meloxicam para las combinaciones: 0.1 ($\log = -1$), 0.3 ($\log = -0.5$), 1.0 ($\log = 0$), 3.2 ($\log = 0.5$) y 10 ($\log = 1$) mg/kg. Además también se tomó en cuenta que en farmacología una mejor interacción sinérgica puede presentarse disminuyendo las dosis y no necesariamente aumentando las dosis. A diferencia de meloxicam, la gabapentina en rata muestra un rango de dosis efectivas de 3.16 a 100 mg/kg, y si son administradas dosis mayores no crece el efecto antinociceptivo, pero sí se corre el riesgo de generar efectos tóxicos en la rata, por lo que la dosis de 300 mg/kg no está en el rango de dosis activas en rata, y decidimos modificar la dosis a combinar de gabapentina, seleccionando de la CDR una dosis submáxima, que permitiera determinar efectos sinérgicos. También se tomó en cuenta que datos experimentales de anteriores asociaciones de analgésicos con gabapentina (tramadol+gabapentina) han mostrado que la dosis de 10 mg/kg en rata, tiene la posibilidad de generar mejores efectos de sinergismo, por lo que esto determinó que la dosis de gabapentina a usar en las combinaciones a estudiar fuera de 10 mg/kg por vía oral en rata.

Entonces con el fin de caracterizar la importancia antinociceptiva de combinar ambos fármacos (meloxicam y gabapentina), fueron evaluadas 5 proporciones diferentes por vía oral: meloxicam 0.1 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg, meloxicam 0.3 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg, meloxicam 1 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg, meloxicam 3.2 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg, y meloxicam 10 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg en cuanto a efectos anti-hiperalgésicos en ratas neuropáticas, y las mismas proporciones de combinación fueron analizadas para detectar posible sinergismo anti-alodínico.

Análisis de efectos anti-hiperalgésicos de compuestos solos y en combinación en administración aguda.

En estas condiciones experimentales los resultados mostraron similares efectos antinociceptivos (anti-hiperalgésicos) cuando fue administrado Gab 10 mg/kg (♦) sola, y una combinación conteniendo dosis pequeñas de meloxicam: Mel 0.1 + Gab 10 (■). Esto lo podemos ver en la figura 17 que muestra los cursos temporales (CT) obtenidos en ratas neuropáticas al administrarles cada uno de los compuestos solos y en combinación. El eje "X" muestra tiempo (min) empleado para determinar el curso temporal de efectos agudos por 180 minutos posteriores a las administraciones, mientras que el eje "Y" muestra los efectos anti-hiperalgésicos (%) que generan cada uno de los fármacos solos o combinados. Se grafica la media $\pm$ error estándar de una $n=6$ ratas con dolor neuropático. Se puede notar que meloxicam en dosis de 0.1 mg/kg (▲) no genera efectos anti-hiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado (180 min). Mientras que Gab 10 mg/kg (♦) si genera un pequeño efecto anti-

hiperalgésico a través del tiempo de evaluación, lo mismo que la combinación Mel 0.1 + Gab 10 mg/kg (■).

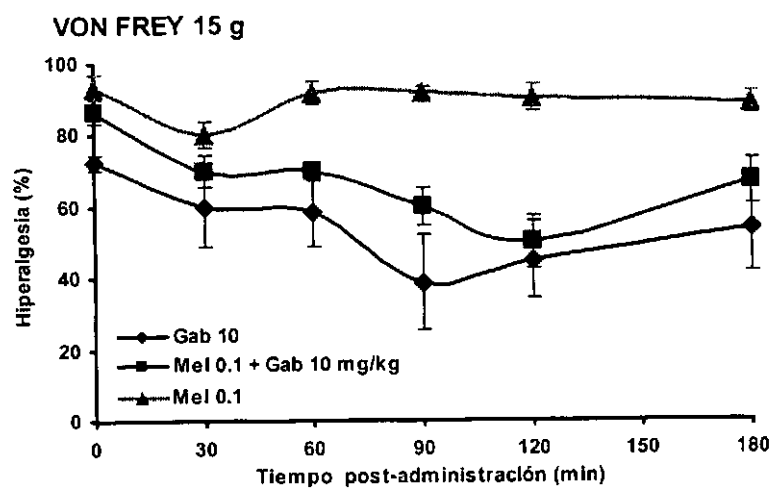
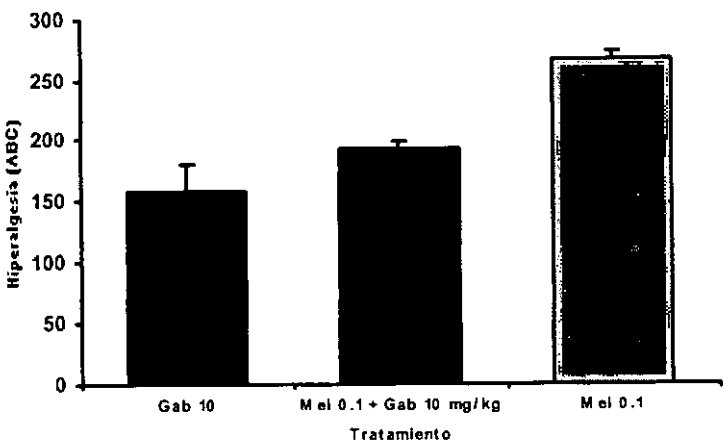


Figura 17. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de una combinación de meloxicam + Gabapentina en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación Mel 0.1 mg/kg + Gab 10 mg/kg generó similares efectos antihiperalgésicos a los que genera Gab 10 mg/kg sola.

La figura 18, presenta una gráfica de barras para evidenciar con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes, los efectos antihiperalgésicos. El eje "X" muestra el tratamiento administrado, mientras que el eje "Y" muestra el grado de hiperalgnesia como ABC evidenciado después del tratamiento. Recordemos que un ABC grande muestra que hay mucho hiperalgnesia y poco efecto anti-hiperalgésico, mientras que un ABC pequeño señala que existe poca hiperalgnesia por lo tanto un gran efecto anti-hiperalgésico después del tratamiento. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 0.1 muestran todavía mucha hiperalgnesia, mientras que los grupos de ratas que recibieron tanto Gab 10 como Mel 0.1 + Gab 10 evidenciaban menos hiperalgnesia, por lo tanto más efectos anti-hiperalgésicos con el tratamiento en forma aguda.



41

Figura 18. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

La figura 19 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos en ratas neuropáticas al administrarles otra proporción diferente de combinación meloxicam 0.3 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg. Nuevamente en esta y las subsecuentes gráficas de curso temporal el eje "X" muestra tiempo (min) empleado para determinar el curso temporal de efectos agudos por 180 minutos posteriores a las administraciones, mientras que el eje "Y" muestra los efectos anti-hiperalgésicos (%) que generan cada uno de los fármacos solos o combinados. Se grafica la media $\pm$ error estándar de una $n=6$ ratas con dolor neuropático. Se puede notar que meloxicam en dosis de 0.3 mg/kg ($\blacktriangle$) nuevamente no generó efectos anti-hiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado (180 min). Mientras que Gab 10 mg/kg ($\blacklozenge$) si genera un pequeño efecto anti-hiperalgésico a través del tiempo de evaluación, lo mismo que la combinación Mel 0.3 + Gab 10 mg/kg ($\blacksquare$).

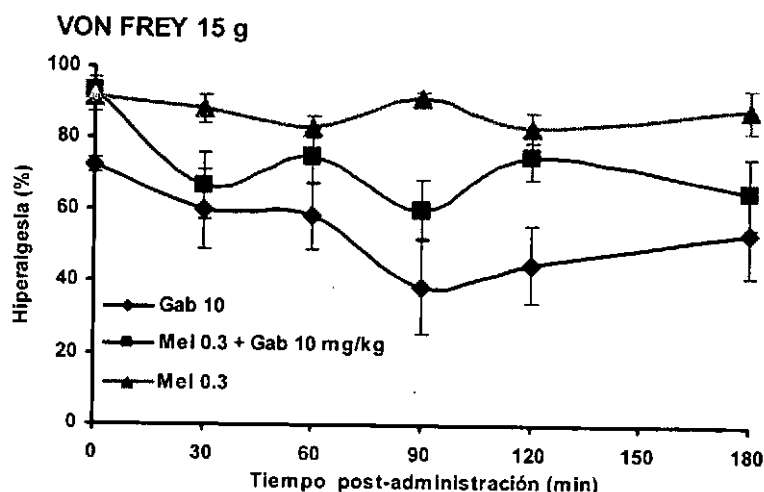


Figura 19. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de una combinación de meloxicam + Gabapentina en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación Mel 0.3 mg/kg + Gab 10 mg/kg generó similares efectos antihiperalgésicos a los que genera Gab 10 mg/kg sola.

La figura 20, presenta la gráfica de barras para evidenciar con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes, los efectos anti-hiperalgésicos. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 0.3 muestran todavía mucha hiperalgnesia, mientras que los grupos de ratas que recibieron tanto Gab 10 como Mel 0.3 + Gab 10 evidenciaban menos hiperalgnesia, por lo tanto más efectos anti-hiperalgésicos con el tratamiento en forma aguda.

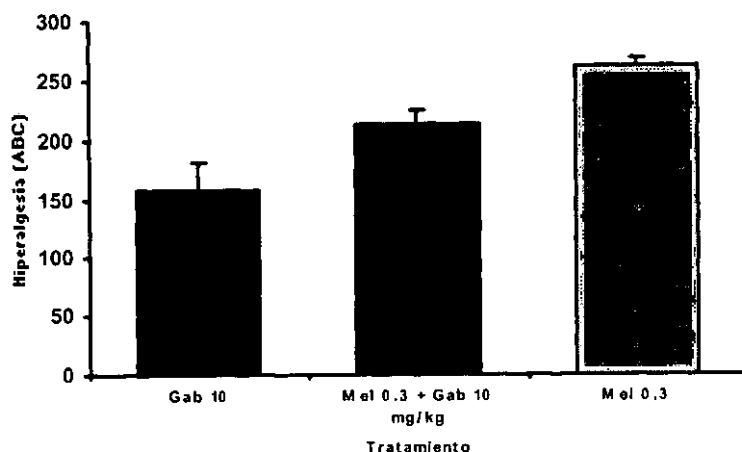
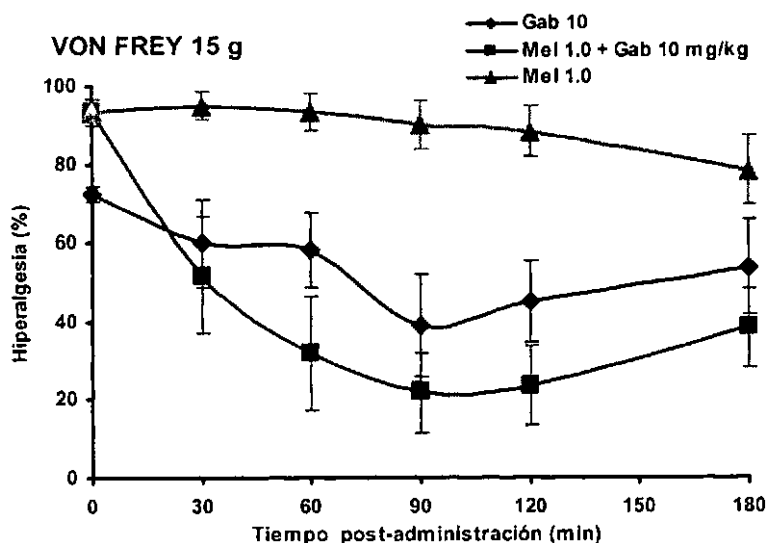


Figura 20. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

La figura 21 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos al administrar otra proporción diferente de combinación meloxicam 1.0 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg. Se puede notar que meloxicam en dosis de 1.0 mg/kg (▲) empieza a generar efectos anti-hiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado. Mientras Gab 10 mg/kg (◆) genera un pequeño efecto anti-hiperalgésico, la combinación Mel 1.0 + Gab 10 mg/kg (■), empieza a tener una tendencia a generar mayor efecto anti-hiperalgésico.



21. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de una combinación de meloxicam + Gabapentina en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación Mel 1.0 mg/kg + Gab 10 mg/kg empezó a tener una tendencia a generar mejores efectos antihiperalgésicos a los que genera Gab 10 mg/kg sola.

La figura 22, presenta la gráfica de barras para evidenciar con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes, los efectos anti-hiperalgésicos. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 1.0 muestran más hiperalgnesia, que el grupo de ratas que recibieron gabapentina 10, pero el grupo que recibió la

combinación Mel 1.0 + Gab 10 evidenciaban todavía menos hiperalgesia, es decir la combinación empieza a producir mejores efectos anti-hiperalgésicos con el tratamiento en forma aguda.

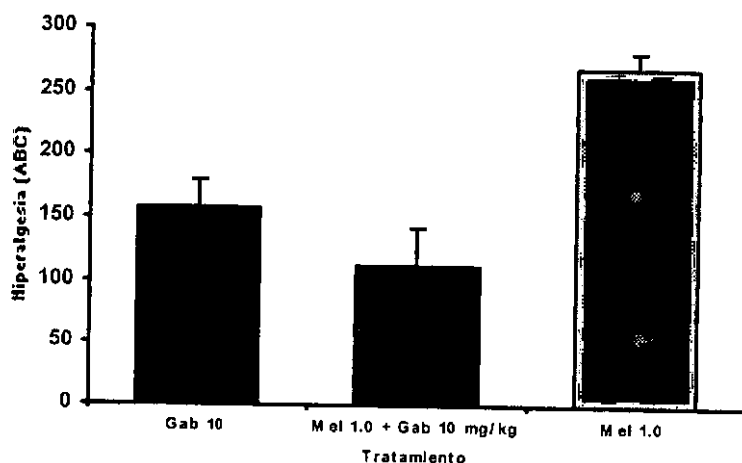
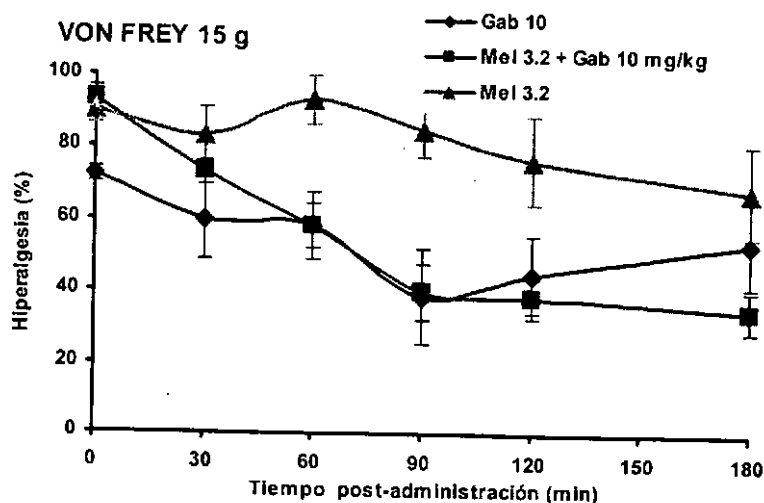


Figura 22. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

La figura 23 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos al administrar otra proporción diferente de combinación: meloxicam 3.2 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg. Se puede notar que meloxicam en dosis de 3.2 mg/kg ($\blacktriangle$) genera pobres efectos anti-hiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado. Mientras Gab 10 mg/kg ($\blacklozenge$) genera un pequeño efecto anti-hiperalgésico, la combinación Mel 3.2 + Gab 10 mg/kg ($\blacksquare$), empieza a tener una tendencia a generar mayor efecto anti-hiperalgésico sobre todo después de 120 minutos.



23. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de una combinación de meloxicam 3.2 + Gabapentina 10 en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

La figura 24, presenta la gráfica de barras que evidencian con las áreas bajo la curva (ABC) los cursos temporales correspondientes de los efectos anti-hiperalgésicos. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian

que los animales que recibieron Mel 3.2 empiezan a mostrar efectos anti-hiperalgésicos, mayores a los generados con Mel 1.0, aunque menores que los que muestra el grupo de ratas que recibió gabapentina 10. El grupo que recibió la combinación Mel 3.2 + Gab 10 evidencian similares efectos anti-hiperalgésicos que los que produce gabapentina 10 en administración aguda.

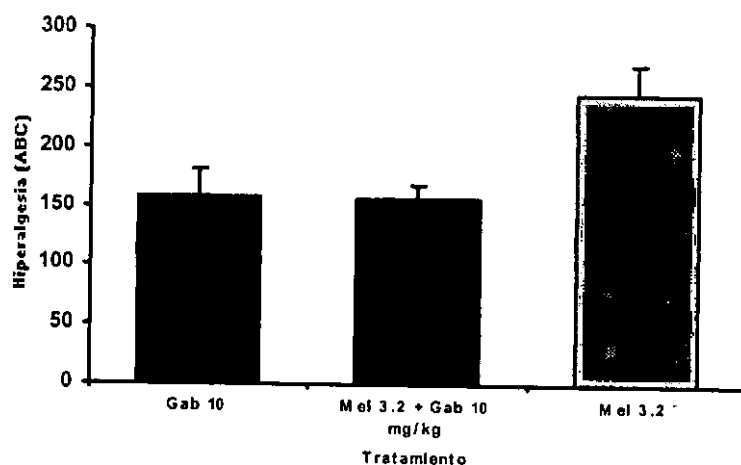
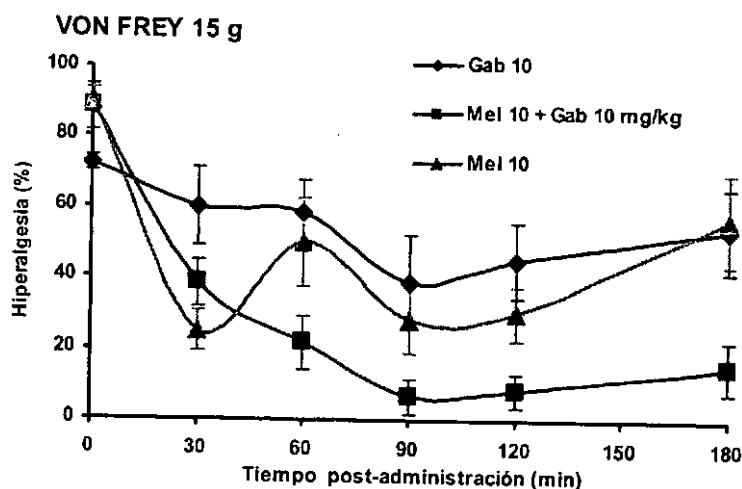


Figura 24. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

La figura 25 muestra los cursos temporales (CT) obtenidos al administrar otra proporción diferente de combinación: meloxicam 10 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg. Se puede notar que meloxicam en dosis de 10 mg/kg ($\blacktriangle$) generó ya mejores efectos anti-hiperalgésicos a lo largo del curso temporal evaluado. Mientras Gab 10 mg/kg ($\blacklozenge$) genera un pequeño efecto anti-hiperalgésico, la combinación Mel 10 + Gab 10 mg/kg ($\blacksquare$), generó mayores efectos anti-hiperalgésicos que los que generan individualmente meloxicam o gabapentina solos.



26. Cursos temporales del efecto antihyperalgesico de una combinación de meloxicam 10 + Gabapentina 10 en tratamiento agudo, con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

La figura 27, presenta la gráfica de barras que con las áreas bajo la curva (ABC) de los cursos temporales de efectos anti-hiperalgésicos muestra

45

claramente los mejores resultados obtenidos con la combinación. Los resultados con esta proporción de combinación evidencian que los animales que recibieron Mel 10 + Gab 10 mostraron mejores efectos anti-hiperalgésicos, que los que recibieron Mel 10 ó Gab 10 solos.

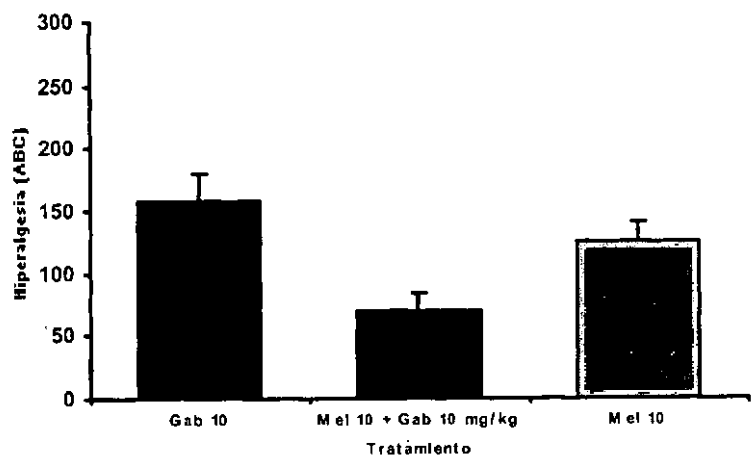


Figura 25. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos (ABC de los CT correspondientes) que generaron los fármacos solos y combinados en la proporción empleada en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático.

Análisis de efectos anti-alodínicos de compuestos solos y en combinación en administración aguda.

A continuación son presentados los resultados encontrados en relación a los efectos anti-alodínicos de estas diferentes proporciones de combinación en administración aguda. La figura 26 y siguientes muestran en eje "X" Tiempo en minutos para construir el curso temporal por 180 minutos, mientras que en el eje "Y" se muestra la alodinia evaluada por el tiempo de retiro de la extremidad ante el estímulo frío de acetona en ratas neuropáticas. Se evidencia que no hay diferencia entre los CT desarrollados al administrar Mel 0.1 mg/kg, Gab 10 mg/kg o la combinación.

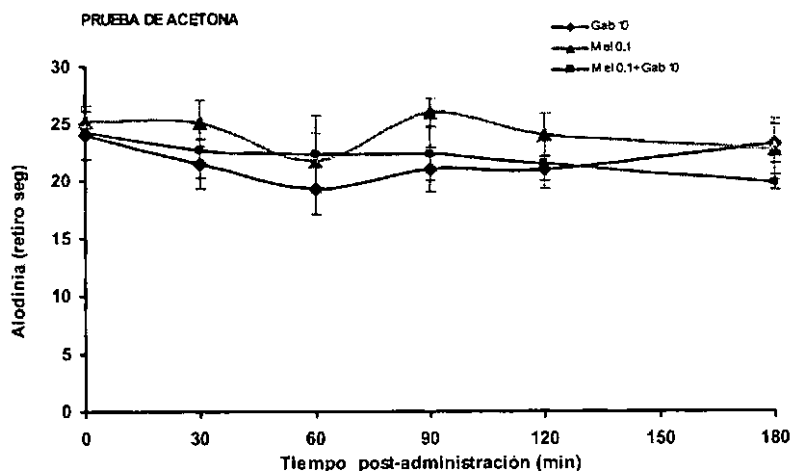


Figura 26. Cursos temporales del efecto antialodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 0.1 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

46

La figura 27 y siguientes figuras de barras mostrarán en eje "X" el tratamiento administrado y en eje "Y" la alodinia (ABC del curso temporal). Dado que entre más grande es el ABC es mayor el efecto de alodinia y menor el de efecto anti-alodínico, en la figura podemos observar que los efectos fueron muy similares, con una leve tendencia de ser mejor la combinación.

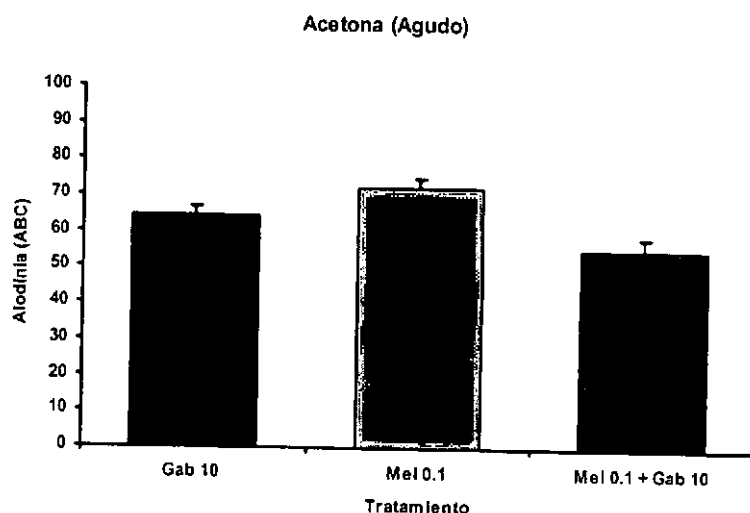


Figura 27. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

La figura 28 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 0.3 + Gab 10 mg/kg. Aunque los CT son muy parecidos ya se presenta más claramente un mejor efecto con la combinación.

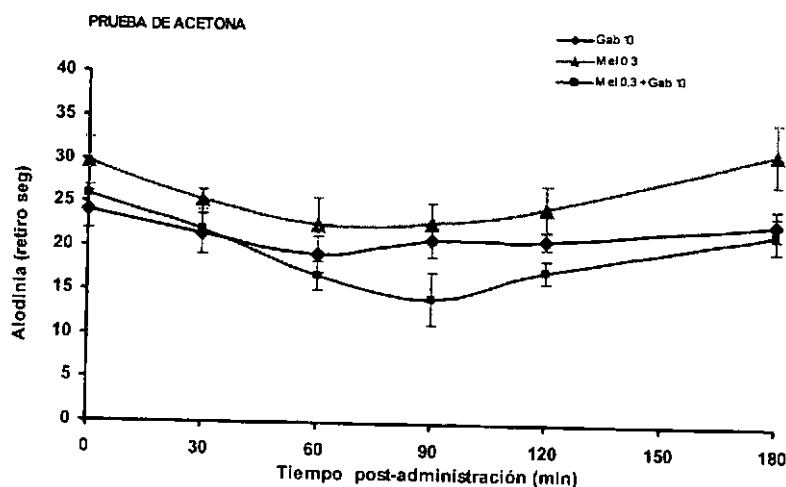


Figura 28. Cursos temporales del efecto antialodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 0.3 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., $n=6$.

La figura 29 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados. Es evidente un

mejor efecto anti-alodínico con la combinación Mel 0.3 + Gab 10 mg/kg que con los compuestos individuales.

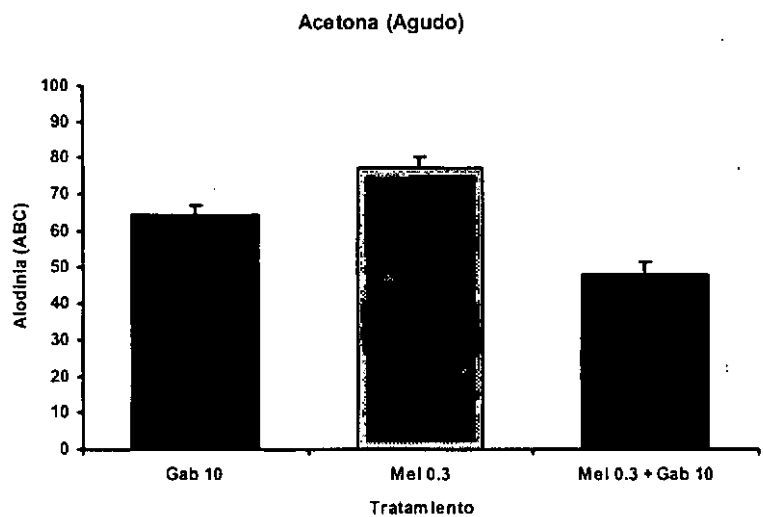


Figura 29. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

La figura 30 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 1.0 + Gab 10 mg/kg. Los CT muestran que mientras Mel 1.0 mg/kg no generó adecuados efectos anti-alodínicos, Gab 10 mg/kg si genera mejor efecto, pero la combinación correspondiente produce mucho mejores efectos anti-alodínicos. Es una combinación adecuada, al grado que después de 120 minutos no se ve alodinia alguna en las ratas que recibieron la combinación.

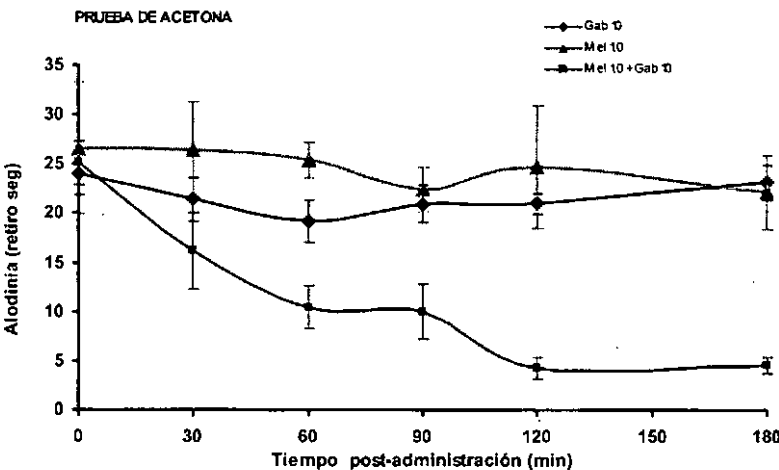


Figura 30. Cursos temporales del efecto antialodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 1.0 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 31 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados: Mel 1.0 + Gab 10 mg/kg. Es muy claro un mejor efecto anti-alodínico con la combinación que con los compuestos individuales.

48

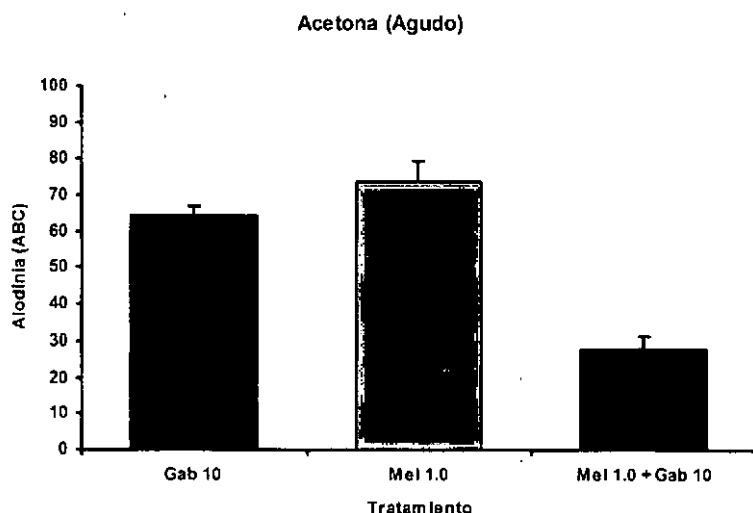


Figura 31. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

La figura 32 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 3.2 + Gab 10 mg/kg. Los CT muestran que el efecto antialodínico de Mel solo y de la combinación son muy parecidos, solo parece tener una mejor tendencia la combinación.

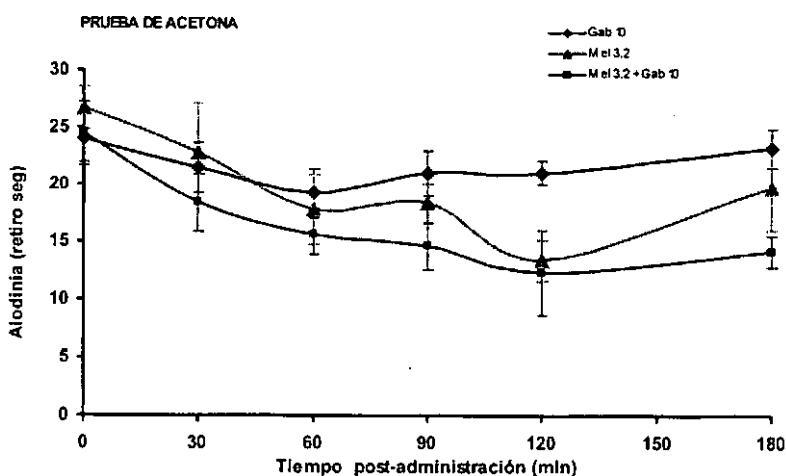


Figura 32. Cursos temporales del efecto antialodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 3.2 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., $n=6$.

La figura 33 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados: Mel 3.2 + Gab 10 mg/kg. Se aprecia un mejor efecto con la combinación, pero no tan grande como en el caso de la combinación de Mel 1.0 + Gab 10.

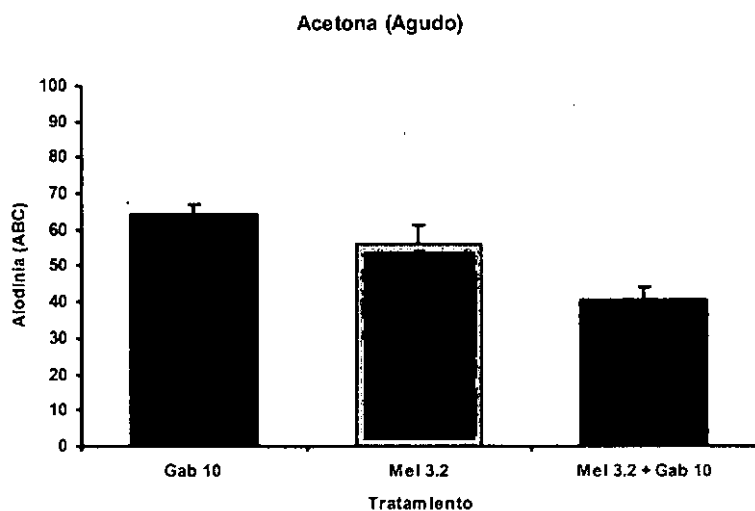


Figura 33. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

La figura 34 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos antialodínicos de la combinación Mel 10 + Gab 10 mg/kg. Los CT muestran que el efecto antialodínico de Mel 10 solo y de la combinación son muy parecidos, y mejores que Gab 10 sola.

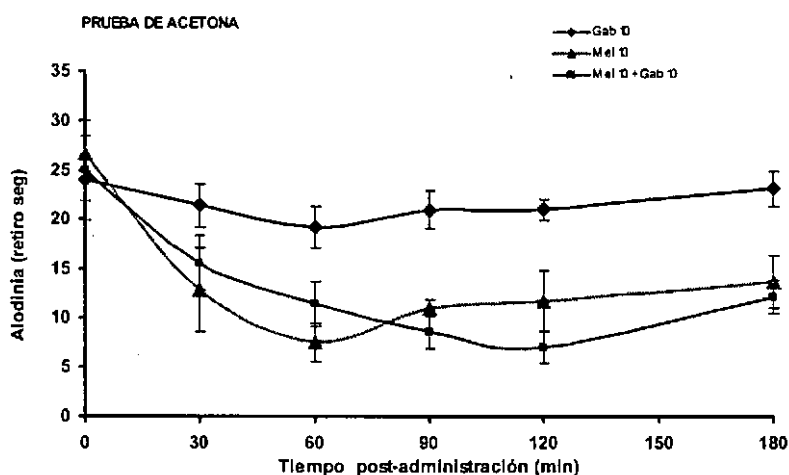


Figura 34. Cursos temporales del efecto antialodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 10 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento agudo, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 35 muestra las barras de ABC de alodinia presente en ratas que recibieron tratamiento con los compuestos solos y combinados: Mel 10 + Gab 10 mg/kg. Se aprecia un mejor efecto con Mel 10, o con la combinación que con Gab 10.

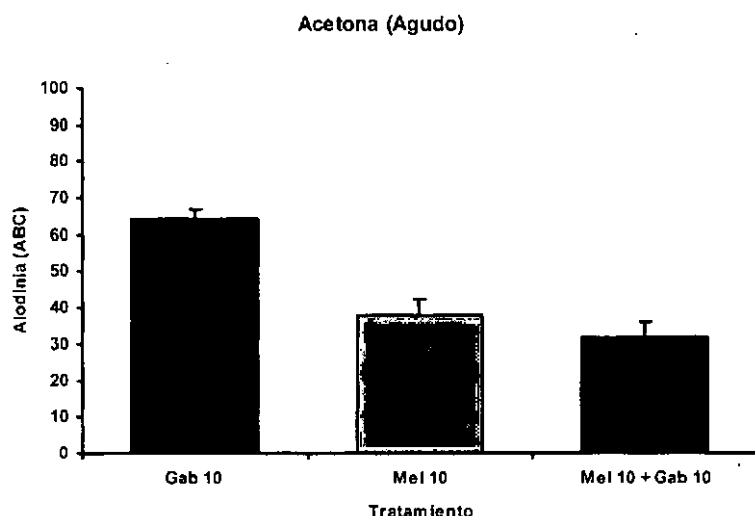


Figura 35. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento agudo en ratas con dolor neuropático.

Análisis de efectos anti-hiperalgésicos de compuestos solos y combinados en administración crónica.

Debido a los resultados y efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos detectados con la combinación de meloxicam y gabapentina en administración aguda y única, se inició un protocolo de investigación para detectar el efecto de las combinaciones pero en tratamiento repetido o crónico (14 administraciones en total). Por lo que a 5 grupos de ratas con dolor neuropático (con $n=6$ cada uno), se les administró una de las 5 combinaciones, por vía oral con una frecuencia de 2 veces al día por 7 días, realizando evaluaciones de efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos cada 2 días, a 30 minutos después de la administración de la mañana. Para poder realizar una comparación de dichos efectos de la combinación con sus componentes individuales en tratamiento crónico, a otros 6 grupos de ratas con dolor neuropático les fueron administrados también 14 veces Mel (0.1, 0.3, 1.0, 3.2, o 10 mg/kg) o Gab en las dosis que formaron la combinación y fueron evaluados en los mismos tiempos. Así los resultados encontrados fueron los siguientes. Las siguientes figuras de curso temporal tienen como eje "X" Tiempo post-administración durante 7 días, y como eje "Y" Hiperalgesia %. La figura 36 presenta los CT de efectos anti-hiperalgésicos generados con la combinación Mel 0.1 + Gab 10 mg/kg en tratamiento crónico: Gab generó poco efecto anti-hiperalgésico, Mel 0.1 prácticamente no generó efecto a través del tiempo, mientras que la combinación generó un muy pobre efecto anti-hiperalgésico a través de todo el tratamiento.

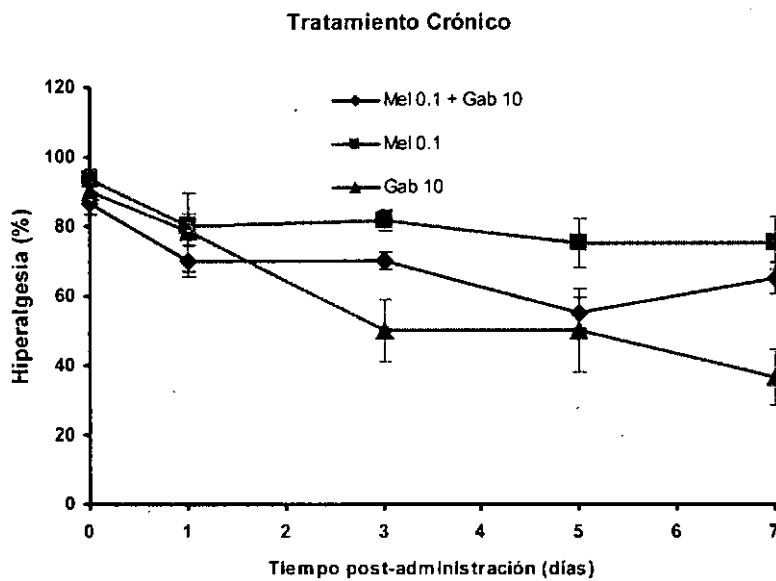


Figura 36. Cursos temporales del efecto antihiperalgésico de la combinación de meloxicam 0.1 mg/kg + Gabapentina 10 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), con la prueba de Von Frey en ratas con lesión por constricción crónica (CCI). La combinación produjo similar efecto antihiperalgésico que Gab 10 mg/kg solo.

La figura 37, presenta en gráfica de barras los efectos globales antihiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en combinación. En administración crónica, el efecto anti-hiperalgésico de la combinación es mejor que el efecto que generó solo meloxicam.

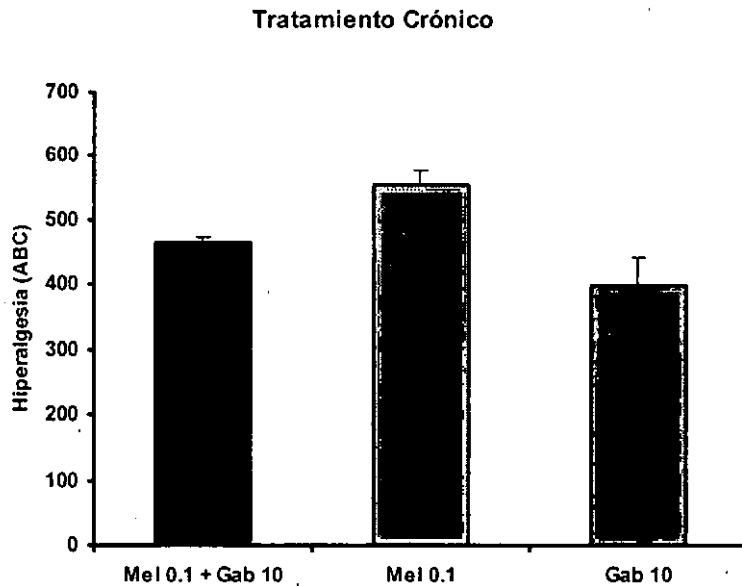


Figura 37. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos que generó la combinación, y comparación con los efectos generados por los compuestos solos, en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático.

Un comportamiento similar fue observado cuando fueron analizados los efectos anti-hiperalgésicos de la combinación Mel 0.3 + Gab 10 en tratamiento crónico. La fig. 38 presenta los CT durante 7 días de los efectos anti-hiperalgésicos de la combinación (♦), y la comparación con los efectos generados por la

52

administración individual de los componentes de la asociación: Gab 10 (▲) y Mel 0.3 (■).

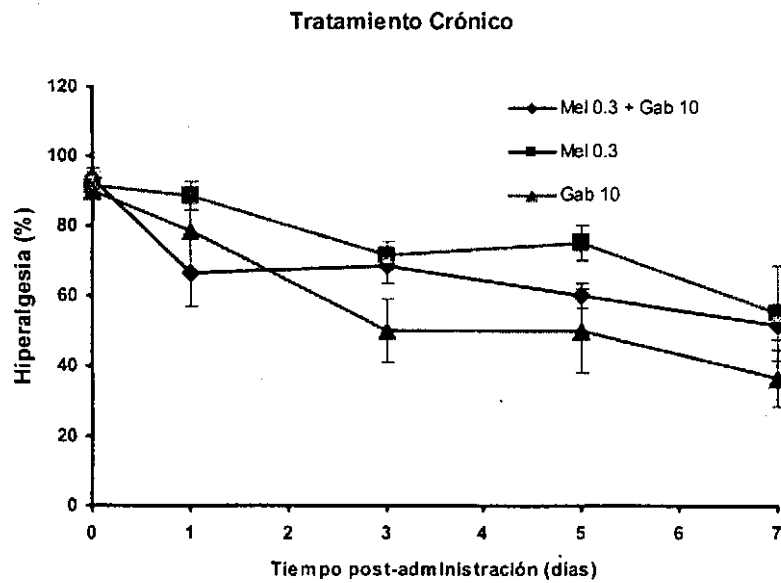


Figura 38. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésicos de la combinación de meloxicam 0.3 mg/kg + Gabapentina 10 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

La figura 39, presenta en gráfica de barras los efectos globales anti-hiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en combinación. En administración crónica, es similar el efecto anti-hiperalgésico de la combinación y de Gab 10 sola.

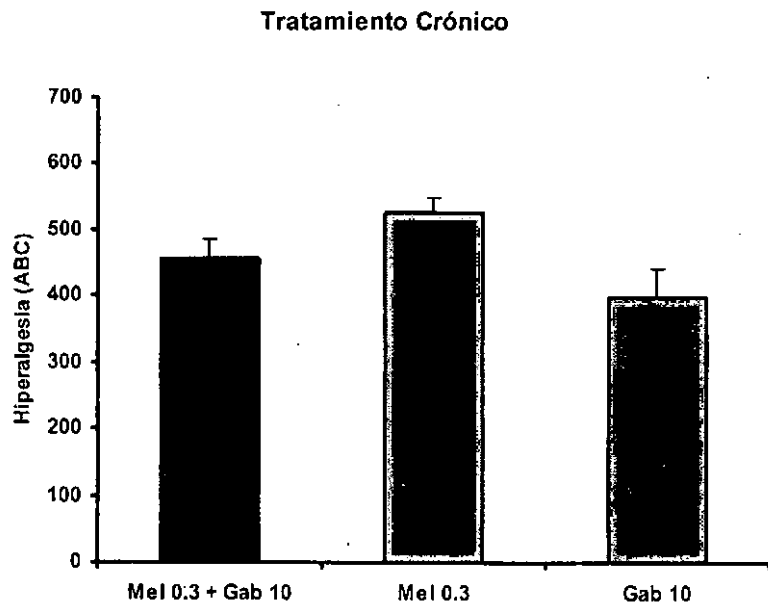


Figura 39. Barras que representan los efectos globales anti-hiperalgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

53

La figura 40 muestra que la combinación meloxicam 1.0 + gabapentina 10 (♦) mg/kg tiene una tendencia a producir mejores efectos anti-hiperalgésicos que los componentes administrados individualmente: Gab 10 (▲) y Mel 1.0 (■).

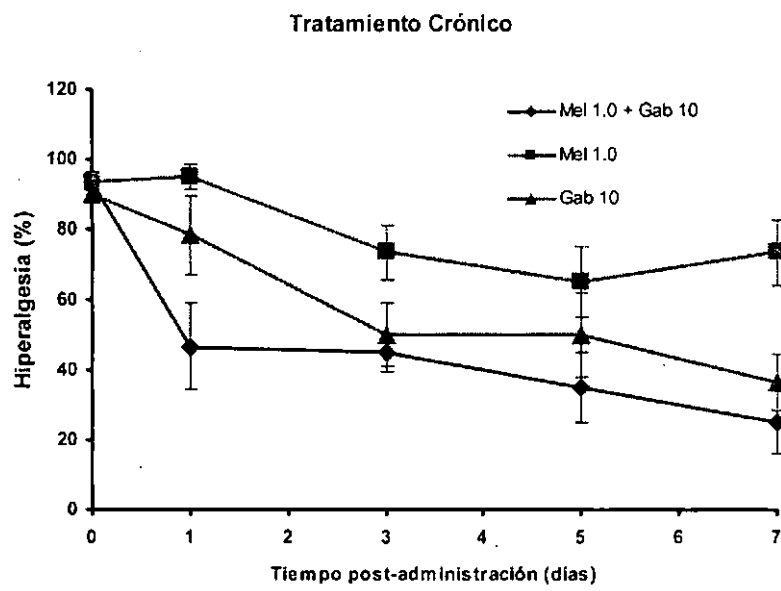


Figura 40. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésico de la combinación de meloxicam 1.0 mg/kg + Gabapentina 10 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

La figura 41, presenta en gráfica de barras los efectos globales anti-hiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en la combinación Mel 1.0 + Gab 10. En administración crónica, es similar el efecto anti-hiperalgésico de la combinación y de Gab 10 sola.

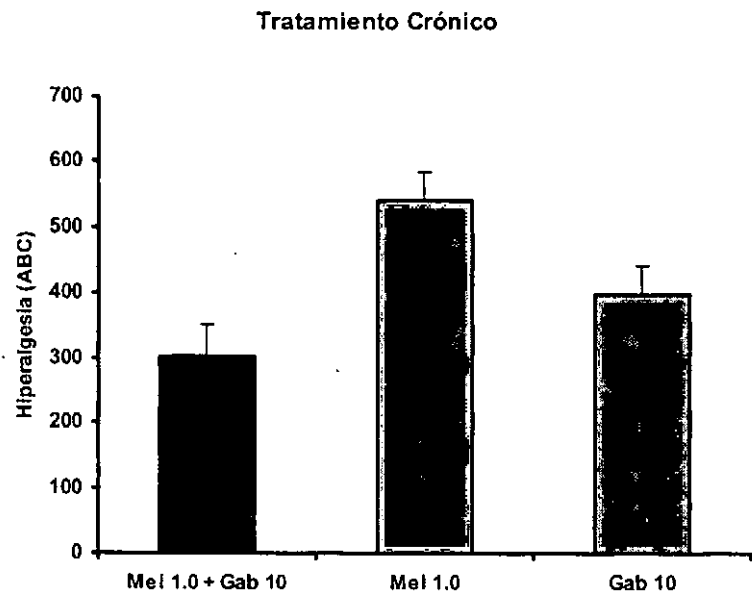


Figura 41. Barras que presentan los efectos globales anti-hiperalgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

54

La figura 42 muestra que la combinación meloxicam 3.2 + gabapentina 10 (♦) mg/kg produjo similares efectos anti-hiperalgésicos que Gab 10 (▲).

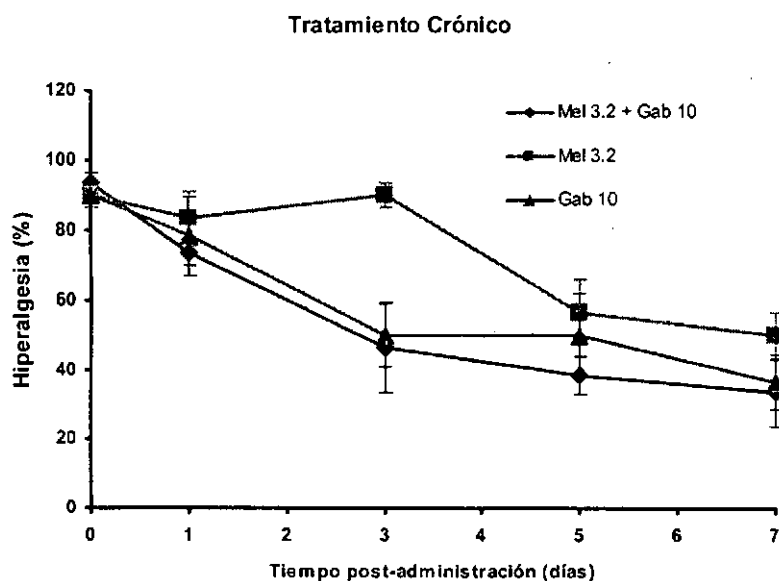


Figura 42. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésico de la combinación de meloxicam 3.2 mg/kg + Gabapentina 10 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

La figura 43, presenta en gráfica de barras los efectos globales anti-hiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en la combinación Mel 3.2 + Gab 10. En administración crónica, es similar el efecto anti-hiperalgésico de la combinación y de Gab 10 sola.

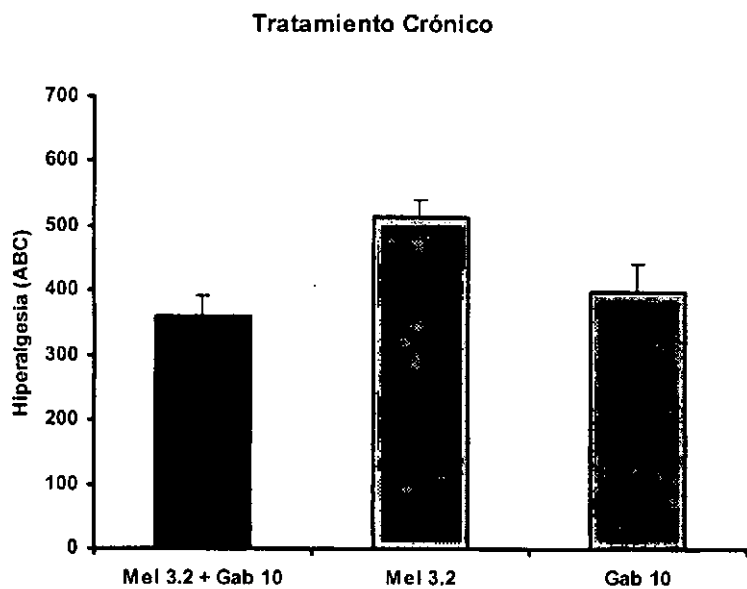


Figura 43. Barras que presentan los efectos globales anti-hiperalgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

55

La figura 44 muestra que la combinación meloxicam 10 + gabapentina 10 (♦) mg/kg produjo mejores efectos anti-hiperalgésicos que Gab 10 (▲) o Mel 10 administrados individualmente.

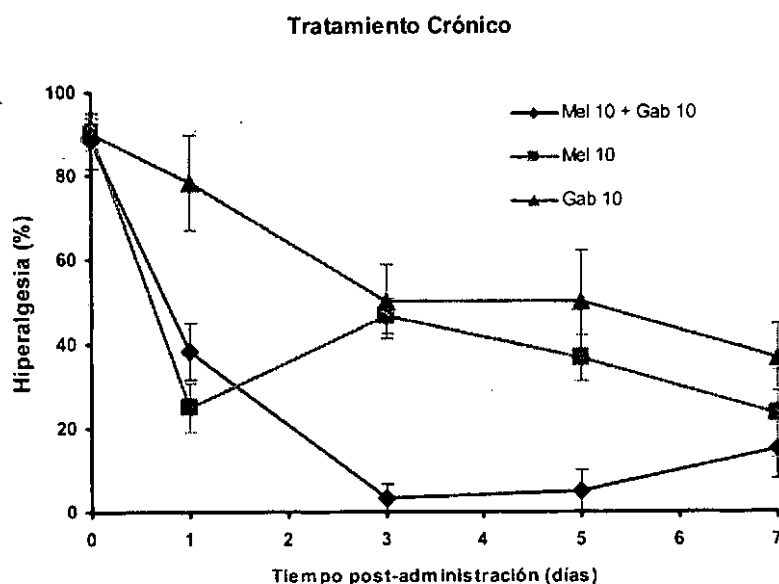


Figura 44. Cursos temporales del efecto anti-hiperalgésico de la combinación de meloxicam 10 mg/kg + Gabapentina 10 mg/kg en tratamiento crónico (2 administraciones/día/7 días), en ratas con lesión por constricción crónica (CCI).

La figura 45, presenta en gráfica de barras los efectos globales anti-hiperalgésicos que generaron los compuestos individuales y en la combinación Mel 10 + Gab 10. En administración crónica, es mayor el efecto anti-hiperalgésico de la combinación Mel 10 + Gab 10 mg/kg, que el efecto mostrado por los compuestos individualmente.

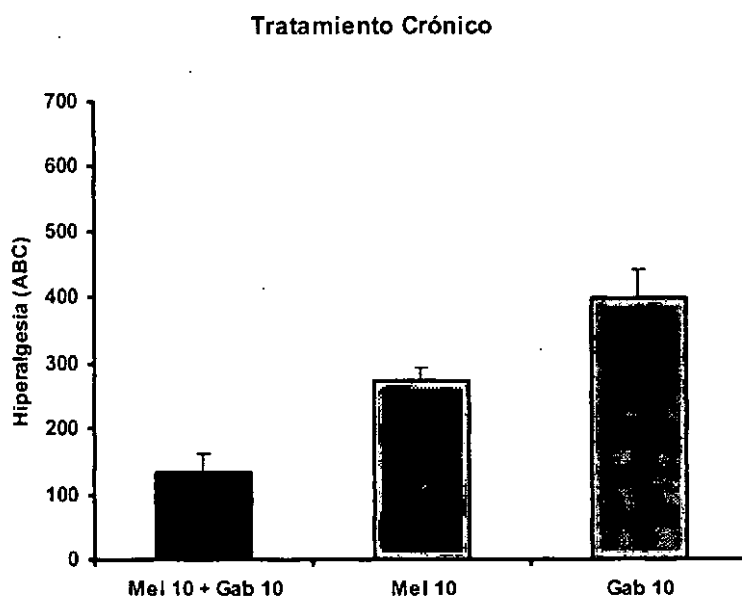


Figura 45. Barras que presentan los efectos globales anti-hiperalgésicos que generó la combinación, y los efectos globales producidos por los agentes en forma individual en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

Es importante mencionar que durante el tratamiento crónico, como se señaló anteriormente se hicieron 2 administraciones diarias (1 cada 12 h) durante 7 días (en total 14 administraciones a cada animal tratado) tanto con los compuestos individuales como con la combinación. Mientras que Mel y las combinaciones que contenían Mel en dosis menores a 10 mg/kg no generaron efectos tóxicos de muerte durante el tratamiento, el grupo que recibió Mel 10 mg/kg sí mostró efectos tóxicos de muerte: 16% después de 5 días de tratamiento (10 administraciones) y 50% de las ratas después de 6 días de tratamiento (12 administraciones). Mientras que el grupo de animales que recibió la combinación Mel 10 + Gab 10 en tratamiento crónico también presentaron efectos tóxicos de letalidad: 50% después del día 4 (después de 8 administraciones) y dichos efectos tóxicos ya no aumentaron al menos hasta el día 7 de tratamiento crónico.

Análisis de efectos anti-alodínicos de los compuestos solos y en combinación en administración crónica.

A continuación son presentados los resultados encontrados de efectos anti-alodínicos mostrados por las diferentes proporciones de combinación en administración crónica. Recordemos que con los compuestos individuales o en combinación (5 diferentes combinaciones) se dio tratamiento crónico, 14 administraciones en total, dando los tratamientos por vía oral con una frecuencia de 2 veces al día por 7 días, realizando evaluaciones de efectos anti-alodínicos cada 2 días, después de la administración de la mañana. La figura 46 y siguientes, muestran en eje "X" Tiempo post-administración durante 7 días, mientras que en el eje "Y" se muestra la alodinia evaluada por el tiempo de retiro de la extremidad ante el estímulo frío de acetona en ratas neuropáticas. Se muestra que Mel 0.1 mg/kg no genera efectos anti-alodínicos, mientras que la combinación Mel 0.1 + Gab 10 produce efectos similares a los que produce Gab 10 mg/kg.

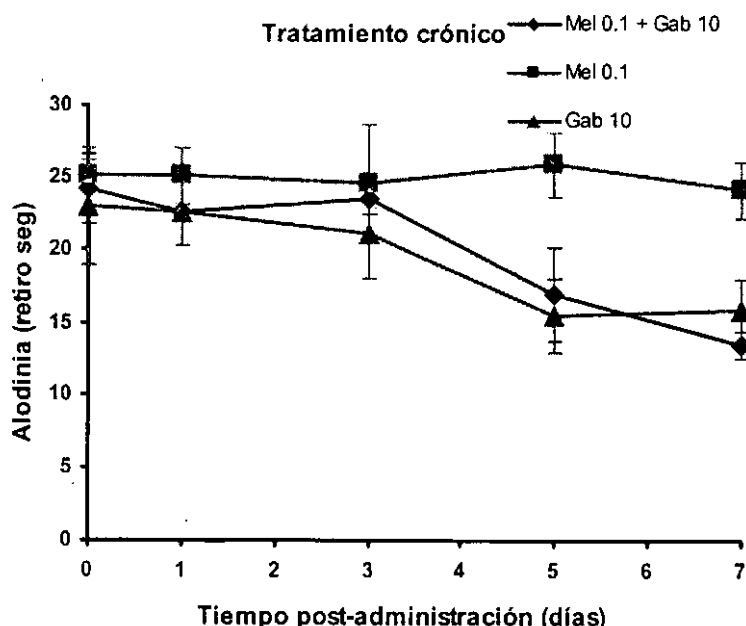


Figura 46. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 0.1 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 47 y siguientes figuras de barras mostrarán en eje "X" el tratamiento administrado y en eje "Y" la alodinia (ABC del curso temporal correspondiente). Dado que entre más grande sea el ABC es mayor el efecto de alodinia y menor el efecto anti-alodínico, en la figura podemos observar que los efectos anti-alodínicos de la combinación y de Gab 10 sola fueron muy similares, y mayores a los producidos por Mel 0.1.

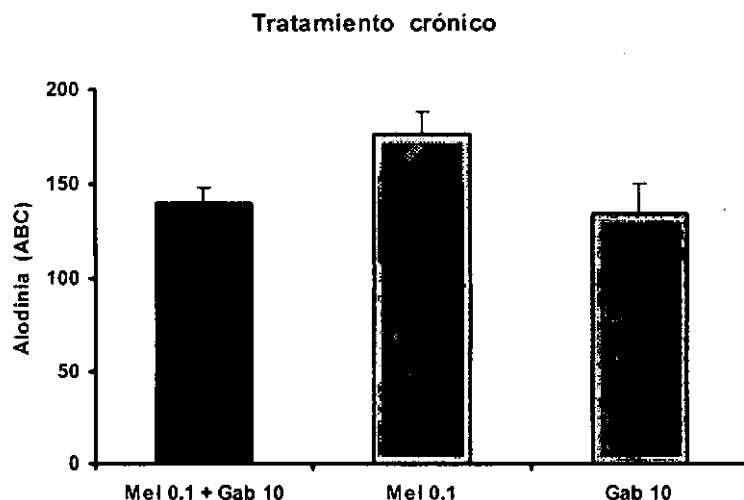


Figura 47. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

La figura 48 muestra los resultados encontrados en cuanto a efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 0.3 + Gab 10 mg/kg. La combinación empieza a presentar una tendencia a mayor efecto anti-alodínico que Gab 10 sola.

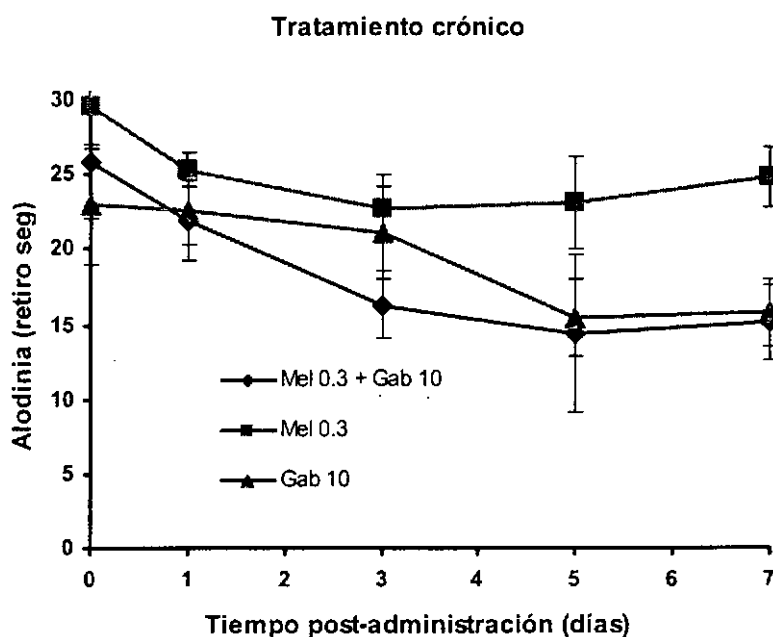


Figura 48. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 0.3 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., $n=6$.

La figura 49 muestra que la combinación Mel 0.3 + Gab 10 tiene una tendencia a generar mejores efectos anti-alodínicos que el Mel 0.3 solo.

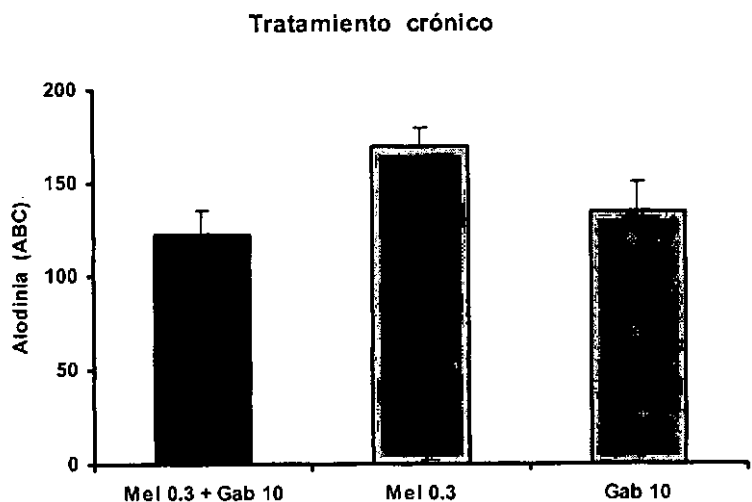


Figura 49. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

La figura 50 muestra los efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 1.0 + Gab 10 mg/kg. La combinación genera mayores efectos anti-alodínicos que Gab 10 sola, o que Mel 1.0 solo.

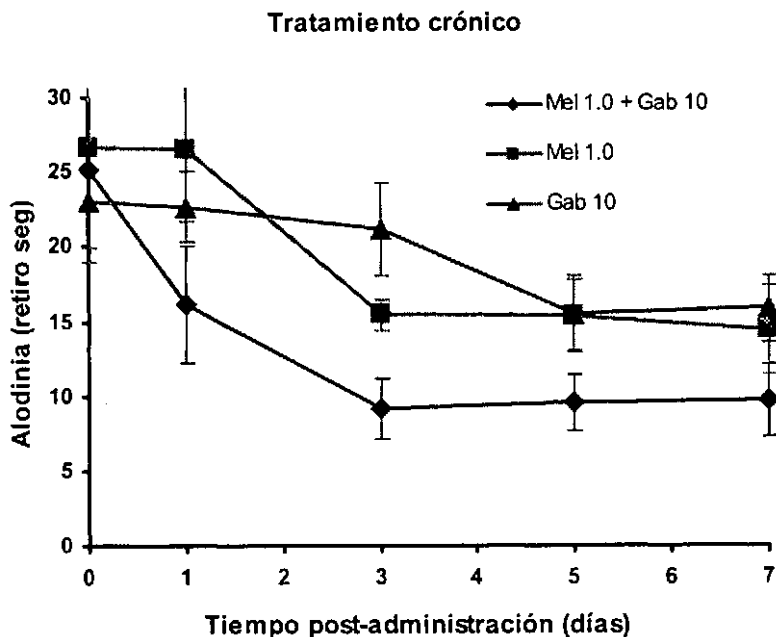


Figura 50. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 1.0 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., $n=6$.

La figura 51 nos evidencia más claramente que los efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 1.0 + Gab 10 son mayores a los que generan los componentes de la combinación cuando son administrados en forma individual.

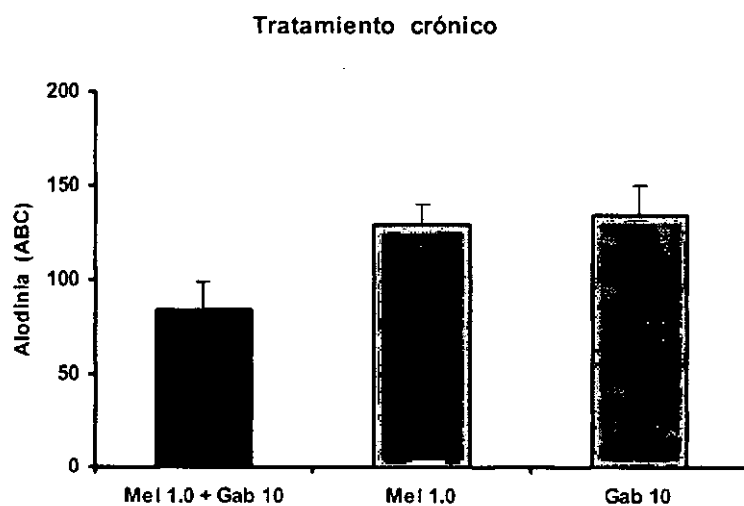


Figura 51. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

La figura 52 muestra los efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 3.2 + Gab 10 mg/kg. Esta combinación no generó mayores efectos anti-alodínicos que los que ya generaba Gab 10 sola, o Mel 1.0 solo.

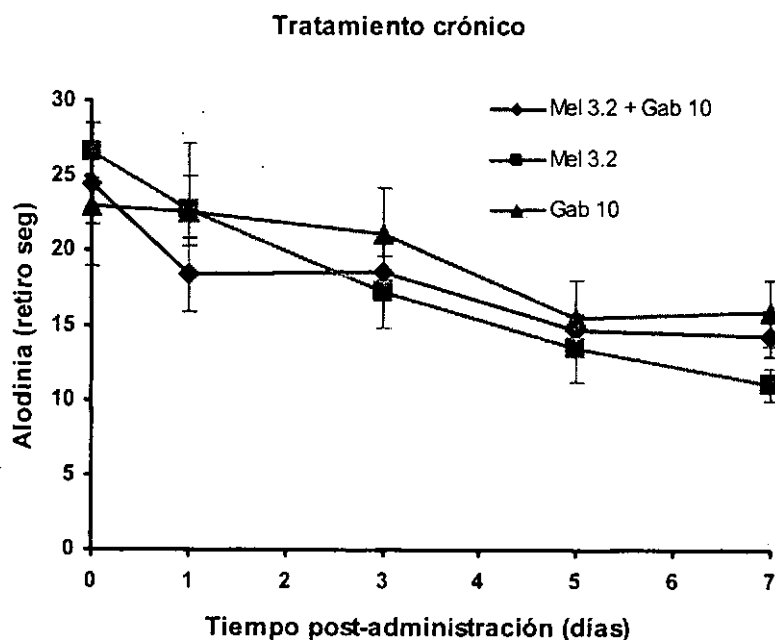


Figura 52. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de Gab 10 mg/kg, Mel 3.2 mg/kg y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., n=6.

La figura 53 evidencia que los efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 3.2 + Gab 10 son iguales a los que generan los componentes de la combinación cuando son administrados en forma individual.

Tratamiento crónico

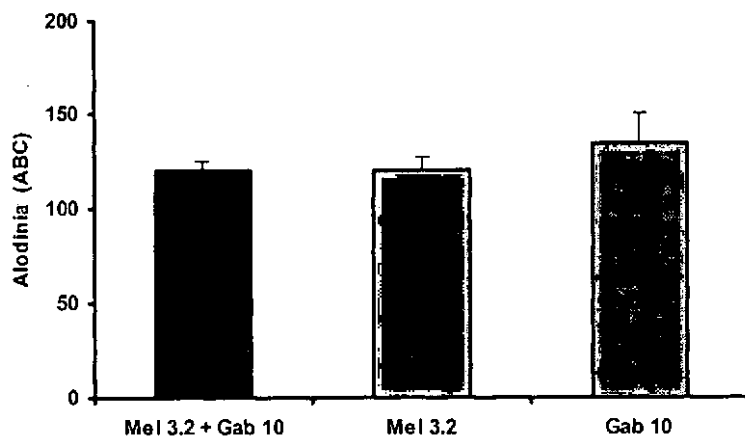


Figura 53. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

La figura 54 muestra los efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 10 + Gab 10 mg/kg. Esta combinación no generó mayores efectos anti-alodínicos que los que ya generaba Gab 10 sola, o Mel 1.0 solo.

Tratamiento crónico

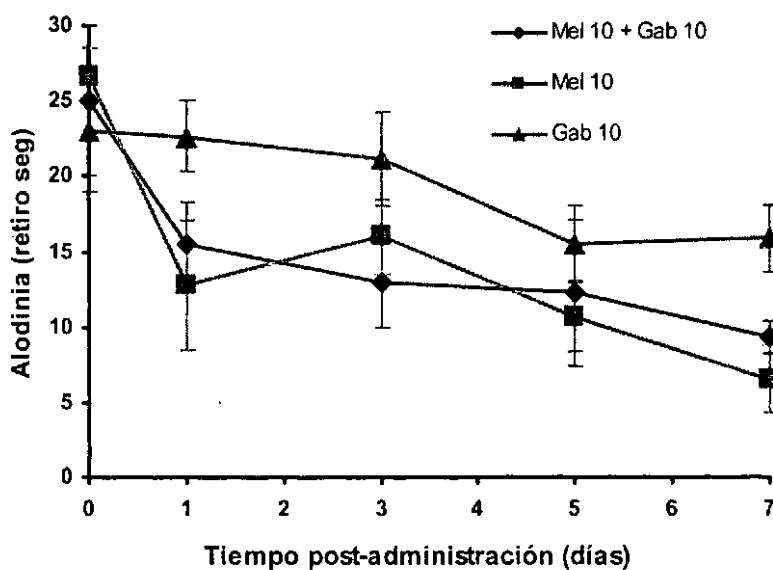


Figura 54. Cursos temporales del efecto anti-alodínico de Mel 10 mg/kg, Gab 10 mg/kg, y la combinación correspondiente en tratamiento crónico, en ratas con dolor neuropático. Los datos representan la media $\pm$ E.E., $n=6$.

La figura 55 muestra que los efectos anti-alodínicos de la combinación Mel 10 + Gab 10 son iguales a los que genera Mel 10 mg/kg solo y son mayores a los que produce Gab 10 en forma individual.

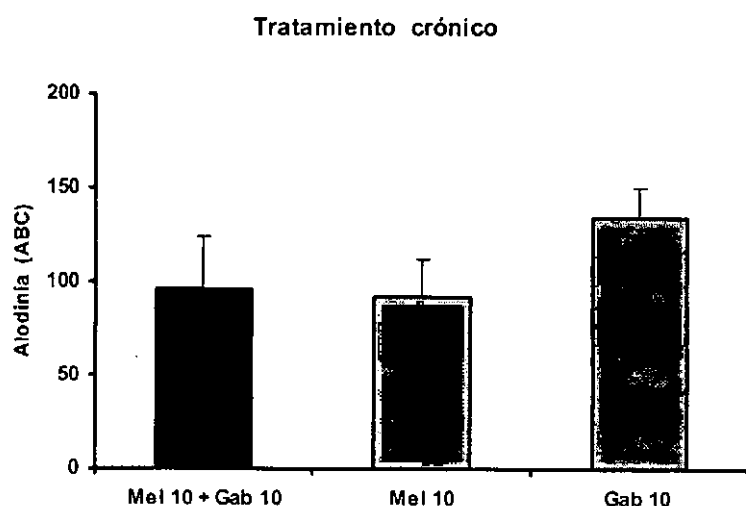


Figura 55. Barras que representan los efectos globales anti-alodínicos que generaron los compuestos administrados solos y en combinación, en tratamiento crónico en ratas con dolor neuropático.

Teniendo ya todos los datos de efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos tanto de meloxicam, gabapentina como de todas las combinaciones analizadas de meloxicam+gabapentina, pueden ser agrupados todos los datos, y determinadas las CDR de sinergismo y así analizar como interactuaron estos compuestos en dolor neuropático, para determinar la importancia de asociar o combinar Mel con Gab en una proporción de combinación adecuada y óptima.

La fig. 56 presenta la CDR de efectos anti-hiperalgésicos de Mel solo y la CDR de Mel asociado a Gab 10 mg/kg en tratamiento agudo, y también para efectos de comparación se presenta el efecto puntual de Gab 10. La CDR de "Mel solo" ($\blacktriangle$) tiene la forma sigmoidea característica en farmacología y fue obtenida con las dosis de 1.0, 3.2, 10, y 31.6 mg/kg po, alcanzando su efecto máximo con dosis de 31.6 mg/kg (227.5 ± 25.7 unidades de área = ua). Mientras que la administración del mismo Mel pero ahora conjuntamente con Gab en dosis de 10 mg/kg, produjo mayores efectos anti-hiperalgésicos ($\blacksquare$), mejorando el efecto máximo de varias dosis de "Mel solo" y evidenciando claros efectos de sinergismo anti-hiperalgésico, se presenta un análisis detallado más adelante. Para tener un análisis completo fue incluido el efecto que por si solo genera Gab en la dosis de 10 mg/kg ($\blacklozenge$).

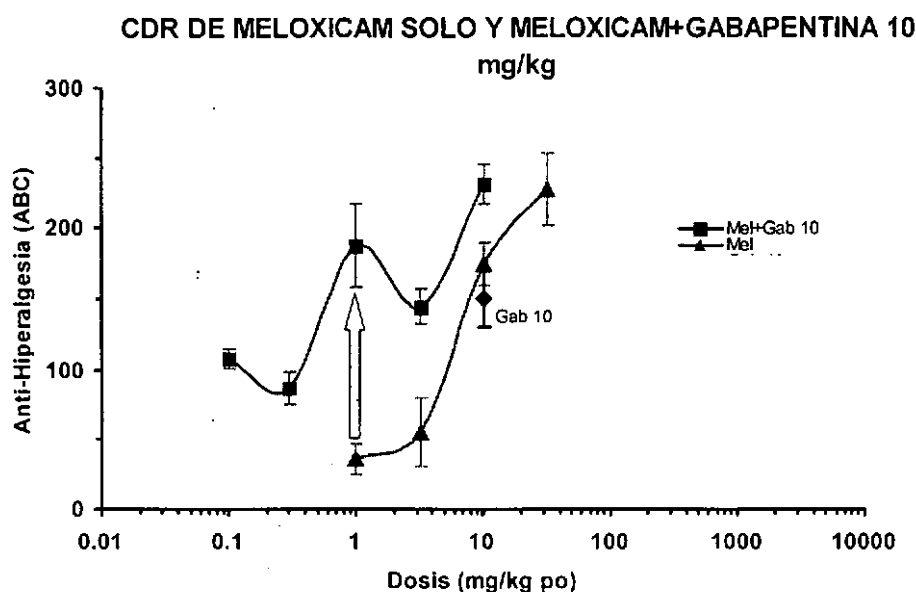


Figura 56. CDR de efectos anti-hiperalgésicos de Mel solo y de Mel + Gab 10 en tratamiento agudo. Es evidente la mejoría de efectos en cuanto es asociado Mel con Gab 10, dando evidencias de interacción de potenciación de efectos en el tratamiento de la hiperalgesia generada en dolor neuropático.

Análisis de la CDR de efectos anti-hiperalgésicos:

La CDR obtenida con "meloxicam solo" tiene la forma de la sigmoidea perfecta descrita para los fármacos en la literatura farmacológica. Sin embargo, la CDR del mismo meloxicam administrado simultáneamente con gabapentina 10 mg/kg tiene una forma irregular y no corresponde a una sigmoidea clásica. Pero esto es "normal" cuando se administran simultáneamente fármacos y se observan efectos de sinergismo, donde no se sigue una relación dosis-dependiente para generar efectos de potenciación. Es decir, al producirse interacción de los fármacos, esa interacción no va aumentando a medida que aumentan las dosis en interacción. Se sabe que para algunos fármacos, la asociación de dosis pequeñas puede producir potenciación, mientras que la asociación de dosis mayores de los mismos fármacos puede producir solo suma o incluso antagonismo (López-Muñoz, 1994). O por otra parte, pueden aparecer CDR "irregulares" en donde unas dosis en combinación pueden producir potenciación, mientras que la combinación de dosis menores o mayores pueden producir efectos mucho menores o de no interacción. Es por esto que se presenta la forma irregular en la CDR al interactuar meloxicam con Gab 10 mg/kg.

Análisis de la eficacia anti-hiperalgésica:

En la gráfica 56 de sinergismo de efectos anti-hiperalgésicos también se puede observar que Mel 31.6 mg/kg produjo un efecto de 227.5 ± 25.7 ua, mientras que cuando se administró el Mel asociado a Gab 10, una dosis de Mel 10 mg/kg + Gab 10 mg/kg produjo un efecto de 230.8 ± 13.9 ua. Lo que significa que se puede alcanzar el mismo efecto máximo de "Mel solo" (31.6 mg/kg), pero reduciendo la dosis de Mel hasta 3.2 veces, ya que la combinación que genera ese mismo efecto máximo es la de: Mel 10 mg/kg + Gab 10 mg/kg. Es

decir con dosis más pequeñas estamos generando más eficacia. También podemos observar que "Mel 1.0" produjo un efecto de 35.8 ± 11.4 ua, pero cuando se administró asociado a Gab 10, se produjo un efecto de 187.7 ± 29.2 ua (ver flecha amarilla en Fig. 56), es decir dado que hay una interacción adecuada entre meloxicam y gabapentina, se puede aumentar o sumar la eficacia en combinación para tener mejores resultados. Recordemos que en clínica es importante que cuando se emplean combinaciones de fármacos se obtengan al menos efectos de suma, y si se potencian los efectos deseados mejor. Pero si es posible empleando combinaciones, bajar las dosis a administrar y obtener la máxima eficacia que antes solo era posible obtener empleando dosis mayores, eso es un buen resultado.

Análisis de la potencia anti-hiperalgésica:

Si hacemos un análisis rápido de cómo varió la potencia farmacológica de "Mel solo" y combinado con Gab, podemos determinar arbitrariamente que compararemos la potencia farmacológica usando DE_{60} , dosis necesaria para producir 60% del efecto máximo, el cual es 300 ua en nuestras condiciones experimentales. Es decir la DE_{60} produciría un efecto aproximado de 180 ua (ver figura 56). Por lo tanto, para producir un efecto de aprox. 60%, necesitamos una dosis de Mel de 10 mg/kg (175 ± 15.33 ua), empleando "Mel solo". Mientras que de la combinación requerimos Mel 1.0 mg/kg + Gab 10 (esta combinación produjo un efecto de 187.5 ± 29.2), por lo tanto, "Mel + Gab" fue 10 veces más potente que "Mel solo" para producir un efecto de 60%. Es muy claro que la CDR de Mel se recorre a la izquierda cuando es asociado con Gab, es decir se requieren menores dosis de Mel asociado a Gab para producir los mismos efectos que con Mel solo.

Otra aspecto importante es el hecho de que podemos detectar la importancia de combinar estos fármacos después de analizar varias proporciones de combinación y detectar la gama de resultados que pudieran generar, ya que de haber analizado solo una combinación (como en muchos artículos de investigación se hace, y no es lo más correcto), no tendríamos la certeza de haber seleccionado la mejor combinación y podríamos haber caído en errores de concluir que la asociación de Mel+Gab solo da una pequeña interacción o no interacción.

Interesantemente, este importante comportamiento de interacción de efectos de la combinación se evidenció también al analizar los efectos de anti-alodinia después de tratamiento agudo. La fig. 57 presenta la CDR de efectos anti-alodínicos de "Mel solo" y la CDR de "Mel asociado a Gab 10 mg/kg", y también se presenta el efecto puntual de Gab 10. La CDR de "Mel solo" (■) muestra la sigmoidea característica obtenida con las dosis de 1.0, 3.2, 10, y 31.6 mg/kg po, alcanzando su efecto máximo con dosis de 31.6 mg/kg. Mientras que la administración de las mismas dosis de Mel pero ahora conjuntamente con Gab en dosis de 10 mg/kg, produjo mayores efectos anti-hiperalgésicos (♦), mejorando en ciertas dosis el efecto máximo de "Mel solo" y evidenciando claros efectos de potenciación anti-alodínica. También es incluido el efecto que por si solo desarrolla Gab en la dosis de 10 mg/kg (▲).

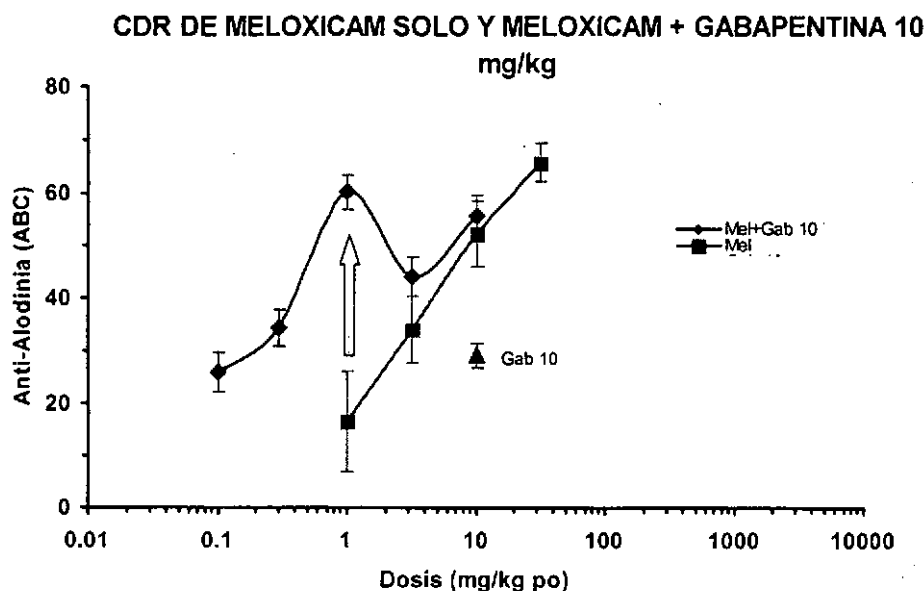


Figura 57. CDR de efectos anti-alodínicos de Mel solo y de Mel + Gab 10. Es evidente la mejoría de efectos de dosis pequeñas de Mel cuanto es asociado con Gab 10, dando evidencias de interacción de potenciación de efectos en el tratamiento de la alodinia generada en dolor neuropático.

Con los resultados anti-alodínicos generados por la combinación, es posible hacer un análisis similar al que se hizo para efectos anti-hiperalgésicos para demostrar que con la combinación. Nuevamente recordemos que las CDR de combinaciones no siguen la forma sigmoidea característica en farmacología, debido a la interacción y gama de efectos de potenciación que se pueden presentar, y ese es también el caso de la CDR de efectos anti-alodínicos de la asociación de Mel+Gab 10 mg/kg.

En cuanto a eficacia, la dosis de Mel 31.6 mg/kg produjo un efecto anti-alodínico de 65.7 ± 3.6 ua, mientras que con Mel 1.0 mg/kg + Gab 10 mg/kg se produjo un efecto de 60.2 ± 3.4 ua. Es decir, con "Mel 1.0 + Gab 10", fue posible generar la misma eficacia anti-alodínica que con 31.6 veces más Mel solo. Esto tiene ventajas terapéuticas, ya que sabemos que producir la misma eficacia con menos dosis lleva también a la posibilidad de generar menos efectos adversos. Además, mientras la dosis de "Mel 1.0" produjo un efecto anti-alodínico de 16.6 ± 9.7 ua, cuando esa misma dosis de Mel 1.0 fue administrado simultáneamente con Gab 10 produjo un efecto de 60.2 ± 3.4 ua. Es decir, con esta última combinación la eficacia de Mel 1.0 se incrementó importantemente (ver flecha amarilla en Fig 57).

Además, también hubo cambio de potencia farmacológica con las combinaciones en cuanto a efectos anti-alodínicos determinados después de tratamiento agudo. Si nuevamente en forma arbitraria establecemos la comparación de potencia con dosis necesarias para producir un 38% del efecto máximo (90 ua en el caso efectos anti-alodínicos) es decir, DE_{38} para producir un efecto aproximado de 34 ua; entonces: con "Mel solo" necesitamos una

dosis de 3.2 mg/kg (esta dosis produjo un efecto de 34.0 ± 6.3 ua, mientras que la dosis requerida de "Mel + Gab 10" la dosis necesaria de Mel es de 0.3 mg/kg (esta combinación produjo un efecto anti-alodínico de 34.4 ± 3.4 ua). Por lo tanto, Mel asociado a Gab 10 es 10 veces más potente que "Mel solo", para producir un efecto de 38%.

En el caso de los tratamientos crónicos con un total de 14 administraciones, sucede también interacción de potenciación cuando es asociado Mel con Gab. La Fig 58 muestra las CDR de los efectos anti-hiperalgésicos después de tratamiento crónico, y la Fig 60 muestra las CDR de los efectos anti-alodínicos después de tratamiento crónico tanto con Mel solo como con Mel asociado a Gab 10. Nuevamente podemos observar fenómenos como los explicados anteriormente (en Fig 56 y 57) en cuanto a la forma de las CDR de interacción, en cuanto a los cambios de eficacia, y en cuanto a los cambios de potencia.

Dado que resulta sobresaliente en cuanto a eficacia anti-hiperalgésica después de los tratamientos crónicos, se puede establecer que en tratamiento crónico dosis pequeñas como Mel 1 mg/kg (ver Fig. 58) produjo como efecto anti-hiperalgésico 160.8 ± 43.5 ua, pero esta dosis aumentó su eficacia cuando fue combinado con Gab 10 hasta producir 398.3 ± 49.1 ua. Es decir, la eficacia de Mel 1.0 en tratamiento crónico aumentó 148% al ser combinado con Gab 10. Además esa misma eficacia la podíamos obtener con Mel solo pero a dosis 10 veces mayor, ya que Mel 10 mg/kg crónico produjo como efecto 427.5 ± 20.4 ua. (Ver Fig. 59). Adicionalmente la eficacia máxima de Mel solo se obtuvo con la dosis de meloxicam crónico 10 mg/kg (427.5 ± 20.4 ua), pero si a esa dosis la administramos simultáneamente con Gab 10, la eficacia crece a 566.7 ± 30.3 ua (Fig 58), es decir la eficacia de Mel 10 mejoró 33%. Lamentablemente recordemos que con esas dosis de Mel (10 mg/kg) solo o asociado a Gab se presentaron efectos tóxicos de muerte. Pero esos efectos tóxicos no fueron detectados con dosis menores de meloxicam.

Nuevamente al recorrerse la CDR de la combinación a la izquierda (Fig. 58), nos indica que la potencia anti-hiperalgésica aumentó con la combinación.

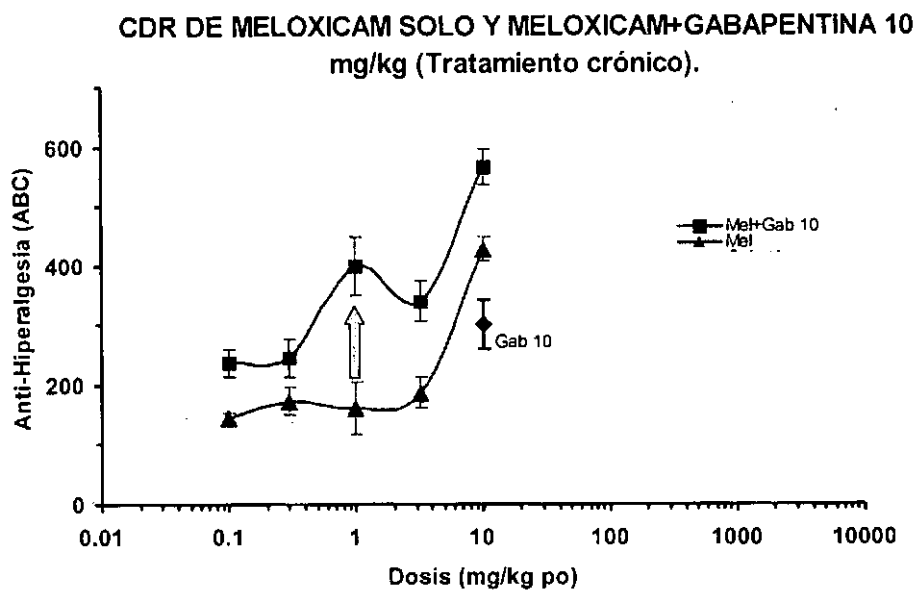


Figura 58. CDR de efectos anti-hiperalgésicos de Mel solo y de Mel + Gab 10 en tratamiento crónico. Hay mejoría de efectos en cuanto es asociado Mel con Gab 10, dando evidencias de interacción de potenciación de efectos en el tratamiento de la hiperalgesia generada en dolor neuropático.

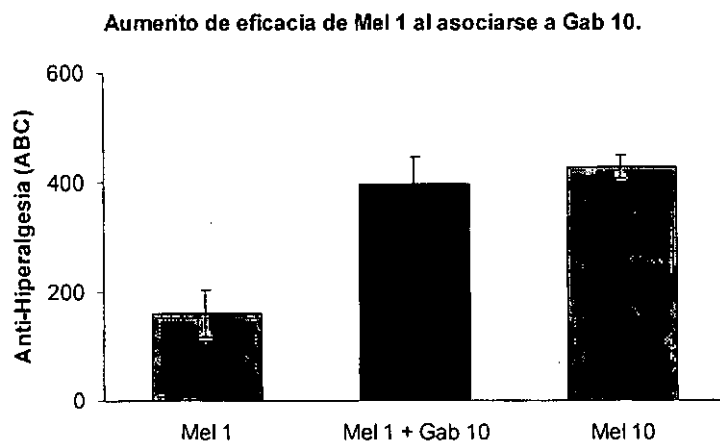


Figura 59. Barras que presentan los efectos globales anti-hiperalgésicos que generó Mel 1.0 y el cambio de eficacia al combinarse con Gab 10 en tratamiento crónico. Y comparación de efectos de la combinación Mel 1 + Gab 10 con los generados por Mel 10 solo crónico, en ratas con dolor neuropático.

Un comportamiento similar en cuanto a CDR, eficacia y potencia fue detectado al analizar los efectos anti-alodínicos que produjo Mel solo y combinado con Gab 10 administrados crónicamente en ratas con dolor neuropático (Fig. 60).

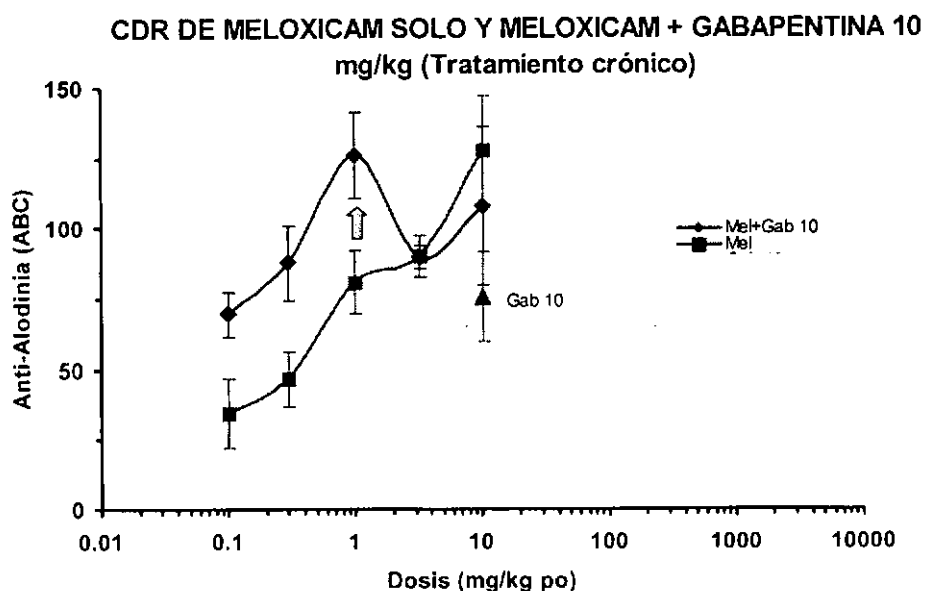


Figura 60. CDR de efectos anti-alodínicos de Mel solo y de Mel + Gab 10 en administración crónica. Se muestra la mejora de efectos anti-alodínicos de dosis pequeñas de Mel cuanto es asociado con Gab 10, en tratamiento de dolor neuropático.

RESUMEN DE RESULTADOS:

En dolor neuropático inducido por constricción crónica del nervio ciático en rata (CCI),

- 1) Tanto meloxicam como gabapentina mostraron en administración aguda, eficacia anti-hiperalgésica como antialodínica.
- 2) En eficacia anti-hiperalgésica, gabapentina resultó igual de eficaz que meloxicam.
- 3) En eficacia anti-alodínica, gabapentina resultó igual de eficaz que meloxicam.
- 4) Comparando las CDR respectivas de efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos, meloxicam fue más potente que gabapentina.
- 5) En administración aguda, con evaluación por 180 minutos post-tratamiento, la asociación de Mel con Gab mostró interacción, y algunas de las proporciones de combinación mostraron efectos de potenciación de actividad anti-hiperalgésica en dolor neuropático.
- 6) En administración aguda, con evaluación por 180 minutos post-tratamiento, la asociación de Mel con Gab mostró interacción, y algunas de las proporciones de combinación mostraron efectos de potenciación de actividad anti-alodínica en dolor neuropático.

- 7) En administración crónica (14 administraciones), los efectos globales de acción anti-hiperalgésica de algunas combinaciones mostraron mejor efecto que cuando se administró meloxicam solo. La eficacia aumentó con las combinaciones, y la potencia también aumentó.
- 8) En cuanto a efectos anti-alodínicos, en administración crónica (14 administraciones), los efectos globales de algunas combinaciones mostraron mejor efecto que cuando se administró meloxicam solo. La eficacia de dosis pequeñas de meloxicam aumentó.
- 9) En términos generales la asociación de meloxicam + gabapentina si evidencia potencial utilidad terapéutica en dolor neuropático, mostrando en algunas proporciones de combinación efectos de potenciación y mejores que cuando es administrado algunos de los componentes de la combinación en forma individual.
- 10) La adecuada combinación de Mel + Gab evidencia potenciación de efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos en condiciones de dolor neuropático tanto en tratamiento agudo como crónico.

PARTE 3:
ANÁLISIS DE TOXICIDAD (MUERTE) GENERADA POR MELOXICAM Y SU COMBINACIÓN CON GABAPENTINA.

Para los estudios de toxicidad preclínica fue determinado primero el rango de dosis que comprendiera por vía oral, desde la dosis máxima que no produce muerte, hasta la dosis mínima necesaria para producir el 100% de muerte en la población que recibe el tratamiento, tanto en rata como en ratón, para meloxicam solo, y para meloxicam + gabapentina 10 mg/kg. Los efectos tóxicos de muerte fueron determinados a 3 diferentes tiempos post-tratamiento: 24h, 48h y 72h, para poder determinar las CDR (muerte) correspondientes. En todas las determinaciones presentadas a continuación, se administró el tratamiento en una sola ocasión, y las dosis establecidas fueron incrementadas siempre en unidades logarítmicas por vía oral para meloxicam solo y en la combinación meloxicam + gabapentina 10 mg/kg.

En el caso de Gabapentina, no fue posible establecer dosis letales 50, aún incrementando importantemente las dosis, hasta llegar al grado de ser imposible preparar soluciones o suspensiones para administración oral a las ratas o ratones. A 2 primeros grupos con n=10 ratas, les fue administrada una dosis de gabapentina de 1,200 ó 2400 mg/kg por vía oral. Estos grupos no presentaron el efecto muerte durante el periodo de observación de 24, 48 y 72 h, y los animales no manifestaron algún efecto adverso en la coordinación motora o alteraciones en peso. Posteriormente fue formado un nuevo grupo con n=10 ratas, a las cuales les fue administrada una dosis incrementada logarítmicamente: la dosis fue 4,800 mg/kg por vía oral. Nuevamente este grupo no mostró efectos de letalidad ni alteraciones en coordinación motora o en peso. Por esta razón, fue incrementada nuevamente la dosis pero ya empezaba a ser una limitante la solubilidad del compuesto para poder después ser administrada a los animales por vía oral. Por esta razón la dosis preparada fue de 6,761 mg/kg por vía oral, pero no se evidenciaron efectos de letalidad, ni alteración en coordinación motora o peso. Al haber llegado a un límite en cuanto a la solubilidad del compuesto y en cuanto a volumen de administración a las ratas, fue imposible poder administrar dosis mayores a las ratas. Lo mismo sucedió con un rango de dosis parecido en los ratones.

1: Efectos tóxicos (muerte a 24 h) producidos por meloxicam y meloxicam+gabapentina 10 mg/kg en rata.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 24 h producidos por meloxicam en rata, el rango de dosis quedó determinado de 0.32 g/kg a 5.62 g/kg. La figura 61 muestra la CDR (muerte) de meloxicam a 24 h. En todas las figuras siguientes el eje "X" muestra las dosis en g/kg administradas para generar el efecto tóxico de muerte, mientras que el eje "Y" muestra el efecto de toxicidad en % de muertes generada en los grupos de animales que recibieron cada dosis. Cada punto en las sigmoideas corresponden al resultado encontrado en grupos independientes de 10 ratas.

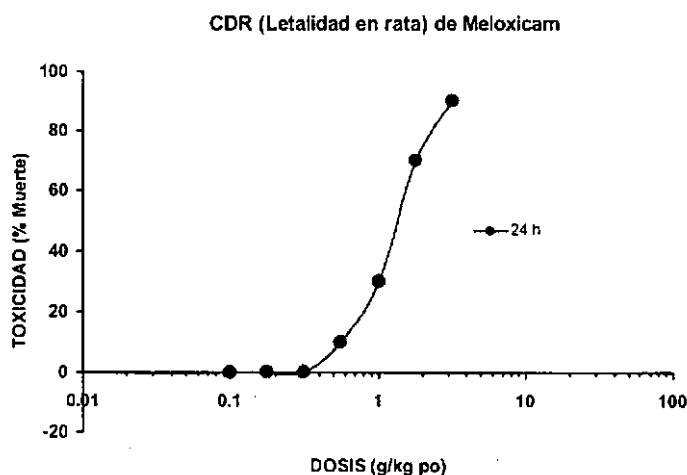


Figura 61. CDR (muerte) en rata a 24 h post-tratamiento con meloxicam, al graficar el porcentaje de muertes generado con cada dosis contra las dosis administradas del fármaco. Se grafica % de efecto en grupos de 10 sujetos experimentales por punto.

También se determinó y analizó la CDR de toxicidad (muerte) de meloxicam en presencia de gabapentina 10 mg/kg en administración única. En el caso de efectos tóxicos de muerte a 24 h producidos por meloxicam + Gab 10 mg/kg en rata, el rango de dosis quedó determinado de 0.32 g/kg a 3.16 g/kg. La figura 62 muestra las 2 CDR de letalidad a 24 h obtenidas con meloxicam solo (●) y la de meloxicam en combinación con Gab 10 mg/kg (●). Los puntos azules señalan las dosis grandes de gabapentina evaluadas y que no manifestaron efectos de letalidad.

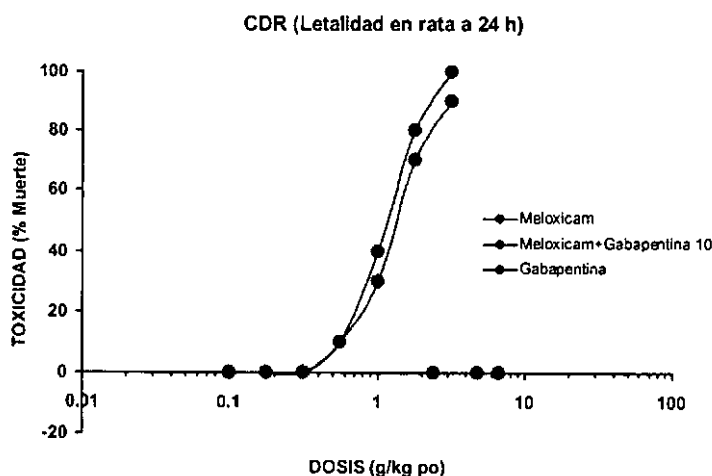


Figura 62. CDR (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam solo, gabapentina sola y de meloxicam + gabapentina 10 mg/kg.

Puede apreciarse que prácticamente son iguales ambas CDR de letalidad tanto de la combinación meloxicam + Gab 10, como de meloxicam solo. Lo que evidencia que se requieren similares dosis de meloxicam solo y en combinación para producir los mismos niveles de toxicidad (muerte) a 24 h. Recordemos que para construir estas CDR se buscó aumentar las dosis hasta el grado de que llegaran a ser tóxicas y generaran el efecto muerte. Con estos datos también fueron calculadas las DL_{50} (a 24 h post-tratamiento) y se

71

compararon estadísticamente para determinar si había cambio en la toxicidad, ver Tabla 4.

Tabla 4: Valores de DL₅₀ y DL₁₀ de efectos de muerte a 24 h post-tratamiento en rata.

COMPUESTO	DL ₅₀ (24 h) mg/kg	DL ₁₀ (24 h) mg/kg
Meloxicam	1296.1 ± 42.6	618.0
Mel + Gab 10	1188.3 ± 29.0	559.7
Gabapentina	----	----

Nota: gabapentina no tiene DL₅₀ debido a que no evidenció efectos de letalidad.

El análisis estadístico al comparar las DL₅₀ de meloxicam solo y Mel + Gab 10 no mostró diferencia estadística significativa, por lo que la toxicidad (letalidad) a 24 h no cambia al administrar el meloxicam con Gab 10 mg/kg. Esto es importante ya que los resultados de efectos deseados anti-hiperalgesia y anti-alodinia mostraban importantes efectos de potenciación con la combinación, pero el efecto tóxico (letalidad) de meloxicam no aumenta a 24 h en rata con la combinación.

2: Efectos tóxicos (muerte a 48 h) producidos por meloxicam y meloxicam + Gab 10 mg/kg en rata.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 48 h producidos por meloxicam en rata, el rango de dosis quedó determinado de 0.10 g/kg a 3.16 g/kg. La figura 63 muestra la CDR (muerte) de meloxicam a 48 h.

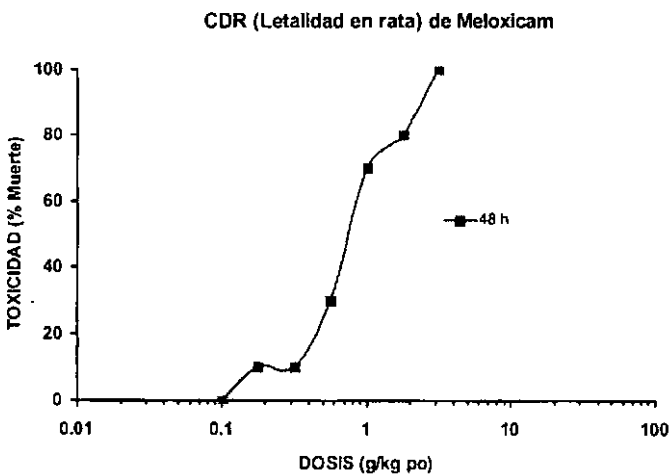


Figura 63. CDR (muerte) en rata a 48 h post-tratamiento con meloxicam, al graficar el porcentaje de muertes generado con cada dosis contra las dosis administradas del fármaco. Se grafica % de efecto en grupos de 10 sujetos por punto experimental.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 48 h producidos por la combinación meloxicam + Gab 10 mg/kg en rata, el rango de dosis quedó determinado de

72

0.1778 g/kg a 3.16 g/kg. La figura 64 muestra las 2 CDR de letalidad a 48 h obtenidas con meloxicam solo y combinado con Gab 10 mg/kg, además de marcar las dosis evaluadas de Gab. La CDR de letalidad de la combinación está ubicada ligeramente más a la izquierda en el eje "X", lo que podría evidenciar que se requieren menores dosis de meloxicam en combinación para producir los mismos niveles de toxicidad (muerte) que con meloxicam solo.

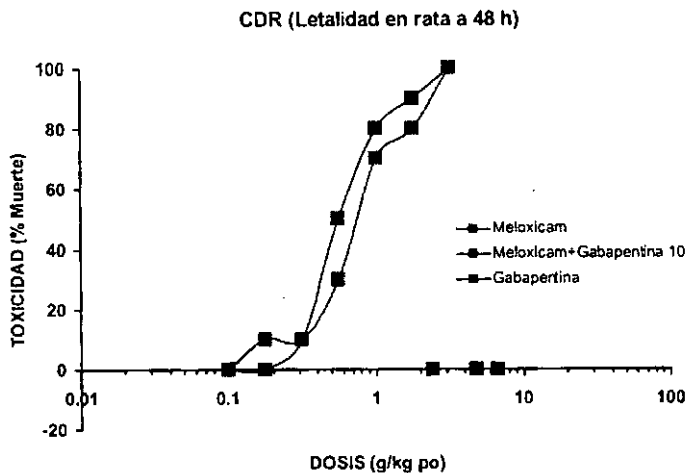


Figura 64. CDR (muerte) a 48 h post-tratamiento con meloxicam solo, y de meloxicam + gabapentina 10 mg/kg.

Para el efecto de letalidad a 48 h post-tratamiento, se determinó la Dosis Letal 50 (DL₅₀), y se compararon estadísticamente para determinar si había cambio de toxicidad (ver Tabla 5).

Tabla 5: Valores de DL₅₀ y DL₁₀ de efectos de muerte a 48 h post-tratamiento en rata.

COMPUESTO	DL ₅₀ (48 h) mg/kg	DL ₁₀ (48 h) mg/kg
Meloxicam	782.8 ± 106.4	286.4
Mel + Gab 10	568.3 ± 29.0	290.3
Gabapentina	---	---

Nota: gabapentina no tiene DL₅₀ debido a que no evidenció efectos de letalidad.

El análisis estadístico al comparar las DL₅₀ de meloxicam solo y meloxicam + Gab 10 si mostró diferencia estadística, por lo que la toxicidad (letalidad) a 48 h cambia ligeramente al administrar el meloxicam con Gab 10 mg/kg. Esto es importante ya que los resultados de efectos deseados anti-hiperalgesia y anti-alodinia mostraban importantes efectos de potenciación con la combinación, pero también el efecto tóxico (letalidad) se hace mayor ligeramente con la combinación después de 48 h de la administración en rata.

3: Efectos tóxicos (muerte a 72 h) de meloxicam y de meloxicam + Gab 10 mg/kg en rata.

73

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 72 h producidos por meloxicam en rata, el rango de dosis quedó determinado de 0.10 g/kg a 1.78 g/kg. La figura 65 muestra la CDR (muerte) de meloxicam a 72 h.

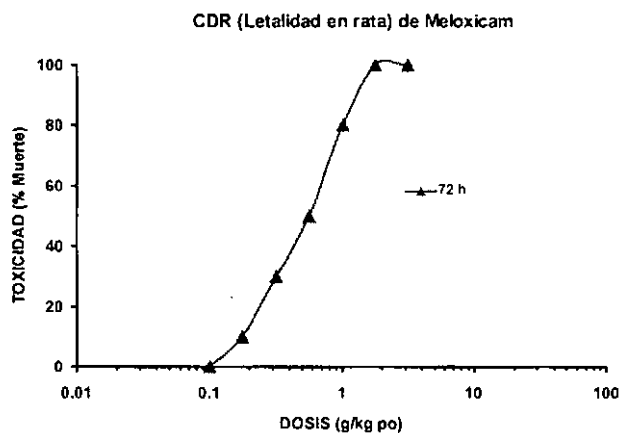


Figura 65. CDR (muerte) en rata a 72 h post-tratamiento con meloxicam, al graficar el porcentaje de muertes generado con cada dosis contra las dosis administradas del fármaco. Se grafica % de efecto en grupos de 10 sujetos por punto experimental.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 72 h producidos por la combinación meloxicam + Gab 10 mg/kg en rata, el rango de dosis quedó determinado de 0.10 g/kg a 1.78 g/kg. La figura 66 muestra las 2 CDR de letalidad a 72 h obtenidas con meloxicam solo, y de meloxicam en combinación con Gab 10 mg/kg. Las CDR de letalidad tanto de meloxicam solo como combinado coinciden completamente una sobre otra. Lo que establece que la toxicidad (muerte) no aumentó al combinar el meloxicam con Gab 10.

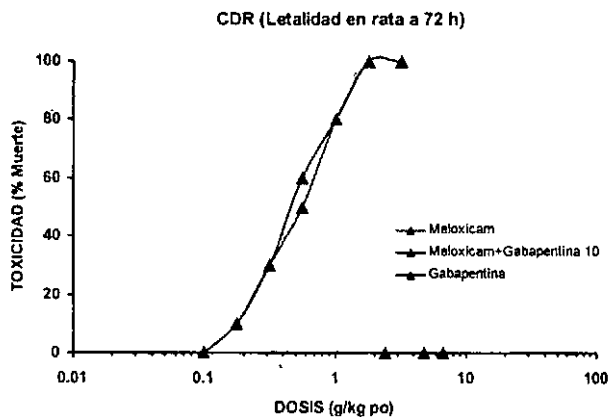


Figura 66. CDR (muerte) a 72 h post-tratamiento con meloxicam solo, y de meloxicam + Gab 10 mg/kg.

Para el efecto de letalidad a 72 h post-tratamiento, se determinaron las Dosis Letales 50 (DL₅₀), (ver Tabla 6).

Tabla 6: Valores de DL₅₀ y DL₁₀ de efectos de muerte a 72 h en rata.

COMPUESTO	DL ₅₀ (72 h) mg/kg	DL ₁₀ (72 h) mg/kg
Meloxicam	506.6 ± 45.5	176.2
Mel + Gab 10	494.2 ± 30.7	171.5
Gabapentina	----	----

Nota: gabapentina no tiene DL₅₀ debido a que no evidenció efectos de letalidad.

Los efectos de letalidad vistos en las gráficas fueron iguales a 72 h, por lo que el análisis estadístico al comparar las DL₅₀ a 72 h de meloxicam solo y meloxicam + Gab 10 no mostraron diferencia estadística, por lo que la toxicidad (letalidad) a 72 h no cambia al administrar el meloxicam solo o combinado con Gab 10 mg/kg.

Los resultados anteriores de toxicidad de meloxicam y de la combinación meloxicam + Gab 10 mg/kg en rata, mostraron que la combinación no difiere en toxicidad (muerte) a 24 y 72 h, pero puede diferir a 48 h en rata. Es decir, a 48 h se requieren menores dosis de meloxicam (asociado a gabapentina) para generar el mismo efecto tóxico (muerte) que el que se presentaba con dosis mayores de meloxicam solo. Estas determinaciones de toxicidad (letalidad) se realizaron en forma aguda y en observación post-administración hasta 72 h. Pero es importante determinar estos efectos en otra especie animal para tener certeza de esos resultados, y que no se trata de una respuesta anormal en rata. Por esto, se determinaron también estos efectos en ratón en condiciones similares.

También debemos recordar que durante el tratamiento crónico (14 administraciones por 7 días), como se señaló anteriormente, meloxicam y las combinaciones que contenían meloxicam en dosis menores a 10 mg/kg no generaron efectos tóxicos de muerte durante el tratamiento, el grupo que recibió meloxicam 10 mg/kg sí mostró efectos tóxicos de muerte: 16% de las ratas después de los 5 días de tratamiento (después de 10 administraciones) y 50% de las ratas después de 6 días de tratamiento (después de 12 administraciones). Mientras que el grupo de animales que recibió la combinación Mel 10 + Gab 10 en tratamiento crónico, también presentaron efectos tóxicos de letalidad: 50% después del día 4 (después de 8 administraciones) y dichos efectos tóxicos ya no aumentaron al menos hasta el día 7 de tratamiento crónico.

4: Efectos tóxicos (muerte a 24 h) producidos por meloxicam, y meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 24 h producidos por meloxicam en ratón, el rango de dosis quedó determinado de 0.17 g/kg a 1.78 g/kg. La figura 67 muestra la CDR (muerte) que generó meloxicam a 24 h.

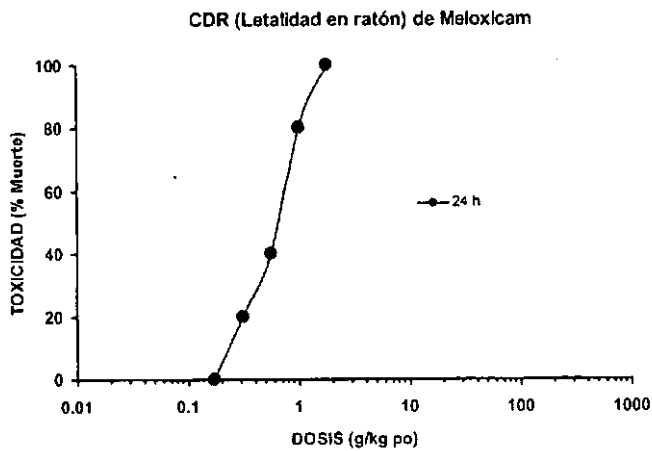


Figura 67. CDR (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam en ratón, al graficar el porcentaje de muertes generado con cada dosis contra las dosis administradas del fármaco. Se grafica % de efecto en grupos de 10 sujetos experimentales.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 24 h producidos por meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón, el rango de dosis quedó determinado de 0.17 g/kg a 1.00 g/kg. La figura 68 muestra las 2 CDR de letalidad a 24 h obtenidas con meloxicam solo y de meloxicam en combinación con Gab 10 mg/kg. La CDR de letalidad de la meloxicam en combinación está ubicada sobre la CDR de meloxicam solo, lo que significa que la toxicidad (letalidad) de meloxicam solo y combinado no cambia.

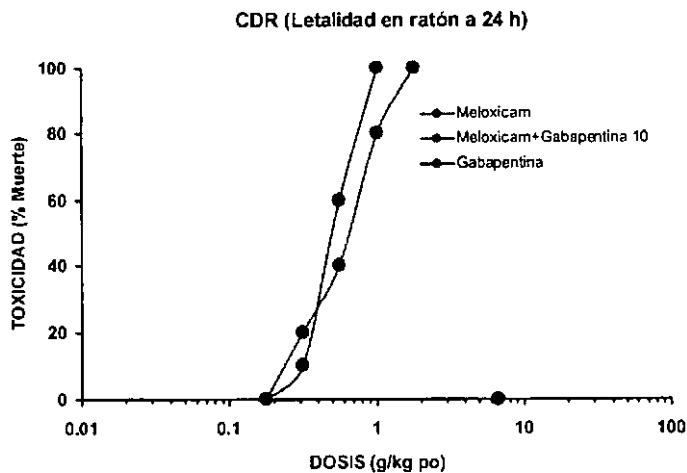


Figura 68. CDR (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam solo, y de meloxicam + Gab 10 mg/kg.

Por lo que para el efecto de letalidad a 24 h post-tratamiento, se determinaron la Dosis Letal 50 (DL_{50}), ver Tabla 7. Para el cálculo de la DL_{50} se empleó un modelo sigmoideo.

Tabla 7: Valores de DL_{50} y DL_{10} de efectos de muerte a 24 h post-tratamiento en ratón.

COMPUESTO	DL ₅₀ (24 h) mg/kg	DL ₁₀ (24 h) mg/kg
Meloxicam	688.5	257.1
Mel + Gab 10	527.3	527.3
Gabapentina	----	----

Nota: gabapentina no tiene DL₅₀ debido a que no evidenció efectos de letalidad.

El análisis estadístico al comparar las DL₅₀ de meloxicam solo y meloxicam + Gab 10 no mostró diferencia estadística, por lo que la toxicidad (letalidad) a 24 h no cambia al administrar el meloxicam solo y con Gab 10 mg/kg. Es decir, la asociación de meloxicam + Gab no hace más tóxico (muerte) el tratamiento a 24 h en ratón.

5: Efectos tóxicos (muerte a 48 h) producidos por meloxicam, y meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 48 h producidos por meloxicam en ratón, el rango de dosis quedó determinado de 0.32 g/kg a 1.78 g/kg. La figura 69 muestra la CDR (muerte) de meloxicam a 48 h.

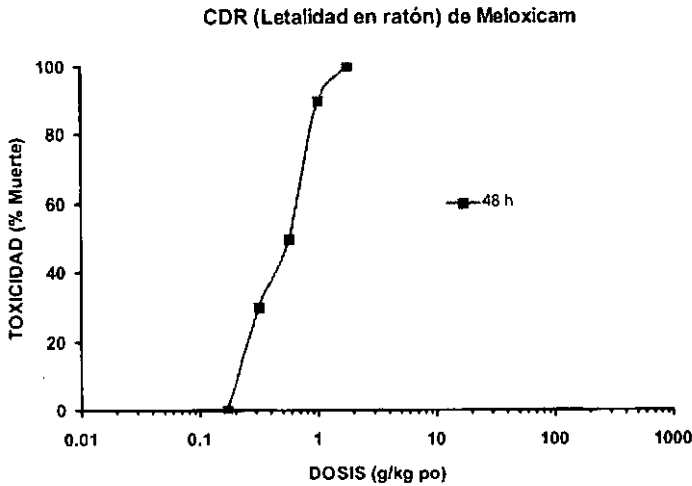


Figura 69. CDR (muerte) a 48 h post-tratamiento con meloxicam en ratón, al graficar el porcentaje de muertes generado con cada dosis contra las dosis administradas del fármaco. Se grafica % de efecto en grupos de 10 sujetos experimentales.

En el caso de efectos tóxicos de muerte a 48 h producidos por meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón, el rango de dosis quedó determinado de 0.10 g/kg a 1.00 g/kg. La figura 70 muestra las 2 CDR de letalidad a 48 h obtenidas con meloxicam solo, y de meloxicam en combinación con Gab 10 mg/kg. La CDR de letalidad de la combinación es prácticamente la misma que la mostrada por meloxicam solo, lo que significa que la combinación no se hizo más tóxica (letalidad) que lo que ya era meloxicam solo.

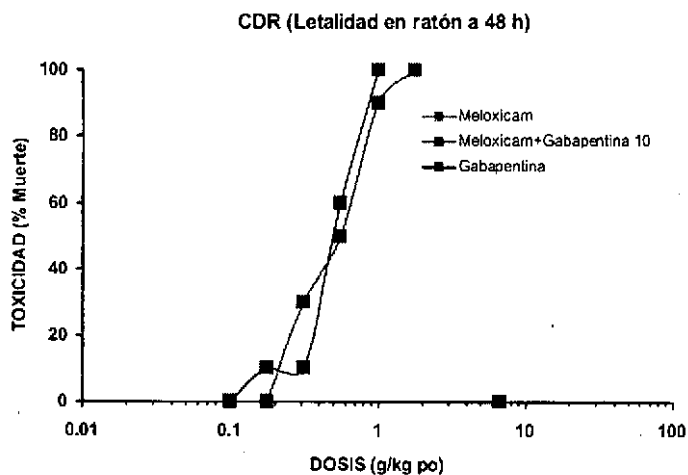


Figura 70. CDR (muerte) a 48 h post-tratamiento con meloxicam solo, y de meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón.

Para el efecto de letalidad a 48 h post-tratamiento, se determinaron las Dosis Letales 50 (DL₅₀), ver Tabla 8.

Tabla 8: Valores de DL₅₀ de efectos de muerte a 48 h post-tratamiento en ratón.

COMPUESTO	DL ₅₀ (48 h) mg/kg	DL ₁₀ (48 h) mg/kg
Meloxicam	551.2	212.2
Mel + Gab 10	535.3	291.6
Gabapentina	----	----

Nota: gabapentina no tiene DL₅₀ debido a que no evidenció efectos de letalidad.

El análisis estadístico al comparar las DL₅₀ de meloxicam solo y meloxicam + Gab 10 no mostró diferencia estadística, por lo que, nuevamente la toxicidad (letalidad) a 48 h no cambia al administrar el meloxicam con Gab 10 mg/kg. Es decir, la asociación de meloxicam + Gab no hace más tóxico (letalidad) el tratamiento a 48 h en ratón.

6: Efectos tóxicos (muerte a 72 h) generados por meloxicam, y meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón.

Para los efectos tóxicos de muerte a 72 h producidos por meloxicam en ratón, el rango de dosis quedó determinado de 0.18 g/kg a 1.00 g/kg. La figura 71 muestra la CDR (muerte) generada por meloxicam a 72 h.

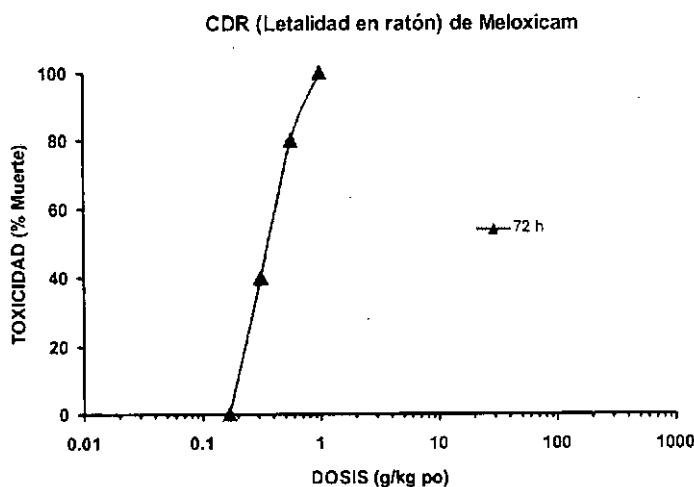


Figura 71. CDR (muerte) a 72 h post-tratamiento con meloxicam en ratón, al graficar el porcentaje de muertes generado con cada dosis contra las dosis administradas del fármaco. Se grafica % de efecto en grupos de 10 sujetos experimentales.

Para los efectos tóxicos de muerte a 72 h producidos por meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón, el rango de dosis quedó determinado de 0.10 g/kg a 1.00 g/kg. La figura 72 muestra las 2 CDR de letalidad a 72 h obtenidas con meloxicam solo, y con meloxicam en combinación con Gab 10 mg/kg. La CDR de letalidad de la combinación está ubicada muy cerca de la CDR de meloxicam, pero del lado derecho de en el eje "X".

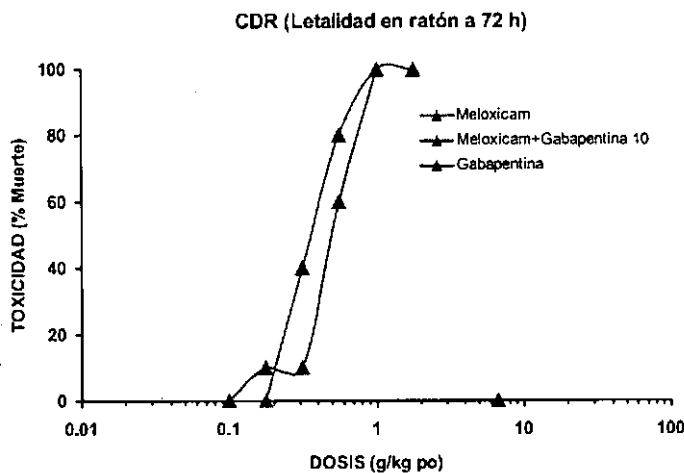


Figura 72. CDR (muerte) a 72 h post-tratamiento con meloxicam solo, y de meloxicam + Gab 10 mg/kg.

Fueron calculadas las Dosis Letal 50 (DL₅₀), ver Tabla 9.

Tabla 9: Valores de DL₅₀ de efectos de muerte a 72 h post-tratamiento en ratón.

COMPUESTO	DL ₅₀ (72 h) mg/kg	DL ₁₀ (72 h) mg/kg
Meloxicam	467.2	203.5
Mel + Gab 10	535.3	291.6
Gabapentina	----	----

Nota: gabapentina no tiene DL₅₀ debido a que no evidenció efectos de letalidad.

El análisis estadístico al comparar las DL_{50} de meloxicam solo y meloxicam + Gab 10, nuevamente, no mostró diferencia estadística, por lo que, la toxicidad (letalidad) a 72 h no cambia al administrar el meloxicam con Gab 10 mg/kg. Es decir, la asociación de meloxicam + Gab 10, no hace más tóxico (letalidad) al meloxicam, al menos hasta las 72 h en ratón.

Los resultados de toxicidad (letalidad) de meloxicam y de la combinación meloxicam + Gab 10 mg/kg en ratón confirmaron que la combinación en estas dosis y a estos tiempos de observación, no fue más tóxica que meloxicam solo, tanto en rata como en ratón.

Adicionalmente puede ser calculado el "Índice Terapéutico" y el "Margen de Seguridad" de esta combinación, y dado que los resultados de letalidad para meloxicam solo y combinado fueron similares a 24 y 72 h en rata y a 24, 48 y 72 h en ratón, haremos el ejercicio solo a 24 h y en rata como ejemplo representativo, empleando resultados de efectos Anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos.

Para calcular tanto el Índice Terapéutico como el Margen de Seguridad para efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos en rata es necesario contar con los datos presentados en la Tabla 10.

Tabla 10: Dosis efectivas 50 y 90 de efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos y Dosis letales 10 y 50 a 24 h post-tratamiento en rata.

COMPUESTO	Efectos Anti-hiperalgésicos DE_{50} (mg/kg)	Efectos Anti-hiperalgésicos DE_{90} (mg/kg)	DL_{50} (24 h) (mg/kg)	DL_{10}(24 h) (mg/kg)
Meloxicam	4.82	21.83	1296.1	618.0
Mel + Gab 10	1.12	12.09	1188.3	559.7
COMPUESTO	Efectos Anti-alodínicos DE_{50}	Efectos Anti-alodínicos DE_{90}	DL_{50} (24 h)	DL_{10}(24 h)
Meloxicam	2.99	18.71	1296.1	618
Mel + Gab 10	0.19	1.15	1188.3	559.7

Recordemos que el índice terapéutico (IT), se define como el cociente de la DL_{50} (24 h) / DE_{50} , y entre mayor sea el resultado, más seguro el fármaco, ya que indica las veces que es necesario aumentar la DE_{50} para que se transforme en la DL_{50} .

Para el efecto anti-hiperalgésico:

En el caso de Meloxicam solo (a 24 h): IT = 268.9

En el caso de Mel + Gab 10 mg/kg (a 24 h): IT = 1060.9

El mayor IT de la combinación Mel + Gab 10 muestra que es incluso más seguro que en administración individual.

En el caso del margen de seguridad (MS) nos indica la distancia que existe entre una dosis efectiva que produce el efecto deseado de nocicepción en gran parte de la población (DE₉₀) y la dosis que empieza a ser tóxica (muerte) en una pequeña parte de la población (DL₁₀). Se obtiene al dividir DL₁₀ (24 h) / DE₉₀. Entre más grande sea la distancia entre estas dosis, el margen de seguridad es mejor. Nos indica las veces que es necesario aumentar la dosis que genera el efecto deseado en el 90% de la población, para que empiece a ser tóxica (letal) en el 10% de la población.

Para el efecto anti-hiperalgésico:

En el caso de Meloxicam solo (a 24 h): MS = 28.31

En el caso de Mel + Gab 10 mg/kg (a 24 h): MS = 46.29

El mayor MS de la combinación Mel + Gab 10 muestra que tiene mayor seguridad que "meloxicam solo" cuando se analizan efectos anti-hiperalgésicos. Gráficamente se puede visualizar esto en la Fig. 73 y 74. Hay más distancia entre las DE₉₀ y DL₁₀ de la combinación, que entre las DE₉₀ y DL₁₀ de "meloxicam solo".

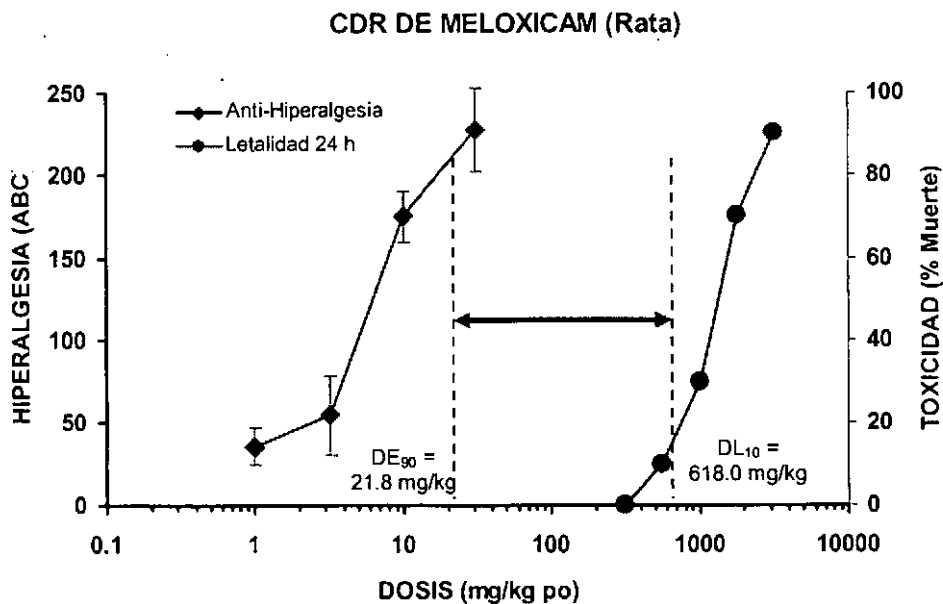


Figura 73. CDR de efectos deseados (anti-hiperalgesia) y de efectos tóxicos (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam solo. La flecha señala el margen de seguridad de meloxicam a 24 h: MS= 28.31.

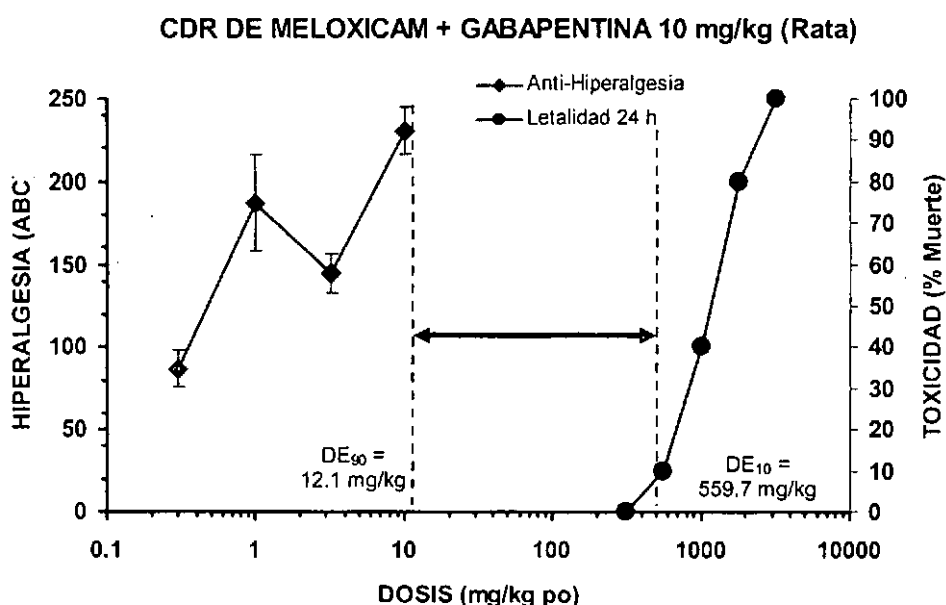


Figura 74. CDR de efectos deseados (anti-hiperalgesia) y de efectos tóxicos (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam + Gab 10 mg/kg. La flecha señala el margen de seguridad de la combinación a 24 h. MS= 46.29

Un análisis similar de índice terapéutico y margen de seguridad puede ser realizado para los efectos anti-alodínicos en rata y con efectos de letalidad a 24 h post-tratamiento.

Para el efecto anti-alodínico:

En el caso de Meloxicam solo (a 24 h): IT = 433.5

En el caso de Mel + Gab 10 mg/kg (a 24 h): IT = 6059.7

El mayor IT de la combinación "Mel + Gab 10" muestra que para efectos antialodínicos, es más seguro que en administración individual.

Nuevamente en el caso del margen de seguridad (MS), para el efecto anti-alodínico:

En el caso de Meloxicam solo (a 24 h): MS = 33.03

En el caso de Mel + Gab 10 mg/kg (a 24 h): MS = 485.43

El mayor MS de Mel + Gab 10 muestra que tiene mayor seguridad que meloxicam solo. Gráficamente se puede visualizar esto en la Fig. 75 y 76. Hay más distancia entre las DE_{90} y DL_{10} de la combinación, que entre las DE_{90} y DL_{10} de meloxicam solo.

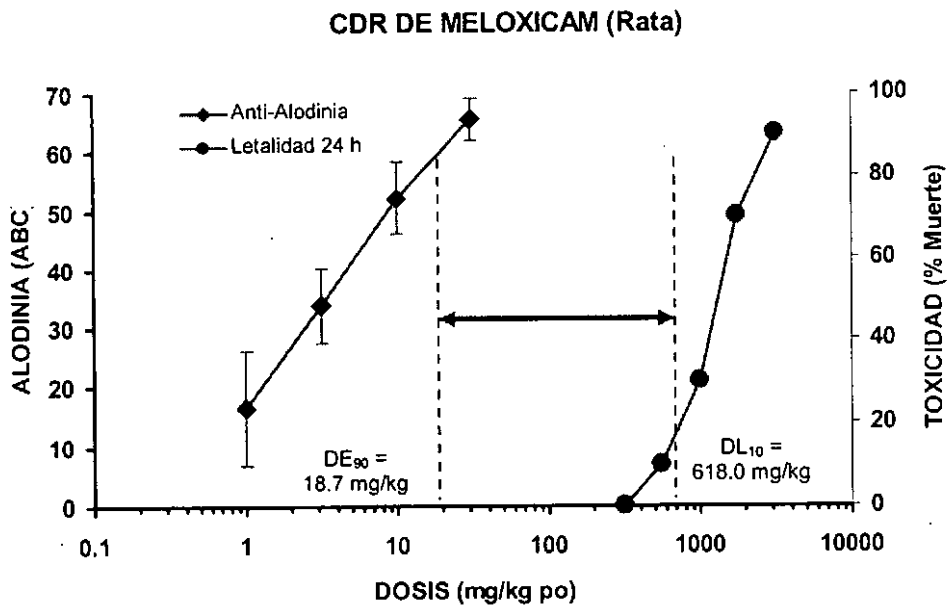


Figura 75. CDR de efectos deseados (anti-alodínicos) y de efectos tóxicos (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam solo. La flecha señala el margen de seguridad de meloxicam a 24 h: MS= 33.03

Por lo tanto, tomando en cuenta los efectos deseados y los datos de toxicidad (muerte), de "índice terapéutico", y de "margen de seguridad", se puede establecer claramente hasta aquí, que meloxicam en combinación con gabapentina 10 mg/kg puede generar en ciertas proporciones de combinación, adecuados efectos en dolor neuropático (efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos), sin aumentar la toxicidad que ya por si solo pudiera tener meloxicam.

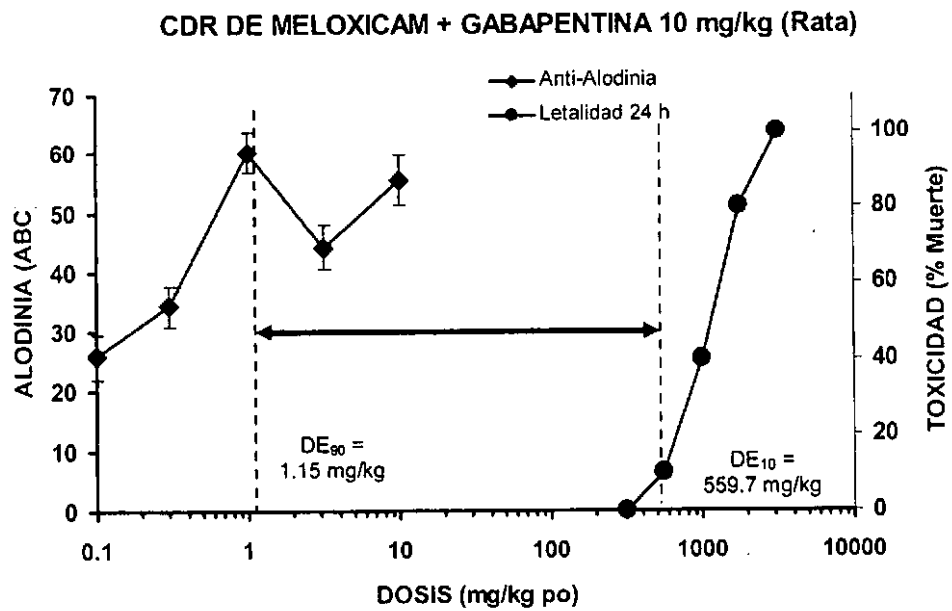


Figura 76. CDR de efectos deseados (anti-alodínicos) y de efectos tóxicos (muerte) a 24 h post-tratamiento con meloxicam + Gab 10 mg/kg. La flecha señala el margen de seguridad de la combinación a 24 h. MS= 485.43

ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS: ALTERACIONES EN PESO CORPORAL E INCOORDINACIÓN MOTORA PRODUCIDOS POR MELOXICAM, Y MELOXICAM + GABAPENTINA.

Análisis de alteraciones en peso corporal.

Los fármacos podrían alterar el crecimiento y ganancia de peso que tienen los animales como un efecto adverso, por esto, fueron determinados los pesos corporales de los animales que recibieron meloxicam solo, o en combinación con gabapentina. Los resultados en el caso de rata han sido resumidos y graficados para su presentación en las siguientes figuras.

Debido a que las combinaciones de gabapentina 10 mg/kg con meloxicam por vía oral en ratas neuropáticas, evidenciaron efectos anti-hiperalgésicos y antialodínicos, fueron analizados los posibles cambios que sobre el peso de los animales pudieran tener dichas combinaciones y los componentes individuales de las combinaciones, cuando son administradas en forma crónica, durante 7 días, con una frecuencia de 2 veces al día. Dado que cada día se administraba 2 veces la dosis correspondiente, se dieron en total 14 administraciones repetidas a cada animal, y las evaluaciones de peso eran 1 vez al día. Por razones prácticas aún cuando tenemos las evaluaciones de peso en tratamiento crónico por 7 días o 14 administraciones en las figuras siguientes solo serán presentados los datos de 6 días o 12 administraciones crónicas, esto no afecta las conclusiones finales de esta sección.

La figura 77, muestra en el eje "X" tiempo, es decir número de días de evaluación, y el eje "Y" el peso (gramos) de las ratas, que fueron ganando durante su crecimiento. La figura muestra el peso del grupo de ratas control (●) que solo recibieron las administraciones crónicas del vehículo, y también se muestra el peso del grupo de ratas que recibió gabapentina 10 mg/kg en forma crónica (■). No hubo cambio en el peso ganado a través del tiempo. Los trazos mostrados por ambos grupos son iguales, lo que establece que la gabapentina en la dosis de 10 mg/kg vía oral y en forma crónica (14 administraciones), no reduce o aumenta el peso de los animales experimentales (ratas). Esto también puede evidenciarse en la fig. 78. que muestra el incremento en peso que tuvieron ambos grupos y no se observa diferencia con el peso ganado a través de los días por el grupo control.

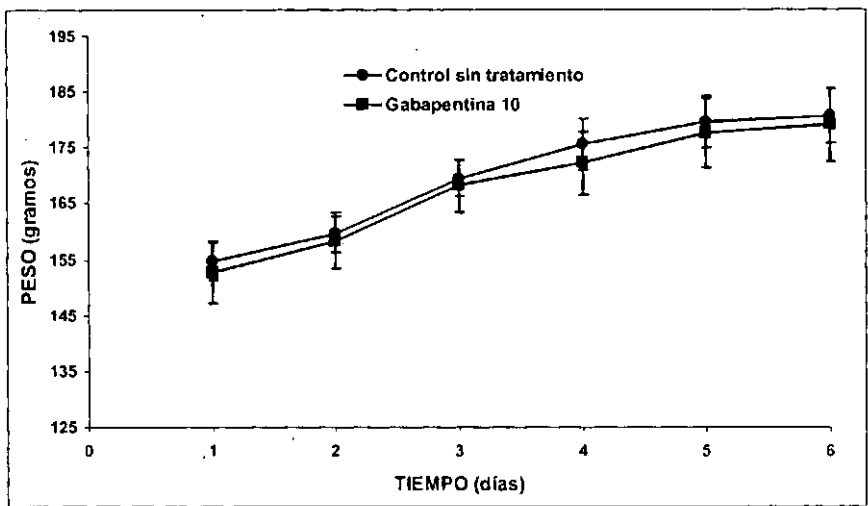


Figura 77. Gráfica que compara el peso de las ratas que formaron el grupo control (solo con administración crónica del vehículo), y el peso de ratas que fueron administradas con gabapentina 10 mg/kg por vía oral 2 veces al día. Aún cuando se presentan los resultados de 6 días (12 administraciones), se hizo el seguimiento por 7 días o 14 administraciones repetidas y no hubo variación. Se grafica la media $\pm$ E.E. de una n=6 animales.

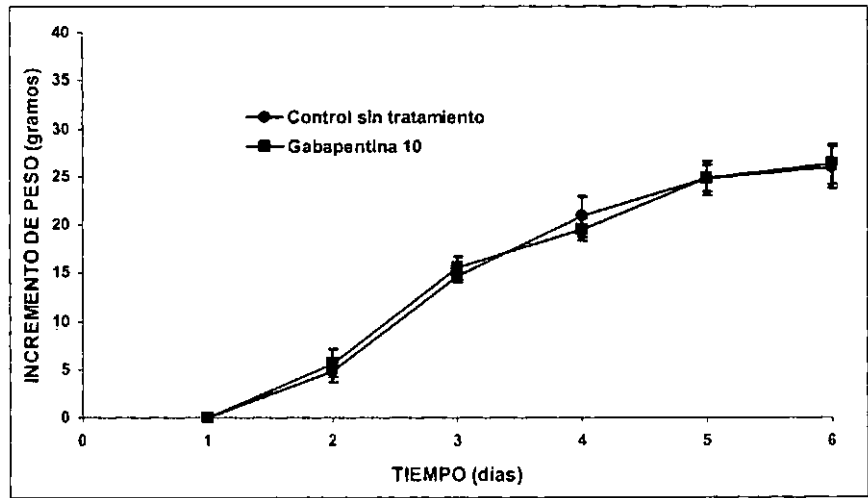


Figura 78. Gráfica que muestra la ganancia de peso en gramos, de un grupo control (tratamiento crónico con vehículo), y un grupo tratado crónicamente con gabapentina 10 mg/kg por vía oral 2 veces al día. Se grafica la media $\pm$ E.E. de una n=6 animales.

La Fig. 79 muestra los cambios que en el peso (g) generó meloxicam solo (■) en diferentes dosis y la combinación correspondiente de meloxicam + Gab 10 mg/kg (▲) en forma crónica con 14 administraciones, y se hace la comparación con el grupo control (●) que solo recibió vehículo también en forma crónica. La pendiente de crecimiento en peso es similar entre el grupo control y para los primeros 4 grupos de dosis de meloxicam menor a 10 mg/kg. Por lo que en esas dosis de meloxicam solo o combinado con Gab no hubo alteraciones en el desarrollo y peso de los animales que recibieron en forma crónica los tratamientos. En el caso de los grupos que recibieron meloxicam 10 mg/kg solo o combinado con Gab 10 mg/kg si hubo algunas alteraciones, como puede ser visto en la 5ª. Figura correspondiente, hay un cambio ligero en la curva correspondiente a meloxicam 10 mg/kg solo, indicando que el peso de los ratas

85

no siguió aumentando como lo hacían las ratas control. En el grupo que recibió la combinación meloxicam 10 + Gab 10, se observa una mayor dispersión en el error estándar graficado para ese grupo, aunque una tendencia similar a la del grupo control. En el caso de las gráficas adonde el grupo ya sea de meloxicam solo o combinado aparece más arriba del grupo control, se debe a que esos grupos al inicio tenían en promedio un peso mayor.

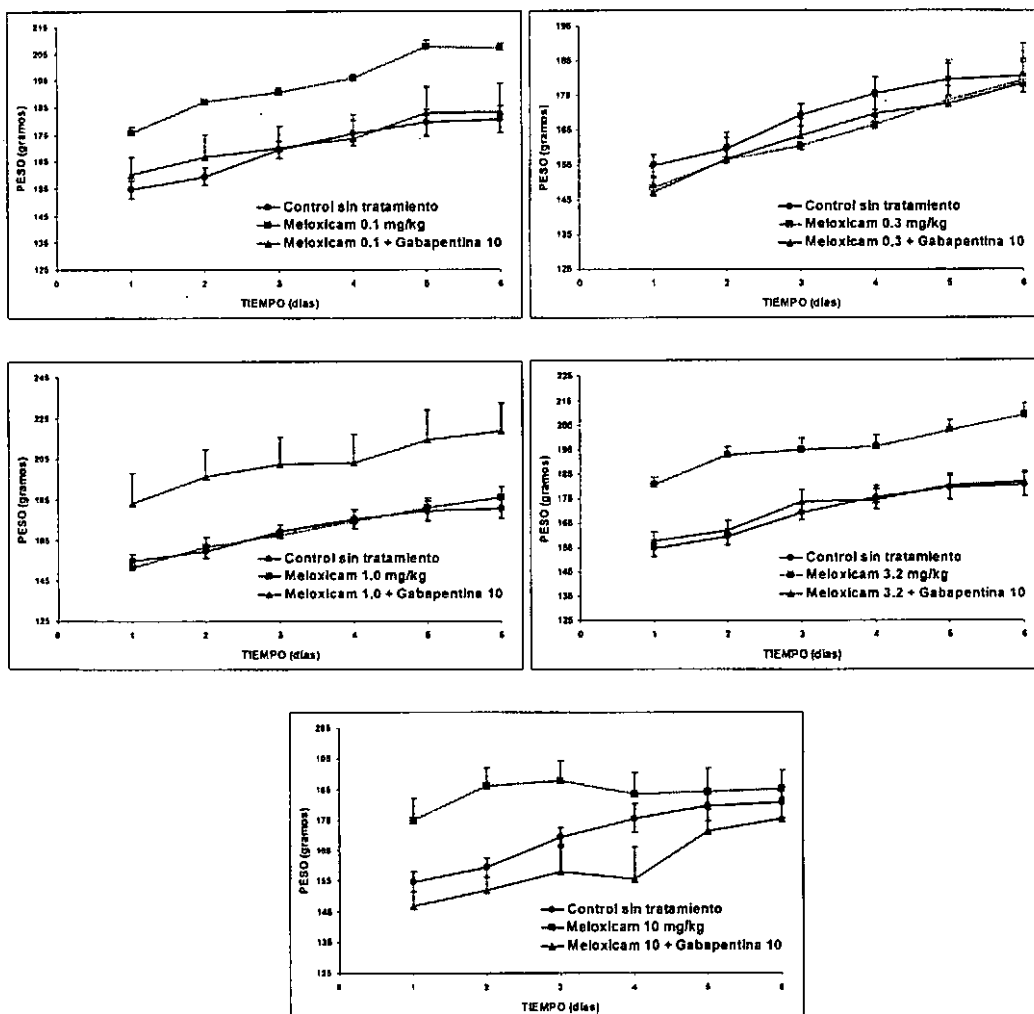


Figura 79. Gráfica que compara el peso de las ratas que formaron el grupo control (administración crónica del vehículo), el peso de ratas que fueron administradas crónicamente con diferentes dosis de meloxicam, y los grupos que recibieron crónicamente meloxicam + gabapentina 10 mg/kg por vía oral 2 veces al día. Aún cuando se presentan los resultados de 6 días (12 administraciones), se hizo el seguimiento por 7 días o 14 administraciones repetidas y no hubo variación. Se grafica la media $\pm$ E.E. de una n=6 animales.

Debemos recordar, que como se comentó anteriormente, durante los tratamientos crónicos, solo los grupos de animales que recibieron meloxicam 10 mg/kg solo o combinado con Gab 10 mg/kg, evidenciaron efectos adversos y tóxicos de muerte ya casi al final del periodo de tratamiento (después de 10 administraciones).

En la figura 80 podemos analizar los incrementos en peso que tuvieron los animales en los diferentes grupos. Nuevamente podemos determinar que la

tendencia que siguieron los grupos tratados fue similar a la del grupo control, con excepción de los grupos que recibieron meloxicam 10 mg/kg solo o combinando con Gab 10 mg/kg, en donde se observa una ganancia de peso más discreta para los animales que recibieron meloxicam solo y una mayor variación en los incrementos en peso del grupo que recibió la combinación.

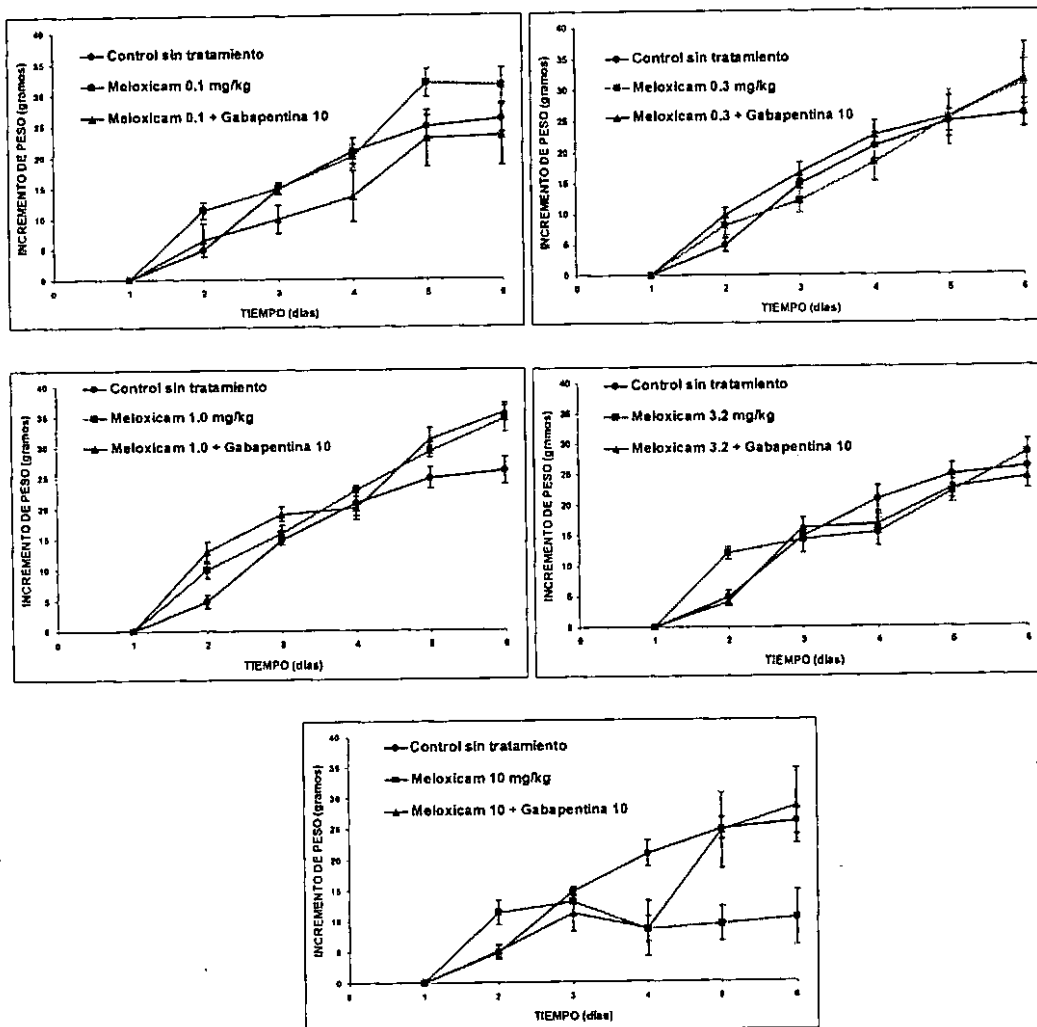


Figura 80. Gráfica que muestra la ganancia de peso en gramos, de un grupo control (tratamiento crónico con vehículo), de los grupos tratados crónicamente con diferentes dosis de meloxicam y de los grupos que recibieron crónicamente meloxicam + gabapentina 10 mg/kg por vía oral 2 veces al día. Se grafica la media $\pm$ E.E. de una $n=6$ animales.

Como conclusión de esta parte, puede establecerse que el análisis de peso de los animales que recibieron crónicamente cada una de las combinaciones (que mostraron sinergismo de efectos anti-hiperalgésico y anti-alodínico), mostró que no se generan alteraciones en el cambio de peso que tienen las ratas por su crecimiento normal, con excepción de los grupos que recibieron meloxicam 10 mg/kg solo o combinado. Es decir, ni las combinaciones eficaces farmacológicamente, ni los componentes individuales de dichas combinaciones, produjeron alteraciones en el crecimiento y desarrollo de los animales de laboratorio (rata).

Para detectar en que grado, dosis grandes de los componentes de las combinaciones producen cambios en el peso de los animales, fueron analizados los pesos de los animales que recibieron dosis grandes, y que estaban en la parte baja de la sigmoidea o CDR de de toxicidad (muerte). La figura 81 muestra la evolución de los pesos de los animales que recibieron o el vehículo (●) o una dosis grande de gabapentina (4800 ♦ ó 6761 ♦ mg/kg) en forma aguda. Se puede observar que al no cambiar la pendiente, la gabapentina no altera la ganancia de peso de los animales de experimentación. La fig. 82 confirma que cuando los animales reciben gabapentina, no se altera el curso de ganancia de peso de los animales.

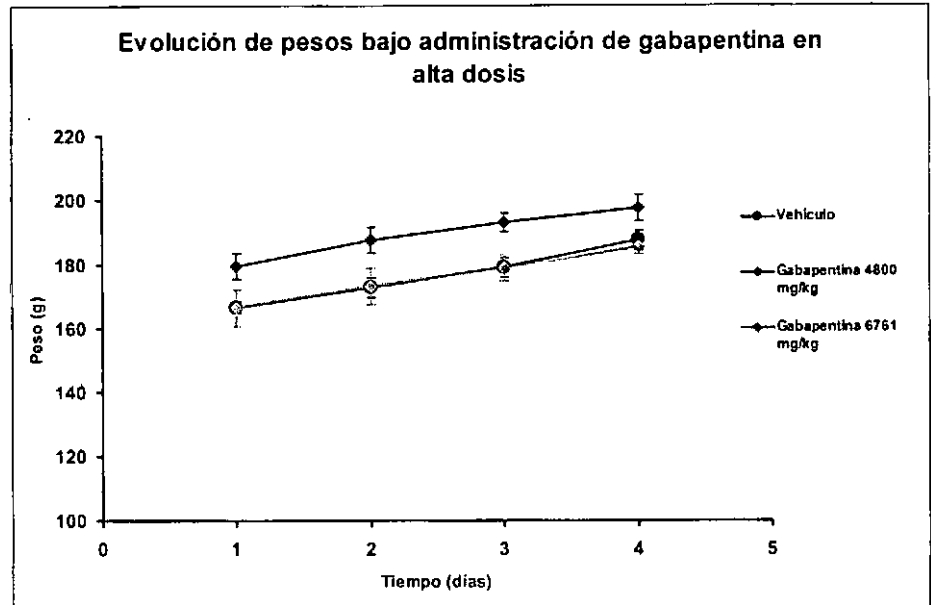


Figura 81. Gráfica que compara el peso de las ratas que formaron el grupo control (vehículo), y el peso de los animales que recibieron dosis grandes de gabapentina 4800 mg/kg y 6761 mg/kg en dosis única. Se grafica la media $\pm$ E.E., n=10 animales.

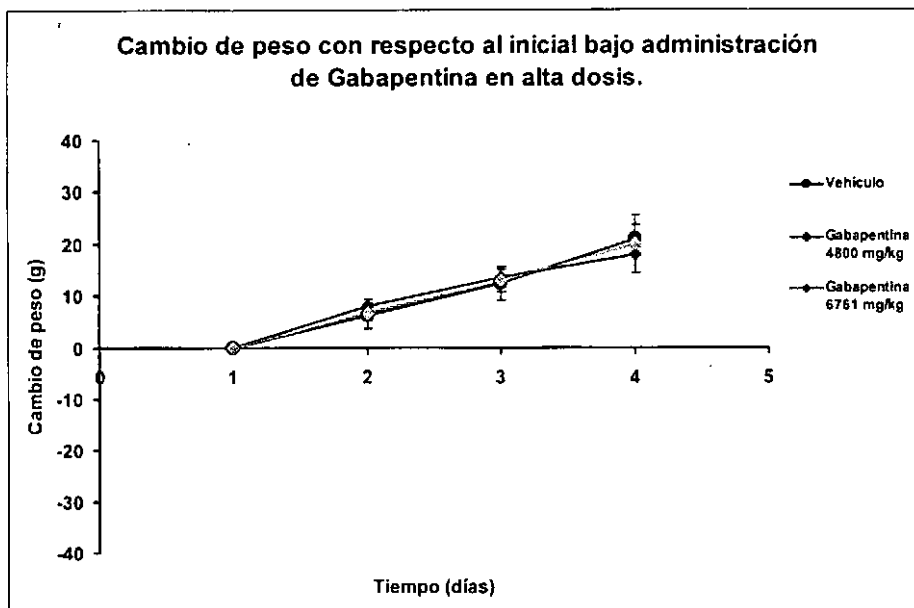


Figura 82. Gráfica que muestra la variación de peso que genera gabapentina en dosis alta y comparación con grupo control (vehículo) en rata. Se realizó una sola administración de dosis alta y se determinaron los pesos por 4 días. Se grafica la media $\pm$ E.E., $n=10$ animales.

La figura 83 muestra la evolución de los pesos de los animales que recibieron una dosis grande de meloxicam 177.8 ($\blacktriangle$) solo y en combinación con Gab 10 mg/kg ($\blacklozenge$) en forma aguda. Se puede observar que estas dosis de meloxicam si modifican la ganancia de peso de los animales de experimentación: la pendiente mostrada por los grupos que recibieron meloxicam solo o en combinación, si es diferente de la pendiente mostrada por el grupo control. La fig. 84 confirma que cuando los animales reciben meloxicam en dosis alta, si se altera el curso de ganancia de peso de los animales. Recordemos que las dosis de meloxicam que produjeron sinergismo estaban en el rango de 0.1 a 10 mg/kg, dosis muy alejadas de las que modificaron el peso de las ratas: 177.8 mg/kg, dosis que da inicio a la CDR de efectos tóxicos (letalidad).

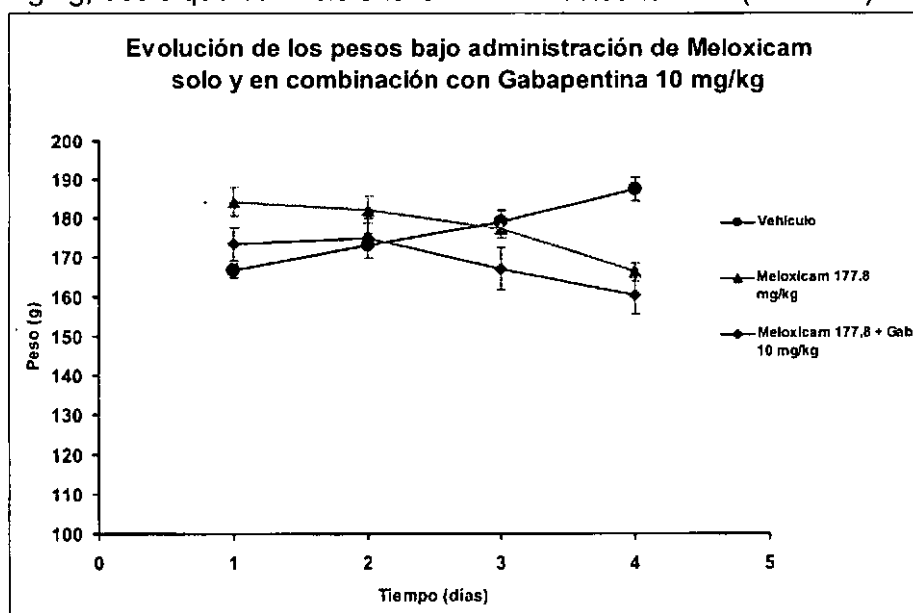


Figura 83. Gráfica que compara el peso de las ratas que formaron el grupo control (vehículo), y el peso de los animales que recibieron una dosis grande de meloxicam (177.8 mg/kg) en dosis única. La dosis empleada de meloxicam es dosis que inicia la CDR de efecto muerte. Se grafica la media $\pm$ E.E., n=10 animales.

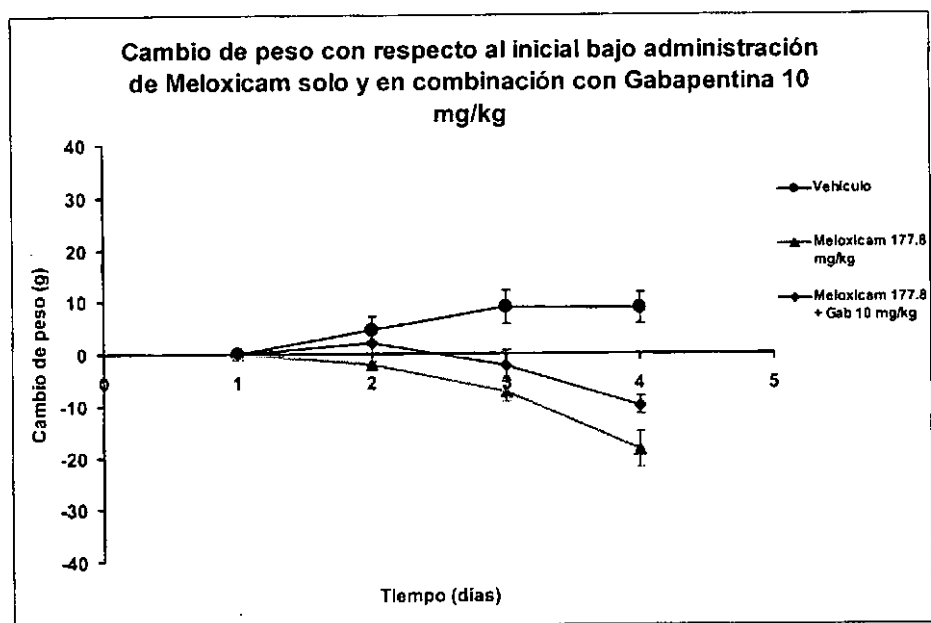


Figura 84. Gráfica que muestra la variación de peso que genera meloxicam en dosis alta y comparación con grupo control (vehículo) en rata. Se realizó una sola administración de dosis alta y se determinaron los pesos por 4 días. Se grafica la media $\pm$ E.E., n=10 animales.

Se puede establecer que dosis de meloxicam cercanas a las tóxicas (muerte) si modifican el crecimiento y ganancia de peso de las ratas.

En el caso de ratón se presentó un comportamiento similar en administración aguda y única: dosis grandes tanto de meloxicam solo (177.8 mg/kg), como combinado, si modifican la ganancia de peso de los ratones; y como ejemplo se muestran las siguientes gráficas. La fig. 85 muestra que en ratón, meloxicam 177.8 mg/kg (■) modifica la ganancia de peso de los ratones, y también se modifica el peso de ratones que reciben una combinación que contiene meloxicam 177.8 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg (▲). La fig. 86 confirma los cambios en peso de los ratones producida por la dosis grande de meloxicam.

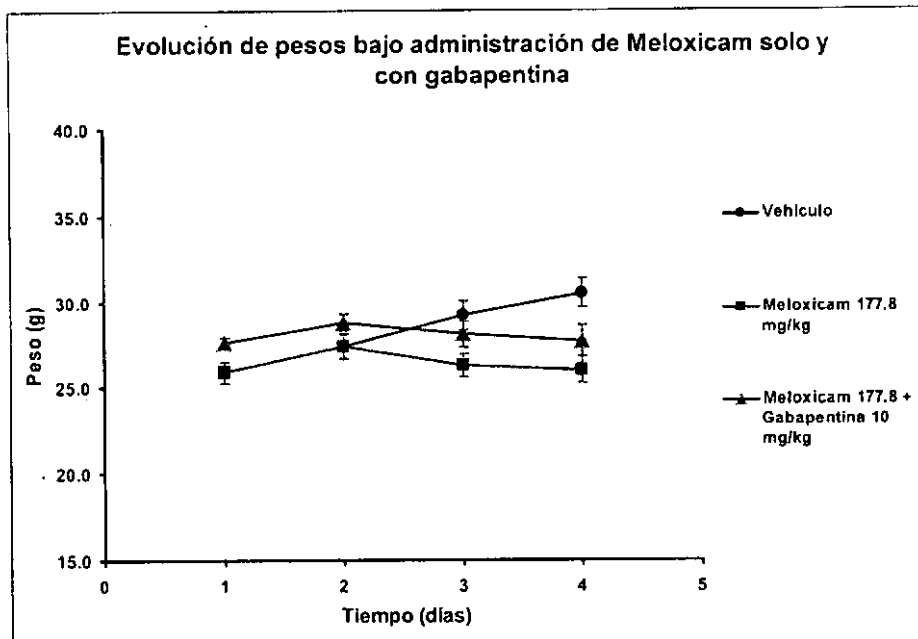


Figura 85. Gráfica que compara el peso de ratones que formaron el grupo control (vehículo), y el peso de los animales que recibieron meloxicam 177.8 mg/kg, y la combinación meloxicam 177.8 + gabapentina 10 mg/kg en dosis única. Se grafica la media $\pm$ E.E., n=10 ratones.

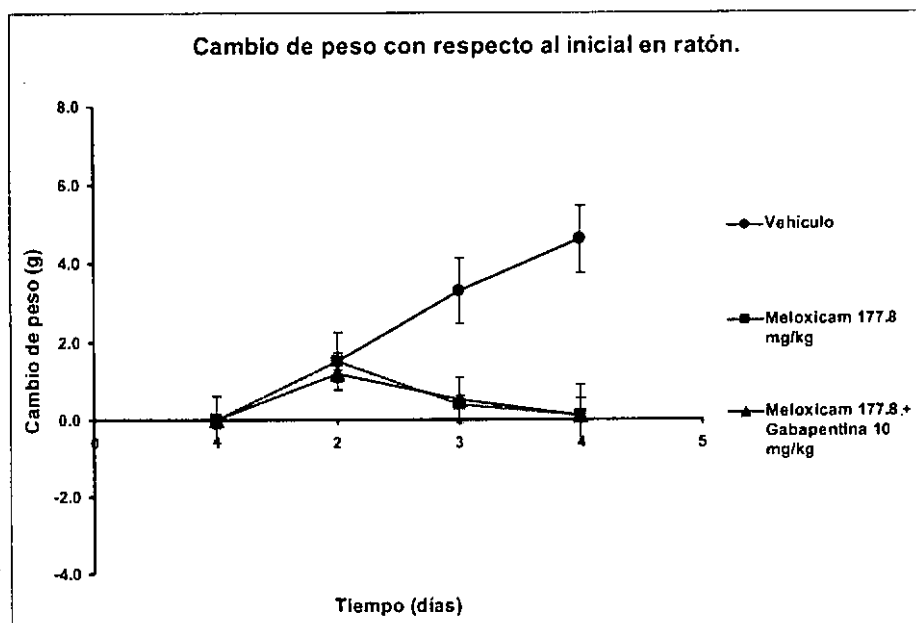


Figura 86. Gráfica que muestra la variación de peso que genera meloxicam 177.8 y la combinación meloxicam 177.8 + gabapentina 10, y comparación con grupo control (vehículo) en ratón. Se realizó una sola administración y se determinaron los pesos por 4 días. Se grafica la media $\pm$ E.E., n=10 animales.

Conclusión de esta sección: tanto en rata como en ratón, las combinaciones meloxicam + gabapentina detectadas con valor terapéutico por su actividad anti-hiperalgésica como anti-alodínica, no afectaron la ganancia de peso en administración única, ni aún en tratamiento crónico (con excepción de la combinación meloxicam 10 mg/kg + gabapentina 10 mg/kg). Esto mismo se observó al analizar también los componentes individuales de dichas

combinaciones. Sin embargo, dosis grandes tanto de meloxicam solo como en combinación (gabapentina 10 mg/kg), dosis cercanas a las dosis tóxicas (letalidad) si alteraron la ganancia de peso de los animales.

Análisis de alteraciones en coordinación Motora.

Para analizar la coordinación motora, y los efectos que sobre esta pudieran generar tanto meloxicam individual como en combinación con gabapentina, se hizo uso de la prueba de Rota-Rod tanto en rata como en ratón. Para realizar esta prueba se colocaron los animales sobre un cilindro (7 cm de diámetro) girando a una velocidad de 10 rpm. Fueron entrenados para caminar sobre el cilindro durante 10 min un día antes de la prueba. El día de la prueba, se colocaron los animales en el Rota-Rod y se registró el número de caídas por un periodo de 5 min.

Resulta de interés analizar los posibles efectos que pudieran tener meloxicam y gabapentina en forma individual y combinada en las proporciones detectadas como de valor farmacológico (mejoría de la actividad anti-hiperalgésica y anti-alodínica) en la rata por sus efectos de sinergismo. Por esta razón fueron analizados los efectos que sobre la coordinación motora (efectos de alteración sobre SNC) pudieran tener en rata y ratón: gabapentina 10 mg/kg, meloxicam 0.1, 0.3, 1.0, 3.2 y 10 mg/kg y las combinaciones con Gab 10 en tratamiento agudo y crónico.

Resultados en rata:

En administración aguda:

- 1) Las ratas que recibieron el vehículo (PEG al 15% en carboximetilcelulosa al 0.5%), gabapentina 10 mg/kg, meloxicam 0.1, 0.3, 1.0, 3.2 y 10 mg/kg y las combinaciones correspondientes con Gab 10, no evidenciaron alteraciones en la coordinación motora.
- 2) Las ratas que recibieron dosis de meloxicam mayores de 177.8 mg/kg si empezaron a presentar alteraciones en la coordinación motora, pero son dosis tan grandes que ya empiezan generar efecto de toxicidad (muerte) en la población de ratas, y alteraciones en peso corporal, razón por la cual ya ni es posible realizar las evaluaciones en todas las ratas ya que algunas mueren. Las ratas que recibieron gabapentina aún en dosis de 6761 mg/kg no evidenciaron alteraciones en la coordinación motora.
- 3) Los ratones que recibieron el vehículo, gabapentina 10 mg/kg, meloxicam 3.2, 10 y 17.8 mg/kg y las combinaciones no evidenciaron alteraciones en la coordinación motora. Sin embargo los ratones que recibieron dosis mayores de 177.8 mg/kg si empezaron a presentar alteraciones en coordinación motora, pero eran dosis ya elevadas y que también causaban en algunos ratones el efecto de muerte.

En administración crónica:

- 1) Ratas control que recibieron solo el vehículo por vía oral en administración repetida 2 veces al día por 7 días, no mostraron caídas en las pruebas de coordinación motora. Lo mismo sucedió con las ratas que recibieron las combinaciones o los componentes individuales en forma crónica (14 administraciones). Como se mencionó antes algunas ratas que recibieron meloxicam 10 mg/kg solo o combinado presentaron efectos de toxicidad (muerte), pero estas hasta el día anterior a la muerte no evidenciaron alteraciones en coordinación motora.

CONCLUSIÓN GENERAL:

El análisis para conocer si había interacción farmacológica (mejoría de efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos) de meloxicam + gabapentina en un modelo de dolor neuropático en animales de laboratorio (rata), permitió detectar que meloxicam tiene cierta eficacia en dolor neuropático, lo mismo sucedió con gabapentina de quien ya se esperaba actividad adecuada en estas condiciones experimentales. También se detectó que hay asociaciones de meloxicam con gabapentina, en proporciones particulares, que generan adecuados efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos, mejorando importantemente la eficacia y potencia de meloxicam al ser combinado con gabapentina, lo que sugeriría un importante papel como agentes que interaccionan adecuadamente en dolor neuropático. El análisis de índice terapéutico y margen de seguridad de meloxicam solo y combinado, mostró que la combinación no favorece los efectos tóxicos de muerte más allá de los efectos tóxicos que ya posee el mismo meloxicam. Adicionalmente, no hay aparición de efectos letales y alteraciones de la coordinación motora en los animales que reciben la combinación en dosis suficientes para potenciar efectos anti-hiperalgésicos y anti-alodínicos, cuando son administradas en forma aguda, y en forma crónica cuando las dosis de las combinaciones están por debajo de meloxicam 10 mg/kg y gabapentina 10 mg/kg. Estas últimas dosis son particulares para la rata o ratón y no pueden ni deben ser extrapoladas al humano, en donde el rango de dosis útil de cada fármaco y combinación es diferente.

BIBLIOGRAFÍA:

Bennett G, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.

Besson M, Brook P, Chizh BA, Pickering AE. Tactile allodynia in patients with postherpetic neuralgia: Lack of change in skin blood flow upon dynamic stimulation. *Pain* 2005; 117: 154-161.

Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanism of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 12-26.

Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.

Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, y Chung JM. Behavioral sings of ongoig pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 1994; 59: 369-376.

De la Calle JL, Mena MA, González-Escalada JR, Paíno CL. Intrathecal transplantation of neuroblastoma cells decreases heat hyperalgesia and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res Bull* 2002; 59 (3): 205-211.

De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004; 491: 137-148.

Dowdall T, Robinson I, Meert FT. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80: 93-108.

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.

Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: current evidence and future directions. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 823-830.

Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulinet DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175: (3): 265-275.

Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Rev Invest Clin* 2006a; 58 (2): 126-138.

Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Jiménez S, Palapa-García R, Acosta-Alanís FJ, Aragón G, et al. Tendencias de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático en México. *Rev Mex Anest* 2006b; 29 (1): 9-14.

Hall G, Carroll D, Parry D, McQuay H. Epidemiology and treatment of neurophatic pain: The UK primary care perspective. *Pain* 2006; 122: 156-162.

Hama AT, Borsook D. Behavioral and pharmacological characterization of a distal peripheral nerve injury in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005; 81: 170-181.

Hasson PT, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: The clinical perspective. En: Hasson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, editores. *Neuropathic pain: Pathophysiology and treatment. Progres in Pain Research and Management*, Vol. 21. Seattle: IASP Press; 2001. p. 1-18.

- Hoffmann HA, De Vry J, Siegling A, Spreyer P, Denzer D. Pharmacological sensitivity and gene expression analysis of the tibial nerve injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 17-25.
- Hurley RW, Chatterjea D, Rose M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97:1263-1273.
- Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1-8.
- Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:1-11.
- Junga BF, Ahrendtb GM, Oaklanderc AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1-13.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597-652.
- López-Muñoz FJ, Castañeda-Hernández G, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA. Analgesic effects of combinations contain opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev Res* 1993; 29: 229-304.
- López-Muñoz FJ. Surface synergistic interaction between dipyrone and morphine in PIFIR model. *Drug Des Rev* 1994; 33: 26-32.
- McArthur J, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4: 543-555.
- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J. Clin. Pharm Ther* 2001; 26: 257-264.
- Raja, SN, Haythornthwaite, JA. Combination therapy for neuropathic pain-which drugs, which combination, which patients? *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1373-1375.
- Schug SA, ZechD, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guide-lines. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 27-32.
- Tal M, Bennett, GJ. Extraterritorial pain in rat with a peripheral mononeuropathy: mechano-hiperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an injury nerve. *Pain* 1994; 57: 375-382.
- Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 57-77.
- Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 949-965.

Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004a; 140:441-451.

Zimmermann M. Ethical guidelines for investigation of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16: 109-110.

Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 23-37.