



84

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO MONOGRAFICO SOBRE PENTAZOCINA
UN ANALGESICO POTENTE NO NARCOTICO
Y SIN RIESGO DE ADICCION

95

T E S I S P R O F E S I O N A L

Q U E E N O P C I O N D E L T I T U L O D E

Q U I M I C O F A R M A C E U T I C O B I O L O G O

P R E S E N T A

H E C T O R M A R C O S C H A V E Z C A S T E L L A N O S



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis
AÑO 1976
FECHA
PROC. 14-1-94



QUÍMICA

Jurado asignado originalmente según el tema	PRESIDENTE	Q. F. B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
	VOCAL	Q. F. B. ENRIQUE CALDERON GARCIA
	SECRETARIO	Q. F. B. MA. TERESA COPPOLA FERNANDEZ
	1er. SUPLENTE	Q. F. B. ANA MA. MENDEZ CHAVEZ
	2do. SUPLENTE	Q. F. B. RAFAEL CENDEJAS Y GUIZAR

Sitio donde se desarrolló el tema: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTO
NOMA DE MEXICO.

Sustentante: HECTOR MARCOS CHAVEZ ~~GASTELLANOS~~

Asesor del tema: IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA



Ignacio Diez de Urdanivia

A la memoria de mi padre

A mi madre con profundo amor y agradecimiento

A mis hermanas y hermanos

A mis profesores, compañeros y amigos

A mi director y asesor de tesis:

Q. F. B. Ignacio Diez de Urdanivia,
con inmensa gratitud y admiración.

Q. F. B. Enrique Calderón García,
con estimación y agradecimiento.

Q. F. B. Ma. Teresa Coppola,
con afecto y gratitud.

A Fray Ricardo Cerda,
Por su valiosa colaboración en
la redacción de este trabajo.

Al Sr. Lic. Pedro Ojeda Paullada
Procurador General de la República

A todas aquellas personas que colaboraron física y moralmente a la realización del presente trabajo; ante la imposibilidad de nombrarlos, agradezco su sincera ayuda.

I N D I C E

Introducción	i
Generalidades	1
a) Relación, estructura-actividad	15
Farmacología	20
Toxicología en animales	34
Estudios en el hombre	42
Datos Clínicos	54
Discusión y Conclusiones	70
Bibliografía	72

INTRODUCCION

No es extraño que en épocas pasadas, la gran mayoría de galenos pensaran que todo analgésico potente debía causar adicción, o alguna forma de tolerancia, pues algunos expertos aseguraban que ambos efectos eran inseparables, y en verdad, tenían cierta razón ya que todavía se recuerdan varios casos de drogas que, a pesar de las esperanzas iniciales, fracasaron como analgésicos potentes, o probaron después de todo, ser altamente causantes de dependencia.

Sin embargo, la tenaz constancia de varios investigadores, en la búsqueda de sustancias o combinaciones de éstas, que proporcionaran un efecto analgésico adecuado y libres del riesgo de adicción, comenzaron a fructificar en la década de los cincuentas cuando Lasagna y Beecher, encontraron que el clorhidrato de nalorfina un potente narcótico antagonista, fué por sí mismo equiactivo a la morfina como analgésico en el hombre.

Estos descubrimientos, fueron rápidamente confirmados por Keats y Telford y, aunque la nalorfina no fué útil como analgésico debido a sus efectos secundarios, la indicación, de que agentes capaces de aliviar el dolor severo podrían estar separados del riesgo de adicción, condujo los estudios de estos investigadores hacia cierto tipo de sustancias

de las que al fin de cuentas, se obtuvo el 1, 2, 3, 4, 5, 6, -hexahidro-3-(3-metil-2-butenil)-6, 11-dimetil-2, 6-metano-3-benzazocina-8-01, "pentazocina"; un compuesto que probó tener un poder analgésico comparable a la morfina y del cual, el Centro de Investigación Sobre Adicción a las Drogas de Lexington Kentucky, la describió como una droga que difícilmente sería aceptada por los adictos y remotamente causaría dependencia física. No obstante, la categoría inicial de analgésico potente, no narcótico y sin riesgo de adicción, ha ido perdiendo validez; dado que - en la actualidad se incrementan los casos de pacientes que han manifestado ciertos grados de dependencia física y psíquica, como consecuen-cia de tratamientos prolongados, con el fármaco, en afecciones post--operatorias.

El presente trabajo, enfocado sobre el estudio de un analgési-co potente no narcótico y hasta ahora incierto riesgo de adicción, tiene la intención de conjuntar los resultados obtenidos en otros muchos tra-bajos con el propósito de determinar las características generales de un compuesto, que puede servir de modelo para la creación de otros -fármacos con iguales o mejores posibilidades de uso, en esta época, en la que se va extendiendo cada vez más entre la humanidad, la costumbre de consumir, usar y abusar de estupefacientes y psicotrópicos.

GENERALIDADES

Desde la más remota antigüedad, el hombre ha conocido sustancias capaces de mitigar el dolor, que se define como "Una experiencia sensorial que debe ser considerada como una sensación anormal, de sagradable y aflictiva para el individuo".

Estas sustancias pueden actuar en forma preventiva (anestésicos) o en forma curativa (analgésicos).

Dentro de los compuestos, que alivian el dolor en forma curativa, se ha elaborado una clasificación en dos grandes grupos dependiendo de la estructura-acción terapéutica. El primero está constituido por analgésicos antipiréticos o derivados del ácido acetilsalicílico y el otro, por los analgésicos narcóticos o sucedáneos de la morfina.

Todos los compuestos que pertenecen a este último grupo, denominados también analgésicos potentes, ejercen su acción biológica directamente sobre el sistema nervioso central.

CLASIFICACION GENERAL DE COMPUESTOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

I ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

- a) Anfetaminas
- ANTI-DEPRESORES b) Piperidinas
- c) Derivados del Acido Benzóico

II DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (NO NARCOTICOS)

- a) Barbitúricos
 - b) Monoureidos
 - c) Cloral y Derivados
 - d) Alcoholes Acetilénicos Terciarios
- SEDANTES E HIPNOTICOS
- e) Esteres del Acido Carbámico y Aldehidos
 - f) Derivados de la Piperidinediona
 - g) Benzodiazepinas
 - h) Esteres del Acido Carbámico y de los alcoholes Monohidroxilados

III DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (NARCOTICOS)

- a) Opiáceos naturales
 - b) Opiáceos sintéticos y semisintéticos
- ANALGESICOS
- c) Derivados de la Petidina
 - d) Derivados de la Metadona

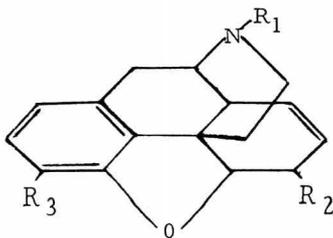
IV ALUCINOGENOS

- a) Derivados Indólicos
- b) Derivados de la Fenilalanina
- c) Tetrahydro Carbinoles
- d) Anticolinérgicos

Los analgésicos narcóticos, más ampliamente utilizados en la práctica médica para el tratamiento del dolor agudo o crónico, corresponden a la serie de alcaloides presentes en el opio, cuyo derivado principal es la morfina ($C_{17}H_{19}O_3N$), (inciso III-a de la clasificación anterior), - fué aislado por primera vez en el año de 1805 por Serturmer y, posterior_{mente}, determinada su estructura química por Robinson. Después de haber encontrado que este alcaloide es el responsable principal del efecto analgésico producido por el opio, que se caracteriza por inhibir la sensación dolorosa además de provocar un estado de somnolencia. Se elaboraron una serie de estudios tendientes a correlacionar las estructuras químicas de ésta y otros compuestos naturales y sintéticos con la actividad farmacodinámica exhibida por cada uno de ellos.

Como resultado de dichas investigaciones, se obtuvieron datos acerca de las estructuras químicas de algunos de los siguientes compuestos:

NUCLEO FENANTRENICO

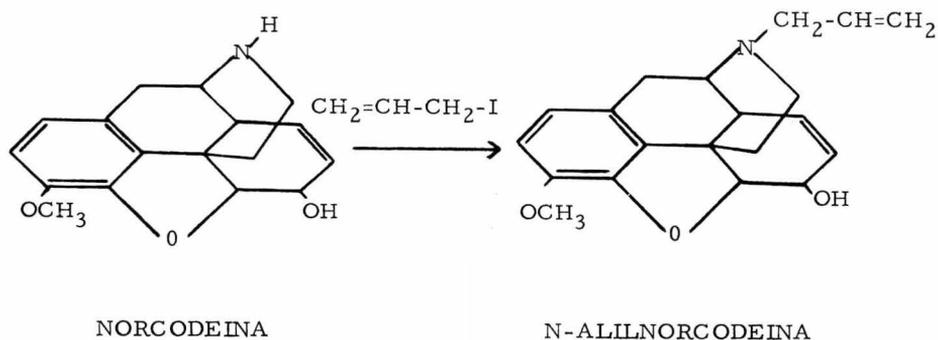


NUCLEO FENANTRENICO

MORFINA:	R ₁ : CH ₃ -	R ₂ : OH-	R ₃ : OH-
NORMORFINA:	R ₁ : H-	R ₂ : OH-	R ₃ : OH-
CODEINA:	R ₁ : CH ₃ -	R ₂ : OH-	R ₃ : CH ₃ O-
NORCODEINA	R ₁ : H-	R ₂ : OH-	R ₃ : CH ₃ O-
TEBAINA:	R ₁ : CH ₃ -	R ₂ : CH ₃ O-	R ₃ : CH ₃ O-
DIONINA:	R ₁ : CH ₃ -	R ₂ : OH-	R ₃ : CH ₃ CH ₂ O-
HEROINA:	R ₁ : CH ₃ -	R ₂ : CH ₃ COO-	R ₃ : CH ₃ COO-
DIHIDROMORFINONA O DILAUDID	R ₁ : CH ₃ -	R ₂ : O=	R ₃ : OH-

Los cuales mostraron tener actividades muy semejantes entre sí, pero con variaciones en cuanto a la potencia.

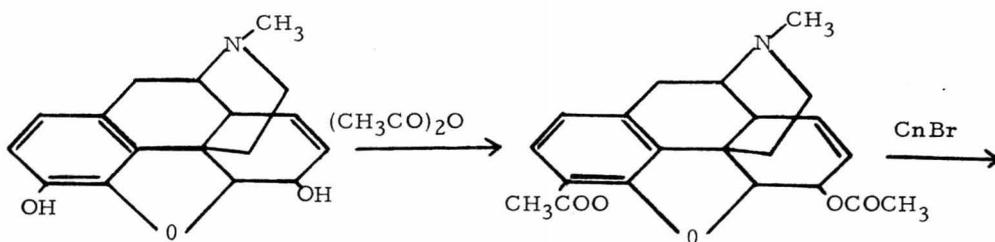
Así pues, tratando de encontrar la influencia ejercida en la actividad por la posición de los diferentes radicales, sobre el anillo fenantrénico, determinado como la base de todos los compuestos anteriores así como sobre la naturaleza de los mismos, en el año de 1915 Von Braun, - sintetizó la N-alilnorcodeína por la alquilación de la norcodeína con yoduro de alilo.



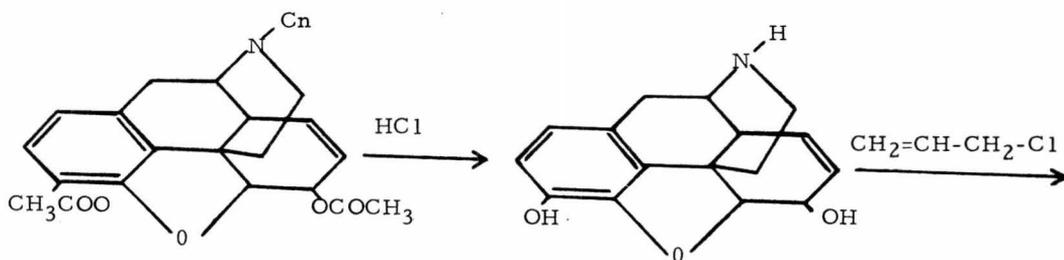
En el mismo año, este producto fué estudiado farmacodinámicamente por Phol, quien encontró que exhibía propiedades antagonistas a la morfina, es decir, fué capaz de regresar los efectos más prominentes causados por la morfina tales como: analgesia, sedación, depresión respiratoria y miosis.

Una década más tarde Von Braun reportaba la síntesis y efectos antimorfinícos de una serie de compuestos alquil y cicloalquil derivados de la norcodeína. Sin embargo, esas observaciones permanecieron sin publicar hasta los tempranos 40s., cuando fueron anunciadas las síntesis y propiedades farmacodinámicas de la N-allylnormorfina, llevada a cabo por Hart y colaboradores.

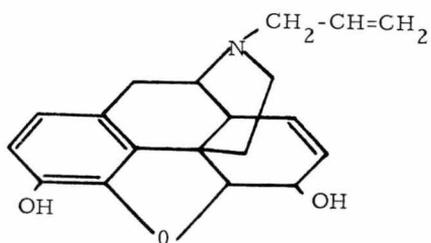
La síntesis de la N-alilnorfina (Nalina), fué la siguiente:



MORFINA



NORMORFINA



NALORFINA

En sus estudios farmacológicos, ellos encontraron una diferencia importante entre este compuesto y la N-alilnorcodeina, la que Phol había reportado como generalmente inactiva, cuando se administraba sola; pero cuando se administraba antes, o después de la morfina, tenía la capacidad de antagonizar la depresión respiratoria consecuencia de la misma; pues - ellos observaron que el compuesto N-alilnormorfinico, cuando se administraba solo, estimulaba la respiración y cuando se administraba anterior o posteriormente a la morfina, no sólo se invertía la depresión respiratoria, sino que se modificaba algún otro de los efectos de la morfina.

Con la esperanza de que pudiera ser encontrada una mezcla de - morfina y nalorfina, que no fuera capaz de antagonizar la propiedad analgésica de la morfina, pero sí aboliera la acción depresora de la respiración, en 1954, Lasagna y Beecher, realizaron un estudio controlado en humanos, de diferentes mezclas de estas drogas usando la nalorfina sola como con - trol. De esta forma, fué como se tuvieron los primeros indicios del efecto analgésico de la nalorfina (hecho no observable en animales de laboratorio). Estas observaciones fueron rápidamente confirmadas y divulgadas por Keats y Telford quienes encontraron que la nalorfina, un potente narcótico-antagonista, fué por sí mismo tan efectivo, como la morfina en el tratamiento del dolor post-operatorio en el hombre.

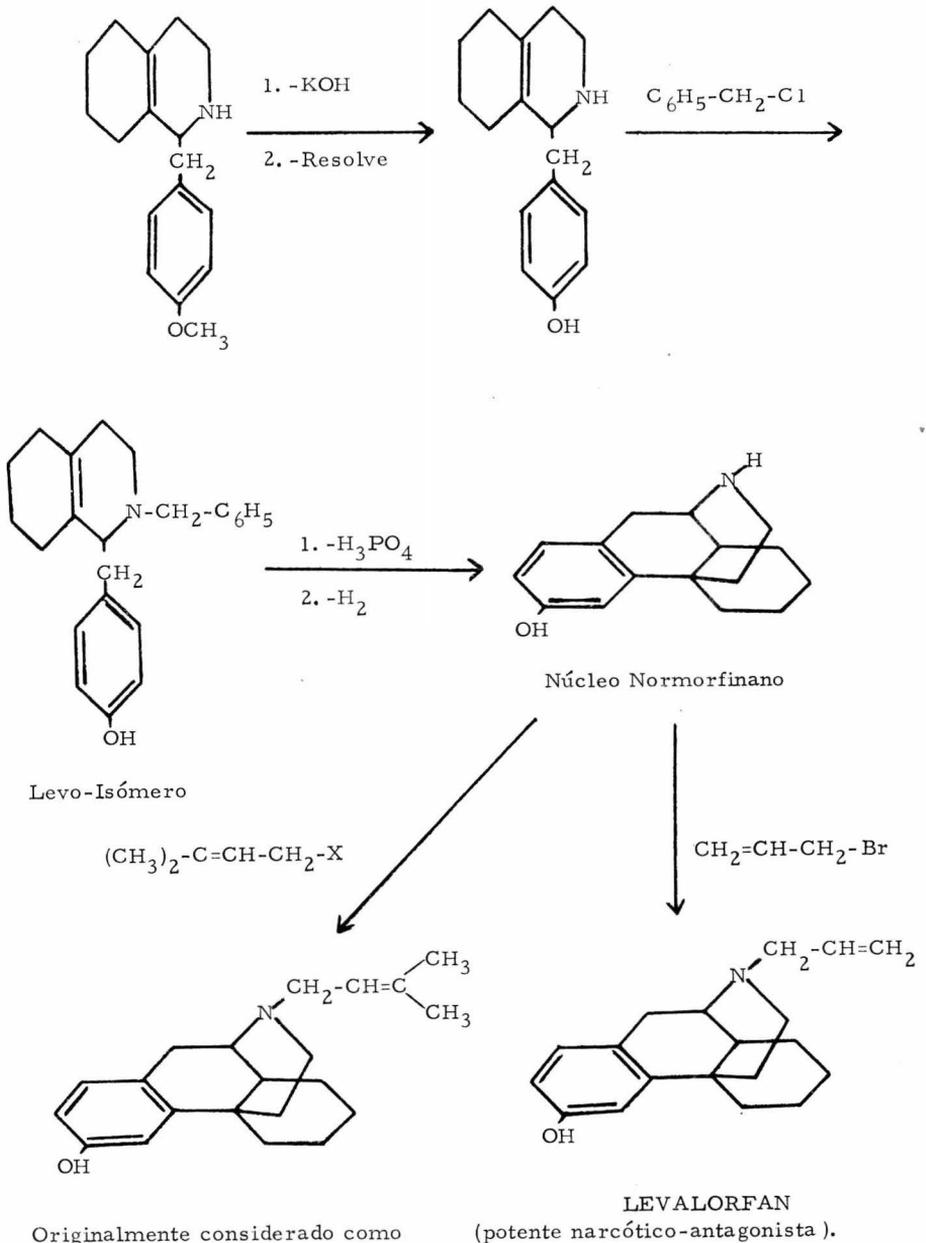
La importancia, de los descubrimientos anteriores, fué ampliada por Isbell, en 1956, cuando reportó haber fracasado en su intento de crear

adicción a dicho compuesto.

Este agente, no adictivo, hubiera representado un avance muy grande en la terapéutica, pero no fué un medicamento clínicamente aceptable como analgésico debido a la incidencia de efectos psíquicos severos, que produjo en los pacientes, que recibieron la droga. No obstante, el descubrimiento, de que las propiedades analgésicas y la adicción a una droga no van necesariamente de la mano, ha permitido que los estudios, tendientes a encontrar un analgésico comparable a la morfina en aceptabilidad clínica y potencia sin la habilidad para producir la adicción, se hayan encauzados principalmente hacia un grupo de compuestos conocidos como narcótico-antagonistas, todos ellos derivados del núcleo de la morfina, del morfinano o de la serie de los benzomorfanos.

Por otra parte Grewe, en su intento de obtener la morfina en forma sintética, obtuvo un compuesto de estructura parecida a la misma; pero carecía del anillo furanoico presente en la estructura fenantrénica; sin embargo, el compuesto probó tener propiedades, hablando farmacodinámicamente, similares a la morfina, inclusive en lo referente a la inversión de su actividad farmacobiológica por medio del reemplazamiento del radical metílico sobre el átomo de nitrógeno por un radical alílico. Al nuevo núcleo se le denominó morfinano.

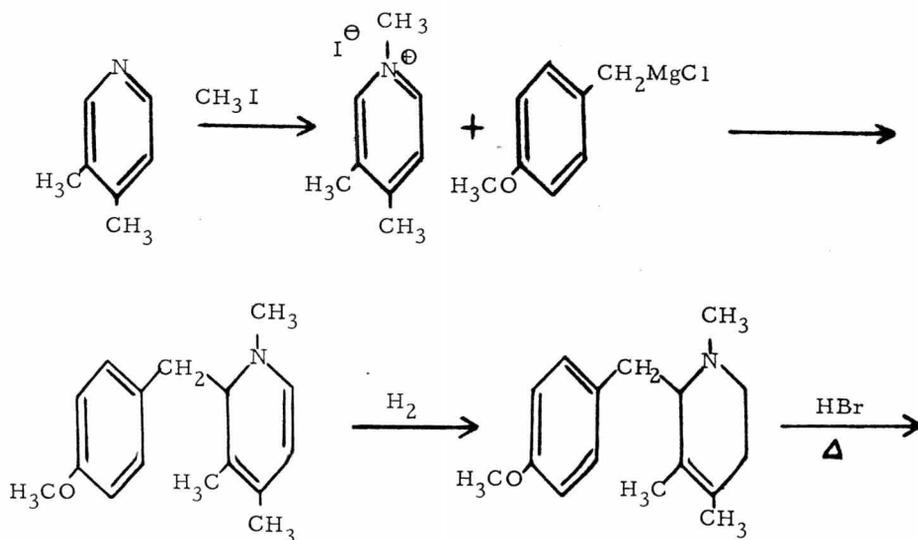
Las reacciones de obtención del núcleo morfinano, son las siguientes:

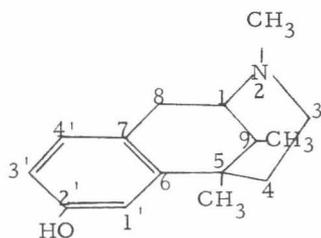
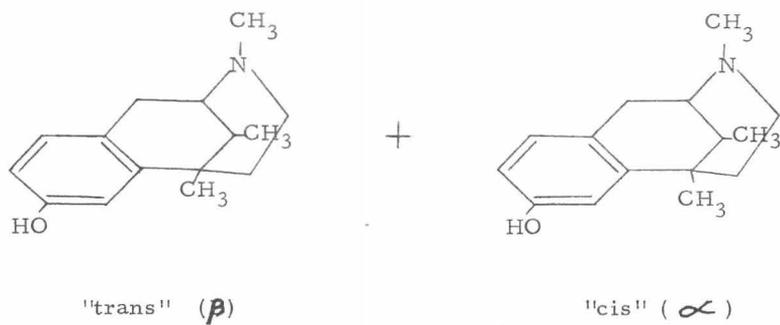


Originalmente considerado como analgésico-antagonista débil, pero cuyos estudios posteriores mostraron que tiene acción analgésica en el hombre y en los animales.

Con la base anterior, May y colaboradores en 1957, imitando los pasos de síntesis empleada por Grewe para los morfinaños, crearon otro sistema anular, en el cual, con las sustituciones apropiadas sobre el átomo de nitrógeno, produjeron compuestos que exhibieron actividad analgésico antagonista.

La síntesis empleada fué a partir de la 3, 4, lutidina, que se hizo reaccionar con yoduro de metilo y se formó la sal cuaternaria; ésta fué tratada con cloruro de parametoxibenzilmagnesio para producir la dihidropiridina, (compuesto poco estable). Inmediatamente se hizo la reducción a tetrahidropiridina (el cual, sí es un compuesto estable); la ciclización y demetilación se hicieron en ácido bromhídrico caliente y se obtuvo así una mezcla de benzomorfanos; al isómero predominante se le asignó la configuración "cis" y al más soluble la configuración "trans"





2', Hidróxi, 2, 5, 9, Trimetil, 6, 7,
Benzomorfanó

En publicaciones subsecuentes May y colaboradores, describieron un número de otros 5, 9, alquil sustituidos 6, 7, benzomorfanos; para los que se determinó la configuración estereoquímica basados en dos líneas de evidencia:

1. - Los modelos indican que el grupo 9 metilo en el isómero "trans" está lo suficientemente cercano al átomo de nitrógeno para interferir seriamente con la formación de la "metodida"; que fué encontrado cuando se dejó reaccionar con yoduro de metilo en cloroformo por 24 hrs. La formación de la sal fué esencialmente cuantitativa; para el isómero "cis", mientras que en contraste el isómero "trans" fué cuantificado sobre un rango del 13 al 14% únicamente.
2. - El espectro de resonancia magnética nuclear del isómero "cis" y el "trans" difieren con respecto a la posición del pico correspondiente al grupo 9, metilo. En el compuesto "cis" el grupo 9, metilo está por encima del anillo aromático y está sujeto a los efectos del campo eléctrico anular, lo cual produce un desplazamiento en la señal de 9, metilo; en el isómero "trans" este grupo está tan cercano al átomo de nitrógeno, que no puede ser influenciado por el anillo aromático.

Las antípodas ópticas fueron determinadas con la ayuda del ácido 3-bromocanfor-8-sulfónico y así pudo ser determinado que la actividad biológica reside principalmente en el isómero "levo". Usando la técnica de

absorbencia estereo selectiva fué demostrado que el "levo-isómero" es relativo al levorfan y la morfina.

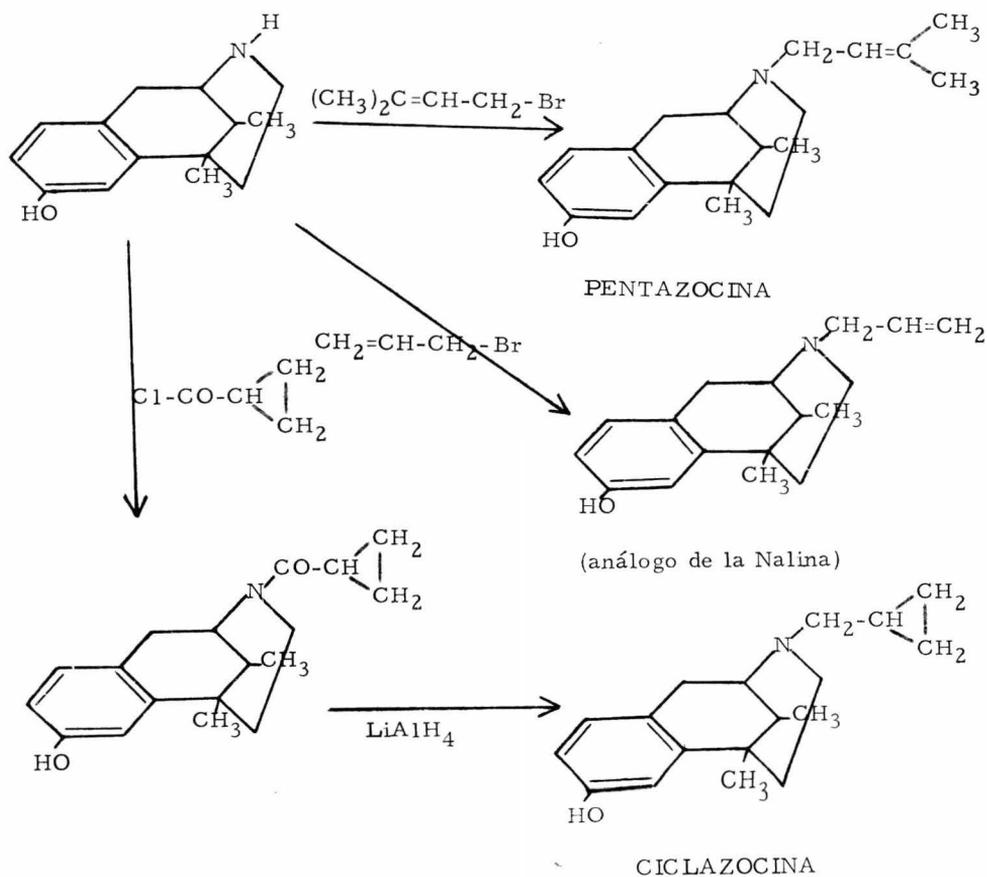
A Comparación de la actividad Biológica del par de Benzomorfonos cis y trans

Compuesto		Actividad Analgésico Antagonista AD ₅₀ mg/kg (sc) vs. Meperidina	Acción Analgésica ED ₅₀ mg/kg (sc)	Plano Inclinado ED ₅₀ mg/kg (sc)
Pentazocina	cis	3.9	Inactivo	débil
	trans	3.3	Inactivo	débil
Ciclazocina	cis	0.019	Inactivo	2.75
	trans	0.014	Inactivo	0.27
5 etil, 2 dimetil-alil derivado	cis	10.9	Inactivo	débil
	trans	0.087	1.4	débil

B Actividad analgésico-antagonista de Benzomorfonos opticamente activos

Compuesto	Actividad Analgésico Antagonista AD ₅₀ mg/kg sc vs. Meperidina		
	dl	l	d
Ciclazocina	0.019	0.005	2.5
Pentazocina	3.9	1.1	18.0

Los estudios, en el análisis de los benzomorfanos, fueron extendidos por Tullar y Albertson en sus trabajos con los antagonistas. Ellos continuaron en la determinación para la pentazocina y el ciclopropilmetil análogo; ambos, Levógiro y Dextrógiro, fueron preparados en cantidades para investigación biológica, de acuerdo a los métodos descritos previamente usando como intermediario principal la nor-base, preparada como en el caso de la normorfina.



Relación estructura-actividad

Una vez que se hubieron obtenido gran cantidad de compuestos, - que exhibieron propiedades narcótico-antagonistas, varios grupos de investigadores planearon y realizaron diversos métodos para evaluar la actividad analgésica y narcótico-antagonista de cada una de ellos, así como de-terminar las relaciones existentes entre sus estructuras químicas y las actividades exhibidas.

Para este fin, Green y colaboradores utilizaron ratas de 3 ó 4 semanas de edad, a las que se les midió el umbral doloroso; sensación que fué causada por medio de calor, o de presión. Todos los compuestos - probados, en su mayoría narcótico-antagonistas derivados de la morfina, fueron relacionados a la morfina, que se utilizó como sustancia patrón para la actividad analgésica y a la nalorfina para la actividad antagonista.

Por otra parte, Winter y colaboradores estudiaron alrededor de 70 compuestos por el método del "tail-flick" en grupos de ratas de 150 - grs. de peso. El estímulo usado fué calor, proveniente de una lámpara enfocada por un reflector parabólico hacia la cola del animal; se hicieron tres determinaciones del tiempo de reacción antes de la administración - de la droga y después de la inyección; las determinaciones, del tiempo de reacción, se hicieron cada 15 minutos durante la primera hora y, después, a intervalos de 30 minutos hasta que el tiempo de reacción volvió a ser aproximadamente similar a los niveles anteriores a la inyección.

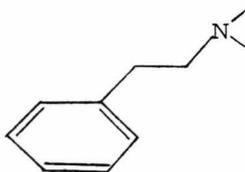
Después, el área, bajo la curva de tiempo de reacción así obtenida, fué llamada "analgesia total". La unidad de área bajo tal curva es el "minuto-segundo" como la definió Winter.

Otro grupo de investigadores encabezado por Harris, trabajó con una serie de benzomorfanos, para la que utilizó la técnica modificada de D'Amour-Smith, consistente en el uso de grupos de ratas de 110-150 grs. de peso, de las cuales la cola fué colocada sobre la ranura de un block de tal manera, que pudiera ser tapada con una fotocelda. La fuente de calor fué una lámpara de 200 watts montada sobre un reflector parabólico. El aparato fué prendido y la fuente de calor activó el "timer", el que fué automáticamente parado cuando la rata meneó su cola; de este modo, la fotocelda abrió el circuito. La intensidad de la lámpara fué ajustada para que la respuesta normal ocurriera entre los 2 - 4 segundos posteriores a la aplicación del estímulo.

Puesto que los métodos de evaluación difieren ampliamente entre sí, no fué sorprendente encontrar valores que se vuelven casualmente discordantes de acuerdo a los resultados obtenidos por cada uno de los grupos de investigadores. No obstante esas reservas, parece ser posible hacer una extrapolación aventurada con los resultados de los tres grupos; por ejemplo aunque los miembros de este grupo (narcótico-antagonista) se caracterizan por la substitución del grupo metílico sobre el átomo de nitrógeno por un radical alílico, metilalílico, N-propílico o isobutilico,

el reemplazamiento del grupo N-metilico por un grupo N-alilico en un analgésico standard, no siempre produce un analgésico-antagonista como es el caso de la dihidrotebainona, la meperidina, etc. pues la N-alilnormeperidina a diferencia de sus congéneres morfínico y morfinánico es un analgésico y no un analgésico-antagonista; de tal manera, la actividad antagonista puede ser relacionada con tres características estructurales posibles, la primera es al número de anillos. El sistema penta anular representado por la nalorfina, el tetra anular por el levolorfan y el trianular por el SKF 10,047; el bianular representado por la N-alilnormeperidina no es antagonista.

Estos compuestos contienen una feniletilamina en su molécula - además de ser estructuras no planares; la meperidina no contiene la feniletilamina y existe como una estructura planar.

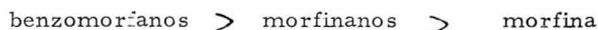


FENILETILAMINA

No obstante las evidencias anteriores, lo único que puede decirse, hasta el presente, es que, al menos uno, de los rasgos estructurales mencionados, está asociado con la acción antagonista y, por otra parte, la sustitución del hidroxilo fenólico por un radical metilo, produjo invariablemente, en todos ellos, sustancias menos activas y algunas veces

productos completamente inertes. Con las experiencias obtenidas, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. -Para una cadena lateral dada, la actividad analgésico-antagonista es la siguiente:



2. -Hay una correlación exacta entre la potencia analgésica de un N-metil sustituido para un sistema de anillos dado y la acción analgésico-antagonista del correspondiente compuesto Nalilico.
3. -Las limitaciones estructurales y el tipo de la cadena lateral, que permite la manifestación de la actividad analgésico-antagonista, no son tan estrictas como se pensó en un principio.
4. -El ciclopropilmetil y ciclobutilmetil análogos, de algunos analgésico-antagonistas conocidos, son también relajantes musculares.
5. -El isómero **Levo** en la serie de los benzomorfanos es alrededor de ocho veces más activo que el racémico correspondiente en potencia analgésico-antagonista.

Otro factor muy importante que se pudo concluir es el siguiente:

El comportamiento, de un compuesto dado, no siempre es semejante en el laboratorio como en la clínica, siendo el caso más claro el de la nalorfina.

La pentazocina es uno de los muchos compuestos, que fueron sin tetizados como parte del esfuerzo deliberado para descubrir, o desarrollar un analgésico tan efectivo, como la morfina pero que a diferencia de ésta, presentara un poco o ningún riesgo de abuso potencial; pues aunque la morfina ha sido y es aún considerada como un medicamento con un valor analgésico sin par y cuyos usos indispensables, en medicina y cirugía principalmente, están bien definidos. No puede ser utilizada como un fármaco de rutina en la práctica diaria de un hospital debido al marcado riesgo de abuso potencial, que se produce en dosis muy pequeñas; por tanto, su uso es restringido a situaciones muy especiales, sólo cuando la gravedad del caso lo justifica y bajo condiciones muy bien controladas.

FARMACOLOGIA

Estudios en animales y estudios en el hombre

La pentazocina junto con otros tres derivados del núcleo benzo-morfano, fueron ampliamente estudiados en diversas clases de animales tales como: perros, gatos, conejos, ratas, ratones y monos y más tarde fué probado directamente su comportamiento en el hombre.

A continuación se mencionan algunos de dichos estudios con su correspondiente resultado.

Harris para determinar la acción de la pentazocina, sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular, así como sus efectos directos sobre el comportamiento, utilizó perros de raza "mongrel" de 6-15 kg. de peso, los que fueron anestesiados con la administración intravenosa de 15 mg. por kg. de tiopental sódico seguidos por 250 mg/kg de barbital sódico y preparados para el registro de la presión sanguínea al través de la arteria femoral, el ritmo cardíaco fué determinado con ayuda del electrocardiograma; las válvulas ondulantes adjuntas a la cánula traqueal permitieron la separación del aire inspirado y expirado; la integración del grado de la ventilación pulmonar fué registrado por medio de un neumotacógrafo sobre el orificio de la válvula y el porcentaje de CO_2 , en el aire expirado, fué determinado por medio de un analizador infrarrojo de gases, la frecuencia y profundidad respiratoria fueron obtenidos de un registrador de presión, fijo a un neumógrafo, sujeto alrededor del pecho del animal.

Después de obtenido un estado uniforme, la droga en experimentación fué administrada en dosis intramusculares de 2.5 a 40 mg/kg. Los efectos depresores, sobre la presión sanguínea, ritmo cardíaco y frecuencia respiratoria, fueron evaluados a los 20 minutos posteriores a la administración de la droga y, en algunos experimentos, se administró 1 mg/kg por vía intravenosa de clorhidrato de nalorfina y, más tarde (20 a 30 min), el compuesto en experimentación. Los resultados obtenidos están incluidos en la tabla 1.

Para la determinación del poder antagonista, los perros se prepararon igual que en el caso anterior y, una vez alcanzado un estado uniforme, se le administró una dosis intramuscular de 2.5 mg/kg. de clorhidrato de meperidina o 5.3 mg/kg. de sulfato de morfina; estas dosis produjeron generalmente una moderada a una marcada depresión cardiovascular y respiratoria. Posteriormente (20 a 30 min.), los animales recibieron una única dosis intravenosa del antagonista. El antagonismo de la depresión inducida por los analgésicos fué evaluado 5 minutos después de la evaluación. Estos resultados son tabulados en la tabla 2.

Para los efectos directos sobre la conducta, se les administró, por vía intramuscular, a diversos perros, una dosis inicial a la que sucedieron cambios físicos y de conducta. Luego se fueron incrementando hasta conseguir efectos farmacológicos severos; cada perro fué observado de una a cuatro horas dependiendo de la severidad y duración de los efectos.

Los efectos sobre el comportamiento fueron evaluados usando -
la siguiente escala:

O= nada, 1= ligero, 2= regular, 3= moderada, 4= marcada

En suma, la respuesta del animal, al pellizco sobre la pata tra
sera con una pinza hemostática, fué determinada previa y posteriormente
a la medicación. La presencia del reflejo doloroso con respecto a
la respuesta del control fué relacionada de acuerdo a la escala anterior.

El promedio de los "efectos marcados" para cada dosis del com
puesto fué calculado por la suma de las marcas para cada uno de los pe-
rros medicados a esa dosis y dividido entre el número de animales inclu
idos. Los datos correspondientes aparecen en la tabla 3.

Para el antagonismo a la morfina y meperidina como en el caso
anterior, los perros recibieron dosis de 2.5 mg/kg. de clorhidrato de -
meperidina o 5.3 mg/kg. de sulfato de morfina administrados intramus-
cularmente, después de lo cual, se observó ataxia, salivación, pérdida
del reflejo postural y marcada sedación. También se observó vómito y
defecación.

Tabla 1 - Efecto depresor respiratorio y cardiovascular de 4 Benzomorfanos y Nalorfina en perros anestesiados

Compuesto	Dosis mg/kg I. m. base	No. de perros	Presión sanguínea mm Hg		Frecuencia cardíaca Latidos /min		Ventilación pulmonar l/min.		Porcentaje de CO ₂	
			antes de la droga	20 min. después de la droga	antes de la droga	20 min. después de la droga	antes de la droga	20 min. después de la droga	antes de la droga	20 min. después de la droga
5 etil, 2 alil derivado	10.0	3	150	137	192	189	1.74	1.95	5.59	6.47
	20.0	2	159	133	229	182	1.82	0.95	3.62	5.00
	40.0	2	112	75	155	126	2.45	0.71	4.86	7.33
Pentazocina	10.0	4	137	116	182	115	2.35	1.27	5.44	6.96
	20.0	4	116	109	168	161	2.11	1.50	4.74	7.24
	40.0	4	154	139	159	131	2.25	1.41	4.82	7.29
5 etil, 2 dimetil alil-derivado	2.5	2	138	127	103	110	1.42	1.62	5.63	5.50
	10.0	2	144	135	189	196	1.86	0.67	4.25	5.33
	20.0	2	129	102	182	144	1.86	1.50	3.00	3.19
	40.0	2	152	114	168	136	1.70	1.80	3.15	3.42
Ciclazocina	5.0	3	136	128	208	212	2.37	1.83	3.41	3.74
	10.0	3	142	120	170	175	1.84	0.42	4.25	5.96
	20.0	3	160	97	197	129	2.45	1.50	3.21	4.77
	40.0	2	126	54	209	91	2.69	0.51	3.50	5.15
Nalorfina	20.0	2	136	129	134	156	1.82	1.58	5.00	5.80
	40.0	2	118	106	101	102	1.90	1.66	4.15	3.75
	80.0	1	110	100	100	100	1.58	1.74	3.00	3.00

Tabla 2 - Actividad de los Benzomorfanos en la inversión de los efectos depresores de la meperidina (25 mg/kg I. m.) en perros anestesiados.

Compuesto	Dosis	No.	Presión sanguínea mm Hg			Frecuencia cardíaca Latidos/min			Ventilación pulmonar l/min.			Porcentaje de CO ₂		
			antes de la mepe ridina	20 min. después de la me peridina	5 min. después antago- nista	antes de la mepe ridina	20 min. después de la me peridina	5 min. después antago- nista	antes de la mepe ridina	20 min. después de la me peridina	5 min. después antago- nista	antes de la mepe ridina	20 min. después de la me peridina	5 min. después antago- nista
5 etil, 2 alil derivado	0.015	2	128	78	99	201	154	158	1.86	1.62	1.66	4.5	6.8	5.9
	0.030	3	140	72	101	197	177	201	2.19	1.21	1.50	4.7	6.6	5.4
	0.060	5	122	57	87	142	114	128	2.01	1.47	1.99	4.7	5.7	5.3
	0.125	3	110	58	82	124	118	120	1.76	1.04	2.08	3.5	3.5	4.0
	0.25	2	125	57	86	126	104	112	1.82	1.66	2.00	3.8	4.2	3.9
	1.0	2	137	59	90	185	152	161	1.66	1.03	2.25	4.3	6.1	4.4
Pentazocina	1.25	2	136	81	112	118	94	104	1.94	0.71	1.02	4.1	6.0	6.0
	2.5	2*	147	39	102	117	96	109	2.01	1.46	2.76	4.5	5.2	7.0
	5.0	3*	122	76	63	90	-	-	1.42	1.34	1.82	5.8	6.7	5.5
	10.0	2*	135	60	60	172	141	114	2.01	0.63	0.79	3.0	5.2	4.8
5 etil, 2 dimetil alil-derivado	1.25	2	142	37	102	207	169	215	2.88	0.71	1.26	3.0	3.5	3.2
	2.5	2	132	72	111	104	87	100	2.13	1.07	1.26	4.8	5.5	5.2
	5.0	2	174	102	175	220	169	189	2.65	0.83	0.95	4.0	7.4	7.1
Ciclazocina	0.00075	3	132	80	84	140	109	110	2.63	1.29	1.32	4.2	6.2	6.7
	0.15	3	133	68	96	149	128	137	1.98	1.24	1.47	4.4	5.5	5.2
	0.030	2	155	84	99	149	128	129	1.46	1.18	1.58	5.5	7.2	6.0
	0.060	2	126	58	93	166	150	156	1.62	0.99	1.22	5.2	6.8	6.1
	0.125	2	162	65	108	214	196	192	2.05	0.83	1.78	3.5	6.4	3.4
Nalorfina	1.0	3	130	58	78	151	125	127	2.05	1.24	2.29	4.9	7.6	6.3

* A esta dosis murió uno de los perros

Tabla 3 - Efectos somáticos y de conducta producidos por los Benzomorfanos en perros naturales

Compuesto	Dosis mg/kg I. m. base	No. de perros por dosis	Salivación	Midriasis	Temblores	Pérdida del reflejo postural	Sedación	Cambios en la <u>dis</u> posición	Reflejo doloroso
5 etil, 2 alil derivado	1.25	2	0.5	1.0	0	1.0	2.0	1.0	4.0
	2.5	2	0	1.0	0	2.5	3.0	3.0	2.0
	5.0	2	2.5	1.0	1.5	1.5	2.5	2.0	3.0
	10.0	2	3.0	0	4.0	2.0	0	3.0	0
Pentazocina	2.5	4	0.5	0.3	0	1.3	1.5	2.3	3.3
	5.0	4	2.3	0.8	1.3	2.5	1.8	1.8	0.8
	10.0	4	2.0	1.8	1.3	2.0	1.5	3.0	0.8
5 etil, 2 dimetil alil derivado	5.0	2	0.5	2.0	0	0	1.0	2.5	3.0
	10.0	2	0.5	2.0	0	2.0	2.0	3.0	3.0
	15.0	2	0	3.0	0.5	2.5	3.0	3.0	1.0
	20.0	2*	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0	2.0
Ciclazocina	0.031	2	0	0.5	0	1.0	1.5	2.5	2.5
	0.075	2	2.0	0	0.5	0.5	1.5	2.5	3.0
	0.15	1	2.0	0	0	0	1.0	2.0	3.0
	0.31	2	2.0	0	0	1.0	1.0	3.0	3.0
	0.62	2	1.5	0	0.5	4.0	2.5	2.5	1.5
	1.25	2	0.5	0	0.5	4.0	3.0	4.0	1.0

* Aparecieron convulsiones en uno de los perros a estas dosis

Una dosis única del antagonista fué dada intravenosamente de 20 a 30 minutos más tarde. El antagonismo de la depresión, analgésico-inducida por el compuesto experimental, fué evaluada para cada uno de los perros de acuerdo a la siguiente escala:

0= no antagonizó

1= el perro pareció un poco más alerta pero aún estuvo marcadamente atáxico y sin pararse.

2= el perro estuvo alerta y de pie, o caminando pobrementemente.

3= el perro estuvo casi normal, pero caminando ligeramente - torpe e indeciso.

4= la apariencia de los perros y el comportamiento fueron completamente normales con respecto a las observaciones control.

Las marcas fueron determinadas dentro de los 5 a los 10 minutos siguientes a la medicación con los benzomorfanos. El promedio, de los efectos marcados para cada dosis del compuesto, fué calculado por la suma de las marcas para cada uno de los perros medicados a esa dosis y dividido entre el número de animales incluidos. Estas marcas fueron entonces - consideradas como antagonismo pobre de 0-1.5; regular de 1.6-2.5 y bueno de 2.6 a 4.0 como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 - Actividad de los Benzomorfanos en la inversión de los efectos depresores inducidos con morfina y con meperidina en perros no anestesiados.

Compuesto	Dosis mg/kg I. v. base	No. de perros	Antagonismo de la depresión inducida con meperidina	No. de perros	Antagonismo de la depresión inducida con morfina.
5 etil, 2 alil derivado	0.063	1	regular	1	regular
	0.125	2	bueno	1	bueno
	0.25	1	bueno	1	bueno
	0.5	1	bueno		-
Pentazocina	0.5	1	regular	1	pobre
	1.0	2	regular	2	regular
	2.0	2*	pobre	2	pobre
	4.0	1*	-	3	regular
5 etil, 2 dimetil alil-derivado	0.63	2	pobre	2	regular
	1.25	2	regular	2	bueno
	2.5	2	pobre	2	bueno
	5.0	1*	-		-
Ciclazocina	0.0075	2	bueno	2	bueno
	0.015	2	bueno	2	bueno
	0.030	2	regular	2	regular
	0.060	1	pobre	1	pobre

* Aparecieron convulsiones en uno de los perros a estas dosis.

En general, la administración intramuscular, de todos los compuestos en experimentación, produjo una depresión respiratoria y cardiovascular relativa a la dosis en los perros anestesiados. Es notable, que estos compuestos tuvieron casi la misma magnitud en potencia como depresores respiratorios y cardiovasculares, no obstante su amplio rango de potencias como analgésico-antagonistas.

En el caso de la pentazocina, el grado de depresión respiratoria pareció ser más grande que la depresión cardiovascular producida por la misma.

Sin embargo, aún con las dosis relativamente grandes de estos agentes, nunca se produjo apnea en los perros anestesiados; comportamiento similar ha sido atribuído a los analgésico-antagonistas conocidos en el hombre.

La nalorfina fué incapaz de invertir la depresión producida por estos agentes; pero ésta fué controlada con metilfenidato tal como lo muestra la tabla 5 y la figura 1.

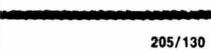
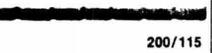
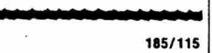
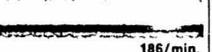
	Testigo	30 minutos después de la administración de Sosegon (40 mg./kg. i.M.)	5 minutos después de la administración de metilfenidato (10 mg./kg. i.V.)
Ritmo respiratorio	 24/min.	 7/min.	 16/min.
Ventilación	 1,000 L./min.	 0,682 L./min.	 1,071 L./min.
% CO ₂	 5,7%	 6,5%	 6,2%
Presión arterial mm. Hg.	 205/130	 200/115	 185/115
Ritmo cardiaco	 186/min.	 168/min.	 186/min.

Figura 1. Efecto Depresor de dosis muy altas de Sosegon sobre la función respiratoria y cardiovascular del perro, e inversión con metilfenidato.

Tabla 5 - Efecto de las Drogas Antagonistas sobre la depresión en perros*

Pentazocina dosis (mg/kg I. m.)	Depresión	Antagonista no específico	Dosis del antagonista (mg/kg I. v.) (base)	Efecto estimulante
10	Leve	Metilfenidato CHI.	1	1+
20	Leve a moderada	Metilfenidato CHI.	5	2+ a3+
	Marcada	Metilfenidato CHI.	1	1+
40	Moderada	Metilfenidato CHI.	2	2+
	Moderada a marcada	Metilfenidato CHI.	5	3+ a4+
	Leve	Metilfenidato CHI.	5	1+
	Marcada	Metilfenidato CHI.	5	2+
	Marcada	Metilfenidato CHI.	10	3+
	Marcada	Metilfenidato CHI.	5	1+ a2+
	Leve a moderada	Metilfenidato CHI.	10	1+
	Marcada	Metilfenidato CHI.	10	1+ a2+
20	Moderada	Sulfato de di-anfetamina	5	1+
	Moderada	Sulfato de di-anfetamina	10	0
20	Marcada	Cafeína alcaloide	25	1+
	Moderada a marcada	Cafeína citrato	50	1+
	Leve a moderada	Cafeína con ben-zoato sódico	50	0
20	Moderada	Niketamida	25	0
	Moderada	Niketamida	50	0

* Datos en los archivos del Instituto Sterling-Winthrop de Investigaciones Médicas.

Por otra parte, en estudios tendientes a determinar la absorción, excreción y distribución tisular del compuesto, se obtuvieron los siguientes resultados:

Ratas, que recibieron por vía subcutánea una dosis de pentazocina de 1 mg/kg, al cabo de 24 hrs., habían eliminado aproximadamente $2/3$ partes de droga, habiéndose recuperado, en su mayoría, al través de la orina y en cantidad menor en las heces fecales; fuera de la orina y las heces, sólo en el intestino se encuentra más del 1% de la droga.

En monos después de una hora de la administración intramuscular de 1 mg/kg. se encontró una concentración máxima de 0.48 y 0.63 mcg/ml. en la sangre y en el plasma respectivamente lo que representa un poco más del 3% de la dosis administrada. La concentración en el plasma, disminuye dentro de las 7 horas siguientes con una vida media de 2.4 horas.

La droga es excretada rápidamente en un período de 24 hrs.; el 70%, de la dosis, es recuperada en la orina, mientras que en las heces fecales únicamente se obtiene el 8% y aproximadamente un 6% permanece aún en los tejidos; no obstante que el contenido en los músculos representa aproximadamente el 3% de la dosis, la concentración máxima (0.3 mcg/kg) se encuentra en el hígado.

En la administración por vía intravenosa, se suministraron a monos dosis variables de la droga (2.4, 4 y 5.5 mg/kg); la que desaparece rápidamente de la sangre y, al cabo de 30 minutos, sólo se encuentra presente

el 4% que disminuye en forma lineal, con el tiempo, llegando al 1.4% a la cuarta hora permaneciendo en los tejidos alrededor del 18% dentro de las 4.5 horas posteriores a la inyección, con una concentración máxima en el hígado y en menor cantidad en los riñones y en el bazo. La cantidad hallada en la médula espinal es mayor, que la que se encuentra en ciertas partes del cerebro. La droga se encuentra en concentración descendente en: la corteza blanca, el bulbo raquídeo, la corteza gris, el mesencéfalo y el cerebelo.

La distribución de la pentazocina, en los tejidos del gato, fué determinada a los 30, 60 y 120 minutos después de la inyección intramuscular de 1 mg/kg. La máxima concentración, de la droga, se encontró en la bilis, hígado y páncreas, con cifras muy similares en el pulmón, la orina, la tiroides, el bazo, el riñón y las glándulas suprarrenales. El tracto gastrointestinal, hígado y músculos, retienen el 60% de la dosis absorbida al cabo de una hora. Dos horas después de la administración, la concentración de pentazocina es más baja, en la sangre, que en la mayoría de los tejidos analizados a excepción del tejido muscular y adiposo.

Determinación de los efectos de la pentazocina sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema autónomo.

En pruebas llevadas a cabo en el Instituto Sterling Winthrop de investigaciones médicas, con ratones, ratas y perros, la pentazocina muestra un efecto sedante en ratas y ratones únicamente cuando se administró a dosis

tóxicas; en los perros se observó leve sedación y alguna pérdida de los reflejos posturales con inyecciones intramusculares de 2.5, 5 y 10 mg/kg a las dosis de 5 y 10 mg/kg.; también fué observada salivación moderada, temblor ligero y midriasis; finalmente, con dosis de 20 mg/kg., se produjo midriasis marcada, pérdida de los reflejos posturales, temblores y convulsiones.

Se encontró que la inyección intramuscular de pentazocina, a dosis de 4 mg/kg. administrada cuatro veces al día, es relativamente bien tolerada por los perros (se observa sedación, ataxia, salivación ligera y aumento del ritmo respiratorio); a una mayor dosis (6 mg/kg.) en las mismas condiciones, provocó postración, temblores, miosis y trastornos en el ladrido.

En las pruebas realizadas por Oliveira, Paulo y Diniz, en el intestino y la oreja aislada del conejo y en el perro, "in vivo", confirman la escasa influencia de la pentazocina sobre el sistema neurovegetativo; las modificaciones, de la presión arterial y tono bronquiales, son insignificantes.

En los monos, la administración intramuscular, de 2.5 a 10 mg/kg, produce sedación leve con reducción de la actividad; dosis mayores, provocan síntomas similares a los que son observados con la nalorfina (temblores, salivación, postración y convulsiones).

Y, cuando se administraron dosis de 5 mg/kg. por vía subcutánea, no se apreciaron cambios en la conducta; pero la dosis de 10 mg/kg. produjo inactividad y somnolencia.

En los gatos, las dosis elevadas de pentazocina, al igual que los analgésico-narcóticos, provocan disritmia electrocortical y convulsiones.

Se observa, en los electroencefalogramas, alguna actividad motora anormal en los gatos, que recibieron una sola dosis de la droga.

Con respecto al riesgo de adicción, Deneau y Seevers exploraron la posibilidad de mantener dependencia física con pentazocina por el método de la dosis única en monos Rhesus adictos a la morfina; después del cual, establecieron que la pentazocina no produce dependencia física.

La actividad antagonista de la pentazocina fué calculada por Harris y Pierson. El equivalente aproximado es de 1/50 en relación a la potencia mostrada por la nalorfina, de acuerdo a los resultados obtenidos en la prueba de los movimientos de cola de la rata; por lo que es considerado como un antagonista débil, pero de un efecto bien definido aunque incompleto en la reversión de los fenómenos de depresión cardiovascular, respiratoria y de comportamiento inducidos por la morfina y la meperidina así como la fenazocina; no obstante, este grado, de inversión en perros anestesiados o sin anestesia, no se produce en los seres humanos a las dosis clínicas.

En lo referente a la capacidad analgésica, ésta no se manifiesta con las técnicas patrones de ensayos en animales, al igual que ocurre con la nalorfina; por tal motivo, las propiedades farmacológicas y toxicológicas de la pentazocina fueron estudiadas primero en animales y la actividad analgésica fué después estudiada en el hombre.

TOXICOLOGIA EN ANIMALES

Los estudios, que se llevaron a cabo en el Instituto Sterling Winthrop de Investigaciones Médicas sobre toxicidad aguda, sub-aguda y crónica en animales, han demostrado que la pentazocina es bien tolerada.

I. - Toxicidad Aguda

- a) A ratas y ratones se les administró por vía subcutánea, intravenosa y oral, dosis graduales de pentazocina y fueron observados durante siete días.

En la tabla # 6, se muestra la DL₅₀ a las 24 hrs. y a los siete días, en comparación con los datos obtenidos con clorhidrato de meperidina.

Tabla 6 Toxicidad Aguda de Pentazocina

Especie	Vía de Administración	DL ₅₀ ± E.S. (mg. por kg.)*		
		Pentazocina (24 horas)	Pentazocina (7 días)	Meperidina HCl (24 horas)
Ratón	Subcutánea	125 ± 9	125 ± 9	110 ± 14
Ratón	Intravenosa	24 ± 1.7	22 ± 2	36 ± 2
Ratón	Oral	290 ± 47	290 ± 47	320 ± 32
Rata	Subcutánea	174 ± 20	174 ± 20	140 ± 9
Rata	Intravenosa	21.5 ± 1.5	21 ± 1.4	31 ± 2
Rata	Oral	243 ± 44	243 ± 44	400 ± 45

* Calculada por el método de Miller y Tainter.

La DL₅₀ subcutánea en ratas de un día de nacidas es de 38 ± 6 mg. por kg. al final de siete días.

Los síntomas tóxicos consistieron en ataxia, depresión respiratoria y depresión general.

b) Los conejos pudieron tolerar una dosis intramuscular única de 4 mg/kg., en cambio, las administraciones de 32, 64 y 128 mg/kg. produjeron salivación, ataxia, depresión respiratoria y convulsiones clónicas; dosis mayores provocaron postración y midriasis. La dosis de 256 mg/kg. fué mortal en todos los casos.

c) La inyección intramuscular única de 1.5 mg/kg. fué bien tolerada por el perro, con dosis de 6 mg/kg. los efectos causados fueron: salivación leve, incoordinación y leve temblor generalizado. La dosis de 24 mg/kg., produjo salivación marcada, midriasis y postración o convulsiones tónicas generalizadas; la dosis de 96 mg por kg. originó parálisis respiratoria a los cinco minutos posteriores a la inyección en uno de los tres animales sometidos a prueba.

d) Los monos sometidos a una inyección intramuscular de 1.5 mg/kg. de la droga, la toleraron bien pero cuando recibieron dosis de 3.1 y 6.2 mg/kg. presentaron ataxia leve o moderada, disminución de la actividad y reducción del ritmo respiratorio. Las dosis, de 12.5, 25 y 96 mg/kg., provocaron postración y convulsiones.

De los animales, que recibieron 25 mg/kg., uno murió a los 60 minutos por parálisis respiratoria y la dosis de 96 mg/kg., resultó fatal para dos de los monos.

II. - Toxicidad Sub-aguda.

a) Las ratas jóvenes toleraron bien la inyección subcutánea de pentazocina a las dosis de 0.5, 2 y 8 mg/kg., administradas 18 veces en 23 días; con las dosis de 2 y 8 mg, se observó hiperactividad, provocando la aplicación de 8 mg. depresión respiratoria únicamente durante la primer semana; la dosis de 32 mg., produjo depresión respiratoria moderada e inactividad después de la primera inyección. Estos efectos, fueron reemplazados en las siguientes inyecciones por espasticidad, hiperexcitabilidad e hiperactividad y, durante las dos últimas semanas del experimento, se presentaron convulsiones clónicas.

En otro experimento, se investigaron efectos tóxicos potenciales sobre el hígado con examen microscópico de secciones de hígado de ratas, que recibieron 10 mg/kg. dos veces al día por vía subcutánea u oral durante siete días consecutivos. Estos estudios no revelaron cambios del aparato secretor biliar de las ratas que pudieran indicar un posible efecto colestático de la droga en el hombre.

b) Los perros toleraron bien la dosis intramuscular de 0.4 mg/kg suministrada en 22 ocasiones durante 27 días; se notó inactividad leve y a veces salivación y vómitos. La administración de 6 mg/kg. produjo salivación, vómitos, temblores, ataxia y, en algunas ocasiones, convulsiones clónico-tónicas. No se observaron alteraciones tisulares y los análisis de sangre y orina permanecieron dentro de los límites normales.

c) En los monos, no se observaron síntomas de intolerancia con dosis intramusculares de 0.4 y 2 mg/kg., administradas cinco veces en un período de seis días. La dosis de 10 mg. produjo ataxia, depresión respiratoria, postración y convulsiones clónicas.

Se recuperaron en un período de dos a tres horas y, al reanudarse la administración del medicamento, la intensidad, de los efectos farmacológicos, fue ligeramente inferior a los iniciales.

Los exámenes, a que fueron sometidos, incluyeron cuenta de glóbulos rojos y blancos, concentración de hemoglobina, hematocrito, fórmula leucocitaria, urea sanguínea y colesterol así como el urianálisis, resultaron normales en todo momento.

III. - Toxicidad crónica.

a) Se administró a ratas por vía subcutánea, dosis diarias de 1, 4 y 16 mg/kg, durante 63 semanas; dosis de 32 mg/kg. durante 26 semanas. Las dosis de 1 y 4 mg. fueron muy bien toleradas; con la dosis de 16 mg, - se observó ataxia, depresión respiratoria, hiperactividad e hiperexcitabilidad y en algunos casos aislados, convulsiones clónicas sin registro de casos de muerte.

La dosis de 32 mg, provocó efectos farmacodinámicos intensos y muerte ocasional de algunos de los animales.

El examen anatómico y microscópico, de los tejidos de los orga

nos internos, no mostró cambios, que pudieran atribuirse directamente a la droga. En el sitio de la inyección, se notó edema, hemorragia, engrosamiento del tejido subcutáneo y adherencias de la musculatura subyacente.

b) En pruebas con monos, se les administraron por vía intramuscular durante 53 semanas dosis diarias de 0.4, 1.5, y 6 mg por kg.; las dosis de 0.4 y 1.5 mg. fueron bien toleradas; pero la de 6 mg. ocasionó ataxia moderada o intensa y reducción marcada en la actividad del animal de 10 a 20 minutos posteriores a la medicación. Ocasionalmente se observaron convulsiones clónicas y salivación. En los electrocardiogramas, no se observaron anomalías. El consumo de alimentos y el índice de crecimiento se mantuvieron normales con todas las dosis; tampoco hubo modificaciones en el tiempo de coagulación, tiempo de protombina, fosfatasa alcalina del suero, floculación de cefalina-colesterol, nitrógeno uréico, transaminasas oxalacético-glutámica y piruvico-glutámica, la glucemia y colesterol total de la sangre. Los valores hematológicos y el urianálisis, permanecieron normales en todo tiempo y tampoco se observaron signos de irritación local en el sitio de la inyección ni cambios anatómicos o microscópicos de los tejidos al exámen necroscópico.

IV. - Reacción local

Estudios hechos con conejos, que recibieron inyecciones intramusculares soluciones de pentazocina a diferentes concentraciones, indicaron que la acción irritante de la droga sobre los tejidos es tan limitada, como la

observada con dosis equivalentes de clorhidrato de meperidina.

Pruebas semejantes con perros, utilizando la vía subcutánea, provocaron alteraciones tisulares caracterizadas por edema, congestión leve y hemorragias focales de menor importancia y duración, que las observadas con dosis comparables de clorhidrato de meperidina.

V. - Tolerancia en animales en estado de gestación.

Con el propósito de obtener información acerca de si la pentazocina podría ejercer alguna acción sobre la reproducción, se efectuaron una serie de estudios con animales en estado de gestación; de los cuales, se concluyó que la pentazocina no afecta en forma adversa la capacidad reproductiva, el curso de la preñez ni el desarrollo morfológico del feto.

Los estudios realizados con conejos y ratas, fueron los siguientes: a conejas blancas de Nueva Zelanda, en estado de gestación, se les administraron inyecciones intramusculares diarias desde el sexto hasta el décimo-octavo día de la preñez en dosis de 2, 5 y 15 mg/kg. (aproximadamente 1, 3, y 9 veces la dosis diaria recomendada para la especie humana); la comparación con los animales testigo, demostró que no existen diferencias marcadas en el progreso de la preñez, en el peso corporal o en la mortalidad de las crías.

El número medio de la camada fué algo más reducido en el grupo que recibió la dosis más elevada, que en el grupo testigo. Se observó -

una ligera depresión en el desarrollo de los conejos, relacionada con la dosis en el grupo medicado. No se observaron alteraciones patológicas de los tejidos atribuibles al fármaco, salvo inflamación ocasional en el sitio de la inyección. Tanto en el grupo testigo, como en el medicado, se produjeron algunos casos aislados de deformidad fetal y alteración esquelética pero la incidencia de este hecho, fué mayor en el grupo testigo.

A las ratas de tipo albino, se les administró una serie de 10 inyecciones diarias de pentazocina por vía subcutánea de 4, 10 y 25 mg/kg. - - aproximadamente 2, 6 y 15 veces la dosis diaria recomendada para seres humanos), partiendo desde el sexto día de la preñez hasta el décimoquinto, para aquilatar el posible efecto teratogénico del fármaco. En los grupos tratados, el progreso de la preñez los sitios de implantación, el número de la camada y la mortalidad fetal, resultaron comparables a los de grupo testigo. El peso corporal, de las madres y el de las crías, fué similar o excedió al registrado por el grupo testigo, pero no se observaron efectos anatómicos externos o lesiones esqueléticas atribuibles a la acción de la droga. Por eso, el empleo de la pentazocina se considera inocuo a ese respecto, puesto que no manifiesta consecuencias teratogénicas o embriotóxicas.

En otro experimento, llevado al cabo también en ratas albinas, se probó el efecto de la pentazocina sobre la fertilidad y la función reproductora general con dosis de 4 y 20 mg/kg. (aproximadamente 2 y 12 veces las dosis recomendadas para seres humanos), las que se suministraron, por vía

subcutánea, a hembras durante un período de 14 días anteriores al apareamiento y hasta el día décimotercero de la preñez. La mitad, de las hembras de cada grupo, tuvo partos naturales a término y las crías fueron amamantadas durante 21 días; en la otra mitad sometidas a cesárea, el número de gestaciones, grado de desarrollo, sitios de implantación, número de camada y mortalidad fetal, fueron comparables a los de los grupos testigos.

No se observaron alteraciones morfológicas en las crías, que pudieran ser atribuídas al empleo de la pentazocina en las madres.

En dos camadas, de ratas sometidas a estudio, se suplementó la dieta con 50, 200 y 800 ppm. de pentazocina. No se registraron efectos adversos sobre el curso de la preñez o sobre tamaño promedio de la camada. El exámen de las crías fué normal en todo concepto; no se observaron cambios tisulares en los machos, ni en las hembras, ni tampoco en las crías de los dos apareamientos al realizarse la autopsia.

ESTUDIOS EN EL HOMBRE

Después de haberse reunido una amplia información, acerca del comportamiento farmacológico y toxicológico de la pentazocina, en pruebas con animales de laboratorio y tomando en consideración las experiencias - adquiridas por Keats y colaboradores al través de sus estudios tanto en el laboratorio, como en la clínica con drogas narcótico-antagonistas, concluyeron que no existe correlación alguna entre el poder antagónico en los - animales y la posible potencia analgésica en el hombre, exhibida por estos fármacos.

Se prosiguieron las investigaciones de este compuesto con seres humanos de donde se obtuvieron los resultados, que a continuación se mencionan:

I. - Potencia

a) Actividad Analgésica

Para elucidar el poder analgésico de la pentazocina en el hombre, se realizaron una serie de estudios comparados empleando el sistema doble ciego, por varios grupos de investigadores. El cálculo, del poder analgésico de la pentazocina en relación con el de la morfina, había sido - variable, pues en los primeros estudios fué considerado que de 20-40 mg. de pentazocina, eran equivalentes a 10 mg. de morfina; posteriormente, los investigadores informaron que la analgesia producida por 30-40 mg. de

pentazocina era equipotente a la lograda con 10 mg. de morfina. Los resultados de un número considerable de ensayos clínicos adicionales han - confirmado que la dosis parenteral, de 30 mg. de pentazocina, equivale, aproximadamente en potencia analgésica total a una dosis parenteral de 10 mg. de morfina, tal como lo muestra la figura 2, elaborada por Storer - después de un estudio en que se administraron 30 mg. de pentazocina, a un grupo de 141 sujetos con dolor post-operatorio y 10 mg. de morfina, a un grupo similar de 119 individuos; ambas drogas fueron administradas por vía intramuscular. El dolor fué calificado como: (3) intenso, (2) moderado, (1) leve y (0) nulo.

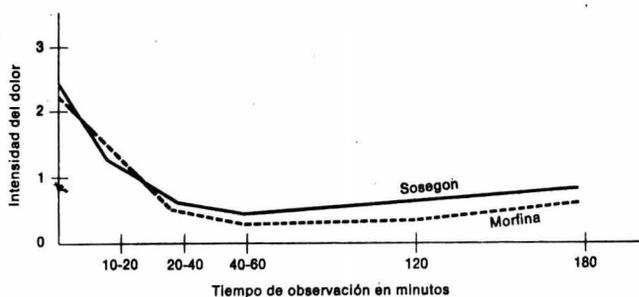


Figura 2. Comparación de la Acción Analgésica de 30 mg. de Sosegon y 10 mg. de Morfina.

Durante el período inicial (hasta los 40 minutos posteriores a la inyección), los 30 mg. de pentazocina ejercieron efecto superior a los 10 mg. de morfina. No se registró gran diferencia entre ambas drogas en su efecto, o intensidad en períodos de observación de 40 a 180 minutos, - por lo tanto, este estudio y el efectuado por Keats, sugieren que el comien

zo de la acción de la pentazocina es más rápido, que el de la morfina aún cuando la duración del efecto, producido por la misma, puede, algunas veces, ser menor que el correspondiente a la morfina.

La dosis citada produce un alivio del dolor descrito como bueno a excelente en el 86% de los casos observados en clínica médica y quirúrgica. Los resultados de otros estudios doble ciegos, indican también - que la relación del efecto analgésico, entre la morfina y la pentazocina, es aproximadamente de 3 a 1.

b) Inicio de la analgesia.

El alivio apreciable del dolor ocurre generalmente de 15 a 20 - minutos después de la inyección intramuscular o subcutánea, o al cabo de 2 a 3 minutos posteriores a la administración intravenosa.

En una serie clínica tomada al azar, de informes de 37 investigadores, que observaron enfermos en curso post-operatorio con dolor moderado y de 33, que estudiaron casos con dolor intenso, tratados con 30 mg. de pentazocina por vía intramuscular, el 65% de 203 enfermos registraron alivio excelente, o bueno del dolor moderado a los 15 minutos y el 88% a los 30 minutos. De los 218 pacientes con dolor intenso, el 53% experimentó alivio excelente o bueno a los 15 minutos y el 85% a los 30 minutos.

c) Duración de la analgesia.

La acción analgésica se extiende generalmente por un período de tres horas, o más, con una sola inyección. En el grupo de enfermos en observación post-operatoria, mencionado anteriormente, el 84% de los 203 casos con dolor moderado y el 84% de los 218 con dolor intenso, continuaban con alivio excelente o bueno a los 180 minutos de la inyección.

II. - Riesgo de adicción.

Como parte del programa destinado al estudio del efecto y seguridad de algunos antagonistas específicos de los opiáceos con posibilidad de empleo en la analgesia clínica, el Comité de Adicción a Drogas y Narcóticos de la Academia Nacional de Ciencias y el Consejo Nacional de Investigaciones de los Estados Unidos recomendaron el ensayo de la pentazocina en el hombre.

a) Prueba de la dosis única en individuos adictos en abstinencia total:

Fraser y Rosemberg evaluaron los riesgos de adicción de la pentazocina, en el hombre, por medio de un estudio doble ciego, con individuos adictos en período de abstinencia total, a quienes se administró una dosis única subcutánea o intravenosa de pentazocina o de sulfato de morfina. En estas pruebas tanto los individuos tratados como los observadores, evaluaron las respuestas de acuerdo a parámetros, tales como aparición de.

síntomas de los opiáceos, aceptación de la droga, su identificación como narcótico y el tamaño de las pupilas. En todos estos parámetros, la pentazocina produjo respuestas estadísticamente menores, que la morfina.

b) Prueba de sustitución en los morfinómanos

A un grupo de pacientes, habituados a 240 mg. diarios de morfina, se les suministraron dosis elevadas de pentazocina, pero no fué capaz de substituir a la morfina; su efecto fué totalmente idéntico al visto con el placebo en ese sentido.

c) Prueba directa de adicción

En un estudio final, se trató de producir la adicción, a la pentazocina, administrando la droga por vía subcutánea e intravenosa; estas pruebas de adicción directa, indicaron que el riesgo de abuso de la pentazocina es insignificante.

d) Empleo prolongado en enfermos con dolor crónico.

Nueve investigadores estudiaron a 25 pacientes, que recibieron más de 100 inyecciones de pentazocina para aliviar el dolor crónico en distintos procesos como cáncer, artritis o enfermedades cardiovasculares y ninguno mostró signos de abstinencia cuando se suspendió repentinamente el suministro de la droga.

Con base en los resultados obtenidos, en las pruebas anterio-

res, la pentazocina no fué clasificada como narcótico y, por consiguiente, se exoneró de toda legislación sobre control de substancias enervantes.

III. - Efectos sobre el aparato circulatorio

a) Presión arterial y pulso.

Keats y Telford, efectuaron un estudio comparativo de los efectos agudos de la pentazocina y los de la morfina, sobre la circulación, - utilizando 6 pacientes hospitalizados; 3, de los cuales, recibieron pentazocina en incrementos de 20, 40 o 100 mg.; y los otros, 3 morfina en dosis de 10 ó 20 mg. por un período de 58 a 115 minutos. Se observó aumento en la presión arterial y el pulso, después de la administración de dosis elevadas de pentazocina (mayores de 2 mg/kg. de peso).

El análisis, de los resultados clínicos obtenidos con la pentazocina, revela una incidencia muy baja de reacciones circulatorias adversas y las alteraciones sufridas fueron de índole menor y no sugirieron un efecto clínico importante.

b) Electrocardiograma.

No se observaron cambios en los electrocardiogramas tomados después de la administración de pentazocina, a individuos normales, durante períodos prolongados, con el propósito de verificar la tolerancia.

IV. - Efectos sobre el aparato respiratorio.

a) Respuesta respiratoria a la inhalación de CO₂

Puesto que todos los analgésicos, narcóticos y sus antagonistas, producen depresión de la respiración, Keats y Telford, estudiaron en 8 individuos el efecto de la pentazocina ^(20 mg/70 Kg.) ~~(20 mg/kg.)~~, en comparación con la morfina ^(10 mg/70 Kg.) ~~(10 mg/kg.)~~. Ambas drogas mostraron acción depresora sobre la respuesta a la inhalación de CO₂ una hora después de la inyección intramuscular.

Tres horas después de la inyección, el efecto, de la pentazocina, comenzó a decrecer; pero el de la morfina se mantuvo.

Sadove y Balagot evaluaron también el efecto de la pentazocina, por vía intramuscular, sobre la respiración en comparación con la meperidina en 6 sujetos voluntarios; encontraron que 40 mg. , de pentazocina, redujeron el volúmen minuto al 74% del valor testigo, mientras que 150 mg. de meperidina lo redujeron al 70%, de donde concluyeron la similitud existente entre estas drogas a las dosis indicadas con respecto a la capacidad depresora de la respiración y observaron que 20 mg. , de pentazocina, deprimieron el volúmen respiratorio al 87% del valor normal; ésta aunque más leve, que la originada con 40 mg. , fué de igual duración.

b) Ausencia de Apnea en adultos

La falta de apnea en adultos, aún en los casos en que se han -

administrado dosis por arriba de las recomendadas para uso clínico, indica una seguridad adicional, de este compuesto, sobre otros analgésicos potentes. No obstante, se tienen informes de que un número reducido de recién nacidos, cuyas madres estuvieron sometidas a la pentazocina, durante el parto, sufrieron apnea pasajera.

c) Antagonismo de la depresión respiratoria.

Dado que, con la nalorfina y el levalorfan, no se pudo corregir la depresión respiratoria causada por la pentazocina, Telford y Keats llevaron al cabo un estudio administrando clorhidrato de metilfenidato, como estimulante de la respiración, en 6 individuos normales. A cada sujeto se le administró, en dos ocasiones distintas, 40 mg/70 kg. de pentazocina por vía intramuscular; se midió la depresión o la estimulación en términos del trastorno inducido por la droga, en cada individuo, sobre la tensión alveolar de CO_2 y curva de ventilación alveolar. La mitad de los sujetos recibieron 30 mg/70 kg. de metilfenidato por vía intravenosa, de 30 a 60 minutos posteriores a la administración de la pentazocina; la otra mitad recibió una inyección de solución de cloruro de sodio. El antagonismo fué substancial, aunque incompleto, media hora después de haber suministrado el metilfenidato; y casi completo, después de los 75 minutos.

V. - Efecto sobre la función renal.

a) Filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo.

Cinco individuos sanos, a quienes se les administró una dosis única de 30-60 mg. de pentazocina por vía intramuscular, fueron observados durante un período de 30 a 90 minutos; dentro de este lapso, el flujo renal efectivo se redujo moderadamente; pero, en lo referente a la filtración glomerular, no se aparecieron alteraciones y tampoco se observó el efecto antidiurético, que se origina con la administración de morfina.

VL - Efectos gastrointestinales.

Danhof estudió el efecto de la pentazocina sobre la secreción gástrica, el tiempo de vaciamiento del estómago, la función motora de la vesícula biliar, el esfínter de Oddi, la motilidad del intestino delgado y cólon y el tiempo total del tránsito gastrointestinal. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Se registró disminución en la velocidad del vaciamiento gástrico y se incrementó el tiempo de tránsito del tracto intestinal tanto con las inyecciones de 30, como de 40 mg.; la dosis mayor no alteró la respuesta, de la vesícula biliar, al estímulo hormonal y no se observaron cambios significativos en el jugo duodenal aspirado y estudiado al microscopio. No se registró sequedad de la boca, ó viscosidad de las secreciones, ni retención urinaria o constipación significativa.

La inyección intramuscular de 30 mg. , a cuatro individuos sanos, no provocó espasmo aparente del esfínter de Oddi, como lo indicó la concentración seriada de amilasa del suero; pero se observó espasmo

en dos de cinco sujetos, que recibieron una dosis de 40 mg. Sin embargo, Hinshaw y colaboradores observaron espasmo del esfínter de Oddi, 40 minutos después del suministro intramuscular de 30 mg. de la droga en tres pacientes con tubo en T para drenaje del colédoco. La relajación del esfínter, comenzó dos o tres horas más tarde sin registrarse aumento en la amilasa sanguínea.

VII - Efectos sobre el sistema nervioso

a) Electroencefalograma

La pentazocina comparte, junto con los analgésicos narcóticos y sus antagonistas, (fenazocina, meperidina, nalorfina, levallorfan y otros), la tendencia a provocar, a dosis elevadas, convulsiones en animales o disritmia, tanto en el hombre como en los animales.

Así, varios investigadores revisaron el trazado electroencefalográfico de voluntarios, que recibieron dosis elevadas de pentazocina, fenazocina y meperidina por vía intravenosa. Se inyectaron de 5 a 7 dosis de pentazocina a tres sujetos sin antecedentes clínicos de epilepsia y con encefalograma normal; en dos de ellos, no se observaron modificaciones en el electroencefalograma, después de haber recibido dosis de 90 y 160 mg. respectivamente, en un período de 65-95 minutos. El tercer voluntario recibió una dosis total de 120 mg., en 78 minutos. El electroencefalograma registró un trazado de agujas y ondas de actividad cortical; no se observaron convulsiones aún después de emplear estas do

sis excesivas de pentazocina.

Cinco pacientes, que tenían antecedentes epilépticos con las con siguientes señales anormales en los electroencefalogramas, recibieron - una dosis única, parenteral de 30 mg. de pentazocina. Los electroencefalogramas subsecuentes, no mostraron cambios adicionales.

b) Presión del líquido céfalo-raquídeo.

Mc Dowell estudió el efecto de la pentazocina, sobre la presión del líquido céfalo-raquídeo, sin observar cambios significativos en 5 de 6 pacientes, que recibieron una inyección intravenosa de 30 mg. de la droga y en quienes se tomó la presión 5, 10 y 15 minutos después. El sexto enfermo era un caso de esclerosis múltiple, en quien no se pudo obtener relajación, mostrando una elevación notoria de la presión del líquido céfalo-raquídeo.

c) Prueba del umbral de fusión.

Krasno determinó los valores de esta prueba en 10 individuos, que recibieron 50 mg. de pentazocina por vía oral. Concluyó que este compuesto es sedante. La droga deprimó el umbral de fusión (como lo hacen los barbitúricos y otras drogas depresoras del sistema nervioso central), manifestándose subjetivamente por somnolencia, pesantez, relajación y mareo.

VIII. - Efectos oculares.

Un grupo de pacientes con diferentes trastornos oculares incluyendo algunos con glaucoma, recibieron pentázocina por vía oral la cual, no alteró la tensión intra-ocular, ni modificó el tamaño de la pupila.

Tabla 7 - Distribución de los Estudios Efectuados en 5,731 Enfermos.

		No. de estudios	Tipo de dolor	No. de enfermos
Auspiciado por Winthrop Laboratorios	Estudios doble ciegos	5	Postoperatorio Parto Ginecológico	583 149 1
	Estudios a ciegas	96	Postoperatorio Parto Cáncer Genitourinario Ortopédico Afecciones médicas variadas Otras causas	1,221 351 234 168 161 194 612
Auspiciados por el Instituto Sterling-Winthrop de Investigaciones Médicas.	Estudios doble ciegos	4	Parto	947
	Estudios a ciegas	4		
	Estudios cruzados doble ciegos	4	Postoperatorio	974
	Estudios doble ciegos	3		
	Estudios a ciegas	9		
	Estudios doble ciegos	3	Otras causas, excluyendo parto y postoperatorio	136
	Estudios a ciegas	10		
Total de enfermos.....				5,731

DATOS CLINICOS

La pentazocina ha sido extensamente estudiada por más de 150 - investigadores, quienes reportan haberla empleado en todas las especialidades de la Medicina, valiéndose de métodos cruzados, doble ciego y a cie - gas, para poder aquilatar la utilidad clínica de la droga.

Esta serie de datos han sido conjuntados y distribuidos estadísticamente por medio de computadoras.

Los análisis de dichos estudios, se presentan en las siguientes tablas:

La tabla 7 (en la página anterior) muestra la distribución de los estudios efectuados en 5,731 enfermos.

Las tablas, de la 8 a la 13, resumen las estadísticas demografícas de 2,941 casos reportados en los ensayos de 96 investigadores.

Tabla 8 - Distribución por Edad en un estudio de 2,941 enfermos efectuado - por 96 investigadores

Grupo de edad	No. de enfermos
5 meses a 14 años.....	93
15 a 65 años.....	2,250
66 a 98 años.....	561
Edad no especificada.....	37

Tabla 9 - Métodos de Administración en un estudio de 2,941 en - ferros, efectuado por 96 - investigadores

Métodos de administración	No. de enfermos
Intramuscular.....	2,660
Subcutáneo.....	204
Intravenoso.....	51
Intravenoso e intramuscular.....	10
Oral.....	3
No especificado.....	13

Tabla 10 - Distribución por Sexo en un estudio de 2,941 enfermos efectuado por 96 investigadores.

Sexo	No. de enfermos	Por ciento de enfermos
Masculino.....	1,148.....	39,0
Femenino.....	1,793.....	61,0

Tabla 11 - Número de inyecciones en un estudio de 2,941 enfermos, efectuado por 96 investigadores.

No. de inyecciones	No. de enfermos
1 a 4.....	1,907
5 a 15.....	878
16 a 49.....	106
50 a 100.....	30
Más de 100.....	20

Tabla 12 - Administración por dosis en un estudio de 2,941 enfermos, efectuado por 96 investigadores.

Dosis de Pentazocina	No. de enfermos
3-18 mg. *	49
20-25 mg. *	49
30 mg. *	2,391
35 mg.	1
40 mg. *	7
45 mg. *	201
50 mg. *	2
60 mg. *	236
100 mg. *	1
No especificada	4

* Varias dosis, pero principalmente la mencionada.

Tabla 13 - Número de cursos terapéuticos en un estudio de 2,941 enfermos, efectuado por 96 investigadores.

No. de cursos*	No. de enfermos
Primer curso.....	2,941
Segundo curso.....	81
Tercer curso.....	16
Cuarto curso.....	3
Quinto curso.....	1

* Los períodos de tratamiento seguidos de un descanso de 7 días o más fueron considerados cursos terapéuticos separados.

Una de las ramas de la Medicina donde más ampliamente ha sido aplicada la pentazocina, es la Cirugía, especialmente para el alivio del dolor post-operatorio, a modo de medicación preoperatoria o pre-anestésica y como suplemento de la anestesia quirúrgica.

La tabla 14, muestra la distribución de los estudios efectuados en 3,420 enfermos en procesos quirúrgicos.

Distribución de los Estudios Efectuados en 3.420 Enfermos Quirúrgicos

Tabla 14

	Tipo de estudio	Investigador	No. de enfermos
Preoperatorio o Preanestésico (221 enfermos)	Doble ciego	Keats	— 88
	A ciegas	Estudio colectivo efectuado por 96 Investigadores	— 133
Como suplemento de la anestesia quirúrgica (270 enfermos)	A ciegas	Dornette	— 100
		Adriani } Bauer } Chase } Stephen } Gale }	— 90
			— 80
Postoperatorio (dolor producido por intervenciones quirúrgicas de más de 45 tipos diferentes, incluyendo abdominales, torácicas, vasculares, ortopédicas, plásticas, urológicas) (2.801 enfermos)	Cruzado doble ciego	Adriani } Colmore } Keats } Lasagna & Pearson }	15 } 32 } 130 } 63 } 240
	Doble ciego	Bivens } Gordon } Keats } Sadove } Stoelting } Storer } Wallace }	25 } 290 } 82 } 73 } 100 } 141 } 168 }
	A ciegas	Estudio colectivo efectuado por 96 investigadores } Adriani } Brown } Colmore } Deming } Jacobby } Mazzia } Sadove } Soanes } Storer } Casos adicionales }	1,244 } 13 } 38 } 10 } 13 } 12 } 46 } 191 } 18 } 81 } 16 }
Pre y postoperatorio (43 enfermos)	A ciegas	Estudio colectivo efectuado por 96 investigadores	— 43
Cirugía menor (cambio de apógiro de quemaduras en niños) (34 enfermos)	A ciegas	Estudio colectivo efectuado por 96 investigadores	— 34
Traumatismos (15 enfermos)	A ciegas	Estudio colectivo efectuado por 96 Investigadores	— 15
Obstetricia (36 enfermos)	A ciegas	Estudio colectivo efectuado por 96 Investigadores	— 36
Total de enfermos			3 420

La tabla 15, muestra la evaluación clínica de 2,757 pacientes tratados con dosis variadas de pentazocina.

Tabla 15 Evaluación Clínica de 2.757 Enfermos Quirúrgicos ...
Dosis Variadas de Sosegon

	Operación	No. de enfermos	Dolor antes del tratamiento		Evaluación del alivio			Total de enfermos y por ciento de alivio		
			In-ten-dero-so	Leve	Ex-celente	Bue-no	Re-gu-lar		Nu-lio	
CIRUGÍA CARDIACAS Y PULMONAR	Cirugía cardíaca ... reparación del conducto arterioso persistente, valvulotomía mitral, comisurotomía mitral, derivación de Blalock, substitución de la válvula aórtica, pericardiectomía	20	7	13	1	10	8	1	En 127 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 75% y regular en el 19%.	
	Cirugía vascular ... tromboendarterectomía, ligadura de la vena cava, injerto aórtico, aneurismectomía, embolectomía, resección de la arteria renal	45	20	25	12	19	10	4		
	Cirugía pulmonar ... biopsia, toracotomía, lobectomía, neumonectomía, decorticación	62	33	28	1	24	29	6		3
CIRUGÍA ODONTOLÓGICA	Extracciones	80	56	22	2	48	25	7	En 104 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 90% y regular en el 1%.	
	Alveolectomía	5	4	1		5				
	Absceso periapical	2		2		2				
	Caries	13	4	7	2	8	2	2		
	Extracción de éuplis	1		1		1				
	Procedimiento en el periodontio	3	1	2		2	1			
CIRUGÍA GENERAL	Disección radical del cuello	8	4	4		4	2	2	En 1.129 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 79% y regular en el 15%.	
	Disección del conducto tirogloso y del nódulo tiroides	4		4		1	3			
	Tiroidectomía	26	4	21	1	9	7	10		
	Ligadura de várices esofágicas	2		2			2			
	Hernia del hiato de Winslow	6	4	2		3	2	1		
	Mastectomía	45	14	28	3	13	22	8		2
	Biopsia de la mama	22	4	15	3	11	9	2		
	Esofagoyeyunostomía, vagotomía, piloroplastia, diverticullectomía, duodenotomía, gastroenterostomía, gastro-yeyunostomía, ileoyeyunostomía, resección del ileon, cecostomía	50	14	36		15	17	16		2
	Gastrostomía	11	4	7		5	5	1		
	Gastrectomía y resección gástrica	54	35	19		16	29	4		5
	Higado ... reparación de laceraciones	3		3			3			
	Esplenectomía	8	2	6			6	1		1
	Colecistectomía	129	53	70	6	53	52	14		10
	Laparotomía exploradora	141	51	88	2	52	67	16		6
	Simpatectomía	16	5	11		8	3	4		1
	Apendectomía	72	27	42	3	25	26	17		4
	Colon ... colostomía, colectomía, resección, illostomía, coloplastia, ileo-colostomía, polipectomía	100	38	60	2	28	39	26		7
	Sigmoide ... resección, sigmoidectomía con polipectomía o con colostomía, sigmoidoscopia	12	6	6		5	3	3		1
	Resección abdominoperineal	22	6	15	1	7	11	3		1
	Herniorrafía	172	43	103	26	66	79	21		6
Otras operaciones ... biopsia del epilón, sección de adherencias, absceso abdominal, quiste pancreático, exploración del conducto, fasciectomía, reparación de diastasis, evisceración cerrada.	20	4	13	3	6	8	3	3		

(continúa)

Tabla 15 Evaluación Clínica de 2.757 Enfermos Quirúrgicos ...
Dosis Variadas de Sosegon (continuación)

	Operación	No. de enfermos	Dolor antes del tratamiento			Evaluación del alivio				Total de enfermos, por ciento de alivio	
			In-ten-der-so	Mo-der-do	Leve	Ex-ce-lente	Bue-no	Re-gu-lar	Nu-lo		
CIRUGÍA GENERAL (cont.)	Cistectomía pilonidal	22	11	11		6	15	1			
	Extirpación de várices	28	6	21	1	19	5	4			
	Diseccción de la ingle	4	2	2		3	1				
	Reparaciones plásticas y cutáneas	90	40	38	12	52	21	6	11		
	Métodos neurológicos	16	3	11	2	9	3	3	1		
	Tumores locales, escisión	46	16	29	1	20	20	5	1		
CIRUGÍA OBSTETRICOGINECOLÓGICA	Incisión de abscesos e infección local	23	10	11	2	14	3	1	5		
	Embarazo ectópico	2	2			2					
	Cesárea, en algunos casos con histerectomía	21	7	14		7	6	7	1		
	Histerectomía	388	123	251	14	69	209	81	29	En 512 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 75% y regular en el 18%.	
	Salpingooforectomía	38	9	29		11	21	4	2		
	Útero ... suspensión, biopsia, conización de la membrana mucosa cervical	7		6	1	2	2	2	1		
	Cistectomía (ovarios)	20	5	12	3	10	8	1	1		
	Ligadura de las trompas	10	2	8		3	5	1	1		
	Legrado uterino	45	7	31	7	27	16	1	1		
	Vagina ... colporrafía, culdoscopia, culdoplastia, colpocotomía vulvectomía, cistectomía	8	2	6		2	3	3			
CIRUGÍA ORTOPÉDICA	Cabeza y rostro ... estiloidectomía, reducción maxilar y mandibular, alambrado de la mandíbula, osteotomía	55	27	25	3	33	13	8	1		
	Hombros ... síndrome del hombro y de la mano, manipulación del hombro (artritis), dislocación y reducción del hombro, extracción de la cabeza de la clavícula	13	6	7		2	7	2	2		
	Húmero ... fijación de fracturas, inserción de alambre	9	3	6		7	1	1			
	Radio y cúbito ... fracturas, reducciones, resección, placa de compresión, introducción de clavos	10	1	7	2	4	4	2			
	Mano y muñeca ... fracturas, reducciones, traumatismos, extracción de cuerpos extraños	8	3	5		3	5			En 453 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 78% y regular en el 15%.	
	Costillas ... fracturas, resección	11	4	7		7	4				
	Vértebra ... dissectomía, fusión	101	48	51	2	36	37	17	11		
	Cadera ... fracturas, desarticulación, colocación de clavos, prótesis	51	21	28	2	36	12	3			
	Fémur fracturas, reducción abierta, escisión de la cabeza, fijación con clavos, etc.	28	8	13	7	9	8	6	5		
	Rodilla ... reducción de la rótula fracturada, meniscectomía, hemartrosis, infección, inserción de alambre, etc.	13	3	7	3	5	6	1	1		
	Tibia ... fracturas, fijación	8	5	3		2	4	1	1		

(continúa)

Tabla 15 Evaluación Clínica de 2.757 Enfermos Quirúrgicos . . .
Dosis Variadas de Sosegon (continuación)

	Operación	No. de enfermos	Dolor antes del tratamiento			Evaluación del alivio			Total de enfermos y por ciento de alivio	
			In-ten-der-so	Mo-dera-do	Leve	Ex-ce-lente	Bue-no	Re-gu-lar		Nu-lio
CIRUGIA ORTOPÉDICA (Amputación)	Tobillo . . . fracturas, fusión, esguinces, reducción abierta, fijación con tornillos	14	9	5		3	6	5		
	Pie . . . fractura, escisión de la masa del talón, resección de dedos, resección del metatarso, arreglo de tendones, esguince, fusión de metacarpianos, reducción del talón	8	3	3	2	2	4	2		
	Amputación . . . piernas, dedos de las manos, tobillo, dedos de los pies, rodillas, corrección de muñones, extracción de gangrena	54	30	24		16	22	13		3
	Artrodesis	11	5	6		4	3	1		3
	Artrotomía	7		7		2	4			1
	Tendones . . . arreglos, trasplantes, tenotomía	22	6	14	2	14	6	1		1
	Misceláneos	30	10	20		12	9	5		4
CIRUGIA PROCTOLÓGICA	Hemorróidectomía	175	99	74	2	71	83	14	7	En 196 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 87% y regular en el 9%.
	Otras operaciones . . . sección de adherencias, corrección anorrectal, fistulectomía, absceso perirectal, polipectomía, dilatación de estenosis rectal, corrección de estenosis, extracción de pólipos	21	14	6	1	10	6	3	2	
CIRUGIA UROLÓGICA	Nefrectomía	20	9	8	3	6	10	3	1	En 186 enfermos se produjo alivio excelente y bueno en el 84% y regular en el 11%.
	Nefrolitotomía	20	4	13	3	14	5	1		
	Renal . . . biopsia, cistectomía, cistoplexia, cistoplastia	7	4	2	1	3	3	1		
	Ureterolitotomía	20	9	11		8	7	5		
	Biopsia ureteral	1	1						1	
	Adrenalectomía	1		1				1		
	Reparación del ileon	5	1	3	1	3	1	1		
	Cistotomía	2	1	1		2				
	Vejiga y uretra	11	3	8		5	4	2		
	Prostatectomía	75	13	52	10	49	13	6	7	
	Circuncisión	7		7		5	2			
	Orquiectomía, epididimectomía, espermatocèle, hidrocele, torsión de testículo	17	3	12	2	10	6	1		
	Total de enfermos . . . 2.757									

En Obstetricia, el empleo de la pentazocina, para el dolor del primer período del parto, dió resultados, que los investigadores calificaron de eficaces en 1,129 parturientas, que recibieron dosis variadas de la droga por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. La distribución de estos estudios efectuados por 8 investigadores, se encuentran en la tabla 16.

Tabla 16 Distribución de los Estudios Efectuados en 1.129 Parturientas

	Investigadores	No. de casos	Nuliparas	Otras parturientas	Sin información	Vía Intravenosa (mg.)				Vía Intramuscular (mg.)			Vía Subcutánea (mg.)	Sin información	Inyecciones múltiples de varias potencias (casos)	
						10	20	30	40	45	10	20				30
Estudios doble ciegos	Adriani	43	12	25	6	-	6	-	-	-	-	37	-	-	-	-
	Bivens	47	-	-	47	-	-	-	-	-	-	9	28	-	1	-
	Kobak	200	60	140	-	-	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Krantz	102	-	-	102	-	-	2	-	-	-	-	71	-	-	1
	Mitchell	168	66	101	1	-	137	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Plotz	75	28	43	4	-	-	-	-	-	-	71	-	-	-	-
Estudios doble ciegos (20 casos) y estudios a ciegas (12 casos)	Filler	32	-	-	32	-	-	1	2	1	-	-	19	2	-	-
Estudios a ciegas	Kobak	35	-	-	35	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	Mitchell	237	60	82	95	24	17	-	-	-	-	29	-	-	116	51
	Plotz	37	-	-	37	-	-	-	-	-	-	7	29	-	-	1
	Troncilliti	153	61	78	14	-	-	-	-	-	-	106	16	-	-	31
Total de casos		1.129														

Durante dichos ensayos, los efectos desfavorables, en la madre, más comunmente observados, fueron náuseas y vómitos aunque en menor frecuencia, que cuando se administraron otros analgésicos como el clorhidrato de meperidina; la incidencia en las alteraciones y gravedad de las mismas, sobre la presión arterial, el pulso y la respiración fueron muy si

milares a las administraciones de 30 mg. de pentazocina y de 75 mg. de clorhidrato de meperidina. En ambos casos, también se presentaron, en forma muy similar, cambios en las contracciones uterinas caracterizadas por una disminución pasajera en la frecuencia y fuerza de las mismas; pero éstos, sólo se apreciaron en un número reducido de pacientes.

La apnea pasajera, es uno de los efectos desfavorables, que ocurrieron sobre un número reducido de recién nacidos cuyas madres, fueron sometidas a una dosis de 30 mg. de pentazocina, durante el parto; este hecho es consecuencia de la capacidad, que tiene esta droga, de atravesar la barrera placentaria aunque lo hace en menor proporción, que otros analgésicos como la meperidina.

En Urología, la pentazocina ha sido administrada con éxito, por especialistas, a numerosos enfermos con trastornos en las vías geni-to-urinarias. Las afecciones para las que se indicó el empleo de este potente analgésico, incluyen dolor pre y post-operatorio, cistoscopia y métodos similares, cólico nefrítico y estados urológicos de índole no quirúrgico.

En el estudio, colectivo, auspiciado por el departamento de investigación de Winthrop Laboratories y realizado en total por 96 investigadores sobre 2,941 casos, se administró pentazocina a 1,086 enfermos para aliviar el dolor en una amplia diversidad de afecciones médicas.

Estos estudios son resumidos en las tablas 17, 18 y 19.

Tabla 17 - Alivio obtenido con 30 mg. de pentazocina administrado por vía intramuscular o subcutánea, en relación a los tipos de dolor de carácter médico en un estudio colectivo *

Clasificación patológica	No. de casos	Efecto				
		Excelente %	Bueno %	Excelente y Bueno %	Regular %	Nulo %
* Cáncer, dolor	161	44	37	81	8	11
* Ortopédico; véase también "Artritis"	111	53	38	91	5	4
* Dolor cardiovascular; véase también "Trastornos médicos misceláneos"	96	59	27	86	6	7
* Dolor genitourinario	83	42	33	75	16	10
* Artritis	76	33	51	84	12	4
* Dolor ginecológico	35	57	34	91	6	3
* Cefalalgia	21	45	41	86	9	5
* Dolor gastrointestinal	19	89	5	94	0	5
* Torácico, incluyendo						
* Pleuresia						
* Embolismo e infarto pulmonar						
* Absceso pulmonar	12	83	17	100	0	0
* Trastornos médicos misceláneos, incluyendo						
* Enfermedad vascular periférica						
* Tromboflebitis						
* Radiculitis cervical						
* Neuralgia facial						
* Siringomielia						
* Quemaduras	108	50	39	89	9	2
Total de casos		722				

* Efectuado por 96 investigadores en 2,941 enfermos

Tabla 18 - Distribución de los estudios sobre 1,086 casos con afecciones médicas efectuados por 96 investigadores

Clasificación patológica	No. de casos
* Cáncer, dolor	234
* Genitourinario, incluyendo cólico renal	168
* Ortopédico; véase también "Artritis"	162
* Dolor cardiovascular, incluyendo	
* Angina pectoris	
* Trombosis coronaria; véase también "Trastornos médicos misceláneos"	113
* Artritis	94
* Dolor ginecológico	41
* Gastrointestinal, incluyendo	
* Cólico biliar	
* Dolor anorrectal	34
* Cefalalgia	30
* Torácico, incluyendo	
* Pleuresia	
* Embolismo e infarto pulmonar	
* Absceso pulmonar	15
* Trastornos médicos misceláneos, incluyendo	
* Enfermedad vascular periférica	
* Tromboflebitis	
* Radiculitis cervical	
* Neuralgia facial	
* Siringomielia	
* Quemaduras	
* Migraña	
* Cefalea de tensión	
* Angioqueratoma corporis diffusum universale	
* Porfirinuria	
* Herpes Zoster	
* Mordedura de serpiente	195
Total de casos1,086	

El dolor en una amplia variedad de trastornos médicos fué tratado - con pentazocina.

Tabla 19 Evaluación Clínica de 2.389 Enfermos con Afecciones de Carácter Médico; Dosis Variadas de Sosegon

	Afección	No. de casos	Dolor antes del tratamiento			Evaluación del alivio			Número de casos y % del alivio	
			In-ten-so	Mo-de-rado	Leve	Ex-ce-lente	Bue-no	Re-gu-lar		Nulo
CARDIOVASCULARES	Infarto miocárdico	44	30	13	1	26	11	3	4	En 142 casos se produjo alivio excelente y bueno en el 84% y regular en el 5%.
	Angina pectoris	53	43	9	1	40	7		6	
	Embolia y trombosis . . . cerebrovascular, pulmonar, vasos intraabdominales	8	5	3		1	2	1	4	
	Tromboflebitis	12	3	8	1	10	2			
	Arteriosclerosis obliterans y enfermedad de Buerger	7	4	3		3	3		1	
	Misceláneas . . . fiebre reumática, insuficiencia pulmonar, desfallecimiento cardíaco crónico	18	5	9	4	8	7	3		
DIGESTIVAS	Úlcera . . . gástrica, duodenal, intestinal	33	21	12		24	6	1	2	En 134 casos (incluyendo cancerosos) se produjo alivio excelente o bueno en el 90% y regular en el 5%.
	Cáncer . . . véase "Malignas" más abajo	50	28	22		37	10	3		
	Misceláneas . . . gastritis, gastroenteritis, hepatitis, cirrosis, pancreatitis, colitis, ileitis, diverticulitis, síndrome de flexura esplénica, obstrucción intestinal, adenitis mesentérica, colecistitis									

(continúa)

Tabla 19 Evaluación Clínica de 2.389 Enfermos con Afecciones de Carácter Médico:
Dosis Variadas de Sosegon (continuación)

Afección	No. de casos	Dolor antes del tratamiento			Evaluación del alivio				Número de casos y % del alivio	
		In-ten-so	Mo-do-rado	Leve	Ex-cel-lente	Buo-no	Ro-gu-lar	Nulo		
MALIGNAS										
Lesiones metastáticas	10	7	3		3	4	1	2	En 214 casos se produjo alivio excelente o bueno en el 82% y regular en el 9%.	
Tumores orales . . . boca, lengua, fosa amigdalana, faringe	9	6	3		2	4	1	2		
Tumor del seno maxilar	1	1						1		
Tumor de la parótida	1		1				1			
Tumor de la tiroides	1		1				1			
Tumores laríngeos	6	4	2		1	3	2			
Tumores pulmonares	18	12	6		11	5	1	1		
Tumores de los tejidos nerviosos . . . médula, cerebro, meningioma, neuroblastoma, astrocitoma	6	2	4		2	3		1		
Tumores gastrointestinales . . . esófago, estómago, colon, recto, hígado, vesícula biliar, páncreas, retroperitoneal	51	29	20	2	25	18	3	5		
Tumores de la mama	33	27	6		21	6	4	2		
Tumores ginecológicos . . . útero, cérvix, ovarios	27	16	11		15	8		4		
Tumores de las vías urinarias . . . riñón, vejiga, próstata	18	10	8		12	5	1			
Sarcoma	3	1	2			3				
Tumores de los ganglios linfáticos	8	4	4		4	4				
Manos, tumores	1		1			1				
Tumores óseos	10	8	2		4	4	1	1		
Enfermedad de Hodgkin	11	6	5		2	5	3	1		
OBSTETRICAS										
Alivio del dolor del parto	1,457	693	719	45	207	614	412	224		En 1,500 casos (incluyendo cancerosos) se produjo alivio excelente o bueno en el 57% y regular en el 28%.
Amenaza de aborto	2		2		2					
Enfermedad pélvica inflamatoria	11	2	9		4	7				
Endometriosis	1	1			1					
Perfusión pélvica	1		1		1					
Dismenorrea	1	1			1					
Cáncer . . . Véase "Malignas" más arriba										
UROLOGICAS										
Infecciones . . . cistitis, pielonefritis, epididimitis	13	5	7	1	10	3			En 232 casos se produjo alivio excelente o bueno en el 72% y regular en el 20%.	
Cáncer . . . véase "Malignas" más arriba										
Cistoscopia	180				70*	47	44*	22*		
Cólico renal	28				18	9	1			
Misceláneas . . . uremia, orquitis, priapismo, hipertrofia prostática, hidronefrosis, nefrotopsis, pielografía	11	9	2		6	4	1			
MISCELANEA										
Osteomielitis	5	2	2	1	3	1	1		En 245 casos se produjo alivio excelente o bueno en el 80% y regular en el 14%.	
Artritis y trastornos relacionados . . . osteoartritis, periartrosis, artritis reumatoidea, tenosinovitis, espondilitis, miositis, bursitis	105	37	64	4	43	41	15	6		
Migraña y otras cefaleas	37	24	11	2	19	12	4	2		
Neuralgia/neuritis	25	12	13		14	6	5			
Enfermedades pulmonares . . . sarcoidosis, enfisema crónico, pleuresia, pulmonía	31	17	11	3	21	7	1	2		
Trastornos hematológicos . . . anemia drepanocítica, leucemia	19	8	11		8	5	1	5		
Otras afecciones	23	11	12		13	3	7			
Total de casos . . .	2,389									

*Basado en el número de inyecciones, no en el número de casos como aparece en tablas anteriores.

Por último, durante la investigación clínica del fármaco, la administración repetida de pentazocina en períodos que correspondieron varios meses de tratamiento, para el alivio del dolor crónico causado por afecciones como cáncer, artritis, o padecimientos cardiovasculares, no originó tolerancia a la droga, ni se registraron síntomas de abstinencia en ninguno de los enfermos después de la suspensión abrupta del fármaco. La tabla 20 contiene 25 de estos casos, que recibieron más de 100 inyecciones del medicamento reportados por 9 investigadores.

Tabla 20 Tratamiento Prolongado con Sosegon (Más de 100 Inyecciones)

Investigadores	Edad y sexo	Diagnosis	Cursos de tratamiento	Dosis (mg.) y vía de administración	Duración del tratamiento (días)	No. de inyecciones	Comentarios
Mullin, W. G.	56 F	Cáncer	1	50 V-Oral	38	243	• Alivio parcial del dolor; sedación leve, euforia, constipación, depresión, y sequedad en la boca
Ende, M.	68 F	Enfermedad coronaria	1	30 V-I.M. 60-I.M.	6 3	13 9	• Alivio completo del dolor • Alivio completo del dolor; náuseas moderadas, emesis y vértigo leve. • Alivio excelente del dolor, vértigo leve.
		Hernia de hiatalis	3	30-S.C.	152	847	
	41 M	Cefalalgia	1	30 V-I.M.	6	23	• Alivio completo del dolor • Alivio completo del dolor • Alivio excelente del dolor
			2	30 V-I.M. 60 V-S.C.	5 83	20 346	
	58 F	Angina pectoris Esclerosis múltiple	1	60-I.M.	4	13	• Alivio completo del dolor • Alivio excelente del dolor; sedación moderada
			2	60 V-S.C.	150	854	
76 M	Neuralgia intercostal	1	60 V-I.M.	5	21	• Alivio parcial del dolor, sueños. • Alivio excelente del dolor. • Alivio excelente del dolor. • Alivio excelente del dolor.	
		2	60 V-I.M. 60-S.C.	84 54	111 201		
		3	60 V-I.M.	28	98		
75 M	Cáncer	1	60 V-I.M.	72	139	• Alivio excelente del dolor. • Alivio excelente del dolor. • Alivio excelente del dolor.	
		2	60-I.M.	7	20		
		3	60-S.C.	46	206		
55 F	Cáncer	1	60 V-I.M.	46	177	• Alivio completo del dolor.	
Fleming, T.	79 M	Cardio-vascular Médica	1	60 V-I.M.	58	133	• Alivio parcial del dolor; náusea leve y emesis. • Alivio parcial del dolor.
			2	60 V-I.M.	7	25	
	81 F	Cáncer	1	30-I.M.	22	43	• Alivio excelente del dolor • Alivio excelente del dolor.
			2	30-I.M.	86	144	
	60 F	Artritis reumatoidea	1	60 V-I.M. 60-I.M.	48 9	145 30	• Alivio excelente del dolor • Alivio excelente del dolor.
			2	60 V-I.M. 60-I.M.	125 7	408 929	
	55 F	Úlcera infectada	1	60 V-I.M.	39	112	• Alivio bueno del dolor
	59 M	Cáncer	1	60-I.M.	1	1	• Alivio regular del dolor, sedación leve • Alivio regular del dolor.
2			30-I.M.	44	135		

(continúa)

Tabla 20

Fleming, T. (continuación)	41 F	Cáncer	1	30-I.M.V	103	339	• Alivio excelente del dolor.	No se produjeron síntomas de abstinencia en ningún caso aun cuando se interrumpiera la administración repentinamente después de varios meses de empleo constante.	
	74 M	Cáncer	2	30-I.M.	58 } 61	108 } 111	• Alivio bueno del dolor, sedación leve. • Alivio bueno del dolor, sedación leve.		
	48 M	Artritis reumatoidea	1	30-I.M.	54	176	• Alivio bueno del dolor.		
	52 M	Angina de la médula espinal con paraplejía	1	30-I.M.	1	104	153 } 290		• Alivio bueno del dolor. • Alivio bueno del dolor. • Alivio bueno del dolor, sedación leve. • Alivio regular del dolor. • Alivio bueno del dolor.
			2	30-I.M.	1				
		3	30 V-I.M.	57					
		4	30-I.M.	36		105			
		5	30-I.M.	9		30			
	61 F	Cardio-vascular	1	30-I.M.	70	204	• Alivio regular del dolor.		
Richards, M. D.	51 F	Miastenia gravis	1	30-I.M.	49	92	• Alivio parcial del dolor; náuseas moderadas, sedación y parestesia; retención urinaria grave y depresión respiratoria. • Alivio excelente del dolor; náuseas ocasionales.		
		Radiculitis torácica	2	30-I.M.	254 } 303			403 } 495	
Thorek, P.	73 F	Artritis	1	30-I.M.	24	87	• Alivio bueno del dolor. • Alivio bueno del dolor; resfriado moderado.		
			2	30-I.M.	12 } 36			46 } 133	
	70 M	Post-operatorio	1	30-I.M.	56	142	• Alivio regular del dolor.		
Lees, W. M.	61 F	Osteoartritis Colocación de clavos en la cadera	1	30-I.M.	69	138	• Alivio completo del dolor. • Alivio bueno y excelente del dolor; vértigo leve.		
			2	30-I.M.	37			56 } 376	
			3	30-I.M.	83	182	• Alivio excelente del dolor.		
Balensweig, H. D.	62 F	Aracnoiditis Mal perforante plantar	1	30 V-I.M. V	64	446	• Alivio completo del dolor; euforia moderada, parestesia grave. • Depresión (?). Este caso tenía antecedentes de trastornos emocionales.		
			2	30-I.M.	101 } 165			1010 } 1456 (aproximadamente)	
Colmore, J. P.	43 M	Cáncer	1	30-I.M.	65	209	• Alivio bueno del dolor, sedación moderada.	Se efectuó cuenta sanguínea total, cuenta de las plaquetas y examen de la médula ósea externa antes, durante y después del tratamiento, sin que revelaran anomalías de importancia.	
Lichtman, A.	52 M	Cáncer	1	60 V-I.M.	25	109	• Alivio parcial del dolor.		

*Dosis variable; se indica la empleada con mayor frecuencia.

Sin embargo, durante los últimos años, - A pesar de que los resultados obtenidos en los estudios, incluidos en la tabla anterior, fueron satisfactorios y, consecuentemente coadyuvaron para conceder al fármaco en un principio, el carácter de analgésico potente, sin riesgo de adicción, - se ha ido incrementando el número de casos, de personas dependientes a la pentazocina. Algunos de los cuales carecían de una historia previa como drogadictos, pero que fueron considerados ser propensos a la dependencia; en su mayoría los reportes se refieren a individuos con antecedentes en el consumo de estupefacientes o, de individuos que comenzaron a ser tratados en práctica médica o quirúrgica con algún analgésico-narcótico, el que fué sustituido después por pentazocina con el fin de sostener el tratamiento de alguna afección crónica.

Estas evidencias han servido para que en algunos países, aun que no se exija un control estricto sobre la producción y distribución del fármaco, sí recomiendan el empleo cauteloso del mismo, aunando la advertencia que la droga podría formar hábito; mientras que en otros países, como el nuestro, la droga está clasificada dentro del grupo de sustancias estupefacientes, según lo marca el Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 292.

Así, el Diario Oficial del día 23 de julio del año 1976, señala que la pentazocina y sus sales, por ser estupefaciente, queda bajo control estricto, en su distribución y manejo, de las autoridades de la

Secretaría de Salubridad y Asistencia; y por consiguiente la posesión y consumo ilegal de la misma, incurre en delito contra la salud, penado por la autoridad judicial.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Sobre la base de estos y otros estudios clínicos más, hoy día en desarrollo, parece que la pentazocina es el primer analgésico potente clínicamente aceptable, con un creciente, pero aún incierto riesgo de dependencia.

En estas circunstancias, su empleo es todavía muy prometedor, ya que existen pruebas evidentes, que demuestran que muchos enfermos se convirtieron en narcómanos durante el tratamiento de un padecimiento crónico doloroso con analgésicos convencionales. Sin embargo, no es el compuesto ideal, que pueda substituir por completo, el uso de los narcóticos indispensables en ciertas ocasiones, como cuando se requiere una importante depresión psíquica para calmar la ansiedad en pacientes muy aprehensivos. Otro factor es que en algunos casos los narcóticos como la morfina y la meperidina brindan significativamente mejor alivio, que la pentazocina.

Por otra parte, la utilidad, que la pentazocina brinda sobre los narcóticos se manifiesta cuando existe un inminente peligro de hipotensión o cuando se necesita que el paciente permanezca alerta después de la medicación; además de que los trastornos secundarios causados por su administración son más leves, que los originados con el suministro de narcóticos.

Por último, se ha comprobado que los casos reportados de dependencia a la pentazocina, difieren y son menos severos que los producidos por los opiáceos como la morfina.

Los síntomas de abstinencia observados en sujetos dependientes a la pentazocina han sido: náusea, vómito, disnea, calambres abdominales, nerviosismo o inquietud, fiebre y escalofríos.

El tratamiento del síndrome de abstinencia a la pentazocina, se hace con metadona como sustituto de la droga y, la cesación en el suministro de la pentazocina con o sin terapia de soporte es todo lo que es necesario.

Así se concluye que la pentazocina es, en la actualidad, uno de los fármacos de mayor utilidad clínica disponible en medicina, aún cuando no ha sido elucidado su modo de acción, ni precisado el sitio sobre el que actúa.

BIBLIOGRAFIA

1. - Archer, Albertson, Harris, Pierson y Papadopoulos:
"Narcótico-antagonistas como analgésicos",
Science, 137: 541, 1962.
2. - Archer, Albertson, Harris y Pierson:
"Pentazocina, potente analgésico y analgésico antagonista
en la serie de los Benzomorfanos",
J. Med. Chem., 7: 123, 1964.
3. - Archer y Harris:
"Narcótico-antagonistas",
Progress in drug research, 8: 262, 1965.
4. - Belleville:
"La relativa potencia depresora de pentazocina sobre la -
respiración,"
Fed. Proc., 23: 176, 1964.
5. - Belleville y Green:
"La respiración y efectos subjetivos de pentazocina",
Clin. Pharmacol. Ther., 6: 152, 1965.
6. - Cass, Frederick, y Theodore:
"Evaluación clínica de pentazocina como analgésico",
J. Amer. Med. Assn., 188: 112, 1964.
7. - Clark, Pessolano y Weijlard:
J. Amer. Chem. Soc., 75: 4963, 1953.
8. - D'Armour y Smith:
"Un método para determinar la pérdida de la sensación al
dolor",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 72: 74; 1941.
9. - "Pentazocina y su relación a la adicción",
J. Amer. Med. Assn., 195: 322, 1966.
10. - Filler y Filler:
"Efectos de un potente agente analgésico no-narcótico
(pentazocina) sobre la contractilidad uterina y la frecuen-
cia cardíaca en el feto",
J. Obstet. Gynec., 28: 224, 1966.

11. - Flick:
"Adicción y drogas no adictivas",
J. Amer. Med. Assn., 194: 937, 1965.
12. - Fraser y Rosemberg:
"Estudios en el hombre sobre el riesgo de adicción de
2'-hidróxi-5, 9- dimetil - 2 - (3,3-dimetilalil)- 6, 7-
benzomorfolano (Win 20, 228): un débil narcótico-antago
nista",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 143 : 149, 1964.
13. - Green y Young:
"Una comparación de los métodos analgesiométricos
por calor y por presión en ratas",
Brit. J. Pharm. & Chemother., 6: 572, 1951.
14. - Green, Naomi y Ward:
"La acción de los analgésicos y la nalorfina sobre el
reflejo tusivo",
Brit. J. Pharm. & Chemother., 10:418, 1955.
15. - Harris:
"Narcótico-antagonistas en la serie de los benzomor-
fanos",
Arch. Exp. Path. Pharmakol., 248: 426, 1964.
16. - Harris y Pierson:
"Algunos narcótico-antagonistas en la serie de los ben
zomorfolano",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 143: 141, 1964.
17. - Hart:
* J. Pharm. & Exptl. Therap., 72: 19, 1941.
18. - Hart:
"Adicción a la Pentazocina",
Lancet, 2: 690, 1969.
19. - Hinshaw, Hobler, Borja y Sahler:
"Pentazocina, un potente analgésico no adictivo",
Amer. J. Med. Sci., 251: 57, 1966.

20. - Isbell:
"Prueba de adicción a la nalorfina",
Fed. Proc., 15: 442, 1956.
21. - Jasinski:
"Efectos de la pentazocina en su administración a corto y a largo plazo",
Clin. Pharm. & Ther., 11: 385, 1970.
22. - Keats y Telford:
"Nalorfina, un potente analgésico en el hombre",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 117: 190, 1956.
23. - Keats y Telford:
"Estudios de drogas analgésicas VIII. Un analgésico narcótico-antagonista sin efectos psicotomiméticos",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 143: 157, 1964.
24. - Lasagna y Beecher:
"La efectividad analgésica de nalorfina-morfina en el hombre",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 112: 356, 1954.
25. - Lasagna y Beecher:
"Algunos antagonistas potentes de la morfina, poseyendo alta actividad analgésica",
J. Med. Chem., 7 : 127, 1964.
26. - Lasagna y De Kornfeld:
"Win 20,740, un nuevo agente analgésico potente",
Fed. Proc., 22: 248, 1963.
27. - Lasagna, De Kornfeld y Pearson:
"La eficacia analgésica y efectos respiratorios en el hombre de un benzomorfan 'narcótico-antagonista'",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 144: 12, 1964.
28. - May y Fry:
* J. Organic Chemistry, 22: 1366, 1957,
29. - May y Eddy:
* J. Organic Chemistry, 24: 294, 1959.

30. - May y Eddy:
* J. Organic Chemistry, 24: 1435, 1959.
31. - May y Ager:
* J. Organic Chemistry, 25: 984, 1960.
32. - May y Ager:
* J. Organic Chemistry, 27: 245, 1962.
33. - May y Ager:
* J. Organic Chemistry, 27: 2144, 1962.
34. - Mc Cawley y Hart:
* J. Amer. Chem. Soc., 63: 314, 1941.
35. - Mungavin:
"Desarrolla adicción la pentazocina?",
Lancet, 2: 56, 1969.
36. - "México y su epidemia de felicidad",
* Médico Moderno, Feb. de 1973.
37. - Parwaticar:
"Dependencia a la pentazocina",
Inter. J. Addict., 8: 87, 1973.
38. - "Pentazocina, su abuso y su posibilidad de producir
dependencia",
* J. Amer. Med. Assn., 209: 1518, 1969.
39. - Sadove y Balagot:
"Pentazocina, un nuevo analgésico no adictivo",
J. Amer. Med. Assn., 193: 887, 1965.
40. - Sadove, Balagot y Pecora:
"Pentazocina, un nuevo analgésico no adictivo",
J. Amer. Med. Assn., 189: 199, 1964.
41. - Schoolar y Keats:
"Causa adicción la pentazocina?",
Lancet, 1: 1263, 1969.
42. - Telford, Papadopoulos y Keats:
"Drogas analgésicas VII, los antagonistas de la morfina
como analgésicos",
J. Pharm. & Exptl. Therap., 133: 106, 1961,

43. - Telford, Keats y Mc Cawley:
"Alteraciones electroencefalográficas en el hombre
causadas por analgésicos",
Fed. Proc. , 23: 176, 1964.
44. - Weber y Rome:
"Adicción a la pentazocina, reporte de dos casos",
J. Amer. Med. Assn. , 212: 1708, 1970.
45. - Weijlard y Erickson:
* J. Amer. Chem. Soc. , 64: 869, 1942.
46. - Weiss y Laties:
"Efectos analgésicos en monos, de morfina, nalorfina,
y un benzomorfino narcótico-antagonista",
J. Pharm. & Exptl. Therap. , 143: 169, 1964.
47. - Drill A. Víctor:
"Farmacología Médica",
Ed. Fournier, S. A. Méx. D. F. , (1973) pp 269, 291,
300 - 313.
48. - Goodman, L. S. y Gilman, A. :
The pharmacological basis of therapeutics,
Ed. Mac Millan Co. U.S.A., (1970) pp 237 - 313.
49. - Grollman, A. :
Pharmacology and Therapeutics,
Ed. Lea & Febiger Philadelphia, (1965) pp 120 - 157.