

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

M O N O G R A F I A
FENAZOCINA Y PENTAZOCINA

216

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA LUISA SUSANA GUERRERO JIMENEZ

- 1976 -



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
ADQ. 1926
FECHA
PROC.

219



QUIMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA.

PRESIDENTE	<u>IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA</u>
VOCAL	<u>ETELVINA MEDRANO DE JAIMES</u>
SECRETARIO	<u>ENRIQUE CALDERON GARCIA</u>
1er. SUPLENTE	<u>CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO</u>
2do. SUPLENTE	<u>MARIO MIRANDA CASTRO</u>
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA : <u>BIBLIOTECA DE LA PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA.</u>	
SUSTENTANTE.	<u>MA. LUISA SUSANA GUERRERO JIMENEZ.</u>
ASESOR DEL TEMA	<u>IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.</u>

A LA MEMORIA ADMIRABLE DE MI PADRE

A LA ABNEGACION Y TERNURA DE MI MADRE.

AL MARAVILLOSO EJEMPLO DE MIS HERMANOS

QUE ME ALENTA A TENER UNA PROFESION.

A MI AMADO ESPOSO Y A MI HIJA.

AL MAESTRO IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
CON TODA MI ADMIRACION POR SU LABOR
COMO MAESTRO UNIVERSITARIO Y PROFESIONISTA.

A TODO EL GRUPO DE MAESTROS DE TOXICOLOGIA
POR SUS VALIOSOS PROCEDIMIENTOS DE ENSEÑANZA.

A MI QUERIDA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

AL SEÑOR LICENCIADO DON PEDRO OJEDA PAULLADA, PROCURADOR GENERAL
DE LA REPUBLICA.

AL CENTRO DE ESTUDIOS DE FARMACODEPENDENCIA DE MEXICO.

INDICE DE CAPITULOS .

- I.-) INTRODUCCION.
- II.-) GENERALIDADES SOBRE PENTAZOCINA Y FENAZOCINA (PROPIEDADES
FISICAS Y QUIMICAS).
- III.-) ACCIONES SOBRE EL ORGANISMO.
- IV.-) PORQUE SE CONSIDERAN ESTUPEFACIENTES.
- V.-) CONCLUSIONES.
- VI.-) BIBLIOGRAFIA.

A.-) ANAIGESICOS.

Mucha de la medicina moderna concierne con el tratamiento de síntomas, lesiones y enfermedades. De estos síntomas probablemente el más importante es el dolor, un síndrome de sensaciones desagradables experimentadas inevitablemente por el hombre. Debido a esta necesidad constante de alivio de dolor en forma inmediata, entre los más útiles agentes de que el médico dispone tenemos a aquellos que producen un estado de analgesia debido a la insensibilidad o disminución inconsciente del dolor sin ocasionar pérdida de la conciencia. Las drogas que alivian el dolor se llaman analgésicos, un término derivado del griego ana = falta de y de algos = dolor.

B.-) CLASIFICACION GENERAL DE LOS ANAIGESICOS.

Los analgésicos pueden ser clasificados de una manera general en:

- 1) Los que producen adicción (analgésicos potentes):
- 2) Los que no producen adicción (analgésicos suaves):

Los analgésicos que producen adicción, no solamente eliminan el umbral de percepción del dolor sino que también suprimen la tendencia natural del paciente a reaccionar ante el dolor severo con alarma y excitación. Los estados de somnolencia y euforia son componentes frecuentes de su acción analgésica y son precisamente los que pueden llegar a producir "tolerancia" y "dependencia psíquica y física". Las drogas que producen adicción actúan por eliminación del umbral de percepción del dolor, algunas de ellas poseen también acciones periféricas que actúan reduciendo el dolor evidentemente en aquellas estructuras somáticas tales como coyunturas y músculos. Estos analgésicos son efectivos principalmente en pacientes con débiles o moderados grados de dolor. Estas drogas actúan sin producir apreciable grado de sedación o euforia.

- 1) Analgésicos que producen "adicción".- Los analgésicos de este grupo son muy potentes y se subdividen en 3 subclases: a) Los Fenantrenos naturales (alcaloides del ópio, b) Los derivados semisintéticos de Morfina y Codeína (Heroína, Hidromorfona y Oximorfona.

c) Los analgésicos sintéticos los semejan a la Morfina en muchas de sus acciones. Ellos a su vez se dividen en cuatro grupos químicamente separados : i) Meperidina (Demerol) y aquellas drogas relacionadas con alfa-prolina (Nisentil), Anilevidina (Levitina) y Pimilodina (Alvodina). ii) Los derivados del difenil-heptano, tales como la Metadona (Dolofina) iii) Las recientemente sintetizadas drogas derivadas del Benzomorfan, tales como la Fenazocina (Prinadol) y Pentazocina (Talwin).

Aunque todas estas drogas son similares cualitativamente en sus efectos sobre el sistema nervioso central, tienen diferencias en el grado a el cuál algunas de sus acciones predominan sobre las otras, a varios niveles que a menudo determinan la utilidad relativa de estos compuestos en situaciones clínicas particulares.

Los analgésicos que producen adicción varían en sus dosis efectivas, inicio de su acción y duración de su efecto. Sin embargo las diferencias entre los analgésicos potentes no es mayor, y el médico puede resolver sus necesidades clínicas familiarizándose con las propiedades de estas drogas.

Los analgésicos potentes deberían ser reservados para el manejo del dolor agudo o crónico que no es fácilmente tratado por los analgésicos que no producen adicción. Estos pueden ser usados en dosis relativamente pequeñas para el alivio del dolor sordo de origen visceral, y en cierto modo a dosis mayores para el alivio del dolor agudo tal como aquel producido por quemaduras o fracturas.

Se deberá evitar en lo posible el uso de los mas adictivos. Se deberán usar inicialmente los menos adictivos (ejem: Codeína) y la Morfina y otros de igual potencia deberán ser evitados hasta donde sea posible para el alivio de dolor severo o moderado.

A diferencia de la Morfina que debe ser administrada en forma parenteral para asegurar una acción confiable, algunos de los analgésicos sintéticos son mas facil y completamente absorbidos cuando son administrados por vía oral, pero tambien son mas efectivos cuando son administrados en su forma parenteral. Ciertos analgésicos que producen adicción son tambien usados como antitusivos, los mas potentes como la Morfina, Hidromorfona y Metadona son utilizadas cuando el ataque de tos es acompañado de dolor y aprehensión, como en el caso del carcinoma bronquial.

C.-) REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS:

Además de su potente acción analgésica, los analgésicos parecidos a la Morfina tienen ciertas desventajas las cuales limitan su amplio uso. Entre estas desventajas tenemos principalmente su riesgo de "adicción" y su tendencia a producir "depresión respiratoria".

La depresión respiratoria es potencialmente la acción mas peligrosa de los analgésicos potentes, la cual ocurre frecuentemente en pacientes debilitados y en aquellos que sufren de padecimientos pulmonares severos. Estos analgésicos deberán ser administrados con sumo cuidado a pacientes en estado de shock yá que su efecto depresivo sobre la respiración puede actuar en forma indirecta y reducir el volumen circulante de sangre, rendimiento cardiaco y presión sanguínea. Cuando aparecen serias depresiones respiratorias y colápsos respiratorios y circulatorios despues de la administración de analgésicos narcóticos, o bien pacientes con problema de sobredosis, la repetida administración de pequeñas dosis de Nalorfina (Nallina) o bien de Levalorfán (Lorfán) , puede ayudar a contrarrestar tales efectos.

Es imperativo el uso de dosis reducidas de analgésicos potentes, cuando se ha administrado drogas tranquilizantes a los pacientes, tambien barbitúricos y otros agentes que pueden incrementar la depresión respiratoria.

Otros de los efectos provocados por los analgésicos potentes son : mareos, disminución de los procesos mentales, si bién estos efectos son convenientes en algunas situaciones clínicas, limitan su uso en otras, tal es el caso de los pacientes ambulatorios. Tambien provocan sensación de vértigo, de calor, comezón y otros estados alérgicos.

Estas substancias pueden causar un marcado efecto sobre la presión del fluido cerebral y además por sus efectos sobre la depresión respiratoria están contraindicados para administrarse a aquellos pacientes con daños cerebrales, condición en la cuál la presión intracraneal se encuentra incrementada. Estas drogas también son contraindicadas en pacientes con mixedema, enfermedad de Addison y en casos de cirrosis hepática. (35)

D.-) ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANAIGESICOS NARCOTICOS.

El Opio ha sido usado durante muchas generaciones para el alivio del dolor, y aún en la actualidad algunos autores lo consideran insustituible. En el año de 1806 se separó - la Morfina de la mezcla de alcaloides del Opio, y su síntesis fué completa en el año de - 1952. La Morfina éra el analgésico narcótico mas satisfactorio pero sus efectos colaterales indeseables fomentaron la búsqueda de un compuesto mas adecuado y este fué un objetivo fijo para ser llevado a cabo. (15)

Entre las principales acciones farmacológicas de los analgésicos narcóticos tenemos :

1.-) ANAIGESIA.- Es el alivio del dolor sin alteración de otras sensaciones y es la - única razón válida para la administración de un narcótico analgésico. Por lo anterior se - entiende que el alivio del dolor es el resultado de la alteración de la respuesta emocional o de la actitud frente a la sensación del dolor, mas bién que debido a un efecto sobre el umbral o transmisión del impulso doloroso. El "locus" o mecanismo de acción sobre el sistema nervioso no ha sido perfectamente esclarecido.

El inicio, grado y duración de la analgesia depende de la droga utilizada, la dosis y la vía de administración. Un recurso para determinar la potencia analgésico de un compuesto nuevo es compararlo con un Stándard que generalmente es la Morfina (10mg de Morfina por vía subcutánea) , para el alivio de dolor de origen patológico en el hombre, mas bién que la observación de las respuestas reflejas en animales o del estudio de efectos umbrales en el - hombre sano y normal.

De acuerdo con la dosis administrada es la intensidad de la analgesia. La gran mayoria de las drogas analgésicas narcóticas produce una analgesia con una duración de 2 a 4 - horas, pero con efectos fisiológicos discernibles de ~~mucho~~ mas horas. Estos intervalos de tiempo son indudablemente determinados por la distribución de la droga en el organismo y - por su metabolismo. Así tenemos que la Morfina y Meperidina son distribuidas a tejidos corporales en su forma conjugada o bién son alteradas en el hígado, siéndo excretadas por el riñon, bilis y heces solamente en una pequeña proporción sin sufrir alteración, pero la mayor parte de la droga es alterada.

2.-) SEDACION Y ATERRACION DEL ESTADO DE ANIMO.- Estos efectos han sido considerados

"ventajosos" o por el contrario "desventajosos", dependiendo de la situación clínica. Estudios realizados en pacientes y voluntarios reportan euforia, aprehensión, náusea, letargo, apatía y confusión mental. La sedación es aceptada como consecuencia del alivio del dolor con la sensación subsecuente de somnolencia.

Cuando los narcóticos se utilizan para medicación preanestésica, la sedación se produce probablemente debido a su combinación con sedantes no-narcóticos, y la suma de todos estos efectos es la analgesia obtenida durante y después de la operación.

La administración de Morfina produce ocasionalmente un estado de excitabilidad y agitación en pacientes del sexo femenino, y esta respuesta ha sido siempre encontrada en el gato.

En cuanto al estado de ánimo varios estudios señalan que este cambia tanto en sujetos normales como en pacientes crónicos, pacientes hospitalizados y post-adictos. Beecker y colaboradores encontraron una gran variedad de efectos los cuales solamente pudieron ser atribuidos a la personalidad del sujeto y a la situación en la cual la droga fue administrada.

3.-) EFFECTOS RESPIRATORIOS.- La depresión respiratoria ha sido señalada después de la administración de cualquier analgésico narcótico, y es proporcional a la efectividad analgésica de dicho compuesto.

El mecanismo por el cual se produce la depresión respiratoria se inicia por una disminución de la sensibilidad de las neuronas respiratorias en el rombencefalón al estímulo del dióxido de carbono o de los iones de hidrógeno, los cuales son responsables del efecto. Es posible que los narcóticos puedan también afectar mecanismos activos periféricos en el control reflejo de la respiración y una disminución del mecanismo total es involucrada. El papel sedante puede jugar un papel importante puesto que disminuye la sensibilidad de las neuronas respiratorias, como ha sido demostrado durante el sueño. Además el incremento de la presión intracraneal después de la administración, influye sobre la depresión respiratoria por retención de dióxido de carbono y un efecto vasodilatante sobre los vasos sanguíneos cerebrales.

Los narcóticos deprimen la tos y el efecto de contractibilidad de los músculos lisos del árbol bronquial. La tos es indudablemente deprimida por otras substancias, pero en la

actualidad pocos estudios comparativos se han efectuado. La Morfina y Meperidina contrariamente a la opinión popular producen espasmo bronquial, por esta razón su administración puede aumentar las dificultades del paciente con obstrucción bronquial y emfisema. La Morfina ha sido utilizada para el tratamiento del asma bronquial con aparente alivio subjetivo.

Cuando los narcóticos son usados en dosis terapéuticas, la depresión respiratoria no se presenta, o al menos no es tan intensa en la mayoría de los pacientes y hasta cierto punto puede ofrecer algunas ventajas.

4.-) EFFECTOS CIRCULATORIOS.- Estos efectos reciben menor atención que los efectos respiratorios, debido a que son de menor interés y de menor notoriedad en circunstancias ordinarias.

La depresión circulatoria se pone de manifiesto por hipotensión arterial, y en forma general el ritmo del pulso se altera un poco. Estas substancias actúan deprimiendo los centros cerebrales de control vasomotor, y esto se manifiesta en una disminución de la actividad vasoconstrictora simpática y un descenso en la respuesta a los reflejos circulatorios que regulan la presión sanguínea y posteriormente una disminución en la contractibilidad, y una disminución en la liberación de norepinefrina dentro del miocardio. Esta disminución de la presión sanguínea puede ser por lo tanto el resultado de la acción central y periférica.

La respuesta hipotensiva puede ser acentuada por hipoglicemia, o bien por la elevación de la temperatura corporal. Finalmente la liberación de histamina ha sido implicada en la respuesta hipotensiva, por lo que los antihistamínicos han sido utilizados para evitar la respuesta hipotensiva, y los antagonistas narcóticos han sido utilizados con esta finalidad.

Cuando los narcóticos analgésicos son utilizados para medicación preanestésica, generalmente aumentan las propiedades depresoras circulatorias de los anestésicos generales.

5.-) EFFECTOS SOBRE MUSCULOS LISOS DEL INTESTINO Y TRACTO URINARIO.- Si bien no es de mayor interés, los narcóticos afectan el tono de la musculatura lisa del intestino y del tracto urinario, así como en los bronquiolos y vasos sanguíneos.

Cuando se administra Morfina el tiempo de vaciado gástrico es retardado, no tanto por la contracción pilórica sino por el espasmo duodenal. Los movimientos propulsivos a lo largo del tracto gastrointestinal se inhiben y el resultado es una constipación la cuál es un problema serio durante el uso de narcóticos en forma crónica, esta propiedad por el contrario ha sido utilizada para el tratamiento de diarrea.

6.-) NAUSEA Y VOMITO.- Comparados con los efectos circulatorios y aquellos sobre la respiración, la producción de nausea y vómito parecen ser de poca importancia, pero no para el paciente ya que por parte de él suele ser una de las mas frecuentes quejas. Son producidos por una combinación de mecanismos que principian por una estimulación en la zona disparadora quimorreceptor emético de la médula. Este efecto ha sido investigado a fondo utilizando Morfina y se concluyó que a menor dosis disminuye el efecto emético.

7.-) TOLERANCIA, ADICCION Y HABITUACION.

Estos efectos son la principal razón por la cuál los narcóticos han sido considerados "insatisfactorios". Todas las drogas narcóticas participan de este efecto en mayor o menor grado. A continuación se definirán cada uno de estos términos :

TOLERANCIA.- Ha sido definida como un efecto disminuido, debido a la repetición de la misma dosis de la droga. La disminución progresiva del efecto analgésico daría como resultado el incremento de la dosis, que a su vez resultaría en un incremento de los efectos adversos. La tolerancia, sin embargo podría fomentar el incremento de alguno de los efectos indeseables descritos anteriormente. Las causas neurológicas y celulares para el desarrollo de la tolerancia, son en la actualidad desconocidas.

HABITUACION.- La habituación ha sido descrita como una dependencia emocional o psicológica a una droga. Con el resultado drástico de substituir con la droga toda aspiración y objetivo en la vida. Este es sin duda el fenómeno mas peligroso de todos y ser relacionado con el estado de ánimo y personalidad del sujeto.

La Heroína un derivado sintético de la Morfina, produce tales efectos eufóricos en cierto tipo de individuos que su importación y manufactura han sido prohibidos, a pesar de sus efectos de excelente analgésico.

ADICCIÓN O DEPENDENCIA FISIOLÓGICA.

Difiere de la "habituación" en que el estado corporal es alterado por la administración repetitiva de un narcótico el cuál requiere ser continuamente usado para mantener la normalidad fisiológica. Síntomas característicos aparecen cuando la droga es retirada, y a este conjunto de síntomas se le denomina "síndrome de abstinencia".

Los rigores de este síndrome de abstinencia pueden ser tan agudos que amenazen la vida del sujeto, particularmente en aquellos con padecimientos cardiovasculares. Es posible disminuir tales síntomas por substitución con otra droga y su posterior retiro en forma gradual. El síndrome de abstinencia puede precipitarse por la administración de narcóticos antagonistas, por lo que se deben tener precauciones al utilizarlos.

8.-) ESECTOS MISCELANEOS.- Algunos de estos efectos se observan comunmente y otros de ellos solamente en determinadas ocasiones, pero todos son de importancia.

Verdaderas reacciones alérgicas en forma de dermatosis, urticaria, edema angioneurótico, erupción, salpullido y anafilaxis, son los efectos mas frecuentes.

La liberación de histamina por la administración de un narcótico fué observada como contribución a la respuesta hipotensiva. La evidencia de liberación de histamina se ha observado en la triple respuesta de edema, enrojecimiento y formación de pseudo-drogas a través del curso de una vena canalizada con Morfina o Meperidina.

La miosis es otro de los efectos, el origen de la cuál no ha sido bien explicado. La miosis no interfiere con los cambios pupilares, es importante conocer este fenómeno en la determinación de los cambios pupilares durante la observación de los signos vitales y estos de la anestesia.

La sequedad de la boca puede ser relacionada a un efecto nervioso autónomo de los narcóticos.

Finalmente la antidiuresis provocada por la liberación de una hormona antidiurética en la hipófisis. Algunos autores sugieren que la respuesta renal puede ser secundaria a los efectos generales sobre la circulación, mas bien que debido a la liberación de la hormona antidiurética con su efecto de absorción sobre el túbulo distal del riñon.

E.-) CLASIFICACION QUIMICA DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS.

La discusión sobre este punto ha sido tratada con pocas ventajas y muchas desventajas para los narcóticos, con una referencia ocasional a su importancia terapéutica. Por acuerdo común el narcótico ideal debería poseer propiedades analgésicas similares a las de la Morfina, así como una ausencia total de los efectos indeseables.

La clasificación desde el punto de vista químico define las propiedades específicas de los diferentes grupos de narcóticos. Así los narcóticos usados mas comunmente como analgésicos son los siguientes :

- 1) ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO. a) Pantopón. b) Morfina. c) Codeína.
- 2) ALCALOIDES SINTETICOS DEL OPIO. a) Dihidrocodeína. b) Dihidrocodeinona. c) Diacetilmorfina. d) Dihidromorfina. e) Metopón. f) Oximorfona. g) Nalorfina.
- 3) MORFINANOS. a) Levorfanol. b) Levallorfan.
- 4) DERIVADOS DE MEPERIDINA Y PIPERIDINA. a) Meperidina. b) Anilevina. c) Alfaprodina.
- 5) COMPUESTOS HETEROGENEOS. a) Metadona. b) Grupo del Benzomorfan (Fenazocina y Pentazocina)

Examinando las estructuras de varios tipos de analgésicos narcóticos encontramos cierta similitud. Con algo de imaginación observamos un núcleo central de fenil-piperidina que se encuentra en la mayoría de los casos. Y así se deduce que la configuración estereoquímica es probablemente la responsable en la relación de estructura y potencia de la acción analgésica. (15).

F.-) NARCOTICOS ANTAGONISTAS EN LA SERIE DEL BENZOMORFAN.

En el año de 1915 Pohl reportó por primera vez, que reemplazando el grupo N-metilo de la Codeína por un radical alilo, se obtenía un compuesto el cuál antagonizaba los efectos depresivos de la Morfina. Veinticinco años mas tarde son reportadas la síntesis y propiedades antagonistas de la N-aliilnormorfina (Nalorfina).

En años subsiguientes se reportaron toda una variedad de N-alkilaciones, las cuales convierten a la Morfina de un analgésico a un analgésico antagonista, esto fué reportado en -

el año de 1957. Como se sabe la N-alilación en la serie de la Morfina también conduce a la producción de analgésicos narcóticos como se reportó en el año de 1952.

El sistema estructural de la Morfina puede ser considerado como un fragmento de 4 anillos. En el caso de la Meperidina reemplazando el grupo metilo (N-metilo) por una función alilo, no conduce a un compuesto con actividad anti-morfina, esto es debido a que la Meperidina es considerada como un fragmento de dos núcleos de Morfina.

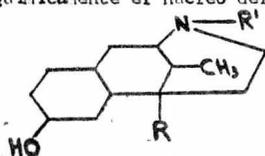
Debido al interés despertado por los anteriores descubrimientos, el hallazgo de la serie del Benzomorfinán proporcionó antagonistas muy activos. Pero fué de suma importancia conocer que estos narcóticos antagonistas éran a su vez analgésicos muy potentes con riesgo a inducir dependencia (adicción), mucho menor que el de la Morfina de acuerdo con estudios realizados inicialmente en animales y pocos en el hombre. Después de algunas investigaciones, solamente los antagonistas probados clínicamente empiezan a tener aceptación como analgésicos debido en gran parte a los efectos colaterales de tipo psíquico que ocasionan la mayoría de los compuestos de la serie del Benzomorfinán.

Fué una maravillosa esperanza para todos los investigadores en este campo, que algunos de los antagonistas de la serie del Benzomorfinán tuvieran un potente efecto analgésico y que además (como se supuso inicialmente) no produjeran adicción. (25)

La simplificación de la estructura de la Morfina fué llevada a cabo por May y asociados, posteriormente estos investigadores iniciaron sus trabajos en el año de 1954 sobre los 6,7-Benzomorfinanes, compuestos útiles clínicamente, y presentaron por primera vez una separación de la actividad analgésica y el riesgo de producir adicción (como se sabe en la actualidad, este fué un argumento válido durante los primeros años de su uso clínico).

La serie del Benzomorfinán fué una serie de compuestos en los cuales se pudo determinar que existían analgésicos sintéticos con una potencia analgésica similar o superior a la de la Morfina. (14)

Químicamente el núcleo del Benzomorfinán es el siguiente :



	R	R'
Pentazocina	-CH ₃	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
Fenazocina	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅

Muchos intentos para encontrar un análogo de la Morfina comparable a esta en cuanto a actividad analgésica, con aceptación clínica y sin el riesgo de producir adicción resultaron en un fracaso. Sin embargo, la perspectiva fué aún mas desalentadora cuando Schauman afirmó que sería imposible separar la analgesia potente del riesgo de producir adicción.

Ha sido aceptado que los métodos mas valiosos en cuanto a procedimientos de laboratorio para evaluación de analgésicos, son: el método de Tail-flick en la rata (método de D'Amour y Smith), y el método de Hot-plate en el ratón (método de Eddy y Leimbach). Siendo el primer método el mas efectivo para evaluar a los analgésicos potentes.

Hubo una creciente convicción en el juicio de algunos investigadores que el fracaso para lograr cualquier separación de efectos de adicción de analgesia clínica potente era debida debido en gran parte a el factor de que las pruebas de laboratorio en ratones las cuales tambien fueron exitosas para predecir la potencia analgésica en el hombre, fueron entonces concluyentes para predecir el riesgo de adicción.

Spearman clasificó a un grupo de los analgésicos mas usados, la correlación de coeficientes fué para todos de 0.9 ó mas, cuando fueron probados sobre los siguientes parámetros a) Potencia analgésica en ratas. b) Potencia analgésica en ratón. c) Potencia analgésica en el hombre. d) Prueba de sustitución a la Morfina (una medida del riesgo de adicción).

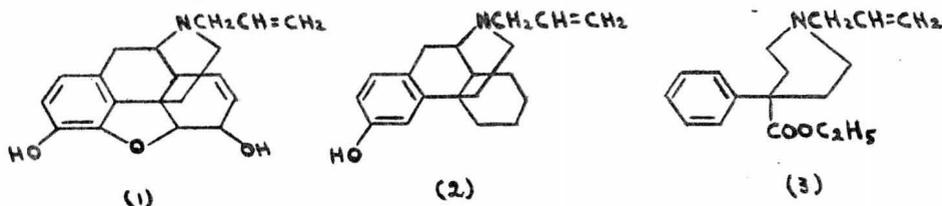
Pruebas similares usando una larga lista de analgésicos, pero sin valorarlos en ratas dieron como resultado parámetros similares aunque levemente mas bajos pero mas significativos.

Se empieza a esclarecer que en orden para lograr la deseada separación de la potencia analgésica del riesgo de adicción, la clásica propuesta para el problema debería ser abandonada y esto se debió en gran parte a el caso de la Nalorfina, ya que no solamente es negativa en los ensayos de analgésicos usuales, sino que antagoniza los efectos de la Morfina y similares. Keats y Telford, confirmaron las observaciones de Lasagna y Beecher de que la Nalorfina era un potente analgésico en el hombre aproximadamente equivalente en potencia miligramo a la Morfina. Isbell no fué capaz de comprobar riesgo adictivo en esta droga.

La Nalorfina es un potente analgésico, libre del riesgo adictivo, pero debido a una alta incidencia de efectos colaterales, principalmente de tipo psicotonimético se prohibió

el uso de esta droga como sustituto de Morfina en analgesia. Sobre este problema Keats - estudió una variada colección de analgésicos antagonistas en cuanto a sus efectos analgésicos en el hombre, por una u otra razón ninguna de estas sustancias fué considerada a - ceptable clínicamente.

Reemplazando el grupo metilo de la Morfina por un radical alilo se sintetizó la Nalor- fina (1) un potente narcótico antagonista. Una técnica similar en la serie morfinoide con- dujo a la síntesis del Levalorfán (2), un antagonista narcótico aún mas potente. Sin embar- go la N-alilnormeperidina (3) es un analgésico no antagonista.



Las propiedades farmacológicas de estas drogas pueden ser relacionadas con cualquie- ra de las estructuras características siguientes :

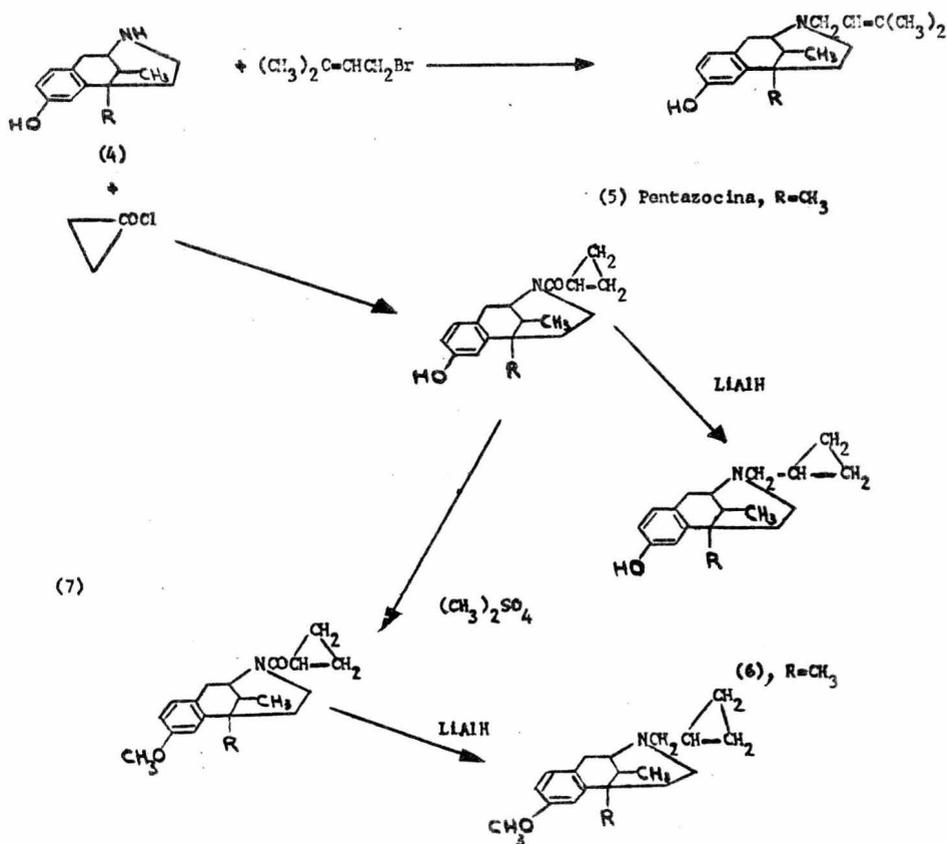
- (a) El número de anillos en la molécula. (1) es pentacíclica. (2) es tetracíclica. Sin em- bargo (3) es solamente bicíclica.
- (b) La presencia de un fragmento fenetil-amina, presente en (1) y (2), el cuál no se pre- senta en (3).
- (c) La estructura no planar de (1) y (2), comparada con la estructura planar de (3).

La síntesis y evaluación biológica de un derivado tricíclico tal como un Benzomorfan, podría ser entonces de interés porque si tal droga fuera inactiva como antagonista la ca- rácterística estructural mas importante relacionada con la actividad biológica debería de ser el número de anillos en la molécula.

Una razón mas para el estudio de la serie del Benzomorfan fué el elevado interés cli- nico presentado por la Fenazocina al inicio de este trabajo. De aquí el gran interés por preparar series de antagonistas analgésicos de variada potencia por adecuada substitución sobre el núcleo del Benzomorfan (4).

Si se encontrara actividad sobre las bases de estudios farmacológicos y toxicológicos efectuados en animales, un número reducido de esta serie con diferentes perfiles biológicos, podría ser seleccionada para ensayos biológicos en el hombre. Un requisito aún mayor desde el punto de vista farmacológico fué que todas las drogas probadas fueran negativas a la prueba de D'Amour-Smith.

La síntesis del compuesto (4) fué realizada por May y asociados y nuestra misión consistió en preparar los derivados requeridos por alquilación con el haluro correspondiente - tal como el como el dimetilalil-bromuro para obtener la Pentazocina (5), ó por acilación con el haluro de ácido tal como el cloruro de ciclopropil-carbonilo, seguida por una reducción con hidruro de litio y aluminio, para obtener el compuesto (6):



RESULTADOS BIOLÓGICOS.- El método de ensayo para evaluar la potencia de analgésicos antagonistas. Contrarrestar la analgesia es solamente una manifestación de la acción antagonista. Comparaciones diversas entre las diferentes drogas se realizaron en animales pequeños. Para propósitos de este trabajo una sustancia fué clasificada como un analgésico antagonista, si podía contrarrestar la analgesia producida por Meperidina en ratas. El derivado alifático (9) fué mas potente que la Nalorfina (1) y similar al Levallorfan (2). Substitución del grupo alilo de algunos de los compuestos por un grupo alquilo, redujo considerablemente su potencia.

Varios compuestos de esta serie despertaron un gran interés, debido a su elevada potencia analgésica y a su bajo riesgo de dependencia, entre estos compuestos tenemos a la Fenazocina y a la Pentazocina. Inicialmente se aceptó el uso clínico de la Fenazocina y posteriormente el de la Pentazocina, como "los primeros analgésicos aceptables clínicamente y derivados del Benzomorfan, con una elevada potencia analgésica y exentos en ese tiempo del riesgo de adicción". En realidad su riesgo de adicción fué determinado ser sumamente bajo comparado con el riesgo de adicción de la Morfina y la Meperidina. (26).

De los muchos derivados del Benzomorfan la Fenazocina fué el primer compuesto en probarse útil clínicamente, es un potente analgésico con poco ó ningún efecto sedante, probablemente debido a la cadena parecida a la de la efedrina. (5). Es alrededor de 5 veces mas potente que la Morfina, es sin embargo menos adictiva y produce menor depresión respiratoria y circulatoria. Su adicción se desarrolla mas lentamente y es eventualmente menos intensa, las pretendidas otras ventajas no han sido probadas. (15).

Los sucesos favorables para los primeros derivados del Benzomorfan alentaron estudios posteriores, y así se descubre la Pentazocina un potente analgésico utilizado en el hombre. La evidencia en apoyo de la afirmación de que su potencial de abuso es bajo fué tan convincente, que en 1966 el W.H.O. Expert Committee on Dependence Producing Drugs liberó a la Pentazocina del control de narcóticos. Esto no indica, de ninguna manera que la dependencia no ocurra, virtualmente cada droga en uso común ha sido abusada, y estas drogas no son la excepción. (5).

G.-) PLANEACION DE ENSAYOS DE DROGAS ANALGESICAS.

El reporte de la potencia analgésica de una droga con respecto a otra, basándose en estudios involucrando solamente niveles de una sola dosis, no son acertados en ningún aspecto. Yá que se requiere para este fin una información comparativa sobre el efecto máximo, el tiempo transcurrido hasta que se logra el efecto máximo, la duración de la actividad farmacológica y todos estos estudios varían de acuerdo con la dosis utilizada.

Como hay una alta incidencia de necesidad de analgesia durante el periodo postoperatorio, se prefiere seleccionar pacientes de este tipo para los diferentes ensayos. Pero grupos de pacientes postoperatorios no seleccionados correctamente, conducen a un grupo con baja necesidad de analgesia, por consecuencia en este caso no se podrá distinguir entre medicamentos "activos" e "inactivos" o bien entre las diversas dosis graduales de una misma droga.

Pacientes con serios padecimientos de origen hepático, pulmonar, renal o de sistema endócrino, deberán ser evitados para los ensayos.

Los analgésicos deberán ser administrados a pacientes con dolor severo o moderado, puesto que cerca de un 25% de pacientes no requieren de ningún analgésico durante el periodo postoperatorio. Algunos investigadores indican que es necesario despertar al paciente que duerme después de la administración de una droga analgésica para poder distinguir así entre los efectos de sedación y de analgesia. (19).

GENERALIDADES SOBRE FENTAZOCINA Y FENAZOCINA. (Naturaleza y propiedades físicas-
y químicas).

A.-) PENTAZOCINA.

1) NOMENCLATURA.- La Pentazocina es un miembro de la familia de la Benzazocina también conocida como serie del Benzomorfan.

a) 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocina-8-ol,2-dimetil-11-5,9-dimetil-2°-hidroxi-benzomorfan.

b) 3-(3-metil-2-butenil) 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina-8-ol.

c) Nombres Comerciales : Fortral, Sosigon, Talwin.

d) En investigación se le conoce como Win 20, 228.

2) Fórmula Empírica :

$C_{19}H_{27}NO$, Peso Molecular = 285.41

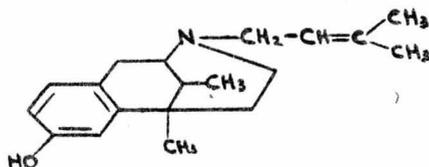
C = 79.9 %

H = 9.54 %

O = 6.61 %

N = 4.31 %

3) Fórmula Desarrollada :



4) Características Físicas.- Sustancia en forma de cristales de color blanco, solubles en soluciones acuosas ácidas.

Cristales de punto de fusión = 145-147.2°C. (24)

Es de interés que este compuesto Pentazocina N-(3,3-dimetilalil)benzomorfan está integrado por una mezcla racémica (d,l-pentazocina). El isómero l-pentazocina tiene toda la actividad analgésica de la mezcla racémica, y tiene además la propiedad de comunicar los

riesgos de dependencia de la mezcla racémica de (d,l-pentazocina).

5) Propiedades Farmacológicas de Acuerdo a su Estructura Química.- Como se ha dicho la Pentazocina es un miembro de la familia del Benzomorfan, mas específicamente del 6,7-benzomorfan, por lo tanto tendrá las propiedades farmacológicas de esta familia de compuestos. La estructura 6,7-benzomorfan incorpora las características de la Morfina que es usualmente asociada con moléculas potentes analgésicamente :

- a) El núcleo de benceno ó un isómero de el).
- b) Un átomo de carbono cuaternario unido a este núcleo.
- c) Un átomo de nitrógeno terciario unido a dos grupos metileno a lo lejos de el átomo de carbono cuaternario. (14).

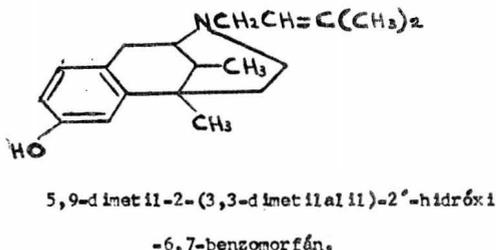
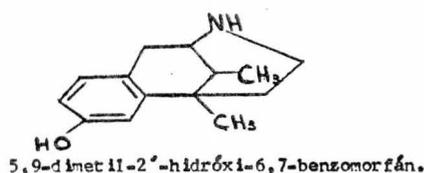
6) Síntesis Química.- Años atrás, se efectuaron varios intentos para encontrar un analgésico similar en cuanto a potencia a la Morfina, aceptable clínicamente y exento del riesgo de producir adicción, pero concluyeron en el mas rotundo fracaso. Durante la década pasada la perspectiva fué aún mas desalentadora debido a que Schaumann afirmó que sería imposible separar la analgesia potente del riesgo de adicción. Entónces hubo una creciente convicción en el juicio de algunos investigadores, que sería un fracaso el tratar de separar los efectos de adicción de la analgesia clínica potente. Esto se debió en gran parte al factor de que las pruebas de laboratorio en animales fueron también exitosas para predecir la potencia analgésica en el hombre y a su vez el riesgo de producir adicción.

Debido al fracaso con la Nalorfina, pocos investigadores se dedicaron a lograr la deseada separación. Yá que estos investigadores observaron que a pesar de que se abandonó el uso de la Nalorfina como analgésico debido a los efectos psicomiméticos que producía, en esta substancia no se encontró riesgo de adicción. De aquí partió la idea de estudiar las propiedades farmacológicas del Benzomorfan y de toda una serie de sus derivados, con la finalidad de encontrar el analgésico ideal. Y resultó despues de obtener toda una gama de derivados que la Pentazocina fué "el primer analgésico potente, aceptado clínicamente y exento de cualquier riesgo de adicción".

Síntesis de la Pentazocina. 5,9-dimetil-2-(3,3-dimetilalil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan.

Una mezcla perfectamente agitada de: 8.7g de 5,9-dimetil-2'-hidróxi-6,7-benzomorfán, 6.0g de 1-bromo-3-metil-2-buteno, 5.0g de bicarbonato de sodio y 125ml de dimetilformamida, fueron reflujaados durante 4 1/2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtro lavado con etanol. El solvente fué removido al vacío y el producto disuelto en éter y filtrado para separar la pequeña cantidad de material insoluble. La capa eterea fué extraída con 5ml de ácido clorhídrico en 20ml de agua. Se adicionó hidróxido de amonio diluido a la fase acuosa y precipitaron 10.6g del producto crudo con punto de fusión de 128 a 139°C. Llevando a cabo dos cristalizaciones en metanol acuoso, se obtuvieron 8.2g de producto crudo puro con un punto de fusión de 145 a 148°C.

REACCIONES:



(26).

7) Acciones Sobre el Organismo.

La contribución de la acción analgésica de una nueva droga no es fácil de evaluar, y muchos métodos han sido involucrados basándose en el uso de dolor experimental en animales y voluntarios. Por desgracia las pruebas en animales son difíciles de extrapolar a nivel humano y aún cuando se usan voluntarios los investigadores frecuentemente tienen dificultad en confirmar cuantitativamente con otras observaciones, probablemente debido a la influencia de factores tales como: experiencia, entrenamiento y motivación.

En consecuencia las pruebas clínicas siempre formadas en base a patrones para la contribución de alivio de dolor, la Pentazocina ha sido probada en el manejo de dolor postoperatorio en pacientes con dolor crónico o de origen maligno y en mujeres durante la labor. Uno de los estudios mas precoces sobre el efecto de la Pentazocina en dolor postoperatorio, fué el de Keats y Telford en el año de 1964 quienes reportaron que 10 a 20 mg de Pentazocina por 70 Kg de peso corporal, administrados por vía intramuscular proporcionaron analgesia equivalente a 10 mg/ 70 Kg de peso corporal de Morfina. Lasagna en 1965, no obstante expresó que una dosis de 40 mg de Pentazocina fueron necesarios para igualar la acción analgésica de 10 mg de Morfina en pacientes con dolor postoperatorios. Beaver y colaboradores en 1966 reportaron que en pacientes con dolor debido a cancer, se requieren 60mg de Pentazocina para obtener el mismo grado de alivio de dolor que producian 10mg de Morfina.

Algunas extensiones a estas discrepancias fueron expuestas cuando Paddock en 1969 en un ensayo involucrando mas de 100 pacientes operados, compararon los efectos de dosis de 10, 20 y 40 mg de Pentazocina con dosis de 5 y 10 mg de Morfina, en cuanto a intensidad y duración de efecto. Resultó que cuando los efectos analgésicos fueron comparados en sus efectos máximos, 27 mg de Pentazocina producen el mismo alivio que 10 mg de Morfina, pero cuando la potencia analgésica fué apreciada en un periodo de aproximadamente 4 horas, la dosis de Pentazocina fué incrementada a 36 mg.

Otro de los factores para apreciar la potencia de la Pentazocina es su composición isomérica. Cuando las formas levo y dextro son comparadas con Morfina administrada parenteralmente a 418 pacientes con dolor postoperatorio se observó que 60 mg de dextro-pentazocina fueron menos efectivos que 5 mg de Morfina en el alivio de dolor y solamente 25 mg de la forma levo-pentazocina fueron tan efectivos como 10 mg de Morfina (Forrest en 1969). En este mismo estudio se concluyó que efectos colaterales, tales como sudoración y sedación son exclusivos de la forma "levo".

La Pentazocina es efectiva por vía oral, los efectos analgésicos de la Pentazocina por vía oral reportados en un estudio de Kantor y colaboradores en 1966, involucrando 244 pacientes con dolor severo o moderado postoperatorio o debido a fracturas, 50 mg de Penta

zocina se encontraron equivalentes en potencia analgésica a 60 mg de Codeína, en tanto que 600 mg de aspirina fueron superiores a una dosis de 35 mg de Pentazocina.

En un estudio subsecuente Beaver y colaboradores en el año de 1968 compararon la potencia analgésica de la Pentazocina oral y de la Pentazocina parenteral (intramuscular), en pacientes con dolor crónico debido a cancer. Cuando se consideró la intensidad y duración del efecto, la Pentazocina oral fué alrededor de 1/3 tan potente como la forma intramuscular, pero cuando el efecto máximo fué considerado, la Pentazocina oral fué solamente 1/4 tan efectiva como la forma intramuscular.

TABLA VI.- Comparación de resultados del estudio de Norris y Telfer (1968) con aquellos resultados obtenidos en estudios anteriores.

MEDICIONES	Estudio con 50 mg de Pentazocina administrada por la vía oral.	Estudios previos con 20 mg de Pentazocina administrada por la vía intramuscular.
SEDACION		
(Valores Medios)	5.66 ± 2.04	5.82 ± 2.07
BUENA (7-10)	17	24
REGULAR (5-6)	19	14
POBRE (0-4)	14	12

(5).

La Pentazocina es un analgésico potente, el cuál cuando se administra por la vía oral en dosis de 50 mg es equivalente en su efecto analgésico a 60 mg de Codeína. Iniciándose una analgesia significativa, usualmente entre 15 y 30 minutos despues de la administración oral y la duración del efecto analgésico es de 3 horas o mas. El inicio y duración de la acción se relacionan a la dosis administrada y a la severidad del padecimiento.

La Pentazocina antagoniza debilmente los efectos analgésicos de la Morfina, Meperidina y Fenazocina, en suma produce transtornos incompletos cardiovasculares, respiratorios y

depresión inducida por Morfina y Meperidina. Tiene aproximadamente 1/50 de la actividad - antagonista de la Morfina, también tiene acción sedante.

Reacciones Adversas.- Algunas de estas reacciones reportadas incluyen :

Gastrointestinales.- Nausea, vómito, siendo menos frecuente la constipación y raramente - reportadas el dolor abdominal, anorexia y diarrea.

Reacciones Adversas sobre el Sistema Nervioso Central.- Sedación, euforia, sensación de - ligereza, dolor de cabeza, con menor frecuencia se han reportado debilidad, disturbio en los sueños, insomnio, síncope, trastornos visuales y dificultad en la concentración, alu - cinaciones y temblor, irritabilidad, sudores, enrojecimiento y escalofríos.

Reacciones Adversas de Tipo Alérgico.- No son frecuentes pero se presentan, erupción, urti - caria y edema facial.

Reacciones Adversas de tipo Cardiovascular.- Disminución de la presión sanguínea y taqui - cardia.

Otras.- Raramente depresión respiratoria y retención urinaria.

Estos efectos son similares a aquellos asociados con los analgésicos parecidos a la - Morfina, y como sucede con este tipo de analgésicos, los efectos son exagerados en el caso de pacientes ambulatorios. (37).

8) Dependencia y Abuso.- Inicialmente se considerava que la Pentazocina tenia un bajo po - tencial de abuso y no estaba sujeta al control de narcóticos. (19).

9) Indicaciones.- Para alivio de dolor moderado o severo. Tambien puede ser utilizada en medicación preoperatoria o medicación preanestésica, en ginecología y obstetricia, o como suplemento para anestesia quirúrgica.

10) Contraindicaciones.- La Pentazocina no deberá ser administrada a pacientes hipersensi - bles a ella.

11) Advertencias.

DEPENDENCIA.- Han sido reportados casos de "dependencia" psicológica y física a la Pentazo - cina en pacientes con una historia previa de abuso a otras drogas, y raramente en pacien -

tes excentos de este historial. La repentina interrupción, después del uso prolongado de Pentazocina parenteral tiene como resultado un síndrome de abstinencia. Se tienen a la fecha pocos reportes de casos de "dependencia" y de "síndrome de abstinencia" en casos de administración oral.

Los pacientes con una historia de dependencia, deberían ser sometidos a supervisión durante el tiempo que se les administre la Pentazocina. En casos de prescripción de Pentazocina para uso crónico, el médico deberá tomar precauciones evitando el incremento de dosis por el paciente y prevenir el uso de la droga anticipadamente al dolor, mas bien que para el alivio del dolor.

Lesiones de Craneo y Aumento de Presión Intracraneal.- Los efectos de depresión respiratoria de la Pentazocina y su potencia para elevar la presión en el fluido cerebro-espi-
nal, puede ser marcadamente exagerado en presencia de lesiones de craneo o bien en caso de predisposición al incremento de presión intracraneal. Además puede producir efectos -
los cuales pueden obscurecer el curso clínico de pacientes con lesiones de craneo. En ta
les pacientes la Pentazocina deberá ser usada con extrema precaución y solamente cuando
su uso sea verdaderamente indispensable.

Uso Durante el Embarazo.- Un uso seguro de la Pentazocina durante el embarazo (a diferen-
cia de labor) no ha sido establecido. Experimentos en animales, no han mostrado efectos -
embriotóxicos o teratogénicos. No obstante la Pentazocina deberá ser administrada a paci-
entes embarazadas (a diferencia de labor) solamente cuando a juicio del médico, el benefi-
cio sobrepase al posible riesgo. Las pacientes que han recibido Pentazocina durante el -
parto no han experimentado efectos adversos, sin embargo deberá ser usada con precaución
en caso de partos prematuros.

Manifestaciones Agudas Sobre el Sistema Nervioso Central.- Los pacientes recibiendo dosis
terapéuticas de Pentazocina, han experimentado en raras ocasiones alucinaciones (usualmen-
te visuales), desorientación y confusión, las cuales aparecen espontáneamente durante un
periodo de varias horas. El mecanismo no ha sido dilucidado. En caso de pacientes con es-
tos efectos, deberán ser marcadamente observados y checados en sus signos vitales. Si la

droga es reinstituída esto deberá hacerse con muchas precauciones desde el momento que las manifestaciones agudas sobre el sistema nervioso central sean observadas.

Uso en niños.- Debido a que experiencias clínicas en niños menores de 12 años es limitada, la administración de Pentazocina a estos no es recomendada.

Pacientes Ambulatorios.- Desde el momento que se observan sedación, náusea y ocasionalmente euforia, los pacientes ambulatorios son prescritos a no operar máquinas, manejo de vehículos o exposición a riesgos.

12) Precauciones.

Deterioro Renal y Función Hepática.- La disminución del metabolismo de la droga por el hígado en casos de padecimientos del mismo, puede originar que se acentúen los efectos colaterales. Sin embargo en varios estudios se ha demostrado que la Pentazocina no causa o incrementa padecimientos hepáticos o renales. Pero la droga deberá ser administrada con precaución a los pacientes con este tipo de padecimientos. (37).

En un estudio llevado a cabo por Ward-Mc Quaid en el año de 1969, con dosis de Pentazocina de 30 a 45 mg por la vía intravenosa, no se encontraron efectos colaterales en cólicos biliares y renales combinando la Pentazocina con un antiespasmódico tal como el bromuro de propantelina (Pro-bantina) a una dosis de 45 mg. (6).

Infarto del Miocardio.- Como sucede con todas las drogas, la Pentazocina deberá ser administrada con precaución en pacientes con infarto del miocardio.

Cirugía Biliar.- Hasta que estudios posteriores sean llevados a cabo acerca de los efectos de la Pentazocina sobre el esfínter de Oddi, la droga deberá ser usada con precaución en pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente en el tracto biliar.

Pacientes recibiendo Narcóticos.- La Pentazocina es un débil antagonista narcótico. Algunos pacientes en su tratamiento de dependencia a los narcóticos, que se les administro -

La Pentazocina experimentaron un suave síndrome de abstinencia.

Depresión Respiratoria.- No obstante que se ha reportado raramente casos de depresión respiratoria después de la administración de la Pentazocina en su forma oral y parenteral, la droga deberá ser administrada con precaución a pacientes con depresión respiratoria de cualquier tipo, asma severa y otros padecimientos respiratorios o en casos de cianosis.

13) Administración y Dosis.

Adultos :

Forma Oral.- La dosis inicial para adultos es de una tableta de 50 mg cada 3 a 4 horas. Esta dosis puede ser incrementada a dos tabletas (100 mg) en caso necesario, pero la dosis total por día no deberá exceder de 600 mg. Cuando se requirieren efectos antiinflamatorios o antipiréticos unidos al efecto analgésico, la Aspirina puede ser administrada junto con la Pentazocina.

Forma Parenteral.- Excluyendo a pacientes que trabajan, la dosis simple parenteral mas adecuada es de 30 mg por la vía intramuscular, subcutanea o intravenosa. Esta dosis puede repetirse cada 3 a 4 horas, dosis mayores de 30 mg intravenosa o de 60 mg intramuscular no se recomiendan. La dosis total por día no deberá exceder de 360 mg. Como la mayoría de las drogas parenterales, cuando se requiere una cantidad frecuente de inyecciones durante un periodo prolongado, se prefiere la vía intramuscular a la subcutanea, además se recomienda una rotación constante de los sitios de inyección.

Niños Menores de 12 Años.

Forma Oral.- Puesto que las experiencias clínicas en niños menores de 12 años son limitadas la administración de Pentazocina a esta edad no es recomendada.

Forma Parenteral.- Lo mismo que para la forma oral.

Pacientes Durante el Parto.- En labor se usa en forma muy amplia la Pentazocina en su forma parenteral. Una dosis de 30 mg es la comunmente utilizada. Una dosis de 20 mg adminis-

trada por la vía intravenosa ha dado adecuado alivio del dolor en algunas pacientes durante el parto, cuando se inician las contracciones en forma regular, esta dosis puede ser administrada 2 o 3 veces al día cada 2 a 3 horas.

Duración de la Terapia.- Pacientes con dolor crónico a los que se administra la Pentazocina por la vía oral durante periodos prolongados, no experimentan síndrome de abstinencia cuando la droga se retira bruscamente. No ha sido observada tolerancia al efecto analgésico en experimentos de laboratorio en sangre, orina, pruebas de funcionamiento hepático y de rífon no revelaron anomalías significativas, después de la administración prolongada de Pentazocina.

Sobre-dosis.- Manifestaciones : Experiencias clínicas con sobredosis de Pentazocina han resultado insuficientes para definir los signos en esta condición.

Tratamiento de sobredosis.- Las medidas empleadas para esta condición son las siguientes : Oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores. La ventilación controlada podría ser considerada. No obstante la Nalorfina y el Levalorfan en este caso no son antidotos efectivos para una depresión respiratoria debida a una sobredosis o bien una sensibilidad exagerada a la Pentazocina. La Naloxona en su forma parenteral (Narcan) es un efectivo y específico antagonista, si no es posible disponer de Naloxona se administra parenteralmente un analgético el Metil-fenidato que es efectivo en casos de depresión respiratoria.

14) Presentación.

Forma Oral.- Tabletas. Cada tableta con una dosis de 50 mg de Pentazocina base. La Pentazocina se encuentra en las tabletas en forma de cloruro.

Frascos conteniendo 100 tabletas.

Forma Parenteral.- Frascos ampula conteniendo lactato de Pentazocina equivalente a 30 mg de Pentazocina base. Estos frascos son de 1 ml.

Frascos ampula de 1 1/2 ml conteniendo Pentazocina como lactato equivalentes a 45 mg de -

Pentazocina base, en cajas de 10, 25 y 100 frascos ampula.

Frascos ampula conteniendo Pentazocina como lactato equivalentes a 60 mg de Pentazocina base de 2 ml en cajas de 25 y 100 frascos. Todos conteniendo 2.8 mg de cloruro de sodio en el agua inyectable.

Viales para dosis múltiples de 10 ml, cada mililitro conteniendo Pentazocina como lactato - equivalente a 30 mg de Pentazocina base, 2 mg de bisulfito de sodio, 1.5 mg de cloruro de sodio, 1 mg de metil-paravono como preservativo en el agua del inyectable.

El pH de las soluciones de Pentazocina se ajusta entre 4 y 5 con ácido láctico e hidróxido de sodio. El aire de las ampollitas o viales se substituye por nitrógeno. (37).

Nota.- La Pentazocina no es util por la vía sublingual. (6)

B.-) FENAZOCINA.

1) Nomenclatura.- La Fenazocina es un miembro de la familia de la Benzazocina, también conocida como la serie del Benzomorfan.

- a) 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-fenetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol.
- b) 2'-hidroxil-5,9-dimetil-2-fenetil-6,7-benzomorfan.
- c) 2'-hidroxil-2-(N - fenetil)5,9-dimetil-6,7-benzomorfan.
- d) Nerfen, Fenetilazocina, Fenobenzorfan, Prinadol.

2) Fórmula Empírica.

$C_{22}H_{27}NO$; Peso Molecular = 321.44

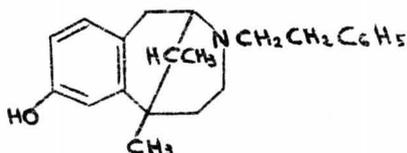
C = 82.20 %

H = 8.47 %

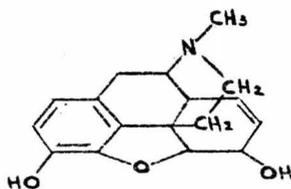
N = 4.36 %

O = 4.98 %

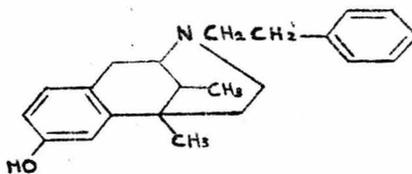
3) Fórmula Desarrollada:



4) Estructura Química Comparativa de Fenazocina y de Morfina:



"Morfina"



"Fenazocina" (35)

5) Características Físicas.

(±)- Forma barras en metanol. Punto de fusión = 181-182°C.

(-)- Forma agujas en metanol. Punto de fusión = 159-159.5°C.

$[\alpha]_D^{20}$ -122° (C = 0.74 en 95 % de etanol).

(+) Forma agujas en metanol. Punto de fusión = 159-160°C.

$[\alpha]_D^{20}$ +120° (C = 0.60 en 95 % de etanol).

(±) Bromuro $C_{22}H_{28}BrNO$, Xenagol. Barras en acetona o alcohol absoluto y eter. Punto de fusión = 166-170°C.

(-) Cristales de bromuro. Punto de fusión = 284-287°C.

$[\alpha]_D^{20}$ -84.1° (C = 1.12 en 95 % de etanol).

(+) Cristales de bromuro. (Punto de fusión = 284-287°C).

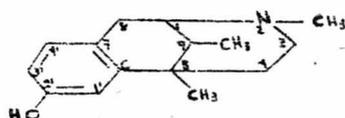
$[\alpha]_D^{20}$ +84.4° (C = 1.47 en 95 % de etanol). (24).

6) Potencia Relativa.- Basándonos en estudios previos con otros narcóticos administrados para el alivio del dolor, la potencia relativa de la Fenazocina es aproximadamente 10 veces mayor que la de la Morfina. Los efectos de la droga en pacientes con dolor crónico sugieren una potencia 7 veces mayor que la de la Morfina.

Efectividad comparativa de analgésicos en alivio de dolor e inquietud postoperatorios.

Droga	No.de pacientes	Dosis(en mg)	Porcentaje de alivio.
MEPERIDINA	122	25	44
MORFINA	100	5	47
ANILERDINA	58	15	55
DIPIPANONA	68	5	58
FENAZOCINA	10	0.5	60
MEPERIDINA	8	50	63
FENAZOCINA	43	1.0	82
MORFINA	20	10	85
FENAZOCINA	87	1.5	94

7) Síntesis de Fenazocina. El potente analgésico en ratón, 2°-hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfan, se encontro que es efectivo para bloquear una respuesta condicionada en ratas y ratones, una propiedad común a la Morfina y analgésicos parecidos a la Morfina. Cambiando el N-substituyente sobre el compuesto anterior se obtiene una amplia variedad de compuestos con diferentes actividades analgésicas, lo cual podria permitir una extensa gama de variedades analgésicas y de otras acciones neurofarmacológicas.



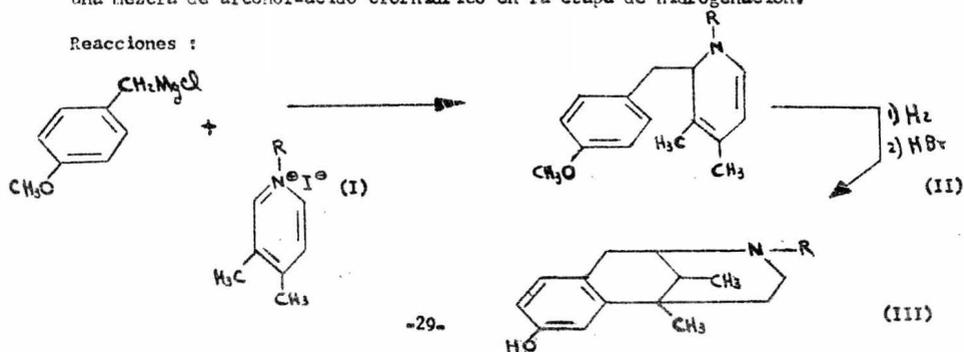
2°-hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfan. (IIIa).

La ruta mas conveniente para la preparación de los 2-alkilcompuestos, es la descrita para la preparación del compuesto IIIa :

El cloruro de p-metoxibencilmagnesio y el apropiado 1-alkil (ó aralkil en el caso de la Fenazocina) yoduro de 3,4-dimetilpiridinio (I) se hacen reaccionar en éter anhidro. Las dihidropiridinas (II) en ácido clorhídrico diluido, fueron hidrogenadas a los correspondientes 1,2,5,6-tetrahidrocompuestos, los cuales a su vez fueron ciclizados y además o-demetilados con ácido bromhídrico. Obteniéndose un rendimiento de 10 a 30 %, basándose sobre los yoduros de piridinio de los cuales se partió.

En caso de la Fenazocina fué necesario (debido a su baja solubilidad en agua) usar una mezcla de alcohol-ácido clorhídrico en la etapa de hidrogenación.

Reacciones :



Preparación de : 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenetil-6,7-benzomorfan.

Agitando una suspensión de 10 gr. de bromuro de 3,4-dimetil-1-fenetilpiridinio, fueron adicionados 130 ml de cloruro de p-metoxibencilmagnesio (etereo) 0.3 M, durante 10 a 15 minutos. Después de 1 a 1 1/2 horas la mezcla fué vertida con agitación vigorosa dentro de una solución de cloruro de amonio (frio), adicionándose además una pequeña cantidad de hidróxido de amonio. La capa eterea fué extraída con tres porciones de ácido clorhídrico al 10 % (frio y en exceso). Los extractos recolectados fueron alcalinizados con hidróxido de amonio (frio) y la base extraída con éter.

Los extractos etereos fueron secados con sulfato de sodio y despues evaporados a sequedad obteniéndose de 8.5 a 9.5 g de un aceite de color ámbar. Este aceite fué tratado con 80 - ml de ácido clorhídrico (frio) 1 N y de 30 a 40 ml de etanol al 95 %, con la finalidad de completar la disolución del material oleoso.

La solución fué transferida a través de un tubo con nitrógeno dentro de un frasco de hidrogenación conteniendo 1.2 g de sulfato de bario-paladio al 10 % y agitando en atmósfera de hidrógeno. Después de 60 a 80 minutos, la absorción fué lenta de un máximo de 20ml por minuto a 2 ml por minuto, así un total de de un 90 % fué absorbido (equivalente 1 M). Usualmente algo de material oleoso se separó. La mezcla fué filtrada a través de Super-Cel y alcalinizada con hidróxido de amonio (frio), agitándose la base en éter.

Los extractos etereos recolectados fueron lavados con agua y secados con sulfato de sodio. Evaporando a sequedad se obtuvo un aceite que fué destilado molecularmente, tan rápidamente como fué posible. El destilado resultante fué de 4.7 g y fué adicionado de 20 ml de ácido bromhídrico al 48 % y de 10 ml de ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético y fueron mantenidos así durante 20 a 24 horas a 145-150°C. Vertiéndose a continuación la mezcla sobre hielo y alcalinizándose con hidróxido de amonio y extraída con tres porciones de amoniaco y cloroformo.

A los extractos así colectados se les evaporó el cloroformo al vacío, obteniéndose un re-

siduo el cuál fué destilado molecularmente. Este destilado súrtamente viscoso se cristalizó en un volumen de 6 a 8 ml de acetona con un rendimiento de 1.0 a 1.5 g, despues de un enfriamiento gradual. El producto tuvo un punto de fusión de 176-179°C. El material purificado analíticamente en metanol, fundió a 181-182°C solo ó en una mezcla con un espécimen auténtico. El espectro infrarrojo del material obtenido y del espécimen fueron idénticos.

La sal de bromuro fué preparada neutralizando la base cruda en acetona con un 33 % de ácido bromhídrico en ácido acético y adicionando un volumen igual de acetato de etilo. Su espectro al infrarrojo fué idéntico al del espécimen auténtico. Punto de fusión de 176 a 179°C. (27).

8) Acciones y Usos.- La Fenazocina nuevo analgésico sintético se usa en clínica como bromuro y sus aplicaciones son similares a las de la Morfina. La Fenazocina se usa para aliviar dolores severos, condición en la cuál es indispensable el uso de un analgésico potente. Si bien es mas efectiva en dosis menores que las de la Morfina no hay diferencia en el tipo y duración de la actividad analgésica producida,,sin embargo el grado de sedación parece ser menor que el que se produce con la Morfina.

La Fenazocina es menos adictiva que la Morfina y en cuanto a potencia analgésica es aproximadamente 5 veces mas potente que la Morfina. Su acción depresiva sobre la respiración y la circulación es tambien menor que la de la Morfina.

La dependencia se desarrolla mas lentamente, siendo eventual y menos intensa que la que se produce con la Morfina. (24).

La Fenazocina por lo tanto es mas potente que la Morfina. En cuanto a estimación de dosis equivalentes de Fenazocina con respecto a dosis de otras drogas, varía mucho en los diferentes ensayos. Lasagna en 1964 reviso muchas de estas pruebas y concluyó que 3 mg de Fenazocina por la vía intramuscular pueden substituir a 10 mg de Morfina en cuanto a efectividad analgésica, en esta dosis la Fenazocina produjo mayor ó menor depresión

respiratoria según el caso. Las conclusiones de Lasagna concuerdan con las de Houde y colaboradores en 1964, estos investigadores mediante cuidadosos ensayos clínicos controlados estimaron que la Fenazocina es de 3 a 4 veces más potente que la Morfina en cuanto a efectividad analgésica y de 6.3 veces más potente que la Morfina en cuanto a inducción de depresión respiratoria. (7).

9) Efectos Adversos.

a) Depresión respiratoria.- Berkowitz, Rodman y Close en el año de 1961 encontraron que la Fenazocina produce mayor depresión respiratoria que la Morfina, pero se debe considerar que en este ensayo se utilizaron 4 mg de Fenazocina comparados con 16 mg de Morfina, resultando la dosis de Fenazocina demasiado grande y entonces la depresión respiratoria deberá esperarse con certeza. Thomas en 1961 habla favorablemente de la droga, pero Jenkis, Shaw y Mc Ewan consideraron que la depresión respiratoria limita el uso de la droga dentro del campo anestésico.

Daacock en 1961 en un cuidadoso ensayo controlado, encuentra no significativa la diferencia entre la incidencia de depresión respiratoria con Fenazocina y Petidina.

Cuando se valora una droga muchos factores deberán ser considerados, ya que diferentes clases de "premedicación" pueden afectar el grado de depresión respiratoria y el uso de Fenazocina junto a diferentes anestésicos podrá ciertamente variar los resultados.

(8).

b) Depresión Circulatoria.- En un ensayo llevado a cabo por James E. Eckenhoff en 1959 con la finalidad de valorar la efectividad analgésica de la Fenazocina y observar la incidencia de efectos colaterales. La Fenazocina se administró a 160 pacientes en un rango de dosis de 0.5 a 3.0 mg. El nivel de dosis de 1.5 mg fue efectiva en un 94 % para el alivio de dolor postoperatorio. Evidencia de depresión respiratoria fue observada. En cuanto a la depresión circulatoria, fue observada sin aparentes complicaciones clínicas. Se obser-

vó hipotensión en 7 de los 160 pacientes, siéndo en uno de los pacientes la disminución de la presión sistólica de 60 mm de mercurio (140/90 a 80/50); en otro de los pacientes fué de 50 mm de mercurio; en un tercero fué de 30 mm de mercurio y en el resto de 20 mm de mercurio. Dos de las grandes reducciones se observaron en pacientes que tuvieron una inadecuada reposición de sangre y solo uno de ellos requirió de terapia vasopresora.

En un ensayo similar llevado a cabo en 28 pacientes, quienes recibieron 5 mg de Morfina bajo las mismas condiciones, en dos de ellos fué observada disminución de la presión sanguínea de 30 mm de mercurio y en otros dos de los pacientes se observó una disminución de 20 mm de mercurio.

El efecto de alivio de dolor por la droga sobre la proporción del pulso, en pacientes experimentando dolor fué difícil de interpretar yá que el alivio de dolor o la sedación conducen a una disminución del trabajo cardiaco. No obstante en 10 pacientes se observó bradicardia que fué de apreciable grado y fué relacionada con plena seguridad a la administración de la droga y fué independiente del grado de alivio de dolor. La disminución fué entre 16 y 32 pulsaciones por minuto. Pero en ninguno de los casos esta situación causó inquietud al paciente. (3).

c) Efectos Gastrointestinales.- La Fenazocina ha sido usada por sus propiedades especiales en cirugía oftálmica. La droga poseé una baja incidencia de efectos colaterales adversos sobre la respiración y la circulación a diferencia de la Morfina y la Petidina y además no produce vómito un factor importantísimo en cirugía oftálmica. (11).

En un ensayo llevado a cabo por James E. Eckenhoff en el año de 1959, sobre las propiedades analgésicas y efectos colaterales de la Fenazocina, ninguno de los 160 pacientes a quienes se administró un rango de dosis de Fenazocina de 0.5 a 3.0 mg por la vía intramuscular, experimentaron náusea ó vómito que pudiera atribuirse al narcótico.

En pacientes con dolor crónico a quienes se administró Fenazocina se incrementaron los efectos adversos gastrointestinales, pero se debió sin lugar a duda que este tipo de pacientes son por lo general ambulatorios. En 4 pacientes se observó constipación, pero -

según opinión de los propios pacientes fué un problema menor. Tres de estos pacientes desarrollaron al final diarrea, lo cual podría atribuirse a su padecimiento. (3).

10) Dependencia y Abuso.- La Fenazocina poseé en cuanto a riesgo de "dependencia" igual peligro que el de la Morfina. (35).

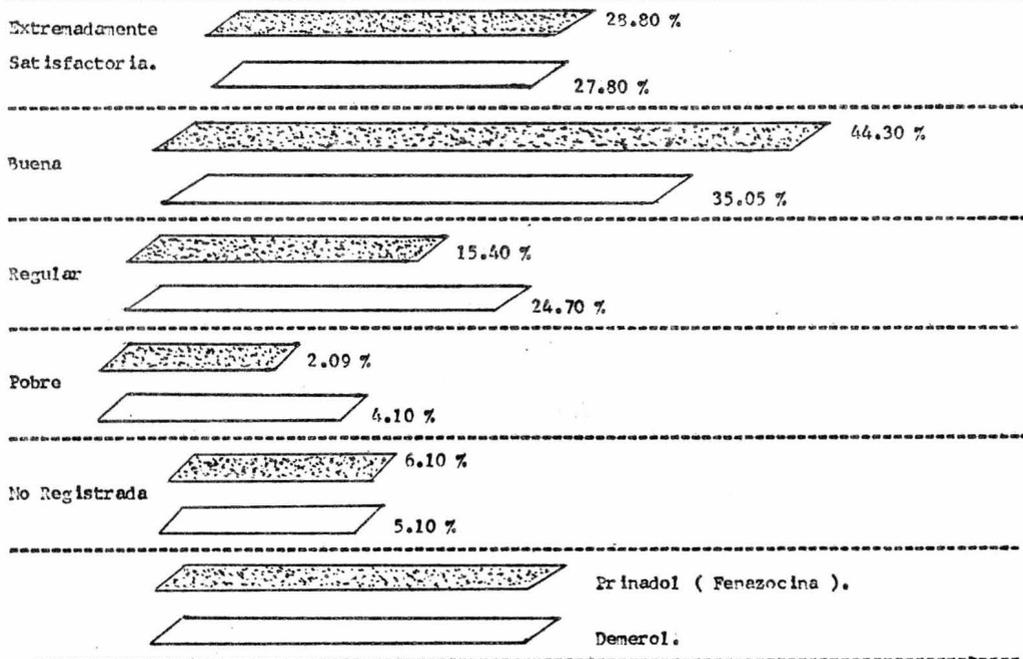
11) Indicaciones.- Este potente agente narcótico fué utilizado inicialmente como analgésico pre-operatorio y post-operatorio, en pacientes que requieren de potentes analgésicos. Es de suma efectividad durante la labor, a este respecto Mitchell y colaboradores evaluaron clínicamente su utilidad en combinación con otros narcóticos tales como la Prometazina, barbitúricos y otros, reportando buen efecto analgésico con ningún efecto adverso sobre el feto.

Fenazocina en Obstetricia.- Sadove reportó 202 pacientes obstétricas quienes recibieron la droga durante la labor. En este estudio la droga fué administrada por la vía intravenosa en dosis de 1 a 4 mg, dentro de este estudio 24 de las pacientes recibieron analgésicos potentes o bien otro tipo de narcóticos junto con la Fenazocina. La evaluación Apgar se realizó sobre el infante. Estos autores concluyeron que la Fenazocina como analgésico obstétrico dió excelentes resultados en un 82 % de las pacientes y una respuesta mediana o pobre se obtuvo en un 18 % de las pacientes.

Una evaluación doble ciega de la Fenazocina con respecto a la Meperidina se llevó a cabo por Corbett y First, en la cual una serie de 139 pacientes obstétricas fueron evaluadas. Estos autores concluyeron también que la Fenazocina es efectiva analgésicamente cuando se comparó con la Meperidina y apenas produjo pocos efectos colaterales. Se evaluaron factores tales como: efecto analgésico, cambios en signos vitales, náusea y vómito, efectos adversos colaterales, efecto sobre el progreso de la labor, efecto sobre el infante. El efecto sobre el infante se realizó mediante una evaluación Apgar a los tiempos de 1 y 5 minutos después del nacimiento.

La evaluación de la analgesia se llevó a cabo por: Las pacientes, por el médico y por las enfermeras. Los resultados se exponen a continuación.

I.-) Evaluación realizada por las pacientes. (porcentajes).



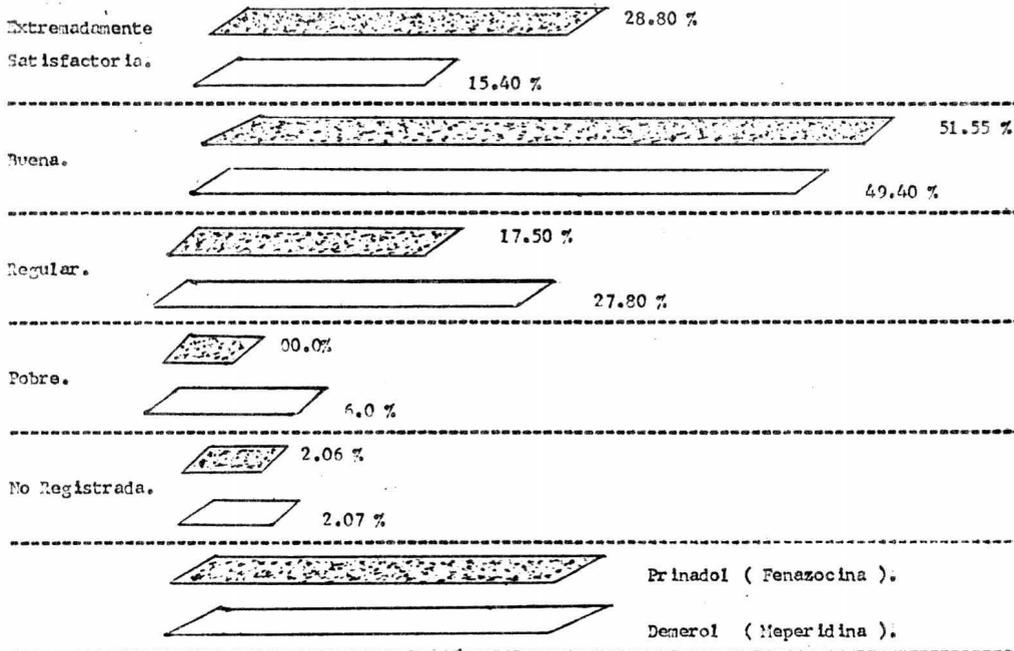
Efectos sobre la "labor".- En cuánto a los efectos adversos o benéficos sobre el transcurso de la labor, ninguna de las dos clases de efectos fué observada en un 60 % de las pacientes que recibieron Fenazocina y en un 78 % de las que recibieron Meperidina (Demerol). En cuánto a efectos benéficos sobre la labor se tuvieron 16 pacientes para Fenazocina y 8 pacientes para Meperidina. La contracción uterina óptima se comprobó clínicamente en 19 de las pacientes recibiendo Fenazocina y solamente en 9 del grupo de la Meperidina.

Efectos Colaterales.- Efectos colaterales no adversos se observaron con ambas drogas analgésicas. Reportándose 5 pacientes con vómito en el grupo de la Meperidina y solamente 2 de las pacientes del grupo de la Fenazocina lo experimentaron.

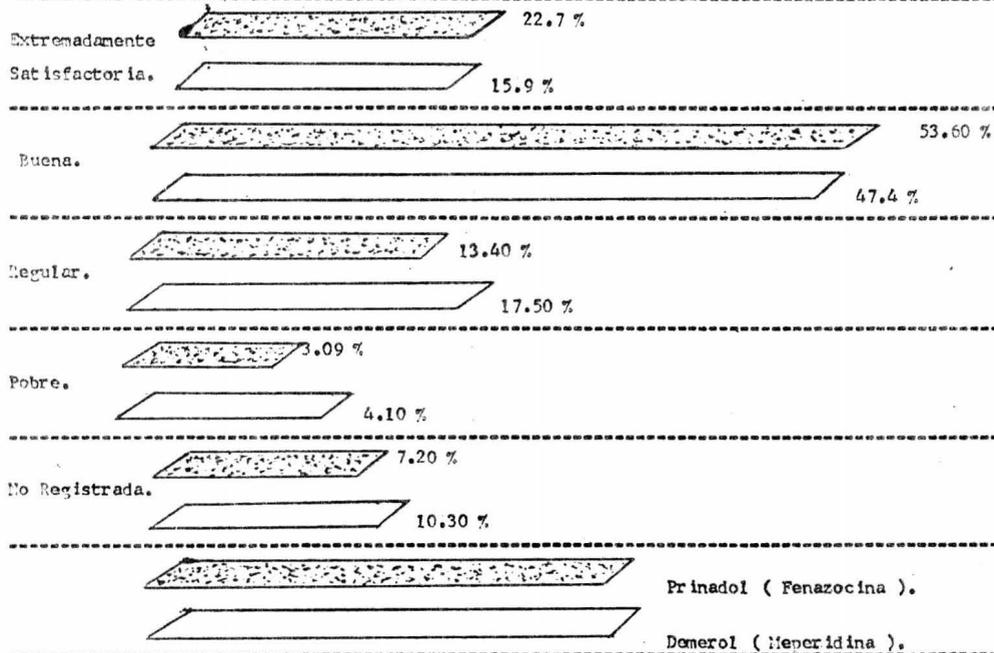
Concluyendo que la Fenazocina tiene definitivamente un menor efecto emético comparada con el efecto producido por la Meperidina (Demerol).

Efectos sobre el recién nacido.- No hay efectos adversos sobre el recién nacido, basándose en la evaluación Apgar. El efecto de la anestesia general y anomalías fetales y placentarias pueden producir depresión la cuál podría ser atribuida al analgésico.

II.) Evaluación realizada por el médico. (porcentajes).



III.-) Evaluación realizada por las enfermeras. (porcentajes).



Conclusion.- Se concluye de este estudio que la Fenazocina es considerada como un seguro y potente agente narcótico en obstetricia, el cuál fué clasificado como mejor agente analgésico al ser comparado con la Meperidina. Ningún efecto adverso fué observado sobre el feto. Se observaron efectos no adversos, sin embargo la incidencia de nausea y de vómito fué menor en el caso de la Fenazocina. (2).

Tratamiento de dolor biliar y pancreático.- La Fenazocina ha sido ampliamente recomendada para el tratamiento de dolor biliar y pancreático, debido a que no causa espasmo sobre el esfínter de Oddi. Libre de efectos espasmódicos peligrosos como los que ocasiona la Morfina, se puede concluir que la Fenazocina además de sus propiedades analgésicas es conveniente para tratar a pacientes con dolor agudo debido a padecimientos sobre el tracto biliar o en el páncreas. (21).

Cirugía Oftálmica.- La reciente introducción del analgésico Fenazocina con una potencia de 7 a 10 veces mayor que la Morfina (Eckenhoff 1959), ha sido utilizada debido a sus propiedades especiales en cirugía oftálmica. La droga posee efectos colaterales adversos en bajo grado sobre la respiración y sobre la circulación comparando dichos efectos con los de la Morfina y Petidina. Un punto demasiado importante para el caso de la cirugía oftálmica es que no produce vómito.

Se han reportado 150 casos en los cuales fúé utilizada la Fenazocina como auxiliar para la anestesia general en cirugía oftálmica (Thomas, 1962a), y 120 casos entre los cuales se incluyeron 102 extracciones de cataratas (Thomas, 1962b). Se ha incrementado esta serie a 200 casos de extracción de cataratas y además otros 54 casos de cirugía oftálmica variada. (11).

12) Contraindicaciones.- Como cualquier potente analgésico la Fenazocina puede causar depresión respiratoria y depresión circulatoria, por lo que deberá ser usada con precaución en el caso de pacientes debilitados o de edad avanzada y también en aquellos pacientes con padecimientos pulmonares y circulatorios.

13) Advertencias.- La Fenazocina posee un riesgo de "adicción" similar al de la Morfina.

14) Administración y Dosis.- La dosis usual para adultos es de 2 mg por ml, administrados

por la vía intramuscular cada 4 a 6 horas, según el dolor lo requiera. Pequeñas dosis intramusculares o intravenosas de 0.5 a 1 mg se administran usualmente en procedimientos de cirugía general o de obstetricia, dosis fraccionadas se administran en caso necesario y son dosis de 0.25, 0.5 y de 1.0 mg. (35).

Brown en el año de 1966, encontró que la Fenazocina da pobres y variables resultados por la vía oral administrada a pacientes con dolor severo e intratable. (6).

Sobre la base de cambio total de alivio de dolor, la Fenazocina oral tiene 1/4 de la potencia de la forma intramuscular. La Fenazocina oral es substancialmente menos efectiva que la forma intramuscular de la droga. La razón en cuanto a potencia de las formas oral-parenteral, no es tan alto como en el caso de la Metadona, Codeína y es considerablemente mejor que en el caso de la Morfina y la Meperidina y algunos otros narcóticos usados comúnmente. (16).

Debido a que la administración oral no es muy efectiva, se ha tratado de perfeccionar la vía sublingual. Una dosis de 5 mg administrada por la vía sublingual es tan efectiva como 2 mg de la droga administrados por la vía intramuscular. La administración de Fenazocina por la vía sublingual en dosis de 10 a 20 mg a pacientes con dolor severo debido a carcinoma los privó del dolor durante 24 horas. (38).

15) Comparación de Fenazocina Oral y Fenazocina Intramuscular.- Este ensayo consistió de dos series, cada una de ellas comparando 2 y 4 mg de bromuro de Fenazocina administrados por la vía intramuscular (St.), con dosis de Fenazocina oral (droga probada). Se utilizaron 37 pacientes para esta prueba.

Los resultados promedio obtenidos para las 59 comparaciones cruzadas de Fenazocina oral y de Fenazocina intramuscular se resumen en la tabla VI.

Las diferencias en cuanto a la configuración de las curvas (Efecto-Tiempo) para Fenazocina oral e intramuscular expuestos en la figura 3, son similares a aquellos obtenidos para la Pentazocina, pero mucho mayores. La diferencia en cuanto a efecto máximo de las dos formas de administración de la Fenazocina fué altamente significativa, esto -

se dedujo en base a las curvas de Efecto-Tiempo de la figura 3 y de Dosis-Respuesta de la figura 4.

Fig. 3.-) Curvas Efecto-Tiempo para la forma intramuscular (líneas continuas), y para la forma oral (líneas punteadas) de la Fenazocina. El cambio en intensidad de dolor fué graficada contra el tiempo (en horas). Cada punto representa el efecto de las dosis medias inferiores ó superiores de cada una de las formas de la droga de ámbas series combinadas.

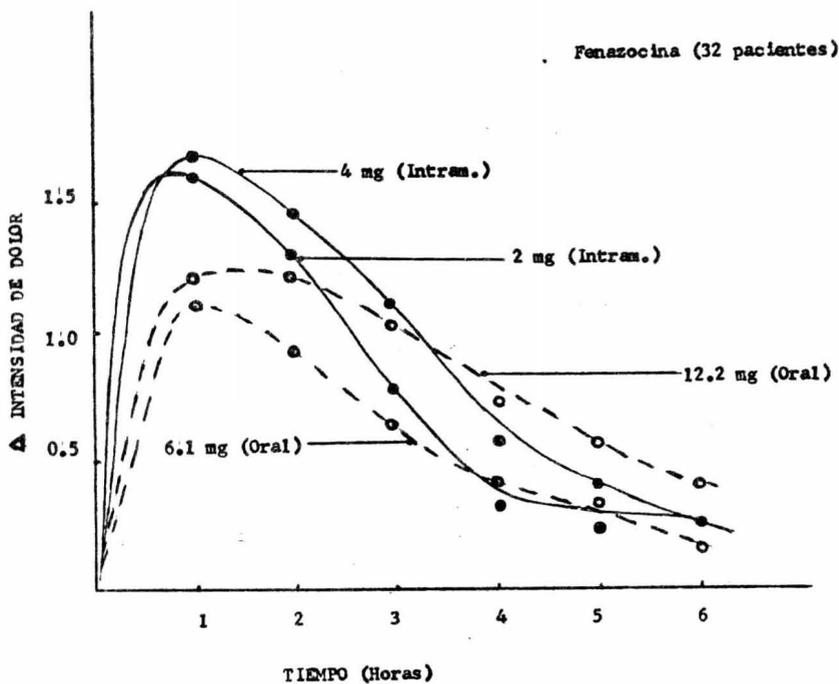


Fig. 4.-) Curvas Dosis-Efecto de las formas intramuscular y oral de la Fenazocina. (Intra-
 muscular = o , oral = o.). Total del cambio máximo en intensidad de dolor se gráficoó con-
 tra la dosis en mg, sobre una escala logarítmica. Los puntos representan la respuesta me-
 dia para las dosis medias mínima y máxima de cada una de las dos formas de la droga para
 las dos series combinadas. Las líneas sólidas son las pendientes comunes de las series -
 combinadas graficadas contra los efectos medios de cada forma de la droga. Las flechas -
 conectan dosis equi-efectivas de Fenazocina oral y parenteral. ø indica la potencia rela-
 tiva de las dos formas de administración.

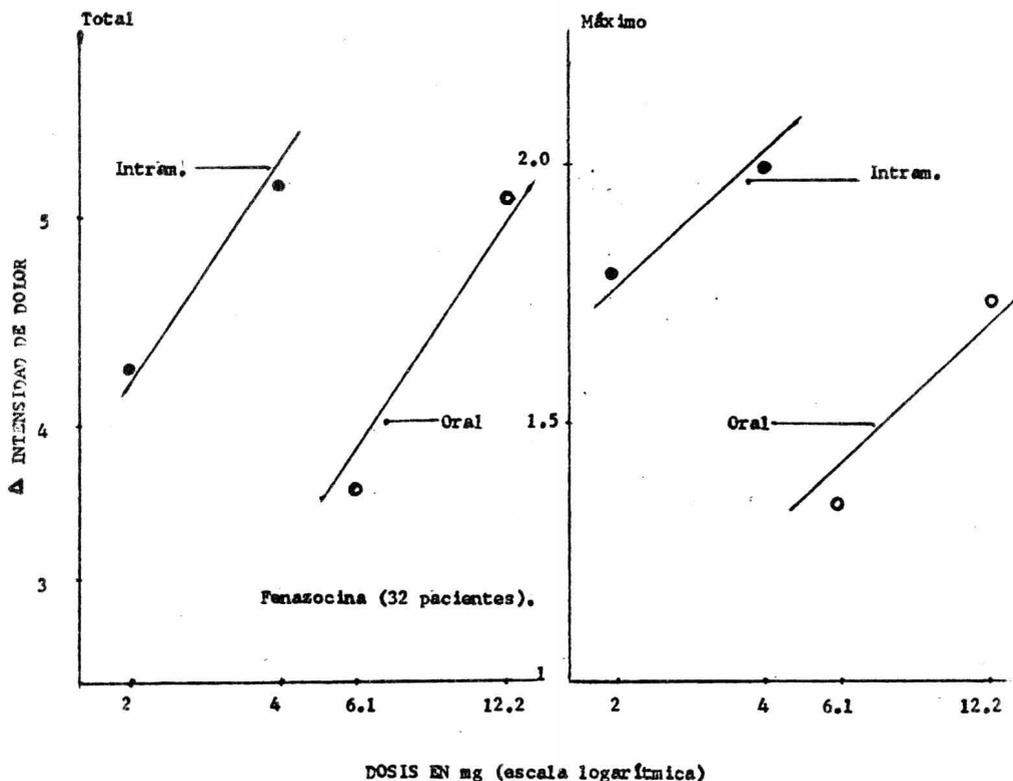


Tabla VI.- Resumen de los cambios promedio en intensidad de dolor y un 50 % de alivio -
después de la administración oral e intramuscular de Fenazocina.

Tratamiento.	Hora.					Total. Registros crudos	Máximo Registros Crudo.	Fracción de pacien- tes reportando ali- vio de dolor al me- nos en un 50 %, a la hora y a las dos horas.
	1	2	3	4	5			
Serie I(22 pa- cientes, N= 42):								
2 mg de Fenazo- cina (intramusc)	1.71	1.29	0.74	0.24	0.10	4.12	1.83	0.548
4 mg de Fenazo- cina (intram.)	1.81	1.71	1.12	0.48	0.29	5.48	2.10	0.619
5 mg de Fena- zocina(oral)	1.14	0.90	0.60	0.29	0.21	3.19	1.40	0.310
10 mg de Fena- zocina(oral)	1.17	1.24	0.95	0.55	0.45	4.50	1.57	0.405
Serie II(10 pa- cientes, N=17)								
2 mg de Fenazo- cina (intram.)	1.47	1.24	0.88	0.47	0.35	4.71	1.76	0.412
4 mg de Fenazo- cina (intram)	1.29	0.76	0.88	0.41	0.35	4.00	1.47	0.353
10 mg de Fenazo- cina (oral).	1.00	0.88	0.04	0.65	0.35	4.12	1.29	0.204
20 mg de Fenazo- cina (oral).	1.06	1.00	1.12	1.18	0.71	6.13	1.65	0.235
Series I y II combinadas (32 pacientes, N=59)								
2 mg de Fenazo- cina (intram.)	1.64	1.37	0.78	0.31	0.17	4.29	1.81	0.508
4 mg de Fenazo- cina (intram.)	1.66	1.44	1.05	0.46	0.31	5.05	1.92	0.542
6.1 mg de Fenazo- cina (intram.)	1.59	1.70	1.10	0.50	0.45	3.49	1.50	0.650
12.2 mg de Fena- zocina (oral).	1.14	1.17	1.00	0.71	0.66	4.98	1.59	0.356

Sobre la base de cambio total en intensidad de dolor, la Fenazocina administrada por la vía oral tiene 1/4 de la potencia de la forma intramuscular. La potencia relativa se obtuvo del efecto máximo observado en la curva Dosis-Respuesta de la figura 4, y nos indica que la forma oral es substancialmente menos efectiva que la forma intramuscular.

En cuanto a la incidencia de efectos adversos, es similar para las dos formas de administración. (16).

16) Presentación.- Inyección de Fenazocina y tabletas de Fenazocina:

a) Forma inyectable de Fenazocina.- Es una solución estéril de Bromhidrato de Fenazocina en agua para inyectables, conteniendo además 1.5 % (V/V) de propilenglicol y adecuados agentes bufferizantes. El contenido de Bromhidrato de Fenazocina $C_{22}H_{27}NO, HBr, 1/2H_2O$ no es menor de 90.0 por ciento y no mayor de 110.0 por ciento. La solución es estérilizada por calentamiento en el autoclave.

Es una solución clara e incolora. Su pH es de 2.8 a 3.6.

Para preservar los inyectables se deberán proteger de la luz.

La dosis del Bromhidrato de Fenazocina para inyección intramuscular es de 1 a 3 mg; para inyección intravenosa de 0.5 a 1 mg. (12).

Se preparan frascos ampula de 1 ml y de 10 ml. Fabricados por los laboratorios --- Smith Kline and French bajo el nombre de Prinadol. Año de introducción 1960. (35).

b) Forma de Tabletas.- Las tabletas de Fenazocina contienen Bromhidrato de Fenazocina. El contenido de Bromhidrato de Fenazocina $C_{22}H_{27}NO, HBr, 1/2H_2O$, es de 92.5 a 107.5 por ciento.

Para su preservación las tabletas deberán protegerse de la luz.

La dosis de Bromhidrato de Fenazocina para tabletas es de 5 a 20 mg. (12).

17) Reacciones de Identificación:

A) La absorción de la luz en el rango de 230 a 350 nm de una capa de 2-cm de una solu -

ción peso/volumen de 0.01 % en ácido clorhídrico 0.01 N, exhibe un máximo solamente a 278 nm, extinción a 278 nm es alrededor de 1.0.

B) La absorción de la luz en el rango de 230 a 350 nm de una capa de 1-cm de una solución (peso/volumen) de 0.005 % en hidróxido de sodio 0.1 N, exhibe máximos a 238nm y 298nm; la razón de extinción de aquella de 238nm y la de 298nm es de alrededor de 3.4

C) Disolver 50 mg en 2 ml de ácido sulfúrico diluido y adicionar 1 ml de una solución recientemente preparada de 0.7 g de nitrato mercurico en 4 ml de agua, adicionando 0.1 g de nitrito de sodio, mezclar y filtrar. Se produce aunque no inmediatamente un color rojo y calentando durante 5 minutos se produce un color amarillo.

D) Disolver 50 mg de Bromhidrato de Fenazocina en 1 ml de agua adicionar 1 gota de ácido clorhídrico diluido y 1 ml de solución de ferricianuro de potasio, 0.05 ml de solución prueba de cloruro férrico y 4 ml de agua. Un color verde ó azul-verde se produce al cabo de 15 minutos.

E) Disolver 0.1 g de Bromhidrato de Fenazocina en 5 ml de alcohol metílico, enfriar sobre hielo adicionando gota a gota una solución concentrada de amoniaco y seguir el enfriamiento sobre hielo durante 5 minutos mas. Filtrar y lavar el residuo con alcohol metílico y secar a 80°C durante una hora. El punto de fusión del residuo es de alrededor de 181°C.

F) El filtrado obtenido produce la siguiente reacción característica de Bromuros :
Una solución de Bromuros cuando se trata con una solución de nitrato de plata produce un precipitado amarillo y grueso el cual es soluble en soluciones concentradas de amoniaco e insoluble en ácido nítrico diluido.

G) Método de Valoración.- Disolver el Bromhidrato en un volumen adecuado de ácido acético glacial previamente neutralizado con solución de violeta de cristal, calentando ó enfriando en caso necesario, adicionar 10 ml de una solución de acetato mercurico. Titular con ácido perclórico 0.1 N hasta cambio de color del indicador el cual corresponde al va

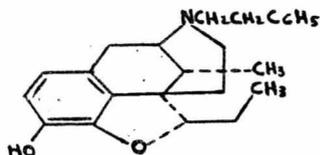
lor máximo de dE/dV (siéndo E la fuerza electromotriz y V el volumen del titulante) en una titulación potenciométrica de la substancia en examen.

La titulación potenciométrica puede ser llevada a cabo usando un electrodo de vidrio y una célula de calomel como electrodo de referencia. La unión entre el electrodo de calomel y el líquido titulante podría tener una resistencia eléctrica razonablemente baja y esto daría un mínimo de transferencia de un lado a otro del líquido, resultados menores de cero podrían evitarse usando una fuente estable de fuerza electromotriz.

13) Transformación de Codeína a un Análogo del Potente Analgésico Fenazocina.- En 1963 Sargent y J. Harrison Ager transformaron la Codeína a un análogo del potente analgésico Fenazocina.

Aunque las propiedades analgésicas bien conocidas de la Fenazocina sugieren que el puente de oxígeno aparentemente no es esencial para su actividad, esto fué materia de interés teórico, básicamente preparar un análogo de la Fenazocina incorporando el puente de oxígeno y determinando sus efectos de actividad farmacológica.

El camino mas efectivo para obtener dicha substancia fué la degradación de un compuesto apropiado derivado de la Morfina, utilizando reacciones que pudieran garantizar la integridad del sistema 4,5-oxígeno. El compuesto resultante fué el bromuro de 1'1''-epoxi-2'-hidróxi-2-fenetil-5-n-propil-9-metil-6,7-benzomorfan, el cuál presentó ED₅₀ de 0.98 mg/Kg, lo cuál representó mas del doble de la potencia de la Morfina.



1'1''-epoxi-2'-hidróxi-2-fenetil-5-n-propil-9-metil-6,7-benzomorfan. (Compuesto EX).

Tabla II.- Actividad Analgésica Comparativa en Ratón.

Compuesto	ED ₅₀ , mg/Kg.
Sulfato de Morfina	2.1
Sulfato de Codeína	14.2
(+)-Fenazocina (Bromuro).	0.25
(-)-Fenazocina (Bromuro).	0.11
EX-Bromuro.	0.98

(28).

TEMA III.- ACCION SOBRE EL ORGANISMO. (PENTAZOCINA Y FELAZOCINA).

" PENTAZOCINA "

A.-) Efectos Analgésicos de la Pentazocina.

Ensayos terapéuticos comparando la Pentazocina con otros analgésicos potentes, resultó tener un efecto analgésico potente cuando se administra por la vía intramuscular y un menor efecto analgésico cuando se administra por la vía oral en una dosis de 50 mg.

Es evidente que un mayor efecto analgésico se obtiene con una dosis oral de 100 mg. Estudios farmacodinámicos llevados a cabo en animales presentan que la Pentazocina es un potente analgésico pero solamente un debil antagonista narcótico. En una comparación con la Nalorfina la Pentazocina fué aproximadamente de 1/5 a 1/6 en cuánto a potencia analgésica (en base a peso por peso), pero tuvo solamente 1/50 a 1/100 en cuánto a potencia como narcótico antagonista.

La Pentazocina fué 1/4 a 1/5 tan efectiva como la Morfina, pero en contraste a la Morfina la eficacia analgésica de la Pentazocina presento un bajo efecto máximo. La eficacia de la Morfina se incrementa marcadamente con el incremento de la dosis y no es influenciada por la cantidad de estímulo de dolor, en cambio la eficacia de la Pentazocina se redujo cuándo se incrementó la intensidad del estímulo doloroso. Este resultado sugiere que puede ser limitado el uso de la Pentazocina en cuánto a su efecto analgésico, si bien tal fenómeno no ha sido demostrado en el hombre.

Como sucede con otros antagonistas, el efecto analgésico de la Pentazocina puede ser contrarrestado al menos en parte por diferentes receptores en forma similar a la Morfina.

En el hombre el efecto analgésico máximo ocurre despues de una hora de la administración intramuscular en una dosis de 45 mg/70Kg de peso, pero la analgesia máxima fué mas prolongada despues de la administración oral y no ocurrió hasta despues de transcurridas una a tres horas despues de una dosis de 75 mg. Por lo tanto la duración de la analgesia fué mas prolongada con la administración oral que con la administración parente

ral. En cuánto a la vía de administración intravenosa a una dosis de 20 mg/Kg de peso el efecto analgésico máximo ocurrió a los 15 minutos despues de la administración pero en forma similar la duración de la analgesia fué menor que para la vía de administración oral.

Comparada con la Morfina el efecto analgésico de la Pentazocina se alcanza rápidamente en su efecto máximo, sin embargo declina rápidamente.

La eficacia analgésica de la Pentazocina reside principalmente en el l-isómero.

Ensayos Terapéuticos.- Existen muchos estudios involucrando un gran número de pacientes los cuales tienen como resultado que la Pentazocina ya sea en su forma oral ó parenteral es un efectivo analgésico para el alivio del dolor moderado o severo resultante de un amplio número de procedimientos quirúrgicos y condiciones clínicas. Una dosis de 30 mg administrados por la vía intramuscular proporcionan un adecuado alivio del dolor moderado ó severo en la mayoría de pacientes operados, aunque en algunos estudios alrededor de 1/5 de los pacientes requirieron dosis mayores (de 45 a 60 mg.) para un satisfactorio alivio del dolor.

Si bien muchos de los estudios han sido conducidos por el método doble ciego y han demostrado que la actividad analgésica de la Pentazocina intramuscular ó intravenosa son comparables con aquellas dosis seleccionadas de Morfina y Petidina. Debido a la variabilidad de metodología y premedicación, número de pacientes y métodos insensitivos de evaluación, ha sido difícil afirmar si efectivamente han sido utilizadas dosis verdaderamente equianalgésicas, exceptuando a estudios bien designados y cuidadosamente conducidos.

Los mejores estudios han empleado más de una dosis de Pentazocina comparadas con un analgésico estándar y además han procurado seleccionar pacientes con similar necesidad de analgesia, o bien en su defecto se ha tomado un gran número de pacientes. También se ha tratado de standarizar factores del medio ambiente para determinar dosis equianalgésicas y sobre todo distinguir perfectamente entre sedación y analgesia utilizan-

do un criterio objetivo.

En un estudio involucrando 1000 pacientes con dolor postoperatorio, el efecto máximo de la Pentazocina por la vía intramuscular en una dosis de 27 mg fué similar a aquel producido por 10 mg de Morfina administrados por la misma ruta, pero cuando se comparó la analgesia total sobre un periodo de 4 horas, se requirieron 36 mg de Pentazocina para producir un efecto similar a 10 mg de Morfina. Si bien la Pentazocina produce un efecto mayor en cuanto a analgesia inicial este declina mas rápidamente que el efecto analgésico de la Morfina. Este efecto es mas pronunciado en estudios involucrando a pacientes con dolor crónico debido a cancer en los cuales 60 mg de Pentazocina se requirieron para producir el efecto analgésico de 10 mg de Morfina.

En un ensayo bien planeado y por el método doble ciego, involucrando como control a un placebo, se evaluó la eficacia analgésica de dos niveles de dosis de Pentazocina y de otros 12 analgésicos administrados por la vía intramuscular (en 2 a 3 niveles de dosis) en el alivio del dolor resultante de cirugía abdominal, el cual fué designado a favor de drogas las cuales proporcionan alivio de dolor con mínima pérdida de la conciencia. Solamente 2 mg de Levorfanol resultaron ser superiores a 100 mg de Petidina (usada como St.) y 10 mg de Oxycodona, 20 mg de Pentazocina y una combinación de 10 mg de Morfina y 50 mg de Ciclizina, resultaron mas exitosas que las restantes drogas.

En otro estudio por el contrario una dosis intravenosa de 33 mg de Petidina proporcionaron levemente mejor analgesia y un mayor grado de sedación que una dosis promedio de 19 mg de Pentazocina por la vía intravenosa.

Otros investigadores encontraron que una dosis de 40 mg de Pentazocina administrados por la vía intramuscular son superiores a 50 ó 100 mg de Petidina para alivio de dolor postoperatorio. (19).

B) Efectos Colaterales de la Pentazocina.

La Pentazocina produce efectos colaterales similares a aquellos asociados con el -

uso de analgésicos parecidos a la Morfina. En dosis equianalgésicas la Pentazocina produce náusea, vómito y somnolencia y en menor grado mareo, sudoración y euforia, y algunas ocasiones otros efectos subjetivos menores. Los efectos colaterales se producen en forma marcada en pacientes ambulatorios. La tolerancia a estos efectos colaterales se desarrolla por lo general durante los primeros días de tratamiento.

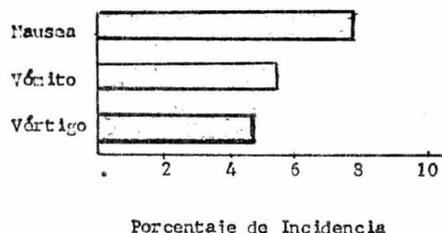
Si bien es característico que los antagonistas narcóticos usados como analgésicos produzcan efectos psicotomiméticos esto ocurre solo ocasionalmente con dosis usuales terapéuticas de Pentazocina y ocurre con mayor frecuencia cuando se administran dosis parenterales mayores al nivel terapéutico normal.

En cuanto a estos efectos colaterales la depresión respiratoria y efectos cardiovasculares no constituyen un problema en la práctica clínica. Respecto a los efectos colaterales gastrointestinales, retención urinaria y sequedad de la boca ocurren con menor frecuencia para la Pentazocina que para la Morfina.

Sin embargo la Pentazocina ha sido bien tolerada en la mayoría de los casos y los efectos colaterales ocurren con poca frecuencia en la mayoría de los estudios y en caso de haber aparecido disminuyen con repetida administración de la droga.

Los efectos colaterales reportados con mayor frecuencia en los diversos estudios son los siguientes : náusea, mareo, vómito y delirio. El porcentaje de incidencia promedio de efectos colaterales se presenta en la tabla siguiente :

Fig.4).- Incidencia de náusea, vómito y vértigo en estudios publicados involucrando mas de 7,500 pacientes a quienes se administró Pentazocina parenteral.



Algunos otros efectos colaterales reportados con menor frecuencia son : efectos sobre el sistema nervioso central, depresión respiratoria, efectos autonómicos, oftálmicos y dermatológicos. Los efectos que ocurren para la administración oral no difieren de aquellos que ocurren para la administración parenteral. Pero ámbos efectos se relacionan con la dosis.

Una información mas amplia de los efectos colaterales se dará a continuación :

1) Efecto sobre la Respiración.- La Pentazocina tal como sucede con otras drogas analgésicas potentes, presenta una tendencia a producir depresión respiratoria. La evaluación de este efecto se llevó a cabo midiendo los cambios en el ritmo respiratorio y principalmente sobre la proporción respiratoria en volumen por minuto, tensión arterial y de dióxido de carbono.

En una comparación de los efectos respiratorios de la Pentazocina en una dosis de 20 mg/70 Kg, con una dosis de 10 mg/70 Kg de Morfina, ámbas drogas administradas por la vía intramuscular a sujetos sanos y concientes, Keats y Telford en el año de 1964 fueron incapaces de detectar una diferencia significativa entre las dos drogas en términos de desalojamiento de dióxido de carbono alveolar en la curva Ventilación-Tensión alveolar de 1 a 3 horas despues de la administración. Si bien el dato sugiere que la acción de la Pentazocina fué mas baja que la de la Morfina.

Bellville y Green en el año de 1965 encontraron que la Pentazocina es un potente depresor respiratorio, encontrándose una curva Dosis-Efecto dónde la pendiente no es significativamente diferente de la pendiente obtenida para la Morfina. En este estudio 21 mg de Pentazocina fueron equivalentes a 10 mg de Morfina, sin embargo para la Pentazocina se encontró un efecto máximo inicialmente alto, pero presentó una rápida declinación.

Tabla.VIII.- Comparación de los efectos de depresión respiratoria de Pentazocina y de Morfina, en sujetos concientes y sanos: (Bellville y Green, 1965).

Dosis (Intram.)	Desplazamiento medio de la curva de respuesta respiratoria (mm de Hg.)			
	30 minutos	1 hora	2 horas	3 horas
5 mg de Morfina	4.2	4.3	3.8	2.9
10 mg de Morfina	5.4	6.0	6.2	4.8
10 mg de Pentazocina	5.2	4.3	3.3	1.8
20 mg de Pentazocina	8.6	5.6	3.3	2.3
40 mg de Pentazocina	11.0	8.9	6.0	4.4

Bellville y Forrest en el año de 1968 encontraron que la depresión respiratoria producida por la Pentazocina reside principalmente en el l-isómero, si bien el efecto de depresión respiratoria de 13 mg de l-Pentazocina fueron estimados ser equivalentes a 10 mg de Morfina, en cambio dosis de 30 y 60 mg de d-Pentazocina no difieren significativamente con el placebo.

Efecto Sobre La Respiración En Presencia De Dolor Asociado A Un Padecimiento.- Los efectos de depresión respiratoria de la Pentazocina en todos los estudios anteriores fueron realizados en individuos sanos y concientes, pero los efectos de depresión respiratoria son de mayor valor obtenidos en condiciones clínicas y en presencia de dolor.

En pacientes con dolor crónico debido a una obstrucción pulmonar, Glass y colaboradores en el año de 1970, observaron que dosis intramusculares de 30 mg de Pentazocina no

causaron cambios significativos en pH de sangre arterial, P_{CO_2} durante las 2 primeras horas después de la administración parenteral. Si bien esta dosis produjo buena respuesta analgésica, se produjo un incremento de solo 6 mm de Hg en P_{CO_2} en 3 de los 12 pacientes.

Gerula en 1969 encontró usando pequeños incrementos de Pentazocina como auxiliar en la anestesia general, que esta no causaba depresión respiratoria. Brown en 1969 también reportó que en el uso de la Pentazocina como suplemento analgésico en la anestesia general y neuroleptanalgesia no causaba depresión respiratoria. (19).

Dyrberg y Johansen en 1967 concluyeron que en términos de depresión respiratoria 15 mg de Pentazocina fueron equivalentes a 50 mg de Petidina, lo cual da una razón de aproximadamente 1:3 en base al peso. Tales conclusiones coinciden con la razón de analgesia sugerida en estudios comparativos. Cuando la Pentazocina fue administrada a pacientes durante anestesia con Halotan, el promedio de tensión arterial de dióxido de carbono se incrementó en 10.8 6.6 mm de Hg. Por el contrario en pacientes concientes el promedio de incremento fue de 6.6 3.5 mm de Hg. En forma más dramática se observó que 15 mg de Pentazocina tienen el mismo efecto sobre la respuesta de dióxido de carbono durante la anestesia que 30 mg de Pentazocina en pacientes concientes. (Publicado por Potter y Payne). (5).

Casi todos los antagonistas narcóticos producen depresión respiratoria casi del mismo grado que la que produce la Morfina, y la ausencia de un antagonista específico para contrarrestar esta depresión puede limitar la aceptación clínica de estas drogas. La depresión respiratoria producida por la Pentazocina ha sido contrarrestada usando el analéptico metilfenidato (Ritalin), también la Niketamida produce resultados excelentes, administrada a una dosis de 4 ml de una solución al 25 % por la vía intravenosa. La Niketamida es un analéptico el cual actúa a través de la carótida y la aorta, produciendo una estimulación respiratoria de rápida acción pero no de acción prolongada. (4).

La depresión respiratoria producida por Pentazocina también puede ser contrarrestada por el potente narcótico antagonista Naloxona administrada en una dosis de 8 a 16 mcg/Kg de peso por la vía intravenosa (Kallos y Smith, 1968). (4).

2) Efectos Hemodinámicos Cardiovasculares. En contraste al efecto hipotensivo típicamente asociado con la administración de Morfina, la mayoría de investigadores han reportado un aumento de presión sanguínea después de la administración de Pentazocina. El aumento de presión sanguínea fue relacionado en la mayoría de los casos con la dosis administrada.

En sujetos concientes Keats y Telford en el año de 1964, encontraron hipertensión solamente después de la administración de una dosis de 2 mg/Kg de peso administrada por la vía intravenosa. Así en 3 sujetos quienes recibieron dosis totales de 240, 380 y 340 mg de Pentazocina, la presión sistólica se incrementó en 68 mm de Hg.

Dixon y colaboradores en 1970 concluyeron que dosis intramusculares de 30 mg de Pentazocina administradas como premedicación, causaron un leve aumento en la presión sanguínea. (19).

Potter y Payne observaron un incremento significativo con un promedio de presión arterial de 9.5 ± 4.9 mm de Hg con la administración de una dosis de 30 mg por la vía intravenosa, en pacientes adultos.

La discrepancia en los resultados, se relaciona probablemente a los diferentes métodos de medida utilizados. Así tenemos que los primeros investigadores midieron la presión sanguínea indirectamente y en forma intermitente, por el contrario Potter y Payne la registraron en forma continua por adaptación de un cateter en la arteria radial.

La respuesta hipertensiva no puede ser relacionada con hipercardia ya que sus ataques son rápidos y sus efectos máximos han sido registrados durante ventilación prolongada y debidamente controlada y cuando la tensión de dióxido de carbono fue constante. Potter y Payne observaron también una respuesta similar presora, cuando la Pentazocina fue administrada por la vía intravenosa durante la anestesia con óxido nítrico y Halotan, pero

en contraste a los efectos sobre pacientes concientes, la respuesta presora es precedida por un periodo transitorio de hipertensión el cual es acompañado por bradicardia leve - que persiste dentro del periodo de la respuesta presora. (5)!

a) Efecto Sobre Reflejos Venomotores!! En pacientes concientes Zster y Gospodarowicz en 1972 observaron que dosis intravenosas de 1.75 mg/Kg de peso de Pentazocina disminuyeron respuestas vasoconstrictoras. Dosis de 6 a 10 mg de Diazepam también provocan este efecto, pero a diferencia del Diazepam la Pentazocina causó un incremento en el flujo sanguíneo con un efecto no significativo sobre el tono venoso. Esto sugiere que el efecto de las drogas sobre los reflejos venomotores no es debido a cambios periféricos en el flujo sanguíneo y tono venoso, pero sí debido en gran parte a su acción sobre el sistema nervioso central. Los resultados también indican que la Pentazocina a dosis usuales terapéuticas puede interferir con los reflejos circulatorios.

b) Efecto Sobre El Corazón!! Así como provoca un aumento de la presión sanguínea, la Pentazocina también ocasiona un leve incremento en el trabajo cardiaco, esto ha sido observado en la mayoría de los estudios realizados.

Así en sujetos concientes Keats y Telford en el año de 1964 observaron taquicardia después de la administración de una dosis total de 2 mg/Kg de peso de Pentazocina por la vía intravenosa.

c) Modo De Acción Cardiovascular!! En un grupo de pacientes para cirugía general, Tammito en el año de 1971 observó un incremento en el plasma de catecolaminas después de la administración intravenosa de 1.2 mg/Kg de Pentazocina, observándose un aumento máximo de 70 % sobre el nivel del control, ocurriendo este aumento a los 5 minutos después de la inyección. Este incremento (el cual también corresponde a la Adrenalina y Noradrenalina) coincide con el aumento en la presión sanguínea y el trabajo cardiaco, sugiriendo que un incremento en la actividad simpática podría ser el mecanismo para los cambios circulatorios.

rios inducidos por la Pentazocina. Esta conclusión es apoyada por la observación de pacientes con las mas pronunciadas respuestas circulatorias y que ademas presentan un elevado incremento de catecolaminas en el plasma y por los hallazgos de que incrementos en la presión sanguínea despues de una inyección de Adrenalina ó Noradrenalina en dosis de 0.25 mcg/Kg son comparables a los incrementos ocasionados por la Pentazocina.

d) Efectos Cardiovasculares En Pacientes Con Infarto Del Miocardio. En 10 pacientes con agudo infarto del miocardio Scott en el año de 1971, observó que inyecciones intravenosas de 30 mg de Pentazocina ocasionaron un pequeño aumento en la presión venosa central, presión sanguínea sistémica y rendimiento cardiaco, pero no se observó alteración significativa en resistencia periférica.

La ausencia de un efecto hipotensivo con la administración de Pentazocina sugiere que esta droga puede ser utilizada en forma adecuada para el alivio de dolor en infarto del miocardio, a diferencia de la Morfina y otros analgésicos los cuales ocasionan una disminución de la presión sanguínea.

Como el flujo sanguíneo miocárdial en pacientes con severa isquemia miocárdial es gobernado principalmente por la presión sanguínea, la ausencia del efecto hipotensivo despues de la administración de Pentazocina podría ser una propiedad ventajosa en estos casos.

3) Efecto Sobre La Función Renal. No se observó ningun cambio significativo despues de la administración de 30 a 60 mg de Pentazocina en sujetos del sexo masculino y sanos en cuanto a la proporción de filtración glomerular. Este estudio fué llevado a cabo por Sigman en el año de 1967. Si bien el flujo del plasma renal disminuye en un promedio de 21 % despues de una dosis de 30 mg y en un 22 % despues de una dosis de 60 mg. La fracción filtrada aumentó en un promedio de 31 % y de 28 % respectivamente pero no tuvo efecto sobre el volumen de la orina o sobre la concentración de esta en inulina o de p-aminohipurato.

4) Efecto Sobre La Función Gastrointestinal.- En 13 sujetos sin evidencia de padecimientos gastrointestinales, Dankof en el año de 1967 observó que la administración intramuscular de Pentazocina retarda significativamente el vaciado gástrico en todos los casos donde la dosis excedió de 0.2 mg/Kg. Grandes dosis de Pentazocina también retardan la movilidad propulsiva del intestino delgado, el paso de oxígeno gástrico-rectal y la actividad del colon; estas dosis fueron de 30 a 40 mg.

Espasmo del esfínter de Oddi a los 40 minutos después de la administración intramuscular de 30 mg de Pentazocina, ha sido reportado por Hinshaw en el año de 1966 en 3 pacientes drenados con T-tubo en el conducto biliar común. Sin embargo en una comparación sobre los efectos de varios analgésicos usados comúnmente sobre la presión biliar, Economou en 1971 demostró que dosis intramusculares de 30 a 45 mg de Pentazocina causaron un incremento significativamente menor de presión biliar que una dosis de 10 a 15 mg de Morfina. La Pentazocina también causó un incremento menor que 70 a 100 mg de Petidina y que 2 a 3 mg de Fenazocina.

Estos resultados sugieren que la Pentazocina es un analgésico apropiado para el alivio del dolor de origen biliar ó pancreático.

5) Efecto Sobre La Contracción Uterina.- Filler y Filler en el año de 1966 demostraron que la actividad uterina se incrementa por la Pentazocina. En 25 pacientes de Labor dosis de 30 a 45 mg de Pentazocina (por la vía intramuscular ó intravenosa), causaron un incremento en la actividad uterina en un total de 24 casos. No fueron observadas contracciones tetánicas. Estos resultados sugieren que la Pentazocina no interfiere en el progreso de la Labor o con las contracciones uterinas. (19)

El alivio del dolor en obstetricia es un problema muy especial no solamente por la acción de la droga analgésica sobre el tono uterino y sobre el progreso de Labor sino también por el posible efecto sobre el estado respiratorio del recién nacido.

El paso de la Pentazocina a través de la placenta fué investigado por Beckett y Taylor en el año de 1967, quienes compararon las concentraciones en sangre de Petidina y Pentazocina en la madre y en el infante al tiempo del nacimiento. Los resultados demostraron que la Petidina se transfiere mas rápidamente a través de la placenta que la Pentazocina. Esta observación fué comprobada en un experimento "doble ciego" sobre los efectos de Pentazocina y Petidina en 200 mujeres durante la labor, este ensayo fué llevado a cabo por Duncan, Ginsburg y Morris en el año de 1969, en este estudio se concluye que la Pentazocina durante la labor suministra una adecuada analgesia comparable a la de la Petidina pero con la diferencia significativa en cuanto a depresión respiratoria "neonatal".

(5).

6) Efecto Sobre La Presión Intracraneal.- Los efectos de Pentazocina sobre la presión intracraneal han sido estudiados por Barker en pacientes con respiración normal y en pacientes anestesiados.

En 8 pacientes anestesiados sufriendo de operaciones intracraneales, dosis intravenosas de 40 mg de Pentazocina causaron una leve caída en presión del fluido ventricular, cuando la presión sanguínea y P_{CO_2} arterial fueron tomadas a un nivel constante.

Si bien este estudio indica que la Pentazocina no causa un incremento de la presión intracraneal es recomendable tener precaución al administrarla a pacientes con padecimientos craneales y solamente pequeñas dosis intravenosas podrán ser utilizadas ya que grandes dosis pueden provocar un aumento de P_{CO_2} arterial la cual provoca a su vez un incremento en la presión intracraneal.

7) Efecto Sobre La Pupila.- En pacientes concientes normales sin padecimientos de tipo craneal, una infusión intravenosa de 40 mg de Pentazocina provocó significativamente menor constricción pupilar que 15 mg de Morfina.

8) Actividad antitusiva.- Una dosis oral de 50 mg de Pentazocina resultaron tan activos como 30 mg de Codeína inhibiendo completamente la tos en individuos voluntarios.

9) Efectos Psiquiátricos y otros Efectos Sobre el Sistema Nervioso Central.- Euforia, alteración de la conducta (nerviosismo, aprehensión, depresión), insomnio, desorientación, drogodependencia (con síndrome de abstinencia) y ataques de epilepsia han sido reportados. Alucinaciones (usualmente visuales) o efectos psicotomiméticos descritos como "pensamientos locos" y sueño intenso, sensación de depersonalización han sido reportados ocasionalmente en pacientes recibiendo un amplio rango de dosis (intramuscular, intravenosa, u oral). Sin embargo estos efectos tienden a incidir con una mayor frecuencia a dosis altas y han sido reportados en todos los sujetos a quienes se administraron de 120 a 140 mg por cada 70 Kg de peso corporal, durante pruebas de dependencia. Pocos casos han sido reportados con la administración de una dosis de 60 mg por la vía intramuscular; pero en un estudio llevado a cabo por Beaver en 1966 esto ocurrió en pacientes con un historial de abuso a otras drogas.

Efectos psicotomiméticos han sido reportados en pocas ocasiones de administración de 35, 50 y 75 mg de Pentazocina oral y 20 mg/70 Kg de Pentazocina por la vía intramuscular. Tales efectos también han sido descritos después de la administración de una dosis intramuscular de 30 y 45 mg, pero estas reacciones fueron menos severas que aquellas reportadas por Beaver en 1968 en 4 de los 23 pacientes recibiendo una dosis oral de 240 mg. Han sido raros los ataques de epilepsia reportados después de la administración intravenosa de grandes dosis de Pentazocina y predominan en la anestesia y en pacientes con drogodependencia a la Pentazocina.

10) Efectos Autonómicos.- Sudoración, boca seca, sensación de calor, hipertensión transitoria, retención urinaria y taquicardia han sido reportados con poca frecuencia en pacientes con infarto del miocardio reciente.

11) Efectos Oftálmicos.- Ocurren con poca frecuencia e incluyen ; miosis, vista borrosa, diplopia. (19).

12) Efectos Dermatológicos y Locales.- Dolor e irritación en el sitio de la inyección ha ocurrido con frecuencia en casos de administraciones a largo plazo y solo ocasionalmente durante aplicaciones esporádicas.

13) Efectos Colaterales Misceláneos.- Son bastante raros e incluyen: debilidad, parestesia y temblor muscular.

14) Sedación.- La sedación, si bien ha sido reportada como un efecto colateral, es a menudo conveniente en pacientes quienes requieren de analgésicos parenterales potentes. A diferencia de los demás efectos colaterales los cuales tienden a disminuir con la repetida administración de Pentazocina, la sedación tiende a permanecer en una elevada proporción de pacientes aún después de repetida administración. (19).

En un ensayo llevado a cabo por W. Norris y Telfer en el año de 1963 sobre las propiedades sedantes de la Pentazocina utilizando 100 pacientes ginecológicas sanas, administraron 20 mg de Pentazocina y 10 mg de Morfina, comparando sus efectos.

No se observó ninguna diferencia significativa y el resultado fué confirmado midiendo los cambios en el flujo sanguíneo del antebrazo en 30 de los casos. Una caída significativamente pequeña en la presión de sangre sistólica y una baja incidencia en la secuela hemética postoperatoria se observó después de la administración de Pentazocina comparada con los resultados obtenidos para la Morfina.

El valor de toda droga analgésica depende de la incidencia de sus efectos colaterales, así como de su potencia analgésica. Una droga puede encontrar aplicaciones particulares en la práctica clínica si el grado de sedación o alivio de ansiedad que produce es mayor o menor que el que produce la Morfina a dosis equianalgésicas. Así tenemos que un estudio de las propiedades sedantes de la Pentazocina era de suma importancia.

Así tenemos que en este ensayo de Norris y Telfer, todas las observaciones se realizaron en pacientes sanas a quienes se practicaron operaciones ginecológicas menores con una edad de 20 a 50 años. Como se dijo un total de 100 pacientes fué estudiado, 50 de e-

Las recibieron 10 mg de Morfina y 50 recibieron 20 mg de Pentazocina, ambas por la vía intramuscular 1 hora antes de la operación. El estudio se llevó a cabo utilizando el método doble ciego, eligiendo las drogas al azar. La evaluación de la actividad sedante se realizaron por un sistema de registro que combinó valoraciones subjetivas y valoraciones objetivas.

Las pacientes fueron clasificadas por un observador en: "ansiosas", "somnia-lentas", y "completamente despiertas". El trabajo cardíaco y la presión arterial fueron medidas. Las pacientes fueron observadas y clasificadas de esta manera un día antes de la operación, y se repitieron poco antes de que las pacientes se les aplicara la anestesia y nuevamente durante el periodo de la anestesia. Estas valoraciones se compararon con las encontradas en el periodo postoperatorio.

Resultados de las Valoraciones:

A.-) Subjetivas :

1) Estado Subjetivo en la Sala de Anestesia.

a) Aprehensivas	0
b) Completamente despiertas	1
c) Somnolientas	2

2) Cambio de Estado.

a) Cambio de Estado 1 a 2, ó de 2 a 3	2
b) Ningun cambio	1
c) Cambio de Estado 2 a 1	0

B.-) Objetivas.

1) Cambio de la Sala a la Sala de Anestesia.

a) Caída en la Presión Sanguínea (10 mm de Hg)	2
b) Ningun Cambio	1
c) Aumento de Presión Sanguínea (10 mm de Hg)	0

d) Caeza de Trabajo Cardíaco 10/min.	2
e) Ningun Cambio	1
f) Aumento de Trabajo Cardíaco 10/min.	0
2) Después de la Estimulación.	
a) Aumento en Presión Sanguínea (10 mm de Hg)	0
b) Ningun Cambio	1
c) Aumento en Trabajo Cardíaco 10/min.	0
d) Ningun Cambio	1

Resultados.- Los resultados de la sedación se presentan en la Tabla I, donde la distribución de los registros se presenta. Registros de 0-4 son considerados como "pobres", de 5-6 como "regulares" y de 7-10 como "buenos". El registro promedio obtenido para la Pentazocina (5.82 2.07) es levemente menor que el obtenido con 10 mg de Morfina (6.20 2.08).

Tabla I.-) Clasificación de las pacientes dentro de los grupos "bueno", "regular" ó "pobre" (No Hubo Diferencia Significativa Entre Las Dos Drogas).

Droga.	Número de Casos (Sedación)		
	Pobre (0-4)	Regular (5-6)	Buena (7-10)
10 mg de Morfina.	9	20	21
20 mg de Pentazocina.	12	14	24

Conclusiones.- Los resultados obtenidos sugieren que la sedación o alivio de ansiedad obtenida después de la administración de 20 mg de Pentazocina son comparables a los obtenidos después de la administración de 10 mg de Morfina. (9).

En otro estudio del efecto sedante de la Pentazocina, resultó que 60 mg de Pentazocina fueron levemente menos efectivos que 10 mg de Morfina y 100 mg de Petidina de 60 a 90 minutos después de la inyección intramuscular.

Otros investigadores fueron incapaces de detectar entre el efecto sedante de la Morfina y la Pentazocina utilizadas en razón de 1:2 y de 1:4. Estas diferencias podrían ser relacionadas a el tiempo posterior a la inyección en que se realizó la evaluación.

Un incremento en los efectos sedantes de la Pentazocina ha sido observado cuando se usa junto con Fenotiazina, tranquilizantes, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. (19)

C.-) Metabolismo y Excreción de la Pentazocina.

Un método espectrofotofluorométrico ha sido desarrollado el cual permite estimaciones de un metabolito fluorescente en la orina a concentraciones tan bajas de 0.2 mcg por mililitro.

En un ensayo llevado a cabo por Berkowitz y L. Way en 1969 con la finalidad de conocer las vías metabólicas de la droga y su excreción. La excreción de la droga se llevó a cabo en la orina durante las 24 horas siguientes a su administración oral o intramuscular. Se encontró que la Pentazocina es extensivamente metabolizada, menos del 13 % de la dosis administrada apareció en la orina como "Pentazocina inalterada", entre 12 y 30 % fué excretada como un glucurónido conjugado y una mínima parte como metabolito polar no identificado. La mayor parte de la Pentazocina fué excretada durante las primeras 12 horas después de su administración. Efectos colaterales observados en 2 sujetos no parecen relacionados con la excreción de la droga y de sus metabolitos.

La Pentazocina ha recibido considerable atención debido a su potencial analgésico con bajo riesgo de dependencia. Ahora nuestra atención se dirige a su metabolismo y excreción. Conocemos de antemano que en pacientes con dolor los niveles de Pentazocina en

plasma se relacionan con la actividad farmacológica de la droga particularmente con respecto al alivio del dolor. En este estudio adaptamos el método espectrofotofluorométrico utilizado en plasma para el estudio de los metabolitos excretados en la orina.

Métodos, Sujetos y Administración de la Droga. Se utilizaron 8 hombres sanos con una edad promedio de 30 años (21 a 52 años) a quienes se administró la Pentazocina por la vía oral e intramuscular, administrándose a 7 de ellos una dosis de 50 mg por la vía oral y 2 de ellos fueron probados en más de una ocasión, 2 de ellos recibieron 30 mg por vía intramuscular por cada 70 Kg de peso corporal (uno de estos sujetos había participado en el estudio oral).

La Pentazocina se administró en la mayoría de los casos por la mañana, los sujetos siguieron su rutina normal de actividades y ninguno de ellos se incapacitó por efectos adversos.

Extracción y Estimación de la Pentazocina. Tubos de centrifuga conteniendo de 2 a 3 ml de orina más 50 ml de propileno fueron adicionados de 4 volúmenes de agua destilada, de 300 a 400 mg de una mezcla 1:1 de carbonato-bicarbonato de sodio (dando un pH de 8 a 9) y 12 ml de benceno (para lavar). Los tubos fueron agitados en un agitador mecánico durante 10 minutos y centrifugados a 15,000 rev. durante 10 minutos.

Una alícuota de 10 ml de benceno se colocó en tubos de centrifuga de vidrio de 50 ml y adicionando 10 ml de buffer de fosfato de sodio 0.2 M (pH de 6.7) agitándolos durante 5 minutos y centrifugándolos durante 3 minutos a 2,000 rev. por minuto. La capa inferior (base buffer) fue desechada y se efectuaron repetidos lavados con 10 ml adicionales de buffer.

A una alícuota de 8.5 ml de benceno se adicionaron 8 ml de HCl 0.2 M en tubos de centrifuga de vidrio siliconizado, agitando durante 10 minutos y centrifugando. La fase ácida fue removida y ensayada para intensidad fluorescente en un espectrofotofluorómetro Aminco Bowman (activación 278 m μ , y fluorescencia de 310 m μ). Stándars de Pentazocina adicionados a la orina, así como blancos de orina simple fueron incluidos en el procedimiento.

A pesar de la escasa cantidad recobrada una relación lineal se mantuvo entre la con-

centración y la fluorescencia. Los ensayos se efectuaron por duplicado y fueron corregidos en cuanto a extracción y pérdidas alícuotas. Los valores de la orina control corregidos por el blanco de reactivos fueron equivalentes a valores menores de 0.03 mcg por ml de Pentazocina. La orina fué reunida y almacenada a 10°C si el análisis no fué efectuado en las siguientes 48 horas, se congeló la orina para su análisis posterior.

Caracterización del Material Extraído de la Orina. La curva de distribución experimental fué corregida de acuerdo a valores teóricos calculados por el método de Way y Bennett.

Las curvas de distribución experimentales obtenidas después de la extracción (A), Pentazocina adicionada de agua (B), Pentazocina adicionada a orina (C), orina de 24 horas excretada después de la administración de 50 mg de Pentazocina por la vía oral y (D) la misma orina de 24 horas después de lavar el benceno 2 veces con el buffer de fosfato.

Es aparente que un metabolito de Pentazocina aparece en la orina después de la administración oral, puesto que no se obtiene una curva de la substancia simple (Fig. 1c). Sin embargo después de que el extracto de benceno fué lavado 2 veces con el buffer de fosfato, el metabolito fué removido y el material restante manejado como una substancia simple con un radio de partición similar a aquel de Pentazocina adicionada a la orina (Fig. 1b y 1d). Un cambio en el radio de partición fué observado cuando la Pentazocina fué extraída de la orina y no del agua.

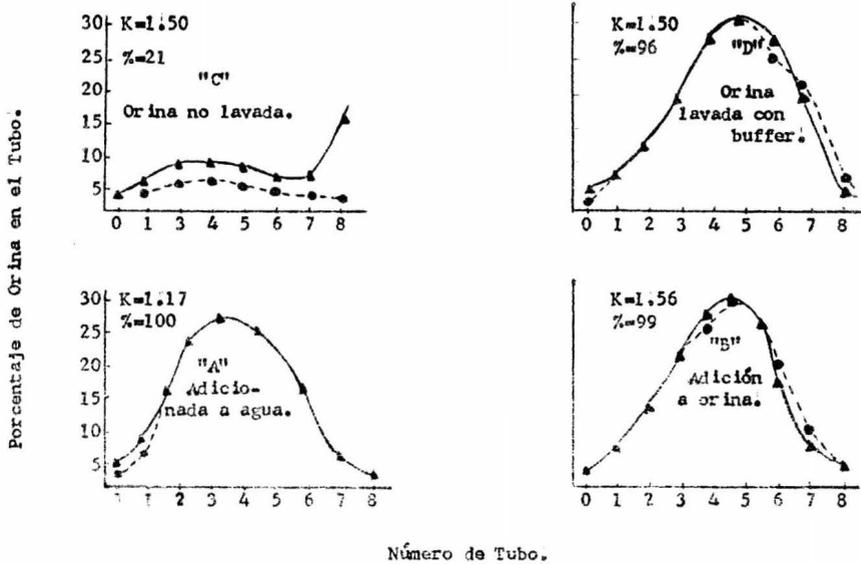


Fig.1) Curvas de distribución obtenidas sobre los extractos de benceno de: A, Pentazocina adicionada a 5 ml de agua; B, Pentazocina adicionada a 5 ml de orina; C, 5 ml de orina de 24 horas despues de la administración oral de 50 mg de Pentazocina; y D, 5 ml de la misma orina despues de lavar el benceno 2 veces con 10 ml de buffer de fosfato 0.2 M (pH de 6.7). \blacktriangle ----- \blacktriangle = distribución experimental. \bullet ----- \bullet = distribución teórica. El valor "K" representa el radio de partición, y el valor en porciento representa la cantidad de fluorescencia en la muestra que puede ser atribuida a la Pentazocina inal-

Capas cromatográficas delgadas en un sistema solvente de n-butanol, ácido acético glacial y agua (4:1:2) fueron utilizadas para caracterizar a la Pentazocina y sus productos de biotransformación en la orina.

De 2 a 3 ml de orina de sujetos a los cuales despues de la administración de 50 mg de Pentazocina por la vía oral, fué extraída con benceno de la forma usual, pero el lavado con buffer fué omitido. El benceno fué llevado a sequedad y rediseuelto en 25 a 100 ml de metanol y corrido sobre placas de sílica Gel G.

Despues de la resolución en el sistema solvente las placas fueron secadas y las substancias fenólicas visualizadas con el reactivo en spray de Folin-Ciocaltean y carbonato de sodio al 20%. Una mancha con un Rf de 0.63 se encontró ser idéntica a aquella de una solución estándar de Pentazocina y además un metabolito fenólico con un Rf de 0.52 fué también detectado.

Determinación de Pentazocina Conjugada.- Un glucorónido de Pentazocina se determinó por medio de una hidrólisis con beta-glucoronidasa.

Método.- Duplicados de 2 ml de orina de 0 a 12 horas y de 12 a 24 horas, se colocaron en recipientes de vidrio para ser incubadas, se adicionaron 2 ml de buffer de acetato de sodio 0.5 M (pH de 5) y 2 ml de beta-glucoronidasa en buffer de acetato de sodio 0.2 M, conteniéndo de 2,500 a 5000 unidades Fishman por ml (pH de 5). Por duplicado muestras de orina de 2 ml de la misma hora que las primeras se incubaron pero en ausencia de la enzima.

Se incluyeron dentro de este ensayo muestras de orina adicionada de Pentazocina en concentraciones de 1.35 y de 0.47 mcg por ml, así como un blanco de orina con y sin la enzima.

Despues de la incubación de las muestras a 37°C durante 48 horas, se transfirieron a tubos de centrifuga conteniéndo 50 ml de polipropileno y el recipiente de reacción se lavó con 2 ml de agua destilada.

La determinación de la Pentazocina se llevó a cabo según el método anterior o sea por

el método espectrofotofluorométrico. La Pentazocina conjugada se determinó por diferencia de las cantidades presentes antes y después de la hidrólisis con beta-glucuronidasa. El Porcentaje de Pentazocina rescatada adicionada a la orina antes y después de la incubación fué idéntica.

Resultados: Después de la administración, la excreción de la Pentazocina libre durante las primeras 12 horas fué intensa. La excreción durante 24 horas de Pentazocina libre en 5 de los 7 sujetos masculinos fué entre 2 y 4.5 % de la dosis administrada.

Pruebas repetidas en los mismos sujetos (sujeto B.B. y sujeto P.V.) efectuadas en días diferentes, indicó poca variación en las cantidades de Pentazocina libre que fueron excretadas. No obstante la variación en los restantes sujetos fué mayor. Los niveles urinarios de Pentazocina libre de los sujetos (H.L. y F.S.) fueron de 3 a 5 veces mayores que en los restantes, en estos 2 sujetos se observaron también niveles altos de Pentazocina conjugada. Durante las 12 primeras horas el sujeto H.L. excretó 14 % y el sujeto F.S. excretó 21 % de la dosis de Pentazocina administrada como Pentazocina conjugada. El término medio de excreción de Pentazocina conjugada en los sujetos restantes fué de 13 % con respecto a la dosis administrada.

La excreción del producto conjugado ocurrió principalmente durante las 12 primeras; después de la administración y correspondió cuando menos a un 70 % del total de la Pentazocina conjugada que se excretó. Entre 13 y 28 % de la dosis administrada fué recobrada en las 24 horas como Pentazocina conjugada.

Después de la administración intramuscular de una dosis de Pentazocina de 30 mg por 70 Kg de peso corporal, el sujeto B.B. excretó menos de 1.5 % de la dosis administrada como Pentazocina libre durante las 24 horas y el sujeto M.L. excretó alrededor de 9 %.

El extracto de benceno de la orina contiene material el cual también tiene fluorescencia bajo las condiciones empleadas para cuantear a la Pentazocina; sin embargo la cantidad de material fluorescente atribuible a la Pentazocina podría ser separado de los

otros productos solubles en benceno (productos de biotransformación) mediante la distribución a contracorriente. Las cantidades de estas substancias excretadas varió ampliamente en los diferentes sujetos.

Así tenemos que en los sujetos H.L., F.S. y M.L., la Pentazocina registró mas del 96 % del material fluorescente presente en las 24 horas de excreción urinaria. En los demás sujetos menos del 36 % de fluorescencia correspondió a la Pentazocina, indicando una mayor proporción de otros productos metabólicos.

Los sujetos presentaron grandes cantidades de metabolitos por la técnica de distribución a contracorriente. Trazas de substancias fluorescentes no identificadas se encontraron al final del tercer día.

Los efectos adversos de la Pentazocina siguiéndole a la administración de una dosis de 50 mg por la vía oral, los sujetos H.L y F.S. manifestaron efectos adversos muy notables tales como mareo, náusea, sudoración y palidez, si bien los efectos máximos fueron observados entre la primera y cuarta horas, algunos malestares persistieron a las 12 y 18 horas.

Cuando se administró la forma intramuscular se observaron estos mismos efectos adversos pero se iniciaron mas rápidamente.

Conclusiones. Los diferentes estudios indicaron que la Pentazocina es metabolizada en forma muy activa y poca cantidad es excretada en forma inmutable en la orina. La mayor proporción es excretada durante las primeras 12 horas despues de la administración oral o parenteral. El promedio de excreción de la droga inalterada en la orina durante 24 horas fué de menos un 5 %.

Beckett y Taylor reportaron 13 % del compuesto no transformado en orina despues de la administración intravenosa de 20 mg, a la vez que esta ruta de administración puede conducir a una mayor excreción de la droga no transformada, las condiciones experimentales son aptas para elevar la excreción de la Pentazocina libre debido a una mínima

reabsorción del túbulo renal yá que en este caso se administró cloruro de amonio, acidificando así la orina de los sujetos.

Nuestros hallazgos confirman que en condiciones clínicas normales, la excreción urinaria del compuesto no transformado podría ser menor de 5 % de la dosis administrada. La presencia de una parte fenólica en el compuesto predice como inevitable una conjugación en algún paso de su metabolismo, por lo que la Pentazocina es excretada como un glucorónido lo cual se estableció debido a la hidrólisis con la beta-glucoronidasa. Si bien la incubación de 48 horas no podría asegurar que todos los puentes de la Pentazocina hayan sido hidrolizados y es posible que nuestros hallazgos hayan sido bajos.

La ausencia de metabolitos no identificados en la orina se relacionó con altos niveles de Pentazocina libre. Las 24 horas de excreción urinaria del glucorónido conjugado, Pentazocina libre y metabolitos solubles correspondió al menos con un 40 % de la dosis administrada.

En cuanto a efectos colaterales se observó que un mismo sujeto no experimentó efectos colaterales por la vía oral, sí con la vía parenteral; esto se podría explicar a una absorción diferente para la droga de acuerdo con la vía de administración. Se ha observado que en comparación con la ruta intramuscular la oral no es bien absorbida del tracto gastrointestinal y se produce menos de la mitad del efecto analgésico producido por la administración parenteral.

Las bases metabólicas para explicar esta diferencia en cuanto a efectos colaterales de una vía con respecto a otra no ha sido excluida, así tenemos que estudios previos sugieren que la máxima intensidad de efectos adversos se relaciona marcadamente con los máximos niveles de Pentazocina libre en plasma.

Trazas de Pentazocina y sus productos metabólicos pueden ser detectados durante varios días. Prolongados efectos adversos tales como lasitud y astenia en ciertos sujetos no se ha podido averiguar si son de origen subjetivo o debidos a la retención de algunos metabolitos desconocidos en el organismo. (17)

Absorción y Excreción de la Pentazocina. En estudios de absorción de drogas es importante distinguir claramente lo que se entiende por disponibilidad biológica y disponibilidad fisiológica.

Disponibilidad biológica es la cantidad de droga liberada en el tracto gastrointestinal en forma adecuada para su absorción. Sin embargo hay varias razones por las cuales la absorción de estas drogas puede no llevarse a cabo, y así tenemos que la droga liberada puede ser inestable en el fluido gastrointestinal o bien puede reaccionar con los alimentos u otros contenidos.

Después de la completa absorción de la droga liberada, esta puede no ser adecuada para producir efecto fisiológico así por caso tenemos que se pueda unir a las proteínas del plasma, a esto se llama disponibilidad fisiológica y se define como la cantidad de droga la cual es adecuada para producir la respuesta fisiológica.

La absorción por rutas distintas proporciona diferentes cantidades de droga circulante y de sus metabolitos. Después de la administración oral cada molécula absorbida pasa por el sistema portal hepático, en cambio en la administración intravenosa un máximo de 30 % de las moléculas pasan por el hígado.

En un ensayo llevado a cabo por R.A.P. Burt y A.H. Beckett en el año de 1971, algunos de los factores que afectan la absorción y el metabolismo de las drogas fueron revisados brevemente, además la absorción y excreción de la Pentazocina después de su administración por diferentes rutas a 4 hombres sanos, no fumadores. Variaciones significativamente pequeñas fueron encontradas en los diferentes sujetos y fueron independientes de la ruta de administración, un patrón consistente de metabolismo fue encontrado.

En este ensayo se concluye que la Pentazocina fue bien absorbida en todas las rutas de administración y la proporción del metabolismo fue el factor que controló los niveles sanguíneos que fueron alcanzados.

La aplicación clínica de esta información es posible y sería de gran utilidad para proporcionar una elevada eficacia terapéutica y sobre todo una reducción en los efectos co-

laterales. (6)!

D.-] Pentazocina en asma!

Entre los analgésicos mas usados tenemos a los derivados del ópio y a sus equivalentes sintéticos! Por desgracia todos ellos liberan histamina en mayor o menor grado y además su efecto depresivo sobre los musculos bronquiales prohíben su uso en casos de asma. Se ha sugerido que la Pentazocina es una excepción a esta regla.

La Pentazocina no libera histamina, para comprobar esto se incluyó a la droga en un ensayo de liberación de histamina propiedad de los nuevos compuestos!

Método del ensayo.-Se seleccionaron 50 pacientes alérgicos y se les administró por vía intradérmica una dosis de 1.5 mg de Pentazocina, la inyección fué dolorosa pero no produjo edema!

Por otra parte se llevó a cabo el ensayo en ratas con un peso promedio de 180 g, se inyectaron intradérmicamente con Pentazocina! A un grupo de ratas se administraron dosis de 0.12, 0.25, 0.50, 1.0 y 2.0 mcg; a un segundo grupo de ellas se administraron dosis de 0.03, 0.3, 3.0 y 300 mcg, un grupo control recibió histamina en dosis de 0.12, 0.25, 0.50, 1.0 y 2.0 mcg!

Las inyecciones intradérmicas fueron seguidas de inmediato por una inyección intravenosa de 0.5 ml de una solución de azul de Evans al 5 %.

Los animales fueron sacrificados a los 20 minutos! Ninguna extravasación dentro de la pápula dérmica se observó en las ratas a las cuales se administró la Pentazocina. Por lo contrario los controles a los cuales se administró histamina fueron positivos!

Por lo anterior se concluye que la Pentazocina "no libera histamina". Su administración a pacientes alérgicos y pacientes con padecimientos asmáticos no esta contraindicada!

(34)!

" FENAZOCINA "

A.-) Efecto Analgésico de la Fenazocina.

La Fenazocina fué sintetizada por Eddy, Murphy y May en el año de 1957, ha sido empleada en medicación preoperatoria y medicación postoperatoria, para el alivio de dolor durante la Labor y como suplemento a la anestesia. (10).

En 1957 despues de reportar la síntesis de drogas relacionadas con la Morfina de la serie del Benzomorfan estudios subsecuentes revelaron que uno de estos compuestos, la Fenazocina tiene un potente efecto analgésico y experimentos iniciales en monos no revelaron síndrome de abstinencia y por esta razón se concluyó en aquel tiempo que no tenía riesgo para producir dependencia. También experimentos iniciales llevados a cabo en animales revelaron que la droga tenía la propiedad de producir un mínimo de efectos colaterales.

(3)!

Basándonos en previos estudios con otros narcóticos administrados para el alivio de dolor, la potencia de la Fenazocina es de 10 veces la de la Morfina. Los efectos de la droga en pacientes con dolor crónico sugieren una potencia 7 veces mayor que la Morfina.

En un ensayo llevado a cabo por E. Eckenhoff en el año de 1959 para valorar la efectividad analgésica de la Fenazocina en el hombre además de una observación de los efectos colaterales, la Fenazocina se administró a 160 pacientes (66 hombres y 94 mujeres) con una edad de 10 a 84 años. Las razones para la administración de la Fenazocina se exponen en la tabla I.

Con excepción de 10 pacientes quienes recibieron la droga por la vía intravenosa, todos los demás recibieron la droga por la vía intramuscular.

Tabla I.-)

<u>Razones para el uso de Fenazocina.</u>	<u>Número de pacientes</u>
Inquietud postanestésica.	91
Dolor agudo postoperatorio	59
Dolor crónico	10
Total	160

1) Tratamiento de Inquietud Postoperatoria.- Este síndrome se observa comunmente en el periodo inmediato postanestésico y es la mayoría de las veces causado por la percepción del dolor y la incomodidad del paciente que no ha reaccionado de la anestesia general.

La incidencia de este síndrome es mayor cuando no se usan narcóticos antes o durante la anestesia, por hipoxia o debido a que el paciente mantiene la posición supina durante largos periodos de tiempo.

En 91 pacientes quienes mostraron inquietud postoperatoria se administró una dosis de 0.5 a 1.5 mg de Fenazocina, la droga demostró ser efectiva en el control de inquietud. La respuesta mas frecuente fué que el paciente se mantuvo quieto y retornó al sueño, el efecto tuvo su inicio como promedio de 5 a 8 minutos despues de la administración. En pocos pacientes la inquietud retornó cuando despertaron.

2) Tratamiento de Dolor Agudo Postoperatorio Inmediato.- En la sala postoperatoria 59 pacientes completamente despiertos se quejaron de dolor agudo, administrándoseles dosis de 0.5 a 1.5 mg de Fenazocina por la vía intramuscular en la mayoría de los casos excepto 5 dosis las cuales se administraron por la vía intravenosa en dosis de 0.5 a 1.0 mg. En todos los casos se consideró controlado el dolor y en pocos casos por lo menos significativamente disminuido.

El alivio del dolor fué mas satisfactorio para dosis de 1.5 mg. El inicio del efecto analgésico fué de 10 a 15 minutos despues de la administración y se mantuvo el efecto durante 1 1/4 horas.

3) Alivio de Dolor Crónico.- Un total de 10 pacientes 2 de los cuales sufrían de padecimientos malignos avanzados, recibieron Fenazocina por la vía intramuscular de 1 a 6 veces al día durante periodos variables de tiempo (más de 12 semanas).

En los casos de dolor crónico debido a cancer no se observó síndrome de abstinencia al retirar la administración, además se observó en algunos casos un alivio del dolor mas satisfactorio que el producido por la Morfina o la Meparidina y con una menor incidencia de

efectos colaterales.

Discusión:

De los resultados obtenidos en el presente estudio se concluye que la Fenazocina es un narcótico prometedor y es merecedor de evaluaciones más cuidadosas. El inicio de su acción es más rápido que el de la Morfina y la duración de esta es comparable al de Morfina. Se observó un número menor de efectos colaterales comparada con la Morfina y Meperidina en condiciones similares, estos efectos son sobre la circulación y la respiración. La dosis de Fenazocina mayor que fue la de 1.5 mg fue superior a una dosis de 5 a 10 mg de Morfina en cuanto a efectividad analgésica.

Los resultados aquí reportados indican que la Fenazocina tiene los atributos necesarios de un buen analgésico en cuanto a potencia e incidencia de efectos colaterales. No estamos en condiciones de hacer juicios definitivos respecto a su riesgo de dependencia.

(3).

En un ensayo llevado a cabo por David Hopton en 1971 con la finalidad de comparar el efecto analgésico de Fenazocina y de Morfina en pacientes con severo dolor abdominal, no se observó ninguna diferencia significativa en las dos drogas. El alivio de dolor suministrado por 2.5 mg de Fenazocina y 10 mg de Morfina, administradas por la vía intramuscular fueron similares.

Las dosis equianalgesicas de Fenazocina y de Morfina se obtuvieron del estudio efectuado por House y colaboradores en 1964 el cual concluyó que para obtener un efecto analgésico máximo 2.3 mg de Fenazocina son equivalentes a 10 mg de Morfina. (21).

Comparación de Fenazocina y Morfina en Dolor Postoperatorio.

En un ensayo llevado a cabo por Mark Swardlow, G. Starmer y Daw en 1964 se compararon dosis de 1.4 mg/70 Kg y de 2.1 mg/70 Kg de Fenazocina y una dosis de 10.5 mg/70 Kg de Morfina, en pacientes con cirugía abdominal.

Ninguna diferencia significativa se observó para las tres dosis en cuanto a grado y dura-

ción del efecto analgésico.

Se observó además que en caso de cirugía abdominal superior hay una mayor necesidad de analgesia que en caso de cirugía abdominal inferior.

Método: El estudio se limitó a pacientes adultos sufriendo de cirugía abdominal. Cada paciente fué interrogado acerca de su dolor despues de la operación, administrándole una dosis de acuerdo con su peso corporal de una de las ampulas desconocidas conteniendo una de las dos drogas. Así el paciente fué interrogado a los 45, 90 y 150 minutos despues de la inyección hasta que su dolor retornó al nivel de la preinyección.

Resultados: Un total de 92 pacientes fueron observados, 67 de los cuales requirieron solamente de una inyección.

a) Alivio de Dolor: Registrando el alivio del dolor despues de cada inyección con respecto al dolor registrado antes de la medicación a cada grado de alivio se le asignó el valor de "1". Así la disminución de dolor de "severo" a "moderado" tuvo un registro de "1", de "severo" a "leve" un registro de "2" y de "severo" a "ninguno" un valor de "3".

La tabla IV presenta el alivio de dolor producido por las tres preparaciones a los 45, 90 y 150 minutos despues de la inyección.

Tabla IV.

Grado de Alivio de Dolor.

Droga	Número de pacientes.	Registro Promedio de Alivio de Dolor.		
		45 minutos. (Promedio)	90 minutos. (Promedio)	150 minutos. (Promedio)
10.5 mg/70 Kg				
Morfina.	25	1.0	1.2	1.1
1.4 mg/70 Kg				
Fenazocina	21	0.95	1.2	1.0
2.1 mg/70 Kg				
Fenazocina	21	1.05	1.1	1.0

b) Duración del Alivio.- La tabla VI presenta la duración de alivio para cada droga y de acuerdo con el tipo de intervención quirúrgica la necesidad de una segunda inyección. Una prueba estadística de los resultados indica que no hay diferencias significativas entre las dos drogas en cuanto al alivio de dolor y la duración del efecto.

Tabla VI

Duración de Alivio de Dolor.

Droga	Sitio de la Operación			
	Abdomen Superior		Abdomen Inferior	
	No. de Pacientes	Duración Promedio de alivio de dolor. (horas)	No. de Pacientes	Duración Promedio de alivio de dolor. (horas)
10.5 mg de Morfina.	9	4.3	3	3.8
1.4 mg de Fenazocina.	11	4.9	2	5.0
2.1 mg de Fenazocina	11	4.0	5	5.8

(10)

D.-) Fenazocina en Obstetricia.

Mitchell y colaboradores evaluaron clínicamente las utilidades de la Fenazocina en obstetricia combinada con otros narcóticos potentes tales como la Prometazina y barbitúricos, reportando buen efecto analgésico y ningún efecto adverso sobre el feto.

Sadove reportó 202 casos subsecuentes de pacientes obstétricas a quienes se administró la droga durante la labor por la vía intravenosa en dosis de 1 a 4 mg, no obstante, 24 pacientes del grupo total recibieron potentes analgésicos u otros narcóticos además de la droga probada.

Respecto a la evaluación del infante esta se llevó a cabo por medio de la evaluación Apgar.

Se concluyó en este estudio que la Fenazocina es un analgésico obstétrico que produjo -
excelentes resultados en un 82 % de las pacientes y una mediana o pobre respuesta en un
18 % de ellas.

Corbett y First evaluaron la Fenazocina frente a la Meperidina, en esta evaluación
se utilizaron 139 pacientes obstétricas (35 % del grupo fueron primográvidas).
En este estudio ampullas de 2 c.c. conteniendo cada una de ellas 80 mg de Meperidina o -
bien 2 mg de Fenazocina, la droga fué administrada por la vía intramuscular. La adminis-
tración se llevó a cabo de manera que 2/3 de las pacientes (93) recibieran Fenazocina
y solamente 1/3 de ellas recibiera Meperidina (46), un 43 % del grupo total recibió -
Prometazina y solamente en pocos casos se administró barbitúricos.

En este estudio se concluyó que la Fenazocina es un buen analgésico comparado con -
la Prometazina, también fué calificado como mejor que la Prometazina en relación a que -
produce pocos efectos colaterales.

Tal estudio fué tomado por un segundo investigador en este caso se administraron po-
tentes analgésicos u otra medicación y solamente 1/3 del grupo total recibió la droga -
control únicamente por lo que no se obtuvieron resultados satisfactorios.

Evaluación de Fenazocina con Meperidina como agente analgésico durante la Labor.- En el -
año de 1964 O.Olson y H.L. Riva llevaron a cabo este estudio.

Material y Método.- Un total de 194 pacientes no seleccionadas en Labor se utilizaron, la
mitad de ellas recibieron Fenazocina como analgésico y la otra parte Meperidina. Todas -
las pacientes antes de pasar a la sala de Labor recibieron Prometazina en una dosis de -
50 mg por vía intramuscular, estableciéndose buenas y regulares contracciones uterinas.

El material para este estudio fué preparado en 4 viales idénticos conteniendo 1 ml -
de solución con 1 mg de Fenazocina ó 50 mg de Meperidina. Las soluciones fueron asignadas
de tal manera que la mitad de las pacientes recibiera Fenazocina y la otra mitad Meperidi-
na.

El analgésico fué administrado despues de la Prometazina, cuando las contracciones empezaron a ser dolorosas usualmente cuando la dilatación cervical fué de 4 a 5 cm. Las drogas fueron administradas por vía intravenosa en dosis de 1 ml y el parto se llevó a cabo bajo anestesia por bloqueo del nervio pudendal y posterior administración de tricloroetileno usando el inhalador de Duke.

Los cuestionarios fueron llenados por la enfermera de obstetricia y el médico responsable de la paciente, evaluando factores tales como: efecto analgésico, cambio en los signos vitales, nausea y vómito, otros efectos colaterales y efecto sobre el recién nacido mediante valuación Apgar despues de 1 y 5 minutos del nacimiento.

Conciusiones:

La Fenazocina se consideró un agente analgésico excelente en obstetricia, además fué considerada ser segura y eficaz.

Efectos no adversos sobre el recién nacido se observaron.

Efectos colaterales sobre la madre se observaron, aunque de ninguna manera adversos.

La incidencia de vómito fué menor para los casos en los que se administró Fenazocina.

(2).

C.-) Acción Antagonista de Tolazolina Sobre el Efecto Analgésico de la Fenazocina.- Se ha establecido que existe una relación entre la analgesia producida por la Fenazocina y la actividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo los efectos de las drogas bloqueadoras adrenérgicas ha sido material de controversia.

Así se demuestra que la administración de Tolazolina en la rata conduce a un efecto antagonista de la analgesia de la Fenazocina, una acción que no se produce por otras drogas adrenérgicas potentes tales como la Dibenamina, Fenoxibenzamina, por el contrario han sido reportados efectos de sinergismo entre estos bloqueadores y la Fenazocina.

En un ensayo llevado a cabo en 1967 por L. Quijada y E. Contreras fué organizado en grupos de 10 ratas albinas pesando de 200 a 250 g. El umbral de dolor fué determinado utilizando el procedimiento de Macht y Macht modificado en nuestro estudio, y las medidas



en cambios de analgesia de acuerdo a las variaciones de voltaje aplicadas a los animales siguiendo un orden para obtener una respuesta positiva al dolor. El umbral de dolor tuvo una variación en los diferentes grupos de animales en un promedio de 16 0.17 a 18 0.15 Volts.

La droga probada se administró por la vía intraperitoneal y subsecuentemente se midieron los umbrales de dolor a intervalos de 30 minutos. El resultado fué expresado como el promedio de cambio máximo de el umbral y como la superficie determinada por una curva relacionando las diferencias entre la pre y post-inyección umbrales de tiempo en minutos. El procedimiento empleado para calcular el área fué una adaptación de aquel desarrollado por Winter y Flataker.

Resultados:

Los efectos de la administración de la droga antiadrenérgica empleada ya sea sola o combinada con un analgésico sobre el umbral de dolor se presenta en la tabla I. En todos los casos la droga fué administrada 30 minutos antes de la inyección del analgésico.

Tabla I.-) Cambios en umbral de reacción despues de la administración de Fenazocina, usada sola o combinada con Tolazolina.

Droga mg/Kg	Cambio Máximo Volts. (Fenazocina sola)	Area.	Cambio Máximo Volts. (Fenazocina + Tolazolina)	Area.
2.5 Fenazocina	+ 13 ± 1.43	714 ± 86.4	+ 9.6 ± 1.17	546.0 ± 68.4
5 Fenazocina	+ 21.4 ± 1.64	1260 ± 77.4	+ 21.0 ± 1.68	1122.0 ± 89.4
50 Tolazolina (control)	+ 1.0 ± 0.67	25.0 ± 20.0		
Solución Salina	+ 0.8 ± 0.52	35.0 ± 26.0		

La administración de la droga adrenolítica administrada antes del analgésico con-

trarreata parcial o totalmente los efectos de 2.5 mg/Kg de Fenazocina. Como puede observarse la Tolazolina no fué efectiva cuando la Fenazocina se utilizó a una dosis de 5 mg/Kg.

Nuestros resultados concuerdan parcialmente con la idea de que el mecanismo adrenérgico juega un papel importante en el efecto analgésico de la Fenazocina, sin embargo los obtenidos con la dosis mayor de Fenazocina indican que el aumento en el umbral de dolor por la droga narcótica puede efectuarse mediante otros mecanismos que no involucran al sistema nervioso simpático.

D.-) Efecto de la Fenazocina sobre la Respiración.

La Fenazocina fué puesta a la venta con la ventaja de proporcionar analgesia suficiente con una reducida incidencia de efectos colaterales asociada con el uso de otros narcóticos.

La depresión respiratoria es la mas importante de las propiedades indeseables del uso de narcóticos particularmente si esta limita su uso en ancianos, pacientes crónicos y aquellos pacientes que pudieran necesitarlo mas.

Por lo expuesto anteriormente se llevó a cabo un estudio por Berkowitz y Rodman en el año de 1961 en el cual utilizando técnicas objetivas muy sensibles se logró evaluar el efecto de la Fenazocina sobre la respiración.

Para contar con un estándar adecuado con el cual se pudiera comparar la Fenazocina, se valoró el efecto de una dosis equianalgésica de Morfina sobre la respiración de 5 sujetos.

Material y Método.- Se estudio un grupo de 21 pacientes, 10 de los cuales fueron mujeres jóvenes y normales, 11 ancianos con padecimientos cardiovasculares, pulmonares y hepáticos. Ninguno de los pacientes fué adicto a narcóticos.

A todos los pacientes se les practicó un estudio basal. Una aguja Cournand fué insertada dentro de la arteria braquial y permitió todo el tiempo efectuar mediciones, especímenes de presión arterial pudieron así ser coleccionados sin perturbar al sujeto a quién se mantuvo en posición supina durante el ensayo. El último valor Volumen/minuto fué determi-

nado colectando el gas expirado durante un periodo de tiempo en un gasómetro Tissot de 125 litros. El ritmo respiratorio fué registrado en un quimógrafo. Especímenes de presión arterial fueron colectados durante el periodo de colección del gas, siendo analizado el contenido de oxígeno, saturación de oxígeno, contenido de dióxido de carbono y pH. La tensión de dióxido de carbono fué calculada mediante las series lineales de Sendor y Van Slyke y por la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El dióxido de carbono de salida, oxígeno, cociente respiratorio y proporción del metabolismo basal fueron calculados.

En suma para las determinaciones basales en los 10 sujetos normales, permitieron observar primeramente un 4.17 % y luego 5.63 % de dióxido de carbono en el aire. Cada concentración de gas fué administrada al menos cada 6 minutos, para permitir así un efecto estimulante máximo del dióxido de carbono sobre el centro respiratorio, este intervalo de tiempo fué suficiente para la mayoría de los sujetos, y solamente 3 de ellos requirieron de 8 a 10 minutos para dar una respuesta máxima.

La ventilación por minuto fué así medida y muestras de sangre arterial fueron retiradas durante la inhalación de cada una de las concentraciones de dióxido de carbono. Una gráfica con estos datos se trazó para cada uno de los sujetos, relacionando cambios en la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial con respecto a cambios en ventilación por minuto.

Después de tan completos estudios basales, se administraron 4 mg de Fenazocina o bien 15 mg de Morfina por la vía intramuscular. Las evidencias sugieren que estas dosis son analgésicamente equivalentes. No se trató de adaptar la dosis a la edad o al peso corporal del sujeto.

Las pruebas anteriores se efectuaron a los 40 minutos de la administración, esto permitió no solo evaluar cambios en ventilación por minuto, ritmo respiratorio y volumen tidal inducidos por la administración de la droga, sino también relacionar estas variaciones a cambios de saturación de oxígeno, tensión de dióxido de carbono y pH de sangre arterial.

Resultados:

Solamente 5 sujetos normales recibieron Fenazocina, pero todos respondieron en forma similar según se puede observar en la tabla II.

El incremento en la tensión de dióxido de carbono de sangre arterial fué de 42 mm de Hg a 52 mm de Hg despues de la administración de Fenazocina, señalando un considerable descenso en la ventilación alveolar o sea ventilación util. Este cambio refleja ampliamente la depresión respiratoria a diferencia de la modesta caída en el ritmo respiratorio y la ventilación por minuto.

En suma el incremento de la ventilación inducida por inhalación de dióxido de carbono - fué tan reducida, que el volumen de ventilación por minuto a cualquier tensión de dióxido de carbono fué 50 % menor que aquella observada antes de la administración de la droga (Figura 1).

Otros 5 sujetos fueron estudiados de manera similar utilizando 15 mg de Morfina, esta droga al igual que la Fenazocina resultó un depresor respiratorio y disminuyó la respuesta respiratoria, incrementando la concentración de dióxido de carbono en el aire inspirado y en la sangre arterial. Así a una dosis equivalente el efecto de depresión respiratoria de la Morfina resultó ser menos profundo que el de la Fenazocina.

La depresión respiratoria observada en los pacientes ancianos despues de la administración de Fenazocina fué mas profunda que aquella observada en los pacientes jóvenes. El promedio de la disminución en ventilación por minuto del grupo restante de sujetos fué de un 25 %, la disminución mas marcada fué observada en los pacientes con emfisema y fué de 35 % y la menor disminución en ancianos normales fué de 18 %.

El promedio de saturación de oxígeno arterial resultó ser de una disminución de un 90 % a un 86 %.

Respiración de Cheyne-Stokes fué observada en 2 pacientes.

Figura 1.-) Respuesta ventilatoria a concentraciones incrementadas de dióxido de carbono observada en 5 hombres sanos y jóvenes antes y después de 40 minutos de la administración de 4 mg de Fenazocina. (Antes de la administración de Fenazocina -----) (Después de la administración de Fenazocina —————).

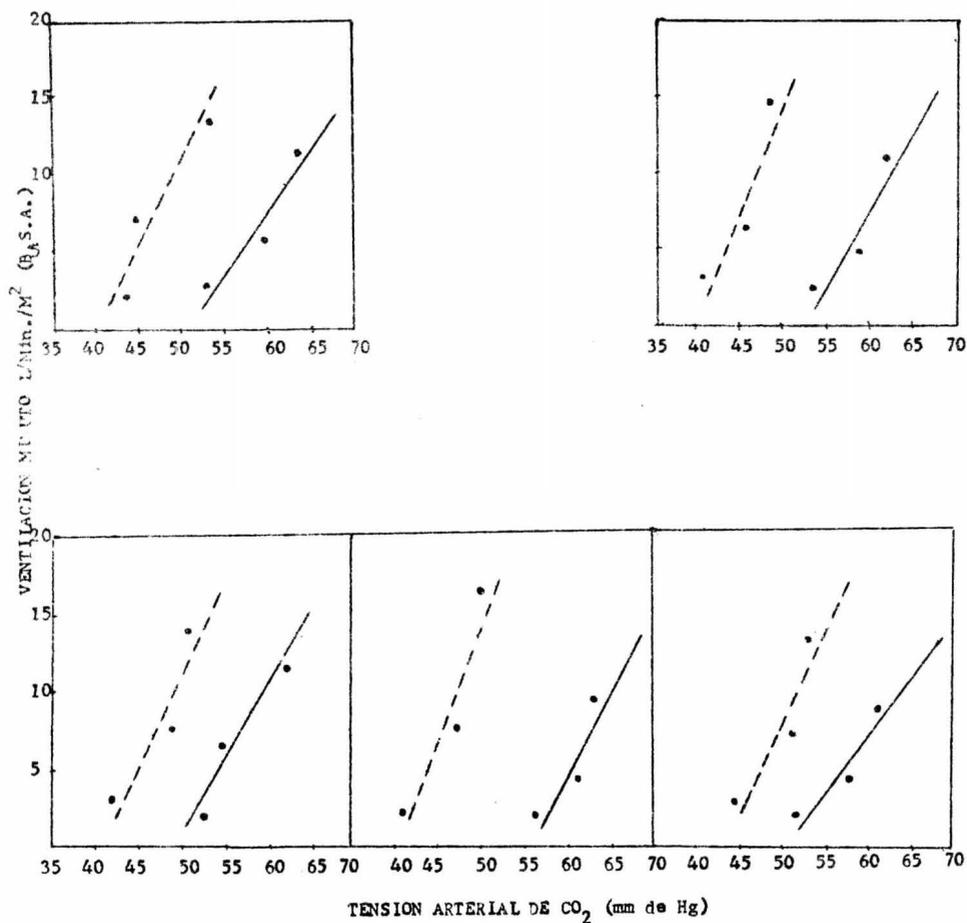


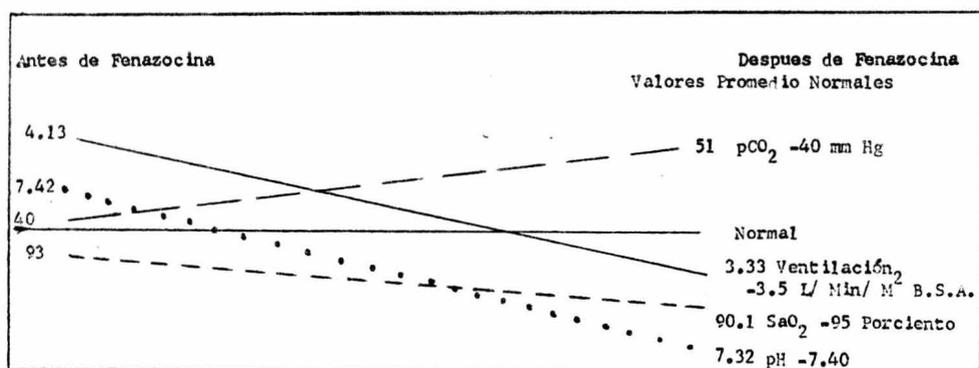
Tabla II.-) Efectos de 4 mg de Fenazocina 40 minutos despues de la administración intramuscular.

(Promedio para 5 jóvenes, normales del sexo masc.).

	Aire de Respiración			Respiración de 4% de CO ₂ en aire.			Respiración de 6 % de CO ₂ en aire.		
	Antes	Despues	Cambio	Antes	Despues	Cambio	Antes	Despues	Cambio
Ritmo Respiratorio (por minuto)	11	10	-9 %	15	12	-20 %	18	16	-11 %
Ventilación Minuto. (L/min/M ² B.S.A.)	3.07	2.57	-16 %	7.18	4.36	-39%	14.6	8.1	-44 %
PCO ₂ (mm de Hg)	42	52	↑10mm Hg	48	55	↑7mm Hg	54	60	↑6mm Hg.
Saturación de Oxígeno (%)	94.5	91.1	3.4 %						
pH	7.38	7.32	-0.06 U.	7.35	7.29	0.06 U.	7.32	7.28	0.04 U.

Los cambios observados en pacientes de 66 años de edad con corazón arterioesclerótico los cuales fueron típicos de este grupo se presenta en la figura 3.

Figura 3.-) Depresión respiratoria producida por la administración de 4 mg de Fenazocina en pacientes de 66 años de edad con padecimientos congestivos cardíacos.

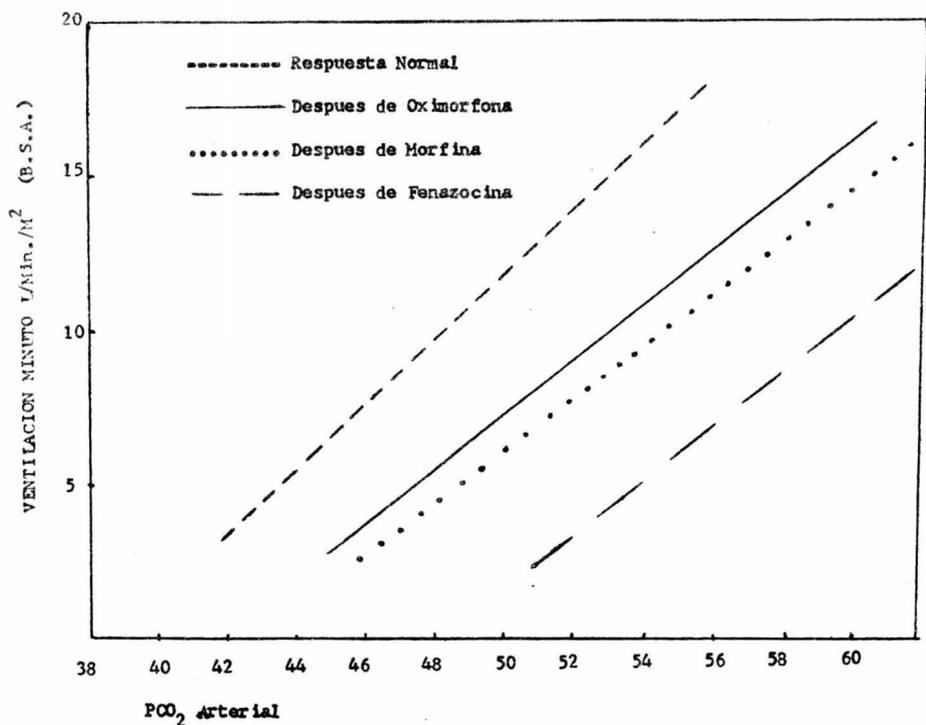


Comentarios:

Nuestros hallazgos indican que no se puede administrar Fenazocina particularmente a pacientes ancianos. No se sabe aún de sus efectos sobre el centro respiratorio.

El promedio de respuesta ventilatoria para los cambios en tensión arterial de dióxido de carbono observada en 5 sujetos adultos normales antes y después de la administración intramuscular de 4 mg de Fenazocina se observan en la figura 4.

Fig. 4.-) Respuesta ventilatoria para concentraciones incrementadas de dióxido de carbono en tres de 5 sujetos jóvenes y normales, antes y después de 40 minutos de la administración parental de dosis equianalgesicas de Oximorfona, Morfina y Fenazocina.



Graficando para obtener una comparación con datos similares obtenidos en 5 sujetos adultos a los cuales se administraron 15 mg de Morfina y otro grupo de sujetos previamente estudiados a quienes se administraron 1.5 mg de Oximorfona; la dosis de 4 mg de Fenazocina parecen deprimir el centro respiratorio y disminuir la respuesta ventilatoria para dióxido de carbono más profundamente que 15 mg de Morfina ó 1.5 mg de Oximorfona. Estos resultados son congruentes con los de Bellville y Greisheimer.

Nuestros datos también sugieren que el efecto de los narcóticos sobre la respiración no es fácil de evaluar mediante el uso de útiles clínicos simples, como por ejemplo la simple medición del ritmo respiratorio.

A nivel de grandes dosis de narcóticos utilizados en este estudio, es bastante aparente que la depresión respiratoria no ocurre en sujetos jóvenes y solo ocasionalmente en los ancianos. Sin embargo, mediante el uso de las más sensitivas mediciones de la integridad del centro respiratorio, tales como cambios en gases de la sangre arterial, el pH y la respuesta ventilatoria para las variaciones en tensión arterial de dióxido de carbono, revelaron una profunda depresión respiratoria en todos los sujetos y permitieron una valoración cuantitativa de el grado de depresión.

Conclusiones:

El efecto de un nuevo narcótico la Fenazocina demostrado por todos los medios su efectividad analgésica, se efectuó un estudio de su efecto sobre el centro respiratorio en 5 adultos normales jóvenes y en 11 pacientes ancianos con padecimientos hepáticos, cardiovasculares y pulmonares.

La depresión respiratoria fué significativa en todos los sujetos, pero fué más intensa en los ancianos.

A dosis equianalgésicas la Fenazocina produjo mayor depresión respiratoria que la Morfina y Oximorfona.

Criterio clínico para evaluar la depresión respiratoria inducida por los narcóticos, tal como la disminución del ritmo respiratorio, se reconocen de poco valor. Valoraciones

mas sensibles se requieren para determinar el grado de depresión respiratoria en forma mas exacta. Estos métodos se utilizaron en el estudio anterior por lo que se considera seguro y digno de confianza. (29).

E.-) Fenazocina con Oxido Nitroso en Anestesia.

En el año de 1962 Clive Jolly realizó un ensayo con la finalidad de comparar los efectos de la Fenazocina con la Petidina, ambas drogas utilizadas para complementar la anestesia con óxido nitroso y oxígeno.

Se tomaron 46 casos para la Petidina y 45 casos los cuales fueron designados para la Fenazocina. No se observaron diferencias en las 2 drogas para suministrar anestesia satisfactoria o bien en cuanto a depresión respiratoria y efectos sobre la presión sanguínea. La convalecencia del periodo de anestesia fué mas rápida para los casos de la Fenazocina, pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

La Fenazocina a pesar de su potencia analgésica tiene una baja incidencia de efectos colaterales, debido a esta propiedad se tuvo la idea de que este potente analgésico con mínimos efectos colaterales podría también ser utilizado en la anestesia como complemento de óxido nitroso y oxígeno y podría así reemplazar a la Petidina que no es adecuada para este propósito.

Anteriormente en pocos casos fué utilizada la Fenazocina como agente intravenoso instantaneo en lugar de la Petidina para complementar la anestesia con óxido nitroso y oxígeno y a excepción de pocos casos de depresión respiratoria fué considerada satisfactoria.

En este ensayo que sigue el método doble ciego, se compararon los efectos de la Fenazocina con la Petidina y un centenar de pacientes fueron anestesiados para esta prueba.

Método:

Todas las ampulias utilizadas fueron exactamente iguales, unas conteniendo 100 mg de Petidina en 2 ml y otras con 2 mg de Fenazocina en 2 ml. Ambas dosis equianalgésicas. La

identidad de las 2 drogas contenidas en las ampulas fué desconocida hasta la terminación del ensayo.

El criterio para determinar el grado de analgesia proporcionada por una u otra droga fué el siguiente: se clasificó como buena, satisfactoria y pobre.

"Buena analgesia".- Los reflejos se suprimen totalmente, no hay movimiento en las extremidades, no hay estimulación ni movimiento en el tubo endotraqueal.

"Analgesia satisfactoria".- Se registran algunos movimientos involuntarios de manos y pies y es leve el movimiento del tubo endotraqueal. Esto se debió mas bien a error del anestesista que de efectividad de la droga y se debió a un esfuerzo para emplear solamente Fenazocina ó Petidina. En estos casos tales reflejos son suprimidos empleando altas dosis de Fenazocina ó Petidina.

"Analgesia pobre".- La anestesia no podía ser mantenida con el uso de Petidina ó Fenazocina solas y la adición de Tiopentona ó Tricloroetileno fué requerida para permitir que la operación continuara. En la práctica los grupos "buena" y "satisfactoria" fueron muchas veces confundidos, pero el grupo "pobre" es característico.

Tabla I.

	Tipo de Anestesia			No. Total de Casos.
	Buena	Satisfactoria	Pobre	
Petidina	29 (63 %)	10 (22 %)	7 (15 %)	46
Fenazocina	28 (63 %)	11 (24 %)	6 (13 %)	45

Depresión Respiratoria.- Se consideró depresión respiratoria cuando la contribución respiratoria derivó por debajo de 8 por minuto. En un pequeño grupo se observó depresión respiratoria muy marcada y requirió de auxilio respiratorio por lo menos de 10 minutos, y en tres de los casos se administró Nalorfina para contrarrestar el efecto.

Presión Arterial.- Fué registrada marcadamente en los 50 primeros pacientes, observándose un descenso no significativo en todos los casos a excepción de uno solo de estos casos

y esta marcada caída de la presión sanguínea se asoció con pérdida de sangre en pacientes hipertensos.

Resultados:

Analgesia:- (Tabla I) , en el grupo de la Petidina la analgesia fué estimada "buena" o "satisfactoria" en 39 de los casos y en 7 de ellos como "pobre". En el grupo de la Fenazocina 39 de los casos fueron considerados "buenos" o "satisfactorios" y 6 de ellos se consideraron "pobres". Por estos resultados se concluye que no hay diferencia en cuanto al efecto analgésico de las 2 drogas.

Depresión Respiratoria:- (Tabla II). La depresión respiratoria se observó en 14 casos del grupo de la Petidina y en 11 casos del grupo de la Fenazocina. La depresión se clasificó como "severa" y "leve", el grupo de la Petidina aportó 7 casos para cada una de las clasificaciones, y el grupo de la Fenazocina 6 casos fueron clasificados como severos y 5 como leves. Prolongada depresión respiratoria solamente fué observada para el grupo de la Petidina.

Tabla II.

----- Incidencia de Depresión Respiratoria. -----				
	Moderada Depresión Respiratoria.	Severa Depresión Respiratoria.	No. Total de Casos de Depresión Resp.	No. Total de Casos.

Petidina	7 (15 %)	7 (15 %)	14 (30 %)	46
Fenazocina	5 (10 %)	6 (13 %)	11 (24 %)	45

Los reflejos fueron recobrados en la sala de operaciones en 9 casos del grupo de la Petidina y 17 casos para el grupo de la Fenazocina. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones:

La Fenazocina ha sido utilizada en control de dolor postoperatorio y en pacientes obstétri-

cas. Todos los reportes hablan favorablemente de la potencia de este analgésico, pero hasta la fecha no hay información de estudios controlados de esta droga respecto a su uso en anestesia.

Cuando la Fenazocina se administra por la vía endovenosa en obstetricia (Sadove, 1960), 82 % de las pacientes expresaron tener un excelente ó buen alivio del dolor. No se observó depresión respiratoria en las madres. La depresión en los infantes, solamente ocurrió en 7 de ellos.

La Fenazocina ya había sido utilizada como suplemento a la anestesia con óxido nitroso y oxígeno por Stephen y MacMillan en el año de 1960, pero solo en 2 casos. Otros casos mencionados en los cuales hay toda una variedad de tipos de anestesia y algunos dónde la Fenazocina es administrada como suplemento a un bloqueo regional.

En el presente estudio el autor concluye que la depresión respiratoria provocada por la Fenazocina es similar a la producida por la Petidina, pero tiende a derivar en menor grado sobre la presión sanguínea que para el caso de la Petidina.

Berkowitz, Rodman y Close en 1961 encontraron que la Fenazocina produce depresión respiratoria en mayor grado que la Morfina, pero se debe considerar que dichos autores utilizaron una dosis de 4 mg de Fenazocina y la compararon con 16 mg de Morfina, claramente se entiende que la dosis de Fenazocina utilizada fué grande y la depresión respiratoria que se produjo podría ciertamente ser esperada.

En Inglaterra la Fenazocina ha sido utilizada como suplemento para la anestesia por inhalación. Thomas en 1961 habla favorablemente de la droga, pero Jenkis en 1961, opina que la depresión respiratoria que se produce limita el uso de la Fenazocina en este campo.

Daacoke en 1961 en un cuidadoso ensayo controlado, encuentra no significativa la diferencia de incidencia de depresión respiratoria producida por Fenazocina y Petidina.

Cuando se evalúa una droga, muchos factores deberán ser considerados tales como: - las diferentes clases de premedicación que pueden afectar el grado de depresión respiratoria y el uso de diferentes anestésicos podrán ciertamente oscurecer los resultados.

Tomando en cuenta estos factores, para encontrar el verdadero valor de una droga se deberá comparar con una droga conocida y similar a ella, que en caso de la Fenazocina sería la Petidina. Así la nueva droga puede producir depresión respiratoria en un 24 % de los casos, así este resultado será ventajoso cuando se observe que la Petidina provoca depresión respiratoria en un 30 % de los casos.

En el presente estudio el autor concluye que la depresión respiratoria es más frecuente con la administración de Petidina. Además la potencia de 2 mg de Fenazocina capaces de inhibir los reflejos sensoriales durante la anestesia es aproximadamente igual a la potencia de 100 mg de Petidina.

El grado de depresión respiratoria fue similar para ambas drogas. (8).

F. 2.) Acción de la Fenazocina sobre el Ducto Biliar Común.— El dolor de los pacientes que sufren padecimientos del tracto biliar común es usualmente tratado por administración de Morfina o Petidina, con ó sin la administración de una droga antiespasmódica tal como Aminofilina. Pero se sabe que la Morfina ó Petidina ocasionan espasmo de los esfínteres que controlan el flujo biliar dentro del duodeno.

En el año de 1936 Butsch, McGowan y Walters reportaron cólicos biliares típicos después de la administración de Morfina, y el dolor se relacionó a un aumento en la presión del ducto biliar. Berg y Layne en 1940 lo calificaron como "dolor post-Morfina" al espasmo del esfínter de Oddi.

Recientemente se ha demostrado que la amilasa y la lipasa aumentan sus niveles en suero en sujetos normales después de la administración de Morfina (Burke y colaboradores, 1950).

Estudios radiográficos también mostraron espasmo del esfínter del ducto biliar común después de la administración de Morfina (Parcher y colaboradores, 1960). La Petidina puede ocasionar también espasmo del esfínter y aumentar la presión del ducto biliar común, si bien en menor grado que la Morfina.

Un ensayo fué realizado por Hepton y Torrance en el año de 1967. Administrandose la Fenazocina en dosis de 2 mg a un grupo de pacientes despues que sufrió colecistectomia y durante el drenaje del ducto comun biliar con tubo-T, cambios en la presión sobre el ducto biliar comun fueron transmitidos a través del tubo-T conectado a su vez a un manómetro. La Fenazocina en este ensayo fué comparada con Petidina y Morfina.

Valoración de los cambios de presión.- Los cambios de presión despues de la inyección de Morfina y de Petidina fueron bién reconocidos y fueron usados como base de comparación para evaluar los efectos de la Fenazocina.

Un aumento de presión de 10 cm ó mas ocurrió despues de administrar Morfina.

Un aumento de presión de 5 a 10 cm ocurrió despues de administrar Petidina.

Un aumento de presión mínima menor de 5 cm puede ser debida a cambios en posición del sujeto.

Resultados:

Morfina (10 mg por la vía intramuscular), fué administrada en 4 ocasiones y se registró un marcado aumento de presión de 10 cm ó mas.

Petidina (100 mg por la vía intramuscular), fué administrada en 4 ocasiones y un aumento moderado de presión de 5 a 10 cm fué registrado.

Fenazocina (2 mg por la vía intramuscular), ningún aumento de presión fué registrado en 4 ocasiones, pero en 2 ocasiones se registró un pequeño aumento de presión (Figura 3).

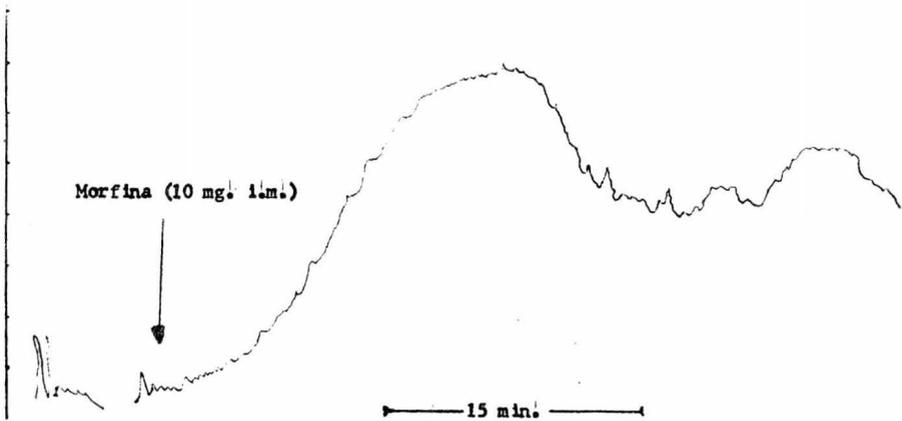


Fig. 1.-) Trazado típico que presenta un aumento marcado de presión del ducto biliar comun despues de la administración de 10 mg de Morfina por la vía intramuscular.

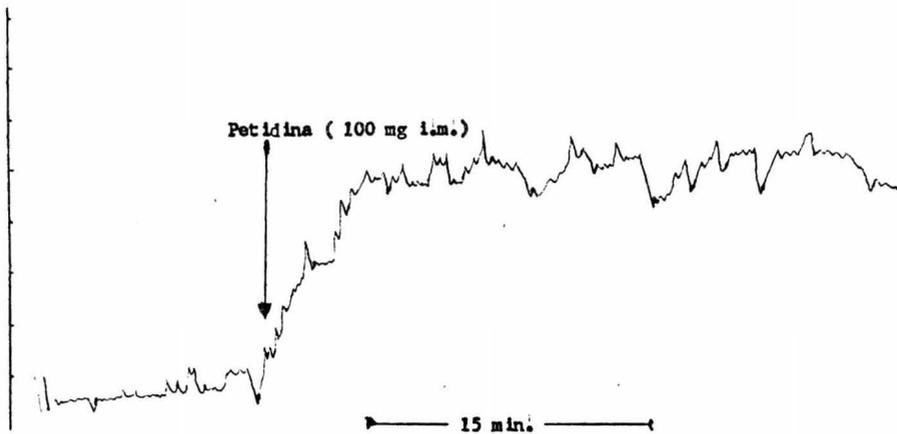


Fig. 2.-) Trazo de la presión en el ducto biliar comun presentando un aumento moderado despues de la administración de 100 mg de Petidina por la vía intramuscular.

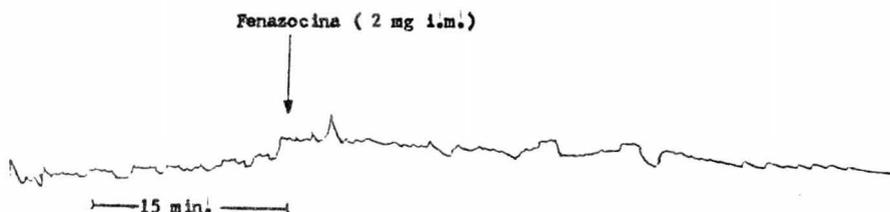


Fig. 3.-) Trazo de la presión en el ducto biliar común presentando un aumento mínimo después de la administración de 2 mg de Fenazocina por la vía intramuscular.

Conclusiones:

La Fenazocina es un nuevo y potente analgésico que no ocasiona aumento en la presión biliar. La droga ocasiona menor depresión respiratoria, hipotensión y náusea a dosis equianalgésicas de Morfina.

Desarrolla mas lentamente tolerancia que la Morfina.

Los efectos de la Fenazocina son contrarrestados por la administración de Nalorfina - (Younger y Edson, 1960). Se ha demostrado también que la Fenazocina difiere de la Morfina en cuanto a que posee un efecto bronco-constrictor muy debil.

Los resultados del estudio presente sugieren que la Fenazocina también difiere de la Morfina en cuanto a que no tiene efecto sobre los esfínteres biliares.

La Fenazocina es por lo tanto en base a estos estudios la droga analgésica mas adecuada para el tratamiento de dolor de origen biliar a diferencia de la Morfina y Petidina.

(22) .

G.-) Usos de la Fenazocina en Oftalmología.

La extracción de cataratas bajo una combinación de anestesia local y general usando Fenazocina se llevó a cabo por G.T. Willoughby y K. Bryn Thomas en 1964.

Se habían reportado con anterioridad 150 casos de cirugía oftálmica en los cuales se -

utilizó Fenazocina como auxiliar en la anestesia general (Thomas, 1962). Además 120 casos oftálmicos de extracción de cataratas (Thomas, 1962).

En el presente estudio se ha incrementado esta cifra a 200 casos de extracción de cataratas y además otros 54 casos. La edad de los pacientes fué de 23 a 93 años, la mayoría fueron ancianos (104 pacientes de 70 años de edad) presentando un cuadro común de padecimientos circulatorios con hipertensión y padecimientos pulmonares crónicos.

La Fenazocina ha sido utilizada por sus propiedades especiales en cirugía oftálmica ya que posee una baja incidencia de efectos colaterales adversos sobre la respiración y la circulación a diferencia de la Morfina y Petidina, y además lo más importante "no provoca vómito" lo cual es de gran valor en caso de cirugía oftálmica.

Siguiendo con el presente estudio, en cuanto a premedicación solamente fué administrada leve sedación preoperatoria. La premedicación es una parte importante de la técnica con la cual se trata de reducir a un máximo la inquietud postoperatoria y el vómito.

En la sala de operaciones el paciente recibe de 0.5 a 1.5 mg de Fenazocina por vía intravenosa. La dosis fué regulada de acuerdo con el peso y la edad del paciente y representa 0.01 mg/Kg de peso corporal, pero esta dosis no parece ser crítica.

A los 5 minutos después de esta primera inyección se procede al bloqueo del nervio local y posteriormente al bloqueo facial.

Efectos Colaterales.- No se observaron efectos sobre la presión sanguínea. Se observó leve depresión respiratoria la cual se manifestó por una aparente disminución del ritmo respiratorio; esta depresión ocurrió solamente en 2 casos y se contrarrestó por la administración de 1 mg de Levalorfán por vía endovenosa.

Complicaciones Postoperatorias.- Complicaciones atribuibles a la técnica analgésica fueron encontradas en 3 casos solamente. En suma las complicaciones postoperatorias en este estudio fueron escasas.

Contraindicaciones:

No hay contraindicaciones para el uso de esta técnica, considerando que algunos de los pacientes sufrían de síndrome de Stokes-Adams (uno solo de los casos), diabetes (27 casos) y la mayoría sufría de padecimientos cardiovasculares y pulmonares severos.

Conclusiones:

Una técnica de cirugía intraocular es descrita. Después de suave premedicación, el paciente recibió 1.0 mg de Fenazocina por vía endovenosa, 5 minutos después se efectuó el bloqueo retrobulbar y facial. Dosis subsecuentes de 0.5 mg de Fenazocina son administrados en caso necesario.

Los pacientes se mantuvieron quietos durante la operación. No se observaron efectos adversos tales como vómito. Las complicaciones postoperatorias fueron mínimas. En pocos casos la depresión respiratoria se contrarrestó con la administración de Levalorfan.

(11):

H.-) Absorción de Fenazocina a través de la Membrana Mucosa Bucal:

Como se dijo anteriormente la Fenazocina administrada por la vía oral es menos efectiva que la administrada por la vía parenteral. La razón de potencia de eficacia oral-parenteral no es tan alta como en el caso de la Metadona y Codeína y considerablemente mejor que para el caso de la Morfina, Oximorfona, Meperidina y otros narcóticos comúnmente usados.

Puesto que no se ha obtenido ninguna información acerca de los patrones relativos de absorción y biotransformación de la Fenazocina después de la administración oral, no es posible especular si hay absorción incompleta del tracto gastrointestinal o bien acontece una rápida transformación hepática, resultando así las diferencias en potencia observadas. (16):

Considerando el problema de que los analgésicos administrados por la vía intramuscular o intravenosa, proporcionan suficiente potencia y duración de acción y además el

el paciente tiene cierta comodidad en este tipo de administración dentro de un hospital pero fuera de el el paciente tiene problemas para la administración de esta forma. En cuanto a la administración oral, esta produce un alivio del dolor adecuado, siempre y cuando se administre a dosis y frecuencia adecuadas.

La mayoría de los analgésicos potentes administrados en su forma oral proporcionan un alivio de corta duración (2 a 3 horas) y se deberá administrar en forma repetida. Muchas formas de este tipo no son bien aceptadas por el paciente ya que además de su corta duración de efecto, sus efectos colaterales tales como nausea y mareo son molestos para el paciente e interfieren en sus actividades. Muchas de estas formas orales no son bien absorbidas por el paciente; así se podrá obtener buen alivio la primera ocasión pero no en las subsecuentes.

Consecuentemente es en extremo difícil obtener un patrón satisfactorio de administración oral de la droga; el cual podría mantener al paciente libre de dolor las 24 horas.

Con pleno conocimiento de estos problemas se llevó a cabo un ensayo en el cual se administró Fenazocina (como Bromhidrato) en la boca. Este ensayo duró 20 meses. Se eligió la Fenazocina debido a su larga duración de efecto y a su baja incidencia de efectos colaterales. Se obtuvo una preparación y se administró a pacientes postoperatorios y a pacientes con dolor severo debido a carcinoma.

La droga administrada en esta forma fué muy efectiva en la mayoría de los pacientes produciendo excelente alivio del dolor durante un periodo de 6 a 8 horas.

Durante el transcurso del ensayo se efectuaron algunas observaciones; tales como que algunos pacientes con dolor crónico podían ser aliviados en una ocasión pero no en forma adecuada en la siguiente.

Debido a los resultados impredecibles del efecto despues de una dosis de 5 a 10 mg administrada por la boca, se solicitó se preparara una forma sublingual mas adecuada, con la esperanza de que la membrana mucosa de la boca proporcionara una mayor absorción.

Uso Sublingual.— Una preparación adecuada para este ensayo fué elaborada, y se concluyó inmediatamente que la absorción de la Fenazocina por la membrana mucosa bucal preparada en esta forma fué efectiva y de resultados satisfactorios.

Una dosis de 5 mg administrada por esta vía parece ser tan efectiva como una dosis de 2 mg administrada por la vía intramuscular en pacientes con dolor postoperatorio.

Los resultados fueron considerablemente mejores que aquellos que siguieron a la administración oral.

Un ensayo posterior fué llevado a cabo en 40 pacientes con severo dolor debido a carcinoma y con una sola excepción fué posible mantener a los pacientes completamente libres de dolor las 24 horas. La administración sublingual de Fenazocina se llevó a cabo en dosis de 10 a 20 mg, administrada 2 u ocasionalmente 3 veces al día. Los pacientes fueron tratados con un estándar de una preparación oral obteniéndose resultados regulares, si bien su dolor se presentó invariabilmente durante una parte de estas 24 horas.

El único inconveniente de esta forma sublingual fué que provocó náusea intensa de 2 a 3 minutos después de colocada la tableta sublingual.

Conclusiones:

Se confía que estudios posteriores podrán ser llevados a cabo con respecto a la administración sublingual de analgésicos potentes, ya que esta vía proporciona una absorción total de la droga y resulta ventajosa sobre la vía oral o parenteral.

(38):

1.-) Metabolismo de la Fenazocina.

El principal camino metabólico para la eliminación de la Fenazocina del organismo es aquel por medio del cual los grupos hidroxil-fenólicos se conjugan con el ácido glucurónico, siéndo el grupo hidroxil-fenólico el sitio principal de conjugación.

Este mecanismo es común para todas las drogas analgésicas que tienen involucrados grupos hidroxílicos. Por lo tanto se puede interferir este mecanismo enmascarando los sitios activos y se puede así lograr un marcado efecto y duración de actividad de todos estos analgésicos.

La "eterificación" es el mejor método de enmascaramiento, la "acilación" es un segundo método no tan bueno como el primero., en este último método se formarían fenoles acilados como la diacetilmorfina (Heroína), pero es rápidamente hidrolizada "in vivo".

Si bien la potencia de los analgésicos fenólicos es considerablemente reducida cuando estos son alquilados (transformación de Morfina a Codeína), esto se considera de sumo interés para el examen de éteres que son mucho menos estables químicamente que los éteres simples alquílicos, así tenemos como ejemplo a los metóxi-metil-éteres.

La contribución "in vivo" del rompimiento de los metóxi-metil-éteres formados a partir de analgésicos fenólicos puede ser tal que la velocidad de conjugación es reducida en tanto que permite la liberación de gran cantidad de fenoles libres en el sitio de acción, provocando una respuesta analgésica muy potente.

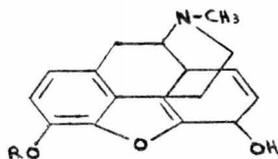
Un ensayo llevado a cabo en 1967 por S. Morris Kupchan y Alan F. Casy, en el cual los analgésicos seleccionados fueron Morfina(I), Fenazocina(II) y Metóxi-metil-morfina (III) reportada por primera vez por Mannich y después utilizada por Rapoport, Baker y Reist lo encontraron en una síntesis de Morfinona como un derivado el cual es estable a los agentes oxidantes. No se reportó ningún estudio farmacológico de este producto.

El procedimiento de síntesis de Mannich se repitió en este ensayo y se obtuvo el derivado libre con un rendimiento de un 50 %, el isopropil-eter-etanol fué el mejor solvente para cristalizar el producto.

Se encontraron varias dificultades aplicando el mismo procedimiento para el caso de la Fenazocina. Así en el procedimiento anterior el derivado de sodio de la Morfina preparado por disolución de la base en etóxido de sodio-etanol-agua precipita cuando su solución es diluida con éter y es así fácilmente colectado, lavado y secado. En cambio la sal de sodio de la Fenazocina no precipitó y fué necesario secarla por me-

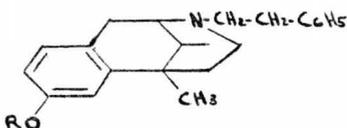
dio de destilación azeotrópica con benceno, después por un secado al vacío sobre ácido sulfúrico concentrado, el producto seco fué soluble en cloroformo (en contraste con el morfina de sodio), este producto seco de la Fenazocina se hace reaccionar con cloro metil-metiléster, obteniéndose un producto oleoso el cual parece no ser susceptible a la solidificación. Este producto es llevado a una cromatografía con alúmina neutral. Eluciones con benceno dan el éter libre (IV) en forma de aceite.

Una mayor producción del éter-metóxi-metilico de la Fenazocina (IV) se obtiene por tratamiento de la base fenólica con naftilo de sodio.



I, R = H

III, R = CH₃OCH₂



II, R = H

IV, R = CH₃OCH₂

Evaluación Farmacológica.- Para valorar la actividad analgésica se llevó a cabo la prueba de la "plancha caliente" en la rata. Con esta prueba se valoró la actividad analgésica de la 3-metóxi-metilmorfina (III), presentando una ED₅₀ de 28 mg/Kg (rango de 25 a 33.2 mg) con una duración de actividad de 168 minutos. La vía de administración fué subcutánea.

La capacidad de dependencia física, la cual es la capacidad de una substancia de provocar síndrome de abstinencia en ratas morfino-dependientes fué muy baja. Dosis de 2.0 a 48.0 mg/Kg no provocaron síndrome de abstinencia. Una dosis de 60.0 mg/Kg produjeron un leve síndrome de abstinencia.

La O-metóximetil fenazocina (IV), presentó una analgesia ED₅₀ de 3.35 mg/Kg (2.94 a 3.81 mg), con una duración de 203 minutos, administrada por la vía subcutánea a una ra

ta en la prueba de la plancha caliente (cf. Bromhidrato de Fenazocina 0.25 mg/Kg y -
O-metiléter bromuro de Fenazocina 6.5 mg/Kg)

Los efectos de la O-metóximetilación sobre las propiedades analgésicas de la Fenazocina y la Morfina, semeja así a aquellos de la O-metilación en cuanto a potencia.

Lo interesante en el caso del éter de la Fenazocina (IV) es el alto grado de potencia con ninguna capacidad de dependencia física en el rango de las dosis probadas.

(30).

Ciertas enzimas localizadas en los microsomas hepáticos pueden metabolizar a la Fenazocina, produciendo derivados dihidróxi O-metilados. Esta reacción se lleva a cabo en 2 pasos; a) una hidroxilación, b) una O-metilación del dihidróxi-metabolito.

Estas enzimas requieren de NADPH para la formación del dihidróxi-compuesto y de S-adenosilmetionina para que se lleve a cabo la reacción de O-metilación. (31).

Ji-) Efectos Antidiuréticos de la Fenazocina.

La habilidad de los narcóticos para suprimir la diuresis ha sido apreciada desde los inicios de la presente centuria, observándose que el ópio causaba una reducción del volumen de orina excretada en pacientes con diabetes mellitus.

La temprana impresión clínica ha sido confirmada por intensos estudios en animales, y así se ha observado que una variedad de depresores del sistema nervioso central ha presentado en cierto grado actividad antidiurética. Por lo contrario experimentos sobre diuresis salina no presentaron gran efecto antidiurético. Extensos estudios en el perro por De Bodo demostraron consistente antidiuresis de agua con la Morfina.

En 1947 Ferrer y Sokoloff demostraron que la Morfina y Meperidina inhibían la diuresis de agua en hombres normales y diuresis mercurial en 3 de los 9 pacientes con padecimientos congestivos.

Estudios preliminares presentaron definitiva inhibición por la Morfina y Fenazocina de la diuresis inducida por agua oral medida en 7 pacientes. Estos experimentos iniciales demostraron levemente resultados mas definitivos con el uso de Fenazocina .

Método del ensayo.- Ensayo realizado por Bennett y Kopeloff.

1.-) Diuresis de agua.

Fué inducida en el estado postabsortivo en 18 pacientes quienes no tuvieron evidencia de padecimientos cardiacos o renales. Inicialmente se procedió a administrar oralmente la cantidad de 1 litro de agua, una hora despues se administró una infusión al 5 % de glucosa en agua.

La orina fué colectada con ayuda de un cateter a intervalos de 20 minutos. Cuando el flujo de orina excedió de 3 ml/minuto, por tres periodos consecutivos se le administró al paciente un placebo por vía intravenosa de 2 ml de solución salina normal. Cuando por 3 periodos subsecuentes el paciente mostró diuresis sostenida se le administró 1 mg de Fenazocina por la vía intravenosa.

Alícuotas de orina fueron tomadas del control de diuresis y de especímenes obtenidos durante los periodos de máxima antidiuresis, para determinación de sodio, potasio, cloro, creatinina y solutos totales.

El periodo latente entre la inyección de Fenazocina y el inicio de antidiuresis fué de - terminado en 10 casos.

2.-) Diuresis Mercurial.

Fué estudiada en 14 pacientes con padecimientos cardiacos congestivos. Una dosis de 2 ml de meralluride fueron administrados en estado postabsortivo.

Especímenes de orina fueron colectados a intervalos de 30 minutos durante 5 horas. Bajo idénticas condiciones se administraron 2 mg de Fenazocina, 90 minutos despues de la inyección de meralluride.

Resultados:

1.-) Diuresis de agua.- La figura 1 ilustra estos resultados.

2.-) Diuresis mercurial.- La figura 2 ilustra estos resultados.

Fig. 1.-) Efectos de Fenazocina y Morfina sobre la diuresis de agua, proporción de filtración y excreción de cloro.

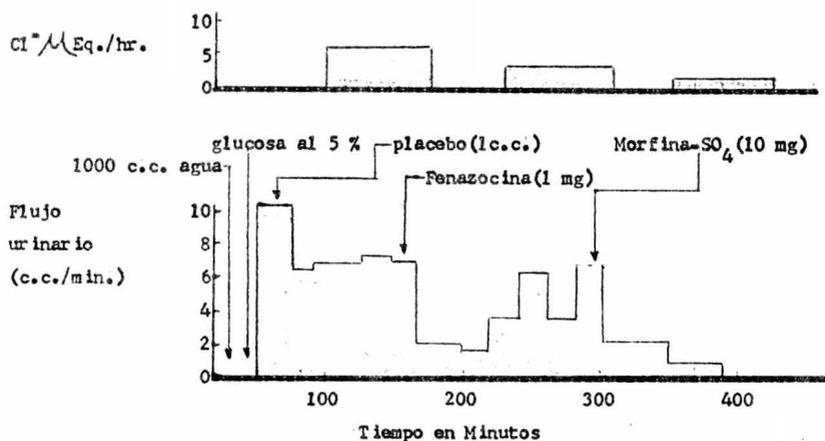
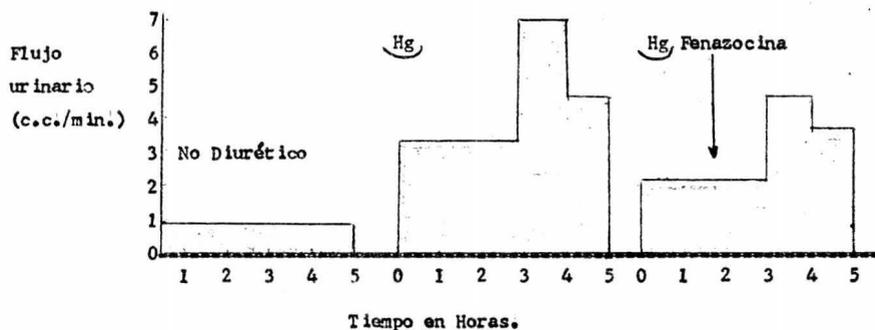


Fig. 2.-) Diuresis Mercurial.



(1):

" COMPARACIONES DE FENAZOCINA Y PENTAZOCINA "

a) Fenazocina y Pentazocina Orales en Dolor Postoperatorio.- Numerosos ensayos clínicos con la forma parenteral de la Pentazocina han demostrado que es un buen analgésico con pocos efectos colaterales.

En el ensayo presente realizado por G. Economow en 1971, la Pentazocina y Fenazocina administradas por la vía oral, son comparadas en sus efectos analgésicos y efectos colaterales. Se administraron dosis únicas a 284 pacientes con dolor postoperatorio. El dolor fué evaluado tanto por los pacientes como por los observadores, representando un serio problema para los observadores la valoración exacta del dolor, comparando con la opinión de los pacientes.

Los pacientes con dolor moderado experimentaron un buen alivio del dolor con 75 mg de Pentazocina, este alivio resultó ser mejor que el proporcionado con la administración de 5 mg de Fenazocina, observando ambos resultados después de 1 hora de la administración.

La incidencia de efectos colaterales fué baja con ambas drogas. Concluyendo que los dos analgésicos son excelentes en dolor postoperatorio.

En este ensayo 38 mg de Pentazocina produjeron como promedio una analgesia equivalente a 2.6 mg de Fenazocina.

El objeto del presente ensayo fué comparar las dos drogas administradas en dolor postoperatorio a una dosis única.

Método:

Los pacientes fueron de ambos sexos, con una edad de 16 a 75 años. Una gran variedad de operaciones fueron incluidas en este ensayo, con la finalidad de semejar en lo posible las condiciones normales de un hospital.

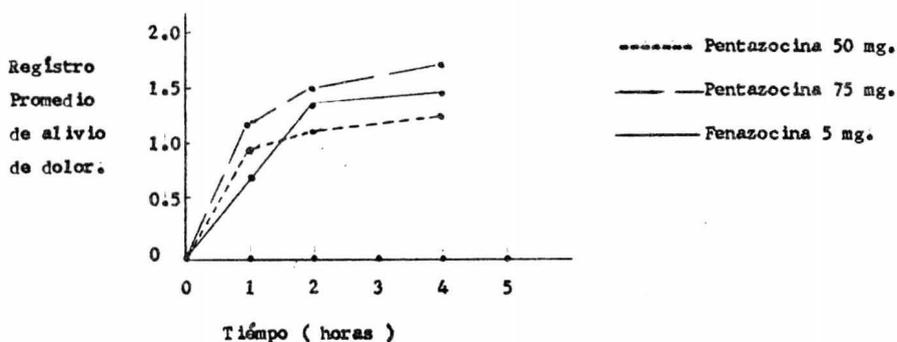
La Fenazocina se administró en tabletas de una dosis de 5 mg, la Pentazocina se administró en tabletas con una dosis de 25 mg.

Una cifra de 141 pacientes recibieron 5 mg de Fenazocina por vía oral, 57 pacientes recibieron 50 mg de Pentazocina por vía oral y 86 pacientes recibieron 75 mg de Pentazocina por vía oral.

Resultados:

En cuanto a la analgesia se encontró que ambas drogas Pentazocina y Fenazocina son analgésicos efectivos por la vía oral. Resultó una tendencia definitiva para considerar a la dosis de 75 mg de Pentazocina como la mejor, a continuación la dosis de 5 mg de Fenazocina y al final la dosis de 50 mg de Pentazocina.

Fig. 1.-) Registro de valores promedio de alivio de dolor. En pacientes que valoraron su dolor inicial como moderado o severo.



La diferencia entre la dosis de 75 mg de Pentazocina y la dosis de 5 mg de Fenazocina en relación al porcentaje de alivio completo de dolor después de 1 hora de la administración, fué estadísticamente significativa para pacientes con dolor moderado.

Concluimos que los resultados analgésicos con Pentazocina son satisfactorios como en ensayos anteriores. Para la Fenazocina nuestros resultados semejan con los de Blair en 1967, quien la ensayó por vía oral en pacientes con padecimientos malignos incurables.

Brown en 1966 encontró que la Fenazocina da pobres y variables resultados por vía oral en pacientes con dolor severo, pero este inconveniente se ha superado con ayuda de la forma sublingual.

Beaver y asociados en 1968 efectuaron otra comparación entre la Pentazocina y la Fenazocina por vía oral y consideraron a la Fenazocina "ser de menor efectividad por la vía oral".

Hay 4 razones para la diferencia entre los resultados de Beaver y los del ensayo presente:

- a) Sus investigaciones fueron llevadas a cabo a diferentes tiempos, leves cambios en el procedimiento y diferente forma de colección de datos.
- b) La composición y colección de los resultados.
- c) En el estudio de Beaver las respuestas de los pacientes fueron fijadas en la primera vuelta de administración de las drogas, y las dosis administradas en la segunda vuelta de administración fueron determinadas por las respuestas de la primera vuelta. Y esta técnica no se aplicó en nuestro ensayo.

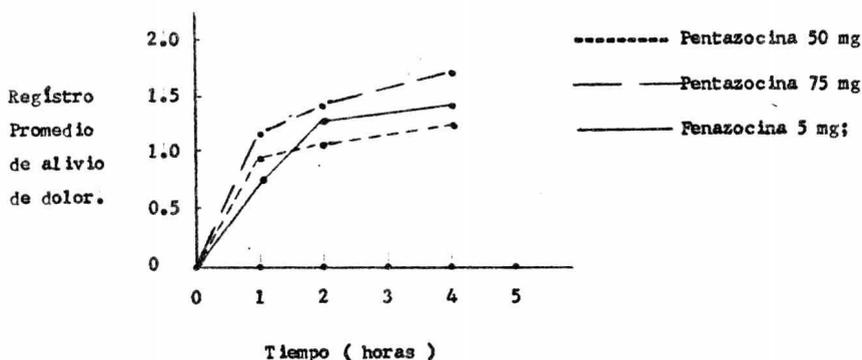


Fig. 2.-) Registro promedio de alivio de dolor. Dolor inicial moderado o severo valorado por los observadores.

Efectos Colaterales:

No se observaron diferencias significativas en el número de pacientes que experimentaron efectos colaterales con las 2 drogas (16 %). El mareo fué el efecto mas común para la dosis de 75 mg de Pentazocina. En el grupo de la Fenazocina resultaron dormidos un 13 % comparados con un 6 % en los dos grupos de la Pentazocina, pero dichos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Norris y Telfer en 1970 en un estudio, encontraron que la suave sedación que producen 50 mg de Pentazocina por vía oral no fueron significativamente mayores que aquella producida por un placebo en 100 pacientes ginecológicas.

En un ensayo previo de Fenazocina y Pentazocina administradas por la vía intramuscular, llevado a cabo por Conaghan en 1966 se reportaron escasos efectos colaterales. Solamente un paciente en este ensayo, quien recibió 75 mg de Pentazocina experimentó efectos psicotomiméticos.

Esta reacción adversa ha sido raramente reportada despues de la administración de Pentazocina por la vía oral.

Tabla VII.-) Distribución del número de pacientes con efectos colaterales.

	Número de Pacientes con Efectos Colaterales.		
	Pentazocina 50 mg	Pentazocina 75 mg	Fenazocina 5 mg
Gastro-intestinales			
Nausea	2	2	3
Vómito	2	2	2
Dolor de estómago	1	1	1
Flaccidez	1	1	1

 Número de Pacientes con Efectos Colaterales:

Pentazocina 50 mg Pentazocina 75 mg Pentazocina 5 mg

Sistema Nervioso:

Mareo -----	1 -----	4 -----	4 -----
Vértigo -----	-----	-----	2 -----
Delirio -----	1 -----	1 -----	1 -----
Dolor de Cabeza -----	2 -----	1 -----	2 -----
Temblores -----	1 -----	1 -----	-----

Autónomos:

Pulso acelerado -----	-----	-----	2 -----
Calor -----	1 -----	4 -----	7 -----
Sequedad de boca -----	-----	1 -----	3 -----
Sudoración -----	-----	1 -----	1 -----
Alucinación -----	-----	1 -----	-----

Número Total de Pacientes

en cada Grupo -----	57 -----	86 -----	141 -----
---------------------	----------	----------	-----------

(6).

b.-) Comparación de Fenazocina y Pentazocina en Dolor Postoperatorio (por vía intramuscular).

Un ensayo llevado a cabo por Conaghan y Jacobsen, comparando los efectos analgésicos de inyecciones intramusculares de 30 y 45 mg de Pentazocina (Win 20,228) y de 2 y 3 mg de Fenazocina en 128 pacientes con dolor debido a cirugía abdominal. El dolor fué valorado bajo las condiciones del método doble ciego, los pacientes valoraron su dolor y varias medidas de la capacidad vital fueron efectuadas. Ambas drogas fueron efectivas para el alivio del dolor postoperatorio y no causaron efectos colaterales. Como promedio 38 mg de Pentazocina fueron analgésicamente equivalentes a 2.6 mg de Fenazocina.

Los cambios en capacidad vital, ofrecen una buena indicación del alivio del dolor postoperatorio despues de cirugía abdominal superior e inferior.

Método:

El ensayo incluyó pacientes internados al Mansfield Group of Hospitals, durante un periodo de 5 meses. Los pacientes fueron distribuidos lo mas homogéneamente posible en parejas de acuerdo a su edad, sexo y peso corporal y además el tipo de operación. La capacidad vital fué medida en un vitalógrafo.

A los pacientes no se les administró analgésicos postoperatorios hasta que su dolor lo requiriera.

Al tiempo de la inyección el dolor fué evaluado como suave (1), moderado (2) y severo (3). Despues de esta administración el dolor fué evaluado nuevamente a los 30, 60 y 120 minutos tanto por el observador como por el paciente, en lo posible la capacidad vital fué valorada.

Las dosis promedio para la primera inyección postoperatoria fueron de 37.7 mg para la Pentazocina y deduciendo esta dosis por cada 70 Kg de peso corporal, para la Fenazocina fué de 2.6 mg por cada 70 Kg de peso corporal

Resultados:

Las señales de alivio del dolor fueron registradas restando la intensidad de dolor inicial al tiempo de la inyección y el dolor al tiempo que es registrado. Así un paciente que tiene un dolor moderado (2) al tiempo de la inyección y una ausencia de dolor a la hora, se tomará un registro de alivio de dolor de (2 - 0 = 2).

Para ambas drogas el alivio de dolor obtenido fué similar.

El promedio máximo de alivio de dolor fué de 1.56 para la Pentazocina y de 1.69 para la Fenazocina.

Tabla II.-) Valoraciones de los observadores del dolor (intensidad), expresadas como registros de alivio de dolor (P.R.S.), para los dos analgésicos (34 observaciones - sobre 118 pacientes).

Droga	Horas despues de la inyección.	Registro de alivio del dolor.				Promedio (P.R.S.)	Máximo P.R.: Distribución			Promedio de Máximos (P.R.S.)
		Distribución (P.R.S.)					(P.R.S.)			
		0	1	2	3	0	1	2		
Pentazocina	0:5	22	38	23	1	1.12	4	24	28	1.56
	1	11	44	29	2	1.23				
	2	12	47	20	3					
Fenazocina	0.5	23	43	16	0	1.14	3	17	33	1.69
	1	12	34	28	1	1.21				
	2	8	36	27	4					

Tabla III.-) Alivio de dolor registrado despues de diferentes tipos de cirugía (retabulación de los resultados presentados en la tabla II).

Horas des- Cirugía.pues de la inyección.	Registro de alivio distribución (P.R.S.)				Promedio (P.R.S.)	Máximo P.R.S. Distribución(P.R.S.)				Promedio de Máximos (P.R.S.)	
	0	1	2	3		0	1	2	3		
Abdominal											
superior	0.5	13	36	21	0						
	1	3	28	25	2	1.30	1	12	32	4	1.80
	2	8	27	28	2						
Abdominal											
inferior	0.5	32	45	18	1						
	1	20	50	32	1	1.06	6	29	29	5	1.48
	2	12	56	19	5						

Discusión:

La valoración del dolor postoperatorio es sumamente difícil. Los analgésicos son administrados de rutina en el periodo postoperatorio, pero se debe tratar reducir en lo posible el número de inyecciones postoperatorias.

Papper y Brodie en 1952 encontraron que un 27 % de un total de 108 pacientes quienes sufrieron de cirugía abdominal o torácica "no requirieron de analgésico durante el periodo postoperatorio". Swerdlow y Daw en 1964 reportaron el mismo porcentaje en 92 pacientes quienes sufrieron una amplia variedad de operaciones abdominales.

Anteriormente al presente ensayo se empezó a utilizar Fenazocina particularmente para el

alivio de dolor durante el día, resultando muy adecuado por la ausencia de vómito a diferencia de la Morfina y sus alcaloides que si lo provocan en un 8 % de pacientes postoperatorios.

Durante la administración de Fenazocina y Pentazocina por la vía intravenosa no se encontró vómito y náusea a las dosis de nuestro ensayo. Observándose un efectivo alivio del dolor con ausencia de efectos colaterales.

Puesto que las complicaciones pulmonares y tromboembólicas fueron comunes en nuestra área, estas podrían reducirse si el paciente a la vez que es liberado del dolor puede toser bien y así cooperar con su tratamiento.

La baja incidencia de efectos colaterales fué de lo mas alentador en el presente ensayo y las conclusiones de los resultados se restringieron a las condiciones de nuestro estudio, esto es inyecciones intramusculares de Pentazocina y de Fenazocina para el alivio del dolor proveniente de cirugía abdominal.

En cuanto a acción analgésica 33 mg de Pentazocina fueron equivalentes a 2,6 mg de Fenazocina.

Los resultados del presente estudio considerados junto con los cálculos de potencia de la Fenazocina con relación a la Morfina, encontrados por Houde en 1964, se puede concluir que para el alivio del dolor 10 mg de Morfina podrían ser comparados con 33 mg a 44 mg de Pentazocina. Nuestras estimaciones son concordantes con las de Paddock en 1965 quien encontró que 10 mg de Morfina son equivalentes a 40 mg de Pentazocina en pacientes con dolor postoperatorio y crónico.

Los resultados reportados en el ensayo presente basados en la primera inyección postoperatoria administrada por la vía intramuscular a un gran número de pacientes, lograron un alivio significativo en ambos casos de cirugía abdominal superior e inferior.

(7)

" PORQUE SE CONSIDERAN ESTUPEFACIENTES "

1

"PORQUE SE CONSIDERAN ESTUPEFACIENTES"

El problema del uso de los narcóticos se origina sin duda en el problema del alivio del dolor, que es el principal al que se enfrenta el médico. Así tenemos que Sir Hug Cairns afirmaba lo siguiente: "los pacientes necesitan mas que la eficacia en el diagnóstico, terapéutica y curación, el alivio a sus dolores y otros síntomas y ser confortados" (5).

El alivio del dolor obtiene mayor gratitud por parte del paciente que la mayoría de los demás beneficios que el médico le pueda ofrecer. Debido a la actitud prevalente de que el dolor tolerado sin queja es una actitud de fortaleza moral y el no tolerarlo constituye una debilidad moral por parte del sujeto.

La aparente incapacidad de separar las propiedades analgésicas del riesgo de dependencia persistió hasta el año de 1956, cuando con el descubrimiento de la Nalorfina se inició la búsqueda de drogas similares a esta substancia capaces de proporcionar una potente analgesia sin el riesgo de producir dependencia. (32).

Con el descubrimiento de la Nalorfina por Lasagna y Becker, se conoció un narcótico antagonista de la Morfina con una potente acción analgésica. Por desgracia un amplio espectro de efectos colaterales desagradables principalmente su efecto psicomimético la hicieron inconveniente para su uso clínico, pero se consideró de suma importancia el que dicha substancia estuviera exenta del riesgo de producir dependencia.

Este importante descubrimiento alentó nuevas esperanzas que condujeron al estudio y ensayo de antagonistas similares para encontrar al fin el analgésico ideal. Estos estudios llevaron al descubrimiento de una serie de compuestos derivados del núcleo del Benzomorfan, los cuales fueron preparados e investigados. (5).

Drogadicción.

Como el Opio la drogadicción ha sido conocida por centenares de años, pero solamente durante la presente centuria han empezado a ser apreciados sus efectos nocivos a ni-

vel de salud individual y pública.

Por desgracia la respuesta de la sociedad a este problema en algunos países ha sido de menor interés respecto al tratamiento de los sujetos adictos, que respecto a la legislación que castiga dichos actos y esto ha sido la causa de infinidad de controversias.

Como resultado los términos "adicción" y "habituación" empiezan a ser abusados y en el año de 1964 la "World Health Producing Drugs" recomienda que tales términos deberían ser abandonados y reemplazados por el término "dependencia".

Para este propósito "dependencia" se define como: Un estado proveniente de la repetida administración de una droga sobre bases continuas y periódicas.

Las características de esta "dependencia" varían de acuerdo con la droga involucrada, y así el Comité recomendó que el término debería ser designado en cada instancia, por ejemplo "drogodependencia de tipo Morfina" (5).

Fármacos Capaces de Producir Dependencia.

Los fármacos capaces de producir "dependencia", tratando de conciliar aspectos farmacológicos, jurídicos y psiquiátricos-sociales pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- 1) Los estupefacientes.
- 2) Los psicotrópicos.
- 3) Los inhalantes volátiles.

1) Grupo de los estupefacientes.- Los estupefacientes comprenden los derivados naturales del Opio (Morfina y Codeína), los derivados semisintéticos de los Opiáceos (Dihidromorfina, Diacilmorfina ó Heroína) y los medicamentos de origen sintético de tipo Opiáceo (Meperidina, Pentazocina, Fenazocina, etc.)

Opiáceos.- Se denominan Opiáceos a las substancias que derivan del Opio y también a -

aquellas de origen sintético ó semisintético, cuya estructura química y acción farmacológica son similares a las de la Morfina. También se les denomina "Opioides" o alcaloides narcóticos y en la actualidad se conocen miles de estos derivados.

Como se dijo anteriormente en el año de 1964 se estableció por la O.M.S. la terminología de "dependencia", para hacer referencia al uso compulsivo de medicamentos o substancias psicotrópicas.

Dependencia Física.- Se llama así al fenómeno anteriormente conocido como "adicción" y está caracterizada principalmente por: a) Un uso compulsivo de la droga. b) Una tendencia a incrementar la dosis. c) La presencia de un síndrome de abstinencia cuando la substancia deja de ser utilizada.

Todos los Opiáceos producen "dependencia física". A continuación se describen los efectos farmacológicos de la Morfina que es la substancia típica de los Opiáceos y los restantes derivados producen efectos similares en mayor ó menor grado.

Dependencia de Tipo Morfina.- La dependencia de tipo Morfina se caracteriza por lo siguiente:

- a) Un deseo dominante de continuar tomando la droga, obteniéndola por cualquier medio. La necesidad puede ser satisfecha tomando la droga o substituyéndola por otra de propiedades parecidas a la Morfina.
- b) Una tendencia a incrementar la dosis debido al desarrollo de "tolerancia".
- c) Una "dependencia psíquica" a los efectos de la droga.
- d) "Dependencia física" a los efectos de la droga requiriendo de su presencia para mantener la homeostasis y resultando un síndrome de abstinencia cuando la droga es retirada.

Debido a la gran relación entre el alivio del dolor y el desarrollo de "dependencia" aunados a los cambios de conducta, muchos clínicos creen que el alivio del dolor

y el desarrollo de "dependencia" son inseparables, y por consecuencia los analgésicos fuertes no pueden encontrarse libres de la tendencia al abuso. Verdaderamente algunos parten de la idea de que "la tendencia al abuso es directamente proporcional a la potencia analgésica". (5)

Porque se Considera a la Fenazocina un Estupefaciente.

La Fenazocina es considerada como un analgésico muy potente, una dosis de 3 mg de Fenazocina equivalen a 10 mg de Morfina. Tiene el inconveniente de producir todos los efectos colaterales de la Morfina, incluyendo efectos tales como la depresión respiratoria, constipación y "dependencia física".

No obstante tiene un lento desarrollo de "tolerancia" y un apacible pero prolongado síndrome de abstinencia, lo cual sugiere que la droga tiene efectos acumulativos en el organismo y una baja excreción en el hombre. (23).

Désde que se inició el uso de la Fenazocina en forma clínica, se han realizado un gran número de ensayos tanto para valorar sus efectos farmacológicos como para valorar su riesgo de producir dependencia.

Así Seevers y colaboradores en el año de 1959 encontraron que la Fenazocina es capaz de producir un síndrome de abstinencia de menor potencia que en caso de la Morfina, lo cual sugiere que la Fenazocina es menos adictiva que la Morfina. Deberá tomarse en cuenta que el ensayo anterior se realizó en monos no en el hombre.

En el hombre se ha encontrado que la Fenazocina es un potente euforizante y contrarresta además el síndrome de abstinencia provocado por la interrupción en la administración de otras substancias adictivas, por lo que deberá ser considerada como material adictivo.

El grado exacto de riesgo para producir dependencia en el hombre no ha sido valorado con exactitud aún en el año de 1959, pero posteriores estudios mucho mas cuidadosos en cuanto a la intensidad del síndrome de abstinencia despues de dependencia direc

ta a Fenazocina y a Morfina fueron efectuadas. Ensayos similares bajo condiciones de uso terapéutico deberán ser efectuados. (3).

En un ensayo clínico llevado a cabo en el año de 1960 por Stephen J. Prevoznik y E. Eckenhoff con la finalidad de valorar la Fenazocina en 778 pacientes operados. En este ensayo se reportaron "propiedades no adictivas a la Fenazocina", pero no se intentó estudiar el problema mas a fondo. En este estudio uno de los pacientes recibió una dosis de 3 mg de Fenazocina de 2 a 3 veces por día y no mostró ningún efecto adverso cuando la droga le fué retirada de improviso.

Un segundo paciente con una lesión metastásica del cordón espinal, recibió dosis de 4 mg por vía intramuscular de 2 a 3 veces por día, esta dosis se alternó con dosis de 64 mg de Dextropropoxifeno, este tratamiento le fué dado durante 30 días mostrando un excelente alivio del dolor. Tampoco este paciente presentó "tolerancia" ó "dependencia".

Isbell y colaboradores obtuvieron suficientes datos para concluir que la Fenazocina posee riesgo de dependencia menor que el de la Morfina y Meporidina. Si estas observaciones son en lo futuro apoyadas con estudios y ensayos clínicos bien planeados y además sensibles, la Fenazocina bien podría ser el analgésico ideal para sustituir a otras substancias verdaderamente adictivas. (39).

Grandes esperanzas de que la Fenazocina pudiera no ser adictiva han sido frustrados, debido a que fué probado por Fraser e Isbell en el año de 1960 que la Fenazocina es un adecuado sustituto en casos de dependencia a la Morfina.

La Fenazocina es incluida en una lista de drogas con riesgo de causar dependencia en una publicación del "World Health Organisation", en el año de 1964. (7).

A pesar de estas observaciones en el año de 1970, la droga es considerada por algunos investigadores capaz de no producir dependencia y así aseguran que el compuesto ha sido utilizado durante periodos superiores a los 2 años para tratamiento de dolor

crónico sin aparente desarrollo de tolerancia y dependencia física. (14).

En la edición de 1965 el New Drugs afirma que la Fenazocina posee un riesgo de adicción similar al de la Morfina. (35).

Un ensayo bien planeado y controlado fué llevado a cabo en el año de 1960 por Fraser y H. Isbell. Los resultados de este ensayo fueron categóricos y concluyentes acerca de la capacidad adictiva de la Fenazocina. Algunos de los sujetos utilizados en este estudio fueron hombres acusados de violación a la ley Federal de Narcóticos y fueron completamente voluntarios, todos ellos sanos y sin aparente psicosis mayor. También se utilizaron pacientes para valorar los efectos de dosis únicas, este grupo de sujetos en un examen previo no presentaron dependencia a opioides (no adictos ni tolerantes) y al tiempo del ensayo fueron iniciados.

Método del Ensayo.- a) En estudios previos se encontró que de 3 a 4 mg de Fenazocina producen efectos indeseables tanto de tipo objetivo como subjetivo comparables a aquellos producidos por 20 mg de Morfina. Por esta razón se evaluó el efecto provocado por la administración de dosis únicas subcutáneas e intravenosas.

b) Con la finalidad de valorar la actividad supresora de síndrome de abstinencia se llevaron a cabo pruebas de 24 horas, de esta manera se evaluó la habilidad de la Fenazocina para suprimir el síndrome de abstinencia. En esta prueba se utilizaron 5 pacientes adictos a una dosis de 240 mg de Morfina por día.

c) Pruebas de sustitución a la Morfina por 10 días, se llevaron a cabo en 5 pacientes adictos.

d) Pruebas de adicción directa "corta". Estas pruebas fueron llevadas a cabo con la finalidad de saber si la Fenazocina causa dependencia física en el hombre.

e) Pruebas de adicción directa "largas".

f) Pruebas de adicción "cortas" llevadas a cabo con controles de Morfina y placebo.

Resultados:

La Fenazocina es de 2 a 5 veces mas potente que la Morfina en cuanto a efectividad analgésica en el hombre.

Si bien Eckenhoff y Prevoznik reportaron pocos efectos colaterales con la administración de Fenazocina, en este estudio, durante las pruebas de adicción directa, se encontraron efectos colaterales del grado de aquellos provocados por Morfina.

Se concluye que las dosis de Fenazocina no pueden ser incrementadas tan rápidamente como las dosis de Morfina, esto se dedujo de pruebas de adicción a Fenazocina comparadas en forma paralela a las de adicción a Morfina. Cuando se utilizó la Morfina en pruebas de adicción paralela, fué siempre posible incrementar la dosis de 40 mg/día a 180 mg/día y de esta a 345 mg/día, dependiendo del peso corporal y durante los primeros 18 días de administración. Así también fué posible incrementar la dosis de la Morfina en pacientes no adictos a 500 mg/día, durante los 10 primeros días, sin desarrollo de toxicidad peligrosa.

Los resultados concluyen que la Fenazocina es un material adictivo en el hombre. Es un potente eufórico, menos potente que la Morfina para suprimir síndrome de abstinencia y es un adecuado sustituto de la Morfina. Provoca dependencia física semejante a la producida por la Morfina en pruebas de adicción directa. Un síndrome de abstinencia muy marcado ocurrió en uno de los casos, al retirar la Fenazocina.

La "dependencia física" a la Fenazocina puede ser considerada hasta cierto punto mas debil que a la Morfina, o bien puede ser que se desarrolla mas lentamente.

La severidad del síndrome de abstinencia de Fenazocina puede ser en algunos casos tan aguda como aquella de la Morfina.

La potencia para suprimir el síndrome de abstinencia de Morfina en el hombre es comparable a aquella para suprimir el síndrome de abstinencia en el mono. Así tenemos que en el hombre 1 mg de Fenazocina equivalen a 8.15 mg de Morfina, pero en el mono 1 mg de Fenazocina equivalen a 0.18 mg de Morfina.

Resumen:

- a) La farmacología de la Fenazocina en el hombre, incluyendo síndrome de abstinencia ha sido valorada.
- b) A dosis únicas administradas por las vías intravenosa y subcutánea, resultó la Fenazocina más potente que la Morfina para inducir efectos subjetivos (euforia), provocando efectos parecidos a los de la Morfina.
- c) La Fenazocina es un potente supresor del síndrome de abstinencia provocado por la Morfina y es un sustituto adecuado de la Morfina en caso de sujetos adictos.
- d) Cuando la dosis de Fenazocina fué incrementada rápidamente en la administración crónica (programa adictivo) los efectos colaterales fueron similares a los de la Morfina, solamente que en el caso de la Fenazocina fué imposible incrementar la dosis tan rápidamente como en el caso de la Morfina.
- e) El síndrome de abstinencia de Fenazocina fué semejante al síndrome de abstinencia de Morfina, pero tendió a ser de menor severidad.

(13).

Control de la Fenazocina a Nivel Internacional.

"Reconociendo que el uso médico de los estupefacientes continuará siendo indispensable para mitigar el dolor y que deben adoptarse las medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de estupefacientes con tal fin.

Reconociendo que la toxicomanía constituye un mal grave para el individuo y entraña un peligro social y económico para la humanidad.

Concientes de su obligación de prevenir y combatir este mal. Considerando que para ser eficaces las medidas contra el uso indebido de estupefacientes se hace necesaria una acción concertada y universal.

Deseando concertar una convención internacional que sea de aceptación general, en sustitución de los tratados existentes sobre estupefacientes, por la que se limite el

uso de estupefacientes a los fines médicos y científicos y se establezca una cooperación y una fiscalización internacionales constantes para el logro de tales finalidades y objetivos". (Convención Unica de 1961 Sobre Estupefacientes).

PENTAZOCINA. PORQUE SE CONSIDERA ESTUPEFACIENTE.

Cuando se iniciaron los estudios sobre esta substancia, los multiples ensayos llevados a cabo sobre su farmacología, confirman que es una potente droga analgésica y se estableció entonces que sus propiedades analgésicas estaban virtualmente disociadas de su riesgo para producir dependencia. La evidencia en apoyo de tal afirmación fué tan convincente que en el año de 1966 el W. H. O. "Expert Committee on Dependence Producing Drugs" fué persuadido de liberar a la Pentazocina del control de narcóticos. Esto de ninguna manera indicó que la dependencia a la Pentazocina no ocurriera, virtualmente toda droga en uso común ha sido abusada y este caso no sería la excepción.

(5).

Estudios recientes sin embargo concluyen que la Pentazocina no esta exenta de acciones las cuales pueden permitir su abuso y se han tenido reportes aislados de un uso prolongado de esta droga dando como resultado una dependencia física y psíquica a ella. Sin embargo la Pentazocina ha presentado mucho menor riesgo de dependencia que la Petidina u otro analgésico similar a la Morfina.

Cási todos los sujetos que han abusado de la Pentazocina tienen un historial de abuso a otras drogas, inestabilidad emocional, observándose que se ha abusado principalmente de la forma parenteral.

El síndrome de abstinencia descrito para la Pentazocina es usualmente mas debil que aquel descrito para la Morfina, y la interrupción ha sido lograda sin dificultad.

Un reporte actual afirma que casi toda la Pentazocina desviada al abuso a sido obtenida a través de prescripción médica y el llenado de estas prescripciones se ha realizado por el propio sujeto, favoreciendo este problema un control inadecuado de la droga.

De esta forma, a pesar de que en el año de 1973 la Pentazocina no figura dentro del control de narcóticos, se recomienda un cuidado especial por parte del médico al prescribirla para dolor crónico y vigilar a los pacientes que tengan tendencia a incrementar la dosis, y el uso de la droga anticipadamente al dolor deberá ser evitado.

Considerando el extenso empleo terapéutico de la Pentazocina, se han publicado pocos reportes de casos de dependencia, y en algunos de estos casos fué probado que la Pentazocina no fué la única droga abusada. Existen evidencias de que en muchos casos la Pentazocina ha sido incriminada cuando han sido otras las drogas abusadas.

(19).

Cuando 6 sujetos con alegada dependencia a la Pentazocina fueron investigados metódicamente mediante análisis de sangre y de orina, no se encontraron trazas de Pentazocina, pero evidencias de uso de Morfina ó Petidina se demostraron en 5 de estos sujetos. Se concluye por lo tanto que es importante insistir en pruebas de laboratorio antes de atribuir "dependencia a Pentazocina".

(32).

El alegado abuso a la Pentazocina ha sido asociado con un síndrome de abstinencia y en la mayoría de los casos los sujetos han tenido un previo historial de abuso a otras drogas y alcohol ó bien algún desorden de personalidad, y solamente en pocos casos ha sido la Pentazocina la única droga abusada. Usualmente la forma parenteral es la que ha sido incriminada, pero de la forma oral también se han tenido reportes, según Alarcon en el año de 1971.

El papel del efecto eufórico en el desarrollo de dependencia no es absolutamente claro, pero el alivio de ansiedad y depresión se ha buscado en la mayoría de los sujetos que han abusado de la droga y la euforia resultante es la razón principal para continuar con su uso de manera prolongada.

Los síntomas de abstinencia han sido relativamente suaves y fácilmente controlados, la droga se ha retirado sin la mas mínima dificultad, si bien Alarcon en el año de 1971 observó que entre los síntomas de abstinencia se incluye "un alto grado de inquietud emocional y un deseo de seguir tomando la droga."

De acuerdo con Habers en el año de 1971, se pregunta si en realidad la Pentazocina tiene un elevado potencial de abuso que pudiera provocar una "verdadera adicción".

Sin embargo no se sabe hasta que grado ha sido abusada y por quién. En un intento para resolver estas preguntas, Chambers en el año de 1971 realizó un estudio de abuso a la Pentazocina en un total de 1494 sujetos narcótico-dependientes. Los sujetos fueron interrogados acerca de la droga, se realizaron exámenes de sangre y de orina, los sujetos fueron rehabilitados con facilidad, pero tales exámenes no fueron concluyentes.

Reportes de alegado abuso a la Pentazocina se resumen en la tabla XII.

El W.H.O. "Expert Committee on Dependence Producing Drugs" en el año de 1966, estableció lo siguiente respecto a la Pentazocina:

El Comité ha considerado el desarrollo de antagonistas específicos del ópio y la conveniencia de mostrar sus opiniones sobre el valor y seguridad de estas drogas. Algunos no son utilizados como analgésicos debido a sus efectos disfóricos. Otros tales como la Pentazocina son menos limitados y sus actividades analgésicas han sido en contradas útiles en varios ensayos y parece no tener complicación con el riesgo de abuso.

En el caso de la Pentazocina el Comité consideró lo siguiente:

- a) Los resultados negativos en cuanto a capacidad de dependencia física probada en monos.
- b) La ausencia de evidencia de afición significativa al compuesto por antiguos adictos y la ausencia de evidencia de propiedad de producir dependencia en ensayos humanos.
- c) Los extensos ensayos clínicos de esta substancia.

El Comité concluyó que ha existido muy poca probabilidad de abuso de este compuesto y que este no representa un riesgo significativo a la salud pública.

Por estos motivos el Comité fué de la opinión "no hay necesidad a este tiempo de control de narcóticos para la Pentazocina a nivel Internacional y Nacional". (40).

Tabla XII.- Resumen de reportes publicados describiendo un sobreuso ó alegado abuso de la Pentazocina.

A.-) Alarcon y colaboradores, reportaron 4 pacientes en el año de 1971:

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad y Sexo -----	34 H	36 H	36 M	45 M
Previo Abuso a otras drogas -----	Si	Si	(?)	Si
Desordenes Previos de Personalidad -----	(?)	Si	Si	Si
Ruta de administración -----	I.V.	I.M.	I.M.	I.M.
Principal efecto observado --	Euforia	Euforia	Analgesia	Analgesia
Dosis Máxima -----	30 mg/hr.	600 mg/día	540 mg/día	300 mg/día
Síndrome de Abstinencia -----	Si	Si	Si	Si
Método de abstinencia -----	Diazapán	Gradual	Con dificultad	Sin dificultad
Otras drogas abusadas -----	Ninguna	Hipnóticos	Barbitúricos	No
Duración del uso de Pentazocina -----	(?)	24 meses	18 meses	3.5 meses

B.-) Chambers y colaboradores (1971), reportaron 1 solo caso:

	Paciente 1
Edad y Sexo -----	22 H
Abuso previo a otras drogas -----	No
Desordenes previos de Personalidad ----	No (?)
Ruta de Administración -----	-
Efecto principal observado -----	Analgesia y Euforia.
Dosis Máxima -----	300 mg/día
Síndrome de abstinencia -----	Si

Método de abstinencia ----- Metadona
Abuso a otras drogas ----- No.
Duración del uso de Pentazocina ----- 21 meses.

C.-) Gibson y Nebe en 1969, reportaron 1 caso:

Edad y Sexo ----- Hombre, 26 años
Abuso Previo a otras Drogas ----- No.
Desordenes previos de personalidad ---- No (?)
Vía de Administración ----- Subcutanea.
Principal efecto observado ----- Alivio de depresión
Dosis Máxima ----- 270 mg/día.
Síndrome de abstinencia ----- Si.
Método de abstinencia ----- Retiro brusco.
Abuso a otras drogas ----- Hipnóticos.
Duración del uso de Pentazocina ----- Ningún dato.

D.-) Hart en el año de 1969, reporte de un caso:

Edad y Sexo ----- Mujer de 21 años.
Abuso previo con otras drogas ----- Si.
Desordenes previos de personalidad ----- Si.
Vía de administración ----- Oral.
Principal efecto observado ----- Analgesia.
Dosis Máxima ----- 200 mg/ 1.5 horas.
Síndrome de abstinencia ----- Si.
Método de Abstinencia ----- (?)

Otras drogas abusadas ----- Ninguna.

Duración del uso de Pentazocina ----- Varios meses.

E.-) Keup en el año de 1968, reporte de 2 casos:

	Caso 1		Caso 2
Edad y Sexo -----	21 años, Mujer.	-----	27 años, Hombre.
Abuso Previo a otras drogas -----	Si.	-----	Si.
Desórdenes previos de personalidad -----	Si.	-----	No.
Vía de administración -----	Subcutanea	-----	Se ignora.
Principal efecto observado -----	Euforia	-----	Euforia.
Dosis Máxima -----	600 mg/día	-----	300 mg/día
Síndrome de abstinencia -----	Ningún dato	-----	Ningún dato
Método de abstinencia -----	" "	-----	" "
Otras drogas abusadas -----	Heroína	-----	Barbitúricos
Duración del uso de Pentazocina -----	Más de 6 meses	-----	3 meses

F.-) Neuschatz en el año de 1969 reportó un caso:

Edad y Sexo -----	33 años, Hombre.
Abuso previo a otras drogas -----	Si.
Desórdenes previos de personalidad -----	No (?)
Vía de administración -----	Parenteral.
Principal efecto observado -----	Analgesia.
Dosis Máxima -----	1,200 mg/día
Síndrome de abstinencia -----	No.
Método de abstinencia -----	Retiro brusco.
Otras drogas abusadas -----	Sin datos.
Duración del uso de Pentazocina -----	6 meses.

G.-) Raskin en 1970, reportó un caso:

Edad y Sexo -----	Hombre de 28 años.
Abuso previo con otras drogas -----	(?)
Desórdenes previos de personalidad -----	No (?)
Vía de administración -----	Intravenosa.
Principal efecto observado -----	Analgesia.
Dosis máxima -----	600 mg/día
Síndrome de abstinencia -----	Si.
Método de abstinencia -----	Retiro brusco.
Otras drogas abusadas -----	Metadona.
Duración del uso de Pentazocina -----	12 meses.

H.-) Sandoval y Wang en el año de 1969, reportaron 2 casos:

	Sujeto 1	Sujeto 2
Edad y Sexo -----	Hombre de 50 a.	Mujer de 24 a.
Abuso previo con otras drogas -----	Si.	No.
Vía de administración -----	I.M. e I.V.	I.M.
Principal efecto observado -----	Euforia y Analgesia	Analgesia.
Dosis máxima -----	960 mg/ día	60 mg/hora.
Síndrome de abstinencia -----	Si	Si.
Método de abstinencia -----	Petidina	Morfina.
Otras drogas abusadas -----	No.	No.
Duración del uso de Pentazocina -----	Varios meses	Varios meses.

I.-) Smith en el año de 1969, reportaron 2 casos:

	Sujeto 1	Sujeto 2
Edad y Sexo -----	49 años, Mujer	44 años, Hombre.

	Sujeto 1	Sujeto 2
Abuso previo con otras drogas -----	Si -----	Si
Desórdenes previos de personalidad -----	No (?) -----	No (?)
Vía de administración -----	Intramuscular -----	Parenteral.
Principal efecto observado -----	Analgesia -----	Euforia
Dosis Máxima -----	1,500 mg/día -----	No se sabe.
Síndrome de abstinencia -----	Si -----	Si
Método de abstinencia -----	Clorprotixeno -----	Clorprotixeno.
Otras drogas abusadas -----	Sin datos -----	Alcohol.
Duración del uso de Pentazocina -----	Varios meses -----	6 meses.

J.-) Weber y Rome en el año de 1970, reportaron 2 casos:

	Sujeto 1	Sujeto 2
Edad y Sexo -----	Hombre de 61 años -----	Hombre de 28 años.
Abuso previo con otras drogas -----	No -----	No
Desórdenes previos de personalidad -----	Si -----	Si.
Vía de administración -----	S.C. e I.M. -----	Parenteral.
Principal efecto observado -----	Alivio de fatiga -----	Euforia
Dosis máxima -----	300 mg/día -----	130 mg/día.
Síndrome de abstinencia -----	Si -----	Si.
Método de abstinencia -----	Retiro gradual -----	retiro brusco.
Otras drogas abusadas -----	No -----	No.
Duración del uso de Pentazocina -----	Más de 12 meses -----	No se sabe.

(19).

Los resultados anteriores no representan la última palabra respecto a la acción de la Pentazocina en el organismo, pues como se ve son antiguos y se mencionan en este tra

bajo como fuente de datos acerca de los diversos ensayos que se efectuaron para determinar si debería o no ser considerada como un estupefaciente.

Un caso de dependencia a la Pentazocina oral fué reportado en una mujer de 21 años de edad quien había sido prescrita de narcóticos analgésicos y quien los había manejado continuamente durante casi 2 años, abasteciéndose ella misma debido a que le parecieron agradables los efectos subjetivos. Subsecuentemente ella recurrió a la Pentazocina oral y al tiempo de ingresar al hospital tomaba arriba de 200 mg por la vía oral a intervalos de 90 minutos. Cuatro días antes de su ingreso al hospital suspendió la toma de sus tabletas, desarrollando un síndrome de abstinencia. Narrando sus experiencias a este respecto explicó lo siguiente:

"Yo no podía pensar ni sumar, mi lenguaje se borró, tenía dolor de estómago y de cabeza vista borrosa y tumblores, empecé a ponerme histérica y quería correr fuera de casa".

Al momento de la admisión estaba inquieta, trémula, emocionalmente lábil, anoréxica y sufría de incoordinación motora, la prueba de función intelectual la llevó a cabo, resultando por debajo de su estándar.

El diagnóstico para este caso, empleando el nuevo "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (segunda edición), fué el de "drogodependencia a analgésicos sintéticos con efectos similares a los de la Morfina".

En conclusión, la temprana creencia de que la Pentazocina "no era adictiva" ha sido probada como falsa.

Abundante publicidad acerca de la Pentazocina la describe como una substancia "no narcótica" y no sujeta al control de narcóticos.

En cuanto a potencial adictivo de la Pentazocina parenteral, este parece ser menor que el de la Morfina y Meperidina. Pero este riesgo deberá considerarse también para la forma oral y no solamente para la forma parenteral. Así tenemos que varios reportes del "Medical Letter" nos informan que la Pentazocina ha sido abusada tanto en su forma parenteral como en su forma oral. Estando actualmente la Pentazocina parenteral sujeta a un abuso extendido.

(33).

" CONCLUSIONES".

" USO RACIONAL DE LOS NARCÓTICOS"

El médico debería tomar una actitud crítica respecto al uso de los nuevos narcóticos, aprovechando sus acciones según sus conocimientos y experiencia de forma ideal.

La Morfina permanece como estándar y el alivio del dolor es la razón principal por la cual los narcóticos son empleados, a pesar del precio fisiológico que se debe pagar.

Siempre que sea posible el dolor deberá ser tratado en sus orígenes y se deberá en lo posible utilizar analgésicos no narcóticos. La dosis efectiva óptima para un narcótico deberá ser seleccionada para un individuo en particular en base a su edad, peso corporal y experiencias previas con dicha droga. Pruebas con dosis pequeñas deberán ser practicadas en lo posible, y los analgésicos narcóticos evitados al menos en lo posible para los pacientes de edad avanzada con insuficiencia pulmonar, circulatoria, hepática o adrenal o con hipotiroidismo.

El uso de rutina de los narcóticos en combinación con antagonistas no ha sido probada ser factible. Pero los antagonistas son los mas efectivos medios de tratamiento de sobredosis y envenenamientos, particularmente en los casos de de depresión respiratoria severa. El uso de los narcóticos en medicación preanestésica debería no ser rutinario y solamente utilizado como suplemento específico para la técnica anestésica elegida.

Finalmente la administración de analgésicos narcóticos deberá discontinuarse en cuanto su utilidad terapéutica ya no sea necesaria y particularmente en sujetos con cierto tipo de personalidad.

El tratamiento de dolor crónico sin el uso de narcóticos puede ser efectivo utilizando talentos combinados del médico, psiquiatra, radiólogo, cirujano y anestesista competentes.

(15).

" CONCLUSIONES "

- I.-) En el presente trabajo se hace una recopilación de los mas importantes estudios de la Fenazocina y Pentazocina.
- II.-) Se indica porque ya no se usa la Fenazocina.
- III.-) Se recopilan los estudios encaminados a determinar si debe o no considerarseles como estupefacientes.
- IV.-) Se mencionan algunas técnicas para la determinación cualitativa y cuantitativa, algunas de estas técnicas son específicas para su determinación en los fluidos orgánicos.

.BIBLIOGRAFIA.

- 1.-) American Journal Med. Sci. 250: 284-91. Sep. 1965.
- 2.-) American Journal Obstet. Gynec. 88: 601-5. 1964.
- 3.-) Anesthesiology. 20: 355. 1959.
- 4.-) Anesthesiology. Vol. 25, No. 2. Ap. 1970.
- 5.-) Brit. Journal Anaesth. 42: 186. 1970.
- 6.-) Brit. Journal Anaesth. 43: 486-95. 1971.
- 7.-) Brit. Journal Anaesth. 38: 345. 1966.
- 8.-) Brit. Journal Anaesth. 34: 571-75. 1962.
- 9.-) Brit. Journal Anaesth. 40: 341. 1968.
- 10.-) Brit. Journal Anaesth. 36: 782-6. 1964.
- 11.-) Brit. Journal Ophtal. 48: 139-42. 1964.
- 12.-) Brit. Pharmacopoeia. 1973.
- 13.-) Bull. Narcot. 12(2) :15. 1960.
- 14.-) Burger A. Medical Chem. Tercera Ed. Ed. Interscience Pub. New York. 1970.
- 15.-) Clinical Pharmacol. Ther. 3: 827-38. 1962.
- 16.-) Clinical Pharmacol. Ther. 9: 582. 1968.
- 17.-) Clinical Pharmacol. Ther. 10: 681-9. 1969.

- 18.-) Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos. Ed. Oficial. Secretaría de Salubridad y Asistencia. México, 1973.
- 19.-) Drugs. 5: 6-91. 1973.
- 20.-) Farmacodependencia. Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal y Territorios Federales.
- 21.-) Gut. 12: 51-54. 1971.
- 22.-) Gut. 8: 296. 1967.
- 23.-) Goodman and Gilman. The Pharmacol. Bases Therap. Cuarta Edición. Ed. Mac - Millan. 1970.
- 24.-) Index Mark. Octava Edición.
- 25.-) Journal Pharmacol. Exp. Ther. 143: 141-8. 1964.
- 26.-) Journal Medical Chem. Vol. 7, No. 2 123-7. 1964.
- 27.-) Journal Organic. Chem. 25:984. 1960.
- 28.-) Journal Medical Chem. 6: 569-72. Sep. 1963.
- 29.-) Journal American Med. Association. 1092-95. 1961.
- 30.-) Journal Medical Chem. 10: 959-60. Sep. 1967.
- 31.-) Journal Pharmacol. Exp. Ther. 149: 16-22. 1965.
- 32.-) The Lancet. 439-40. Feb. 1971.
- 33.-) The Lancet. 1: 690. Sep. 1969.
- 34.-) The Lancet. 1: 1205. Jun. 1968.

- 35.-) New Drugs. Ed. 1965. Editorial American Medical Association.
- 36.-) Medical Pharmacol. Exp. 16: 190-2. 1967.
- 37.-) Physicians Desk Reference to Pharmaceutical Specialties and Biologicals.
Edic. 27. Medical Economics Company. N.J. 1973.
- 38.-) The Practitioner. 196: 125-6. 1966.
- 39.-) Surgery Gynecology and Obstetrics. 669-71. 1960.
- 40.-) W.H.O. Committee on Dependence Producing Drugs. No. 343: 6. 1966.
