



# Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales "ZARAGOZA"

## CARACTERIZACION DE UN MODELO PARA LA EVALUACION DE ANALGESIA EN RATAS.

Medición de reversión de la limitación funcional  
producida por administración intra-articular de  
ácido úrico.

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P r e s e n t a :

Ana Mirna Flores Bustamante



México, D. F.

1982



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.

## CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. OBJETIVOS
5. HIPOTESIS
6. MATERIAL Y METODOS
7. DESARROLLO
  - 7.1 CONSIDERACION PREVIA
  - 7.2 DESARROLLO DEL TRABAJO
  - 7.3 RESULTADOS
8. DISCUSION
9. CONCLUSIONES
10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES
11. ANEXOS
12. BIBLIOGRAFIA

## 1. INTRODUCCION

El desarrollo de nuevos medicamentos para uso humano tiene como uno de sus objetivos la obtención de fármacos cuya eficacia terapéutica sea considerablemente mayor que su riesgo de acción nociva. Estas dos características se engloban dentro del concepto de seguridad de un medicamento. (1)

La experimentación en animales de laboratorio es el recurso que se emplea para la predicción de la seguridad de los medicamentos en el uso humano.

La investigación que se realiza para el desarrollo de nuevos medicamentos, en donde se descubren o caracterizan las propiedades farmacológicas de fármacos de origen natural, sintético o mixto, se conoce como farmacología experimental preclínica (2).

La farmacología preclínica tiene como objetivos de conocimiento: la tipificación de los diversos efectos de los fármacos, así como el estudio de sus mecanismos de acción; y tiene además, como objetivos de aplicación, el diseño y el uso racional de medicamentos. (3)

Algunos de los efectos de los medicamentos pueden o deben ser caracterizados en animales sanos, en cambio, otros efectos sólo se pueden caracterizar en condiciones de enfermedad o en estados particulares inducidos experimentalmente; un modelo de enfermedad inducida experimentalmente en el laboratorio es la hipertensión arterial por nefrectomía y ligadura del riñón contralateral en la rata; (4) en cambio, la bolsa de Heidenhein en el perro es un modelo experimental que permite estudiar la influencia de agentes terapéuticos sobre la secreción gástrica.

La importancia, tanto económica como humana, del desarrollo rápido de nuevos y mejores medicamentos no necesita enfatizarse. Uno de los factores limitantes en el desarrollo de medicamentos lo constituyen las características de los modelos disponibles para las pruebas preclínicas. Otro factor lo es, aunque no parezca obvio, el número de los modelos disponibles. Es por ésto que el desarrollo de más y mejores modelos, es de gran importancia para la farmacología, en general; y para la terapéutica, en particular.

## 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

La caracterización farmacológica preclínica de nuevos compuestos con posible acción analgésica, requiere de la evaluación de estos compuestos en modelos experimentales de dolor. (6) Los más usuales se caracterizan por presentar una respuesta conductual, generalmente refleja, consecutiva a la aplicación de un estímulo nociceptivo (7). En estos modelos se identifica como efecto "analgésico" de los compuestos en estudio, a la supresión o al retardo en la aparición de las respuestas. Estos modelos tienen las siguientes ventajas: a) se realizan en muy poco tiempo, b) se emplean en pequeñas cantidades de cada compuesto porque los animales de prueba son generalmente ratón o rata, c) no se requiere entrenamiento complicado, d) se requiere un mínimo de equipo, e) por lo anterior, es posible probar un gran número de dosis y compuestos en poco tiempo y con un costo relativamente pequeño (8). Sin embargo, es frecuente que algunos compuestos se comporten en estos modelos como analgésicos, pero que en el humano no muestren tal eficacia analgésica. En este caso se tiene un resultado equívoco, que en la terminología experimental se le denomina "falso positivo". (9) También se presentan resultados identificados como falsos negativos. (10, 11).

Una vez detectada la eficacia analgésica de fármacos nuevos en los modelos de dolor del tipo de los anteriores, el farmacólogo se encuentra con la necesidad de predecir con un alto índice de probabilidad que el o los compuestos en estudio sean efectivos en el tratamiento del dolor en el hombre. Es decir, requiere uno o varios modelos con mayor confiabilidad y validez que los que se usan para una discriminación inicial de los compuestos. Es por ello que se explora la posibilidad de

que el modelo de dolor inducido en la rata por la administración intra-articular de ácido úrico en una de las rodillas, satisfaga la necesidad existente. La selección de este modelo se justifica por las características del dolor inducido y de sus manifestaciones.

Para la ubicación más adecuada del lector con relación al tema, se revisan algunos aspectos complementarios:

- A) Concepto o definición del dolor
- B) Concepto de analgesia y analgésico
- C) Clasificación de analgésicos
- D) Modelos experimentales de dolor

#### A) CONCEPTO DEL DOLOR

Se ha considerado al dolor como una señal sensorial indicadora de anomalía, daño o por lo menos peligro de daño a la integridad del sujeto. En el hombre, desde el punto de vista médico se identifica al dolor como una manifestación clínica que consiste en un conjunto de síntomas y signos relacionados, que se integran en lo que se denomina síndrome doloroso. La expresión sindrómica varía en función de varios factores; tipo de causa del dolor, características propias del individuo, experiencia previa con el dolor, actitudes y expectativas con respecto a la enfermedad o causa del dolor, influencias ambientales, etc. Esta complejidad etiopatogénica explica la dificultad para definir el dolor, así como para la cuantificación del efecto de fármacos sobre el dolor.

(12)

A nivel experimental, en animales de laboratorio, la "medición" del dolor se realiza principalmente por la caracterización de las manifestaciones conductuales del "síndrome doloroso", aunque también es posible medir otras manifestaciones o índices como: actividad eléctrica

en las vías nerviosas de conducción del dolor (nervios sensitivos, médula espinal, o sistema nervioso central), actividad refleja del sistema nervioso autónomo (pulso, presión arterial, etc.) (12)

El conocimiento actual de la fisiología y de las características sensoriales (psicofísicas) y farmacológicas del dolor es aún pequeño, pero ya se conoce algo. Así, por ejemplo, se sabe que: 1) existen tanto estructuras especializadas (nociceptores específicos) como estructuras no específicas que participan en la formación y/o modulación de la señal dolorosa. 2) existen vías nerviosas que llevan la información de dolor desde las estructuras periféricas mencionadas anteriormente, hasta lugares muy bien localizados en las astas dorsales de la sustancia gris de la médula espinal. 3) Ahí hay neuronas que preprocesan la información dolorosa y la envían a centros superiores de integración (como el hipotálamo) y ahí a su vez se procesa esa información y se envía a su destino final, la corteza cerebral. 4) existen vías nerviosas que descienden desde varias zonas y centros superiores del sistema nervioso central (SNC) modulan o participan en el procesamiento de la información dolorosa a medida que esta asciende a través de las diferentes vías y centros del dolor. 5) se han identificado sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras que tienen papeles muy importantes, tanto en la génesis, como en la percepción del dolor. Algunas de las que sobresalen son: las endorfinas y encefalinas, las bradiquininas, la sustancia P, las prostaglandinas y la serotonina. (13,14 y 15)

#### B) CONCEPTOS DE ANALGESIA Y ANALGESICO

En la actualidad se considera que ambos conceptos no están bien definidos y se emplean con frecuencia en forma poco precisa. El conocimiento más completo del dolor permitirá una mejor descripción y uso

de ambos conceptos. En forma general, se consideran como analgésicos a los compuestos que "selectivamente" atenúan o suprimen el dolor. A esta acción la identificamos como analgesia. (26)

Hay, compuestos que no tienen una acción selectiva sobre el dolor, pero que atenúan alguno o algunos de los componentes que integran el síndrome del dolor o que participan en su origen, tanto a nivel experimental preclínico, como en el humano. Esto explica el por qué fármacos como las benzodiazepinas, los neurolepticos, etc., en algunos modelos preclínicos y aún en el humano, pueden modificar al dolor. Sin embargo, son compuestos que no se identifican a nivel clínico como analgésicos, aunque con frecuencia se emplean como complementos en la terapéutica del dolor. (12)

### C) CLASIFICACION DE ANALGESICOS

Una de las clasificaciones más simples es la que se resume en la tabla I. Aquí se consideran 2 grandes grupos: el primero corresponde al de los narcóticos, en donde la morfina se acepta como compuesto prototipo y de referencia. Y el segundo, de analgésicos no narcóticos, que comprende a una serie amplia de compuestos, estructuralmente diferentes y en donde el ácido acetilsalicílico (aspirina) representa al compuesto prototipo. También se han denominado como analgésicos potentes (narcóticos) y moderados (no narcóticos), sin embargo, esta clasificación es menos conveniente porque, por un lado, algunos derivados narcóticos como el propoxifeno y la pentazocina no alcanzan la eficacia de la morfina y por el otro, los llamados analgésicos de potencia media o moderada suelen ser muy efectivos en algunos tipos de dolor intenso.

Los analgésicos narcóticos producen analgesia por acción sobre

TABLA: I

CLASIFICACION DE LOS ANALGESICOS

GRUPO	COMPUESTOS
I ANALGESICOS NARCOTICOS	
1) AGONISTAS	MORFINA* METADONA MEPERIDINA FENTANYL CODEINA OXICODONA PROPOXIFENO
2) ANTAGONISTAS	NALORFINA PENTAZOCINA* CICLAZOCINA BUTORFANOL BUPRENORFINA
II ANALGESICOS NO NARCOTICOS:	
1) ANTI-INFLAMATORIOS	ACIDO ACETILSALICILICO* DIPIRONA ACIDO MEFENAMICO INDOMETACINA* IBUPROFEN
2) NO ANTI-INFLAMATORIOS	FENACETINA ACETAMINOFEN* LETIMIDA

\* PROTOTIPOS

los mecanismos neurales de percepción del dolor (incluyendo efectos a nivel de médula espinal). El efecto analgésico puede coincidir con somnolencia, con supresión de la angustia y con euforia; cuando hay una administración repetida puede haber otros efectos que se consideran como indeseables: depresión respiratoria, náusea, vómito, mareo, constipación, etc. y presentarse una disminución de la magnitud del efecto analgésico, fenómeno que se denomina tolerancia. (17)

Con compuestos como la morfina y análogos también se desarrolla el fenómeno de dependencia física, sobre todo en individuos que se autoadministran los narcóticos (abuso). Este inconveniente tiene mínima importancia en el caso de tratamiento de dolor agudo (post-operatorio), pero no así cuando el dolor es crónico.

Los analgésicos clasificados como antagonistas de los narcóticos, dado su comportamiento farmacológico, constituyen líneas vigentes de desarrollo de nuevos analgésicos ya que tienen un riesgo mínimo de dependencia y menos efectos indeseables, sin embargo, no son tan efectivos como la morfina misma.

Tradicionalmente se señala que los analgésicos narcóticos son más efectivos en el dolor intenso agudo, y sobre todo en el de origen visceral.

Dentro del grupo de analgésicos no narcóticos se identifican dos subgrupos, el primero y más importante por sus implicaciones terapéuticas más allá de la analgesia, está constituido por los analgésicos con acción antipirética y anti-inflamatoria; y el segundo es sin aparente efecto anti-inflamatorio (acetaminofen, fenacetina, letimida). Estos compuestos actúan aparentemente sobre mecanismos periféricos de percepción del dolor, o directamente sobre sitios receptores de dolor ya que antagonizan a los mediadores químicos formados o previenen su liberación. (17)

Este tipo de analgésicos se describe como efectivo sobre todo en dolor con componentes de inflamación tisular o por trauma osteomuscular, sin embargo, en nuestro medio, fármacos como la dipirona y sus análogos son la base de la terapéutica analgésica independientemente del tipo del dolor, aunque son de origen visceral y suelen asociarse a compuestos antiespasmódicos.

Estos compuestos no están exentos de efectos indeseables y en caso de intolerancia o reacción adversa a alguno de ellos puede substituirlo otro compuesto de diferente origen químico.

#### D) MODELOS EXPERIMENTALES DE DOLOR

La naturaleza del estímulo nociceptivo se considera para la clasificación más usual de los métodos experimentales de inducción de dolor. Los estímulos pueden ser térmicos, eléctricos, mecánicos o químicos;

(12) por ejemplo:

- a) térmicos: Plancha caliente
- b) mecánicos: Presión en la cola por medio de pinzas
- c) químicos: Inyección i.p. de acetilcolina (writhing)
- d) eléctrico: Descargas eléctricas en la cola

En general la aplicación del estímulo nociceptivo genera una respuesta (conducta). Las respuestas pueden ser más o menos complejas y varían desde reflejos simples hasta conductas relativamente complejas como son las obtenidas con los choques eléctricos. En ocasiones, para distinguir a los modelos que evalúan conductas simples de los que evalúan conductas complejas, se llama a estos estímulos, modelos conductuales. (18) Los parámetros a medir en los diferentes modelos pueden ser: magnitud del estímulo, latencia y/o magnitud de la respuesta. Una vez caracterizados estos parámetros en condiciones de control, pueden

ser punto de referencia para cuantificar el efecto de fármacos al comparar las respuestas obtenidas.

Los métodos que emplean conductas simples son fáciles en su ejecución; no requieren equipo complejo y se invierte poco tiempo durante el experimento, por ello son ampliamente aceptados. Sin embargo, cada uno tiene sus características particulares que determinan sus ventajas e inconvenientes. Una desventaja que se reconoce en los modelos que evalúan conductas reflejas, es que éstas están mediadas por circuitos a nivel de médula espinal, por lo que, los compuestos que modifican la actividad refleja o fármacos con acción depresora sobre sistema nervioso central, pueden alterar los parámetros en estudio y ser considerados, erróneamente, como analgésicos. (8).

Otra desventaja consiste en que no se detecta actividad analgésica para ciertos tipos de medicamentos, los cuales, a nivel clínico muestran ser efectivos en el tratamiento del dolor. A estos casos se les denomina falsos negativos. Ejemplifica este caso la falta de eficacia analgésica de la nalorfina en el modelo de la plancha caliente y de levantamiento de la cola de la rata por estímulo térmico. Sin embargo, en el humano se encontró que es efectiva en el tratamiento del dolor. (19) Este hecho determinó la búsqueda de nuevos modelos experimentales en los que compuestos de este tipo puedan mostrar su eficacia analgésica. Un modelo que se desarrolló durante esta búsqueda fué el de estiramiento abdominal inducido por agentes químicos administrados por vía intraperitoneal en la rata o en el ratón (writhing). Este modelo tiene un intervalo de sensibilidad mayor que el de la plancha caliente o el de levantamiento de la cola pero comparte con ellos la desventaja metodológica de evaluar la analgesia por medio de la aboli-

ción de una conducta y la desventaja práctica de presentar falsos positivos, principalmente con sustancias que deprimen la conducta en general. (8)

El modelo de dolor en perros implementado por Pardo y Rodríguez (20), requiere mención especial, porque difiere de las anteriores en que se induce dolor por inyección intraarticular (rodilla) de formalina, que se manifiesta con limitación de la función locomotora de la extremidad lesionada, y se considera como efecto analgésico a la recuperación de la función alterada. Con este modelo, encontraron eficacia analgésica con los diferentes tipos de compuestos reconocidos a nivel clínico como analgésicos, aunque también, fueron efectivos a la clorpromacina y la anfetamina. (21,22) Los autores señalan algunos inconvenientes de tipo práctico que limitan la posibilidad del empleo del modelo en forma rutinaria para la evaluación de nuevos analgésicos. (21)

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El problema, en términos generales, puede decirse que consiste en encontrar un modelo biológico para la evaluación de analgésicos, que tenga mayor confiabilidad y sobre todo mayor validez predictiva que los modelos utilizados rutinariamente para la prueba de analgésicos. En forma más específica (después de haberse pensado, en el presente modelo), el problema se reduce actualmente a: por una parte, estudiar las características de la disfunción motora; por otra parte, estudiar los cambios en las características de la disfunción, provocados por la administración de diferentes tratamientos de referencia.

#### 4. OBJETIVOS

El trabajo realizado para la elaboración de la presente tesis cubre esencialmente los siguientes dos objetivos generales:

- 1) ¿Cuáles son las características de la disfunción inducida por la administración intra-articular de ácido úrico?
- 2) ¿Cómo se modificará la disfunción motora por la administración de diferentes fármacos (analgésicos y no analgésicos)?

De los dos temas anteriores se investigarán los siguientes aspectos:

Del primero:

- 1.1) ¿Cuál es la latencia de la aparición de la disfunción?
- 1.2) ¿Cuál es el grado máximo que alcanza?
- 1.3) ¿Cómo es la recuperación espontánea de la función motora?
- 1.4) ¿Cómo varía, en las tres características anteriores, una segunda disfunción inducida 48 horas después de la primera, administrando el ácido úrico en la misma articulación que en la primera ocasión?
- 1.5) ¿Hay desarrollo de edema en la articulación inyectada y en los tejidos adyacentes?
- 1.6) ¿Hay cambios en la temperatura local de la articulación inyectada?

Del segundo:

- 2.1) ¿Cuál es el efecto de la morfina (el analgésico natural más eficaz) sobre la disfunción motora?
- 2.2) ¿Es el efecto de la morfina, impedido por el antagonista específico naloxona?
- 2.3) ¿Son eficaces otros analgésicos narcóticos (codeína, d-propoxifeno)?
- 2.4) ¿Son eficaces analgésicos de tipo narcótico pero con acciones mixtas de agonismo y antagonismo (pentazocina, ciclazocina)?

- 2.5) ¿Son eficaces los analgésicos anti-inflamatorios (aspirina, indometacina, dipirona)?
- 2.6) ¿Son eficaces los analgésicos no narcóticos, no anti-inflamatorios (acetaminofen, letimida)?
- 2.7) ¿Qué efecto tienen sustancias anti-inflamatorias sin capacidad analgésica primaria (hidrocortisona)?
- 2.8) ¿Cuál es el efecto de sustancias que han dado resultados "positivos falsos" en otras pruebas de "analgesia" (d y l-anfetamina, clonidina, clorpromacina, pentobarbital, clordiacepóxido, diacepam)?

## 5. HIPOTESIS

Toda hipótesis se plantea o propone con base a un conocimiento previo. En el presente caso, los antecedentes más directos y pertinentes son: 1) La información procedente de experimentos con perros, en los que se mostró que es posible obtener una disfunción cuantificable instrumentalmente y sensible a distintos analgésicos, por la administración de irritantes intra-articulares (formaldehído al 5%) (20) La experiencia en humanos (23,19) en que la administración intra-articular de urato de sodio produce un cuadro de artritis aguda, con dolor incapacitante que requirió de la administración inicial de un analgésico narcótico (Demerol 100 mg) y posteriormente, un analgésico anti-inflamatorio (400 mg, i.m. de fenilbutazona). Estos dos antecedentes nos permiten suponer que: 1) La administración intra-articular de cristales de ácido úrico producirán en la rata, incapacidad funcional por dolor, semejante a la reportada por Faires y McCarty. 2) La incapacidad será reversible por la acción de diferentes analgésicos. 3) La ocurrencia de falsos positivos, como de falsos negativos será reducida por la naturaleza del fenómeno biológico sobre el que se actúa y del modo en que se evalúa la respuesta a los tratamientos.

## 6) MATERIAL Y METODOS

### 6.1 MATERIAL

#### 6.1.1 MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas hembra, cepa Wistar, peso corporal 150-200 g.

#### 6.1.2 FARMACOS Y REACTIVOS

Acido úrico cristalino	Merck
Aceite mineral	Comercial
Eter sulfúrico	J. T. Baker
Carboximetilcelulosa 0.2%	Merck
Morfina (Clorhidrato)	Merck
Aspirina en solución amortiguadora (Aspir-Vess)	Miles
Ciclazocina	Sterling-Winthrop
Naloxona (Clorhidrato)	Endo
Acetaminofen	Endo
Clonidina	
Clordiacepóxido (Clorhidrato)	Roche
Clorpromazina (Clorhidrato)	Miles
d-Metanfetamina (Clorhidrato)	Abbott
l-Metanfetamina (Clorhidrato)	Abbott
Dipirona	Hoechst
Hidrocortisona (Succinato sódico)	Richter
Pentobarbital (Sódico)	
Pentazocina	
d-Propoxifeno	Roche
Diacepam	Roche
Indometacina	Sigma
Codeína (Fosfato)	
Letimida	Miles

### 6.1.3 EQUIPO

Cámara de anestesia. Para este fin se utiliza un desecador "Pyrex" de dieciseis centímetros de diámetro superior y diez centímetros de altura. Se coloca en el fondo del desecador un algodón impregnado con el anestésico y sobre éste una placa metálica perforada sobre la que se coloca al animal.

- Homogeneizador ultrasónico. Marca "Sonifer Cell Disruptor". Modelo W 140.
- Balanza analítica. Marca Mettler. Sensible hasta décimas de miligramo.
- Balanza granataria, Marca Ohaus. Modelo "Triple Beam Balance".
- Vortex. Marca "Labline Instruments Inc." Modelo "Super Mixer" Cat. No. 1290.
- Termómetro con termistor plano discoidal de 1 cm de diámetro.

Límites de temperatura de 20 a 42°C. Marca "Yellow Springs Instrument Co. Inc." Modelo 44TA.

Medidas de Ambulación.

- Ambulómetro. Consiste esencialmente de dos partes: 1) Tambor rotatorio y 2) Sistema de registro.

1) Tambor rotatorio de acero inoxidable de 30 cm de diámetro por 60 cm de largo (fig. 1). Está dividido en seis carriles de diez cm de ancho cada uno. Cada carril está separado por un anillo de nueve cm de altura. Los carriles están cubiertos con tela de acero inoxidable de veinte mallas por pulgada. El tambor está suspendido horizontalmente sobre una mesa de trabajo por medio de un eje central que lo atraviesa. El eje se apoya por ambos extremos en baleros que permiten el libre giro del tambor. El tambor se hace girar por medio de un motor de 1/8 unidades de Hp acoplado a un reductor de velocidad de salida desde cero hasta 1.25 veces la velocidad de entrada. La salida del reductor de velocidad se acopla al

Figura 1

FIGURA 1. Presentación de: 1) tambor rotatorio, 2) cojinetes plantares de las extremidades posteriores de las ratas y 3) electrodos. El extremo izquierdo de la figura muestra una de las partes fundamentales del ambulómetro: el tambor rotatorio, el que se hace girar a 4 rmp por medio de un motor, un regulador de velocidad y una banda en "V"; de esta manera, las ratas caminan a una velocidad de 3.77 m/min. En el extremo derecho se presenta un esquema de los electrodos, mismos que se colocan en los cojinetes plantares de las extremidades posteriores de los animales, parte media de la figura. (Ver detalles en el texto).

tambor rotatorio mediante una banda "v". El reductor de velocidad se ajusta para hacer girar al tambor a una velocidad de cuatro revoluciones por minuto.

2) Sistema para el registro de los contactos realizados con las extremidades posteriores de las ratas durante la deambulaci3n. Los componentes b3sicos de este sistema son: a) electrodos, b) circuitos contadores y c) dispositivo de tiempo (Figura 2).

a) Electrodos.- Los electrodos son los elementos del sistema que los animales ponen en contacto con la superficie externa del tambor rotatorio.

Los electrodos se fabrican de la siguiente manera: una gota de soldadura de plata de aproximadamente 3 mm de diámetro se funde a un cable del número 24 de 20 cm de largo. La gota se deposita en un extremo del cable en forma de media esfera. Para lograr esto, se apoya el cable sobre una superficie plana y se deja caer la gota de soldadura. Se espera hasta que se enfría y endurece. La parte plana de la media esfera se lima hasta que la superficie queda regular y lisa. La media esfera se pega por su parte plana a un pedazo de hule flexible que est3 en forma de gota con un diámetro mayor de 5 mm. El otro extremo del cable se suelda a un conector hembra (de 1.2 cm de largo); el conector se protege con un cono de plástico r3gido de 1.5 cm de largo y 5 mm de diámetro en su base. De esta manera el conector queda dentro del cono. En la figura 2 se pueden observar el esquema y la fotografía de los electrodos. Los electrodos, por la parte que tiene el hule flexible, se colocan en el espacio que hay entre los cojinetes de las patas de la rata, usando para este fin, pegamento instant3neo.

Cada electrodo por su parte conectora, se une a un cable del no. 20, que tiene un conector macho que se protege con un cono de plástico duro

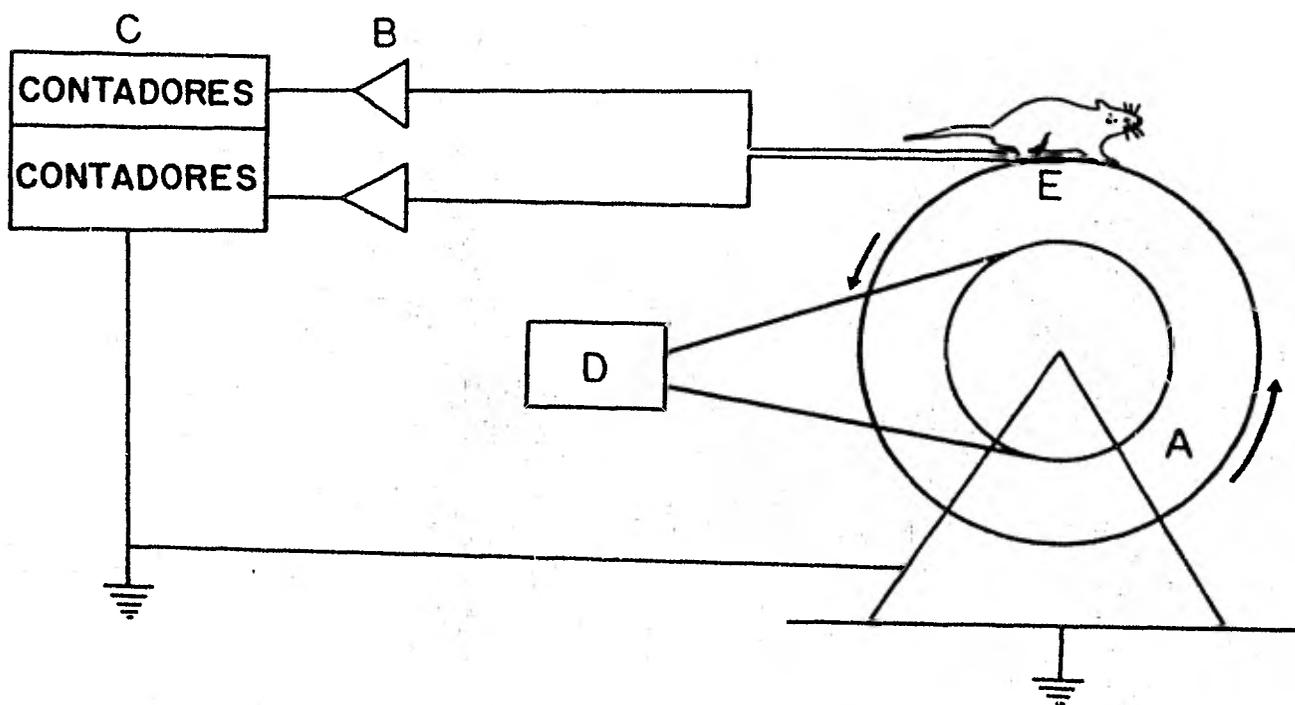


FIGURA 2. ESQUEMA DE LOS COMPONENTES BASICOS DEL AMBULOMETRO.

Los animales tienen pegados en sus patas posteriores los electrodos (Ver figura 1). Los electrodos se conectan a través de un amplificador (B) a un sistema de contadoras (C). El tambor sobre el que están las ratas es movido por un motor (D). Al girar el tambor, las ratas caminan para mantenerse en la porción más superior del tambor. Cuando los electrodos hacen contacto con el tambor, el circuito se cierra y se marca automáticamente en los contadores el número de contactos hechos con ambas extremidades en un periodo de dos minutos.

de 3 cm de largo y 7 mm de diámetro en su base. El motivo de no hacer los cables de los electrodos de una sola pieza es que los animales cuando no caminan, se voltean y tuercen los cables, lo que provoca el rompimiento de los alambres que forman el cable, o lo muerden y lo cortan con los dientes. De manera que resulta más fácil cambiar sólo la parte próxima a la rata.

b) Circuitos contadores.- En la figura 2 se presenta solo un esquema o diagrama de bloques del sistema utilizado para el conteo de los contactos o pisadas que las ratas hacen sobre el tambor metálico. No se da aquí el diagrama real del equipo utilizado porque en este caso existen varias opciones que pueden emplearse. En el apéndice "A" se da el diagrama de un circuito contador electrónico que puede construirse con componentes que pueden conseguirse en los comercios de electrónica de la Ciudad de México.

c) Dispositivo de tiempo.- El dispositivo de tiempo, permite, en su forma más simple, el mantener habilitado o encendido al circuito contador durante períodos fijos de tiempo. Este circuito no es indispensable, pero facilita mucho la vigilancia que tiene que ejercerse sobre las ratas mientras caminan sobre el tambor rotatorio. Por las mismas razones que en el caso anterior, no se proporciona el diagrama del circuito utilizado realmente; sin embargo, en el apéndice B se proporciona el diagrama de un dispositivo que puede abrir o cerrar un circuito durante lapsos determinados de tiempo.

- Aparato para la inmovilización de animales pequeños de laboratorio.

La construcción de este aparato se basa en el hecho de que los animales pequeños de laboratorio, como ratas, ratones y cuyos evitan caerse cuando se les coloca a cierta altura y se inmovilizan cuando además el lugar no está fijo (28). El aparato se adapta de la siguiente manera: sobre

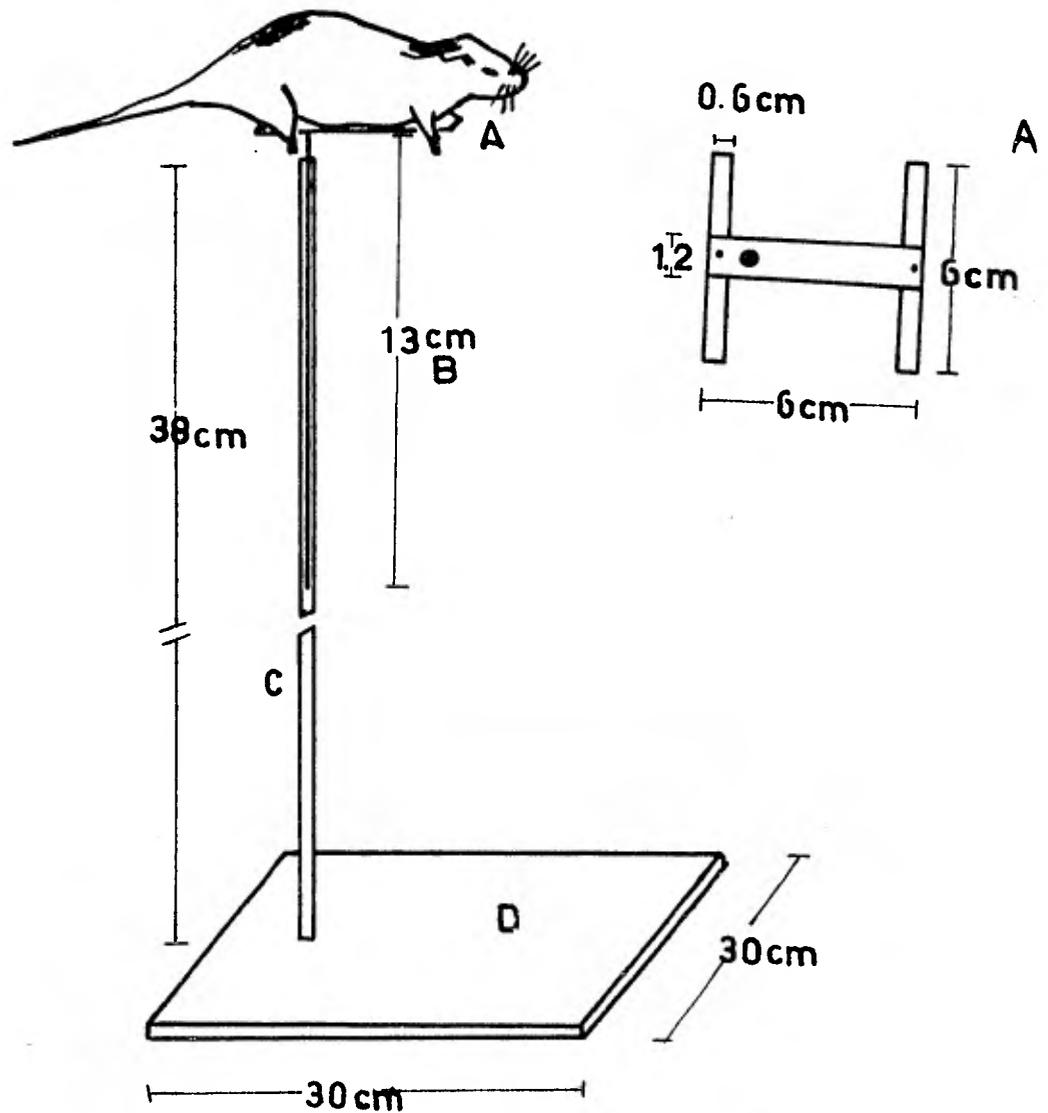


FIGURA 3. APARATO PARA MANEJO DE RATAS POR INMOVILIZACION. Este aparato consta de una plataforma elevada móvil (A). La plataforma se inserta en un tubo de metal (C) por medio de una varilla envuelta en un tubo de plástico (B). El tubo de metal está unido a una base de madera (D). En el ángulo superior derecho de la figura se muestra la forma y las dimensiones de la plataforma.

una tabla de madera de 30 X 30 cm. se coloca un tubo fijo de 38 cm de altura y 1 cm de diámetro. La parte superior del tubo sostiene una plataforma metálica por medio de una varilla que está rodeada por un tubo de hule flexible que hace a la plataforma inestable. Las características de la plataforma se pueden ver en la fig. 3.

- Instrumento para medir el perímetro de las extremidades.

Las partes fundamentales del instrumento son: Un cilindro metálico de cinco mm de diámetro, una reglilla graduada e hilo nylon (monofilamento). Un cilindro metálico está pegado a la reglilla graduada y un extremo del hilo nylon se une al aro; el resto del hilo se pasa por el interior del aro para simular un nudo corredizo. El otro extremo del hilo queda libre y con él se mide en la reglilla el perímetro que abarca el hilo alrededor de la extremidad posterior de la rata.

#### 6.1.2 Varios.

- Pegamento instantáneo ciano-acrílico (comercial)
- Jeringas hipodérmicas (Volumen = un mililitro)
- Agujas No. 25, de 4 y 30 mm.
- Tijeras
- Cortadora de pelo, eléctrica
- Sonda de hule flexible del No. 8FR
- Marcadores (colores diversos)
- Soldadura de plata (EutecRod 157 1.6 mm de diámetro)
- Cautín eléctrico

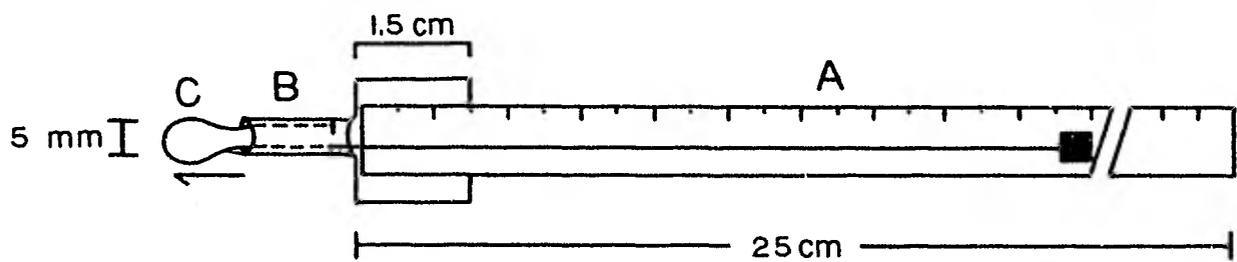


FIGURA 4. EDEMETRO. Este instrumento está formado por tres partes básicas: A) reglilla graduada (cm), B) cilindro metálico y C) hilo nylon. El hilo nylon y el aro forman un nudo corredizo con el cual es posible medir el perímetro de las extremidades de los animales, la reglilla está unida al aro. (Ver detalles en el texto).

## 6.2 METODOS

### 6.2.1. Procedimiento General.

De tres a cinco días antes del experimento, las ratas se trasladan de la granja a un cuarto de temperatura regulada (21-22°C). Los animales se guardan en jaulas (ocho a diez ratas por jaula) y se mantienen con agua y alimento ad libitum. Cuando se administran compuestos por vía oral, los animales se mantienen solo con agua y alimento ad libitum. Cuando se administran compuestos por vía oral, los animales se mantienen solo con agua durante las veinticuatro horas anteriores al inicio del experimento. El día del experimento se llevan ocho animales al área de experimentación en donde la temperatura generalmente está entre 18 y 22°C. Durante el experimento no se proporciona agua ni alimento a los animales.

Para cada experimento se inyectan ocho ratas con ácido úrico, debido a que es probable que alguna de las seis ratas que se necesitan para montar el experimento, presente tardíamente la disfunción o tenga algun otro contratiempo.

Las ratas se anestesian una a una, con éter sulfúrico en la cámara de anestesia. Se les elimina el pelo de la extremidad posterior derecha en el área de la articulación fémoro-tibio-rotular. Se administran intra-articularmente 0.2 ml de una suspensión de ácido úrico al 10% (p/v) en aceite mineral, con una jeringa de un ml y una aguja No. 25 de 4 mm de largo.

La suspensión de ácido úrico se preparó con aceite mineral de tipo comercial, cosmético con una densidad de 0.899 a 20°C y con una viscosidad de 83 centipoises a 20°C. Se utilizó ácido

úrico grado reactivo analítico. Dado que el tamaño de los cristales del ácido úrico utilizado era muy grande, tanto para que se mantuviera en suspensión por un tiempo adecuado como para ser inyectado con una aguja del No. 25, se utilizó un disruptor ultrasónico para romper los cristales y formar una suspensión homogénea.

La figura 5 muestra el sitio de la articulación en donde se depositó la suspensión del ácido úrico.

Después de inyectadas las ratas, se marcaron y se anotó la hora y el peso corporal. Cuando las ratas se recuperan de la anestesia, se colocan individualmente en los carriles del tambor rotatorio, haciéndolas caminar a una velocidad de 4 rpm/min (3.77 m/min)- en períodos alternados de 10 min. Esto se hace hasta el momento en que la limitación funcional motora es evidente en la extremidad en la que se administró el ácido úrico. Cuando se alcanza este punto, se adhieren los electrodos en el espacio entre los cojinetes plantares de ambas extremidades posteriores (fig. 1). Para pegar los electrodos, se utiliza cemento ciano-acrílico (Kola loka) debido a la rapidez con que polimeriza. Los electrodos se conectan a los cables que van al sistema de registro. A partir de este momento se pone a los animales a caminar durante períodos de dos minutos, cada diez minutos. Se observa el número de contactos que los animales hacen con cada una de las patas; si alguno de los animales no presenta una disfunción clara o no tiene una marcha adecuada, se le sustituye por uno de los animales de reserva.

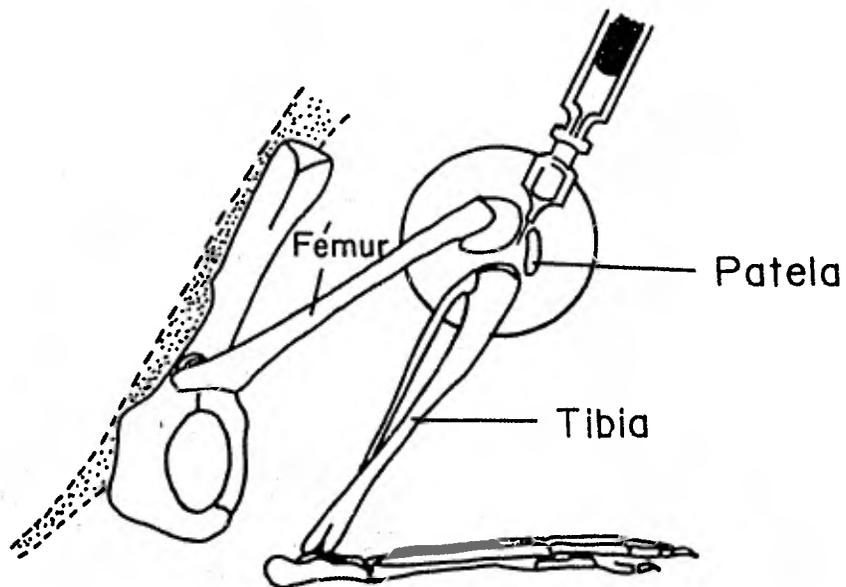


FIGURA 5. ARTICULACION FEMURO-TIBIO-ROTULAR DE LA EXTREMIDAD POSTERIOR DERECHA DE LA RATA. En ésta figura se muestra la zona de la articulación donde se introduce la aguja para depositar 0.2 ml de una suspensión de ácido úrico al 10% p/v en aceite mineral.

Los períodos de dos minutos cada diez minutos se repiten hasta que la frecuencia de contactos con la extremidad lesionada es de cero o no mayor del diez por ciento con respecto a la extremidad sana (control). En este momento se anota el número de contactos hechos con ambas extremidades. Inmediatamente después, se da el tratamiento correspondiente con analgésicos de referencia o con fármacos de acción inespecífica. Este momento se toma como tiempo cero, a partir del cual se hacen registros de dos minutos cada treinta minutos durante cuatro horas.

La administración de compuestos por vía subcutánea se hizo siempre en la extremidad contralateral a la administrada con ácido úrico, utilizando jeringas de un mililitro con agujas del No. 25 X 30 mm. Para la administración de substancias por la vía oral se utiliza una sonda flexible de hule del número 8FR.

A los animales "control" se les administra solución salina isotónica en lugar de la solución o suspensión del compuesto bajo prueba.

#### 6.2.2. Procedimiento para evaluar la reversión del efecto analgésico de la morfina por su antagonista específico, la Naloxona.

Está perfectamente documentado que muchas de las acciones típicas de la morfina y análogos son revertidas selectivamente por dosis pequeñas de naloxona. Esta interacción es parte de la evidencia de que la morfina produce varios de sus efectos,

incluyendo la analgesia, uniéndose a receptores específicos. Para verificar que en el efecto observado en el presente modelo experimental intervienen receptores del mismo tipo, se administró naloxona en el momento en que la mayoría de los animales presentan un efecto analgésico máximo o van llegando a él, después de la administración de una dosis dada de morfina. (5 mg/kg).

El procedimiento seguido es idéntico al procedimiento general ya descrito. Las variaciones al procedimiento general fueron dos: La primera consiste en que después de realizar la tercera lectura, es decir, luego de una hora de haber administrado la morfina, se inyecta la naloxona. La segunda modificación consiste en que; dado que la naloxona tiene una acción rápida y relativamente corta, se quiso seguir con mayor detalle el curso temporal del efecto antagonista de la naloxona por lo que a partir del momento de la administración de este compuesto, se hicieron lecturas cada diez minutos durante la primera media hora.

La naloxona se administró a las dosis de 0.01, 0.1, 1.0 mg/kg por vía subcutánea.

#### 6.2.3. Procedimiento para el estudio del desarrollo de la disfunción causada por una segunda administración de ácido úrico intraarticular.

Con el objeto de estudiar la aparición y el desarrollo

de la disfunción causada por la administración repetida de ácido úrico intraarticular en las ratas, se experimentó con un grupo de seis animales. En la primera ocasión se inyectaron los animales con la suspensión de ácido úrico de la manera ya descrita anteriormente y se hicieron registros de su deambulación cada media hora durante ocho horas. Al terminar esta sesión experimental, se guardaron los animales en sus jaulas con agua y comida ad libitum. A las cuarenta y ocho horas del primer tratamiento, se volvieron a inyectar con la suspensión de ácido úrico, en la misma articulación. Se hicieron nuevamente registros de su actividad ambulatoria cada media hora durante ocho horas.

6.2.4. Procedimiento para la determinación de cambios en el perímetro de las extremidades posteriores de la rata, después de administrar ácido úrico intraarticularmente.

Se sabe que las sales de ácido úrico en las articulaciones causan inflamación en el área afectada; se pensó entonces diseñar un experimento para evaluar el grado de inflamación que pudiera provocar el ácido úrico.

A las ratas se les mantuvo con agua y alimento ad libitum hasta antes de iniciar el experimento. Los animales se pesaron y marcaron, colocándoles luego en una jaula. Momentos antes de hacer la medición del perímetro, se colocaban una a una en la plataforma inestable elevada del aparato de inmovilización de animales pequeños de laboratorio. Con el instrumento para medir el perímetro, se hicieron tres lecturas a diferentes niveles

de cada extremidad de los animales. Estos niveles son:

1. Tercio inferior de la tibia, 2. En la articulación fémoro-tibio-rotular y 3. A un centímetro arriba de la articulación fémoro-tibio-rotular. Antes de la administración del ácido úrico, se hicieron tres registros que sirvieron de control.

La administración del ácido úrico se hizo siguiendo el procedimiento descrito en la primer sección. Después de la administración de ácido úrico, se hicieron registros cada treinta minutos durante un período de siete horas.

6.2.5. Procedimiento para la determinación de cambios en la temperatura en las extremidades de la rata, después de administrar ácido úrico intra-articular.

Además de la inflamación, las sales del ácido úrico por vía intra-articular provocan una elevación de la temperatura en el área afectada. En vista de lo anterior, se midió el cambio de temperatura en las extremidades. Hasta antes de iniciar el experimento, se mantuvo a los animales con agua y alimento ad libitum cuyo suministro se suspendió durante el experimento. Las ratas se pesaron y marcaron. En cada medición se colocaba al animal en la plataforma inestable del aparato de inmovilización. Con un termistor plano o discoidal se midieron los cambios de temperatura a la altura de la articulación fémoro-tibio-rotular. Se hicieron dos registros en cada extremidad, previos a la administración de ácido úrico. Inmediatamente después de la administración del ácido se midió la temperatura cada treinta minutos durante seis horas.

#### 6.2.6 Procedimiento para el estudio histopatológico de la articulación lesionada.

Se inyectó ácido úrico en la articulación de la rodilla posterior derecha de dos ratas, de la misma forma que la descrita en el procedimiento general. Los animales se hicieron caminar hasta que la limitación de la función se hizo evidente y prácticamente completa. Se sacrificaron las ratas luego se desmembraron y las extremidades posterior de cada rata se introdujeron en frascos con formol.

Las articulaciones se limpiaron, deshidrataron e incluyeron en parafina. Se hicieron cortes a dos niveles de cada una de las articulaciones y se tiñeron con HE.

#### 6.2.7. Relación de tratamiento empleados.

En la tabla II se resumen los esquemas de los tratamientos valorados e incluyen al medicamento prototipo, dosis empleadas y vía de administración.

#### 6.2.8. Análisis de resultados.

##### a) Índice de funcionalidad.

Es la relación que se obtiene de el número de contactos realizados con la extremidad lesionada entre los realizados con la extremidad sana . control. Este valor se obtiene para cada animal en estudio y en cada uno de los tiempos de evaluación ya descritos. En condiciones normales, es decir sin lesión, la relación de contactos entre ambas extremidades es aproximadamente de 1.0.

TABLA II

CLASE	COMPUESTO	DOSIS ( mg/kg )	VIA ADMON.
ANALGESICOS NARCOTICOS AGONISTAS	Morfina	3,5,10 y 30	s.c.
	d-Propoxifeno	10,30 y 50	s.c.
	Codeína	10,30 y 100	s.c.
ANALGESICOS NARCOTICOS ANTAGONISTAS	Pentazocina	10 y 30	s.c.
	Ciclazocina	1.78 y 3.1	s.c.
ANTAGONISTA ESPE- CIFICO DE NARCOTI- COS	Naloxona	0.01,0.1 y 1	s.c.
ANALGESICOS NO	A. S. A.	100 y 310	s.c.
	Acetaminofen	178 y 310	p.o.
NARCOTICOS	Dipirona	100 y 310	
	Letimida		
	Indometacina	1 y 3	
NARCOTICOS NO	Hidrocortisona	50 y 100	s.c.
	Pentobarbital	10 y 17.8	s.c.
	Diacepam	1,3,5	s.c.
	Clordiacepóxido	5,10 y 30	s.c.
	Cloropromazina	1,2 y 5	s.c.
	Clonidina		
	d-Metanfetamina	1 y 3	s.c.
l-Metanfetamina	1,3,10 y 30	s.c.	

Con este índice se obtienen valores promedio para cada grupo de animales estudiados y permite representar el curso temporal de la disfunción, así como de la influencia de fármacos. Además, también es la base para la obtención de los dos siguientes parámetros.

b) Índice de la recuperación global de la función.

Para cada animal de prueba con el índice de funcionalidad de cada evaluación se calcula el área bajo la curva, mediante el procedimiento de aproximación trapecial (24). Luego se mantiene el promedio correspondiente con los datos de los animales de cada nivel de dosis valorada y para cada compuesto, incluyendo a los controles.

La diferencia de este valor en los animales tratados con respecto a los controles refleja la magnitud de la recuperación de la disfunción.

El valor máximo de esta área es de 4.0.

c) Índice de recuperación máxima.

Se obtiene el índice de funcionalidad más alto alcanzado por cada animal de prueba durante cualquiera de los períodos de evaluación, luego se obtiene el promedio con los datos del total de animales que integran cada grupo experimental. Este valor refleja la máxima magnitud de recuperación de la función por influencia del esquema terapéutico empleado.

d) Tiempo promedio para alcanzar la recuperación máxima.

Se obtiene localizando el momento en que se obtiene el mayor índice de funcionalidad para cada sujeto de un grupo experimental y calculando el promedio con los tiempos individuales.

## 7. DESARROLLO

### 7.1 Consideraciones previas.

Se eligió para el estudio de fármacos analgésicos a aquéllos que son representativos o prototipos de los diversos tipos de analgésicos de uso a nivel clínico, a fin de determinar las características de la respuesta según los diferentes mecanismos de acción.

En el caso de compuestos que en otros modelos modifican la respuesta al estímulo nociceptivo, pero que no se emplean clínicamente como analgésicos, fueron seleccionados principalmente en base a las diferencias en su mecanismo de acción a nivel del sistema nervioso central, como son hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, antipsicóticos, antihipertensivos, así como estimulantes centrales. (8,25-28)

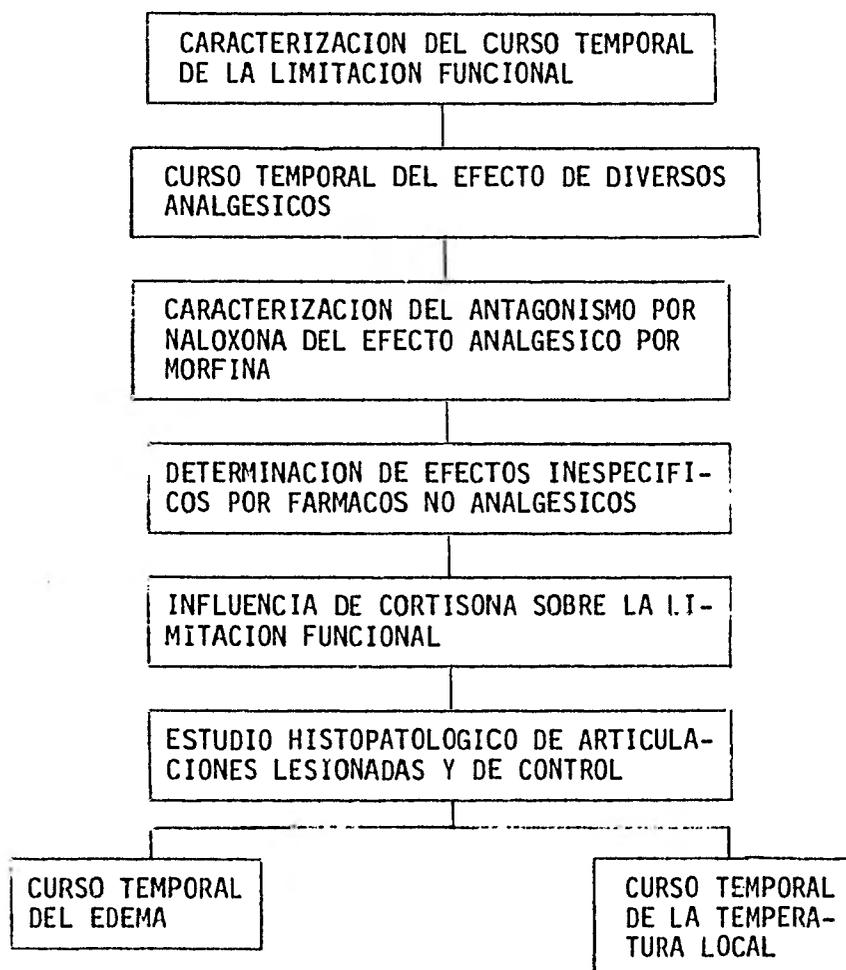
Finalmente, se incluyó el estudio de un compuesto hormonal, la hidrocortisona, que tiene acción anti-inflamatoria diferente a la que ocurre por inhibición de síntesis de prostaglandinas por fármacos como aspirina, indometacina, etc. En el paciente con artritis reumatoide, ésta hormona disminuye tanto el dolor, como la inflamación que se presentan en este tipo de patología. Es posible que la influencia de este compuesto sobre el curso temporal de la limitación funcional en el modelo que aquí se propone, tenga implicaciones importantes sobre la interpretación de la recuperación de la función sobre todo en el caso de analgésicos con acción anti-inflamatoria.

## 7.2 Desarrollo del trabajo.

En la figura 6 se resume la secuencia de los experimentos realizados a fin de cubrir los objetivos correspondientes.

Con el primer bloque de experimentos se logró establecer las condiciones más adecuadas de trabajo y las subrutinas a realizarse, como; comprobación de la integridad del circuito eléctrico previo a cada lectura; manipulación mínima para readaptar electrodos rotos, etc, así como la elección del modelo de lesión única.

Fig 6 . Secuencia del desarrollo de los experimentos.



### 7.3 Resultados

#### 7.3.1. Curso temporal de la limitación funcional inducida por la administración intraarticular de ácido úrico.

La disfunción inducida por la administración intraarticular del ácido úrico no se presenta inmediatamente después de la inyección de este compuesto. El fenómeno tiene una latencia variable. La figura 6 muestra en la gráfica con cuadros llenos, lo que ocurre cuando se administra por primera vez el ácido úrico a un grupo de ratas. Como puede verse, el inicio de la disfunción se observa a la hora y media, y la disfunción máxima se alcanza a las dos horas y media. Sin embargo, cuando, dos días después, se administra por segunda vez el ácido úrico, la disfunción se presenta rápidamente, de modo que a la hora ya se tiene el efecto máximo (gráfica de círculos llenos). En la misma figura 6 se presentan, en la gráfica con círculos vacíos, las variaciones espontáneas que presenta el "índice de funcionalidad" de ratas normales; es decir, de ratas a las que no se les administró la suspensión de ácido úrico. Es notable que no se presenta reversión espontánea de la disfunción durante las ocho horas que dura el período de observación.

Para el estudio del efecto de los analgésicos sobre la disfunción motora se eligió el caso de administración única ya que cuando se administra repetidamente un estímulo, siempre es posible que se presenten fenómenos de aprendizaje o condicionamiento que hacen más difícil la interpretación de los resultados de las intervenciones experimentales.

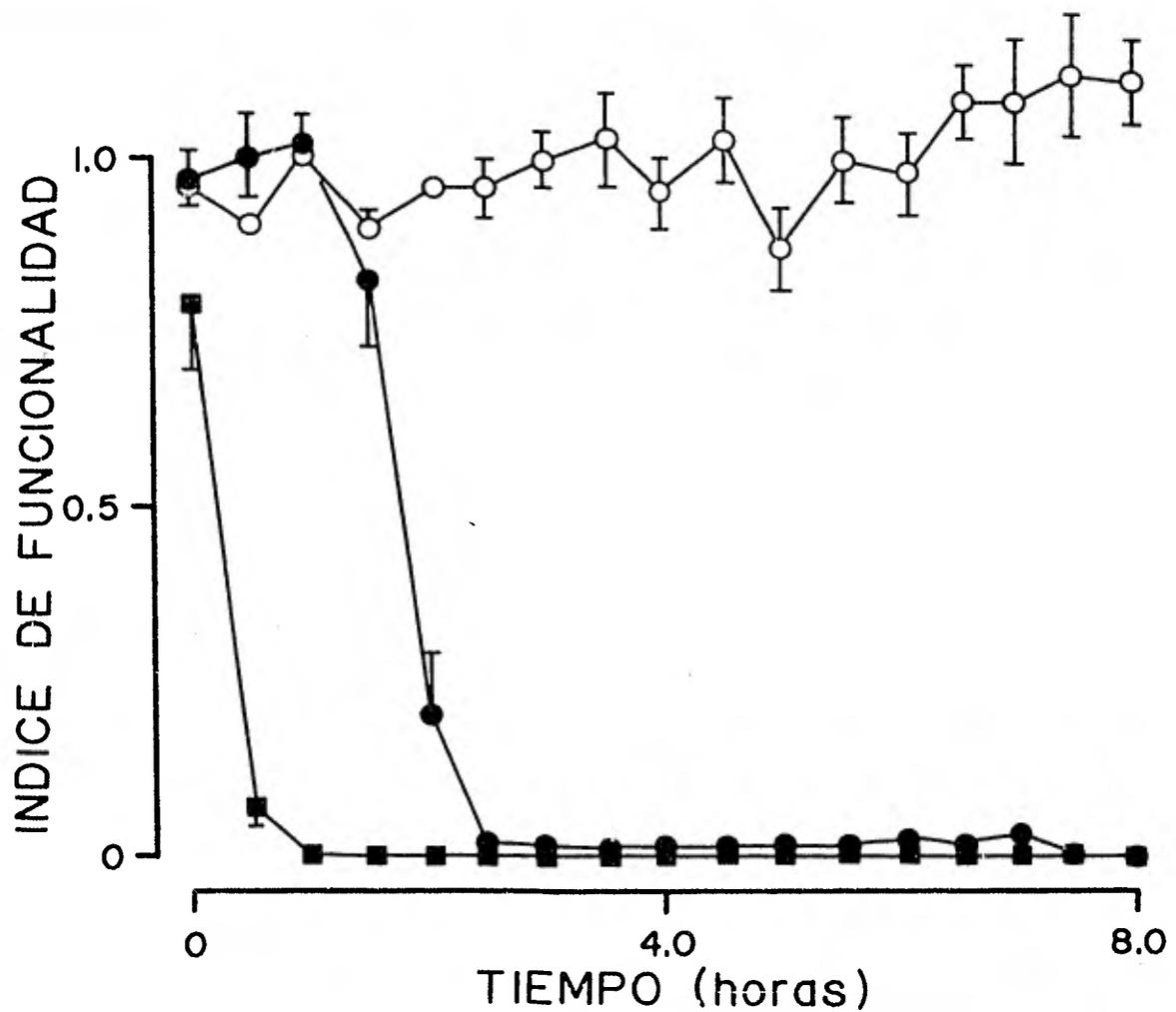


FIGURA 6. DESARROLLO DE LA DISFUNCION MOTORA EN RATAS ADMINISTRADAS CON ACIDU URICO INTRAARTICULAR.

La curva con círculos llenos muestra el efecto sobre la actividad locomotora de ratas con administración única de ácido úrico. Después de cuarenta y ocho horas se administraron por segunda vez ácido úrico, los resultados se muestran en la figura con cuadros llenos. También se presenta en ésta figura la actividad locomotora normal de las ratas, curva con círculos vacíos. Los puntos representan la media de seis animales y las barras el error estándar.

7.3.2. Curso temporal del efecto de diversos analgésicos sobre la limitación funcional inducida por la administración intraarticular de ácido úrico.

7.3.2.1. Analgésicos narcóticos.

- MORFINA: La morfina es el compuesto prototipo o representativo de los analgésicos narcóticos y sus acciones son también puntos de referencia, tanto para los llamados antagonistas "puros", como para otros compuestos con mezclas de acciones agonistas, antagonistas y de otros tipos. A este último tipo de compuestos pertenecen la ciclazocina y la pentazocina, que se tratan más adelante en esta sección. Con la administración subcutánea de 3 y 10 mg/kg se obtuvieron respuestas de recuperación de la función proporcionales a las dosis administradas. En la Fig. 7 se muestra el curso temporal del efecto de las dos dosis de morfina, así como la ausencia de efecto cuando no se administra ningún analgésico. El efecto máximo se alcanza entre la hora y la hora y media después de la administración de la morfina. La duración del efecto no es muy grande y puede verse que empieza a descender a las dos horas y media después de la administración del compuesto. Fuera del efecto de restablecimiento de la función locomotora, no se observaron modificaciones importantes de la conducta de los animales con las dos dosis probadas. Sólo se presentó ligera sedación, pero sin relajamiento o incoordinación que pudieran dificultar o imposibilitar la marcha sobre el tambor rotatorio.

- d-PROPOXIFENO: Como analgésico, éste compuesto es menos potente que la morfina en humanos. En la Fig. 8 se presenta el efecto de dos dosis de d-propoxifeno administradas por vía subcutánea. La dosis baja (10 mg/kg), prácticamente no muestra efecto. En cambio, la dosis mayor (30 mg/kg), tiene un efecto claro, aunque no tan alto como el observado con 10 mg/kg de morfina.

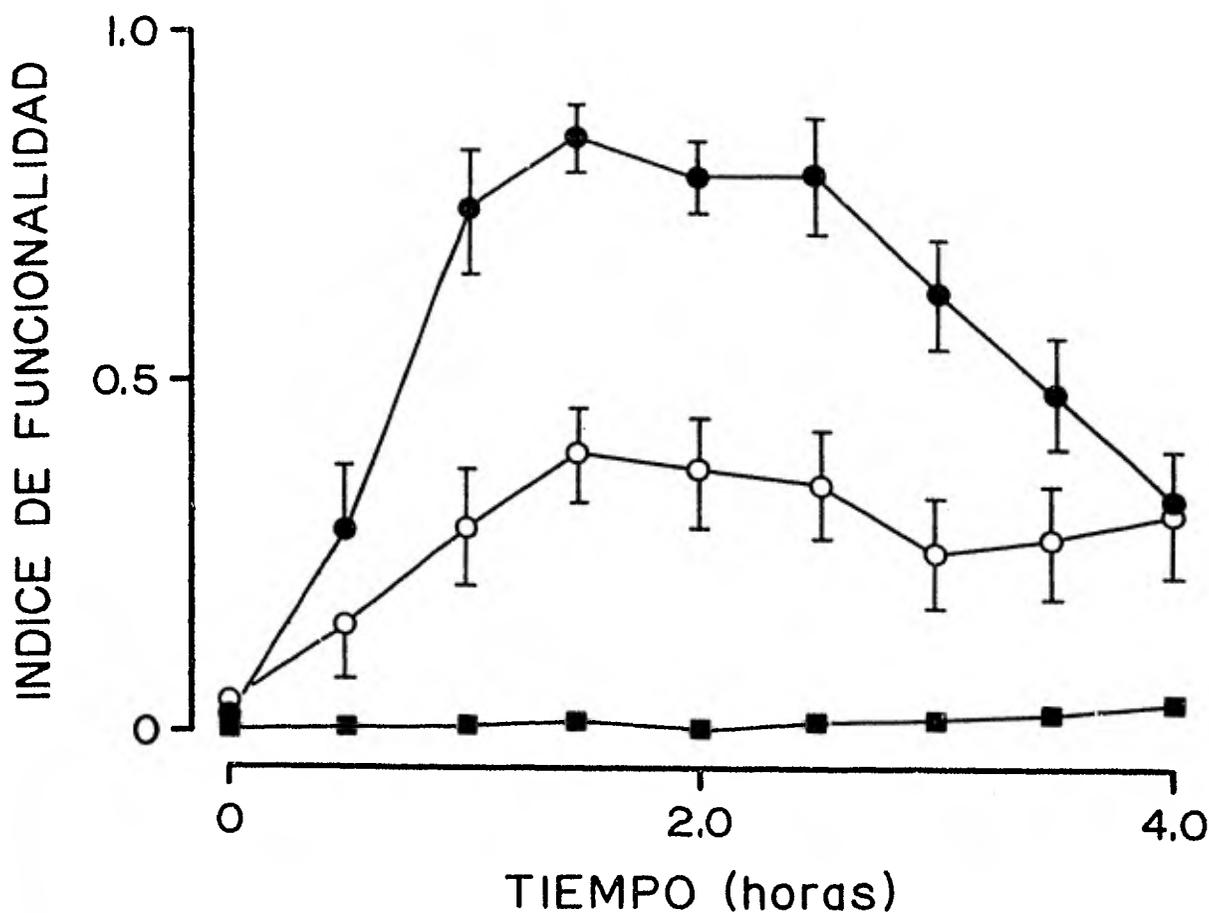


Figura 7. INFLUENCIA DE MORFINA SOBRE LA LIMITACION DE LA FUNCION MOTORA EN RATAS, CAUSADA POR LA ADMINISTRACION INTRAARTICULAR DE ACIDO URICO. Aquí se muestra el cambio en el índice de funcionalidad después de administrar subcutáneamente morfina. Cada punto representa la media para cada tiempo. Las líneas verticales representan el error estandar de la media. El grupo control recibió salina (■) éste grupo se compara con aquellos a los que se les administró morfina en dosis de tres mg/kg (○) y 10 mg/kg (●).

- CODEINA: Para propósitos de analgesia, la codeína debe considerarse como un profármaco que es biotransformado por el organismo a morfina. Sin embargo, su activación por biotransformación hacen que su efecto se presente más tardíamente. Esto puede observarse en la figura 9. Otros dos aspectos de las gráficas de la Fig. 9 que pueden atribuirse a la farmacocinética y modo de acción de este compuesto, son las siguientes: 1) las dos curvas (100 y 178 mg/kg) son casi idénticas, 2) Alcanzan una meseta a partir de las dos horas y se mantienen ahí hasta el final del período de observación.

- PENTAZOCINA: Este compuesto es un analgésico menos potente que la morfina, en humanos. Tiene una acción débil de antagonismo y sobre las acciones "agonistas" de la morfina, pudiendo precipitar un síndrome de abstinencia en sujetos (animales o humanos) dependientes a la morfina. Las dosis terapéuticas de este compuesto, en humanos son del orden de 1.0 mg/kg, no pudiendo emplearse dosis más grandes porque produce efectos muy desagradables (disforia), lo que limita su efectividad terapéutica. Como puede observarse en la Fig. 10, este compuesto a la dosis de 30.0 mg/kg por vía subcutánea, produce en la rata una analgesia intensa y prolongada. En contraste, la dosis de 10.0 mg/kg, por la misma vía, da un efecto muy pequeño.

- CICLAZOCINA: Este es otro de los compuestos clasificados como analgésicos con acciones antagonistas de la morfina. Es un analgésico más potente que la morfina, tanto en animales como en humanos. Sin embargo, su empleo en humanos está restringido por la gran cantidad de efectos disfóricos que produce. La Fig. 11 muestra que hay poca diferencia entre el efecto de 1.78 y el de 3.1 mg/kg. El efecto máximo con cualquiera de estas dos dosis es bastante modesto. Con las dosis empleados de pentazocina

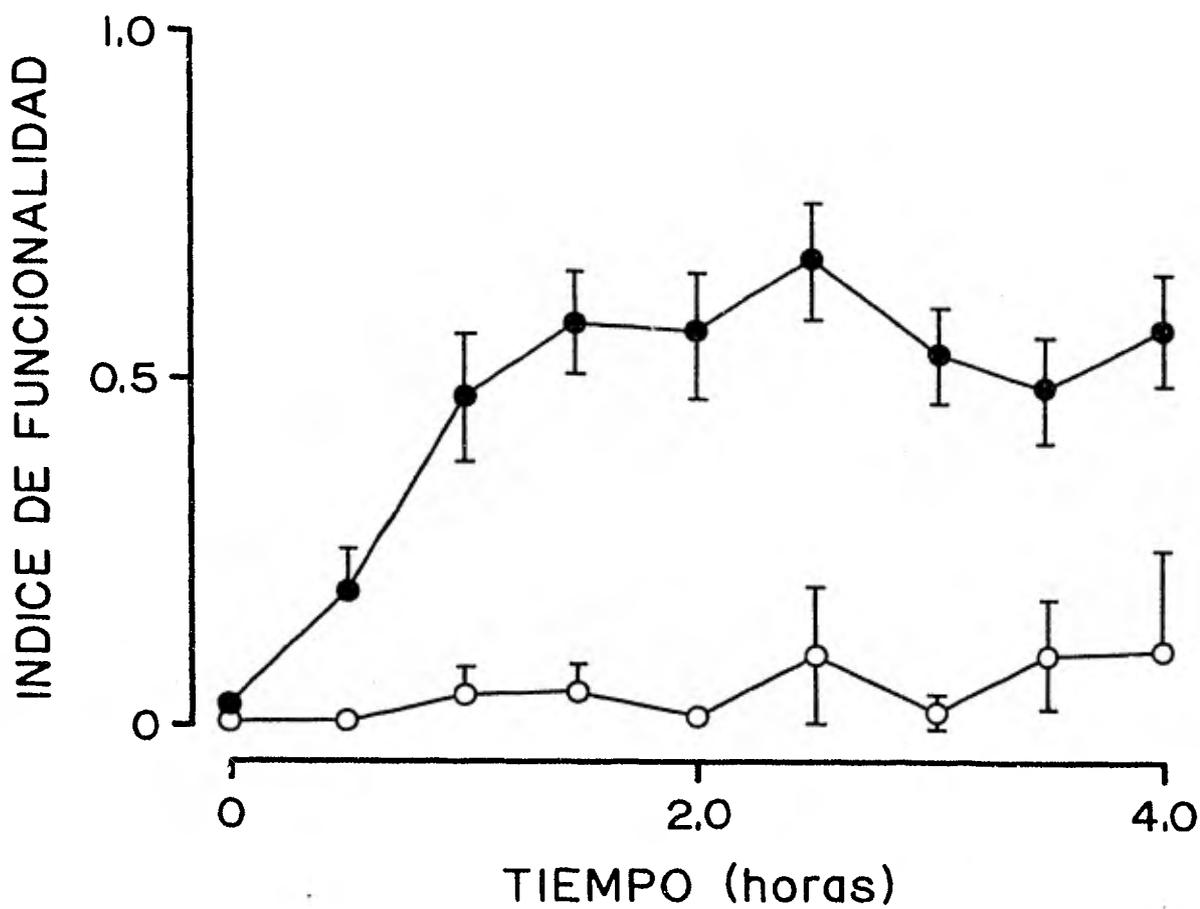


FIGURA 8. INFLUENCIA DEL d-PROPOXIFENO SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Via de administración: subcutánea. Dosis: 100 mg/kg (○) y 178 mg/kg (●)

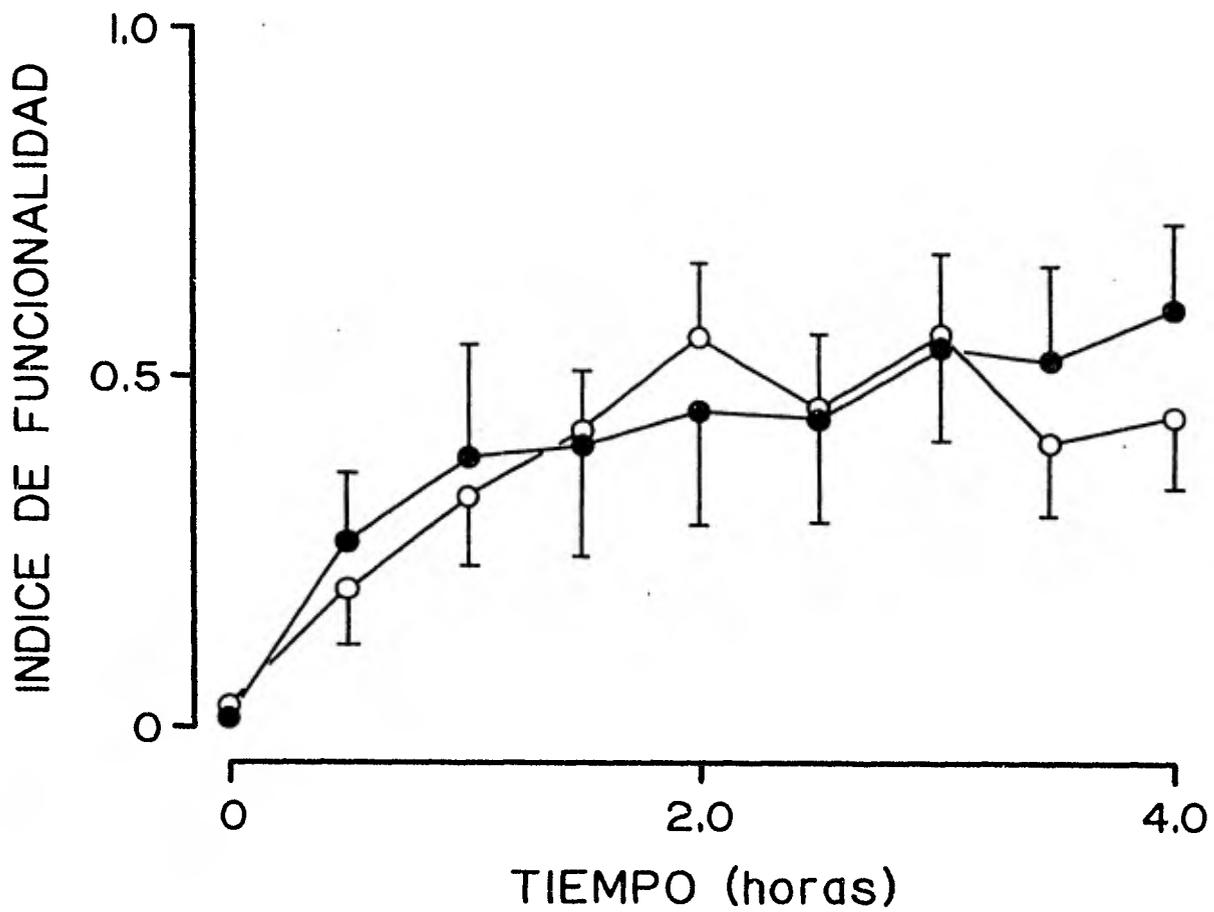


FIGURA 9. INFLUENCIA DE LA CODEINA SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: oral. Dosis: 100 mg/kg (○) y 178 mg/kg (●).

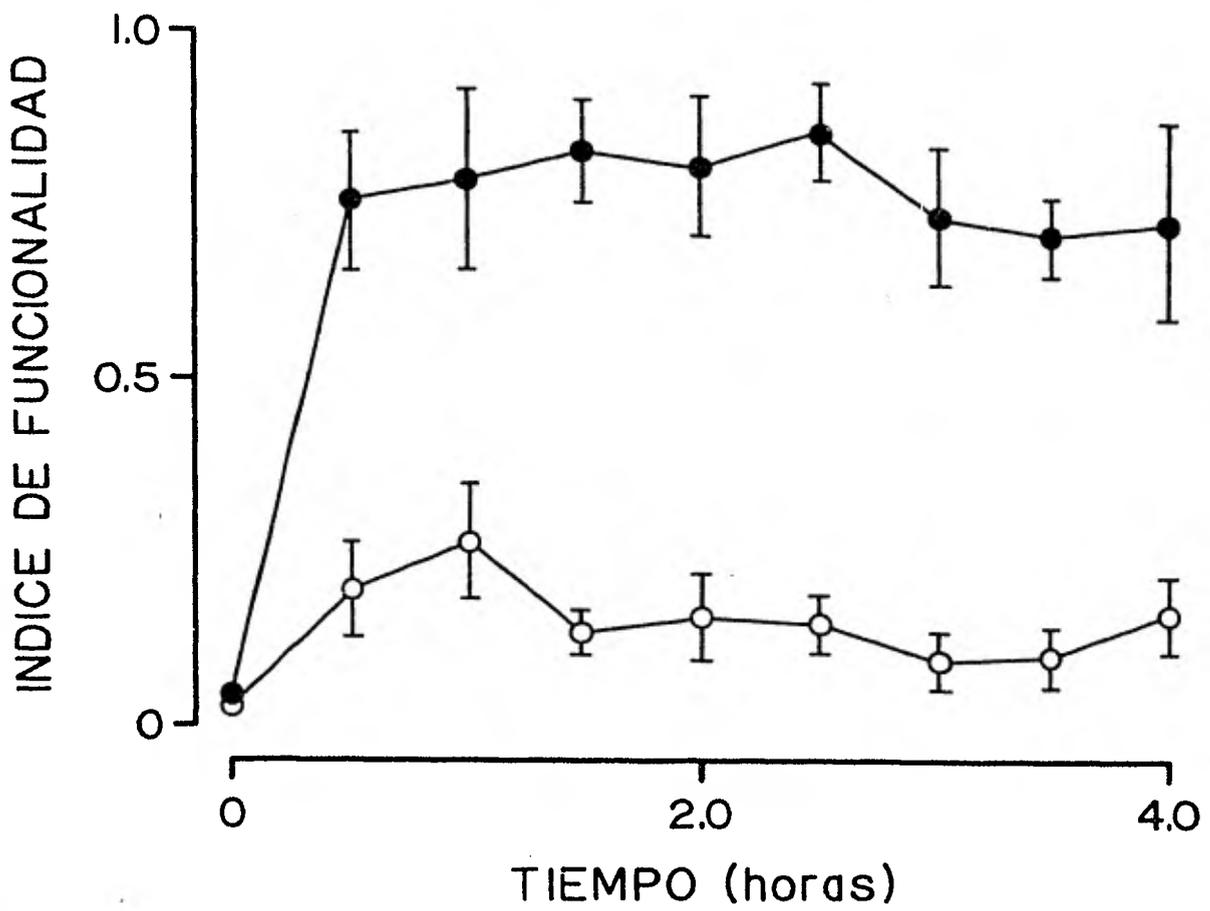


FIGURA 10. INFLUENCIA DE LA PENTAZOCINA SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: oral. Dosis: 10 mg/kg (○) y 30 mg/kg (●).

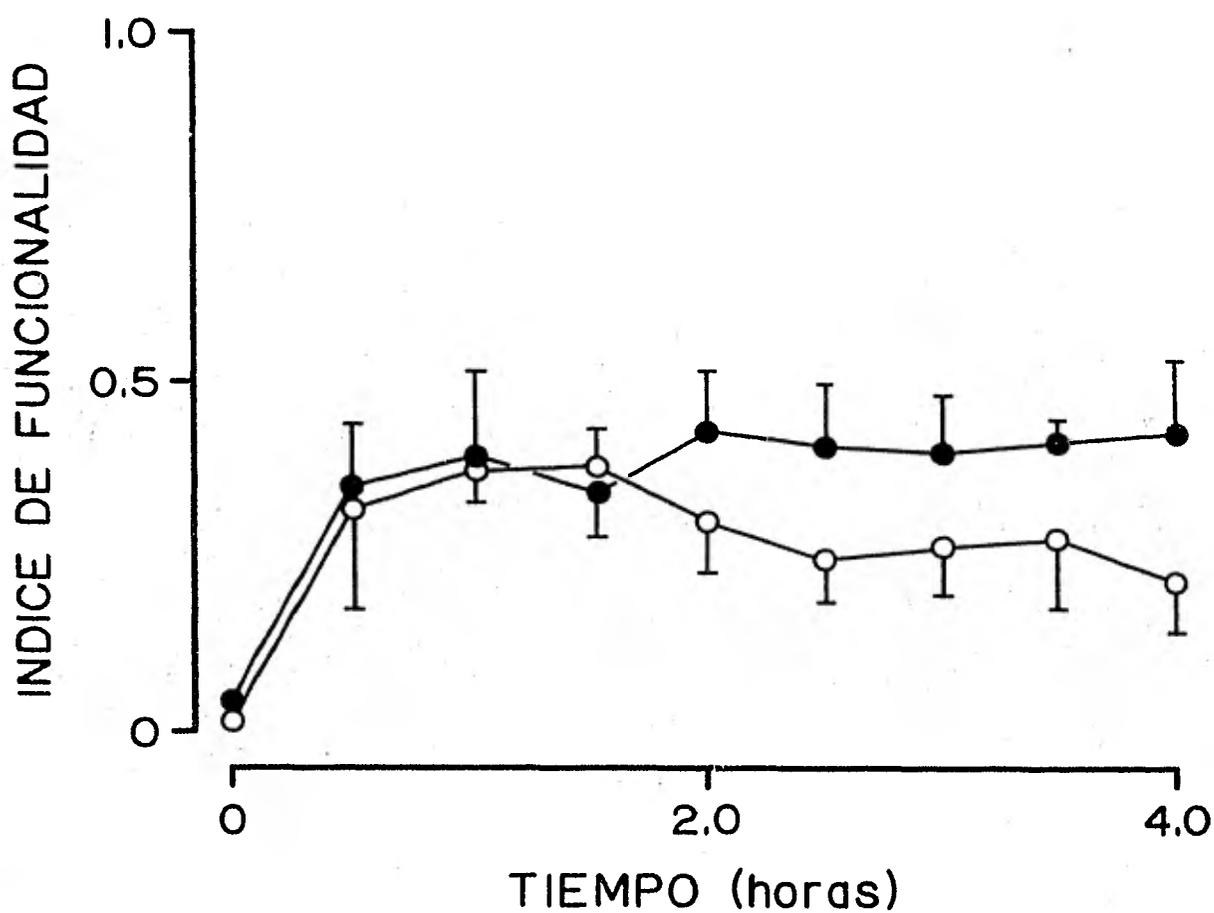


FIGURA 11. INFLUENCIA DE LA CICLAZOCINA SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: subcutánea. Dosis: 1.78 mg/kg (○) 3.1 (●).

y ciclazocina, no se observaron efectos sobre la conducta general de las ratas, con excepción del efecto analgésico.

#### 7.3.2.2. Reversión del efecto analgésico de morfina por el antagonista específico de los narcóticos; la naloxona.

Para confirmar que el efecto analgésico observado al administrar morfina era un efecto específico (dado por la interacción del fármaco con un "receptor" particular), se administró naloxona a ratas que habían alcanzado el efecto máximo luego de haber recibido morfina. La reversión obtenida fué dependiente de la dosis. En la figura 12 se puede observar que el efecto analgésico de 5 mg/kg de morfina puede revertirse completamente con la administración de 1 mg/kg de naloxona.

#### 7.3.2.3. Analgésicos no narcóticos.

- ASPIRINA: El efecto de la aspirina administrada en solución amortiguadora por vía oral se muestra en las gráficas de la Fig. 13. Las dos dosis empleadas (100 y 310 mg/kg) producen un efecto rápido y sostenido durante las cuatro horas del período de observación.

-DIPIRONA: Es el compuesto más prescrito como analgésico, sobre todo en el medio hospitalario, en nuestro país. Con este fármaco se obtuvo una respuesta (Fig. 14) que tiene una fase inicial de efecto rápido, sobre todo en la dosis alta (310 mg/kg), seguida de una fase de incremento lento que continúa hasta el fin del período de observación.

- INDOMETACINA: Las gráficas que presentan el curso temporal del efecto de este potente anti-inflamatorio e inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, se muestran en la figura 15. El inicio del efecto no es tan rápido como el de la aspirina, por ejemplo; pero la recuperación de la función se continúa durante el período de cuatro horas alcanzándose en ese período un efecto máximo con la dosis de 3 mg/kg.

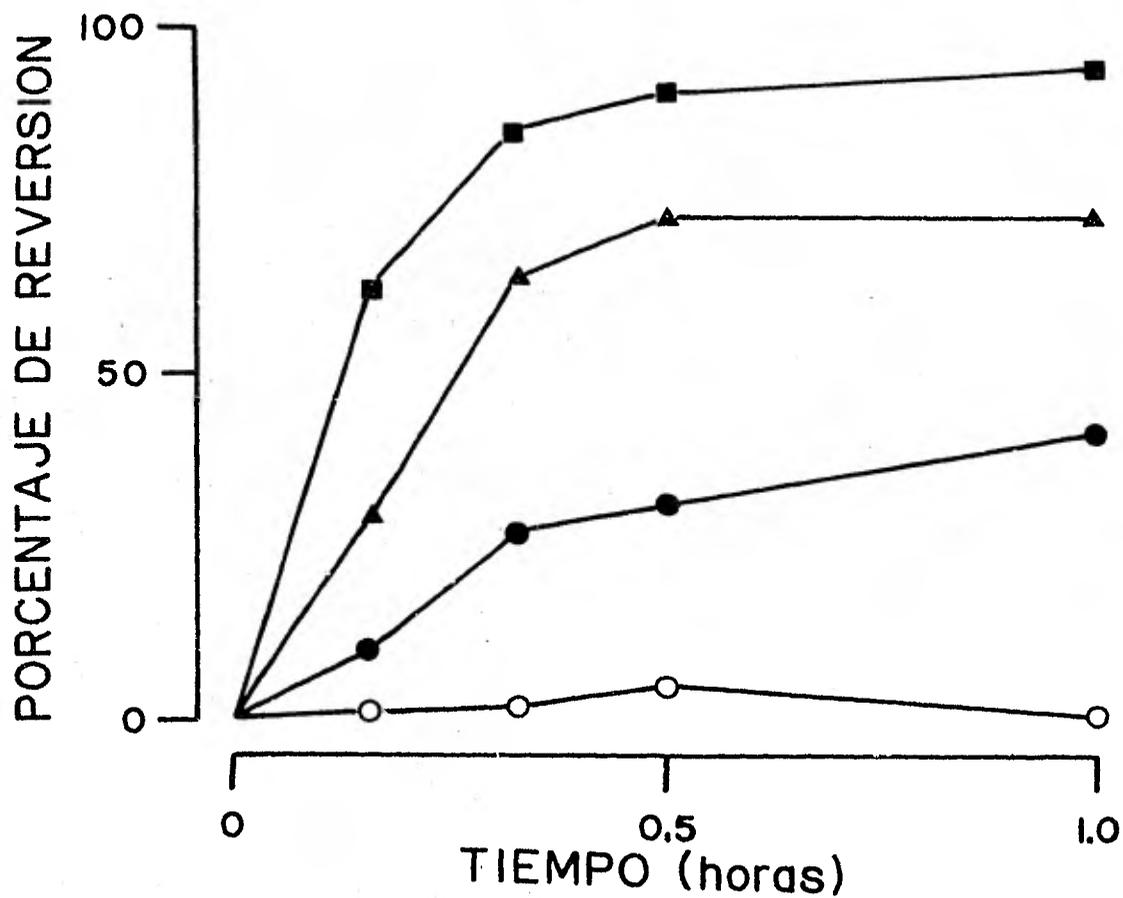


FIGURA 12. REVERSION POR NALOXONA DEL EFECTO ANALGESICO DE MORFINA.

Después de alcanzar un efecto máximo de funcionalidad con Morfina (5 mg/kg) se administró Naloxona, antagonista específico de los narcóticos. Las dosis administradas subcutáneamente fueron: 0.01 (●), 0.1 (▲) y 1.0 (■) mg/kg. Los resultados se comparan con un grupo control tratado sólo con Morfina (○).

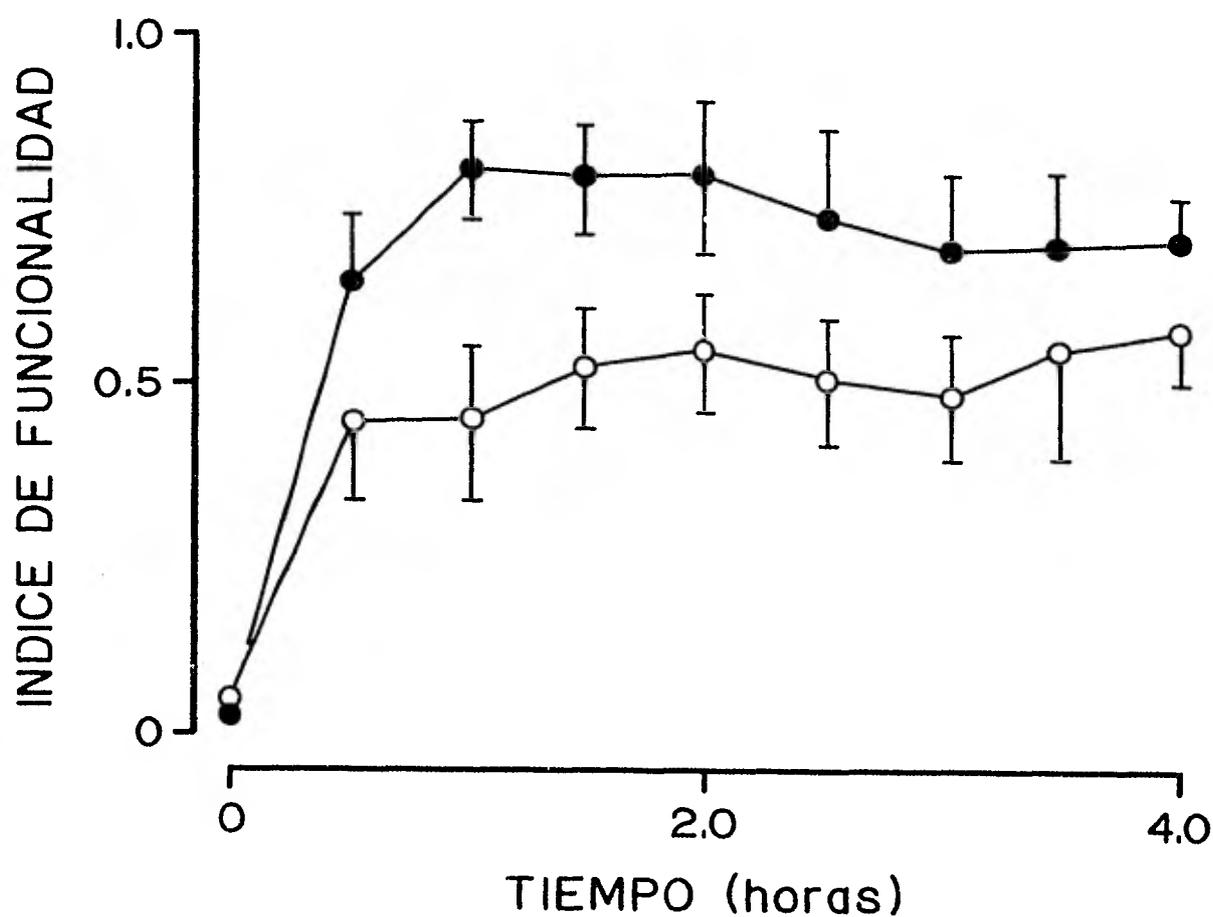


FIGURA 13. Curso temporal del efecto de ácido acetilsalicílico (100  $\circ$  y 310  $\bullet$  mg/kg) administrado por vía oral sobre la recuperación de la limitación funcional en la rata inducida por la administración intra-articular de ácido úrico en la rodilla derecha. El efecto es rápido, de duración prolongada y dependiente de la dosis. Cada punto representa el promedio de 6 observaciones y su error estándar.

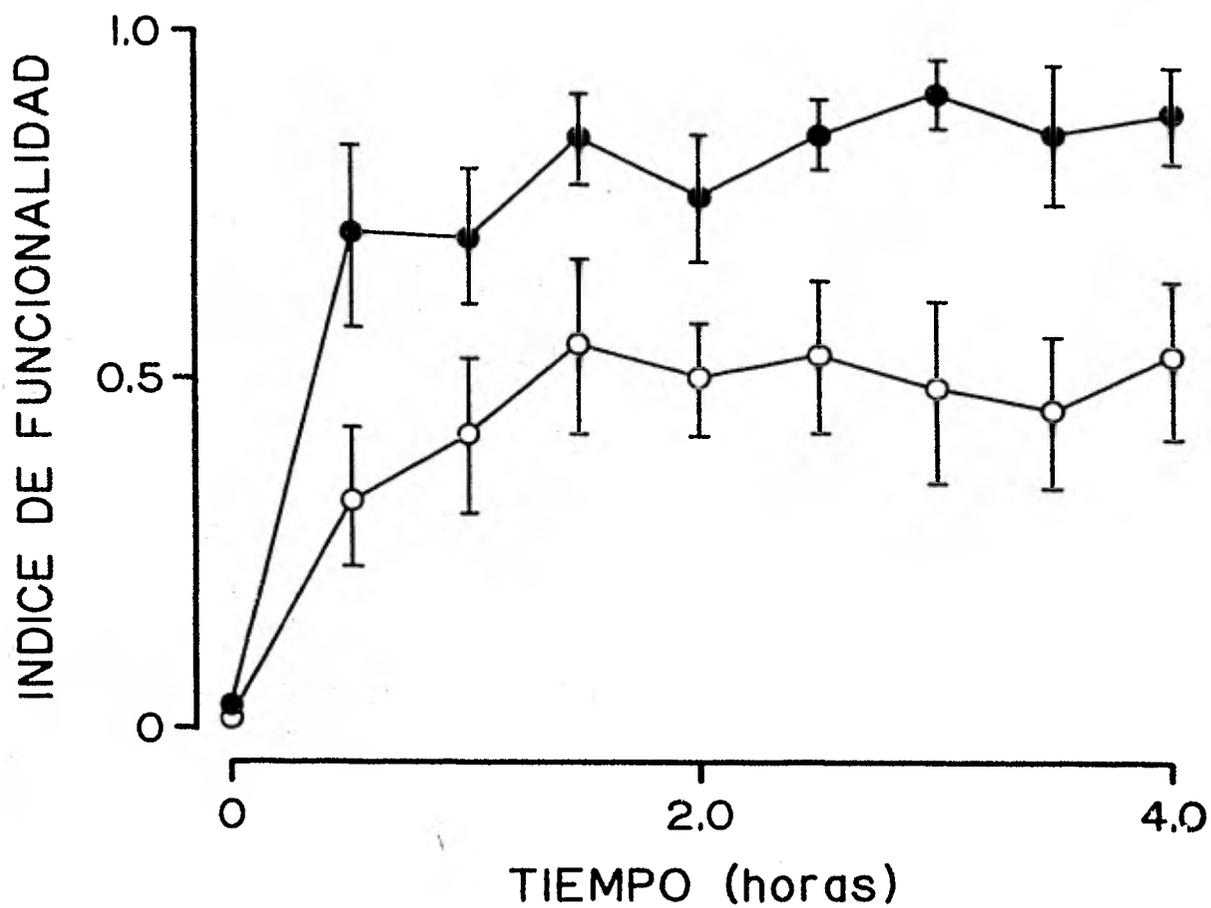


FIGURA 14. INFLUENCIA DE DAPIRONA SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: oral. Dosis: 100 mg/kg (○) y 310 mg/kg (●).

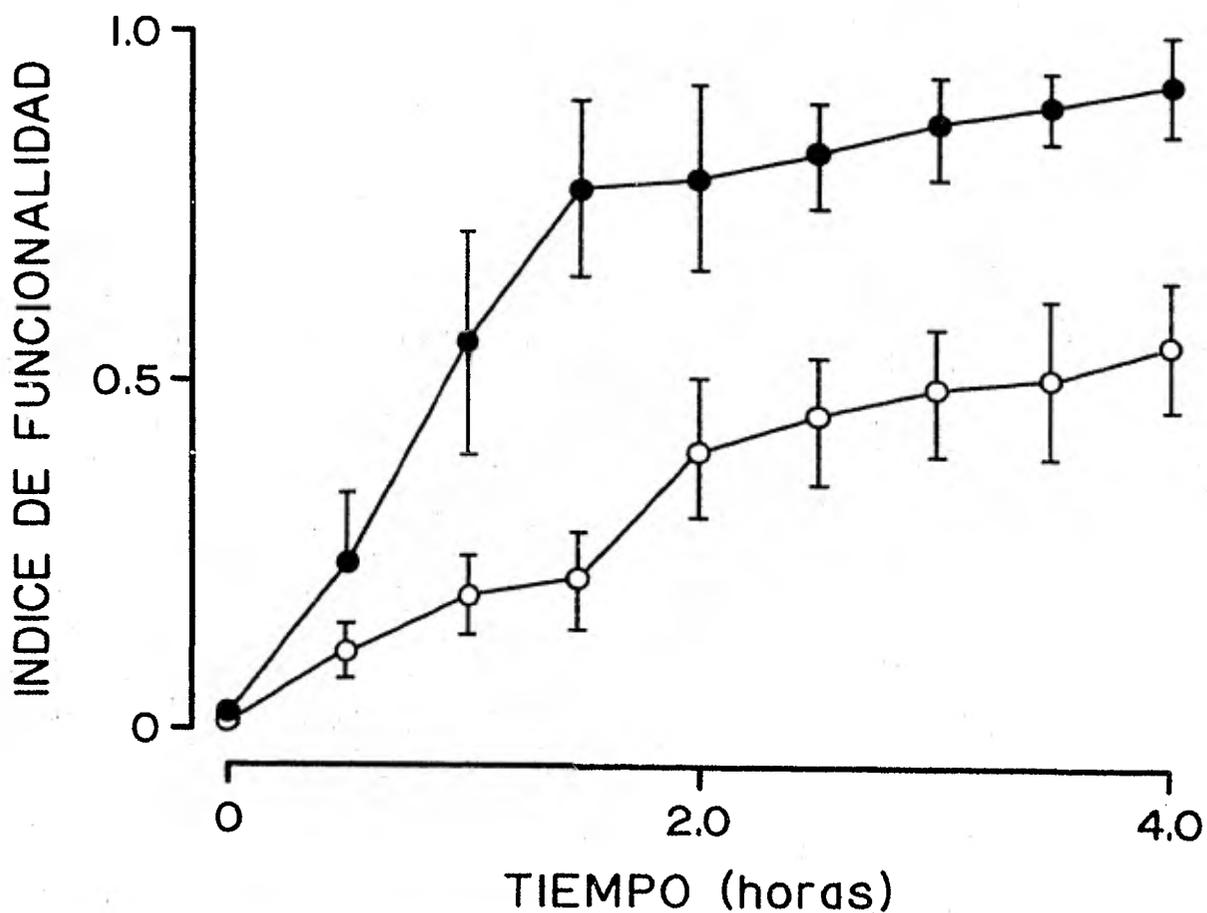


FIGURA 15. INFLUENCIA DE INDOMETACINA SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: oral. Dosis: 1 mg/kg (○) y 3 mg/kg (●).

- ACETAMINOFEN: Este analgésico no anti-inflamatorio, de amplio uso clínico dá un efecto rápido en el presente modelo de dolor (figura 16). Sin embargo, la duración del efecto es muy corta. Llama la atención en la gráfica correspondiente a la dosis alta (310 mg/kg) que luego de una fase inicial de rápida desaparición del efecto, permanezca un nivel de funcionalidad de aproximadamente 20%.

- LETIMIDA: Este compuesto de tipo no anti-inflamatorio, muestra también un efecto rápido, pero que a diferencia del efecto del acetaminofen, decae lentamente, conservando niveles mayores del efecto hasta el final del período de observación. Otra diferencia con respecto al acetaminofen es que la dosis pequeña (178 mg/kg) no sólo tiene mayor efecto inicial que la misma dosis de acetaminofen, sino que conserva su efecto hasta las cuatro horas después de la administración del compuesto.

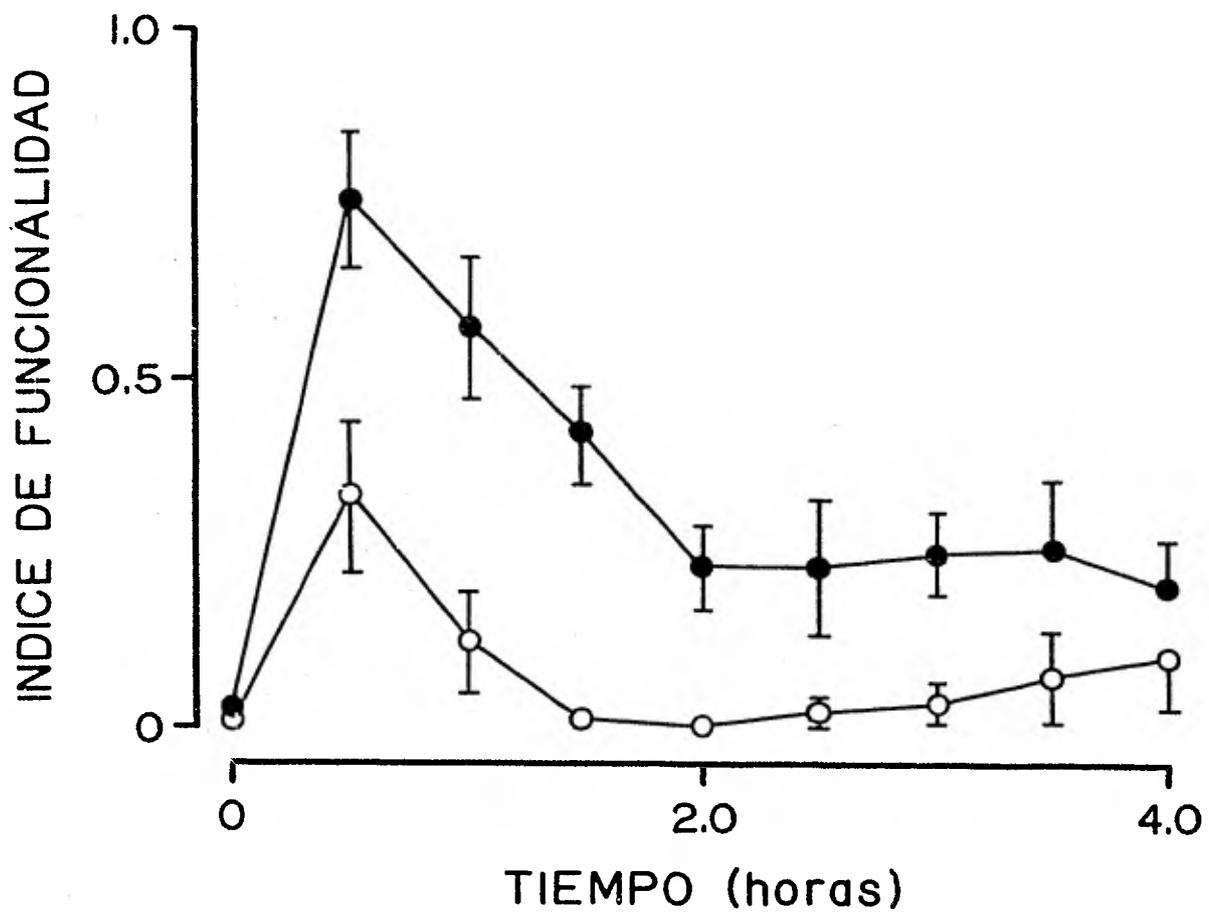


FIGURA 16. INFLUENCIA DE ACETAMINOFEN SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: oral. Dosis: 178 mg/kg (○) y 310 mg/kg (●).

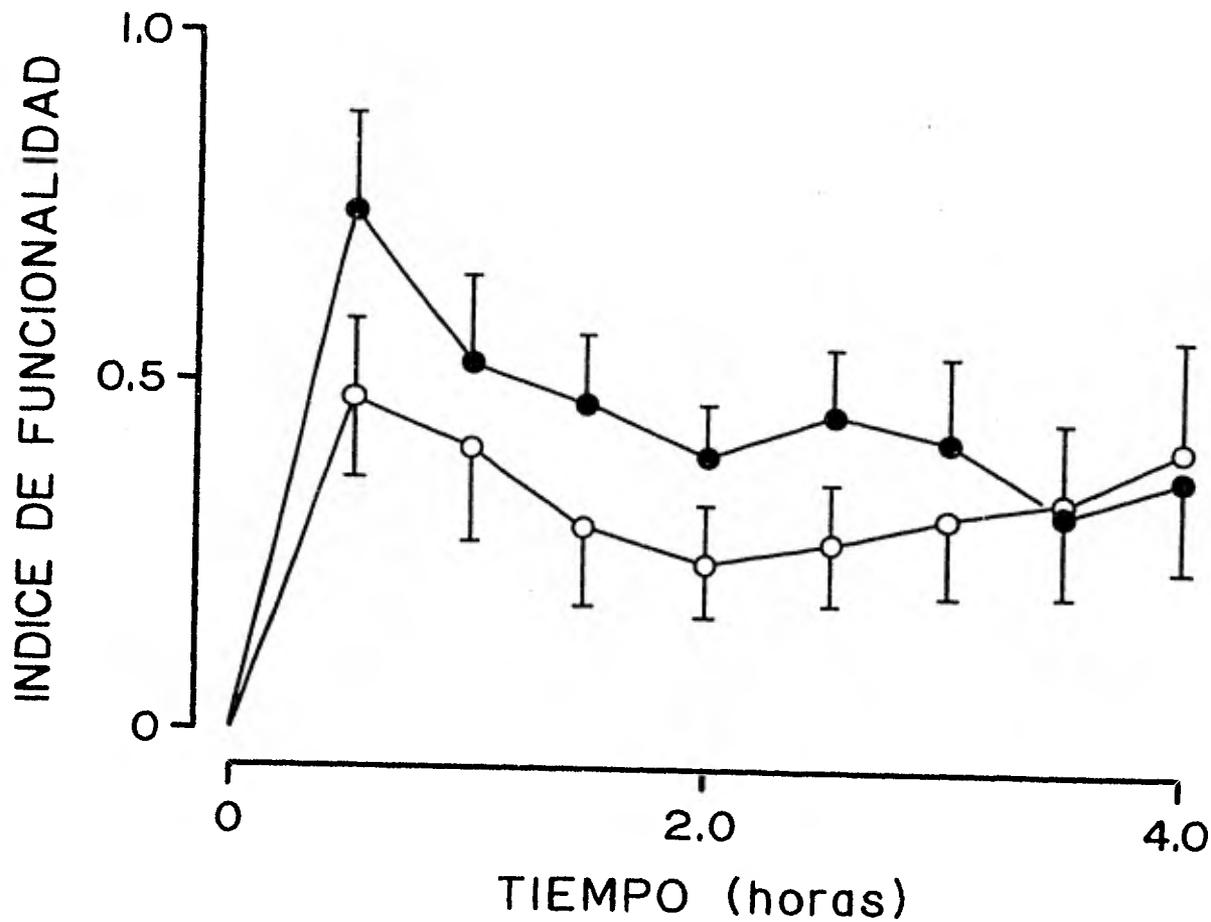


FIGURA 17. INFLUENCIA DE LETIMIDA SOBRE LA LIMITACION FUNCIONAL INDUCIDA POR EL ACIDO URICO INTRAARTICULAR.

Vía de administración: oral. Dosis: 178 mg/kg (○) y 310 mg/kg (●).

7.3.2.4 Resumen de los resultados obtenidos con la administración de los analgésicos de tipo narcótico y no narcótico.

- La tabla III presenta los datos correspondientes a los analgésicos de tipo narcótico. En la columna izquierda se dan los nombres de los fármacos y las dosis empleadas. En la columna central se presentan los valores de las áreas bajo las curvas del índice de funcionalidad. Esta medida es una integración del efecto a lo largo del tiempo. La columna derecha contiene los promedios de los valores máximos alcanzados por el índice de funcionalidad para cada dosis y compuesto. Podrá notarse que en general, los valores reportados en esta columna son mayores que los valores máximos de las gráficas correspondientes al mismo compuesto y dosis. Esto se debe a que los valores reportados aquí, son los promedios de los máximos encontrados en cualquiera de los momentos de evaluación; mientras que para el máximo de una gráfica se promedian sólo los máximos que ocurren durante esa evaluación; y no todos los máximos ocurren al mismo tiempo. Debe recordarse que el área bajo la curva y el efecto máximo, aunque son dos medidas correlacionadas, no tienen el mismo significado ni la misma importancia en la terapéutica. La morfina y la pentazocina son los dos fármacos que dan los mejores efectos. La ciclazocina tiene el menor efecto a las dosis probadas.

- En la tabla IV se consignan los resultados obtenidos con los cinco analgésicos de tipo no narcótico. Los resultados de áreas bajo las curvas y valores máximos se dan en las columnas central y derecha, respectivamente. Sobresale el hecho de que los analgésicos anti-inflamatorios (aspirina, dipirona e indometacina) son los que proporcionan el mayor alivio; de hecho, el mayor de todos los compuestos probados.

TABLA III. Comparación del efecto de analgésicos narcóticos sobre la recuperación de la función locomotora en ratas lesionadas con ácido úrico intra-articular.

COMPUESTO DOSIS	RECUPERACION GLOBAL DE LA FUNCIONALIDAD (ABC)*	VALOR MAXIMO DEL INDICE
CONTRILES	0.16± 0.04	0.17± 0.03
MORFINA** 3.0 10	1.13± 0.22 2.37± 0.23	0.57± 0.07 0.99± 0.03
d-PROPOXIFENO** 10 30	0.20± 0.17 1.89± 0.24	0.17± 0.11 0.79± 0.07
CODEINA*** 100 178	1.57± 0.27 1.65± 0.46	0.74± 0.10 0.75± 0.11
PENTAZOCINA** 10 30	0.58± 0.16 2.91± 0.29	0.33± 0.07 0.97± 0.06
CICLAZOCINA** 1.78 3.1	1.11± 0.15 1.44± 0.24	0.54± 0.06 0.65± 0.09

\* ABC = Area bajo la curva

\*\* = Administración subcutánea

\*\*\* = Administración oral

TABLA IV. Comparación del efecto de diversos analgésicos (p.o.) sobre la recuperación de la limitación de la función motora en ratas lesionadas con ácido úrico intra-articular.

COMPUESTO DOSIS (mg/kg)	RECUPERACION GLOBAL DE LA FUNCIONALIDAD (ABC)*	VALOR MAXIMO DEL INDICE
CUNTROL	0.37 ± 0.12	0.26 ± 0.06
ASPIRINA 100 310	1.89 ± 0.30 2.74 ± 0.32	0.67 ± 0.06 0.91 ± 0.05
DIPIRONA 100 310	1.78 ± 0.36 3.04 ± 0.24	0.68 ± 0.12 1.0 ± 0.02
INDOMETACINA 1.0 3.0	1.33 ± 0.25 2.69 ± 0.33	0.42 ± 0.19 0.99 ± 0.07
ACETAMINOFEN 178 310	0.33 ± 0.10 1.41 ± 0.21	0.40 ± 0.10 0.84 ± 0.08
LETIMIDA 178 310	1.26 ± 0.35 1.76 ± 0.26	0.67 ± 0.13 0.88 ± 0.10

\* Area bajo la curva

Esto es de esperarse dado su mecanismo de acción y la naturaleza fisiopatológica del presente modelo de dolor.

7.3.3. Acciones de compuestos no considerados como analgésicos pero que pueden afectar los mecanismos de producción o de expresión del dolor.

- HIDROCORTISONA: La administración intraarticular de ácido úrico da lugar a una reacción inflamatoria aguda que lleva al animal a dejar de utilizar la extremidad inyectada con este compuesto. Es bien sabido que la administración de agentes esteroidales como la hidrocortisona, reduce grandemente los procesos inflamatorios de diversas etiologías, reduciendo consecuentemente, el dolor asociado. La figura 18 muestra el efecto de dos dosis (50 y 100 mg/kg) de hidrocortisona. Puede observarse que hay un efecto de regular intensidad, pero que su presentación es tardía. Este perfil temporal es consecuente con lo esperado dado el mecanismo de acción del compuesto.

- d y l-METANFETAMINA: Las anfetaminas están entre los compuestos que se han reportado como eficaces en pruebas de analgesia. En la tabla VI se reportan el área bajo la curva de recuperación y el valor máximo del índice de funcionalidad al administrar dos dosis de cada uno de los isómeros ópticos de la metanfetamina.

De los compuestos considerados en esta sección, estos dos son los que alcanzan un efecto similar al de algunos analgésicos de eficacia media. Sin embargo, en tres de los cuatro grupos de animales hubo clara excitación motora que no impidió la prueba.

- PENIOBARBITAL, CLORUPRUMAZINA, DIAZEPAM, CLORODIAZEPOXIDU Y CLONIDINA: Este grupo de compuestos de diferentes naturalezas y con diferentes adscripciones terapéuticas se considera globalmente aquí por la relativa si-

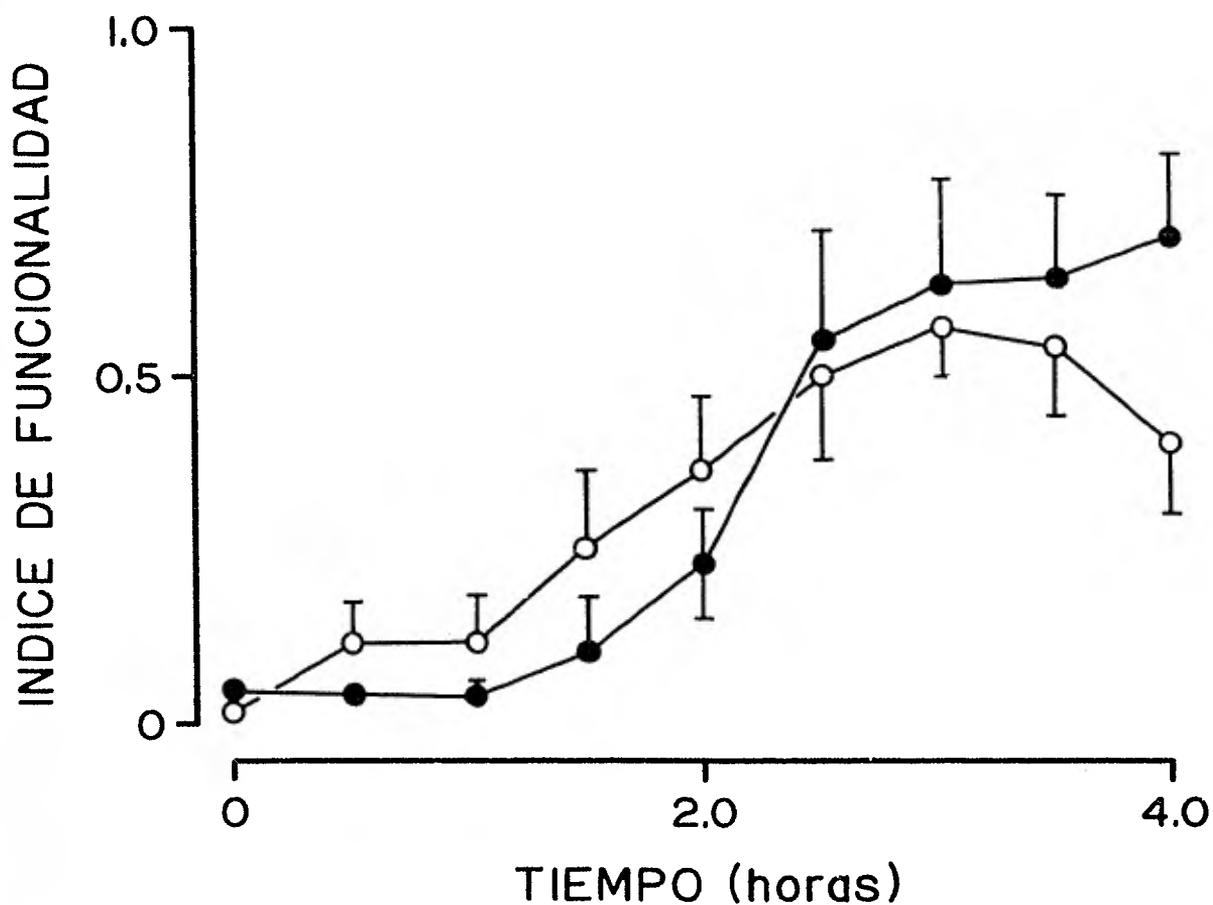


FIGURA 18. ACCION DE LA HIDROCORTISONA SOBRE LA DISFUNCION MOTORA PROVOCADA POR LA ADMINISTRACION DE ACIDO URICO INTRA-ARTICULAR.

Esta figura fué construída de la misma forma que las figuras anteriores, donde cada punto representa la media con sus errores estándar respectivos. Las dosis probadas subcutáneamente fueron 50 mg/kg (○) y 100 mg/kg (●) respectivamente. El patrón tardío de recuperación de la función motora es claramente distinto del presentado por los compuestos analgésicos clásicos. Esto implica que el efecto observado es muy probablemente un efecto indirecto debido a la acción anti-inflamatoria característica de éste compuesto.

FARMACO	OBSERVACIONES	COMENTARIOS
PENTOBARBITAL	Piloerección, somnolencia, incoordinación motora en las dos primeras horas.	Velocidad del tambor: 2 rpm durante las primeras horas.
CLOROPROMACINA	Incoordinación motora, hipoactividad.	Registros irregulares, velocidad del tambor disminuída.
DIACEPAM	Hipoactividad, incoordinación motora, frecuencia respiratoria disminuída.	Velocidad de rotación del tambor: 2 rpm durante las primeras dos horas.
CLORODIACEPOXIDO	Hipoactividad	Velocidad del tambor 4 rpm
CLONIDINA	Incoordinación motora, depresión, frecuencia respiratoria disminuída.	Rotación manual del tambor mínima para evitar que los animales caigan.

TABLA V. CAMBIOS EN EL COMPORTAMIENTO DE LAS RATAS DESPUES ADMINISTRAR FARMACOS NO ANALGESICOS. Estos compuestos provocan en las ratas efectos que impiden la deambulaci3n de los animales.

COMPUESTO DOSIS (mg/kg)	RECUPERACION GLOBAL DE LA FUNCIONALIDAD (ABC)*	VALOR DEL INDICE	OBSERVACIONES
CONTROL	0.33± 0.10	0.26± 0.05	
d-metanfetamina 1.0 3.0	0.33± 0.10 1.24± 0.30	0.28± 0.09 0.56± 0.01	excitación excitación
l-metanfetamina 10.0 30.0	1.04± 0.51 0.94± 0.26	0.51± 0.51 0.60± 0.11	- excitación
PENTUBARBITAL 10.0 17.0	0.21± 0.13 -	0.20± 0.11 -	- Incapacidad motora
CLOROPROMAZINA 1.0 2.0	0.26± 0.20 -	0.25± 0.20 -	- Incapacidad motora
DIAZEPAM 1.0 3.0 5.0	0.05± 0.03 0.07± 0.03 -	0.09± 0.04 0.08± 0.02 -	- - Incapacidad motora
CLORDIAZEPOXIDO 5.0 10.0	0.098± 0.05 0.147± 0.072	0.122± 0.05 0.197± 0.20	- -
CLONIDINA 0.1 0.5 1.0	0.09± 0.04 0.03± 0.01 -	0.06± 0.02 0.04± 0.01 -	- - Incapacidad motora

\* Area bajo la curva

TABLA VI. Comparación de los efectos sobre la limitación funcional por fármacos con acciones inespecíficas del sistema nervioso central. Estos compuestos han sido reportados como efectivos en otros tipos de modelos de dolor.

militud de sus efectos en el presente modelo de dolor. Ninguno de ellos produjo una mejoría en el uso de la extremidad lesionada (tabla VI). Los casos con los valores más altos (pentobarbital 10 mg/kg y clorpromazina 1 mg/kg) no difieren estadísticamente del control.

En los otros casos, los efectos observados son de empeoramiento. En algunos casos, los índices bajan y en otros, ni siquiera es posible realizar la prueba por la gran depresión conductual o incoordinación motora.

- LIDOCAINA: Este anestésico local de uso clínico generalizado se administró a un grupo de animales en la articulación lesionada. No se obtuvo recuperación del uso de la articulación.

#### 7.3.4 Mediciones del edema.

La reacción inflamatoria aguda inducida por la administración intra-articular de ácido úrico produce en los alrededores de la articulación inyectada un edema que es detectable como cambios en el perímetro de la extremidad por medio del dispositivo señalado para tal efecto. La figura 19 muestra tres pares de gráficas que corresponden, de arriba hacia abajo a: a) región situada un centímetro por encima de la articulación femoro-tibio-rotuliana, b) la articulación y c) tercio inferior de la tibia. Las gráficas con símbolos vacíos representan los cambios de perímetro de las tres regiones en las extremidades sanas.

Las gráficas con los símbolos llenos representan los cambios correspondientes de las extremidades inyectadas con el ácido úrico. Es notable que conforme se avanza de arriba hacia abajo a lo largo de la extremidad, el edema desarrollado se haga mayor. Este efecto de "geotropismo positivo" se observa también en otros procesos inflamatorios, y se debe al descubrimiento por acción de la gravedad del líquido extravasado en el proceso inflamatorio. Otro resultado de estas mediciones que llama la atención es la

inversión de las curvas en el caso de la región arriba de la articulación. Ahí, las extremidades inyectadas dieron menores incrementos en el perímetro, en promedio, que las extremidades sanas. Aunque la variabilidad es grande y las diferencias no son estadísticamente significativas, la explicación podría ser el estiramiento de la piel debido al edema desarrollado en las porciones más bajas de esas extremidades. Un resultado más, que es de notarse lo constituye el hecho de que en general, las tres regiones de las extremidades sanas, presentan incrementos, aunque moderados, en el perímetro. El desarrollo de este edema pudiera deberse simplemente a la inmovilidad de los animales durante el período de observación.

CAMBIOS EN EL PERIMETRO (mm) DE LA EXTREMIDAD

LESIONADA

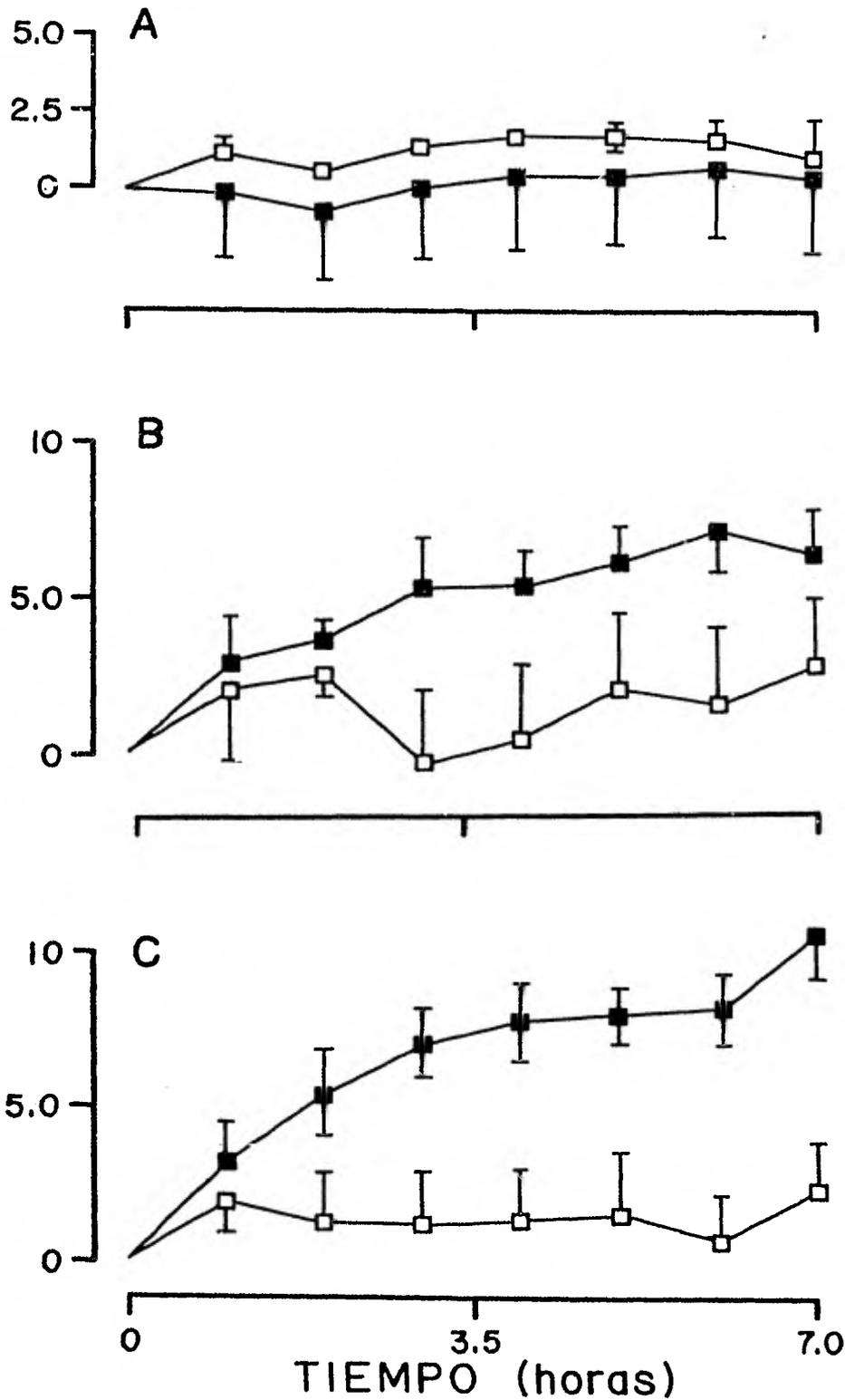


FIGURA 19. Curso temporal de los incrementos de perímetro a nivel del tercio superior del fémur (A), articulación fémoro-tibio-rotular (B) y tercio inferior de la tibia (C) en extremidades posteriores lesionadas (■) y sanas del control (□). Estos cambios reflejan la magnitud del edema, el cual por geotropismo es más evidente en las porciones distales. El cambio es progresivo y persistente durante las 7 hrs. de duración del experimento.

### 7.3.5 ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LA ARTICULACION LESIONADA

Con el fin de tener información adicional sobre el tipo de lesión causada por el ácido úrico en la articulación fémoro-tibio-rotular de las ratas, se realizó el estudio histopatológico de la zona de la articulación. Esta información sirve de comparación con casos clínicos de enfermedades provocadas por la acumulación de uratos en las articulaciones. El estudio histopatológico, se realizó en el Instituto Nacional de la Nutrición Dr. Zubirán de la Ciudad de México. El reporte del estudio histopatológico entregado por el Instituto Nacional de la Nutrición describe los siguientes resultados: Los cartílagos articulares y las membranas sinoviales no muestran alteraciones. Existen grupos de leucocitos polimorfonucleares formando masas o filamentos libres en la cavidad articular. Hay edema e infiltración inflamatoria aguda en las membranas sinoviales. No se observan fibrina, hemorragia o necrosis. No hay proliferación de células sinoviales. "Se trata de una lesión inflamatoria aguda no muy intensa, con formación de exudado predominantemente celular constituido por leucocitos polimorfonucleares; llama la atención la falta de suero y la ausencia de reacción proliferativa sinovial". La impresión diagnóstica fué artritis aguda.

## 8. DISCUSION

Faires y McCarty (22) como voluntarios en su estudio inyectaron cristales de urato de sodio intraarticular en la rodilla y describen un cuadro caracterizado por entumecimiento, edema, rubor, calor local y debilidad muscular. El dolor se inició bruscamente como a las 2 horas y fué al principio de intensidad moderada, pero rápidamente aumentó hasta ser severa, irradiado hacia el fémur, causando postración a las 4 horas. Esto obligó a la administración intraarticular de fosfato de dihidrocortisona 100 mg + 5 ml de procaína al 1%. Esta terapéutica no modificó la intensidad del dolor y media hora después se administraron 100 mg de demerol i.m. y después 400 mg de fenilbutazona i.m. y casi 4 horas después 200 mg más de fenilbutazona por vía oral. Después del demerol, los voluntarios pudieron caminar apoyados con muletas. Veinticuatro horas después persistía el dolor moderado y estuvieron prácticamente asintomáticos hasta las 72 horas. Durante la fase aguda del cuadro se aspiró líquido sinovial y se encontraron leucocitos muy abundantes, así como cristales del urato. La severidad de este cuadro y la terapéutica requerida para aliviarlo indican el nivel de dolor inducido y la dificultad para eliminarlo y restablecer el uso de la articulación tratada con el urato de sodio. Los autores arriba mencionados utilizaron para combatir el dolor; dos anti-inflamatorios de los más eficaces y de diferente modo de acción (dihidrocortisona y fenilbutazona), un anestésico local (procaína) y un analgésico narcótico, también de alta eficacia.

El modelo en ratas, objeto de esta tésis, es similar al experimento hecho por Faires y McCarty. En las ratas inyectadas con ácido úrico se desarrolla un proceso inflamatorio agudo que dura más de ocho horas sin rever-

si3n espont3nea notable. Esta similitud del modelo aqu3 reportado con la situaci3n cl3nica padecida por los autores arriba mencionados, y con procesos patol3gicos tales como los ataques de gota y otras artritis agudas, hacen que este modelo sea, en principio, m3s v3lido metodol3gicamente que los modelos m3s usados en las pruebas rutinarias de analg3sicos.

La mayor3a de los m3todos utilizados para la evaluaci3n de analg3sicos miden el efecto de los f3rmacos a tiempos 3nicos. Para visualizar el perfil temporal del efecto de un compuesto dado se necesitan usualmente muchos animales (un grupo por cada tiempo). El usar grupos distintos de animales para cada punto temporal de una gr3fica no s3lo aumenta el costo del procedimiento, sino que introduce mayor varianza. Esto hace que un m3todo as3 sea ineficiente tanto desde el punto de vista econ3mico como del estad3stico. El m3todo de la limitaci3n funcional inducida por la administraci3n intraarticular de 3cido 3rico permite observar en un mismo sujeto experimental la evoluci3n completa del efecto de un f3rmaco.

El an3lisis del perfil temporal del efecto de un compuesto puede utilizarse como un indicador valioso para el estudio de los mecanismos de acci3n, de la farmacocin3tica y de las interacciones de los f3rmacos entre s3 con otras condiciones no farmacol3gicas.

La especificidad de un modelo biol3gico como el que aqu3 se estudia, est3 dada por dos funciones: una, la capacidad de asignar un valor positivo a los f3rmacos ya multivaldados como analg3sicos (en este caso); otra, la capacidad de no asignarles dicho valor a compuestos que no sean reconocidos como tales. Con respecto a este punto, el presente modelo tiene una gran especificidad, por lo menos con los compuestos hasta ahora probados. El presente modelo tiene la ventaja adicional de que los compuestos (o las dosis) que producen sedaci3n, incoordinaci3n, relajaci3n muscular o estimulaci3n considerable, generalmente imposibilitan la prueba precluyendo la posibilidad de que, por ejemplo, la ataxia o la abolic3n

de reflejos se confunda con efecto analgésico. En el presente caso, la detección del "efecto" en la hidrocortisona y en la metanfetamina no pueden considerarse como fallas en la especificidad del modelo. Aunque ninguno de los dos compuestos es clasificado formalmente como analgésico, esto se debe mas que nada, al hecho de que no podrían usarse para ese propósito, sobre todo por períodos prolongados o en dosis altas porque además de sus efectos indudablemente analgésicos, tienen otros efectos muy intensos por los que son deseables e indeseables respectivamente. La indometacina es un caso casi inverso de los dos mencionados arriba. Su efecto analgésico inicial es pobre (vease la figura 15), sin embargo, su intensa acción anti-inflamatoria, su gran capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas y su relativa ausencia de efectos colaterales indeseables (excepto su inducción de lesiones erosivas en el tracto gastro-intestinal) hacen que se emplee para el tratamiento de desórdenes fisiológicos en donde haya inflamación (ej. artritis reumatoide) o donde las prostaglandinas tengan un papel etiopatológico importante (ej. dismenorrea), considerándose en ambos casos como "analgésico".

La posibilidad de evaluar el desarrollo del edema, paralelamente con la evolución de la disfunción locomotora y su reversión por fármacos de distintos tipos hace al presente modelo útil no sólo para la evaluación de toda clase de analgésicos, sino también, para la valoración de diversos tratamientos que tengan que ver con el proceso inflamatorio en conjunto.

El hallazgo de que cuando se administra ácido úrico por segunda ocasión, cuarenta y ocho horas después de la primera, la disfunción reaparece casi inmediatamente, pudiera indicar que se trata de un fenómeno de condicionamiento. De ser así, ésto permitiría la prueba de fármacos desinhibidores de "conductas castigadas".

## 9. CONCLUSIONES

- 1) El modelo de dolor inducido por la administración intraarticular de ácido úrico en la rodilla de una extremidad posterior de la rata produce un cuadro de limitación funcional locomotora persistente y con mínima reversión espontánea, con lo cual es posible caracterizar el curso temporal de la acción de drogas por periodos mayores de 4 horas.
- 2) La recuperación de la función locomotora ocurre tanto con fármacos que modifican el proceso inflamatorio inducido por el ácido úrico, como por compuestos que no tienen tal capacidad. Presentan efecto analgésico de todos los tipos.
- 3) Compuestos con acción sólomente anti-inflamatoria producen respuestas cuyo perfil temporal es claramente distinto al de los fármacos analgésicos. Esto permitirá el uso del presente modelo para la evaluación de agentes anti-inflamatorios diversos.
- 4) Dado que la medida de recuperación de la función es la razón de las pisadas de la extremidad lesionada a las pisadas de la extremidad sana del mismo animal, los efectos estimulantes o depresores generalizados, no afectarán el índice dentro de un margen amplio. Cuando los efectos estimulantes o depresores se vuelven muy intensos, imposibilitan la realización de la prueba. Esto permite separar el efecto de restitución de la función de cualquier otro efecto estimulante o depresor que en otras pruebas pudiera interpretarse como analgesia.
- 5) El modelo es fácil de implementar. Económico en cuanto a equipo, animales y cantidad de compuesto utilizados. Eficiente desde el punto de vista de uso de recursos y desde el punto de vista estadístico.

6. El modelo es mucho más válido que la mayoría de los modelos en uso porque:

- a) La fisiopatología de la disfunción es semejante a la de procesos patológicos clínicos.
- b) La administración del fármaco bajo prueba se hace luego que ya está instaurado el proceso "patológico", al igual que en la mayoría de los casos clínicos y al revés de la mayoría de los otros modelos.
- c) La medida del efecto apela a la restitución de una capacidad normal en el sujeto (lo que constituye un desideratum terapéutico fundamental) y no a la abolición simple de una respuesta.

## 10. Propuestas y Recomendaciones

- 1) Estudiar los efectos de compuestos que han mostrado o se supone que tienen efectos anti-inflamatorios, tales como diversos inhibidores de síntesis de prostaglandinas, enzimas proteolíticas (tripsina o quimotripsina), etc. Esto permitiría; por una parte cuantificar la eficacia terapéutica de diversos fármacos, por otra parte, descubrir nuevos compuestos con estas propiedades.
- 2) Explorar la utilidad del presente modelo en el caso de administración doble (con dos días de intervalo) de ácido úrico, para evaluar compuestos que tengan efecto sobre los componentes condicionados o con "emotivos" del dolor.
- 3) Para estudiar los niveles estructurales y funcionales en donde se dá la acción de los diversos agentes analgésicos, hacer administración de los fármacos en sitios restringidos del organismo, tales como los ventrículos cerebrales o sobre la médula espinal.
- 4) Desarrollar medios para evaluar no sólo el número de contactos hechos con cada extremidad, sino también otros parámetros tales como fuerza de apoyo en cada pisada, ángulo girado por la articulación lesionada, etc.

11. ANEXOS

APENDICE A

APENDICE B

APENDICE C

## BIBLIOGRAFIA.

1. Folb Peter I.: The safety of medicines. Evaluation and prediction Springer-Verlag Berlin Heidelberg-New York, 1980.
2. Levine Ruth R.: The development and evaluation of new drugs. En: Pharmacology: Drug actions and reactions. Cap. 14 pp. 391-411. Little Brown, and Co. Boston, 1978.
3. Chen K. K.: The philosophy of pharmacological testing methods; editado por, Alfred Burger, Vol. 3, pp. 1-5. Marcel Dekker Inc. New York, 1968.
4. Freyburguer Water A.: Testing for antihypertensive drugs. En: Selected pharmacological testing methods; editado por, Alfred Burger. cap. 5, pp. 169-192. Marcel Dekker, Inc. New York 1968.
5. Menguy René, Lieber Arthur y Mandelstam Paul.: Methods in gastro-intestinal research. En: Research methods in surgery; editado por, Walter F. Ballinger II, cap. 8, pp. 75-93. Little Brown and Co., Boston 1964.
6. Beecher, H. K.: The measurement of pain. Pharmac. Rev. 9:59-209, 1957.
7. Winter Charles A.: The physiology and pharmacology of pain and its relief. En: Analgetics. Medicinal Chemistry. A series of monographs; editado por, George de Stevens, cap. II, pp 10-75. Academic Press, 1965.
8. Taber, Robert I.: Predictive value of analgesic assay in mice and rats. En: Narcotic antagonist; editado por, Braude, M.C., Harris, L. S., May, E.L., Smith, J.P. y Villarreal J. E. Advances in biochemical psychopharmacology. Vol. 8, pp. 191-211. Raven Press, New York, 1974.
9. Hendershot, L.C., y Forsaith, J.: Antagonism of the frequency of phenyl-quinine induced writhing in the mouse by weak analgesics and non analgesics. J. Pharm. Exp. Ther., 117:190-199, 1959.
10. Archer, S., Harris, L.S., Albert Son, N.F., Tullar, B.F., and Pierson, A.K.

Narcotic antagonists as analgesics- Laboratory aspects. *Advances in Chemistry series*, 45: 162-1969, 1964.

11. Lasagna, L., y Beecher, H.K.: The analgesic effectiveness of nalorphine-morphine combinations in man. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 112:356-363, 1954.
12. Beecker, Henry K.: *Measurement of subjective responses.* Oxford University Press, New York, 1959.
13. Mayer, D. J., y Price D.D.: *Neural mechanisms subserving pain in man.* En: *Mechanisms of pain and analgesic compounds*; editado por, Beers, R.F. Jr., y Basett, E.G. Cap. 5, pp. 31-49. Raven Press, New York, 1979.
14. Goldstein, Avra.: *Endorphins and pain: A critical review.* En: *Mechanisms of pain and analgetics compound*; editado por, Beers, R.F. Jr. y Basett, E.G. Cap. 22, pp. 249-262. Raven Press, New York, 1979.
15. Chahl, Loris, A.: *Pain induced inflammatory mediators.* En: *Mechanisms of pain and analgesic compound*; editado por, Beers, R.F. Jr. y Basett, E.G. Cap. 25, pp. 273-284. Raven Press, New York, 1979.
16. Dews, P.B.: *What is analgesia?* En: *Narcotic antagonists.* En: *Advances in Biochemical psychopharmacology*; editado por, Braude M.C., Harris, L.S., May, E.L., Smith, J.P. y Villarreal, J.E. Vol. 8, pp. 235-243. Raven Press, New York, 1974.
17. Hollister, L.E.: *Psychiatric and neurologic disorders.* En: *Clinical Pharmacology. Basic principles in therapeutics*; Editado por, Kenneth L. Melmon y Howard F. Morelli. Cap. 11, pp. 453-510. McMillan Company, New York, 1972.
18. Cochin Joseph.: *Methods for the appraisal of analgetic drugs for addiction liability.* En: *Selected pharmacological testing methods*; editado por, Alfred Burger. Vol. 3, pp. 121-167. Marcel Dekker, Inc. New York, 1968.
19. Pardo, E.G. y Rodríguez R.: *Reversal by acetyl salicylic acid of pain induced functional impairment.* *Life Sci.* 5: 775-781, 1966.

20. Rodríguez, K. y Pardo, E.G.: Reversal by narcotics and narcotic antagonists of pain-induced functional impairment. En: Narcotic antagonists. *Advances in biochemical psychopharmacology.*, Vol. 8 pp. 213-223; editado por, M.C. Braude, L.S. Harris, E.L. May, J.P. Smith y J. E. Villarreal. Raven Press, New York, 1974.
21. Pardo, E.G. y Rodríguez, K.: The use of pain induced functional impairment for assessing analgesic action. En: *Pharmacology of pain*; editado por, R.K."S" Lim, D.M. Armstrong y E.G. Pardo, pp. 101-111. Pergamon Press, Oxford, 1968.
22. Faires, S.J., y Mc. Carty, J.D.: Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. *The lancet* ii: 682-684. 1962.
23. Mc. Cracken, Daniel, D., Dorn, William S.: Métodos numéricos y programación Fortran. Editorial Limusa, México, 1978.
24. Dykstra, L.A. y Mc Millan. D. E.: Electric shock titration: Effects of morphine, methadone, pentazocine, nalorphine, naloxone, diazepam and amphetamine. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 202: 660-669, 1977.
25. Pearl, J., Stander, H., y Mc. Kean, D.B.: Effects of analgesics and other drugs on mice in phenylquinone and rotarod test. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 167: 9-13, 1969.
26. Fielding, S., Wilker, J., Hynes, M., Szewczak, M., Novick, W. J. Jr. y Lal, H.: Comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal actions. *J. Pharm. Exp. Ther.* 207: 899-905, 1978.
27. Colville, K.I. y Chaplin, E.: Sympathomimetics as analgesic: Effects of methoxamine, methamphetamine, metaraminol y norepinephrine. *Life Sci.* 3: 315-322, 1964.
28. Jiri Prazma, John L. Oir y Susan A. Kidwell. Device for nonstiesful restraining of rats and guinea pigs. *Physiology and Behavior.* Vol. 25 pp. 155-156. Pergamon Press and Brain Research Publ. 1980.