

15
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

SINERGISMO ANALGESICO ENTRE MORFINA Y
ASPIRINA EN EL MODELO EXPERIMENTAL
PIFIR (NIVEL DE DOLOR 2).

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A:
SARA CHAVEZ GOMEZ

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO DEMUESTRO EN
MI DEFENSA DE GRADUACION

MEXICO, D. F.,

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

A Dios

"De todas las clases de conocimiento
que podemos alcanzar el de Dios y el
de nosotros mismos son los más
importantes".

Con amor a mis padres
Miguel Chávez y Graciela Gómez
Gracias, por darme la oportunidad de
realizarme como hija y profesionista.

A mis hermanos
Hugo, Javier y Luis
con mucho cariño y muy
especialmente a Giovanni.

A Adrián, ya que gracias
a su apoyo, confianza y
motivación, he alcanzado
importantes metas.

A mi querida Alma Mater

Universidad Nacional Autónoma de México

donde, por encima de intereses egoístas,

prevalecerá siempre la búsqueda

de la verdad, el amor a los principios

y la entrega a los ideales.

Agradezco infinitamente a el Dr. Francisco Javier López Muñoz el apoyo brindado durante la realización de este trabajo, así como a sus colaboradores que me brindaron su ayuda en la parte experimental y en el procesamiento de datos.

El presente trabajo se realizó en la Sección de Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacología y Toxicología del CINVESTAV-IPN, bajo la dirección de:

Dr. Francisco Javier López Muñoz

Y fungiendo como asesor interno el Profesor Med. Cir. Ricardo L. Peraza Solís de la FES-Zaragoza, UNAM.

INDICE GENERAL**PAG.**

Introducción	1
1. Dolor	3
1.1. Anatomofisiología del dolor	3
1.1.1. Vías ascendentes	3
1.1.2. Sistemas inhibidores descendentes	5
1.1.3. El sistema protector nociceptivo	7
1.1.4. Mediadores: los elementos básicos del dolor	7
1.1.5. Transmisión y procesamiento del dolor ..	9
1.1.6. Vías de conducción	9
2. Interacción de los fármacos	11
3. Analgésicos	14
3.1. Definición	14
3.2. Clasificación	14
3.2.1. Analgésicos de tipo opioide	15
3.2.1.1. Historia	15
3.2.1.2. Receptores de opioides	16
Receptores mu	17
Receptores kappa	18
Receptores delta	18
3.2.1.3. Morfina	19
3.2.1.4. Propiedades farmacológicas	19
Analgesia	19
Depresión respiratoria	19
Acción emética	20

Acción miótica	20
3.2.1.5. Mecanismo de acción	20
3.2.1.6. Farmacocinética	22
Absorción	22
Distribución	23
Metabolismo	23
Excreción	23
Toxicidad	24
3.2.2. Analgésicos no opioides	
o de tipo aspirina	24
3.2.2.1. Historia	24
3.2.2.2. Aspirina	25
3.2.2.3. Propiedades farmacológicas	26
Analgesia	26
Antipirexis	26
Efecto antiinflamatorio y antirreumático	27
Acción uricosúrica	27
3.2.2.4. Mecanismo de acción	28
3.2.2.5. Farmacocinética	28
Absorción	28
Distribución	29
Metabolismo	29
Excreción	29
Toxicidad	30
Fundamentación del tema	31
Planteamiento del problema	36

Objetivos	38
Hipótesis	39
Metodología	40
Resultados y Discusión	45
Conclusiones	72
Bibliografía	74

INTRODUCCION

El dolor es un concepto muy complejo, por lo que es difícil dar una definición adecuada, aún cuando todos nosotros hemos experimentado, con toda seguridad, ese tipo de experiencia. Nosotros podríamos decir, que el dolor es el síntoma del que se quejan con más frecuencia los pacientes que acuden a consulta con el médico. Se trata, sin duda, del más omnipresente de todos los síntomas, es además, una de nuestras sensaciones más útiles, porque nos indica la presencia de enfermedad y con frecuencia su localización; y nos alerta contra la posibilidad de daño físico, pero muchas veces sobrepasa su función protectora y se vuelve destructivo. Por esta razón, es importante el desarrollo de nuevos agentes analgésicos, así como, hacer un uso más adecuado de los analgésicos ya existentes y además profundizar en el conocimiento del dolor, sus mecanismos, etc.

Haciendo un poco de historia, podemos decir que, el enigma alrededor del dolor data desde la antigüedad. La más antigua interpretación describe al dolor como "un castigo por ofender a los dioses"; de hecho la palabra "pain" dolor en el idioma Inglés, deriva del latín "poene" y del griego "poine", que significan penalidad o castigo (Dallenbach, 1939). En el hombre desde el punto de vista médico, se identifica al dolor patológico, como una manifestación clínica que consiste en un conjunto de signos y síntomas relacionados, que se integran en lo que se denomina "síndrome doloroso".

La complejidad etiopatogénica y lo que no conocemos frente al dolor y a sus mecanismos, explican tanto la dificultad para definir el dolor, como para cuantificar el efecto de fármacos sobre el dolor, por lo que a través del tiempo han surgido muchos remedios o maneras de aliviar el dolor, entre los cuáles se encuentran los fármacos anestésicos, que se usan para suprimir el dolor generalmente en los procedimientos quirúrgicos (estos compuestos no los vamos a tratar en este trabajo) y los analgésicos que actúan más específicamente disminuyendo la percepción del dolor por diversos mecanismos.

Para poder estudiar un fenómeno patológico y sobre todo para poder investigar experimentalmente las acciones terapéuticas de estos fármacos, es necesario contar con modelos apropiados del fenómeno, tales modelos deben contar con algunas características esenciales (validez, confiabilidad, especificidad, sensibilidad, economía, facilidad) para poder ser de utilidad en las evaluaciones del efecto farmacológico; además debe provocar en el hombre como en animales una sensación de dolor que sea identificable por reacciones fisiológicas (la respuesta debe estar claramente definida y permitir su evaluación cuantitativa).

1. DOLOR

Dolor es un fenómeno fisiológico y psicológico complejo, que empieza generalmente con la estimulación de la terminación del nervio libre en el tejido periférico y culmina en la percepción cortical cerebral de un estado físico, con efecto psicológico (Edmeads, 1983). Es decir, el dolor se origina frecuentemente en el sistema nervioso periférico, basándose en la excitación de fibras aferentes nociceptivas; las cuales se conocen como fibras A y C-delta. Estas fibras se encuentran en diversos sitios que van desde la piel hasta las vísceras (p. ej. corazón), pasando por músculos de diferente tipo (liso ó estriado) (Zimmermann, 1984).

La experiencia del dolor puede ser facilitada o inhibida mediante la acción de varios circuitos neurológicos, los cuáles utilizan neurotransmisores distintos (Edmeads, 1983). Además generalmente corresponde a un mecanismo de defensa, el que al alcanzar integración cortical cerebral, de acuerdo a características individuales, puede ser desagradable o hasta placentero. Aún más, el dolor puede tener un origen psíquico con sólo recordarlo.

1.1. ANATOMOFISIOLOGIA DEL DOLOR

1.1.1. VIAS ASCENDENTES. Los receptores del dolor "nociceptores" son terminaciones de fibras nerviosas libres. A

nivel de la piel, estas terminaciones son más abundantes, pero existen también a nivel visceral, en las articulaciones y en periostio, aunque no bien caracterizados.

La experiencia dolorosa esta determinada por un proceso bidireccional complejo que cuenta con mecanismos químicos y eléctricos. La sensación de dolor se capta mediante la dirección ascendente del proceso y se regula con la dirección descendente. La primera a nivel de receptores en piel y esta última a nivel de médula. El estado normal de la membrana celular sobre la que se encuentra el receptor es polarizado (-70 mV aproximadamente, dependiendo del tipo de célula) debido a la diferente distribución de aniones y cationes; por lo que el estímulo doloroso se produce por despolarización directa de la membrana por medio del receptor, o bien por acción de sustancias liberadas cuando se produce daño celular: prostaglandinas y radicales peróxido, entre otras (Bordás, 1986; Miralles, 1989).

Hay dos tipos de fibras encargadas de conducir este estímulo, las fibras mielínicas de tipo A delta, de conducción rápida, y las fibras amielínicas de tipo C, de conducción lenta. Estas fibras entran en la médula espinal por las raíces posteriores, interaccionan en este nivel y forman dos fascículos: el neoespinalámico, que es cruzado, de fibras gruesas y transmisión rápida, acaba en el núcleo ventroposterolateral del tálamo y transmite el dolor agudo; y el paleoespinalámico, directo y cruzado, con múltiples sinapsis, de transmisión lenta, que termina de forma difusa en el tálamo, hipotálamo y sistema límbico, y

transmite el dolor sordo y mal delimitado. A partir del tálamo y los núcleos cerebrales se produce la difusión hacia la corteza, donde se hace consciente la sensación dolorosa, con sus diferentes componentes: perceptivos, afectivos, amnésicos y viscerales (Bordás, 1987).

1.1.2. SISTEMAS INHIBIDORES DESCENDENTES. Los impulsos ascendentes están modulados constantemente por interacciones a nivel del asta posterior de la médula, entre los diferentes tipos de aferencias y por tres contingentes inhibidores descendentes básicos:

a) *Sistema modulador reticulofugal*, que produce una inhibición presináptica sobre los aferentes nociceptivos periféricos a través de los Péptidos Opioides Endógenos (POE) (anteriormente llamados endorfinas), disminuyendo la liberación de los neurotransmisores del dolor (entre otros: acetil colina y sustancia P) (Basbaum y Fields, 1984).

b) *Sistema modulador mesencefalofugal*, que produce una inhibición postsináptica sobre las neuronas nociceptivas a expensas de la liberación de serotonina.

c) *Sistema modulador corticofugal*, con influencias facilitadoras e inhibitoras sobre la propagación espinal y conexiones intracorticales constantes (Miralles, 1989; Bordás,

1987).

Péptidos opioides endógenos y sus receptores. En estos sistemas de modulación juegan un papel importante los POE, que con acción similar a la morfina y actuando sobre los receptores opioides, modulan las sensaciones nociceptivas (Basbaum y Fields, 1984; Planas, 1988).

Los receptores opioides se localizan en el asta posterior de la médula, en la sustancia gris periacueductal, en el sistema límbico, en el tálamo y en el intestino. Se han reconocido cinco tipos diferentes (μ , δ , κ , ϵ y σ), y todos salvo los σ , parecen estar relacionados con la analgesia (Bordás, 1987; Del Río y col., 1987). Sin embargo, su estimulación también produce los efectos indeseables de los opioides (Del Río y col., 1987; Planas, 1988). La morfina se fija selectivamente a los receptores μ . Y parece ser que el fármaco ideal sería el que se fijara a los receptores κ , ya que produciría analgesia con escasa tolerancia y dependencia y sin depresión respiratoria.

Según sus precursores, los POE se han dividido en tres grupos:

- a) Propiomelanocortina (betaendorfina, alfa, gamma y delta endorfinas).
- b) Proencefalina A (met y leu-encefalinas).
- c) Prodinorfina (dinorfina.-Alfa y beta neendorfinas).

Están distribuidos en el Sistema Nervioso Central (SNC), periférico y actúan en los receptores opioides. Actualmente no se sabe si la multiplicidad de efectos que producen se debe a la

activación de uno o varios tipos de receptores (Valls, 1991).

1.1.3. EL SISTEMA PROTECTOR NOCICEPTIVO

El dolor se concibe hoy como una parte del sistema protector; este sistema de defensa, alerta oportunamente al organismo acerca de estímulos nocivos externos. En casos de calor y frío, por ejemplo, los receptores de la piel sensibles a estímulos térmicos, nos indicaran, si es necesario que retiremos la parte expuesta de nuestro organismo, de la zona de acción del calor o del frío. Lo mismo se puede decir de los receptores con sensibilidad táctil, óptica y acústica; en suma de todas las recepciones sensitivas que nuestro organismo puede efectuar. También pertenece a ellas la sensación de un cuerpo extraño en el ojo, en la tráquea o en la mucosa de la nariz. El flujo lagrimal, el reflejo de la tos o el estornudo, son también respuestas de nuestro organismo a estos estímulos externos. Un sinónimo para el sistema protector en el caso del dolor es el término <<Sistema Nociceptivo>>. Hoy está generalmente aceptado que existen nociceptores específicos, es decir, receptores para el dolor (Forth, Martin, Peter; 1988).

1.1.4. MEDIADORES: LOS ELEMENTOS BASICOS DEL DOLOR

Mecanismos tan fundamentales como el origen del dolor se comprenden todavía muy parcialmente. En los últimos años se han ampliado nuestros conocimientos y descubierto una serie de iones y

compuestos relacionados con el dolor, que actualmente se consideran como mediadores del origen de las reacciones inflamatorias. Entre éstos se encuentran iones de hidrógeno y potasio, quininas y aminas biógenas de bajo peso molecular como la histamina, la 5-hidroxitriptamina (5HT ó serotonina), así como determinados productos metabólicos del ácido araquidónico, las prostaglandinas y los leucotrienos. A través de estos mediadores se considera a la transmisión del dolor, como de la misma naturaleza que las reacciones inflamatorias y alérgicas de los tejidos vivos.

Hoy queda todavía por aclarar el papel que juega la inervación simpática de los tejidos para la generación, transmisión y modulación de informaciones a partir de estímulos dolorosos. Al menos en la experimentación animal, está comprobado que la adrenalina y la noradrenalina o sea, la excitación de los troncos simpáticos en los segmentos, en los que se produjo experimentalmente una percepción del dolor incrementada, causa una frecuencia de descarga intensa en las aferencias correspondientes (Goodman y Gilman 1991). Se sabe que la activación de los receptores adrenérgicos alfa-2 es importante en la antinocicepción producida por morfina administrada sistémica o supraespinalmente. La administración sistémica de yohimbina (antagonista adrenérgico alfa-2) disminuye el efecto antinociceptivo de opioides administrados sistémica o supraespinalmente. En contraste, la administración de naloxona (antagonista específico, opioide mu) no disminuye el efecto antinociceptivo de clonidina intratecal, aunque afecta importantemente el efecto de morfina como es de esperarse

(desaparece el efecto analgésico) (Ossipov y col., 1989).

1.1.5. TRANSMISION Y PROCESAMIENTO DEL DOLOR

La información que llega a los campos de proyección del SNC permite la localización del lugar donde se ha originado un dolor (componente cognoscitivo del dolor), la iniciación de medidas rápidas de protección (componente motor) y el procesamiento psicofísico de la sensación del dolor, que puede resultar muy diferente según el carácter, el estado de ánimo y seguramente también, la disciplina personal (componente emotivo) (Beecher, 1959). Los dolores causan también reacciones vegetativas, por ejemplo taquicardia, aumento de la tensión arterial, sudoración, intensificación de la respiración (componente vegetativo).

Los conductos, a través de los cuales se transmiten las informaciones de los estímulos causantes del dolor hacia el SNC y las estructuras en las que se supone se efectúa el procesamiento del dolor, están representados en la figura 1 (regiones cerebrales, conductos de proyección) (Forth, Martin, Peter; 1988).

1.1.6. VIAS DE CONDUCCION

Las informaciones de estímulos exógenos que desencadenan dolores agudos se conducen hacia la raíz posterior de la médula espinal por fibras C de conducción lenta (desmielinizadas) y fibras A₁ de conducción rápida (mielinizadas) junto con otras aferencias protectoras y fibras nerviosas simpáticas. En los casos de las

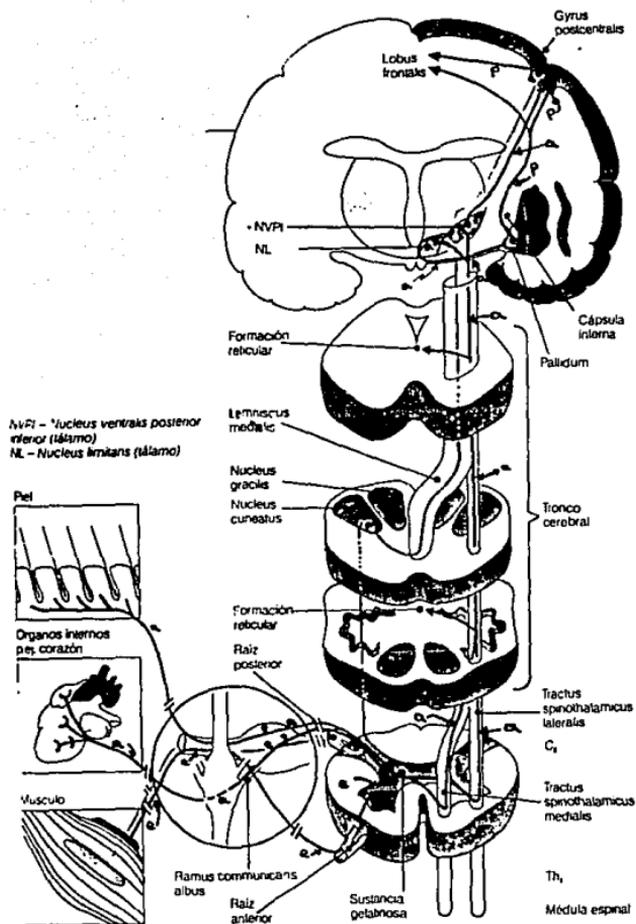


FIGURA 1: Representación esquemática de la transmisión del dolor al cerebro. Las aferencias están marcadas con la letra (a), las eferencias con la (e). La parte del tronco simpático ampliada indica que las sensaciones de dolor se pueden modular por la inervación simpática. Por motivos de claridad no se representan las vías eferentes simpáticas. Reflejos o señales vegetativas que influyen en la vigilancia se conectan a través de la formación reticularis. Los sistemas de proyección en el cerebro están marcados con la letra (p) (Forth, Martín, Peter; 1988).

fibras A, y C se trata de axones (cilindroejes) de neuronas bipolares cuyas células están localizadas en los ganglios espinales.

Los mecanismos bioquímicos de las aferencias y eferencias simpáticas en la generación, modulación y transmisión de informaciones a través de noxas dolorosas están todavía sin aclarar.

Las aferencias nociceptivas procedentes de órganos sistémicos alcanzan la raíz posterior de la médula espinal de los segmentos correspondientes a través de las ramas comunicantes de los troncos simpáticos. El dolor sordo que se produce en las vísceras, es conocido también como dolor idiopático. La primera bifurcación de las neuronas aferentes en las vías de conducción de dolor se encuentra en la sustancia gelatinosa en el asta posterior de la médula espinal.

2. INTERACCION DE LOS FARMACOS

Con el correr del tiempo se ha hecho cada vez más evidente que los efectos de muchos fármacos, cuando se administran en forma simultánea, no son necesariamente previsibles sobre la base del conocimiento de sus efectos cuando se administran solos. Aunque las primeras observaciones sobre estas interacciones provenían de investigaciones fundamentales de los efectos de agonistas y antagonistas que actúan sobre los receptores, el conocimiento de las interacciones entre fármacos (experimentos realizados en animales) se ha empleado con beneficios terapéuticos en el hombre.

Puede haber interacciones de muchos tipos, entre dos sustancias químicas. Cuando se produce una interacción, la respuesta farmacológica neta puede deberse a aumento de los efectos de uno u otro fármaco, a la producción de efectos totalmente nuevos que no se observan cuando cada uno de los fármacos se emplea por separado, a inhibición del efecto de un fármaco por el otro, o puede no haber ningún cambio del efecto neto a pesar de que la farmacocinética de uno o ambos fármacos puede alterarse considerablemente (Goodman y Gilman, 1991).

Algunas combinaciones se utilizan clínicamente por las ventajas terapéuticas que pueden representar sobre la administración individual. Por otro lado, la percepción del dolor puede ser suprimida o disminuida a diferentes niveles fisiológicos, por ejemplo; la periferia, médula espinal, hipotálamo y corteza cerebral. El uso de una combinación de fármacos que actúan a diferentes niveles, con distinto mecanismo de acción farmacológico, puede resultar en una potenciación del efecto analgésico. Si éste es el caso, pueden emplearse dosis mínimas de cada uno de los componentes y los efectos adversos pudieran ser reducidos. Por lo tanto, combinaciones de un fármaco opioide con un antiinflamatorio no esteroide puede ser de gran beneficio, ya que actúan contra el dolor por medio de mecanismos diferentes (López-Muñoz y col., 1993).

Es frecuente el uso de mezclas de analgésicos, pero existe poca evidencia experimental que nos dé a conocer la bondad de los resultados de las mezclas en comparación con el uso de los

componentes individuales (López-Muñoz y col., 1990).

Los fármacos analgésicos del grupo opioide generalmente poseen una eficacia analgésica alta pero también están dotados de propiedades indeseables, tales como: en administración aguda, depresión respiratoria a dosis terapéuticas, y en administración crónica, riesgo de farmacodependencia, lo cual restringe su utilidad terapéutica. Fármacos no opioides, tales como la aspirina presentan menos efectos no deseados pero su eficacia analgésica en ciertos tipos de dolor (moderado o severo) es algo limitado (López-Muñoz y col., 1993).

Para incrementar la eficacia analgésica y para reducir los efectos no deseados, se han usado extensivamente combinaciones de agentes analgésicos. Aquellas combinaciones que contienen cafeína con analgésicos no opioides son los más comúnmente usados, sin base experimental significativa.

Algunas combinaciones de analgésicos que han sido exploradas en el hombre incluyen: pentazocina-aspirina (Calimim y col., 1976), nalbufina-acetaminofen (Forbes y col., 1984) y acetaminofen-codeína (Bentley y Head, 1987). Como es difícil demostrar claramente el beneficio de las combinaciones de analgésicos en pruebas clínicas, los modelos animales pueden ser una alternativa adecuada para la caracterización de combinaciones de fármacos analgésicos, antes de las pruebas clínicas (López-Muñoz y col., 1993).

3. ANALGESICOS

3.1. DEFINICION

Los analgésicos son compuestos que reducen selectivamente la sensación de dolor sin provocar una pérdida de conciencia (Kaplan y Pesce, 1990). Algunos son depresores selectivos de receptores nociceptivos a nivel de SNC, y otros inhiben la síntesis de algunas sustancias como las prostaglandinas. Actúan elevando el umbral al dolor. El término analgesia proviene de una palabra griega que significa "sin dolor" (Korolkovas, 1988); y es definida como la insensibilidad a el dolor sin pérdida de la conciencia. En principio, la analgesia puede ser producida a nivel periférico, por una acción local sobre agentes circundantes en nociceptores, o a nivel espinal, por una acción directa en aferencias primarias, o por una vía control actuando como un filtro de información aferente sensorial; y a nivel suprasegmental, como resultado de una percepción diferente de la nocicepción (Agnati y col., 1991).

3.2. CLASIFICACION

En base a mecanismo de acción y a diferencias en la producción de dependencia y tolerancia, los analgésicos pueden ser clasificados en analgésicos de tipo opiode y de tipo no opiode o también de tipo aspirina (Korolkovas, 1988).

3.2.1. ANALGESICOS DE TIPO OPIOIDE

3.2.1.1. HISTORIA

Hace siglos, se usaba ya el opio para aliviar el dolor. Los sumerios (4000 A.C.) conocían las propiedades analgésicas de la adormidera. El uso se extendió a otros pueblos antiguos (asirios y egipcios) y eventualmente a los árabes, que lo introdujeron en el Oriente y China.

Después del aislamiento de la morfina por el farmacéutico alemán Sertürner en 1803, y especialmente después de haber sido propuesta su estructura por Robinson en 1925, se han llevado a cabo extensas modificaciones moleculares para obtener analgésicos mejores. Esta línea de investigación condujo a la introducción de varios derivados de la morfina, tales como la codeína, heroína, oxycodona, oximorfona, hidromorfona, dehidrocodeína, hidrocodona. Sin embargo, ninguno de estos fármacos está libre de la capacidad de producir dependencia psíquica y/o física.

En 1946, Grewe sintetizó el N-metilmorfinano, que se parece mucho a la molécula de la morfina y a su actividad analgésica aunque desgraciadamente también producía dependencia. Sin embargo, la ulterior simplificación de la molécula de la morfina por May y colaboradores en 1954, condujo a obtener los 6,7-benzomorfanos, que ejercen actividad analgésica, pero carecen de capacidad de producir dependencia física. Este descubrimiento sugiere la perspectiva de

que pronto aparecerá un fuerte analgésico casi ideal (Korolkovas, 1988).

3.2.1.2. RECEPTORES DE OPIOIDES

Los compuestos opioides están clasificados como agonistas (estimulantes) y/o antagonistas (bloqueadores) de varios receptores. Desde 1967, un sistema de receptores múltiples sensitivos a opioides se han clasificado. Las ventajas y desventajas de cada opioide dependen de la interacción compleja entre estos receptores. En general, los receptores se encuentran en el SNC, pero algunos tipos específicos están localizados en diferentes regiones del cerebro y de médula espinal promoviendo funciones de segregación endógena.

Mientras el cuerpo tiene péptidos endógenos naturales específicos, que reaccionan a receptores específicos, los compuestos opioides exógenos son generalmente inespecíficos y activan varios tipos de receptores simultáneamente. Por ejemplo, la metaencefalina es el péptido endógeno que activa los receptores mu, para producir analgesia profunda, y los receptores delta modulan la actividad de los receptores mu. La morfina, por otro lado, activa receptores mu, kappa y delta para producir analgesia, pero también activa los receptores mu, causando depresión respiratoria y otros efectos (Hayes y Vogelsang, 1991).

Existen varios subtipos de receptores de opioides, cada uno con afinidad diferente para los opioides administrados por vía exógena y los endógenos, pueden tener actividad superpuesta y

también funciones fisiológicas distintas: μ (μ_1 , μ_2), delta, kappa, ϵ y σ . Los receptores de opioides se distribuyen en forma irregular en todo el SNC y también se encuentran fuera de éste (p. ej., en el músculo liso intestinal). Además, cada receptor de opioides tiene una distribución única. Se cree que el receptor μ , que se encuentra en todo el SNC, media la porción mayor de la analgesia producida por estos compuestos, en particular en sitios supraespinales. La morfina es el ligando preferido para el receptor μ que también media, por lo menos en parte, la depresión respiratoria, la euforia y la dependencia física producidas por los opioides (Conn y Gebhart, 1991).

Receptores μ

La analgesia es mediada por la interacción de los receptores μ , kappa y delta. Los receptores μ (μ_1 , μ_2) predominan en el tallo cerebral y regiones subcorticales del cerebro (sustancia gris periacueductal, corpus striatum, e hipotálamo) y en la parte dorsal de la sustancia gris del cordón espinal. La activación agonista de los receptores μ , produce niveles de analgesia proporcional a la especificidad o afinidad de un compuesto opioide particular para un receptor dado. Por ejemplo, la morfina tiene una afinidad relativamente alta por los receptores μ , produciendo analgesia profunda, mientras que la codeína tiene una afinidad más baja y produce menos analgesia. En contraste, la activación de los receptores μ , produce depresión respiratoria, disminución de actividad gastrointestinal, náuseas y vómito, efectos cardíacos,

euforia y dependencia física asociada con la administración de opioides.

Receptores kappa

Los receptores kappa predominan en las áreas corticales del cerebro, pero también se encuentran en la parte dorsal de la sustancia gris de médula espinal. Son los responsables de la analgesia supraespinal y de analgesia y sedación espinal. La analgesia es producida por la activación de los receptores kappa, estos receptores son activados por la mezcla agonista-antagonista de algunos opioides (por ejemplo ketociclazocina) y parecen ser la vía principal mediante la cual estos fármacos producen analgesia. Los receptores kappa son los ligados menos fuertemente por el opioide agonista puro.

Receptores delta

Los receptores delta son los menos bien entendidos. Se encuentran difusamente en las regiones corticales del cerebro, y están concentrados en el tubérculo olfatorio, núcleos accumbens y las amígdalas. Su función no es enteramente clara, la activación de los receptores delta puede producir analgesia mediante acción sinérgica con receptores μ o mediante modulación de la actividad de los receptores μ , particularmente a nivel de médula espinal. Los receptores delta son ligados débilmente por agonistas opioides exógenos, pero se unen bastante fuerte a encefalinas endógenas para producir analgesia.

Los receptores sigma y épsilon no están relacionados con los opioides para producir analgesia (Hayes y Vogelsang, 1991).

3.2.1.3. MORFINA

La morfina se presenta como el compuesto prototipo de los opioides. Se utiliza como compuesto de referencia para las sustancias que llamamos analgésicos. Bajo el punto de vista farmacológico, se pueden distinguir efectos centrales y periféricos de la morfina. El efecto analgésico se refiere, obviamente, sólo al procesamiento del dolor, porque la sensibilidad a la temperatura, al tacto y otras cualidades no se afectan (Forth y col., 1988).

3.2.1.4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La morfina y los opioides afines producen efectos sobre el SNC y el intestino principalmente (Goodman & Gilman 1991).

Analgésia. La analgesia es producida tanto por un efecto sobre las vías de dolor, posiblemente a nivel medular (umbral del dolor), como sobre la reacción al estímulo dentro del sistema límbico (tolerancia al dolor).

Depresión respiratoria. La analgesia provocada por cualquier opioide en dosis terapéuticas puede acompañarse en algunos casos de depresión de la frecuencia respiratoria (Foster, 1991).

El mecanismo principal de la depresión respiratoria por la

morfina implica una reducción de la respuesta de los centros respiratorios del tronco cerebral a los aumentos de tensión del anhídrido carbónico (Pco₂). Los opioides también deprimen los centros protuberenciales y bulbares que regulan la ritmicidad respiratoria y la respuesta de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica (Goodman y Gilman, 1991).

Acción emética. Causada por la activación directa de la zona de descarga de quimiorreceptores, en el área postrera del bulbo raquídeo (Katzung y Trevor, 1991).

Acción miótica. Los opioides estimulan el centro oculomotor y causan constricción pupilar (inervación parasimpática) (Foster, 1991).

3.2.1.5. MECANISMO DE ACCION

La acción farmacológica de los analgésicos opioides tiene lugar fundamentalmente en el cerebro y en la médula del sistema nervioso central (Korolkovas, 1988).

Los opioides actúan imitando a péptidos endógenos en una gran variedad de receptores del SNC (Hayes y Vogelsang, 1991).

Por sus múltiples lugares de acción sobre el SNC, queda asegurado que la morfina no sólo disminuye la sensación de dolor, sino también el procesamiento del dolor. La morfina amortigua los reflejos polisinápticos en el ámbito del sistema protector sensitivo y así mismo sus correlaciones psíquicas, que se estimulan

simultáneamente en el sistema protector (Forth, 1988).

La interrupción de la sensación de dolor ocurre a causa de la acción de diferentes tipos de receptores opioides localizados por las vías del dolor en el SNC (Hayes y Vogelsang, 1991).

La depresión de la sensación de dolor ocurre dentro del asta dorsal de médula espinal donde las fibras primarias transmiten las sensaciones de dolor desde la periferia; la sinapsis con las neuronas transmiten el dolor a los centros altos. Ahí aparecen dos mecanismos por los cuáles las transmisiones de sensación de dolor son deprimidas, esto incluye hiperpolarización de interneuronas dentro de médula dorsal y deprimiendo la liberación de los neurotransmisores asociados con la transmisión de dolor. La activación de los mecanismos de analgesia resulta de una interacción entre neurotransmisores específicos, tales como encefalinas, serotonina o norepinefrina, y receptores específicos localizados en las neuronas que transmiten el dolor. Los mecanismos de analgesia espinal pueden ser activados por cualquier dolor o sensaciones dolorosas llegando desde la periferia o por mecanismos supraespinales. Los mecanismos supraespinales originados en estructuras específicas dentro del tallo cerebral incluyen la sustancia gris periacueductal, el locus ceruleus y el núcleo en la médula. Estos sistemas son activados por cualquier impulso de dolor ascendiendo por centros tales como, el cortex o el hipotálamo que, en cambio, activan el sistema analgésico espinal.

Hay tres sistemas asociados con la activación de los mecanismos supraespinales. Estos incluyen el sistema opioide

asociado con la liberación de las endorfinas, el sistema adrenérgico asociado con la liberación de norepinefrina y el sistema serotoninérgico asociado con la liberación de serotonina. La interacción entre estos sistemas activan el sistema analgésico espinal. Cuando el sistema analgésico endógeno falla para el control de dolor, pueden usarse fármacos analgésicos para activar el sistema endógeno. Fármacos opioides, tales como la morfina, interactúan como se mencionó antes, con receptores opioides y producen analgesia por mecanismos similares a los empleados por las encefalinas; por ejemplo, hiperpolarización de interneuronas y deprimiendo la liberación de neurotransmisores asociados con la transmisión de dolor. La morfina puede interactuar con receptores opioides localizados en las estructuras supraespinales y activa el sistema espinal (Lipp, 1991).

3.2.1.6. FARMACOCINETICA

ABSORCION. Los opioides se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal; también se absorben de la mucosa nasal y el pulmón, y por la inyección subcutánea o intramuscular. Con la mayoría de los opioides, incluso la morfina, el efecto de una dosis dada es menor por administración oral que parenteral, debido a un significativo metabolismo de "primer paso" en el hígado. Cuando la morfina y la mayoría de sus análogos se dan por vía intravenosa, actúan rápidamente. En el caso de la administración subcutánea, los compuestos más liposolubles tienen una acción que se inicia algo

más rápidamente después de la administración, debido a diferencias en la velocidad de absorción y en el ingreso en el SNC.

DISTRIBUCION. Cuando las concentraciones terapéuticas de la morfina están presentes en el plasma, aproximadamente un tercio del fármaco está unido a las proteínas. La morfina libre es liberada rápidamente de la sangre y se acumula en los tejidos parenquimatosos del riñón, pulmón, hígado y bazo. El músculo esquelético tiene un nivel algo menor de morfina, pero debido a su masa representa la fracción principal del fármaco en el organismo. La morfina no persiste en los tejidos y 24 horas después de la última dosis las concentraciones tisulares son muy bajas (Goodman y Gilman 1991).

METABOLISMO. La morfina está sujeta a metabolismo significativo de primer paso en el hígado, y su biodisponibilidad puede variar de 15% a 60% de la dosis bucal administrada. El metabolismo primario de la morfina es por conjugación con ácido glucurónico (Conn y Gebhart, 1991).

EXCRECION. Muy poca morfina se excreta intacta; se elimina mediante filtración glomerular, en particular como morfina-3-glucurónido. Aunque en la orina trazas de morfina son detectables durante más de 48 horas, el 90% de la excreción total se produce durante el primer día. De un 7 a 10% de la morfina administrada aparece eventualmente en las heces, y proviene casi exclusivamente

de la bilis como morfina conjugada. La circulación enterohepática de la morfina y de sus glucurónidos existe y explica probablemente la presencia de pequeñas cantidades de morfina en la orina durante varios días después de la última dosis (Goodman y Gilman, 1991).

TOXICIDAD. Algunos de los efectos adversos de los opioides son la sedación y euforia, que pueden ocurrir con dosificación baja. Algunos individuos presentan disforia. Con dosificación más alta, causan ofuscación mental que conduce a un estado de estupor llamado narcosis, también presentan depresión respiratoria, constipación, náuseas, vómito, tolerancia y dependencia (Katzung y Trevor, 1991).

3.2.2. ANALGESICOS NO OPIOIDES O DE TIPO ASPIRINA

3.2.2.1. HISTORIA

El efecto medicinal de la corteza de sauce y otras plantas se conoce hace siglos en varias culturas. En Inglaterra a mediados del siglo XVIII el reverendo Edmund Stone describió, en una carta al presidente de la Royal Society, "un caso de éxito de la corteza de sauce en la curación de las fiebres". Edmund Stone había conocido accidentalmente el sabor de la corteza del tronco del sauce blanco común (*Salix alba vulgaris*) y su amargor le trajo recuerdos de la corteza de *Cinchona* (origen de la quinina). Su razonamiento fue que como el sauce crecía en zonas húmedas y pantanosas "donde abundan las fiebres", debía poseer probablemente propiedades curativas

apropiadas para esa dolencia.

El ingrediente activo de la corteza de sauce es un glucósido amargo llamado *salicina*, aislado por primera vez en forma pura por Leroux en 1829. Por hidrólisis, la salicina libera *glucosa* y *alcohol salicílico*; este último puede ser convertido en ácido salicílico tanto *in vivo* como por manipulación química y también se preparó con *aceite de gaulteria* y de extractos de otras plantas, incluso *Spiraea ulmaria* (un pariente de la rosa). La manufactura sintética de este ácido con fenol se logró en 1860 (Kolve y Lautemann). El *salicilato de sodio* fue utilizado por primera vez como antipirético y para la fiebre reumática en 1875, rápidamente se descubrieron sus efectos uricosúricos y su utilidad en el tratamiento de la gota. El enorme éxito de este fármaco llevó a Hoffman, un químico empleado por Bayer, a preparar ácido acetilsalicílico. Luego de la demostración de sus efectos antiinflamatorios, este compuesto fue introducido en medicina en 1899 por Dreser con el nombre de *Aspirina*. Se dice que el nombre deriva de *Spiraea*, la especie vegetal de la cual se preparó por primera vez el ácido salicílico.

3.2.2.2. ASPIRINA

Los salicilatos se encuentran entre los fármacos más antiguos de este tipo y son todavía los utilizados con mayor frecuencia (aproximadamente 40,000 toneladas son consumidas al año, actualmente en todo el mundo: Odile, R. y Boris, V.B. 1988).

La aspirina es el prototipo de los analgésicos antipiréticos;

es el analgésico suave indicado para el tratamiento del dolor de cabeza, la neuralgia, la mialgia y otros dolores de tipo músculo esquelético.

Su actividad terapéutica parece depender en gran medida de la inhibición de una vía bioquímica definida, responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y de los autacoides afines. Los salicilatos alivian el dolor en virtud de un efecto periférico; también pueden estar involucrados efectos directos sobre el SNC (Goodman y Gilman, 1991).

3.2.2.3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

La aspirina posee una amplia gama de actividades farmacológicas.

Analgesia. Su principal efecto analgésico tal vez guarda relación con su actividad antiinflamatoria periférica o su efecto en los receptores del dolor, si bien se ha sugerido, aunque no demostrado concluyentemente, que hay algún sitio subcortical de acción analgésica en sistema nervioso central (Bevan, 1982).

Antipiresis. A diferencia de la analgesia, el sitio de la acción antipirética de los salicilatos es central, y se presume que está localizado en el hipotálamo (Goth y col., 1990).

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal en individuos febriles, pero no modifican la temperatura en el individuo normal. El efecto antipirético de los salicilatos depende

de la normalización de las neuronas termosensibles en el hipotálamo, cuya función, al parecer, es deprimida por los pirógenos en el sujeto febril.

Efecto antiinflamatorio y antirreumático. Los salicilatos aminoran notablemente la hinchazón y el dolor de las articulaciones, pero no modifican la evolución propia de la enfermedad (Bevan, 1982).

Su acción antiinflamatoria es debida a la supresión de la formación de prostaglandinas por inhibición de la ciclo-oxigenasa (Foster, 1991).

La aspirina bloquea la liberación y la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico; evita la producción de los endoperóxidos de prostaglandinas por la enzima ciclo-oxigenasa y por ende de todos los productos inferiores en la vía metabólica (Bowman y Rand, 1980). Impidiendo de esta manera, que los endoperóxidos sean convertidos posteriormente en una u otra forma de las prostaglandinas relativamente estables (Foster, 1991).

La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas es debida a una acetilación de la enzima ciclo-oxigenasa (Higuchi y col., 1986).

Acción uricosúrica. Los salicilatos modifican la resorción tubular y la secreción de ácido úrico en el riñón (Bevan, 1982).

3.2.2.4. MECANISMO DE ACCION

Los analgésicos de tipo aspirina actúan principalmente sobre mecanismos periféricos de nocicepción (aunque para algunos también se han visto acciones a nivel central), inhibiendo la síntesis de mediadores químicos nociceptivos, por ejemplo, de prostaglandinas (Robinson y Vane, 1974; Ferreira y col., 1971).

La aspirina inhibe la actividad ciclooxigenasa sin antagonizar la acción de ninguno de los productos finales. Dado que las prostaglandinas no son almacenadas, su liberación durante la inflamación depende de su síntesis repetida. En consecuencia, la inhibición de la ciclooxigenasa reduce la influencia de las prostaglandinas en los sitios de inflamación, de daño tisular, etc. (Goth y col., 1990).

3.2.2.5. FARMACOCINETICA

ABSORCION. Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben rápidamente, en parte por el estómago pero principalmente en el intestino delgado superior. Concentraciones apreciables se encuentran en el plasma en menos de 30 minutos; después de una sola dosis, se alcanza un valor máximo en unas 2 horas y luego hay un descenso. La absorción esta determinada por muchos factores, particularmente la desintegración y disolución si se toman tabletas, el pH en las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico.

DISTRIBUCION. Después de su absorción, el salicilato se distribuye en casi todos los tejidos del organismo gracias a su afinidad por las proteínas plasmáticas (Theoharis y col., 1992), y en casi todos los líquidos transcelulares, principalmente por procesos pasivos dependientes del pH. El salicilato es transportado activamente por un sistema saturable de baja capacidad desde el SNC a través del plexo coroideo. Cruza la barrera hematoencefálica lentamente debido a la gran fracción de fármaco que se encuentra en la forma ionizada. Cruza fácilmente, en cambio, la barrera placentaria (Goodman y Gilman, 1991).

METABOLISMO. La aspirina es desacetilada rápidamente dando ácido salicílico, un metabolito con acción farmacológica. La vida media de la aspirina en el plasma es corta, sólo 15 a 20 minutos. Luego el ácido salicílico es oxidado a ácido gentísico y conjugado con glicina dando ácido salicilúrico y con glucurónido formando conjugados de tipo éster y éter, prolongando así la vida media debida a la saturación de las enzimas por la conjugación del salicilato con glicina y glucurónido (formación de un éter).

EXCRECION. Los salicilatos son excretados principalmente por el riñón. La depuración de salicilato se cuadruplica cuando el pH de la orina es mayor o igual a 8. A este pH se encuentra muy ionizado y no puede difundir fácilmente desde el líquido tubular. La alta velocidad de flujo urinario disminuye la reabsorción, mientras que la oliguria aumenta su reabsorción en el túbulo renal.

Los conjugados glucurónicos de los ácidos salicílico y gentísico no presentan una difusión en los túbulos cualquiera que sea el pH urinario (Goth y col., 1990).

TOXICIDAD. Los posibles efectos adversos con dosis bajas de aspirina se concentran en vías gastrointestinales y en un riesgo mayor de hemorragia. Las personas con hipersensibilidad a aspirina (en especial acompañada de pólipos nasales) pueden experimentar asma por incremento en la síntesis de leucotrienos ya que la formación de prostaglandinas está inhibida. En dosis más altas, pueden ocurrir tinitus y vértigo. A dosis muy altas se observa hiperventilación, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, deshidratación, colapso, coma y muerte. Los niños con infecciones virales tienen un riesgo mayor de desarrollar síndrome de Reyé (degeneración grasa del hígado y encefalopatía) si reciben aspirina (Katzung y Trevor, 1991).

FUNDAMENTACION DEL TEMA

Conocemos la función biológica del dolor, como el síntoma más común de enfermedad, que lleva al paciente a solicitar ayuda y que generalmente también es útil para el diagnóstico que hace el médico.

Los investigadores clínicos y de laboratorio interesados en el estudio del dolor se han encontrado con problemas metodológicos para cuantificar el dolor. El hecho de que el dolor parece ser una experiencia subjetiva y muy personal, que no puede ser vista, tocada o medida nos lleva a problemas que parecen insuperables para estudiar ese fenómeno. Afortunadamente en la década de los 70's hubo una considerable expansión en la investigación y conocimiento del dolor. Parte de esta expansión se debió al descubrimiento de los receptores opioides en el SNC (Pert y Snyder, 1973), de sustancias opioides endógenas (Hughes, 1975; Pasternak y col., 1975), de vías neuronales que pueden conducir la analgesia (Basbaum y Fields, 1978) y más recientemente el desarrollo de un nuevo modelo experimental para evaluar analgesia (López-Muñoz y col., 1993).

Por otra parte, a pesar de desconocerse los mecanismos exactos del dolor, a través del tiempo han surgido muchos métodos y formas de aliviarlo, y entre estos métodos tenemos el uso de compuestos químicos es decir, de fármacos naturales o sintéticos.

Los compuestos usados actualmente en clínica como analgésicos abarcan una variedad muy grande de compuestos con características

químicas diversas, pero de acuerdo con Korolkovas se pueden dividir en dos grupos: Grupo A) Analgésicos de "tipo opioide", y B) Analgésicos de "tipo aspirina" o de tipo no opioide, entre estos últimos encontramos que la mayoría de ellos son anti-inflamatorios y anti-piréticos, sólo algunos son no anti-inflamatorios o muy poco anti-inflamatorios. A pesar de contar con estos analgésicos, no se ha encontrado todavía un agente con alta eficacia analgésica sin que se presenten reacciones adversas que limiten su uso.

Los compuestos de tipo opioide poseen en general alta eficacia analgésica, sin embargo, producen algunos efectos adversos importantes, como: constipación, depresión respiratoria, adicción y tolerancia. Los analgésicos de tipo aspirina que en general se han catalogado como útiles contra dolor de intensidad baja o moderada, particularmente en casos de sobredosis o en uso crónico pueden producir: irritación local, irritación gástrica, en dosis elevadas producen perturbaciones metabólicas diversas y daño renal (Goodman y Gilman, 1986).

Por otra parte, no es lo mismo tratar un dolor de tipo angina de pecho, cólico biliar, dolor de origen traumático o migraña, que un simple dolor de cabeza. Esta especificidad de los analgésicos para ciertos tipos de dolor, es explicada por el hecho de que los diversos grupos de agentes analgésicos conocidos, tienen diferente mecanismo de acción o actúan a distinto nivel (cerebral, medular) regulando y evitando el dolor en diferente grado.

Generalmente se trata de evitar las administraciones simultáneas de fármacos debido a las posibles interacciones que

podrían presentarse, y a que algunas de ellas han resultado muy peligrosas. En el caso particular de los analgésicos, la administración combinada de estos con diferente mecanismo de acción, en dosis adecuadas puede ser una alternativa para obtener un logro en la eficacia analgésica con un mínimo de efectos adversos, debido a que para la administración simultánea se requieren menores concentraciones de los compuestos.

Para la evaluación analgésica de las combinaciones a nivel preclínico se han empleado modelos desarrollados en animales de laboratorio. Los modelos usados comúnmente para evaluar actividad analgésica, están lejos de lo ideal. Muchos de esos ensayos o modelos experimentales miden el tiempo de reacción o la emisión de una respuesta generalmente de tipo refleja por la aplicación del estímulo externo, por ejemplo, la prueba "tail flick" en rata de D'Amour y Smith (1941); "hot plate" en ratón de Woolfe y McDonald (1944); estimulación eléctrica en las orejas del conejo de Ayhan y col. (1983); estimulación eléctrica de pulpa dentaria en conejo o perro de Turker y Turker (1970); "tail clip" en ratón de Bianchi y Franceschini (1954); "toe pinch" en cobayo de Collier y col. (1961); el "estiramiento abdominal" en ratón de Siegmund y col. (1957) y el método descrito por Randall y Selitto (1957) en ratas. En estos modelos y muchos otros el compuesto analgésico es administrado antes de que exista algún tipo de dolor; el estímulo externo es de tipo agudo ya sea calor, electricidad, presión mecánica, o de tipo químico. Lo que se interpreta como analgesia es la prolongación de un tiempo de reacción o la supresión de una

respuesta dada. Algunas veces la respuesta es algo subjetiva como: número o intensidad de chillidos, intensidad de agitación de la cabeza, y además es muy frecuente que se generen errores en las respuestas por aprendizaje o condicionamiento del animal si se aplica el estímulo más de una vez sobre el mismo sujeto experimental.

Recientemente, fue reportado el desarrollo de un nuevo modelo experimental para cuantificar actividad analgésica "disfunción inducida por dolor en rata" (PIFIR por sus siglas en Inglés, "Pain Induced Functional Impairment in the Rat"), el cuál se basa en el impedimento funcional que genera el ácido úrico al ser administrado por vía intra-articular (López-Muñoz y col., 1993).

En este modelo se produce en los animales una respuesta dolorosa la cuál se cuantifica realmente, al igual que la respuesta analgésica; es un modelo simple, rápido, sensible y reproducible; es menos propenso a producir resultados falsos positivos o falsos negativos, permite hacer evaluaciones repetidas sobre el mismo animal sin que se produzcan efectos de aprendizaje o condicionamiento, y es posible establecer diferentes grados de dolor. Estos diferentes grados de dolor en la rata están caracterizados por la diferente velocidad de presentación de la disfunción después de aplicar el ácido úrico intraarticular en 3 condiciones diferentes; y por los diferentes efectos analgésicos y eficacia alcanzada con las mismas dosis de un fármaco analgésico en las 3 diferentes condiciones experimentales (López-Muñoz F.J., 1986).

Los grados o niveles de dolor así establecidos y la manera de generarlos son:

Nivel de dolor 1. Administración sencilla de ácido úrico al 30%.

Nivel de dolor 2. Administración sencilla de ácido úrico al 50%.

Nivel de dolor 3. Administración doble de ácido úrico al 50%
aplicado con un intervalo de tiempo de 7 días.

El análisis de estas 3 condiciones de dolor en la rata en el modelo experimental PIFIR, es discutida ampliamente en el trabajo de López-Muñoz, 1986.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Para analgesia, las clases de dolor susceptibles a alivio por salicilatos (aspirina) son los poco intensos, de origen circunscrito o difuso. Los salicilatos tienen generalmente un efecto máximo inferior que los analgésicos opioides y, en consecuencia se utilizan para dolor de intensidad escasa o moderada. Por lo que para dolores de intensidad alta son requeridos analgésicos de tipo opioide (morfina), pero la desventaja de estos es que su uso entraña depresión respiratoria y/o constipación, y al ser usados en forma frecuente se presenta el riesgo de crear dependencia física y a veces psíquica, y tolerancia, mientras que los analgésicos no opioides no presentan este tipo de riesgos.

Dado que todavía no se cuenta con agentes analgésicos eficaces contra el dolor intenso que estén enteramente libres de estos riesgos, es posible la administración simultánea de un analgésico opioide y un analgésico no opioide, por ejemplo; morfina y aspirina para así brindar ventajas importantes en comparación con la aspirina o la morfina administradas solas; esto es que se incrementa la eficacia analgésica y se reducen los efectos adversos, tanto de morfina como de aspirina.

En términos generales, esperaríamos que una dosis del analgésico opioide (morfina) que administrada por sí sola, brinda cierto nivel de analgesia, sumara su efecto analgésico al efecto analgésico de la aspirina. Pero algunos grupos de investigación al

usar administración simultánea de dos o más compuestos han reportado efectos contradictorios; en algunos casos han reportado suma y en otros potenciación. Debido a esto, se requiere un análisis o enfoque diferente para poder determinar el tipo de sinergismo que se presenta y la razón de esos resultados contradictorios.

OBJETIVOS:

Mediante el modelo experimental "Disfunción-inducida por dolor en ratas" (PIFIR):

- Comparar el efecto analgésico de la administración simple y simultánea de un compuesto analgésico de tipo opioide (morfina) y un compuesto analgésico no opioide como aspirina.

- Evaluar los efectos analgésicos de múltiples combinaciones (24) en diferentes proporciones de aspirina y morfina en el nivel de dolor 2 o medio, generado en este modelo experimental.

- Obtener la superficie de interacción sinérgica de este par de analgésicos en el modelo experimental PIFIR en el nivel de dolor 2.

HIPOTESIS:

Dado el interés en analizar los efectos analgésicos sinérgicos de compuestos que actúan con diferente mecanismo de acción, en este caso morfina (analgésico opioide) y aspirina (analgésico no opioide), mediante combinaciones múltiples en proporciones diferentes, se encontrará una combinación adecuada, la cuál será un camino para obtener un efecto analgésico ideal o máximo en este modelo experimental con un mínimo de efectos adversos. Reflejando así una alta eficacia analgésica y posible utilidad terapéutica en el futuro para hombre, en padecimientos con dolor de características similares a las establecidas con el modelo experimental utilizado en rata.

METODOLOGIA.

MATERIAL

1. Material biológico:

Ratas hembras Wistar (Cri(WI)BR) de peso corporal 160-220 g.

2. Fármacos y compuestos:

Acido úrico U-2625 (cristales) (Sigma Chemical Co.)

Aceite mineral (comercial)

Eter sulfúrico (comercial)

Carboximetilcelulosa al 0.5%

Analgésicos: Morfina (SSA)

Aspirina Lote A10227 (Lab. Bayer de México)

3. Equipo:

Balanza analítica ("Mettler" hasta décimas de mg)

Balanza granataria ("Ohaus" Mod. Triple Beam Balance)

Cámara de anestesia (Desecador Pyrex 17x10 cm)

Jeringas de 1 ml, 5 ml y 10 ml

Agujas No. 22 y 25 de 32 y de 4mm de longitud

Sonda flexible de hule No. 8 FR

Tambores rotatorios

Sistema de registro de contactos que incluye una computadora

Apple II+^{MA} y una tarjeta Mountain A/D^{MA}

Electrodos

MODELO EXPERIMENTAL:

Modelo para evaluar analgesia: "Disfunción Inducida por Dolor en ratas (PIFIR)".

Procedimiento:

Los experimentos se inician entre 8.00 y 9.00 horas A.M. Los animales se transportan del bioterio al área de experimentación en donde la temperatura se mantiene entre 23 y 26 °C. Durante el experimento no se proporciona agua ni alimento a los animales; en el caso de experimentos con agentes cuya vía de administración es la oral, se les deja sin alimento y sólo con agua desde 12 horas antes, con el fin de evitar que el contenido en el estómago interfiriera con la absorción del compuesto administrado. Las ratas se anestesian con vapores de éter sulfúrico una a una en la cámara de anestesia. Ya anestesiadas, se les administra en la extremidad posterior derecha, específicamente en la articulación fémoro-tibio-rotular 0.05 ml de una suspensión de ácido úrico en aceite mineral. La administración del ácido úrico se realiza con una jeringa de 1 ml y una aguja No. 25 o 22 de 4 mm de largo (figura 2).

Después de inyectadas, se marcan con tinta indeleble para diferenciarlas entre sí y se anota la hora de administración y el peso corporal de cada una, se adhieren los electrodos en el espacio entre los cojinetes plantares de ambas extremidades con pegamento acrílico instantáneo y para evitar que el movimiento despegue los electrodos, se sujetan en la misma pata con una tira de cinta

adhesiva.

Luego se ponen los animales en una jaula aparte hasta que finaliza el efecto del anestésico. Ya recuperadas de la anestesia, se colocan individualmente en los carriles del tambor

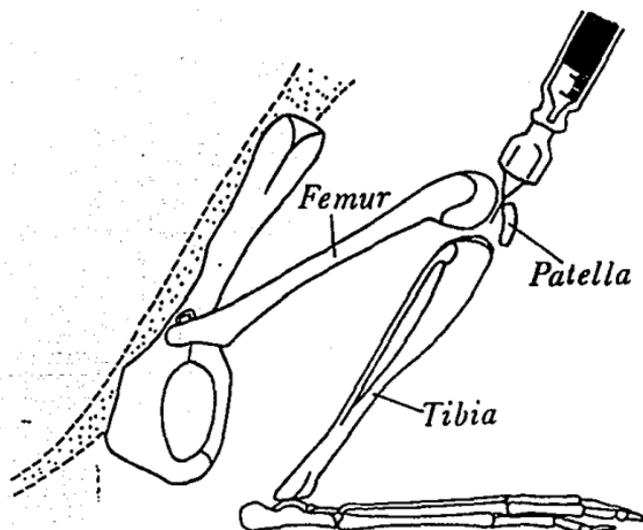


FIGURA 2: Sitio de administración intra-articular de la suspensión de ácido úrico en la extremidad posterior derecha de la ratona para producir dolor en el modelo "Disfunción inducida por dolor" (López-Muñoz, 1986).

rotatorio, los electrodos se conectan a un contador, al hacer contacto los electrodos y el tambor se cierra el circuito. En este modelo se mide el tiempo de contacto en décimas de segundo, siendo acumulativo, y al sumarse 10 décimas se marca una unidad en el contador correspondiente. Se ponen a caminar las ratas al hacer girar el tambor a una velocidad de 4 rpm en periodos alternados de 2 min cada 15 min, se enciende el sistema de conteo y se registra el tiempo de contacto, deteniéndose automáticamente el registro cumplidos los 2 minutos (figura 3). Esta operación se repite hasta que la limitación funcional es evidente en la extremidad lesionada

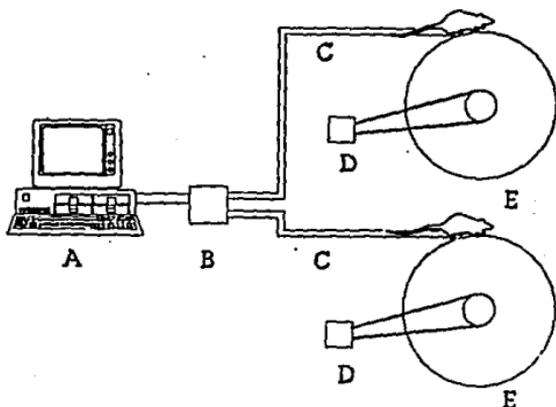


FIGURA 3: Esquema del sistema de registro del tiempo de contacto realizado con las extremidades traseras de la rata: A=dispositivo contador de tiempo, B=caja con switch de dos posiciones, C=electrodos, D=motor, E=tambores rotatorios (López-Muñoz, 1993).

y el tiempo de contacto es mínimo de cero o menor a 10% con respecto a la extremidad sana (control). El modelo empleado para este trabajo es descrito en detalle por López-Muñoz y col. (1993).

Se calcula el índice de funcionalidad (IF) que es la relación que se obtiene del tiempo de contacto realizado con la extremidad lesionada entre el de la extremidad sana, y multiplicado por 100. La disfunción se presenta poco a poco y aproximadamente 2 o 2.5 horas después de la aplicación del ácido úrico, ya es máxima. En este momento se anota el tiempo de contacto hecho con ambas extremidades, y de inmediato se da el tratamiento correspondiente con el analgésico o con los fármacos a estudiar. Este momento se toma como tiempo cero, a partir del cuál se hacen registros de 2 min cada 1/2 hora durante 4 horas. Sin administrar analgésicos a los animales no se presenta recuperación espontánea de la función durante las 6 horas que dura el período de observación; ésta se inicia solo después de 6 horas de la administración del ácido úrico. Al trazar IF contra tiempo a partir de la aplicación del agente analgésico, se produce una gráfica, en la cuál se calcula el área bajo la curva (ABC). El área total es la suma del área de los trapecios cubiertos por la poligonal. El valor máximo de ABC sería 375 unidades de área y sería el efecto de un analgésico que lograra una recuperación de la función al 100% en un máximo de tiempo de media hora y este efecto se mantuviera así, durante 4 horas que dura la observación experimental, este sería el efecto analgésico ideal o máximo en este modelo y que reflejaría también alta eficacia analgésica.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. DISFUNCION PRODUCIDA POR ACIDO URICO AL 50% Y DETERMINACION DE EXPERIMENTOS CONTROL.

La administración intra-articular de ácido úrico al 50% ocasionó un tipo de dolor que ya ha sido bien caracterizado en trabajos anteriores y que es considerado como de "Nivel Medio de Intensidad o de Nivel 2" (ver pag. 1) en este modelo experimental (López-Muñoz, 1986). Las curvas de curso temporal de la disfunción provocada por el ácido úrico al 50% administrado intra-articularmente en la rata y los cursos temporales del efecto provocado por la sola punción articular y por el vehículo del ácido úrico (aceite mineral) evaluados como controles, se muestran en la figura 4.

Una gráfica de este tipo tiene como eje "X", tiempo de observación, que para fines prácticos (ver mas adelante) esta representado en una escala que va de -2 horas a 4 horas (tiempo total: 6 horas), y como eje "Y" analgesia (%), representado por el índice de funcionalidad (IF) en una escala de 0 a 100%. En la gráfica se muestra la media y el error estandar de 8 animales en cada caso. Se observa que la punción articular y el vehículo (aceite mineral), en el cuál fue suspendido el ácido úrico, no presentan ningún efecto sobre el índice de funcionalidad, el cuál se mantiene con valores cercanos a 100% a través del tiempo de observación. Por lo que ni la punción articular sola, ni el aceite

mineral administrado articularmente, por sí solos logran afectar la funcionalidad en la rata, es decir, no generan disfunción alguna o no modifican la funcionalidad normal de la rata al caminar.

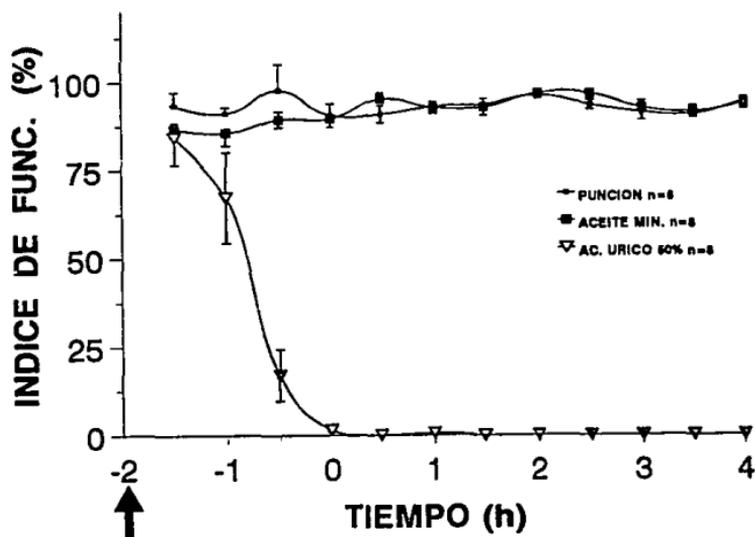


FIGURA 4: Efecto de la punción articular, vehículo (aceite mineral) y del ácido úrico (50%) sobre el índice de funcionalidad. Se traza la $X \pm EE$. La punción articular y el vehículo en el cuál fue suspendido el ácido úrico no presenta ningún efecto sobre el índice de funcionalidad, el cual se mantiene con valores cercanos a 100% a través del tiempo de observación. La administración de la suspensión de ácido úrico al 50% redujo el índice de funcionalidad hasta 0% aproximadamente 2 horas después de la administración, y no se presenta una recuperación por sí sola o espontánea durante el transcurso del experimento (4 horas después de que se produjo la disfunción total).

Por otra parte, la administración de la suspensión de ácido úrico al 50% redujo el índice de funcionalidad hasta 0% aproximadamente 2 horas después de la administración, y no se presenta una recuperación por sí sola o espontánea durante el transcurso del experimento (4 horas después de que se produjo la disfunción total). Esto muestra que el ácido úrico es el generador de la disfunción en la rata y que esa alteración no se ve modificada por sí sola a través del tiempo de observación experimental (4 horas a partir de que quedó establecida la disfunción total); asegurando que el efecto analgésico que se genere con algún tratamiento posterior a la producción de la disfunción, se debe exclusivamente a efecto del agente analizado.

Por otro lado en la figura 5 (que tiene los mismos ejes que la figura 4) observamos que una vez producida la disfunción por el ácido úrico al 50% y administrados los vehículos de los analgésicos (metilcelulosa y agua destilada para la aspirina y morfina respectivamente) no se observa algún efecto de recuperación de la funcionalidad perdida, por lo que se considera que el efecto analgésico reportado en este trabajo, es totalmente producido por los compuestos analgésicos utilizados, en este caso aspirina y morfina (ver estos resultados mas adelante).

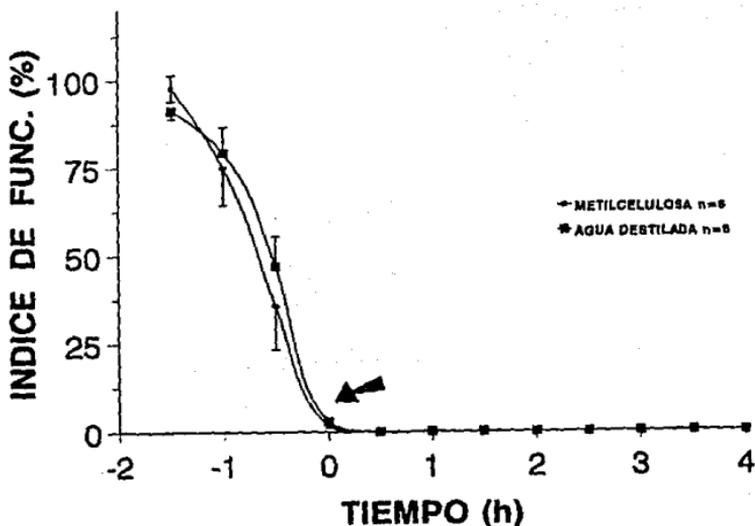


FIGURA 5: Efecto de los vehículos empleados para la administración de los fármacos sobre la disfunción producida por ácido úrico al 50%. Se traza la $\bar{X} \pm EE$. Una vez producida la disfunción por el ácido úrico al 50% y administrados los vehículos de los analgésicos (metilcelulosa y agua destilada para la aspirina y morfina respectivamente) no se presenta algún efecto de recuperación de la funcionalidad perdida.

2. EFECTOS ANALGESICOS DE ASPIRINA Y MORFINA EN ADMINISTRACION INDIVIDUAL.

En las figuras 6 y 7 observamos los cursos temporales de la aspirina y morfina en las diferentes dosis empleadas en administración individual. Los ejes corresponden a los de la figura 4 y cada punto trazado es la media \pm error estandar. La parte de la generación de la disfunción no se presenta en estas gráficas ya que el proceso de la generación de disfunción es el mismo en todos los casos. El compuesto analgésico fue administrado en el momento que se presentó la disfunción total (0% de funcionalidad), es decir al tiempo marcado "0". En ambas gráficas se observa que al incrementar la dosis de los analgésicos, la analgesia producida por estos también aumenta, es decir, hay un efecto de recuperación sobre el índice de funcionalidad, aunque cabe mencionar que el efecto analgésico de la aspirina no alcanza el 50% del índice de funcionalidad en casi todas las dosis excepto en la de 562.3 mg/kg, y este se alcanza después de las 3 1/2 horas de la administración. Esto muestra que la aspirina en esta condición experimental de dolor no generó efectos importantes de analgesia como los que si generaba en la condición de dolor leve o nivel 1 en este mismo modelo experimental (López-Muñoz, 1986). Lo que por otra parte apoya la afirmación de que el nivel de dolor generado en este trabajo (Nivel 2) es más intenso que el generado con ácido úrico al 30%.

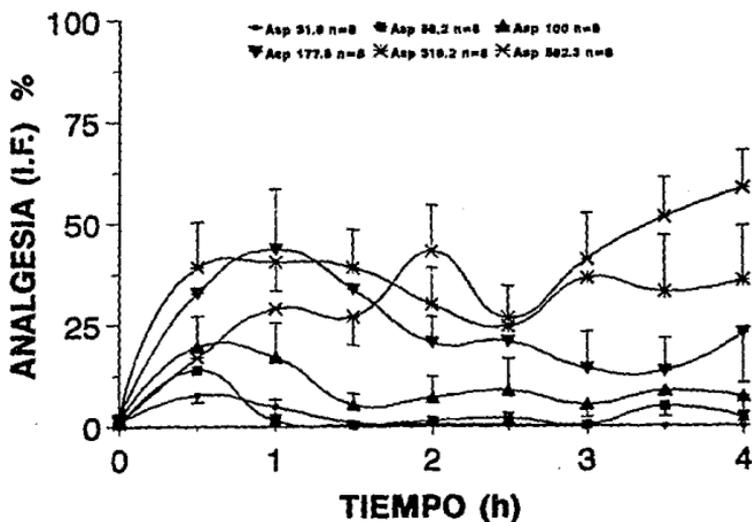


FIGURA 6: Cursos temporales de diferentes dosis de aspirina (po) en administración simple en el modelo PIFIR y establecido el nivel de dolor 2. Se traza la $X \pm EE$. Al incrementar la dosis de aspirina, la analgesia producida también aumenta, hay un efecto de recuperación sobre el índice de funcionalidad, aunque el efecto analgésico de la aspirina no alcanza el 50% del índice de funcionalidad en casi todas las dosis excepto en la de 562.3 mg/kg, y este se alcanza después de las 3 1/2 horas de la administración.

De igual forma, en la figura 7, con la morfina se observa un aumento en la generación de analgesia al incrementar la dosis administrada de este compuesto. Las dosis 1.0, 1.77, 3.16 y 5.62 mg/kg de morfina generaron moderados efectos analgésicos, y solo las dosis de 10 y 17.78 mg/kg mostraron efectos adecuados de analgesia que disminuyeron a través del tiempo (observado hasta 4 horas después de la administración). Nuevamente esto apoya la afirmación de que se trabajo con un nivel de dolor mas intenso, ya que en el nivel de dolor 1, las dosis de 3.16 y 5.62 mg/kg de morfina producían adecuados efectos analgésicos (López-Muñoz, 1986). La dosis de 10 mg/kg produjo 67.8% de analgesia que es el E₅₀ en curso temporal de esta dosis, una hora después de la administración, y posteriormente se observó un descenso. La dosis de 17.78 mg/kg de morfina alcanzó el E₅₀ en curso temporal 1/2 hora después de la administración y este es de 91.3% de analgesia, posteriormente empezó a descender el efecto analgésico y se observó que después de 3 1/2 horas de la administración de la morfina, se presentaba ya solo un 49.7% del efecto analgésico. Por lo que la dosis de 10 mg/kg y 17.78 mg/kg de morfina presentaron el mayor efecto analgésico en este nivel de dolor y en estas condiciones experimentales.

La figura 8 muestra las CDR de aspirina y morfina en administración simple. Como ya se mencionó antes, a partir de los cursos temporales de cada dosis analizada de cada analgésico, fueron calculadas las áreas bajo las curvas (ABC) correspondientes con el fin de tener una idea más clara del efecto analgésico global

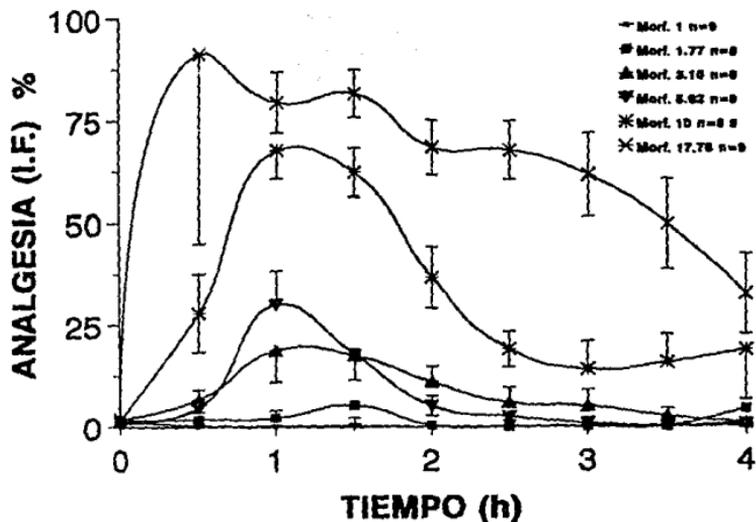


FIGURA 7: Cursos temporales de diferentes dosis de morfina (sc) en administración simple en el modelo PIFIR y establecido el nivel de dolor 2. Se traza la $X \pm EE$. Se observa un aumento en la generación de analgesia al ir incrementando la dosis administrada de este compuesto. Las dosis 1.0, 1.77, 3.16 y 5.62 mg/kg de morfina generaron moderados efectos analgésicos, y solo las dosis de 10 y 17.78 mg/kg mostraron efectos adecuados de analgesia que disminuyeron a través del tiempo (observado hasta 4 horas después de la administración).

tanto en tiempo o duración de efectos, como en efectos máximos alcanzados en los cursos temporales y la variable que reflejó esto es precisamente el ABC. El eje "X" muestra las dosis (mg/kg) empleadas de cada analgésico en intervalos logarítmicos y el eje "Y" muestra el ABC o efecto analgésico global obtenido con cada dosis empleada. Los valores graficados son la media \pm error estándar. La CDR de morfina en administración individual mostró que es un compuesto con mayor potencia y eficacia farmacológica que aspirina administrada también individualmente; ya que la morfina se encuentra más a la izquierda en el eje "X", es decir se requiere menor dosis de morfina que de aspirina para generar un mismo efecto analgésico; y como compuesto con mayor efecto analgésico global o eficacia, al eliminar en mayor grado el dolor, debido a que se acerca más al efecto máximo que se produce en este modelo experimental bajo estas condiciones (375 unidades de área como ABC). La dosis más elevada de morfina que se probó en estas condiciones experimentales fue de 17.78 mg/kg, y generó el efecto analgésico más grande, sin embargo, 2 ratas de 12 presentaron efectos adversos como pérdida del equilibrio, depresión respiratoria y tendencia a caerse del tambor.

La CDR de aspirina en administración individual mostró que en estas condiciones experimentales de dolor (Nivel 2), no es muy útil, ya que tiene un modesto efecto analgésico global comparado con la morfina y con el efecto analgésico global ideal que sería posible generar en este modelo experimental.

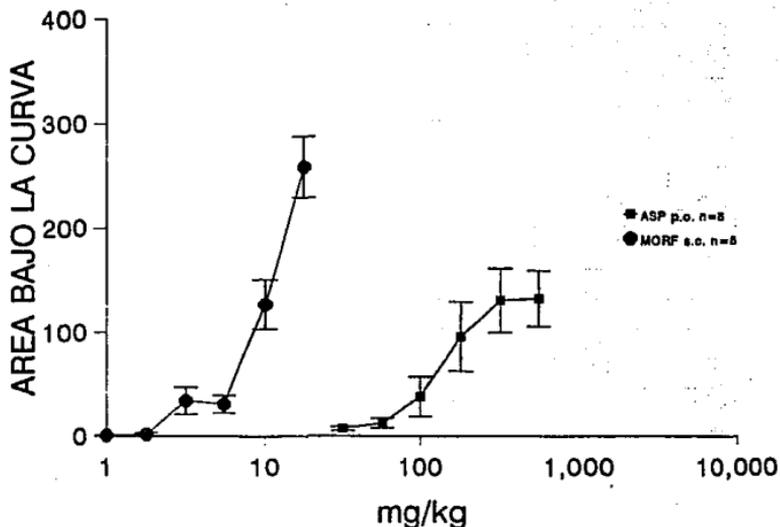


FIGURA 8: Curvas dosis-respuesta de aspirina y morfina en el modelo experimental PIFIR y establecido el nivel de dolor 2. Los valores trazados son la $X \pm EE$. La CDR de morfina en administración individual mostró que es un compuesto con mayor potencia y eficacia farmacológica que aspirina administrada también individualmente. La dosis más elevada de morfina que se probó fue de 17.78 mg/kg, y generó el efecto analgésico mas grande, sin embargo, 2 ratas de 12 presentaron efectos adversos como pérdida del equilibrio, depresión respiratoria y tendencia a caerse del tambor.

Nuevamente estos resultados señalan ahora en las CDR que el nivel de dolor establecido (Nivel 2) es más intenso, ya que la CDR de morfina analizada en el nivel 1, mostraba una eficacia un poco mayor. Sin embargo, el cambio fue más importante con aspirina, ya que la CDR determinada en el nivel de dolor 1, mostraba una eficacia similar a la de morfina, y en esta condición de dolor, disminuyó mucho su eficacia analgésica. Esto es muy importante terapéuticamente porque en estas condiciones experimentales (nivel de dolor 2), la aspirina individual, ya no es capaz de generar efectos analgésicos adecuados, aún cuando se aumente la cantidad administrada, y se corre el riesgo de generar efectos tóxicos importantes.

3. EFECTOS ANALGESICOS DE ASPIRINA Y MORFINA.

ADMINISTRACION SIMULTANEA.

La figura 9 (que tiene los mismos ejes de la figura 4) muestra los cursos temporales de la aspirina en las mismas dosis que fueron empleadas para obtener la CDR, pero ahora administrando simultáneamente morfina en una dosis de 1.77 mg/kg. Nuevamente se observa que al incrementar la dosis de aspirina hay un aumento en el efecto analgésico. La dosis de 562.3 mg/kg de aspirina con 1.77 mg/kg de morfina en este caso, es la combinación más eficaz de las combinaciones mostradas en esta gráfica, ya que alcanzó el E_{50} una hora después de la administración y este efecto se mantuvo hasta el final del análisis experimental. Sin embargo, ese efecto analgésico

en forma global o total no fue muy bueno ya que se logró solamente un alivio de 71.0% en IF.

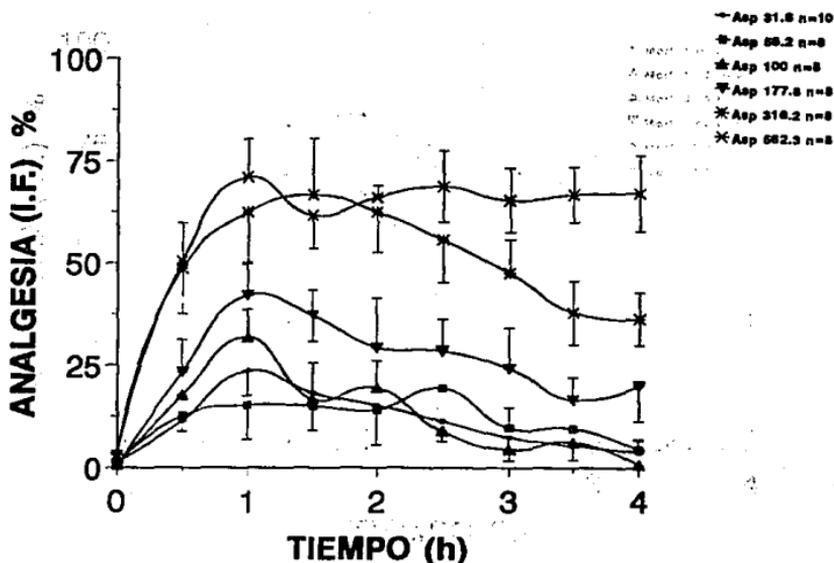


FIGURA 9: Cursos temporales de diferentes dosis de aspirina administradas simultáneamente con morfina (1.77 mg/kg). Los valores trazados son la $\bar{X} \pm EE$. La dosis de 562.3 mg/kg de aspirina con 1.77 mg/kg de morfina es la combinación más eficaz de las combinaciones mostradas en esta gráfica, ya que alcanzó el E_{50} una hora después de la administración y este efecto se mantuvo hasta el final del análisis experimental.

En los cursos temporales de las diferentes dosis de aspirina con las diferentes dosis de morfina administradas simultáneamente (figuras 10, 11 y 12), podemos observar que al incrementar la dosis de morfina con cada una de las diferentes dosis de aspirina se presenta un aumento en el efecto analgésico.

En la figura 10 donde la morfina (3.16 mg/kg) es administrada simultáneamente con las diferentes dosis de aspirina, todas las diferentes combinaciones aspirina-morfina presentan un efecto analgésico más grande después de 1/2 hora de la administración, excepto la dosis de 31.6 mg/kg de aspirina con 3.16 mg/kg de morfina debido a que en esta gráfica son las dosis más pequeñas.

La figura 11 muestra los efectos analgésicos encontrados con las administraciones simultáneas de aspirina (en dosis correspondientes a su CDR) y morfina en dosis de 5.62 mg/kg. Los cursos temporales en términos generales mostraron mayores efectos analgésicos.

En la figura 12 que presenta las combinaciones de las dosis de aspirina con morfina (10 mg/kg) podemos observar más claramente que los efectos analgésicos de las combinaciones cada vez fueron mejores, ya que si comparamos estos cursos temporales con los correspondientes cursos temporales de aspirina administrada individualmente (figura 6), es claro que se produjeron efectos de sinergismo farmacológico.

La figura 13 resume las diferentes CDR de aspirina tanto en administración individual como en administración simultánea con morfina (1.77, 3.16, 5.62 y 10 mg/kg). El eje "X" corresponde a la

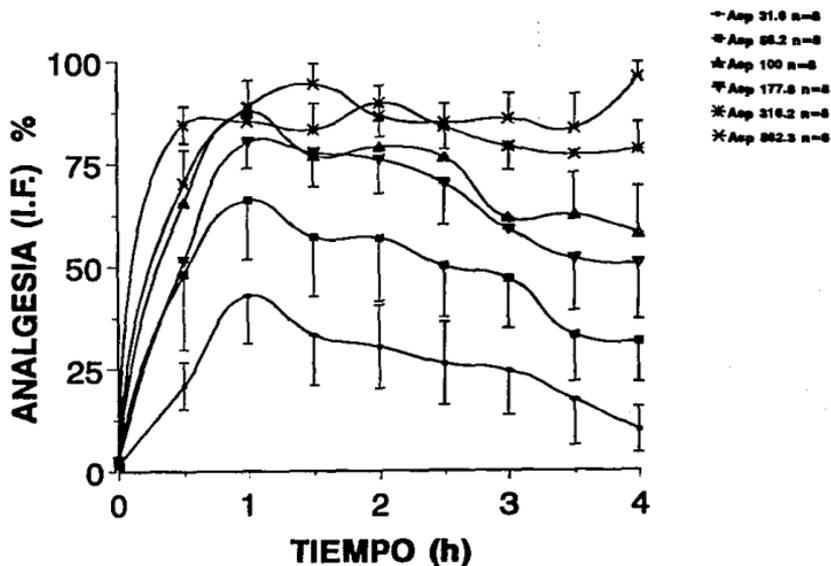


FIGURA 10: Cursos temporales de diferentes dosis de aspirina administradas simultáneamente con morfina (3.16 mg/kg). Los valores trazados son la $X \pm EE$. Las diferentes combinaciones aspirina-morfina presentan un efecto analgésico mas grande después de 1/2 hora de la administración, excepto la dosis de 31.6 mg/kg de aspirina con 3.16 mg/kg de morfina debido a que en esta gráfica son las dosis más pequeñas.

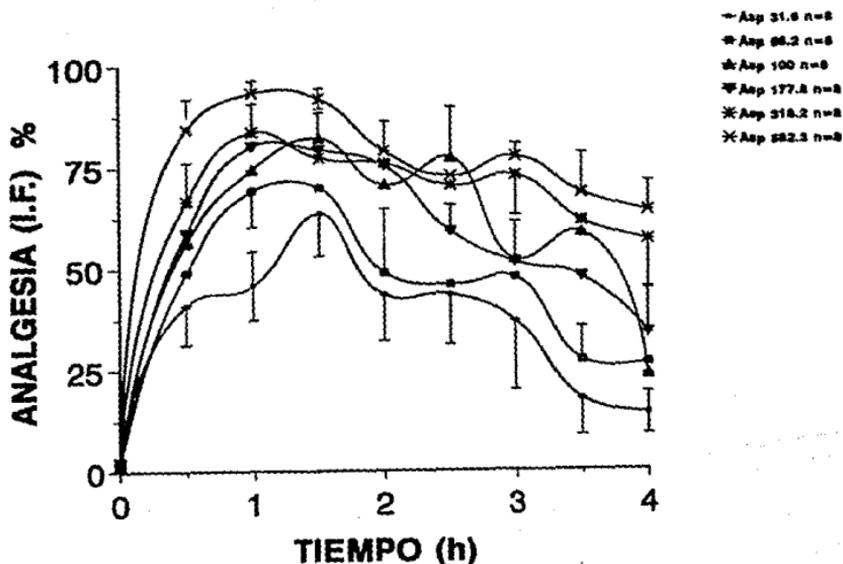


FIGURA 11: Cursos temporales de diferentes dosis de aspirina administradas simultáneamente con morfina (5.62 mg/kg). Los valores trazados son la $\bar{X} \pm EE$. Los cursos temporales de las combinaciones, en términos generales, mostraron mayores efectos analgésicos.

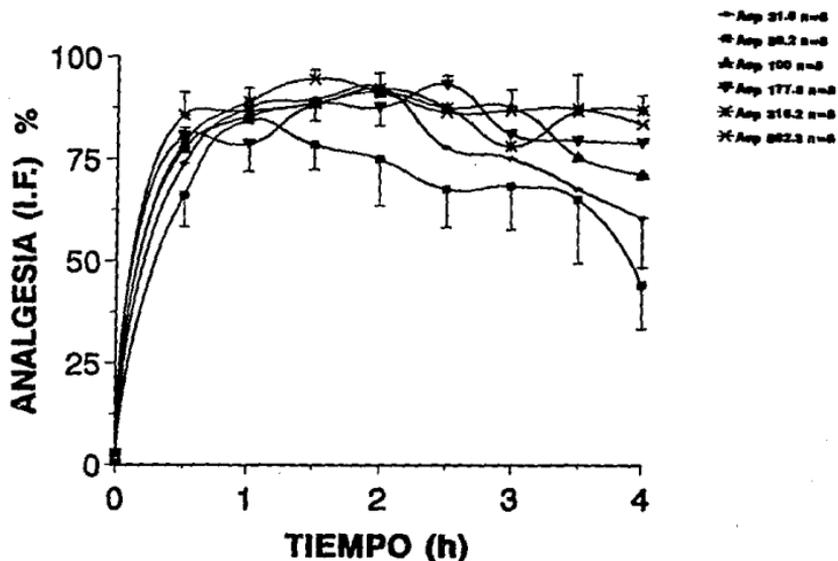


FIGURA 12: Cursos temporales de diferentes dosis de aspirina administradas simultáneamente con morfina (10 mg/kg). Los valores trazados son la $X \pm EE$. Podemos observar que los efectos analgésicos de las combinaciones (cursos temporales) cada vez fueron mejores, ya que si comparamos estos cursos temporales con los correspondientes cursos temporales de aspirina administrada individualmente (figura 6), con las combinaciones se produjeron efectos de sinergismo farmacológico.

dosis de aspirina administrada en intervalos logarítmicos, y el eje "Y" es el área bajo la curva de cada curso temporal y que refleja el efecto analgésico global obtenido en cada condición experimental. Es evidente, que cuando se comparan los efectos obtenidos con aspirina sola y con aspirina administrada simultáneamente con el compuesto opioide, se produjeron generalmente efectos de sumación y potenciación sinérgica. Aspirina en dosis de 31.6 mg/kg mostró un ABC de 7.4 ± 1.9 unidades de área; aspirina en esa misma dosis pero administrada simultáneamente con morfina 1.77 mg/kg, mostró un ABC de 47.7 ± 18.3 ; esa dosis de aspirina con morfina 3.16 mg/kg dio un ABC de 100.7 ± 29.7 ; esa dosis de aspirina administrada con morfina 5.62 mg/kg generó un ABC de 149.4 ± 35.9 unidades de área; y finalmente esa dosis de aspirina con morfina 10 mg/kg mostró un ABC de 297.8 ± 21.4 unidades de área. Este último dato de ABC es más grande incluso que el efecto máximo en ABC que generó la morfina en administración individual, ya que morfina 17.78 mg/kg generó un ABC de 258.7 ± 29.1 unidades de área. En términos generales todas las combinaciones produjeron mejores efectos analgésicos que la aspirina en administración individual. Pero más importante es el hecho de que todas las combinaciones de aspirina con morfina 10 mg/kg generaron efectos mayores que los que produjo morfina en administración individual. Es decir, la combinación de ciertas proporciones de aspirina con morfina producen mejores resultados que cuando se usan aspirina o morfina administrados individualmente. Y esto es sobresaliente ya que en esta condición

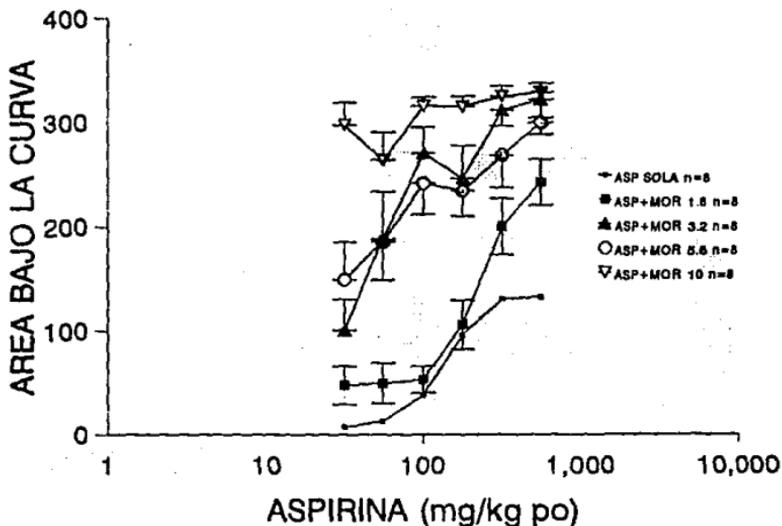


FIGURA 13: Conjunto de curvas dosis-respuesta de aspirina tanto en administración individual como en administración simultánea con morfina (1.77, 3.16, 5.62 y 10 mg/kg). El eje "X" son la dosis de administrada de aspirina en intervalos logarítmicos, y el eje "Y" es el área bajo la curva de cada curso temporal y que refleja el efecto analgésico global obtenido en cada condición experimental. Cuando se comparan los efectos obtenidos con aspirina sola y con aspirina en administración simultánea con el compuesto opioide, se puede observar que se produjeron efectos de sinergismo analgésico.

de dolor la aspirina administrada individualmente daba la impresión de no ser muy útil. Pero la combinación de una dosis no tóxica de aspirina (31.6, 51.6, 100 y 177.8 mg/kg) con morfina en dosis también no tóxica (10 mg/kg) mostraron efectos analgésicos sobresalientes e importantes. No fueron empleadas combinaciones con morfina en dosis de 17.78 mg/kg ya que es la dosis que está en el límite de no producción de efectos adversos en la rata, y la idea fue detectar combinaciones que empleen pequeñas dosis de ambos analgésicos para evitar efectos adversos y que generen potenciación analgésica.

En las gráficas anteriores es un poco difícil poder determinar cual combinación está dando efectos de potenciación y cual de suma solamente, por lo que para poder hacer un análisis más completo se presentarán los resultados en gráficas de 3 dimensiones.

La figura 14 es una gráfica en 3 dimensiones que tiene como eje "X" las dosis de morfina que fueron administradas simultáneamente con cada dosis de aspirina; el eje "Y" es el área bajo la curva o efecto analgésico global que produjo el analgésico al ser administrado en forma individual o combinado; y el eje "Z" son las dosis de aspirina en intervalos logarítmicos que fueron empleadas para obtener las CDR. La CDR control en el eje Z corresponde a aspirina administrada individualmente, mientras que los efectos analgésicos marcados en el eje Z como control corresponden a los de morfina en administración individual. Cada punto graficado es la media, el error estandar fue eliminado para no saturar las gráficas. Podemos observar en la gráfica que los

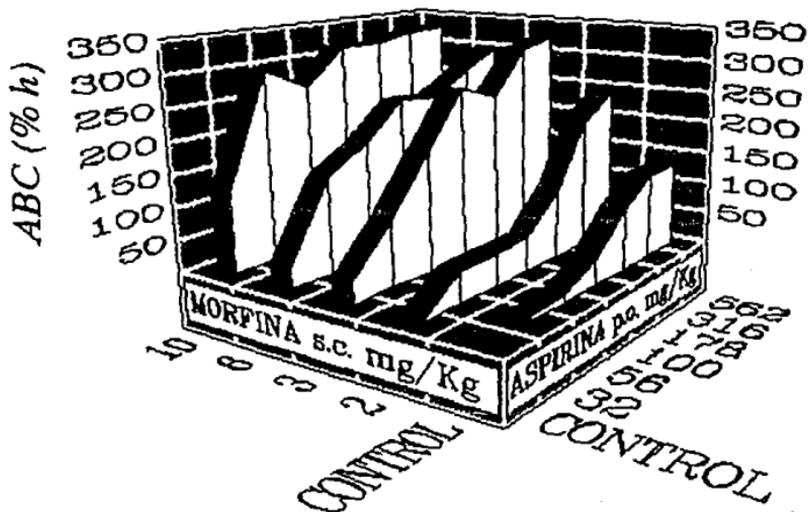


FIGURA 14: Curvas dosis-respuesta de aspirina obtenidas al administrarla sola y simultáneamente con morfina (1.7, 3.2, 5.6 y 10 mg/kg). Cada punto trazado es la X; el E.E. ha sido eliminado para mayor claridad en cada CDR. Los efectos analgésicos totales (ABC) obtenidos con las combinaciones, aumentaron conforme se empleaban en las combinaciones, dosis más grandes de morfina. El mayor efecto analgésico encontrado en este estudio fue obtenido con aspirina 562.3 mg/kg y morfina 10 mg/kg en administración simultánea.

efectos analgésicos, se fueron incrementando conforme se empleaban en las combinaciones, dosis más grandes de morfina.

Con el fin de poder analizar el tipo de sinergismo que se produjo en cada caso, a cada valor de ABC encontrado con las combinaciones le fue restado el valor de ABC de los componentes de combinación, de esta manera si el resultado es "0" significa que el efecto encontrado con la combinación era solo una simple suma de los efectos individuales; si el resultado es un valor positivo significa que el efecto de la combinación era mayor que una simple suma, es decir potenciación, y si se encontrasen valores negativos nos indicarían que el efecto de la combinación fue un antagonismo. Estos resultados fueron trazados en la figura 15. Los ejes son los mismos que fueron descritos para la figura 14. Los valores trazados corresponden sólo a los resultados obtenidos después de restar los valores individuales correspondientes a cada combinación. Podemos observar que la mayoría de las interacciones fueron de potenciación ya que se encuentran por encima del plano que muestra los efectos de suma simple de efectos analgésicos. Se puede deducir que la combinación que empleó 100 mg/kg de aspirina con 3.16 mg/kg de morfina mostró el mayor grado de potenciación al alcanzar el valor más grande en el eje Y. La combinación mostró 270.3 ± 25.2 unidades de área, mientras que la suma teórica de efectos individuales es de 72.3 unidades de área. El grado de analgesia de esta proporción de combinación fue en términos porcentuales 373.6% más grande que la suma de efectos individuales, una potenciación de efectos muy importante. Cuando se empleó para las combinaciones morfina en

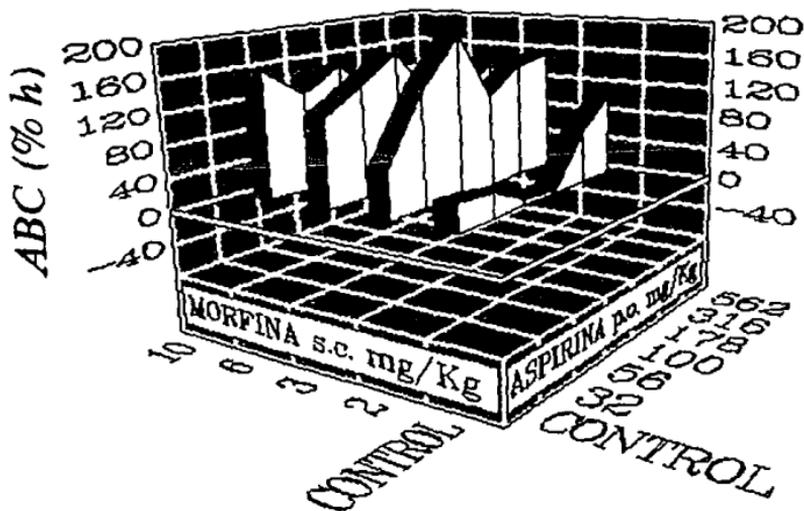


FIGURA 15: Tipo de sinergismo mostrado por la interacción de aspirina-morfina. El valor trazado es el resultado de restar a cada ABC de la combinación, los valores individuales de ABC correspondientes. La mayoría de las interacciones fueron de potenciación ya que se encuentran por encima del plano que muestra los efectos de suma simple de efectos analgésicos. La combinación de 100 mg/Kg de aspirina con 3.16 mg/kg de morfina mostró el mayor grado de potenciación. La combinación de 177.8 mg/kg de aspirina con 1.77 mg/kg de morfina mostró una simple suma de los efectos individuales.

dosis de 1.77 mg/kg la mayoría de los resultados fueron prácticamente de suma.

La figura 16 muestra el plano de interacción sinérgica de aspirina-morfina obtenido en este modelo experimental y bajo las condiciones de dolor del Nivel 2. En realidad se trata de la figura 15 pero los puntos de interacción han sido unidos por un plano ubicado sobre las barras de los efectos sinérgicos. Dada la imposibilidad de analizar experimentalmente una infinidad de puntos de combinación, este plano nos da una idea muy cercana del comportamiento general de estos 2 fármacos en combinación. A partir del plano pueden ser deducidas las mejores proporciones de combinación de estos fármacos.

En las figuras 17 y 18 se muestran los cursos temporales de 2 combinaciones que mostraron efectos sobresalientes tanto de suma como de potenciación. El eje "Y" en estas gráficas es el índice de funcionalidad que representa el grado de alivio o analgesia que genera cada tratamiento; el eje "Z" es tiempo de 0 a 4 horas y fue el período de observación y evaluación de los efectos analgésicos; y el eje "X" señala el analgésico y dosis administrada en cada caso en forma individual o simultánea.

En la figura 17 se observan los cursos temporales de la aspirina (177.8 mg/kg), morfina (1.7 mg/kg) y la de la interacción de ambos lo cuál nos muestra que el efecto de la interacción es de suma simple. El ABC de aspirina 177.8 mg/kg fue 95.9 ± 33.2 , el ABC de morfina 1.7 mg/kg fue 5.5 ± 1.3 , mientras que el ABC de la administración simultánea fue 105.8 ± 23.5 , esto muestra una

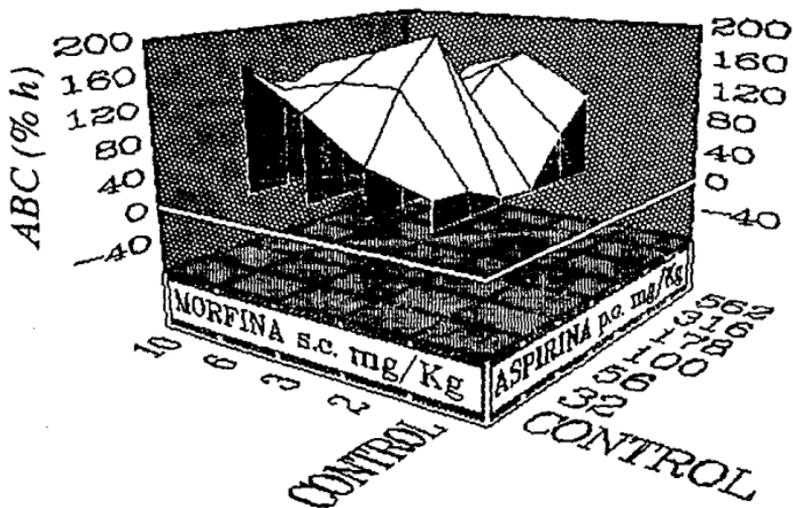


FIGURA 16: Superficie de interacción sinérgica (SIS) obtenida con todas las administraciones simultáneas analizadas. Esta gráfica, es otra representación de la figura 15, en que han sido unidos con un plano todos los puntos de efectos sinérgicos. Si el plano de interacción sinérgica está por arriba del nivel (marcado con valor "0") que divide valores positivos y negativos se están produciendo efectos de potenciación con esas interacciones; si se encuentra en el nivel "0" entonces serían interacciones de suma simple; y si las interacciones que forman la SIS están por abajo del nivel "0", entonces las interacciones serían de tipo antagonismo.

interacción de tipo suma. El E_{50} y la duración de ese efecto con la combinación, fue muy similar al efecto de la aspirina sola, ya que morfina 1.7 mg/kg generó un efecto analgésico muy pequeño.

En la figura 18 se observan los cursos temporales de la aspirina (100 mg/kg), morfina (3.16 mg/kg) y la de la interacción de ambos lo cuál nos muestra que el efecto de la interacción es de potenciación. El ABC de aspirina 100 mg/kg fue 38.0 ± 19.0 , el ABC de morfina 3 mg/kg fue 34.3 ± 13.0 , mientras que el ABC de la administración simultanea fue 270.3 ± 25.2 , esto muestra claramente que la interacción generó un importante efecto de potenciación. Aumentó el E_{50} y la duración de ese efecto con la combinación al grado que al final de la evaluación (4 horas después de la administración) estuvo presente un efecto adecuado de analgesia; cuando ninguno de los 2 analgésicos en forma individual mostraba ya efecto analgésico.

El ¿por qué se presenta esa potenciación? no ha sido determinado experimentalmente, ni es tema de este trabajo. Pero probablemente se deba a que están siendo combinados 2 compuestos analgésicos con diferente mecanismo de acción (ver anteriormente). Desde luego las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden ser muy importantes para la obtención de estos resultados.

Es importante señalar que no se encontró un patrón general que establezca que estos dos compuestos en combinación siempre generan potenciación, sino se encontró una gama de resultados de suma a potenciación en diferente grado. Por lo que la obtención de la superficie de interacción analgésica en diferentes tipos de dolor,

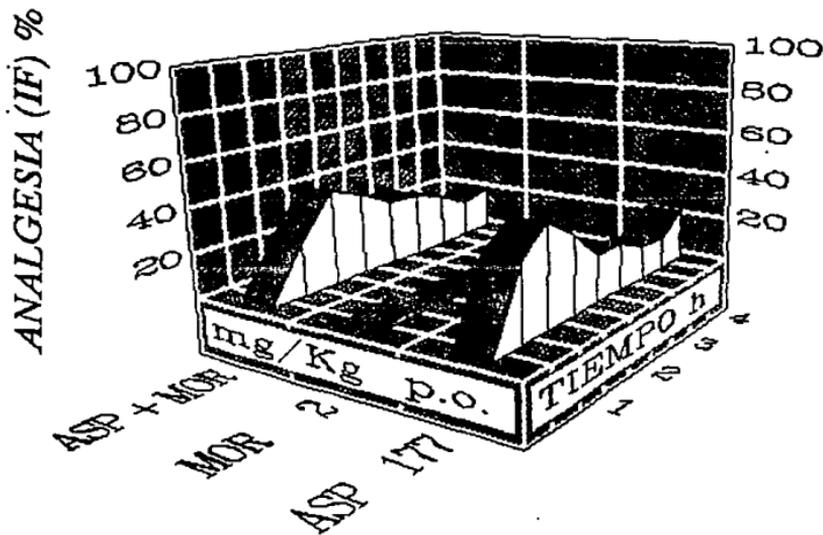


FIGURA 17: Cursos temporales de aspirina (177.8 mg/kg) y morfina (1.77 mg/kg) administradas individual y simultáneamente. Los valores trazados son únicamente la X, ya que los E.E. fueron eliminados. Esta combinación de aspirina-morfina mostró efectos analgésicos de suma simple. El ABC o efecto analgésico total producido con la combinación (105.8 ± 23.5 unidades de área), fue igual al encontrado al sumar las ABC individuales de aspirina (95.9 unidades de área) y morfina (5.5 ± 1.3 unidades de área).

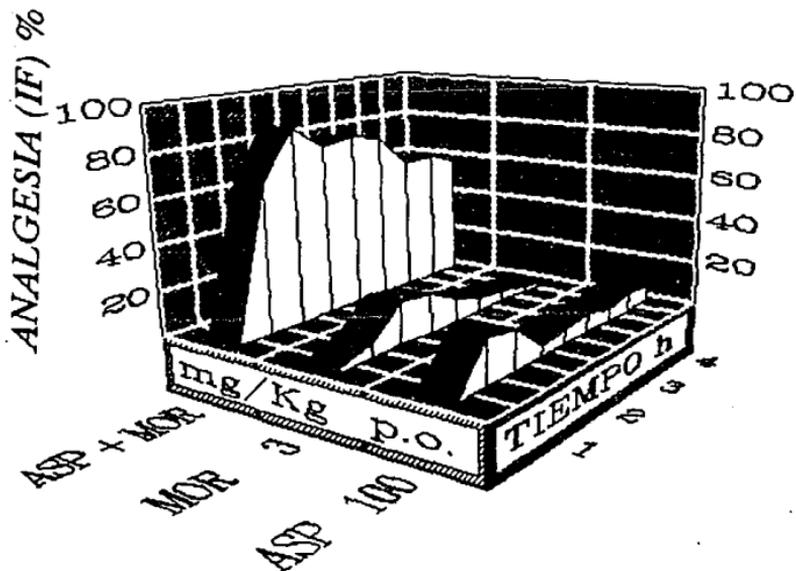


FIGURA 18: Cursos temporales de aspirina 100 mg/kg y morfina 3.16 mg/kg administradas individual y simultáneamente. Se encuentra trazada solo la X. Esta combinación mostró el mayor grado de potenciación analgésica. El ABC de aspirina (100 mg/kg) fue 38.0 ± 19.0 unidades de área; el de morfina (3.16 mg/kg) fue de 34.3 ± 13.0 unidades de área; mientras que la combinación produjo un ABC de 270.3 ± 25.2 unidades de área. El efecto analgésico total producido fue mucho mayor que el obtenido con las dosis bajas de cada analgésico. No solo aumentó el E_{50} , sino también la duración del efecto.

CONCLUSIONES

- 1.- En las condiciones experimentales empleadas, la morfina administrada en forma individual, generó adecuados efectos analgésicos, sin embargo, la aspirina administrada en forma individual mostró pobre eficacia farmacológica.
- 2.- Las diferentes combinaciones analizadas mostraron que se producen diferentes grados de interacción analgésica entre aspirina y morfina, con resultados que van de suma a potenciación analgésica en diferente grado.
- 3.- Aunque aspirina por si sola parece poco útil en este nivel de dolor, al emplearla en forma simultánea con morfina en ciertas proporciones generan efectos analgésicos muy importantes y superiores incluso a los máximos efectos encontrados con morfina o aspirina sola.
- 4.- La combinación de aspirina 100 mg/kg con morfina 3.16 mg/kg mostró el mayor grado de potenciación y un importante efecto analgésico.
- 5.- En la SIS las combinaciones de Aspirina y Morfina muestran importantes efectos de potenciación al compararlos con los modestos efectos encontrados al administrar los mismos analgésicos en forma individual.

6.- Probablemente la combinación racional de compuestos analgésicos en proporciones adecuadas pueda llevar a optimizar el uso de los analgésicos de que disponemos. Ya que de esta manera es posible producir potenciación de efectos analgésicos y la no aparición de efectos tóxicos por las cantidades reducidas de cada compuesto que se emplea.

BIBLOGRAFIA

Agnati, L.F; Tiengo, M; Ferraguti, F; Biagini, G; Benfenati, F; Benedetti, C; Rigoli, M; and Fuxe, K. "Pain, Analgesia, and Stress: An Integrated View".

J. Clin. of Pain 7(Suppl.1): S23-S37 (1991)

Ayhan, I.H; Turker, R.K; Melli, M. "A New Method for the Rapid Measurement of Analgesic Activity in Rabbits".
Arch. Int. Pharmacodyn 262:215-220 (1983).

Basbaum, A; y Fields, H.L. "Endogenous Pain Control Systems:Brain Stem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry".
Ann. Rev. Neurosci. 7:309-338 (1984).

Basbaum, A.I; Fields, H.L. "Mechanisms: Review and Hypothesis". *Ann. Neurol.* 4:451-462 (1978).

Beecher, H.K; "Measurement of Subjective Responses" Quantitative Effects of Drugs. Oxford University Press, New York (1959).

Bentley, K.C; Head, T.W. "The Additive Analgesic Efficacy of Acetaminophen, 1,000 mg, and Codeine, 60 mg, in Dental Pain".
Clin. Pharmacol. Ther. 42:634-640 (1987).

Bevan, J.A. "Fundamentos de Farmacología". 2a., edición.
Ed. Harla. México (1982).

Bianchi, C; Franceschini, J. "Experimental Observations on
Haffner's Method for Testing Analgesic Drugs".

Br. J. Pharmacol. 9:280-284 (1954).

Bordás, B. "Conocimiento Actual de los Mecanismos Neurales del
Dolor" (primera parte). *Dolor*, 1:19-35 (1986).

Bordás, B. "Conocimiento Actual de los Mecanismos Neurales del
Dolor". (segunda parte). *Dolor*, 2:17-30 (1987).

Bowman, W.C; Rand, M.J. "Textbook of Pharmacology".

2a. Edition. Blackwell Scientific Publications. London (1980).

Brune, K; Beck, W.S; Geisslinger, G; Menzel-Soglowek, S;
Peskar, B.M; and Peskar B.A. "Aspirin-Like Drugs May Block
Pain Independently of Prostaglandin Synthesis Inhibition".
Experientia 47:257-261 (1991).

Calimlim, J.F; Wardell, W.M; Davis, H.T; Lasagna, L;
Gillies, A.J. "Analgesic Efficacy of an Orally Administered
Combination of Pentazocine and Aspirin".

Clin. Pharmacol. Ther. 21:34-43 (1976).

- Collier, H.O; Warner B.T; Skerry, R.
"Multiple Toe-pinch Method for Testing Analgesic Drugs".
Br. J. Pharmacol. 17:28-40 (1961).
- Conn, P.M; Gebhart, G.F. "Principios de Farmacología".
Ed. El Manual Moderno. México (1991).
- D'Amour, F.E; Smith, D.L. "A Method for Determining Loss of
Pain Sensation". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).
- Del Río, J; Felipe, M.C; Molinero, M.T. y Naranjo, J.R.
"Sustancia P y Sistemas Endógenos de Control del Dolor".
Dolor, 2:270-272 (1987).
- Edmeads, J. "The Physiology of Pain: A Review".
Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat. 7:413-419
(1983).
- Ferreira, SH; Moncada, S; Vane, JR. "Indomethacin and
Aspirin Abolish Prostaglandin Release from the Spleen".
Nature New Biol. 231:237-239 (1971).
- Forbes, J.A; Kolodny, A.L; Chachich, B.M; Beaver, W.T.
"Nalbuphine, Acetaminophen, and their Combination in
Postoperative Pain". *Clin. Pharmacol. Ther.* 35:843-851 (1984).

Forth, W; Martin, E; Peter, K. "El Alivio del Dolor".
Actualización Médica Hoechst (1988).

Foster, R.W. "Farmacología Básica". 2a., edición.
Ed. Acribia. España (1991).

Goodman & Gilman s. "The Pharmacological Basis of
Therapeutics". 20th., edition. Ed. McGraw-Hill.
Singapore (1991).

Goth; Clark, W.G; Brater, D.C. and Johnson, A.R.
"Farmacología Clínica". 12a., edición.
Ed. Médica Panamericana. México (1990).

Hayes, S.R; Vogelsang, J. "Opiate Receptors and Analgesia: An
Update". *J. of Post Anesthesia Nursing*. 6(2):125-128 (1991).

Higuchi, S; Tanaka, N; Shioiri, Y; Otomo, S; Aihara, H.
"Two Modes of Analgesic Action of Aspirin, and the Site of
Analgesic Action of Salicylic Acid".
Int. J. Tiss. React. VIII(4) 327-331 (1986).

Hughes, J. "Isolation of an Endogenous Compound from the
Brain with Pharmacological Properties Similar to Morphine".
Brain Res 88:295-308 (1975).

Kaplan, L.A; Pesce, A.J. "Química Clínica".

Ed. Médica Panamericana. Argentina (1990).

Katzung, B.G; Trevor, A. J. "Farmacología".

Ed. El Manual Moderno. México 1991.

Korolkovas, A. "Essentials of Medicinal Chemistry".

Ed. Reverté. E.U. (1988).

Lipp, J. "Possible Mechanisms of Morfine Analgesia".

Clin. Neuropharm. 14(2): 131-147 (1991).

López-Muñoz, F.J. "Análisis de Algunos Factores que Determinan la Farmacodinamia de Agentes Analgésicos". Tesis para obtener el grado de Maestría. Sección de Terapéutica Experimental Depto. de Farmacología y Toxicología. CINVESTAV-IPN (1986).

López-Muñoz, F.J; Salazar, L.A. y Villareal, J.E. "Efectos Analgésicos con la Administración Simultánea de Dipirona y d-Propoxifeno en Rata". Memorias. Depto. de Sistemas Biológicos. III Congreso de Investigación. Oaxtepec, Mor. (1990).

López-Muñoz, F.J; Salazar, L.A; Castañeda, G; and Villareal, J.E. "A New Model to Assess Analgesic Activity: Pain-Induced Functional Impairment in the Rat (PIFIR)".

Drug Dev. Res. 28:169-175 (1993).

López-Muñoz, F.J; Castañeda, G; Villalón, C; Terrón, J.A; and Salazar L.A. "Analgesic Effects of Combinations Containing Opioid Drugs With Either Aspirin or Acetaminophen in the Rat". *Drug Dev. Res.* 29:299-304 (1993).

Miralles, F. "Anatomía y Fisiología del Dolor". Monografías Europharma. Madrid, (1989).

Moncada, S; Ferreira, SH; Vane, JR. "Sensitization of Pain Receptors of Dog Knee Joint by Prostaglandins". "Prostaglandin Synthetase Inhibitors" Editado por H.J. Robinson y J.R. Vane (pag.189-195). Raven Press, New York (1974).

Odile, R. y Boris, V.B. "La aspirina"
Mundo Científico. 65(7):84-93 (1988).

Pasternak, G.W; Goodman, R; Snyder, S.H.
"An Endogenous Morphine-Like Factor in Mammalian Brain".
Life Sci. 16:1765-1769 (1975).

Pert, C.B; Snyder, S.H. "Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue". *Sci.* 179:1011-1014 (1973).

Planas, M.E. "Vías y Neuroquímica de la Transmisión Dolorosa".
Dolor, 3:22-27 (1988).

Randall, L.O; Selitto, J.J. "A Method for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue".

Arch. Int. Pharmacodyn 11:409-419 (1957).

Siegmund, E; Cadmus, R; Lu, G "A Method for Evaluating both Non-narcotic and Narcotic Analgesics". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95:729-731 (1957).

Theoharis, C; Theoharides, Ph.D; M.D.

Pharmacology. "Essentials of Basic Science".

First Edition . Little, Brown and Company. U.S.A. (1992).

Turker, M.N; Turker, R.K. "Analgesic Action of Lidoflazine (R7904)". *Eur. J. Pharmacol.* 11:90-95 (1970).

Valls, J.M. "Dolor en el niño: Mecanismos de Transmisión y Respuesta". *Cir. Ped.* 4(2):57-59 (1991).

Woolfe, G; MacDonald, A.D. "The Evaluation of the Analgesic Action of Pethidine Hydrochloride (Demerol)".

J. Pharmacol. Exp. Ther. 80:300-307 (1944).

Zimmermann, M. "Basic Concepts of Pain and Pain Therapy".

Drug Res. 34(II):1053-1059 (1984).