



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

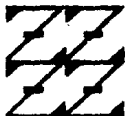
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

"ADMINISTRACION SIMULTANEA DE ASPIRINA Y
UN COMPUESTO OPIOIDE EN RATAS CON DOLOR
DE TIPO ARTRITIS GOTOSA (DISFUNCION 3)"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ROSA VENTURA MARTINEZ

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



LO UNIAMOS CON
SU BUENA REPLICACION

DIRECTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO JAVIER LOPEZ MUÑOZ

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a usted como Sinodal del Examen Profesional del (la) señor (ita):

VENTURA MARTINEZ ROSA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo:

Le agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: _____

"ADMINISTRACION SIMULTANEA DE ASPIRINA Y UN COMPUESTO OPIOIDE EN RATAS
CON DOLOR DE TIPO ARTRITIS GOTIOSA (DISFUNCION 3)"

y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE. en C. BENITA MENDOZA GARCIA

VOCAL DR. FCO. JAVIER LOPEZ MUÑOZ

SECRETARIO Q.F.I. ESTELA VALENCIA PLATA

SUPLENTE Q.F.I. MA. DEL CARMEN NIÑO DE RIVERA

SUPLENTE Q.FDB. VICTOR HUGO BECERRA LOPEZ

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. 21 de SEPTIEMBRE de 1994.

Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados.
c.c.p. Interesado.

DEDICATORIAS.

A DIOS:

**"Dame, Señor, agudeza para entender,
capacidad para retener,
método y facultad para aprender,
sutileza para interpretar,
gracia y abundancia para hablar.**

**Dame acierto al empezar,
dirección al progresar
y perfección al acabar"**

A mis Padres:

**Mariano Ventura y Francisca Martínez
ya que gracias a su esfuerzo,
confianza y apoyo incondicional he
alcanzado una de mis metas forjadas.**

A mis hermanos:

**Juanita y Mariano
por su cariño y apoyo.**

**Mi más profundo agradecimiento al
Dr. Francisco Javier López Muñoz
por la gran ayuda , paciencia e
interés que prestó para la realización
de éste trabajo; así como a todos
sus colaboradores:**

*Luis Oliva,
Antonio Huerta y
Froylán Sánchez.*

**Esta tesis fue realizada en las instalaciones del Laboratorio del
Departamento de "Dolor y Analgesia" de la Sección de Terapéutica
experimental del Departamento de Farmacología y Toxicología del
CINVESTAV-IPN. bajo la dirección del :**

**Dr. Francisco Javier López Muñoz
y fungiendo como asesor interno la Q.F.I. Estela Valencia Plata de la
FES Zaragoza. UNAM.**

ÍNDICE GENERAL

PÁG.

INTRODUCCIÓN.....	1
FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.....	3
1. REUMATISMO.....	3
1.1. Artritis reumatoidea.....	3
1.2. Inflamación.....	4
1.3. Dolor.....	5
2. ANALGÉSICOS.....	6
2.1. Analgésicos tipo opioide. MORFINA.....	7
2.1.1. Historia del opio.....	7
2.1.2. Química de la morfina.....	8
2.1.3. Farmacocinética.....	9
2.1.3.1. Absorción.....	9
2.1.3.2. Distribución.....	9
2.1.3.3. Metabolismo.....	9
2.1.3.4. Excreción.....	10
2.1.4. Farmacodinamia.....	10
2.1.4.1. Mecanismo de acción.....	10
2.1.4.1.1. Tipos de receptores.....	10
2.1.4.1.2. Distribución de receptores.....	11
2.1.4.1.3. Tolerancia y dependencia física.....	12
2.1.4.2. Efectos en el sistema nervioso central.....	12
2.1.4.2.1. Analgesia.....	13
2.1.4.2.2. Euforia.....	13
2.1.4.2.3. Sedación.....	13
2.1.4.2.4. Depresión respiratoria.....	13
2.1.4.2.5. Miosis.....	14
2.1.4.2.6. Emesis.....	14
2.1.4.3. Efectos periféricos.....	14
2.1.4.3.1. Aparato cardiovascular.....	14
2.1.4.3.2. Vías gastrointestinales.....	14
2.1.4.3.3. Vías biliares.....	15
2.1.5. Usos terapéuticos de los analgésicos opioides.....	15
2.1.5.1. Analgesia.....	15
2.1.5.2. Edema pulmonar agudo.....	16
2.1.6. Toxicidad y efectos indeseables.....	16
2.2. Analgésicos tipo no opioide. ASPIRINA.....	16
2.2.1. Historia.....	17
2.2.2. Química de la aspirina.....	18
2.2.2.1. Relación estructura-actividad.....	19
2.2.3. Farmacocinética.....	19

2.2.3.1. Absorción.....	19
2.2.3.2. Distribución.....	20
2.2.3.3. Metabolismo.....	20
2.2.3.4. Excreción.....	20
2.2.4. Farmacodinamia.....	21
2.2.4.1. Mecanismo de acción.....	21
2.2.4.1.1. Efecto antiinflamatorio.....	21
2.2.4.1.2. Efecto analgésico.....	22
2.2.4.1.3. Efectos antipirético.....	22
2.2.4.1.4. Efecto plaquetario.....	22
2.2.5. Efectos adversos.....	22
2.2.5.1. Efectos gastrointestinales.....	22
2.2.5.2. Efectos sobre el SNC.....	23
2.2.5.3. Otros efectos colaterales.....	23
2.2.6. Intoxicación por sobredosis.....	24
3. ACCIÓN COMBINADA DE LOS FÁRMACOS.....	24
3.1. Consideraciones generales.....	24
3.2. Sinergismo.....	25
3.2.1. Sinergismo de potenciación ó supraaditivo.....	25
3.2.2. Sinergismo de suma ó aditivo.....	26
3.2.3. Sinergismo infraaditivo ó antagonismo.....	26
3.3. Ventajas del sinergismo.....	26
4. MODELOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA.....	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
OBJETIVOS.....	31
HIPÓTESIS.....	33
MATERIAL Y MÉTODO.....	34
1. MATERIAL BIOLÓGICO.....	34
2. REACTIVOS Y FÁRMACOS.....	34
3. EQUIPO.....	34
4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.	
MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA.....	35
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	39
1. RESPECTO AL MODELO EXPERIMENTAL.....	39
2. DETERMINACIÓN DE EXPERIMENTOS CONTROL.....	41
3. CTR Y CDR DE ASPIRINA Y MORFINA EN ADMÓN. SIMPLE.....	44
4. EFECTOS ANALGÉSICOS DE ASP. Y MORF. EN ADMÓN. SIMULTANEA..	48
CONCLUSIONES.....	63
BIBLIOGRAFÍA.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS.

PÁG.

- Figura 1.**
Sitio de la administración intra-articular de ácido úrico en la extremidad posterior derecha (articulación fémur-tibio-rotular) de la rata para producir la disfunción 36
- Figura 2.**
Esquema del sistema de registro del tiempo de contacto realizado con las extremidades traseras de la rata en el modelo experimental para evaluar analgesia 37
- Figura 3.**
Efecto de la punción articular, del vehículo del ácido úrico y del ácido úrico doble (50%) sobre el I.F. 42
- Figura 4.**
Efecto de los vehículos de los fármacos sobre la disfunción inducida por ácido úrico doble (50%). Metilcelulosa para la aspirina y Sol. salina para la morfina 43
- Figura 5.**
Cursos Temporales de Aspirina (po) en administración individual 45
- Figura 6.**
Cursos Temporales de Morfina (sc) en administración individual 46
- Figura 7.**
Curvas Dosis-Respuesta de Aspirina (po) y Morfina (sc) en administración individual....47
- Figura 8.**
Cursos Temporales de diversas dosis de Aspirina con Morfina (1.8 mg/Kg) en administración simultánea 49
- Figura 9.**
Cursos Temporales de diversas dosis de Aspirina con Morfina (3.2 mg/Kg) en administración simultánea 50
- Figura 10.**
Cursos Temporales de diversas dosis de Aspirina con Morfina (5.6 mg/Kg) en administración simultánea 51

- Figura 11.**
Cursos Temporales de diversas dosis de Aspirina con Morfina (10.0 mg/Kg) en administración simultánea 52
- Figura 12.**
Curvas Dosis-Respuesta de Aspirina en presencia de diversas dosis de Morfina..... 54
- Figura 13.**
Curvas Dosis-Respuesta de Aspirina en presencia de diversas dosis de Morfina señalando la combinación que produce el Máximo efecto analgésico y la combinación que produce la Máxima Potenciación analgésica 56
- Figura 14.**
Curso Temporal de la combinación de Aspirina y Morfina que produce el Máximo efecto analgésico y C.T. de las mismas dosis en administración simple 57
- Figura 15.**
Curso Temporal de la combinación de Aspirina y Morfina que produce la Máxima Potenciación analgésica y C.T. de las mismas dosis en administración simple 58
- Figura 16.**
Disfunción inducida por ác. úrico intra-articular al 30%, 50% y 50% doble (p/v) en el Modelo Experimental PIFIR 60
- Figura 17.**
Curvas Dosis-Respuesta de Morfina (sc) y Aspirina (po) determinadas en el Modelo Experimental PIFIR en diferentes Niveles de disfunción: 1, 2 y 3 62

INTRODUCCIÓN.

El dolor puede ser un arma de dos filos: ya que en su forma aguda, puede ser muy útil y salvarnos la vida; y puede ser muy destructivo, principalmente cuando es crónico e irremediable. La presencia de sus signos y síntomas, da la posible necesidad de tratar un desorden coadyuvante; además es subjetivo y varía para cada individuo. El médico está comúnmente cuestionado a aliviar el dolor antes de haber identificado el desorden fundamental.

Las palabras utilizadas para describir el dolor, usualmente llevan a una percepción, del dolor que sufre el individuo. Tanto la percepción del dolor como la respuesta difieren de persona a persona y de cultura a cultura. Estos factores pueden mitigarlo o exacerbarlo (Beecher H.K., 1959).

El dolor es usualmente desagradable y es percibido como evidencia de mala salud. Por consiguiente evoca temor o ansiedad. El dolor ha sido definido como una experiencia desagradable que asociamos y describimos en términos de daño.

Los fármacos que alivian el dolor, al actuar específica y únicamente evitando la sensación de dolor se denominan *analgésicos*, según la palabra griega que significa "sin dolor" (Korolkovas, 1988). Los analgésicos pueden ser clasificados de acuerdo a su modo de acción como: a) analgésicos no opioides y b) analgésicos opioides. Los analgésicos no opioides actúan principalmente con un mecanismo de acción a nivel periférico y son conocidos como "analgésicos antiinflamatorios no esteroideos" ó "NSAIDs" por sus siglas en inglés; y son frecuentemente

usados para el dolor que se origina en el músculo esquelético. Los analgésicos opioides actúan principalmente a nivel de SNC; se sabe que éstos, son mejores para el tratamiento del dolor que se origina en vísceras. Las dos vías farmacológicas van encaminadas al mismo fin: aliviar el dolor, aunque por distintos mecanismos, y pueden ser usados en combinación para tratar muchos tipos de dolor.

Por otra parte, para poder estudiar un fenómeno patológico y sobre todo para poder investigar experimentalmente las acciones terapéuticas de estos fármacos, es necesario contar con modelos experimentales apropiados del fenómeno. Recientemente fue reportado por López-Muñoz y col. (1993-A) el desarrollo de un nuevo modelo experimental para cuantificar dolor y actividad analgésica: "Disfunción Inducida por Dolor en Rata" o modelo experimental "PIFIR" (por sus siglas en inglés "Pain Induced Functional Impairment model in the Rat"). En este modelo se produce en los animales un estado de dolor de tipo "artritis gótosa", el cual es cuantificado instrumentalmente, al igual que la respuesta analgésica. Es un modelo sencillo, rápido, sensible y reproducible; permite hacer evaluaciones repetidas sobre el mismo animal sin que se produzcan efecto de aprendizaje o condicionamiento, y es posible establecer diferentes grados de disfunción que probablemente reflejen diferentes grados de dolor. Estos diferentes grados de disfunción y/o dolor en la rata, están bien caracterizados por: a) el perfil de recuperación de la disfunción provocada, b) el perfil de presentación de la disfunción, después de administrar el ácido úrico intra-articularmente en las diferentes condiciones (ver más adelante); y c) por los diferentes efectos analgésicos alcanzados con las mismas dosis de un fármaco (opioide y no opioide) en las diferentes condiciones experimentales (López-Muñoz F.J., 1986).

FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.

1. REUMATISMO.

Se entiende por enfermedades reumáticas, las que atacan al sistema locomotor produciendo dolor, disfunción y alteraciones anatómicas, que afectan principalmente el tejido conectivo y en especial su elemento colágeno.

Actualmente la mejor clasificación de los procesos reumáticos es la siguiente: a) fiebre reumática, b) artritis reumatoidea, c) osteoartritis ó artrosis y, d) fibrositis, reumatismo no articular (Litter M., 1986).

Para fines de éste trabajo sólo se explicará la artritis reumatoidea.

1.1. Artritis Reumatoidea.

Es una forma de reumatismo crónico, poliarticular, inflamatorio, simétrico, con graves lesiones anatómicas que llevan a la deformación y anquilosis. Se inicia generalmente en los dedos y muñecas y se extiende gradualmente a todas las articulaciones del cuerpo. Las lesiones de tipo inflamatorio afectan especialmente la membrana sinovial y partes blandas articulares, todo lo que origina dolor, tumefacción y limitación de movimientos, y luego, por destrucción del cartilago articular, llevan a la anquilosis (Litter M., 1986).

Un ataque agudo de "gota" es el resultado de una reacción inflamatoria ante los cristales de urato de sodio (producto final del metabolismo de las purina en el hombre), que se depositan en el tejido articular. La respuesta inflamatoria incluye infiltración local de granulocitos que

fagocitan a los cristales de urato. La producción de lactato es elevada en los tejidos sinoviales y en los leucocitos asociados con el proceso inflamatorio, y esto favorece la disminución local del pH y a la vez estimula un mayor depósito de ácido úrico (Faires y McCarty, 1962).

Los cristales de urato expuestos a los neutrófilos, son ingeridos por éstos últimos y producen una glucoproteína que puede ser el agente causante de la artritis gotosa aguda (Alexander A.G., 1986). Inyectada en las articulaciones, esta sustancia produce una artritis profunda que histológicamente no se distingue de la causada por inyección directa de cristales de urato (Goodman y Gilman, 1991).

1.2. Inflamación.

La inflamación es un importante mecanismo para proteger al organismo contra el ataque de agentes invasores; sin embargo, también es causa de la incapacidad que aparece junto con una diversidad de trastornos. En la artritis, la prolongación de la reacción inflamatoria puede ocasionar limitación de la función de las articulaciones y destrucción del hueso y cartilago; así como de otras estructuras articulares (Katzung B., 1986).

Algunos rasgos que se aceptan generalmente como característicos del proceso inflamatorio son: fenestración de los microvasos; filtración de los elementos sanguíneos en los tejidos intersticiales y migración de leucocitos al tejido inflamado. A nivel macroscópico todo esto se acompaña generalmente de los conocidos signos clínicos de eritema, edema, hipersensibilidad (hiperalgesia) y dolor (Kantor T.G., 1986). Durante esta compleja respuesta, los mediadores químicos como la histamina, la bradiquinina, los leucotrienos y las prostaglandinas, entre otros, se liberan localmente. Las células fagocíticas migran al área y puede haber ruptura de membranas

lisosomales celulares con liberación de enzimas líticas. Todos estos eventos pueden contribuir a la respuesta inflamatoria (Goodman y Gilman, 1991).

La inflamación de los pacientes con artritis reumatoidea implica probablemente la combinación de un anticuerpo (gammaglobulina) con un antígeno (factor reumatoideo), causando la liberación local de factores quimiotácticos que atraen a los leucocitos. Estos fagocitan los complejos de antígeno-anticuerpo y liberan las muchas enzimas contenidas en los lisosomas. Estas enzimas lisosomales dañan entonces el cartilago y otros tejidos, y ésto aumenta el grado de inflamación. También pueden intervenir inmunorreacciones mediadas por células. Durante este proceso también se liberan prostaglandinas (Arden G.A., 1986).

1.3. Dolor.

Las prostaglandinas se asocian principalmente con el desarrollo del dolor que acompaña a una lesión o inflamación. Las prostaglandinas tienen la capacidad de sensibilizar los receptores del dolor o nociceptores, a la estimulación mecánica y química; ésto se ha confirmado por la medición electrofisiológica de la descarga de nervios sensitivos en presencia de prostaglandinas (Goodman y Gilman, 1991).

Se sabe que el dolor es detectado por los receptores del dolor o nociceptores, los cuales, son terminaciones nerviosas libres no encapsuladas. A nivel de la piel, estas terminaciones son más abundantes y mejor conocidas, pero existe también a nivel visceral, en las articulaciones y en periostio, aunque en estos sitios no estén bien caracterizados (Valls J.M., 1991). Posteriormente el estímulo doloroso es conducido principalmente por dos tipos de fibras: las fibras mielínicas de tipo A delta de conducción rápida (4-30 m/seg) y diámetro grande 1-6 microm; las fibras mielínicas de tipo C de conducción lenta (0.5-1 m/seg) y diámetro pequeño 0.2-1.5 microm.

y las fibras amielínicas de tipo C de conducción lenta (-3.0 m/seg) y diámetro menor de 1 micrometro (Stimmel B., 1983). Estas fibras entran en la médula espinal por las raíces posteriores, interaccionan a este nivel y forman dos fascículos en donde hacen relevo con otras fibras: el tracto neoespinalámico, que es cruzado, de fibras gruesas, transmisión rápida, que acaba en el núcleo ventroposterolateral del tálamo y transmite el dolor agudo; y el tracto 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 cerebral, donde se hace conciencia de la sensación dolorosa, con sus diferentes componentes: perceptivos, afectivos, amnésicos y viscerales (Omaña Z.L., 1991).

2. ANALGÉSICOS.

Los fármacos que alivian el dolor sin alterar otro tipo de sensaciones son denominados analgésicos. El tipo de analgésico empleado, depende del origen, gravedad e intensidad del dolor. Los analgésicos tipo opioide son analgésicos potentes y eficaces, que actúan principalmente, sobre la percepción del dolor en el sistema nervioso central (SNC), se utilizan principalmente para aliviar el dolor proveniente de vísceras, lesiones graves, quemaduras o neoplasias, entre otros (Limm R.K., 1967). El prototipo de esta clase de fármacos es la morfina, compuesto con el que se comparan en cuanto potencia y eficacia, cualquier analgésico nuevo que aparece en la terapéutica (Millan M.J., 1990). Para el dolor musculoesquelético se utilizan normalmente, analgésicos que son menos potentes y generalmente menos eficaces en dolor intenso: los de tipo no opioide, también llamados tipo aspirina o NSAIDs, que actúan principalmente por mecanismos

periféricos, a través de la inhibición de la formación de prostaglandinas. El prototipo de esta clase de fármacos es el ácido acetil salicílico (también conocido como aspirina ó AAS, por lo que en adelante utilizaremos el término de aspirina). Además de su acción aliviando el dolor, muchos de estos analgésicos también disminuyen la temperatura corporal cuando hay fiebre (acción antipirética), y poseen actividad antiinflamatoria (Bowman W.C., 1985).

2.1. Analgésico tipo opioide: MORFINA.

Actualmente se dispone de numerosos compuestos que producen analgesia y otros efectos similares a los provocados por la morfina. Algunos de ellos presentan propiedades especiales, pero ninguno ha demostrado ser superior para calmar el dolor, por lo que, la morfina continúa siendo el estándar contra el cuál se miden los nuevos analgésicos, como se había mencionado anteriormente. Aunque es posible su síntesis en el laboratorio, resulta mas económico hoy en día extraer la morfina de la goma del opio de la amapola o *Papaver somniferum* (Goodman y Gilman, 1991).

2.1.1. Historia del opio.

La base moderna de la farmacología fue establecida por Sertürmer, farmacéutico alemán quien describió el aislamiento de una sustancia alcalina activa a partir del opio en 1803. Esta primera separación, en forma químicamente pura, de un principio activo a partir de una planta fue el acontecimiento que marcó la posibilidad de derivar una potencia estándar para un producto natural. El propio Sertürmer ingirió la sustancia y la administró a sus amigos para producir una condición de narcosis profunda. Propuso el nombre de "morfina" para el compuesto por Morfeo,

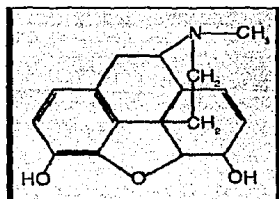
el dios griego del sueño (Katzung B., 1986).

Los alcaloides que contiene la goma de opio se dividen en dos clases químicas, fenentrenos y benzilisoquinolinas. Los fenentrenos más importantes son morfina (10% de opio), codeína (0.5%) y tebaína (0.2%). Las benzilisoquinolinas principales son papaverina (1%), que es un suave relajante muscular y noscapina (6%) (Goodman y Gilman, 1991).

2.1.2. Química de la morfina.

La estructura de la morfina es la siguiente:

Muchos derivados semisintéticos se preparan mediante modificaciones relativamente simples de la molécula de morfina; por ejemplo, la diacetil morfina ó heroína, se prepara por acetilación de la morfina en las posiciones 3 y 6, la cuál atraviesa la barrera hematoencefálica con mucha mayor rapidez que la morfina. Entre las



Morfina.

propiedades importantes de los opiodes que pueden ser alteradas por modificación estructural se encuentran su afinidad por diversas especies de receptores opioides, actividad agonista versus antagonista, liposolubilidad y resistencia a la degradación metabólica (Goodman y Gilman, 1991).

Algunas alteraciones moleculares relativamente pequeñas pueden cambiar drásticamente la acción de estos compuestos, convirtiendo un agonista en antagonista o en un compuesto con ambos efectos - un "agonista-antagonista" (Katzung B., 1986).

2.1.3. Farmacocinética.

2.1.3.1. Absorción.

La mayor parte de los analgésicos opioides son bien absorbidos después de aplicar una inyección subcutánea o intramuscular, así como desde las vías gastrointestinales y superficies mucosas de la nariz. Los analgésicos opioides con un radical hidroxilo libre, como la morfina, son metabolizados usualmente por conjugación con el ácido glucurónico (McGinity J.W., 1978).

2.1.3.2. Distribución.

La captación de los opiáceos por varios órganos y tejidos es una función de factores tanto fisiológicos como químicos. Aunque todos los analgésicos opioides se unen a las proteínas plasmáticas con diversos grados de afinidad, los compuestos abandonan rápidamente la sangre y se localizan, en sus mayores proporciones, en tejidos parenquimatosos como pulmones, hígado, riñones y bazo. La dificultad, pero no imposibilidad, para atravesar la barrera hematoencefálica y lograr acceso al cerebro parece ser mayor con los agentes anfólicos como la morfina (Chang K.J. y col., 1979).

2.1.3.3. Metabolismo.

Los opiáceos son convertidos en su mayor parte a metabolitos polares, los que entonces, son fácilmente excretados por los riñones. Los compuestos que tienen grupos oxhidrilo libres son conjugados con prontitud al ácido glucurónico, éste es el caso de la morfina. Este tipo de analgésicos también son N-desmetilados por el hígado, pero ésta es una vía menor (McGinity J.W., 1978).

2.1.3.4. Excreción.

Los metabolitos polares de los opiáceos son excretados principalmente en la orina. También pueden eliminarse en ésta, pequeñas cantidades del medicamento sin modificar. Los conjugados glucurónidos también se excretan en la bilis, pero la circulación enterohepática representa sólo una pequeña parte del proceso de excreción (Katzung B., 1986).

2.1.4. Farmacodinamia.

2.1.4.1. Mecanismo de acción.

La morfina y sus sustitutos se unen selectivamente a diversos sitios de reconocimiento en el organismo para producir efectos farmacológicos. Los lugares del encéfalo que intervienen en la transmisión del dolor y en la alteración de la reactividad a los estímulos nociceptivos (dolorosos) parecen ser los sitios primarios, pero no los únicos, donde actúan los opiáceos. En general los sitios que muestran una elevada afinidad por ligandos opiáceos exógenos, como la morfina, también contienen concentraciones altas de péptidos endógenos que tienen propiedades opioides (Jaffe y Martin, 1991).

2.1.4.1.1. Tipos de receptores. Se han identificado varios tipos de receptores de los opiáceos en los diversos sitios de los sistemas nerviosos central y periférico. Los ligandos exógenos y endógenos se unen en estos lugares a diversos grados y, el predominio y la naturaleza de la combinación entre una sustancia particular y un receptor específico da origen a su perfil farmacológico característico (Martin W.R., 1984).

La analgesia a nivel supraespinal, así como las propiedades euforizantes, de depresión respiratoria y de dependencia física de la morfina (efectos típicamente agonistas) son

consecuencia, principalmente, de su combinación a subpoblaciones de receptores mu (μ) (Lipman A.G., 1990). Los receptores kappa (κ) son causantes, de manera primordial, de la expresión de analgesia a nivel espinal, la miosis y la sedación. Los receptores delta (δ) parecen relacionarse a los efectos disfóricos, alucinógenos y de estimulantes cardíacos (Millan M.J., 1990).

2.1.4.1.2. Distribución de receptores. En el asta dorsal de la médula espinal y en ciertas regiones subcorticales del encéfalo existe una elevada densidad de sitios de unión. Algunos de los sitios cerebrales de fijación de opiáceos que conciernen a la transmisión del dolor incluyen al núcleo rafe magnus y al locus ceruleus del tallo encefálico, el área gris periacueductal del encéfalo medio y a varios núcleos hipotalámicos y talámicos. La fijación de un opiáceo en éstos sitios supraespinales aumenta grandemente el efecto a nivel espinal para reducir la entrada nociceptiva y por lo tanto elevar el umbral del dolor (Lipp J., 1991). Ciertas células de la médula espinal que contienen sitios de unión para los analgésicos narcóticos han sido identificadas como interneuronas cortas que terminan en las vías aferentes sensorias centrales primarias de transmisión del dolor, las cuáles contienen el péptido transmisor denominado "sustancia P". Algunas hipótesis afirman que las neuronas con sustancia P transmiten el dolor y se ha demostrado que los opiáceos y las endorfinas inhiben la liberación de esta sustancia (Keer F.W., 1978).

No se han identificado con exactitud los sitios encefálicos que intervienen en la alteración de la reactividad al dolor. Se ha sugerido que las vías entre el diencéfalo y la corteza frontal desempeñan un papel en dicho proceso, ya que los efectos de los analgésicos opioides muestran cierta semejanza a los que ocurren después de lobotomía prefrontal (William F.S., 1988). Cierta apoyo para este postulado lo proporciona el hecho de que en varios núcleos del hipotálamo y del

tálamo se ha encontrado una elevada densidad de sitios de fijación para los opiáceos (Snyder S.H., 1979).

2.1.4.1.3. Tolerancia y dependencia física. Con la administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina o de sus substitutos, hay una pérdida gradual de su eficacia que se denomina tolerancia (Lasagna L., 1986). Para reproducir la respuesta original, debe administrarse una dosis mayor. Junto con el desarrollo de dicha tolerancia, se presenta la dependencia física, de modo que la administración continua del medicamento se hace necesaria para evitar un síndrome característico de retiro o abstinencia (Resnick R.B., 1980).

El mecanismo de evolución de tolerancia y dependencia física no se relaciona con factores farmacocinéticos sino que es una verdadera respuesta celular adaptativa. Se ha indicado que la acumulación de calcio neuronal que sigue a la administración frecuente de opiáceos puede ser una causa parcial, ya que la habilidad para secuestrar calcio aumenta con la administración crónica del opiáceo y dicho elemento químico a su vez antagoniza fácilmente los efectos de este compuesto. Suspender el narcótico conduciría entonces a la pérdida de la capacidad para secuestrar calcio y al aumento en la liberación de cierto número de neurotransmisores (Chapman D.B., 1980). La concentración alta de algunos neurotransmisores puede ser la causa inmediata del síndrome de abstinencia.

2.1.4.2. Efectos en el sistema nervioso central.

Los efectos principales de los analgésicos opioides se manifiestan sobre el SNC; entre los más importantes están analgesia, euforia, sedación y depresión respiratoria. Con el uso frecuente, se produce un elevado grado de tolerancia a todos estos efectos (Hayes S.R., 1991).

2.1.4.2.1. Analgesia. Las propiedades analgésicas de los opiáceos se relacionan con su habilidad para cambiar tanto la percepción del dolor como la reacción del paciente a esta sensación desagradable. Estudios experimentales y clínicos indican que los analgésicos narcóticos pueden elevar positivamente el umbral para el dolor, pero sus efectos sobre el componente reactivo sólo pueden inferirse a partir de los efectos subjetivos sobre la persona (Jaffe y Martin, 1990).

2.1.4.2.2. Euforia. Después de una dosis de morfina, un paciente con dolor o un toxicómano experimentan una sensación placentera de estar flotando y una ausencia absoluta de ansiedad y malestar. Sin embargo, otros enfermos y algunos sujetos normales (sin dolor) no experimentan efecto placentero después de una dosis de estos compuestos, sino disforia, un estado de inquietud acompañado por desasosiego y sensación de malestar (Bowman W.C., 1985).

2.1.4.2.3. Sedación. La somnolencia y el embotamiento mental acompañan frecuentemente a la acción de los opiáceos y en ocasiones ocurre cierta alteración de la capacidad de raciocinio. Puede presentarse una ligera amnesia. La combinación de morfina con otros depresores centrales, como los sedantes hipnóticos, puede conducir a depresión profunda (Kelly y Franklin, 1987).

2.1.4.2.4. Depresión respiratoria. Todos los analgésicos opiáceos pueden provocar una importante depresión respiratoria al inhibir los mecanismos respiratorios del tallo encefálico. La P_{CO_2} alveolar puede aumentar, pero el aspecto más significativo de esta depresión es una sensibilidad deprimida al bióxido de carbono. La depresión respiratoria se relaciona con la dosis y es muy influida por el grado de otros estímulos sensoriales que estén ocurriendo al mismo tiempo. Una disminución pequeña en la función respiratoria, según se determina por la elevación

de la P_{CO_2} , puede ser bien tolerada por un enfermo que no sufra de alteración respiratoria previa. En cambio, en individuos que padezcan de presión intracraneana elevada, asma o trastorno pulmonar obstructivo crónico, este decremento no puede ser tolerado (Blaise A.G., 1990).

2.1.4.2.5. Miosis. La constricción de las pupilas se observa con virtualmente todos los agonistas opioides. La miosis es una acción farmacológica para la cual o no se desarrolla tolerancia o es muy escasa; por lo tanto, es valiosa en el diagnóstico de la sobredosis de opiáceos, ya que aún los toxicómanos fuertemente tolerantes padecerán este trastorno. La acción puede ser bloqueada por la atropina o por los antagonistas de los narcóticos (Katzung B., 1986).

2.1.4.2.6. Emesis. Los analgésicos opioides pueden activar a la zona de descarga de quimiorreceptores en el tallo encefálico para producir náusea y vómito. Es posible que exista otro componente para estos efectos, ya que caminar parece producir un aumento en la frecuencia de ellos, quizá por una acción sobre el aparato vestibular (Goodman y Gilman, 1991).

2.1.4.3. Efectos periféricos.

2.1.4.3.1. Aparato cardiovascular. La presión sanguínea por lo general se mantiene correcta en sujetos que reciben opiáceos a menos que el sistema cardiovascular esté sometido a esfuerzos excesivos, en cuyo caso puede producir hipotensión (Yaksh T.L., 1985)

2.1.4.3.2. Vías gastrointestinales. Desde hace tiempo se ha reconocido el estreñimiento como un efecto de los analgésicos opioides. El tono de reposo del intestino delgado es alto, con espasmos periódicos, pero la amplitud de las contracciones no propulsoras está marcadamente menguada. En el intestino grueso, las ondas peristálticas propulsoras están disminuidas y el tono aumentado, ésto retarda el paso de la masa fecal y permite un aumento en la absorción de agua,

lo cual conduce al estreñimiento (Yaksh T.L., 1985).

2.1.4.3.3. Vías biliares. Los narcóticos contraen el músculo liso biliar, lo cual conduce a cólico biliar. El esfínter de Oddi puede estar contraído, lo que produce reflujo de bilis y de secreción pancreática y elevación de las concentraciones de amilasa y lipasa en el plasma (Katzung B., 1986).

2.1.5. Usos Terapéuticos de los Analgésicos Opioides.

Es necesario seleccionar un agente apropiado tanto al tipo como a la intensidad del dolor específico para tener la certeza de que se está proporcionando la analgesia correcta. También varía el nivel de dolor asociado con diversos estados patológicos; así el dolor postoperatorio de una fractura del antebrazo puede tratarse adecuadamente con codeína, en cambio este agente no es útil para contrarrestar el dolor intenso de un cálculo renal. Cada medicamento tiene un "techo terapéutico" y el intento para elevar éste "techo" con dosis más altas crea los riesgos de efectos colaterales significativos y fracaso en la terapéutica (Roques B.P., 1990).

2.1.5.1. Analgesia.

El dolor intenso constante, usualmente es bien controlado con los analgésicos opioides más eficaces, pero para un dolor agudo e intermitente, normalmente no se justifica el usar un agente de este tipo. Deberá hacerse un intento para cuantificar el dolor; esta información se usará para seleccionar el agente pertinente y para vigilar sus efectos. En esta valoración y en el proceso de selección, son de importancia obvia consideraciones como cuál será la vía de administración idónea, duración del efecto, efecto de techo (eficacia máxima), duración de la terapéutica y

experiencia anterior con opioides (Goodman y Gilman, 1991).

El dolor asociado con el cáncer y con otros padecimientos terminales debe tratarse en forma adecuada y las consideraciones acerca de tolerancia y dependencia deberán desecharse a cambio de hacer que el enfermo esté tan confortable como sea posible. El dolor agudo intenso que se presenta cuando ocurre cólico renal y biliar, a menudo requiere un opiáceo agonista potente para un alivio adecuado (Payne R., 1984).

2.1.5.2. Edema pulmonar agudo.

El alivio producido por morfina intravenosa en la disnea del edema pulmonar asociado con insuficiencia ventricular izquierda es verdaderamente notable. El mecanismo no está claro pero probablemente intervienen una reducción en la percepción de la falta de aire y de la ansiedad que acompañan al edema, así como una disminución en la precarga cardíaca (reducción del tono venoso) y en la poscarga (disminución de la resistencia periférica) (Katzung B., 1986).

2.1.6. Toxicidad y efectos indeseables.

Los efectos tóxicos directos de los analgésicos opioides, que son extensiones de sus actividades farmacológicas agudas, incluyen los efectos adversos de náusea, vómito, constipación y depresión respiratoria, entre otros (Resnick R.B., 1980).

2.1. Analgésicos tipo no opiáceo: ASPIRINA.

La aspirina es uno de los agentes empleados con mayor frecuencia para reducir el dolor leve o moderado de origen variable. Las propiedades antiinflamatorias de los salicilatos en dosis

altas son la causa de su recomendación como terapia inicial para artritis reumatoide, fiebre reumática y otras alteraciones inflamatorias de las articulaciones. En dolor músculoesquelético se utilizan analgésicos de tipo "aspirina", que actúan principalmente por mecanismos periféricos, por ejemplo, a través de la inhibición de la formación de prostaglandinas (Ferreira y col. 1978). Los salicilatos y otros agentes empleados para tratar las enfermedades reumáticas comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación. La aspirina también ejerce acciones antipiréticas y analgésicas. La aspirina y los medicamentos NSAIDs (por ejemplo, ibuprofén y naproxeno) tienen estructuras químicas relacionadas ya que son ácidos orgánicos débiles; además, comparten la importante propiedad de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas. También pueden reducir la producción de radicales libres y de superóxido, y pueden interactuar con la adenilato ciclasa para alterar la concentración celular de AMPc (Cooper S.A., 1983). Debido a su bajo costo y largo historial de seguridad, la aspirina se conserva como el medicamento de primera elección para tratar la mayor parte de los trastornos articulares y músculoesqueléticos. La aspirina también sirve, como estándar con el cual se mide la potencia de los demás analgésicos antiinflamatorios, y no debe abandonarse su empleo a menos que exista una contraindicación específica o que otro agente del grupo ofrezca una ventaja claramente demostrable.

2.2.1. Historia.

La quinina, extraída de la corteza del árbol de quina, es uno de los remedios más antiguos para el dolor leve y la fiebre. En 1763, el reverendo Edmund Stone, en una carta dirigida al presidente de la Royal Society, describió su éxito en el tratamiento de la fiebre con una

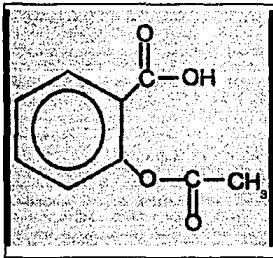
preparación potente de la corteza del sauce. Más tarde se encontró en otras fuentes naturales al ingrediente activo de la corteza del sauce, la salicina, que fue aislado por primera vez en forma pura por Leroux, en 1829, quién también demostró sus acciones antipiréticas. La salicina al hidrolizarse produce ácido salicílico. El salicilato de sodio se utilizó primero para el tratamiento de la fiebre reumática y como antipirético en 1875 y pronto siguió el descubrimiento de sus efectos uricosúricos y su utilidad en el tratamiento de la gota. El enorme éxito de este fármaco motivó a Hoffman, un químico empleado por Bayer, a preparar ácido acetilsalicílico sobre la base del trabajo previo, pero olvidado, de Gerhardt en 1853. Después de la demostración de sus efectos antiinflamatorios este compuesto fue introducido en la medicina en 1899. El nombre de aspirina fue acuñado de la palabra alemana para el compuesto, acetilspirsäure (*Spirea*, el género de las plantas de las cuales se obtenía, y *Säure*, la palabra alemana para ácido) (Drill A., 1978). A causa de su gran eficacia y de su bajo costo, la aspirina reemplazó rápidamente a los productos naturales entonces en uso y ha permanecido como uno de los remedios más empleados durante más de 80 años. Este fármaco es uno de los medicamentos más populares en cuanto a consumo en el mundo, se ha calculado que el consumo anual es aproximadamente de 40 mil toneladas!, y los negocios a su alrededor manejan aproximadamente 100 millones de dólares, figurando por lo tanto en la lista de los 10 medicamentos más comercializados (Odile y Vargaftig, 1985).

2.2.2. Química de la aspirina.

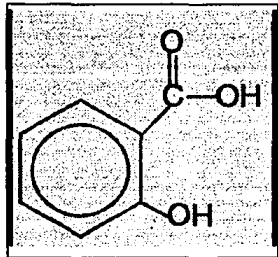
El ácido salicílico es tan irritante que sólo puede ser usado en forma externa; por lo tanto, se han sintetizado varios derivados de este ácido para uso sistémico. La aspirina es un éster del ácido salicílico. La aspirina (ácido acetilsalicílico) tiene un pKa de 3.5. Es aproximadamente 50%

más potente que el salicilato de sodio, aunque éste produce menos irritación gástrica.

Las siguientes son las estructuras de la aspirina y del ácido salicílico:



Aspirina.



Ácido Salicílico.

2.2.2.1. Relación estructura-actividad.

Por lo general, los salicilatos actúan por virtud de su contenido de ácido salicílico, aunque algunos de los efectos únicos de la aspirina se deben a su capacidad de acetilar a las proteínas (Goodman y Gilman, 1991).

2.2.3. Farmacocinética.

2.2.3.1. Absorción.

Los salicilatos ingeridos se absorben con rapidez; una pequeña porción lo hace en el estómago, pero en su mayor parte se absorbe en el intestino delgado superior. La aspirina es absorbida como tal y es hidrolizada a ácido acético y salicilato por las esterasas en el tejido y en la sangre. La absorción de salicilato se produce por difusión pasiva, en especial de aspirina no

disociada a través de las membranas gastrointestinales y por ello es influido por el pH gástrico. Si bien el salicilato se encuentra más ionizado a medida que aumenta el pH, éste aumento también incrementa su solubilidad siendo el efecto global un aumento de la absorción. La presencia de alimentos demora su absorción (Odile y Vargaftig, 1985).

2.2.3.2. Distribución.

Después de la absorción, los salicilatos se distribuyen en la mayor parte de los tejidos y los líquidos transcelulares, en especial por procesos pasivos pH-dependientes. Se transporta en forma activa por un sistema saturable, de baja capacidad, desde el SNC, a través de los plexos coroides.

La aspirina puede detectarse en el plasma sólo durante un corto tiempo como resultado de la hidrólisis plasmática, hepática y eritrocitaria (Katzung B., 1986).

2.2.3.3. Metabolismo.

El metabolismo de los salicilatos se realiza en muchos tejidos, en particular en el retículo endoplasmático y las mitocondrias hepáticas. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico (el conjugado de glicina), el éter o glucurónido fenólico y el éster ó acilglucurónido (Goodman y Gilman, 1991).

2.2.3.4. Excreción.

El salicilato generado por la hidrólisis de la aspirina puede excretarse sin cambio, pero la mayor parte es convertida a conjugados hidrosolubles que son depurados con rapidez por el

rión (Katzung B., 1986).

2.2.4. Farmacodinamia.

2.2.4.1. Mecanismo de acción.

En 1971, Vane y col. por una parte y, Smith y Willis por otra, demostraron que bajas concentraciones de aspirina e indometacina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas. En ese momento existía alguna evidencia sobre la participación de las prostaglandinas en la patogénesis de la inflamación y la fiebre, y ésto reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de estos compuestos podía explicar varias de las acciones clínicas de los fármacos. Numerosas observaciones posteriores consolidaron este punto de vista, incluyendo la de la liberación de las prostaglandinas en cualquier lugar donde se produjera daño celular, su presencia en los exudados inflamatorios y la inhibición de su biosíntesis y liberación mediante fármacos antiinflamatorios no esteroideos en todas las células probadas (Goodman y Gilman, 1991).

2.2.4.1.1. Efecto antiinflamatorio. La eficacia de la aspirina se debe en gran parte a su capacidad para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas. Este proceso lo bloquea por proceso irreversible de la enzima ciclooxigenasa (prostaglandin-sintetasa). La cual cataliza la reacción del ácido araquidónico a endoperóxidos; en dosis altas, el medicamento reduce la formación de prostaglandinas y de tromboxano A_2 . La aspirina también obstaculiza a los mediadores químicos de la calicrefna. La aspirina inhibe la adherencia de los granulocitos que dañan la vasculatura, estabiliza a los lisosomas e inhibe la emigración de polimorfos nucleares y de macrófagos hacia el sitio de la inflamación (Moncada S., 1973).

2.2.4.1.2. Efecto analgésico. La mayor eficacia de la aspirina está en la reducción del dolor con intensidad leve a moderada. Alivia el dolor de diversas causas, como el de origen muscular, vascular y dental, del puerperio, la artritis y la bursitis. La aspirina actúa principalmente en forma periférica, mediante sus efectos sobre la inflamación pero quizá deprime también los estímulos dolorosos en un sitio subcortical (Ferreira S.H., 1973).

2.2.4.1.3. Efecto antipirético. La aspirina reduce la temperatura elevada, en tanto que la temperatura corporal normal sólo es afectada ligeramente. La disminución de la temperatura se relaciona con el incremento en la disipación del calor producido por dilatación de los vasos sanguíneos superficiales. La antipirexis puede acompañarse de diaforesis (Moncada S., 1973).

2.2.4.1.4. Efecto plaquetario. La aspirina afecta la hemostasis. Dosis sencillas de aspirina producen una ligera prolongación del tiempo de sangrado, que se duplica si la administración continua por una semana. El cambio es explicado por la inhibición de la agregación plaquetaria secundaria a la inhibición de la síntesis de tromboxanos. Debido a que el tromboxano acelera la agregación plaquetaria, la aspirina inhibe esta agregación durante más de 8 días, es decir, hasta que se forman plaquetas nuevas (Schleimen R.P., 1985).

2.2.5. Efectos Adversos.

2.2.5.1. Efectos Gastrointestinales.

En las dosis usuales, el principal efecto adverso es intolerancia gástrica; ésta puede minimizarse con amortiguamiento (tomando aspirina con las comidas, acompañada de un vaso de agua o antiácidos). La gastritis por aspirina puede deberse a irritación de la mucosa gástrica por la tableta sin disolver, la absorción en el estómago del salicilato no ionizado, o a la inhibición

de prostaglandinas protectoras (Anderson K.W., 1964).

Puede presentarse vómito como resultado de estimulación del SNC por absorción de dosis altas. La pérdida de sangre de la parte superior del aparato digestivo suele deberse a gastritis erosiva. Por lo común, la administración de aspirina aumenta la pérdida de sangre por las materias fecales.

No se ha demostrado que la aspirina produzca úlcera péptica en el hombre; sin embargo, debido a su propiedad irritante; dicho medicamento debe evitarse, o tomarse con amortiguadores eficaces, en pacientes ulcerosos (Dunn M.J., 1984).

2.2.5.2. Efectos sobre el SNC.

Con dosis altas, los pacientes pueden experimentar "salicilismo" - acúfenos, hipoacucia y vértigo - que desaparecen reduciendo la dosis. Cantidades aún mayores de salicilatos producen hiperapnea por un efecto directo sobre el bulbo. A concentraciones tóxicas bajas, puede haber alcalosis respiratoria por aumento de la ventilación. Más tarde sobreviene acidosis por acumulación de derivados de ácido salicílico y por depresión del centro respiratorio (Schelcimer R.P., 1985).

2.2.5.3. Otros Efectos Colaterales.

Las dosis actúan directamente sobre el aparato cardiovascular y puede deprimir la función cardíaca y dilatar los vasos sanguíneos periféricos. Las dosis grandes afectan directamente el músculo liso (Schleimer R.P., 1985).

2.2.6. Intoxicación por sobredosis.

La aspirina es un medicamento tan común en el hogar que con frecuencia es causa de envenenamiento en niños pequeños. Cuando se produce una sobredosificación, accidental o con intenciones suicidas, es aconsejable el lavado gástrico. La hipertermia puede tratarse con esponjas con alcohol o con bolsas de hielo. Es importante mantener un volumen urinario alto y tratar los desequilibrios ácido-básicos. En las reacciones tóxicas graves, puede requerirse ventilación asistida. Es aconsejable emplear infusiones de bicarbonato sódico para alcalinizar la orina, lo cual incrementará la cantidad de salicilato excretado (Goodman y Gilman, 1991).

3. ACCIÓN COMBINADA DE LOS FÁRMACOS.

3.1. Consideraciones Generales.

Los efectos de un fármaco pueden modificarse con la administración concomitante de otro, y buscando beneficios en este sentido nacieron las asociaciones y combinaciones medicamentosas. Estas fueron muy populares antiguamente cuando se suministraba al paciente una serie de fármacos al mismo tiempo, con el fin de que alguna fuera beneficiosa. Actualmente, con el advenimiento de la farmacología científica y el empleo racional de los medicamentos, el procedimiento de polifarmacia, denominado "terapéutica del tiro de escopeta", no tiene razón de ser. Debe utilizarse el menor número de fármacos, todos activos y útiles, de preferencia un solo fármaco para cada indicación, y sólo la combinación de varios cuando esté demostrado perfectamente que dicha asociación es superior en un caso determinado (Litter M., 1986).

De la interacción de dos fármacos surge generalmente una modificación cuantitativa de uno sobre otro, en el sentido de aumento de la respuesta farmacológica de este último, lo que se

denomina sinergismo, o bien de una disminución de la misma, o sea antagonismo. Los fenómenos de sinergismo y antagonismo son casos particulares de las interacciones medicamentosas, que se producen cuándo la acción de un fármaco es modificada por otro. Dichas interacciones pueden producirse en el lugar de acción de los fármacos (interacción farmacodinámica) pudiendo presentarse potenciación o antagonismo; y también fuera de dicho lugar, en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos (interacción farmacocinética) (Grollman A., 1970).

3.2. Sinergismo.

Sinergismo proviene de vocablos griegos que significan "trabajar juntos"; por lo que en forma estricta, se le debe llamar sinergismo, al cambio de la acción farmacológica de un fármaco por el empleo de otro, pudiendo presentarse como resultado 3 casos: a) potenciación o efecto supraaditivo, b) suma o efecto aditivo, y c) antagonismo o efecto infraaditivo (Litter M., 1986).

3.2.1. Sinergismo de Potenciación ó Supraaditivo.

Cuando dos fármacos son administrados simultáneamente y la respuesta obtenida es mayor que la correspondiente a la suma de sus acciones individuales se trata de un *sinergismo de potenciación* o simplemente *supraaditivo*. La potenciación se produce generalmente cuándo los dos fármacos reaccionan con distintos receptores para producir, sin embargo, el mismo efecto; ésto es, cuando hacen falta menores dosis de los dos agonistas para producir el mismo efecto que en el sinergismo aditivo, correspondiendo pues al sinergismo de potenciación (Litter M., 1986).

3.2.2. Sinergismo de suma ó aditivo.

Cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos fármacos es igual a la suma de sus efectos individuales, se trata de un *sinergismo de suma o aditivo*, o simplemente se designa como *aditividad de efectos*. El consenso actual es que este sinergismo se produce cuando ambos fármacos agonistas se unen a los mismos receptores, siempre que la actividad intrínseca de ambos fármacos sea igual. Por aplicación de la ley de acción de masas, se toma en cuenta que dos fármacos *A* y *B* se combinan con el mismo receptor *R* para dar lugar a los complejos *RA* y *RB*, que originan una respuesta combinada *E_{vi}*. En este tipo de sinergismo el efecto máximo conseguido con la suma de los dos fármacos no aumenta (Grollman A., 1970).

3.2.3. Sinergismo infraaditivo ó antagonismo.

Cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos fármacos es igual a un efecto inferior a la suma de sus efectos individuales, se trata de un efecto *infraaditivo* o *antagonismo*.

Existen casos en que un fármaco inactivo en un sentido es capaz de aumentar la respuesta farmacológica de otro que es activo en dicho sentido, este fenómeno, se denomina propiamente de *supersensibilidad* o si se quiere, de *facilitación* (Litter M., 1986).

3.3. Ventajas del sinergismo.

1). Para la administración simultánea de dos fármacos con la esperanza de que sus efectos individuales sufran potenciación, se suelen emplear dosis más pequeñas que las usadas terapéuticamente. Al administrar cada uno de esos fármacos en dosis menores existe la

posibilidad de que se eviten o disminuyan los efectos adversos que cada uno de ellos genera por sí solo a dosis mayores.

2). Se sabe que puede ser muy valiosa la administración simultánea de 2 fármacos sinérgicos que produzcan el mismo efecto farmacológico, pero que varíen en cuanto a la rapidez de presentación y duración de sus efectos. Si se asocia un fármaco de acción rápida y fugaz con otro de acción lenta y prolongada, se puede obtener un comienzo rápido y prolongar la duración del efecto.

Hay reportes científicos que hablan de las ventajas y desventajas del uso de combinaciones. La mayoría de esos estudios toman una sola dosis de un compuesto y de otro y analizan los efectos individuales y en administración simultánea, sin embargo no sabemos si la proporción seleccionada para ser evaluada sea la mejor, o si ese patrón de comportamiento se repite siempre (López-Muñoz y Salazar, 1993-C; López-Muñoz y col., 1993-B).

4. MODELOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA.

En cuanto a la manera de evaluar la actividad analgésica, los modelos comúnmente usados para evaluar analgesia en animales de laboratorio, 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 nocivo, por ejemplo, la prueba "tail flick" en rata descrito por D'Amour y Smith (1941), "hot plate" en ratón presentado por 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 Türker y Türker (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 nocivo es de tipo agudo, ya sea, calor, electricidad, presión mecánica, o de tipo químico, y son muy diferentes a las alteraciones que sufre un paciente y que lo llevan a buscar ayuda médica; lo que se interpreta como analgesia es la prolongación de un tiempo de reacción o la supresión de una respuesta dada. En éstos modelos es muy frecuente que se generen respuestas de aprendizaje o condicionamiento 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: el modelo "disfunción inducida por dolor en rata" ("PIFIR"), el cual esta basado en el impedimento funcional que genera el ácido úrico al ser administrado por vía intra-articular (López-Muñoz y col., 1993-A). En este modelo se produce un estado de dolor de tipo artritis gotosa, el cual es instrumentalmente cuantificada, al igual que la respuesta analgésica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Apesar de que el dolor ha acompañado al hombre prácticamente desde que éste aparece en la Tierra, es difícil dar una definición del dolor que sea satisfactoria. Se ha dicho que el dolor es una experiencia subjetiva que se interpreta como síntoma de lesión, también se sabe que es una experiencia emocional desagradable con multitud de posibles características de origen, intensidad, persistencia, etc., modificada por muchos factores como: edad, sexo, raza, nivel sociocultural, miedo, stress, sueño y depresión (Valls, 1991). Sin duda tiene una función protectora, ya que el dolor producido por un estímulo externo desencadena reacciones de alejamiento y evitación reflejas y conscientes, señalando la presencia de un estímulo nocivo. El dolor producido por un estímulo endógeno indica trastorno patológico subyacente. Si es continuo e intenso, demuestra la existencia de algún trastorno fundamental grave, que puede causar miedo y/o ansiedad, y en el hombre éstos son componentes importantes de la percepción del dolor, por lo que el tratamiento de la ansiedad puede ser tan importante como el alivio del dolor (Bowman W.C., 1985).

Las metodologías actuales para la determinación del dolor y su alivio son muy diversas, cada una con sus ventajas y sus desventajas. Por lo general, se buscan nuevos fármacos con actividad analgésica en los animales mediante una gran variedad de técnicas. En el caso de dolor intenso, existe la necesidad de encontrar un analgésico que sea efectivo, pero que genere solo un mínimo de reacciones adversas. Este fármaco no existe en la actualidad todavía. Los agentes

analgésicos del grupo de los opioides, como la morfina, generalmente poseen una alta efectividad analgésica, sin embargo también poseen propiedades indeseables, que limitan su utilidad terapéutica. La aspirina (fármaco anti-inflamatorio no esteroideo), presenta menos estados indeseables, sin embargo, es un analgésico eficaz sólo en el dolor moderado, ésto también limita su uso.

Con el uso de las combinaciones racionales de fármacos analgésicos que actúan a diferentes niveles de las vías del dolor o con diferente mecanismo de acción, existe la posibilidad de producir suma o potenciación analgésica. Y si además esas dosis empleadas son pequeñas o alejadas de las que están cercanas al umbral de toxicidad, entonces los efectos encontrados serían muy importantes. El solo hecho de detectar combinaciones de analgésicos que sumen sus efectos analgésicos sin producir efectos tóxicos ya es un hallazgo sobresaliente en la farmacología y tratamiento del dolor.

En el presente estudio se tratará el nivel de disfunción 3 que se obtiene administrando 0.05 ml de ácido úrico al 50% una semana antes y el día del experimento; pero para poder entender los niveles de disfunción 1 y 2 diremos que en el nivel 1 se administran 0.05 ml de ácido úrico al 30% y en el nivel 2 se administran 0.05 ml de ácido úrico al 50%, lo que nos da diferentes perfiles de disfunción (Ver Fig. 16).

OBJETIVOS

En el modelo experimental "disfunción inducida por dolor en rata" (PIFIR por sus siglas en inglés) y estableciendo el nivel de disfunción 3 se plantearon los siguientes objetivos:

1. Analizar y determinar por medio de curvas tiempo-respuesta (CTR) y dosis-respuesta (CDR), los efectos analgésicos que pueda producir un compuesto de tipo NSAIDs prototipo como la aspirina por vía oral en ratas y en administración individual.
2. Analizar y determinar por medio de CTR y CDR, los efectos analgésicos que pueda producir un compuesto de tipo opioide prototipo, como la morfina por vía subcutánea en ratas y en administración individual.
3. Seleccionar y determinar los efectos analgésicos de 24 diferentes proporciones de combinación, en administración simultánea de aspirina y morfina.
4. En caso de existir sinergismo analgésico entre aspirina y morfina bajo las condiciones experimentales establecidas, determinar el tipo de sinergismo o interacción que se está llevando a cabo.

5. A partir de los resultados obtenidos de suma y/o potenciación, determinar la o las combinaciones que en esta condición experimental en la rata y en este modelo experimental, generen los más grandes efectos de sinergismo analgésico.

6. En caso de que aspirina y morfina produzcan efectos analgésicos en la condición experimental establecida, comparar esos efectos en potencia y eficacia con los producidos por aspirina y morfina en rata, en los niveles de disfunción 1 y 2.

HIPÓTESIS.

En situaciones de dolor intenso, hay la necesidad de contar con analgésicos eficaces, pero que generen un mínimo de reacciones adversas, y existe la posibilidad de que ésto se pueda conseguir combinando pequeñas dosis de analgésicos que tengan diferentes mecanismos de acción con el fin de inducir potenciación analgésica y aparición mínima de efectos adversos. Estos compuestos pueden ser la morfina (analgésico de tipo opioide) y la aspirina (analgésico de tipo antiinflamatorio no esteroideo), los cuales tienen diferente mecanismo de acción y administrados en la cantidad adecuada, podrán brindar un efecto analgésico adecuado de suma o potenciación en las condiciones experimentales establecidas.

MATERIAL Y MÉTODO.

1. MATERIAL BIOLÓGICO.

En este estudio se utilizaron ratas hembras Wistar de 180 a 220 g de peso corporal, a las cuales 12 horas antes del experimento, se les retiró el alimento, dejándoles solamente acceso al agua. Todo el protocolo experimental seguirá las recomendaciones del "Comite de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (publicadas en: Pain 9, 1980) y los Lineamentos y Standares Éticos para la Investigación del Dolor Experimental en Animales (Zimmermann M., 1983).

2. REACTIVOS Y FÁRMACOS.

- Eter disulfúrico.
- Acido úrico (cristales) SIGMA U-2625.
- Metilcelulosa al 0.5 %.
- Solución salina al 0.09%.
- Acido acetil salicílico (Aspirina) Lab. Bayer, Cd. de México.
- Clorhidrato de Morfina donado por la SSA.

3. EQUIPO.

- Balanza analítica "Sartorius" (hasta décimas de mg.)

- Balanza granataria "Ohaus" (Modelo Triple Beam Balance)
- Tambores rotatorios de acero inoxidable de 30 cm. de diámetro.
- Desecador de vidrio Pyrex
- Mortero de vidrio con pistilo
- Jeringas de vidrio de 1 ml (Becton Dickinson, LTDA, Brazil)
- Agujas de acero inoxidable del No. 22 y 4 mm de largo
- Jeringas desechables de 1, 3, 5 y 10 ml
- Sondas para administración oral FR No.8
- Electrodo
- Pegamento instantáneo "Krazy Kola Loka"
- Cinta adhesiva "Tuk"
- Computadora "Apple" II Plus
- Tarjeta Convertidora AD/DA "Mountain"

4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA.

La actividad analgésica será evaluada utilizando el modelo experimental PIFIR descrito en detalle por López-Muñoz y col. (1993-A).

Los animales son anestesiados en el desecador de vidrio saturado con vapores de éter. El dolor es inducido con una inyección intra-articular de 0.05 ml de ácido úrico al 50% suspendido en aceite mineral en la extremidad derecha del miembro trasero, en la articulación fémur-tibio-rotular una semana antes del experimento y el día del experimento. La suspensión

se prepara pesando 5.0 g de ácido úrico y añadiendo 10 ml de aceite mineral en un mortero de vidrio con pistilo. La inyección intra-articular se aplica utilizando una jeringa de 1 ml de vidrio con una aguja del No. 22 de 4 mm de longitud (Figura 1).

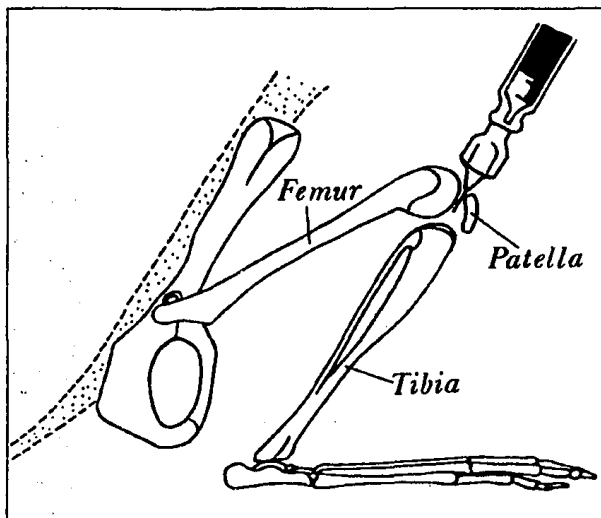


Figura 1. Sitio de administración intra-articular de la suspensión de ácido úrico en la extremidad posterior derecha de la ratona para producir dolor en el modelo PIFIR (Disfunción Inducida por Dolor en Ratas).

Inmediatamente, se fija un electrodo en cada pata trasera en medio de las callosidades plantares con pegamento instantáneo Krazy Kola Loka y con una tira de cinta adhesiva alrededor de la pata. Se deja que las ratas se recuperen de la anestesia y se colocan en un cilindro de acero inoxidable de 30 cm de diámetro. El cilindro es rotado a 4 rpm, forzando a las ratas a caminar

durante 2 min cada media hora (30 min); se adiestran en un pequeño período, ya que las ratas aprenden muy rápidamente. La variable medida es el tiempo de contacto de cada una de las patas traseras de las ratas en el cilindro. Al hacer contacto el electrodo y el cilindro se cierra un circuito y la relación entre el tiempo de contacto de la pata lesionada con respecto a la no lesionada es registrada por la computadora (Figura 2).

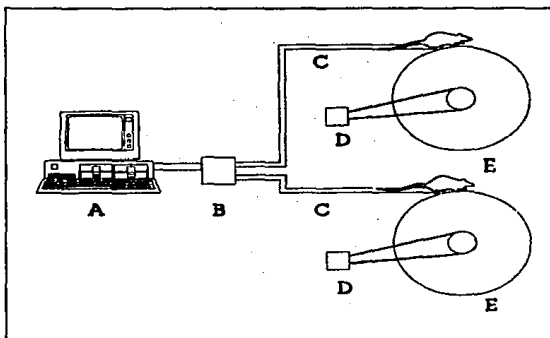


Figura 2. Esquema del sistema de registro del tiempo de contacto realizado con las extremidades traseras de la rata: A=device contador de tiempo, B=caja con switch de dos posiciones, C=electrodos, D=motor y E=tambores rotatorios.

Los agentes analgésicos son administrados aproximadamente 2 h después de la inyección de ácido úrico, ya que es entonces cuándo la funcionalidad de la pata de la rata es cero, porque ya no hace contacto la pata lesionada con el cilindro rotatorio debido a la disfunción. De este modo, este tiempo es considerado tiempo "0" para medir el efecto analgésico. Los fármacos se administran en este momento y el tiempo de contacto es medido cada 30 min durante 4 h. Los experimentos se realizaron entre las 12:00 am y las 6:00 pm aproximadamente. Después los

animales fueron sacrificados.

Las dosis utilizadas para determinar la curva dosis-respuesta (CDR) de morfina en administración simple son: 1.0, 1.77, 3.16, 5.62, 10.0 y 17.78 mg/kg por vía subcutánea, en un volumen de administración de 2 ml/kg. Las dosis utilizadas de aspirina para obtener la CDR son: 31.6, 56.2, 100.0, 177.8, 316.2, 562.3, 1000 y 1778.7 mg/kg por vía oral y se administraron en un volumen de 4 ml/kg. Para la determinación del efecto analgésico de diversas combinaciones se utilizaron todas las dosis de aspirina (con excepción de las dosis mas grandes de 1000 y 1778.7 mg/kg) con las siguientes dosis de morfina: 1.7, 3.1, 5.6 y 10.0 mg/kg (en total 24 diferentes combinaciones de aspirina-morfina).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

1. RESPECTO AL MODELO EXPERIMENTAL.

La figura 1 muestra un esquema de la articulación fémur-tibio-rotular en la que es aplicado el ácido úrico para generar la disfunción de tipo artritis. La figura 2 muestra un diagrama del modelo experimental completo, incluyendo los cilindros giratorios, electrodos y detector de la señal (computadora).

El ácido úrico es el principal metabolito de las purinas de las nucleoproteínas, de los nucleótidos y de las purinas sintetizadas "de novo" por el organismo humano y en algunas especies animales. El uso del ácido úrico como irritante en este modelo experimental es debido, a que se sabe que en los enfermos de "gota" se depositan cristales de urato de sodio en las articulaciones desencadenando un proceso doloroso e incapacitante.

La administración intra-articular de ácido úrico produce un proceso inflamatorio local severo que provoca dolor, y con ésto, la inmovilización de la extremidad afectada (Faires y McCarty, 1962).

El examen histopatológico de la articulación en que se indujo la disfunción reporta: "los cartílagos articulares y las membranas sinoviales no muestran alteraciones; existen grupos de leucocitos polimorfonucleares formando masas o filamentos libres en la cavidad articular; hay edema e infiltración inflamatoria aguda en las membranas sinoviales; no se observa fibrina, hemorragia o necrosis; no hay proliferación de células sinoviales: se trata de una lesión

inflamatoria aguda, con formación de exudado predominantemente celular, constituido por leucocitos polimorfonucleares; es de hacer notar la falta de suero y la ausencia de reacción proliferativa sinovial; diagnóstico: artritis aguda" (Flores A.M., 1982).

El mecanismo por el cual se desarrolla el proceso inflamatorio y doloroso mediante cristales de urato de sodio o de ácido úrico depositados naturalmente o en forma artificial, incluye los siguientes pasos:

1) Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) migran dirigiéndose al sitio donde se encuentra depositado el ácido úrico, cuyas partículas, son fagocitadas; a diferencia de lo que ocurre con otras sustancias, al fagocitar los cristales del ácido úrico los fagocitos liberan sustancias quimotácticas que aumentan la migración de leucocitos a ese sitio.

2) Los leucocitos no poseen la enzima "uricasa" necesaria para digerir el ácido úrico por lo que se dañan, liberando sus lisozimas, lo cual produce destrucción tisular local y así, se liberan sustancias, algógenas por sí mismas, o que potencian la acción algogénica de otras: potasio, histamina, prostaglandinas, cininas, lactato, etc.

3) El lactato produce descenso del pH o sea, aumenta la acidez del medio, ésto induce mayor deposición de ácido úrico en la articulación. En los pacientes con hiperuricemia el ataque de gota se inicia con la deposición de cristales del urato de sodio. Urato de sodio es la forma en que se encuentra el ácido úrico al pH de la sangre, si disminuye el pH se hacen menos solubles los uratos y se forma el ácido úrico el cual se precipita.

2. DETERMINACIÓN DE EXPERIMENTOS CONTROL.

En las figuras mostradas en este trabajo de tesis se presenta una población de 6 ratas ($n=6$) y se grafica la media \pm error standard.

Como en cualquier diseño experimental, fue necesario realizar algunos experimentos previos, que nos mostrasen como se estaba llevando a cabo el proceso experimental, en cuanto a manejo y manipulación de los animales, administración intra-articular, generación de la disfunción, efecto de los vehículos sobre la disfunción y analgesia. Estos resultados son presentados a continuación y pueden observarse en las gráficas de las figuras 3 y 4, las cuales tienen como eje "Y" el índice de funcionalidad porcentual (I.F.%), que está reflejando la funcionalidad o el uso que hace la rata de la extremidad inyectada o tratada con ácido úrico. El eje "X" presenta tiempo en horas desde el momento en que fue administrado el ácido úrico, hasta 6 horas después.

La aplicación de la punción con la aguja en la articulación fémur-tibio-rotular de la pata posterior derecha de la rata, no alteró o modificó el índice de funcionalidad (I.F.) como era esperado, manteniéndose este I.F. en valores cercanos al 100% durante todo el proceso experimental, ver Figura 3 (●). La administración intra-articular solo del vehículo (aceite mineral) en el que va suspendido el ácido úrico tampoco modificó el I.F., como puede ser observado en la Figura 3 (■). Es decir ni la punción por si sola, ni el aceite mineral administrado intraarticularmente fueron capaces de modificar el I.F. o sea causar disfunción en la ratas, durante las 6 horas que duró el experimento.

En la misma Figura se muestran los controles obtenidos al administrar ácido úrico al 50% en doble administración, éstos están representados con un pequeño triángulo en la gráfica (▲)

y se puede observar claramente que después de 1.5 horas de la administración del ácido úrico, el I.F. es prácticamente de 10% y 0.5 h después, ya hay una pérdida total del I.F. ó una disfunción total y este momento se considera el tiempo cero del experimento para administración de compuestos de prueba. A partir de ahí se hacen lecturas cada media hora hasta que se completan las cuatro horas del experimento, pudiendo observar que no hay recuperación espontánea durante el proceso experimental, lo que asegura que cualquier recuperación observada en ese período es debida al fármaco o tratamiento analgésico administrado, y que la disfunción es producida exclusivamente por el ácido úrico.

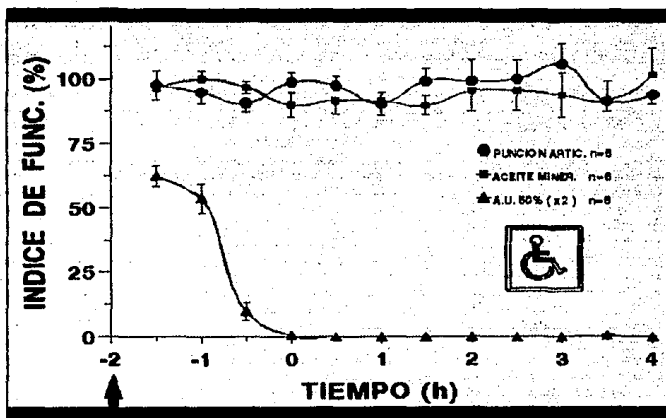


Figura 3. Efecto de la punción articular (●), del vehículo del ácido úrico (■) y del ácido úrico al 50% en administración doble (▲), sobre el I.F. en el Modelo Experimental PIFIR, estableciendo el Nivel de disfunción 3. La flecha señala el momento en el cual se realizó la punción o la administración intra-articular correspondiente.

En la figura 4 se muestra el efecto sobre la disfunción o en el I.F. (en 0%) de los vehículos de los fármacos que se van a utilizar; en este caso metilcelulosa para suspender la aspirina al ser administrada por vía oral, y solución salina para disolver y administrar la morfina por vía subcutánea. Estos vehículos no produjeron recuperación del I.F. en las 4 h siguientes. Los vehículos fueron administrados simultáneamente cuando el I.F. ya se encontraba en cero y se continuó tomando las lecturas del I.F. cada media hora hasta completar las cuatro horas del experimento, duración normal de los experimentos.

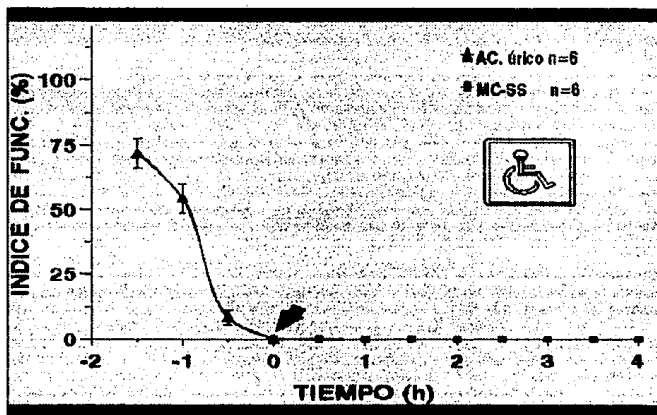


Figura 4. Efecto de los vehículos empleados para la administración de los fármacos: morfina solución salina al 0.09% y aspirina en metil celulosa al 0.5% en ratas con disfunción producida en el Nivel 3. La flecha señala el momento de disfunción máxima, tiempo en el cual fueron administrados los vehículos, que no produjeron modificación sobre el Índice de Funcionalidad.

3. CTR Y CDR DE ASPIRINA Y MORFINA EN ADMINISTRACIÓN INDIVIDUAL

En la figura 5 se presentan los cursos temporales de las dosis de aspirina aplicadas por vía oral. El eje "Y" es el I.F.% o el efecto analgésico si hay recuperación del I.F., y el eje "X" es tiempo en horas. En este eje ya solo se presenta el tiempo de "0" a "4" horas, ya que es el período de tiempo empleado para evaluar el efecto analgésico; la primera parte de "-2" a "0" horas ha sido eliminada ya que es el mismo proceso que se presenta siempre para alcanzar la disfunción total o de 0%, y también fue eliminada esa parte para tener claridad al analizar sólo el efecto analgésico. Puede observarse que las dosis de 31.6, 56.2, 100, 177.8, 316.2 y 562.3 mg/kg no presentan efecto analgésico en el nivel de disfunción 3; y que sólo dosis más altas (1000 y 1778 mg/kg) lograron producir ligeros efectos analgésicos. Desde luego estas 2 últimas son dosis grandes de aspirina. Esto reafirma que la aspirina en este nivel de disfunción parece muy poco útil en administración individual. Probablemente el nivel de disfunción mas alto también refleje un nivel de dolor más intenso, en el que la aspirina ya no es capaz de generar alivio, a pesar de que en otros niveles de disfunción, y probablemente de dolor, si sea activa (ver análisis de ésto más adelante).

Las dosis más altas de aspirina que se probaron fueron las de 1000 y 1778 mg/ kg, pero desafortunadamente no se logra una analgesia muy buena ya que la lectura más alta que se obtiene es de aproximadamente el 44.5 ± 9.93 de I.F. con la dosis de 1778 mg/kg a las 3.5 h después de la administración. Sin embargo, como estas dosis ya son muy altas se empiezan a presentar efectos tóxicos, como respiración y frecuencia cardiaca alta, hipertensión y pueden llegar hasta la muerte, por lo que estas dosis ya no se siguieron utilizando en los experimentos

posteriores. En estas curvas la población que se utilizó fue de 6 ratas; pero en las dosis más altas (1000 y 1778 mg/kg) se observó una mortalidad de 2 ratas de 8 analizadas con cada dosis.

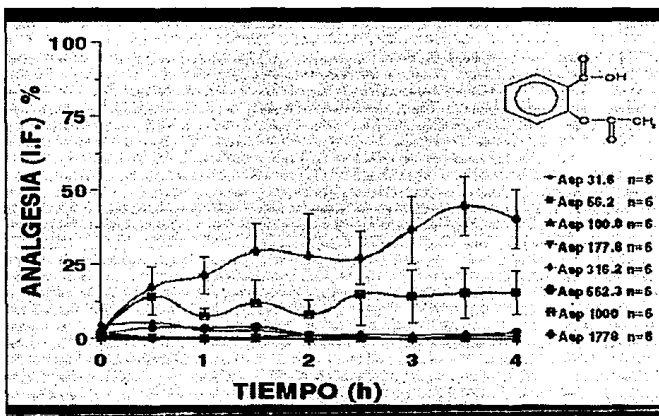


Figura 5. Cursos temporales de diferentes dosis de Aspirina (po) en administración individual en el modelo PIFIR estableciendo el Nivel de disfunción 3. La fórmula estructural de la Aspirina aparece en la parte superior derecha de la figura.

En la figura 6 que tiene los mismos ejes de la figura anterior, se muestran los cursos temporales de las diferentes dosis de morfina utilizadas en el experimento. Las tres dosis más pequeñas (1.0, 1.8 y 3.2 mg/kg) no generaron efecto analgésico y sólo las dosis más altas (5.6, 10.0 y 17.8 mg/kg) si desarrollaron efectos analgésicos que se fueron incrementando en forma dependiente de la dosis. El efecto máximo observado en estos cursos temporales, es del 81.0% \pm 6.37 de analgesia con la dosis de 17.8 mg/kg de morfina una hora y media después de su administración. En estos cursos temporales, la dosis más alta utilizada (17.8 mg/kg) ya

presentaban los efectos adversos característicos de los fármacos opioides, como son: pupilas dilatadas, depresión respiratoria y pérdida del equilibrio, aunque no sufran incapacitación las ratas para poder continuar la determinación experimental.

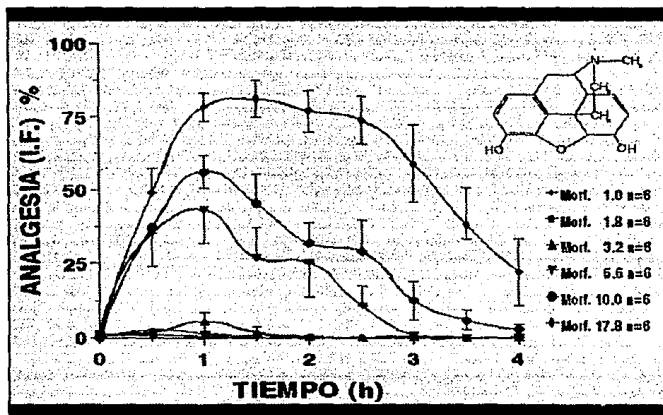


Figura 6. Cursos Temporales de diferentes dosis de Morfina (sc) en administración individual en el modelo PIFIR estableciendo el Nivel de disfunción 3. La fórmula estructural de la Morfina aparece en la parte superior derecha de la figura.

Como el valor del área bajo la curva del curso temporal (ABC) representa la integral del efecto analgésico durante el período de observación y por eso incluye tanto la respuesta máxima a través del tiempo, como la duración del efecto durante las 4 horas de observación, esta expresión fue utilizada para la construcción de la CDR. El área bajo la curva (ABC) relacionada a cada CTR fue obtenida por la regla trapezoidal (Rowland y Tozer, 1989).

En las figuras que muestran CDR, 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.

En la figura 7 se muestran las CDR de aspirina y de morfina obtenidas al hacer administraciones individuales de cada uno. Se puede observar claramente que la morfina presenta mayor eficacia y potencia que la aspirina en esta condición experimental; el máximo efecto analgésico global alcanzado con morfina fue 224.23 ± 20.54 unidades de área; mientras que con aspirina el máximo efecto analgésico alcanzado fue 112.59 ± 27.84 ua, pero con dosis ya muy grandes de aspirina; por lo que es claro que la eficacia de morfina es buena y adecuada todavía en este nivel de disfunción, cosa que no sucede con aspirina que parece que no es útil en esta

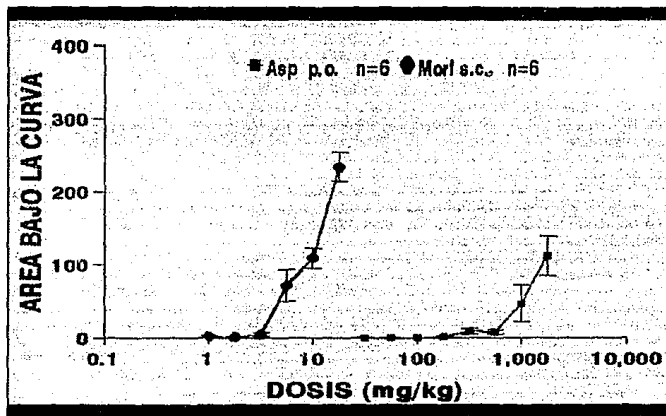


Figura 7. Curvas dosis-respuesta de Aspirina y Morfina en el Modelo Experimental PIFIR estableciendo el Nivel de disfunción 3. La morfina fue más potente y eficaz que la aspirina en ésta condición experimental. Las dosis de aspirina de 1000 y 1778 mg/kg son dosis ya muy grandes, pero que fue posible evaluar.

condición experimental. Dado que la aspirina no tiene el mismo efecto máximo que la morfina, podríamos establecer que la morfina fue aproximadamente 179 veces mas potente que aspirina para producir 25% del $E_{\text{máx}}$ (375 unidades de área) que es posible obtener en este modelo experimental.

Estos resultados confirman las aseveraciones que se tienen en la literatura, respecto a aspirina y morfina en cuanto a eficacia, potencia y actividad analgésica en situaciones de dolor intenso (Goodman y Gilman, 1991).

4. EFECTOS ANALGÉSICOS DE ASPIRINA Y MORFINA EN ADMÓN.

SIMULTÁNEA.

A partir de la figura 8 y hasta la figura 11, son mostrados los cursos temporales de aspirina (dosis de 31.6 a 562.3 mg/kg) en administración simultánea con alguna dosis de morfina (1.8, 3.2, 5.6 ó 10 mg/kg).

Recordemos que las dosis de aspirina usadas para administración simultánea no eran capaces de producir efectos analgésicos por sí solas cuando fueron administradas en forma individual (figura 5); y que morfina administrada en forma individual, no producía efecto analgésico con las dosis de 1.0, 1.8 y 3.2 mg/kg (figura 6). En la figura 8 se muestran las interacciones de las diferentes dosis de aspirina (31.6, 56.2, 100.0, 177.8, 316.2 y 562.3 mg/kg) con la dosis de 1.8 mg/kg de morfina. Puede observarse que con estas administraciones se obtienen ligeros efectos analgésicos alcanzando un efecto máximo de 21.5 ± 6.7 media hora después de la administración simultánea de aspirina 562.3 mg/kg con morfina 1.8 mg/kg, efecto que se mantuvo por 30 min. más y después disminuyó gradualmente hasta desaparecer 3.0 horas

después de la administración. En general, aparecieron ligeros efectos analgésicos, que no fueron observados cuando estos analgésicos fueron administrados en forma individual.

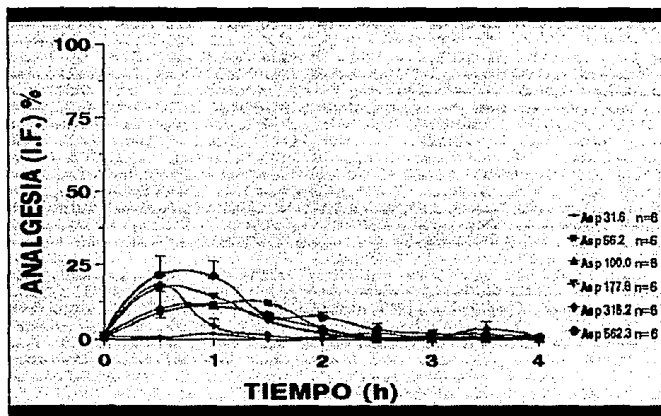


Figura 8. Cursos Temporales de varias dosis de Aspirina en administración simultánea con Morfina (1.8 mg/kg), en el modelo PIFIR considerando el Nivel de disfunción 3.

En la figura 9 se presentan las interacciones de las diferentes dosis de aspirina (antes mencionadas) con la dosis de 3.2 mg/kg de morfina y se observa que las respuestas de analgesia son mayores que en la figura anterior (figura 8). En esta gráfica, el máximo efecto observado es con la combinación de dosis de 562.3 mg/kg de aspirina con la de morfina, logrando generar un efecto analgésico de $64\% \pm 20$ una hora después de la administración. Aunque todos los efectos desaparecen 4 horas después de la administración simultánea, en términos generales se presentaron mayores efectos analgésicos que los observados en la figura anterior, y todas las

combinaciones produjeron algún grado de alivio en las ratas. Nuevamente recordemos que estas mismas dosis tanto de aspirina como de morfina no producían algún efecto analgésico cuando eran administrados en forma individual.

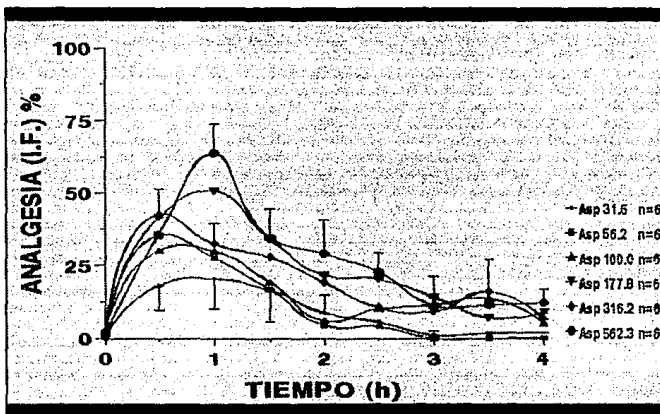


Figura 9. Cursos Temporales de varias dosis de Aspirina en administración simultánea con Morfina (3.2 mg/kg) en el Modelo PIFIR considerando el Nivel de disfunción 3.

En la figura 10 se muestran las interacciones de las diferentes dosis de aspirina con la dosis de 5.6 mg/kg de morfina y se observa claramente cómo no se consigue superar el efecto máximo de la gráfica anterior pero sí se consigue aumentar el efecto de algunas combinaciones y prolongar este efecto analgésico de las combinaciones de los fármacos por más tiempo que en la gráfica anterior. El efecto máximo alcanzado en esta gráfica es de aproximadamente $58.6\% \pm 10.0$ con las dosis de 316.2 mg/kg de aspirina y 5.6 mg/kg de morfina.

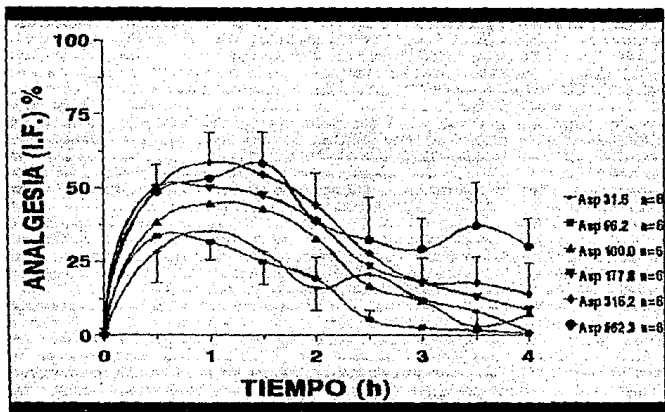


Figura 10. Cursos Temporales de varias dosis de Aspirina en administración simultánea con Morfina (5.6 mg/kg) en el Modelo PIFIR considerando el Nivel de disfunción 3.

En la figura 11 se presentan los cursos temporales de la última dosis de morfina (10 mg/kg) utilizada para las interacciones con las dosis de aspirina y aquí ya se logra observar que casi todas las combinaciones llegan al mismo efecto analgésico a los 30 min. de la administración y de ahí se dispersan para la siguiente lectura. El máximo efecto alcanzado en esta figura ($69.4\% \pm 6.5\%$) se da por las combinaciones de 31.6 mg/kg de aspirina con 10 mg/kg de morfina a la hora y media de su administración.

No se realizó la interacción de la primera ni de la última dosis de morfina (observadas en su CDR) con las diferentes dosis de aspirina, debido a que la primera dosis de morfina (1.0 mg/kg) no presentaba ningún efecto analgésico y probablemente no produciría efectos analgésicos

importante en combinación. En cuanto a la última dosis (17.8 mg/kg) ya no se realizaron los estudios de interacción porque esta dosis empezaba a producir los efectos secundarios propios de la morfina y en este estudio se persigue eliminar o evitar lo más posible los efectos adversos del grupo de los analgésicos opioides; además con las dosis que empleamos, estaríamos usando sólo dosis alejadas de las que ya sabemos pueden producir efectos adversos.

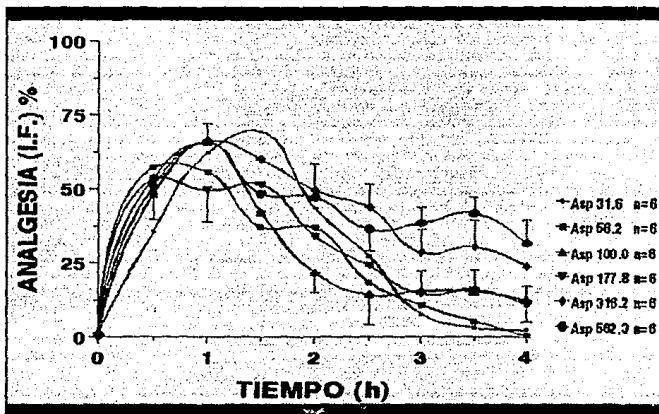


Figura 11. Cursos Temporales de varias dosis de Aspirina en administración simultánea con Morfina (10 mg/kg) en el Modelo PIFIR considerando el Nivel de disfunción 3.

La figura 12 presenta las CDR tanto de los dos analgésicos administrados en forma individual (aspirina y morfina), como de las interacciones de las diferentes dosis de aspirina con las diferentes dosis de morfina. En las CDR de aspirina y morfina en administración individual, solo son representadas las dosis que fueron empleadas para las administraciones simultáneas;

tampoco aparece graficado el error standar, sólo aparece el valor de la media, ésto fue para evitar que la gráfica se viera saturada y con demasiada información. Las CDR de las interacciones sí presentan graficado el error standar. Cabe notar que la CDR de aspirina en administración individual, nos muestra que en esas dosis (31.6 a 562.3 mg/kg p.o.) no produce efectos analgésicos en las ratas, en la condición experimental de disfunción nivel 3. La CDR de morfina nos muestra parte de la sigmoidea clásica de un opioide, sin embargo, también hay que notar que las dosis de 1.8 y 3.2 mg/kg no producen efectos analgésicos; y el que las dosis que fueron seleccionadas para realizar las administraciones simultáneas no fueron todas las empleadas para la CDR de morfina, sino solo 4, siendo éstas: 1.8, 3.2, 5.6 y 10 mg/kg. El máximo efecto analgésico como ABC producido por la dosis más grande de morfina que fue empleada en combinación (10 mg/kg) fue 110.14 ± 14.0 unidades de área. Las CDR de las interacciones muestran que al incrementar la dosis de morfina empleada para las combinaciones, los efectos analgésicos van creciendo gradualmente. Es evidente que cuando se comparan los efectos obtenidos con aspirina sola y con aspirina administrada en forma simultánea con la morfina, se producen efectos de sumación y potenciación sinérgica. Es decir aspirina por sí sola no produce efecto, morfina en dosis de 1.8 mg/kg tampoco, pero en combinación empiezan a producir ligeros efectos de analgesia. Esto fue más claro cuando se empleó para la combinación morfina 3.2 mg/kg y aspirina 562.3 mg/kg; y esta combinación produjo efectos analgésicos hasta de 108.2 ± 19.5 unidades de área ó efecto analgésico global. Las interacciones de aspirina con morfina 5.6 mg/kg produjeron adecuados efectos analgésicos de hasta 156.5 ± 34.0 unidades de área (aspirina 562.3 mg/kg); y las combinaciones que emplearon morfina 10 mg/kg alcanzaron valores de analgesia global de hasta: 172.0 ± 21.0 unidades de área, cuando se administró

simultáneamente con aspirina 316.2 mg/kg. Este fue un gran efecto analgésico si consideramos que el efecto alcanzado con morfina 10 mg/kg fue: 110.1 ± 14.0 y que el efecto producido por aspirina 316.2 mg/kg fue: 9.3 ± 4.0 unidades de área. En cuanto a los efectos tóxicos podemos señalar que no se presentaron; sólo el 17% de las ratas que recibieron esta combinación, mostraron aproximadamente media hora después de la administración cierta hiperexcitabilidad, que no modificó o impidió la realización de la evaluación experimental.

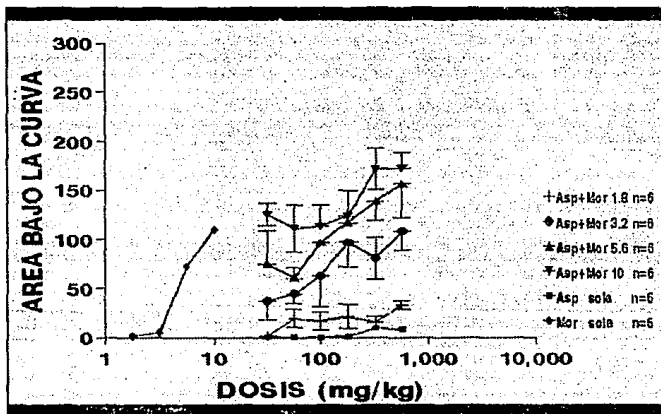


Figura 12. Familia de Curvas dosis-respuesta de Aspirina en presencia de diferentes dosis de Morfina en administración simultánea, en el Modelo PIFIR (Nivel de disfunción 3). Las cuatro dosis de Morfina empleadas para administración simultánea, son las representadas en la CDR de Morfina.

Con el fin de detectar y visualizar en forma más clara que tipo de interacción se estaba presentando: simple "suma" o "potenciación" con cada una de las combinaciones usadas, se

realizó el siguiente procedimiento matemático. A cada valor de efecto analgésico global de la interacción expresado como ABC se le resta el efecto (ABC) individual del respectivo componente de la combinación, con lo que, si el resultado obtenido era un valor de cero ó cercano a cero la combinación había producido un efecto de suma; pero si el resultado de la operación matemática era un valor grandemente positivo, entonces ésto señalaba que la interacción estaba dando un resultado por arriba del efecto de suma, es decir potenciación. Por ejemplo, aspirina 562.3 mg/kg en administración individual produjo 8.06 unidades de área, morfina 3.2 mg/kg también en administración individual produjo como efecto global de analgesia de 5.34 ua; al restar estos valores al encontrado con la combinación (108.2 ua) resultó un valor final de 94.9 ua, lo que nos da a conocer que la interacción fue de tipo potenciación debido al gran valor positivo encontrado. De esta manera resultó que 7 combinaciones dieron efecto de suma o no potenciación, y 17 combinaciones generaron diferentes grados de potenciación.

En la figura 13, que es similar a la figura 12, son señaladas los efectos obtenidos con 2 combinaciones sobresalientes y los efectos analgésicos producidos por los componentes individuales de tales combinaciones. La flecha "gruesa y clara" señala el efecto obtenido con la combinación que produjo el máximo efecto analgésico entre todas las combinaciones evaluadas (172.0 ± 21.0 ua), y las flechas claras delgadas muestran el efecto individual producido por las dosis de aspirina 316.2 mg/kg (9.3 ± 4.0 ua) y de morfina 10 mg/kg (110.1 ± 14 ua) respectivamente y que contrastan con el efecto obtenido al administrarlas simultáneamente. La flecha "gruesa y oscura" muestra el efecto analgésico (ABC) generado por la combinación que produjo el más alto grado de potenciación, el efecto alcanzado fue 108.2 ± 19.5 ua, la potenciación expresado en forma porcentual equivale a 706.9. Mientras que las flechas delgadas

oscurecen los efectos individuales de los componentes de esta combinación: aspirina 562.3 mg/kg (8.06 ± 2.4 ua) y morfina 3.2 mg/kg (5.35 ± 2.6 ua). Es evidente que con esta última administración simultánea, el grado de potenciación en porcentaje es grande debido a que ambos compuestos en forma individual prácticamente no producen efectos analgésicos.

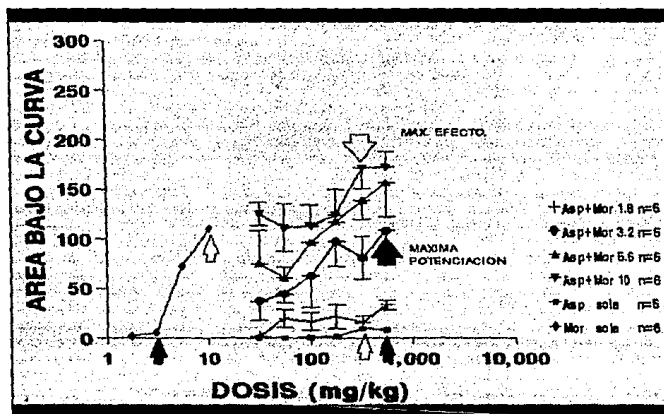


Figura 13. Detección en las diferentes CDR de la combinación que produce el Máximo efecto analgésico (Aspirina 316.2 mg/kg + Morfina 10 mg/kg) y de la combinación que produce el Máximo grado de potenciación (Aspirina 562.3 mg/kg + Morfina 3.2 mg/kg). Las flechas delgadas señalan las dosis individuales que en combinación producen los efectos señalados.

Los cursos temporales de las últimas 2 combinaciones sobresalientes son analizados en las figuras 14 y 15.

La figura 14 presenta las CTR tanto de la combinación que produjo el más grande efecto analgésico, como de los componentes individuales. Aspirina 316 mg/kg prácticamente no produjo

efecto analgésico a través de las 4 horas de análisis: 30 min. después de la administración el efecto fue $0.38\% \pm 0.38$. Morfina 10 mg/kg produjo un $E_{\text{máx}}$ de $56.4\% \pm 5.7$ una hora después de la administración y ese efecto disminuyó gradualmente a "0" 4 horas después de la administración. Cuando fueron administrados simultáneamente estos fármacos en la misma dosis,

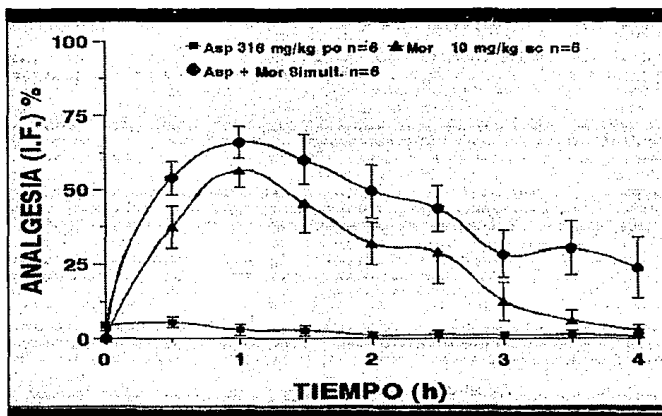


Figura 14. Cursos Temporales tanto de las dosis individuales, como de la combinación que produce el Máximo efecto analgésico en todas las combinaciones de Aspirina-Morfina en el Modelo experimental PIFIR estableciendo el Nivel de disfunción 3. Estos cursos temporales corresponden a las dosis y combinación marcados con flecha clara en la figura 12.

se produjo un $E_{\text{máx}}$ de $65.9\% \pm 5.2$ también una hora después de la administración y aunque disminuyó a partir de ahí el efecto, al final 4 horas después de la administración aún había cierto efecto analgésico de $23.7\% \pm 10.2$. Aunque no es un importante aumento de efecto, si es de hacer notar, que la aspirina no producía efecto y que en combinación la tendencia fue hacia

mejorar el efecto de la morfina.

La figura 15 muestra los cursos temporales de la combinación que produjo un buen grado de potenciación. Aspirina 562.3 mg/kg y morfina 3.2 mg/kg administrados en forma individual prácticamente no producen efecto analgésico durante las 4 horas de observación. Pero

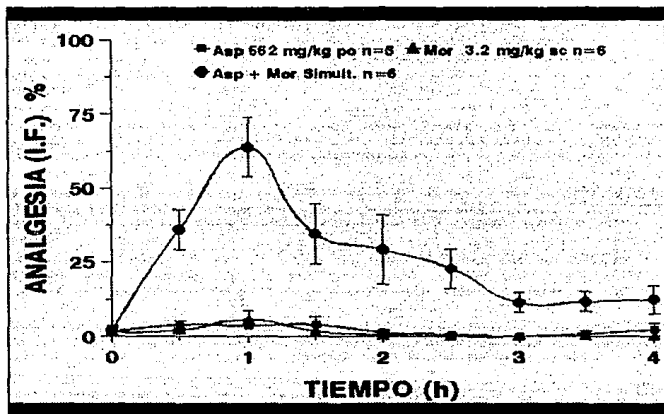


Figura 15. Cursos Temporales tanto de las dosis individuales, como de la combinación que produce la Máxima potenciación analgésica en todas las combinaciones de Aspirina-Morfina en el Modelo experimental PIFIR estableciendo el Nivel de disfunción 3. Estos cursos temporales corresponden a las dosis y combinación marcados con flecha oscuras en la figura 12.

la administración simultánea produjo un E_{total} de $63.8\% \pm 20.0$ una hora después de la administración, efecto que disminuyó gradualmente hasta $12.3\% \pm 4.7$ al final del análisis.

Como era esperado en esta condición experimental de disfunción (Nivel 3) la morfina resultó un agente analgésico que fue eficaz aún en esta condición de disfunción. Condición de

disfunción que probablemente produzca un proceso arrfítico de dolor intenso. En cambio la aspirina a pesar de ser un agente analgésico bueno, en esta condición de disfunción o dolor parece no ser útil en las dosis que sí son útiles en otros niveles de disfunción. Esto coincide con lo que se menciona en la literatura respecto al tipo de analgésico que es la morfina y la aspirina: "Los analgésicos opioides como la morfina son importantes en el tratamiento del dolor intenso en cambio la aspirina es empleada para tratar el dolor débil a moderado". (Goodman y Gilman, 1991).

Sin embargo, en combinación estos compuestos presentan efectos de suma y potenciación muy importantes aún con dosis que son inferiores a las que producen efectos adversos.

Estos resultados apoyan los hallazgos presentados recientemente por López-Muñoz (1994) quién establece que al administrar simultáneamente 2 compuestos analgésicos (dipirona y morfina) puede obtenerse una gama de resultados, y pueden ser de suma o potenciación, e incluso los grados de potenciación pueden variar de unos a otros.

Con el fin de clarificar un poco el panorama respecto a los niveles de disfunción o dolor producidos en el modelo experimental PIFIR son presentadas las figuras 16 y 17. La figura 16 muestra los cursos temporales y modificación de la funcionalidad, obtenidos cuando es administrado en la pata posterior derecha de la rata en forma intra-articular ácido úrico (AU) al 30% y se establece con ésto el nivel de disfunción 1; cuando es administrado AU intra-articular al 50% y se establece así la disfunción de tipo 2; y cuando es administrado AU al 50% 2 veces (con un intervalo de 7 días) y con ésto es establecido el nivel de disfunción 3. Es claro que existe un perfil de disfunción diferente en cada caso, ésto está reflejado por el tiempo que tardan las ratas en perder la funcionalidad y llegar a un nivel de "10%" ó "0%" de la funcionalidad normal

(100%) que tenían al principio. Al aplicar el AU (la aplicación ocurre aproximadamente 30 min.

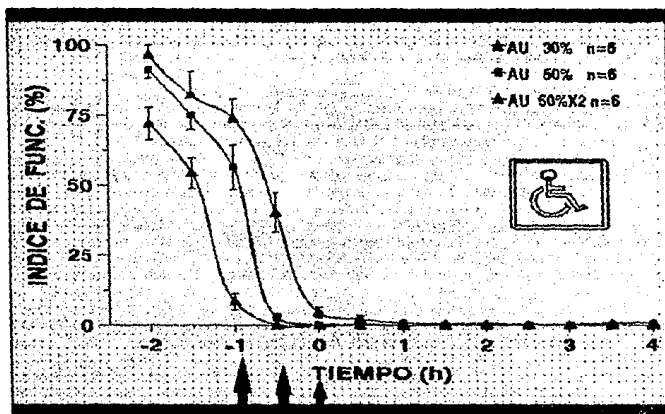


Figura 16. Efecto de las diferentes dosis de ác. úrico intra-articular empleadas para producir los tres Niveles de disfunción en la rata: Acido úrico 30% para Nivel 1; ácido úrico 50% para Nivel 2 y ácido úrico 50% doble para el Nivel 3. Es claro que la velocidad de pérdida de la funcionalidad es diferente. Las flechas señalan el momento en que las ratas presentan ya un índice de funcionalidad de 10% ó menos y también es diferente.

antes de la primera determinación de la funcionalidad) las ratas no presentan gran modificación en su actividad locomotora, pero al pasar el tiempo hay una caída gradual de la funcionalidad, hasta que las ratas que recibieron AU 50% 2 veces, presentan 1.5 horas después de la aplicación, prácticamente ya solo el 10% de funcionalidad es decir, la disfunción es prácticamente total (primera flecha); para las ratas que recibieron AU al 50%, la disfunción total se presenta 2 horas después de la aplicación (segunda flecha); y en el caso de las ratas con AU al 30%, la disfunción total se presenta aproximadamente 2.5 horas después de la aplicación (tercera flecha). En todos

los casos no hubo recuperación espontánea durante las 4 horas siguientes, después de haberse presentado la disfunción total. El proceso de recuperación espontánea de la funcionalidad, también es dependiente de la dosis de AU administrado. Las ratas con AU al 30% presentan un proceso inflamatorio que empieza a desaparecer unas 10 horas después y la funcionalidad empieza a ser recuperada 6 horas después de que había sido perdida completamente. En las ratas con AU 50% la inflamación es muy similar pero la recuperación de la funcionalidad se lleva a cabo de una manera mas lenta siendo observada incluso 15 horas después de que estaban en 0% de funcionalidad. En el caso de las ratas con AU al 50% 2 veces el proceso inflamatorio es más duradero así como la disfunción pudiendo observarse incluso 4 días después de la aplicación del ácido úrico.

La figura 17 presenta las CDR tanto de morfina como de aspirina en las 3 condiciones de disfunción establecidas en el modelo PIFIR. Los datos obtenidos en niveles de disfunción 1 y 2 pertenecen al laboratorio de "Dolor y Analgesia" y fueron obtenidos previamente. Es notorio que morfina casi no modifica sus CDR aunque si, se observa cierta tendencia de disminuir un poco su efecto analgésico (ABC), principalmente con las dosis de 5.6 y 10 mg/kg. Sin embargo la aspirina modifica importantemente sus CDR. En el nivel de disfunción 1 alcanza una eficacia de 226.02 ± 12.3 unidades de área con la dosis de 562.3 mg/kg; pero establecido el nivel de disfunción 2 parece que pierde la capacidad de generar una buena eficacia y con la misma dosis de 562.3 mg/kg ya solo produce un efecto de 123.3 ± 7.3 ua, apesar de todo sigue produciendo ligeros efectos de analgesia; pero en el nivel de disfunción 3 la aspirina pierde toda su capacidad de generar analgesia y la dosis que en los otros niveles producía adecuados niveles de analgesia, en este nivel de disfunción produce 8.06 ± 2.4 ua. Esto no solo sucede con

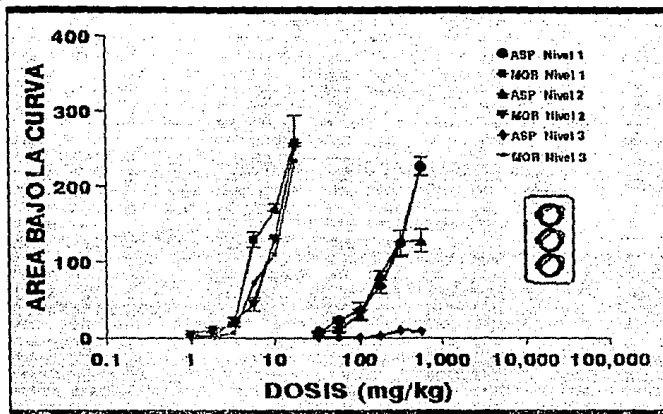


Figura 17. Curvas dosis-respuesta de Aspirina (po) y Morfina (sc) en el Modelo PIFIR considerando los Niveles de disfunción 1,2 y 3, utilizando una población de 6 ratas para cada dosis. Las CDR de Morfina casi no se modifican en las tres condiciones, sin embargo, la Aspirina pierde mucha eficacia en el nivel 2 y deja de ser efectiva en el Nivel de disfunción 3.

aspirina y morfina, sino en estudios previos y otros que se están realizando actualmente en el laboratorio, se observa, que compuesto opioides tienen un comportamiento diferente al que tienen compuesto de tipo aspirina. Esto nos hace pensar que es posible que esas diferentes condiciones de disfunción también reflejen diferentes grados de dolor.

CONCLUSIONES.

1. Bajo las condiciones experimentales empleadas en este modelo, la aspirina (compuesto analgésico anti-inflamatorio no esteroideo) en administración simple, no generó efectos analgésicos con dosis de 31.6 a 562.3 mg/kg. Dosis de 1000 y 1778 mg/kg sí produjeron efectos analgésicos pero también son dosis grandes que produjeron efectos adversos en el 50% de las ratas.

2. En el nivel de disfunción 3, que fue establecido, la morfina (compuesto de tipo opioide) en administración simple, produjo aceptables efectos analgésicos. Las dosis de 1.8 y 3.2 mg/kg no produjeron efectos analgésicos, pero hubo un incremento de efectos analgésicos dosis-dependiente cuando se incrementaron las dosis a 5.6, 10 y 17.7 mg/kg.

3. Este comportamiento de aspirina y morfina en el nivel 3 de disfunción o dolor, confirma las aseveraciones encontradas en la literatura, en cuanto a la eficacia de estos compuestos en condiciones de dolor intenso.

4. Aunque la aspirina en dosis de 31.6 a 562.3 mg/kg, no demostró efecto analgésico bajo las condiciones experimentales empleadas, al administrarla en forma simultánea con morfina, produjo incrementos en los efectos analgésicos.

5. De las 24 diferentes administraciones simultáneas, 7 presentaron efecto de suma, y 17 de potenciación en diferente grado. La combinación que produce el mayor efecto analgésico fue la de aspirina 316.2 mg/kg con morfina 10 mg/kg. Y la combinación que produjo el mas alto grado de potenciación fue la que empleó aspirina 562.3 mg/kg con morfina 3.16 mg/kg.

6. El análisis del tipo de interacción entre aspirina y morfina muestran algunos efectos de potenciación y algunos más de suma, pero a pesar de que, los efectos de potenciación que se presentaron no rebasan los efectos que presentó la dosis más alta utilizada de Morfina (17.8 mg/kg), con la administración simultánea, se logran efectos similares con una dosis más baja de morfina y que no produce efectos secundarios.

7. La comparación de las CDR de aspirina en las 3 condiciones experimentales, permite establecer que es un analgésico eficaz en el nivel 1, que en el nivel 2 reduce importantemente su eficacia; y en el nivel 3 ya no produce efecto analgésico al ser administrada individualmente. En contraste morfina no modifica importantemente sus CDR y sigue siendo un analgésico eficaz en los 3 niveles de disfunción.

8. Es de suma importancia continuar con los estudios sobre las combinaciones de analgésicos, ya que se logra trabajar con dosis menores de los fármacos y por lo tanto se reducen notablemente los efectos secundarios de dichos fármacos y se puede lograr un efecto potenciado de las combinaciones de los fármacos.

BIBLIOGRAFIA.

- Anderson K.W. (1964): A Study of the gastric lesions induced in Laboratory Animals by Soluble and buffered Aspirin. **Arch. Int. Pharmacodyn.** 152 (3-4): 371-403.
- Arden G.A. (1986): The Pain of acute Gout. **Am. J. Medicine.** 80 (3): 165-171.
- Ayhan I.H., Türker R.K., Melli M. (1983): A new method for the rapid measurement of analgesic activity in rabbits. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.** 262: 215-250.
- Beecher H.K.(1959): **Measurement of subjective responses. Quantitative effects of drugs.** Oxford University Press, Inc. N.Y., U.S.A.
- Bianchi C., Franceschini J. (1954): Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. **Br. J. Pharmacol.** 9: 280-284.
- Blaise A.G., Nugent M., McMichan C.J. and Durant C.A. (1990): Side effects of nalbuphine while reversing opioid - induced respiratory depression - Report of four cases. **Can. J. Anaesth.** 37 (7): 794-797.
- Bowman W.C. (1985): **Drogas empleadas para aliviar el dolor. Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas, 2a. ed., Edit. Panamericana, México.**
- Collier H.O.J., Warner B.T. and Skerry R. (1961): Multiple toe-pinch method for testing analgesic drugs. **Br. J. Pharmacol.** 17: 28-40.
- Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain

- (1980): Ethical standards for investigation of experimental pain in animals. **Pain**. 2: 141-143.
- Cooper S.A. (1983): New Peripherally acting oral Analgesic Agents. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 23: 617-647.
- Chapman D.B. and Way E.L. (1980): Metal Ion Interactions with opiates. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 20: 553-579.
- Chang K.J., Cooper B.R., Hazum E. and Cuatrecasas P. (1979): Multiple Opiate Receptors: Different Regional Distribution in the Differential Binding of Opiates and Opioid Peptides. **Molecular Pharmacology**. 16: 91-104.
- Chávez G.S. (1994): Sinergismo analgésico entre morfina y aspirina en el modelo experimental PIFIR (Nivel de dolor 2). Tesis presentada para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza". UNAM.
- D'Amour F.E. and Smith D.L. (1941): A method for determining loss of pain sensation. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 72: 74-79.
- Drill A. (1978): Analgésicos Narcóticos. **Farmacología Médica**, 2a. ed., Edit. La Prensa Médica Mexicana, México.
- Dunn M.J. (1984): Nonsteroidal antiinflammatory Drugs and renal Function. **Ann. Rev. Med.** 35: 411-428.
- Faires J.S. and McCarty D.J. (1962): Acute arthritis in man and dog after antrasynovial injection of sodium urate crystals. **Lancet**. 2: 682-684.
- Ferreira S.H., Lorenzetti B.B. and Correa F.M.A. (1978): Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs, **Eur. J. Pharmacol.** 53: 39-48.

- Ferreira S.H., Moncada S. and Vane J.R. (1973): Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. **Br. J. Pharmac.** 49: 86-97.
- Flores. A.M. (1982): Caracterización de un modelo para la evaluación de analgesia en ratas. Medición de reversión de la limitación funcional producida por administración intraarticular de ácido úrico. Tesis presentada para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. Esc. Nac. de Estudios Profesionales "Zaragoza" UNAM.
- Goodman y Gilman (1991) **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**, 8a. ed., Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, pag.483-497 y 624-641.
- Grollman A. and Grollman E.F. (1970) **Pharmacology and Therapeutics**. 7th Ed. Lea & Febiger. Philadelphia.
- Hayes S.R. and Vogelsang J. (1991): Opiate Receptors and analgesia: An update. **J. of Post Anesthesia Nursiny**. 6 (2): 125-128.
- Jaffe J.H. and Martin W.R. (1990): Opioid analgesics and antagonists. In: A. Goodman Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor (Eds.), **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 8th edn, Pergamon Press, 1990, pp. 485-521.
- Kantor T.G. (1986): Physiology and Treatment of Pain and Inflammation. **Am. J. Medicine**. 80 (3): 3-9.
- Katzung B. (1986) **Farmacología Básica y Clínica**, 2a. ed., Edit. El Manual Moderno, México, pág. 349-361 y 413-418.
- Keer F.W. and Wilson P.R. (1978): Pain. **Ann Rev. Neurosci.** 1: 83-102.
- Kelly S.J. and Franklin K.B. (1987): Role of Peripheral and Central Opioid Activity in

- Analgesia Induced by Restraint Stress. *Life Sciences*. **41**: 789-794.
- Korolkovas A. (1988). *Essentials of Medicinal Chemistry*, Ed. Reverté, E.U.
- Lasagna L. (1986): The Management of Pain. *Drugs*. **32** (4 Suppl.): 1-7.
- Lim R.K. (1967): Pain Mechanisms. *Anesthesiology*. **28** (1): 106-110.
- Lipman A.G. (1990): Clinically relevant differences among the opioid analgesics. *Am. J. Hosp. Pharm.* **48** (8 Suppl.): 7-13.
- Lipp J. (1991): Possible Mechanisms of Morphine analgesia. *Clin. Neuropharmacol.* **14** (2): 131-147.
- Litter M. (1986). *Farmacología Experimental y Clínica*, 7a. ed., Edit. El Ateneo, Argentina, pag. 60-67.
- López-Muñoz F.J. (1986): Análisis de Algunos Factores que Determinan la Farmacodinamia de Agentes Analgésicos. Tesis para obtener el grado de Maestría. Sección de Terapéutica experimental Departamento de Farmacología y Toxicología. CINVESTAV-IPN.
- López-Muñoz F.J., Salazar L.A., Castañeda-Hernández G., Villarreal J.E. (1993-A): A new model to assess analgesic activity: "Pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR)". *Drug. Dev. Res.* **28**: 169-175.
- López-Muñoz F.J., Castañeda-Hernández G., Villalón C.M., Terrón J.A. and Salazar L.A. (1993-B): Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug. Dev. Res.* **29**: 299-304.
- López-Muñoz F.J. and Salazar L.A. (1993-C): Analgesic effects of multiple combinations of morphine and aspirin in the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **36**: 263-266.
- López-Muñoz F.J. (1994): Surface of synergistic interaction between dipyrone and morphine in

- the PIFIR model. **Drug Development Research**. 33: 21-32.
- Martin W.R. (1984): Pharmacology of opioids. **Pharmacol. Rev.** 35: 283-323.
- McGinity J.W. and Metha C.S. (1978): Preparation and evaluation of Sustained Morphine Delivery System in Rats. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**. 19: 705-708.
- Millan M.J. (1990): k-opioid Receptores and Analgesia. **TIPS**. 11: 70-76.
- Moncada S., Ferreira S.H. y Vane J.R. (1973): Prostaglandins, Aspirin-like Drug and the Oedema of inflammation. **Nature**. 246: 217-219.
- Odife R. and Vargaftig B.B.(1985): La aspirina. **Mundo Científico LA RECHERCHE** 65 (7): 84-93.
- Omaña Z.I. y Condés L.M. (1991): Mecanismos de Control del dolor. **Salud Mental**. 14 (4): 1-10.
- Payne R. and Foley K.M. (1984): Advances in the Management of Cancer Pain. **Cancer Treatment Reports**. 68 (1): 173-183.
- Randall L.O. and Selitto J.J. (1957): A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. **Arch. int. Pharmacodyn. Ther.** 111: 409-419.
- Resnick R.B., Schuyten E.R. and Washton A.M. (1980): Assessment of Narcotic Antagonists in the treatment of opioid dependence. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 20: 463-474.
- Roques B.P. (1990): Novel approaches in development of new analgesics. **Neurophysiol. Clin.** 20: 369-387.
- Rowland M. and Tozer T.N. (1989). **Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications**, 2nd., Lea & Febiger, Philadelphia, pag. 255-275 y 459-463.
- Schleimen R.P. (1985): The Mechanisms of antiinflammatory steroid action in allergic diseases.

- Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 25: 381-412.
- Siegmund E., Cadmus R. and Lu G. (1957): A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** 25: 729-731.
- Snyder S.H. (1979): Los Receptores de los Opiáceos y Sustancias Opiáceas Endógenas. **El Cerebro**. Libros de Investigación y Ciencia. Prensa Científica S.A. Barcelona. pág. 154-168.
- Stimmel B. (1983): Pain, Analgesia and Addiction. **The Pharmacologic Treatment of Pain**. Raven Press. New York.
- Türker M.N. and Türker R.K. (1970): Analgesic action of lidoflazine (R7904). **Eur J. Pharmacol.** 11: 90-95.
- Valls J.M. (1991): Dolor en el niño: Mecanismo de transmisión y respuesta. **Cir. Ped.** 4, 2: 57-59.
- William F.S. (1988): The molecular basis of opioid receptor function. **Endocrine Reviews**, 9 (2): 200-212.
- Woolfe G. and McDonald A.D. (1944): The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 80: 300-307.
- Yaksh T.L. and Noveihed R. (1985): The Physiology and Pharmacology of Spinal Opiates. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 25: 433-462.
- Zimmermann M. (1983): Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, 16: 109-110.