



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

RECIBIDA EN LA SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
EL 21 DE MARZO DE 1965
7
Zer

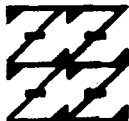
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

FALLA DE ORIGEN

" INTERACCION ANTINOCICEPTIVA DE
DIPIRONA Y MORFINA EN RATAS CON
DISFUNCION 3 "

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A ;
MARCELA ARREDONDO GONZALEZ

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



10 MARZO DE 1965
EN MÉXICO D.F.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER LOPEZ MUÑOZ

ASESOR INTERNO:

PROFRA. BENITA MENDIOLA GARCIA

MEXICO, D. F.

1965



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS

A DIOS:

**"Gracias señor por permitirme
hacer realidad mis sueños".**

A MIS PADRES:

Alejandro Arredondo y Natalia González
con todo mi amor gracias por haber
creído en mí, por su apoyo y cariño
he logrado una de mis más anheladas
metas.

A MIS HERMANOS:

***Isabel, Patricia, Salvador,
Alejandro, y Jonas*** por su cariño y
comprensión.

A MIS SOBRINOS:

***Erika, Rocío, Violeta, Ana, Miguel,
Alejandro y Eduardo*** porque este
logro sea motivo de superación para
ellos en el futuro.

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

Luis Oliva

Antonio Huerta y

Froylán Sánchez.

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

Dr. Francisco Javier López Muñoz

y fungiendo como asesor interno:

M. en C. Benita Mendiola García de la FES Zaragoza. UNAM.

INDICE

RESUMEN.....	1
FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
1. DOLOR.....	6
1.1. Reacciones Dolorosas.....	6
1.2. Tipos de Dolor.....	7
1.3. Anatomofisiología Del Dolor.....	8
1.3.1. Vías Ascendentes.....	8
1.3.2. Sistemas Inhibidores Descendentes.....	9
1.3.3. Péptidos Opioides Endógenos y Receptores Opíáceos.....	9
2. TERAPEUTICA DE COMBINACION DE FARMACOS.....	10
3. ANALGESICOS.....	14
3.1. Definición.....	14
3.2. Clasificación de analgésicos.....	14
3.2.1. Analgésicos de Tipo Opiode.....	15
3.2.1.1. Historia.....	15
3.2.1.2. Química de la Morfina.....	16
3.2.1.3. Relación Estructura Actividad de los Opíodes.....	16
3.2.1.4. Propiedades Farmacológicas.....	17
3.2.1.5. Efectos en el SNC.....	18
3.2.1.6. Efectos Periféricos.....	19
3.2.1.7. Mecanismo de acción	21
3.2.1.8. Farmacocinética.....	24
3.2.2. Analgésicos no Opioides o NSAIDs.....	25
3.2.2.1. Clasificación.....	26
3.2.2.2. Historia.....	26
3.2.2.3. Origen y Química.....	27
3.2.2.4. Relaciones de la Estructura Química y Acción Farmacológica.....	28
3.2.2.5. Propiedades Farmacológicas.....	28
3.2.2.6. Mecanismo de Acción.....	30
3.2.2.7. Farmacocinética.....	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
OBJETIVOS.....	36
HIPOTESIS.....	38
MATERIAL Y METODOS.....	39
RESULTADOS Y DISCUSION.....	45
CONCLUSIONES.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	77

RESUMEN.

Dado que en la actualidad, no se cuenta con agentes analgésicos eficaces contra el dolor intenso que estén enteramente libres de efectos adversos, la administración simultánea de un analgésico opiáceo (morfina) y un analgésico no opiáceo o NSAIDs (por ejemplo dipirona), pueden brindar ventajas importantes en comparación con la dipirona o la morfina administradas individualmente. Por esta razón para realizar esta tesis, se planteó usar el modelo experimental "disfunción inducida por dolor en rata" nivel 3, con el propósito de: a) Cuantificar por medio de curvas tiempo-respuesta y por curvas dosis-respuesta, los efectos analgésicos que pueda producir la dipirona en administración simple, así como los efectos que pueda producir morfina también en administración simple, b) Seleccionar una serie de dosis para analizar el tipo de interacción que se presenta con estos analgésicos en administración simultánea, c) Determinar el tipo de sinergismo que se produce con las combinaciones, d) Obtener la superficie de interacción sinérgica en las condiciones experimentales establecidas, e) Determinar la importancia y relevancia de emplear estos fármacos en forma simultánea en una condición de disfunción (o dolor) intensa.

Este estudio se llevó a cabo en ratas hembras Wistar. Todo el protocolo experimental siguió las recomendaciones del Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el

Estudio del Dolor y los Lineamientos y Standares Eticos para la Investigación del Dolor Experimental en animales.

Los resultados encontrados fueron los siguientes: 1) Dipirona en dosis inferiores a 562.3 mg/Kg presentó muy pobres efectos analgésicos; 2) la morfina compuesto analgésico fue eficaz también ante dolor de tipo intenso; 3) Comparando los efectos de estos compuestos en el nivel de disfunción 1, con los determinados en esta tesis: la morfina no modificó su potencia y eficacia analgésica, dipirona si cambio tanto potencia como eficacia analgésica; 4) Del resultado de las interacciones analizadas, se confirmó una interacción positiva entre dipirona y morfina; 5) Del análisis estadístico de las combinaciones se deduce que: 14 combinaciones resultaron en sinergismo de potenciación de diferente grado, mientras que 10 resultaron en sinergismo de suma; 6) La combinación de dipirona 562.3 mg/Kg con morfina 5.6 mg/Kg generó el máximo efecto analgésico de todas las combinaciones analizadas, incluso mayor que el efecto que produjo la morfina en la dosis máxima individual que fue usada; 7) El máximo grado de potenciación analgésica fue obtenido con la combinación 3.2 mg/Kg de morfina y 562.3 mg/Kg de dipirona; el grado de potenciación fue de 237%; 8) La Superficie de Interacción Sinérgica (SIS) permitió determinar que la mayoría de las combinaciones da una gama de potenciaciones de diferentes grados, así como efectos de suma, por si mismos muy importantes terapéuticamente.

FUNDAMENTACION DEL TEMA.

El dolor tiene una función biológica bien establecida, es un síntoma de enfermedad que lleva al paciente a solicitar ayuda médica inmediata. El tratamiento ideal del dolor requiere el uso de fármacos analgésicos efectivos, con un mínimo de efectos adversos. Sin embargo, hasta la fecha no se cuenta, todavía, con un fármaco analgésico que tenga alta eficacia analgésica, sin que produzca efectos adversos o no deseados; por ejemplo, la morfina y sus análogos tienen una alta eficacia analgésica, pero producen depresión respiratoria y constipación en administración aguda, y en administración crónica pueden llevar a la farmacodependencia y tolerancia analgésica. También existen analgésicos de limitada eficacia analgésica en determinados tipos de dolor, como son los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs, por sus siglas en inglés, y abreviación muy empleada y conocida), por ejemplo, la aspirina y la dipirona que por cierto, es un analgésico muy usado a nivel clínico en México.

Con la finalidad de incrementar la eficacia analgésica y contrarrestar otros efectos, se han empleado desde hace muchos años, diversos tipos de combinaciones de sustancias analgésicas entre sí, por ejemplo: dipirona con clorhidrato de codeína y aminopirina (Severin), ácido acetilsalicílico y fosfato de codeína también con fenacetina (Dolviran), acetaminofen y codeína (Actifed C) y dipirona con clorhidrato de papaverina y fosfato de codeína

(Forbiot); y también combinaciones de sustancias analgésicas con otras sustancias no analgésicas por ejemplo: dipirona con vitaminas como B₁₂, B₁ y B₆ (Dolo-neurobion), ácido acetilsalicílico con carbonato de sodio y ácido cítrico (Disprina). A pesar de que estas combinaciones han sido formuladas en un intento de producir grandes efectos analgésicos, la evidencia experimental sobre la eficacia de los fármacos solos o en combinación es confusa; a esto a contribuido en gran parte, el procedimiento y circunstancias experimentales al evaluar la combinación de fármacos analgésicos (Puglisi y Garagiola, 1989; López-Muñoz y col, 1993b, 1994a, 1994b). Además, ciertas combinaciones de opioides y analgésicos no esteroides pueden ser beneficiosas, pero otras combinaciones pueden ser perjudiciales, tal como en el caso de acetaminofen-pentazocina en el tratamiento del dolor de tipo artritis gotosa en rata (López-Muñoz y col, 1993c). En los últimos años, han aparecido algunos reportes y artículos que expresan las ventajas e importancia de usar algunas combinaciones formuladas "racionalmente" (López-Muñoz y col., 1993b, 1993c; 1994a; 1994b).

En el caso de la combinación de los fármacos analgésicos morfina-dipirona, es interesante e importante estudiarla y analizarla, ya que esos fármacos actúan a diferentes niveles de las vías de conducción y procesamiento de la sensación de dolor, y con distintos mecanismos de acción farmacológicos; y su efecto conjunto puede resultar en una global potenciación analgésica. El estudio de estas propuestas terapéuticas en rata, pueden dar indicios de dosis terapéuticas adecuadas para posteriormente ser exploradas en el

hombre y determinar su utilidad. Sin embargo, es necesario tener un gran cuidado cuando seleccionamos los componentes de mezclas de los fármacos analgésicos a utilizar. Haciendo esta consideración, los modelos animales son alternativas sugeribles y útiles para la caracterización de los efectos analgésicos de las combinaciones de estos fármacos antes de ensayos clínicos y evaluaciones en el humano.

Los modelos experimentales que tradicionalmente han sido empleados como "sacudida de la cola" (D'Amour y Smith, 1941), placa caliente (Woolfe y McDonald, 1944), pinzamiento de la cola (Bianchi y Franceschini, 1954) y el ensayo de estiramiento abdominal (Siegmond y col, 1957), también han contribuido a esta dificultad para evaluar las ventajas de las combinaciones; ya que algunas veces la evaluación es subjetiva, o el modelo es poco sensible a un ligero efecto o cambio de analgesia, o se producen efectos de condicionamiento y aprendizaje, que imposibilitan evaluar el efecto en el mismo sujeto experimental.

En un intento por resolver este tipo de problemas, ha sido desarrollado el modelo PIFIR (López-Muñoz y col, 1993a). Algunas de sus ventajas son que permite seguir el curso temporal del efecto analgésico en el mismo animal sin producir aprendizaje o condicionamiento, y tiene una alta sensibilidad ante ligeros cambios de efecto analgésico, además es posible establecer 3 diferentes niveles de disfunción que producen 3 intensidades de dolor de tipo artrítico.

1. DOLOR.

El dolor es una experiencia subjetiva que se interpreta como síntoma de lesión tisular y que se acompaña de reacciones para eliminar o escapar de las causas que lo producen. Este puede ser agudo o crónico; el cual lleva al paciente a solicitar ayuda médica inmediata. Los fármacos que alivian el dolor se denominan analgésicos y pueden actuar por diferentes mecanismos, de manera que el tipo de analgésico a emplear depende del tipo, gravedad e intensidad del dolor.

Es una sensación molesta, desagradable, y con múltiples características de origen, intensidad y persistencia, además de ser modificado por muchas variables biológicas, sociales, psicológicas y culturales (Beecher, 1959; Valls, 1991). Constituye una señal de alarma con respecto a la integridad del organismo, y se asocia con daño tisular que se acompaña de reacciones para eliminar o escapar de las causas que lo producen.

1.1. REACCIONES DOLOROSAS.

La reacción al dolor posee componentes: psíquicos, somáticos, y viscerales: 1. El componente psíquico, emocional o afectivo, varía de un individuo a otro y es una sensación desagradable que se acompaña de depresión, miedo, ansiedad y puede ser intolerable. 2 El componente somático consiste en movimientos defensivos, de retirada, evasión o lucha, gritos o bien depresión de la motilidad, quietud (Henry, 1989). 3. El componente visceral consiste en

taquicardia, vasoconstricción arteriolateral, hipertensión arterial, midriasis, descarga simpático adrenal, o bien bradicardia, hipotensión arterial, náuseas, vómitos, sudoración (Litter, 1986).

1.2. TIPOS DE DOLOR.

Tomando en cuenta las estructuras que pueden dar origen al dolor, éste puede ser clasificado en tres tipos:

1. El dolor superficial somático o cutáneo: nace en la piel y sus estímulos principales son el calor o frío intensos, el corte, estiramiento excesivo, la inflamación. El dolor es vivo, bien localizado y da origen a reacciones consistentes en aumento de actividad muscular -lucha o evasión - y descarga simpático-adrenal. Las mismas características posee el dolor de las mucosas externas.

2. El dolor profundo somático: nace en los músculos, tendones, articulaciones, periostio; los estímulos son semejantes a los del dolor superficial somático, incluyendo la inflamación y además la isquemia muscular. Es un dolor sordo, pero bastante bien localizado, que da nacimiento a reacciones consistentes en inquietud, acompañada de contracturas musculares, que fijan la región dolorosa, y puede producir isquemia por compresión y manifestaciones viscerales como bradicardia acompañada de sudores.

3. El dolor profundo visceral : se origina en los órganos internos y sus estímulos son distintos a los del dolor superficial, siendo los principales la distensión o dilatación brusca, el espasmo o contracciones del músculo liso, existe isquemia, la que

puede ser provocada por el mismo espasmo (compresión vascular) y los irritantes químicos, especialmente en el caso de la inflamación, dicho dolor es sordo, vago, sin localización precisa (Colburn y col., 1989) y se acompaña de reacciones de inquietud, con contractura muscular de inmovilización, bradicardia, hipotensión arterial, sudores, náuseas, y aún vómitos; se puede percibir en regiones distantes del origen (dolor referido) (Litter, 1986).

1.3. ANATOMOFISIOLOGIA DEL DOLOR.

1.3.1 VIAS ASCENDENTES.

El primer paso en la generación del dolor es la estimulación del nervio libre en el tejido. Estos nervios libres terminales (vías ascendentes) están ubicados en casi todos los tejidos, y son morfológicamente similares, pero varían en su densidad, éstos son susceptibles a varios tipos e interacciones de estimulación, son conocidos como receptores específicos para el dolor o nociceptores. Algunos de estos nervios son fibras amielínicas de tipo C de pequeño diámetro y conducción lenta; y otras son fibras mielínicas de tipo A delta, largas y de conducción rápida (Edmeads, 1983). Estas fibras entran en la médula espinal por las raíces posteriores, interaccionan a este nivel y forman dos fascículos: a) el neoespinalámico, que es cruzado, de fibras gruesas, transmisión rápida, acaba en el tálamo y transmite el dolor agudo; y el b) paleoespinalámico, directo y con múltiples sinápsis, de transmisión lenta, que termina de forma difusa en el tálamo,

hipotálamo y sistema límbico, y transmite el dolor sordo y mal delimitado. En el tálamo y los núcleos cerebrales se produce la difusión hacia la corteza cerebral, es donde se toma conciencia de la sensación dolorosa (Terenius y Nyberg, 1987).

1.3.2. SISTEMAS INHIBIDORES DESCENDENTES.

Los impulsos ascendentes están modulados constantemente por interacciones a nivel del asta posterior de la médula espinal, entre los diferentes tipos de aferencias y por tres contingentes inhibidores descendentes básicos como el: 1) Sistema modulador reticulofugal, que produce una inhibición presináptica sobre los aferentes nociceptivos periféricos a través de los péptidos opioides endógenos (POE ó endorfinas), disminuyendo la liberación de neurotransmisores del dolor a ese nivel como acetilcolina y sustancia P (Liang y Cascieri, 1981); 2) sistema modulador mesencefalofugal, que produce una inhibición postsináptica sobre las neuronas nociceptivas a expensas de la liberación de serotonina; 3) sistema modulador corticofugal, con influencias inhibitoras sobre la propagación espinal y conexiones intracorticales (Zimmerman, 1984).

1.3.3. PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS Y RECEPTORES

OPIACEOS.

En estos sistemas de modulación juegan un papel importante los péptidos opioides endógenos, cuya acción es imitada por la morfina, y actúan sobre receptores opiáceos o también conocidos como nociceptores; modulan las sensaciones nociceptivas o dolorosas.

Estos receptores se localizan principalmente en el asta posterior de la médula espinal, en la sustancia gris periacueductal, en el sistema límbico y en el tálamo. Se han reconocido a la fecha cinco tipos diferentes: *mu*, *kappa*, *delta*, *sigma* y *epsilon*, y salvo los *sigma*, todos los demás parecen estar relacionados con la analgesia (Tyers, 1980; Martin, 1981; Omote y col. 1990); su estimulación también produce los otros efectos indeseables de los opiáceos. La morfina se fija selectivamente a los receptores *mu* generando una acción agonista. Según sus precursores, los POE se han dividido en tres grupos: a) Proopiomelanocortina (betaendorfina, Alfa, gamma y delta endorfinas), b) Proencefalina A (met y leu-encefalinas), y c) Prodinorfina (dinorfina, Alfa y beta neendorfinas). Están distribuidos en el SNC y periférico; y actúan en los receptores opiáceos. No se sabe si la multiplicidad de efectos que producen se debe a la activación de uno o varios tipos de receptores (Basbaum y Fields, 1984).

2. TERAPEUTICA DE COMBINACION DE FARMACOS.

Los efectos de un fármaco pueden modificarse por administración simultánea con otro, buscando beneficios en ese sentido nacieron las asociaciones o combinaciones medicamentosas que fueron muy populares antiguamente, cuando se suministraba al paciente una serie de fármacos al mismo tiempo, con el fin de que alguno fuera beneficioso. Dicho procedimiento de polifarmacia se denominó "terapéutica de tiro de escopeta". Actualmente con el advenimiento de la farmacología científica, el empleo de los medicamentos en combinación debe ser hecha con cuidado y en forma

"racional" (Litter, 1986).

Con la interacción o combinación de dos fármacos puede producirse sinergismo farmacológico, es decir, puede surgir una modificación cuantitativa de una sobre la otra en varios sentidos. Estas interacciones pueden producirse en el lugar de acción de los fármacos (interacción farmacodinámica) o también fuera de dicho lugar, modificando la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de los fármacos (interacción farmacocinética). En forma estricta, el sinergismo se presenta cuando hay un cambio de la acción farmacológica de un fármaco por el empleo de otro, y pueden presentarse tres casos:

1. Sinergismo de suma o aditivo: cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos fármacos es igual a la suma de sus efectos individuales, este puede producirse cuando ambos fármacos agonistas se unen a los mismos receptores, siempre que la actividad intrínseca de ambas sea parecida (Seegers y col., 1981)

2. Sinergismo de potenciación o supraaditivo: cuando los fármacos son administrados simultáneamente y la respuesta obtenida es mayor que la correspondiente a la suma de sus acciones individuales; puede producirse cuando los fármacos reaccionan con distintos receptores para producir el mismo efecto (López-Muñoz y col., 1994a, 1994b).

3. Sinergismo de tipo antagonismo o infraaditivo: se puede generar cuando al administrar simultáneamente dos fármacos, se presenta un efecto menor incluso al efecto mínimo de suma que se

esperaría; es decir, hay disminución o anulación de la acción farmacológica de un fármaco por acción de otro.

En general, se puede decir que las ventajas del sinergismo aditivo y supraaditivo son: disminución de dosis en comparación con las dosis administradas individualmente para alcanzar un mismo efecto; reducción de los efectos colaterales, ya que el mismo efecto se puede alcanzar ahora con menores dosis; puede variar la rapidez y duración de la eficacia de los fármacos (López-Muñoz, 1994b).

El tratamiento ideal del dolor humano requiere el uso de fármacos analgésicos eficaces, con mínimos efectos adversos. El uso de una combinación de fármacos que actúen a diferentes niveles con distintos mecanismos farmacológicos pueden resultar en una global potenciación del efecto analgésico, y si son pequeñas las dosificaciones de cada uno de los componentes, los riesgos de efectos colaterales pueden ser disminuidos (López-Muñoz y col., 1993c). Estas combinaciones son formuladas en un intento de producir grandes efectos analgésicos. A pesar de eso, la evidencia experimental que apoye la eficacia de las combinaciones sobre los fármacos solos, es escasa y confusa. El procedimiento y circunstancias experimentales al evaluar la combinación de fármacos analgésicos pueden presentar dificultades para esclarecer los beneficios (Puglisi y Garagiola 1989; López-Muñoz 1994a). Ciertas combinaciones de opioides y analgésicos anti-inflamatorios no esteroides pueden ser beneficiosas, pero otras combinaciones pueden ser perjudiciales tal como en el caso de acetaminofen-pentazocina

en el tratamiento del dolor de tipo artritis en rata (López-Muñoz y col., 1993c).

El dolor es un problema muy complejo, por lo que es natural que existen dificultades en la medición del dolor, en la sensibilidad de los procedimientos experimentales usados para evaluar diferentes analgésicos. Los modelos experimentales en animales tales como "sacudida de la cola" (D'Amour y Smith, 1941), "plancha caliente" (Woolfe y McDonald, 1944), "pinzamiento de la cola" (Bianchi y Franceschini, 1954) y el ensayo de "estiramiento abdominal" (Siegmond y col., 1957), miden los efectos analgésicos adecuadamente, pero algunas veces es difícil evaluar ligeros cambios en la respuesta analgésica y seguir el curso temporal del efecto analgésico en el mismo animal (Winter, 1965); así como dependiendo del tipo e intensidad de estímulo, algunos compuestos reconocidos como analgésicos aparecen débiles o sin actividad, ejemplo aspirina en el modelo plancha caliente. En relación con estos problema, ha sido desarrollado un modelo experimental preclínico llamado "Disfunción inducida por dolor en ratas" o modelo PIFIR (López Muñoz y col., 1993a) por sus siglas en inglés (Pain Induced Functional Impairment in Rat); el cual genera una situación dolorosa muy similar a el problema de la artritis gotosa en la clínica, además de tener algunas ventajas importantes, como que permite seguir el curso temporal del analgésico en el mismo animal con una alta sensibilidad.

3. ANALGESICOS

3.1. Definición.

Los analgésicos son sustancias químicas que actúan disminuyendo la percepción al dolor por diversos mecanismos sin producir pérdida de conciencia y sin alterar la actividad refleja (Velázquez, 1987).

3.2. Clasificación de analgésicos.

Los analgésicos tienen diversas clasificaciones, sin embargo, podríamos mencionar que existen dos grupos muy importantes:

a) Opioides: Producen analgesia y además tienen la propiedad de provocar sueño, por lo que fueron conocidos también como "hipnoanalgésicos" o "analgésicos narcóticos", terminología que actualmente está en desuso. Dentro de estos compuestos los mas conocidos desde la antigüedad han sido el opio y sus alcaloides naturales (opióceos). El agente prototipo es la morfina, todos producen con el uso frecuente farmacodependencia en mayor o en menor grado, tolerancia y aún adicción. Actúan de una manera muy eficaz sobre la percepción del dolor que proviene de vísceras o lesiones graves como quemaduras o neoplasias.

b) Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs): Fármacos que producen alivio del dolor y además provocan descenso de la temperatura en los individuos febriles, por lo que se les denomina "antipiréticos-analgésicos", son en términos generales, menos potentes y en algunas tipos de dolor, menos eficaces también,

no hay reportes de que den origen a farmacodependencia; la mayoría de ellos poseen acciones anti-inflamatorias. El agente prototipo de estos fármacos es la aspirina.

3.2.1. ANALGESICOS DE TIPO OPIOIDE

3.2.1.1. HISTORIA.

Los efectos psicológicos del opio ya eran conocidos por los antiguos sumerios. La palabra griega "opio" deriva del nombre griego "opos" = jugo, ya que el compuesto se obtenía del jugo de la amapola ó *Papaver Somniferum*. Los mercaderes árabes introdujeron el compuesto en Oriente donde se empleó principalmente para controlar la disentería. El 1806, Sertürner logró el aislamiento de una sustancia pura a partir del opio que denominó morfina, por "Morfeo", dios griego del sueño. Rápidamente se sucedieron los descubrimientos de otros alcaloides contenidos en el opio: codeína por Robiquet en 1832 y papaverina por Merck en 1848. Gates y Tschudi lograron sintetizar la morfina en 1952. Después de la Segunda Guerra Mundial se introducen en terapéutica compuestos parecidos a morfina pero de origen sintético como Meperidina y Metadona (Goodman y Gilman, 1991). En 1967 Martin y colaboradores, llegaron a la conclusión de que las complejas interacciones con compuestos similares a la morfina, podían ser explicadas por la existencia de más de un tipo de receptores para los opioides y agentes relacionados. En 1973, Goldstein y colaboradores, describieron en forma independiente, sitios de unión estereoespecíficos para agentes opioides en el sistema nervioso de los

mamíferos. En investigaciones posteriormente realizadas, se encontró que existían tres familias diferentes de péptidos opioides y múltiples categorías de receptores opioides (Bloom, 1983; Akil y col., 1984; Goldstein y col., 1984).

3.2.1.2. QUIMICA DE LA MORFINA.

El alcaloide fenantrénico más importante del opio es la morfina, muchos derivados semi-sintéticos se preparan mediante modificaciones relativamente simples de la molécula de la morfina o también de la tebaína. La tebaína difiere de la morfina sólo en que ambos grupos hidroxilo están metilados y en que el ciclo presenta dos ligaduras dobles (6,7 y 8,14). La tebaína tiene poca acción analgésica, pero es un precursor de varios compuestos importantes como naloxona y oxycodona. Ciertos derivados de ésta, tienen una potencia mil veces mayor que la morfina (etorfina). La heroína (diacetilmorfina), se prepara por acetilación de la morfina en las posiciones 3 y 6. La apomorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona y oxícodona también se obtiene por modificación de la molécula de morfina (Goodman y Gilman, 1991).

3.2.1.3. RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LOS OPIOIDES.

Los compuestos útiles desde el punto de vista clínico incluyen a los morfinaños, benzomorfanos, metadonas, fenilpiperidinas y propionilidas. Si bien, las representaciones bidimensionales de estos compuestos son muy diferentes, los modelos moleculares muestran ciertas características comunes. Entre las propiedades importantes de los opioides que pueden ser alteradas por

modificación estructural, se encuentra su afinidad por diversas especies de receptores opioides (Carr y Bak, 1988), actividad agonista vs antagonista, liposolubilidad y resistencia a la degradación metabólica. Por ejemplo, el bloqueo del hidroxilo fenólico en posición 3, como la codeína y la heroína, reduce drásticamente la fijación a los receptores μ ; estos compuestos son convertidos *in vivo* en los poderosos analgésicos morfina y 6-acetil morfina, respectivamente.

El descubrimiento de los péptidos endógenos con afinidades preferenciales para diversos tipos de receptores opioides ha agregado nuevas dimensiones al estudio de las relaciones estructura- actividad. Se han sintetizado numerosos congéneres de los péptidos y se han caracterizado diversos agonistas y antagonistas selectivos (Lobbezoo y col, 1981; Davenport y col, 1990).

3.2.1.4. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La morfina y los agonistas opioides μ relacionados, producen sus efectos principales en el SNC y en el intestino, en particular sobre dichos receptores; también presentan afinidad apreciable por los receptores δ y κ . Los efectos son muy diversos e incluyen analgesia, somnolencia, modificaciones del estado de ánimo, depresión respiratoria, disminución de la motilidad intestinal, náuseas, vómito y alteraciones del sistema nervioso endócrino y autónomo (Ocaña y col., 1990; Hayes y Volgelsang, 1991).

3.2.1.5 EFECTOS EN EL SNC.

La morfina posee efectos estimulantes y depresores; predominan los efectos depresores en la corteza y en el hipotálamo, y los estimulantes en la médula espinal; en cuanto al tronco del encéfalo, unos centros son estimulados (vómitos, etc.), y otros deprimidos (centro respiratorio y de la tos). En el hombre la morfina a dosis de 10 mg, alivia el dolor, suprime las sensaciones desagradables (miedo, aprensión, hambre, etc.), produce euforia y, si el ambiente es propicio, el sujeto se duerme. Dosis altas provocan sueño, y todavía más altas producen, coma y la depresión selectiva.

Analgesia. Es una acción fundamental de la morfina; es un efecto muy selectivo, pues en principio no se afectan otras modalidades de sensación y, tampoco son afectadas seriamente las funciones intelectuales, incluso se puede rendir más, bajo la acción de los opiáceos; que son eficaces generalmente en todo tipo de dolor: visceral, muscular ó superficial (Meunier y col., 1983; Aanonsen y Wilcox, 1987). Algunos otros efectos de los opioides son:

Euforia. Los opioides reducen la aprensión y las sensaciones desagradables. El individuo se encuentra menos inhibido, se eleva el tono vital y se produce un bienestar denominado euforia; en algunos individuos se produce disforia, el fármaco provoca ansiedad, náuseas y vómitos en estos sujetos. La heroína es muy euforizante, de ahí su peligrosidad. Los antagonistas opioides pueden producir intensa disforia (Lipman, 1990).

Hipnosis. Dosis suficiente de opiáceos producen sueño, que va precedido de analgesia; estos preparados son útiles en casos de insomnio por dolor. Este efecto parece estar relacionado con la depresión ejercida sobre los sistemas multineurales y multisinápticos de la formación reticular (Velázquez, 1987).

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

Rigidez del tronco. Se produce una intensificación del tono en los músculos grandes del tronco, con la administración de ciertos opiáceos. Se cree que esto es consecuencia de una acción de los opioides a nivel de la médula espinal. Dicha rigidez reduce el rendimiento y la expansión del tórax por lo tanto interfiere en la ventilación. Este efecto puede ser contrarrestado por la administración de un antagonista opioide.

Emesis. Los analgésicos opioides pueden activar la zona de descarga de quimiorreceptores en el tallo encefálico para producir náusea y vómito (Katzun y Trevor, 1991).

3.2.1.6. EFECTOS PERIFERICOS.

Aparato cardiovascular. A dosis normales, la morfina y sus congéneres producen muy poco efecto; dosis más altas producen bradicardia e hipotensión por mecanismo central, deprimiendo el

centro vasomotor. Dosis terapéuticas, producen vasodilatación periférica por liberación de histamina.

Aparato respiratorio. Los opiáceos provocan constricción bronquiolar por liberación de histamina. Deprimen la tos por mecanismo central y producen acidosis respiratoria e hiperlactacidemia. La codeína, heroína, etc., tienen una acción antitusígena muy marcada (Higuchi y col., 1986).

Efectos metabólicos. Los opiáceos descienden la temperatura corporal; disminuyendo el consumo de oxígeno; provocan hiperglucemia, descenso del glucógeno hepático y falsa glicosuria por liberación de catecolaminas, descienden el metabolismo basal por depresión de la actividad del centro termorregulador del hipotálamo. Los opiáceos provocan un aumento de los 17-cetoesteroides urinarios en personas normales, pero disminuyen la eliminación en personas adictas. La morfina depleta el contenido de ácido ascórbico de la corteza suprarrenal, los opiáceos inhiben la secreción de gonadotropinas. En sangre hay un incremento de la coagulabilidad sanguínea tras la administración de estos agentes, que parece actúan como quinasas.

Músculo estriado. La morfina tiene un efecto curarizante que se intensifica cuando se transforma el grupo amínico terciario en amonio cuaternario.

Piel y mucosas. Los alcaloides fenantrénicos aplicados localmente pueden producir urticaria, dermatitis de contacto, irritación local, estimulan la sudoración y son vasodilatadores (Velázquez, 1987).

3.2.1.7. Mecanismo de acción.

La morfina y sus congéneres 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 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. Aunque estos péptidos comparten muchas características químicas y farmacológicas, existen claras diferencias en relación a sus vías bioquímicas y neuronales.

1. Tipos de receptores. Como se mencionó anteriormente, se han identificado varios tipos de receptores de los opiáceos en diversos sitios del SNC y del SN periférico. Los ligandos exógenos y endógenos se unen en estos lugares en 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 (Hayes y Volgelsang, 1991). La analgesia a nivel supraespinal, así como las propiedades euforizantes, de depresión respiratoria y de dependencia física de la morfina (efectos típicamente agonista) son consecuencia, de su interacción con receptores *mu*. Los receptores *kappa* son causantes, de la expresión de analgesia a nivel espinal, la miosis y la sedación. Los receptores *sigma* parecen relacionarse a los efectos

disfóricos, alucinógenos y de estimulación cardiaca. Se han propuesto otros receptores basados en experimentos *in vitro*, pero su significado *in vivo* todavía no es claro (Hughes, 1975; Pert, 1982; Cohen y Melzack, 1985).

En el asta dorsal de la médula espinal y 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, al área gris periacueductal del encéfalo medio y a varios núcleos hipotálamicos y talámicos. La fijación de un opiáceo en estos sitios supraespinales aumenta grandemente el efecto a nivel espinal para reducir la entrada nociceptiva y por lo tanto eleva el umbral del dolor. Ciertas células de la médula espinal que contienen sitios de unión para los analgésicos opioides han sido identificadas como interneuronas cortas que terminan en las vías aferentes sensoriales centrales primarias de transmisión del dolor, las cuales contienen el péptido transmisor, *substancia P*. Las neuronas con esta *substancia P* transmiten el dolor y se ha demostrado que los opiáceos y las endorfinas inhiben la liberación de esta *substancia P*. No se han identificado con exactitud los sitios encefálicos que intervienen en la alteración de la reactividad al dolor. Se ha sugerido que son las vías entre el diencefalo y la corteza, ya que los efectos de los analgésicos opioides muestran cierta semejanza a los que ocurren después de lobotomía prefrontal; en varios núcleos del hipotálamo y tálamo se ha encontrado una elevada den-

sidad de sitios de fijación para los opiáceos (Rady y col., 1991).

Los analgésicos opioides inhiben la actividad eléctrica en áreas específicas del sistema nervioso, y la reducción en la descarga neuronal es acompañado por una disminución general en la liberación de ciertos neurotransmisores. Dado que se sabe que la liberación de sustancias transmisoras está acoplada con la entrada de calcio a la neurona, se ha sugerido que la acción de los opiáceos dependen de su habilidad para interferir selectivamente con la entrada del calcio y con la hipocalcemia cerebral. Esta reducción del calcio intracelular en neuronas específicas donde actúan los opiáceos, produce una deficiencia en la liberación de neurotransmisores con activación reducida de sus sitios. En contraste a la depresión de la entrada de calcio a las neuronas causada por una sola exposición, el tratamiento crónico se asocia con tolerancia y dependencia, además de producir una elevación en el contenido de calcio intracelular en las neuronas (Hayes y Vogelsang, 1991). Los analgésicos opioides inhiben la liberación de varios neurotransmisores; entre éstos están acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-HT y la sustancia P (Hamzum y col., 1981; Lipp, 1991). Con la administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina o de sus substitutos, hay una pérdida gradual de su eficacia que se denomina tolerancia. Para reproducir la respuesta original, debe ser administrada una dosis mayor. Junto con el desarrollo de dicha tolerancia, se presenta la dependencia física, de modo que la administración continuada del medicamento se hace necesaria para prevenir un síndrome característico de retiro

o abstinencia (Kabirullan y Yoburn, 1990).

El mecanismo de evolución de tolerancia y dependencia física no se relaciona con factores farmacocinéticos si no es, una verdadera respuesta celular adaptativa. Se ha indicado que la acumulación del 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. Suspender el opioide conduciría entonces a la pérdida de la capacidad para secuestrar calcio y al aumento en la liberación de cierto número de neurotransmisores. La concentración alta de los transmisores puede ser la consecuencia inmediata del síndrome de abstinencia (Kabirullan y Yoburn, 1990).

3.2.1.8 FARMACOCINETICA.

Los alcaloides fenantrénicos y sus derivados semisintéticos se absorben por vía oral en trectos altos del intestino delgado; esta absorción es pobre en el caso de la morfina, heroína, y nalorfina, buena en el caso de codeína y dihidrocodeína. Cuanto más lipofílico son los opioides más fácilmente son absorbidos por la mucosa nasal o bucal; aquellos con mayor liposolubilidad pueden ser absorbidos por vía transdérmica, por vía parenteral la absorción es buena siendo de elección la vía subcutánea; el período de latencia de la morfina por esta vía es de 30 minutos, el Emáx se alcanza al cabo de una hora y persiste durante 3-5 horas y por vía intravenosa el período de latencia es de 5 minutos (Jacobson y col., 1988).

Cuando la morfina se encuentra en concentraciones terapéuticas en el plasma, alrededor de una tercera parte está fijada a las

proteínas. La morfina no persiste en los tejidos y 24 horas después de la última dosis, las concentraciones tisulares son bajas. El sitio de acción primario de la morfina es el SNC, en el adulto algunas cantidades atraviesan la barrera hematoencefálica. En comparación con otros opioides más liposolubles como la codeína, heroína y la metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica en una proporción menor (Bhargava y col., 1991).

La vía principal para el metabolismo de la morfina es una conjugación con el ácido glucurónico para formar productos activos e inactivos; la morfina-6-glucurónico es más potente que la morfina. En adultos jóvenes, la vida media de la morfina es de unas 2 horas y la correspondiente a la morfina-6-glucurónico es algo más prolongada. Los niños alcanzan los valores de los adultos a los 6 meses de vida. Muy poca morfina se excreta intacta, se elimina por filtración glomerular, principalmente como morfina-3-glucurónico; el 90% de la excreción total se produce durante el primer día. Existe una circulación esterohepática de la morfina y de sus glucurónicos, a la cual se deben las pequeñas cantidades de morfina que se encuentran en las heces y la orina durante varios días después de la última dosis (Goodman y Gilman, 1991).

3.2.2. ANALGESICOS NO OPIOIDES O NSAIDs.

Los analgésicos no opioides o fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente (aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos), que a pesar de ello comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos

colaterales. El prototipo es la aspirina; por lo tanto, estos compuestos a menudo se mencionan como compuestos tipo aspirina (Goodman y Gilman, 1991).

3.2.2.1. CLASIFICACION.

Se pueden considerar dos clases de fármacos antiinflamatorios no esteroideo, no específicos, y antipiréticos, éstos son:

1) Los salicilatos, y los

2) No salicílicos: a) pirazolonas y derivados: dipirona, b) índoles, indazoles y derivados; c) ácidos arilntranílicos y derivados; d) ácidos arilalcanóicos: ácidos arilacéticos y arilpropiónicos; e) derivados del paraaminofenol; f) oxicanos: el piroxicam (Litter, 1986).

3.2.2.2 HISTORIA.

En el caso de las pirazolonas y derivados. La antipirina fue la primera pirazolona usada como anpirético y analgésico. Un derivado muy semejante, la aminopirina, es mucho más potente y desplaza con mucho a la antipirina en su uso en la práctica. La antipirina fue sintetizada por el año de 1883 en una búsqueda de antipiréticos eficaces, desde entonces ganó popularidad como analgésico. Durante muchos años, se contó con mezclas que contenían antipirina para usarse en el alivió de la cefalalgia, la dismenorrea, la osteoartritis y la gota. Posteriormente varios salicilatos ganaron más aceptación tanto en el tratamiento de la fiebre reumática como en función de simples analgésicos la antipirina y la aminopirina perdieron aceptación a causa de su

toxicidad y a la fecha aunque pocas veces, es prescrita en Estados Unidos de América (Drill, 1978). En México, Alemania y Europa en general, la dipirona un derivado sulfonado, es muy empleada principalmente a nivel hospitalario, también se vende frecuentemente en mezclas con otros medicamentos (Brune 1991; Gerber y Nappi 1993).

3.2.2.3. ORIGEN Y QUIMICA.

Las pirazolonas son compuestos de origen sintético que derivan del pirazol compuesto heterocíclico con 2 átomos de nitrógeno y 3 de carbono. Los principales fármacos de este grupo son: a) la antipirina o fenazona, el compuesto más sencillo, b) la propifenazona, isopirina o isopropilantipirina, derivado simple de la anterior y empleado generalmente en las asociaciones medicamentosas analgésicas; c) la aminopirina, amidopirina o aminofenona, derivado dimetilado de la antipirina; d) dipirona (metamizol), derivada a su vez de la anterior por el agregado de un grupo sulfónico, como sal sódica soluble; e) la fenilbutazona y su sal sódica soluble, derivada de su forma enólica es una pirazolidinadiona, con dos funciones cetónicas y un grupo fenilo agregado; f) oxifenbutazona, metabolito de la anterior por hidroxilación en el radical fenilo de la posición 2.

3.2.2.4. RELACIONES DE LA ESTRUCTURA QUIMICA Y ACCION FARMACOLOGICA.

Debe señalarse que la mayoría de estos analgésicos antipiréticos derivan de dos sustancias fundamentales, el fenol y la anilina (fenilamina) que consisten en un grupo hidróxilo y amino respectivamente, sobre el anillo bencénico. Se disminuye la toxicidad del fenol y se aumentan algunas propiedades sustancialmente si se añade un grupo carboxilo, lo que origina el ácido salicílico, del que derivan los salicilatos (Abramson, 1990). Para el caso de la anilina, la toxicidad puede disminuirse, así como aumentar las propiedades farmacológicas, reemplazando los hidrógenos del grupo amino, tal como sucede con la antipirina, la aminopirina y la fenilbutazona, que pueden considerarse como derivados de la anilina. El agregado de un grupo sulfónico en la aminopirina, como sucede con la dipirona -usada como sal sódica - reduce en forma manifiesta la toxicidad de aquella y aumenta su acción antiinflamatoria.

3.2.2.5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

1. Acción analgésica. Al igual que los salicilatos, las pirazolonas son capaces de aliviar el dolor correspondiente a las estructuras somáticas, con poca influencia del dolor visceral. En animales de experimentación, estos fármacos son activos en el dolor inflamatorio especialmente, como el provocado por inyección intraperitoneal de sustancias irritantes -síndrome de estiramiento abdominal- en el ratón, o por compresión de la pata inflamada en

la rata. En el hombre, midiendo la acción analgésica por elevación del umbral al dolor, con estos fármacos puede observarse analgesia semejantes a los salicilatos; en pacientes con dolor somático, producido por fracturas, en el postoperatorio y postparto se ha observado una evidente disminución de la intensidad del dolor (Thiel, 1990); como también en procesos reumáticos, -artritis reumatoidea- osteoartritis o artrosis, fibrosis, etc.

Puede advertirse que los fármacos más potentes son la aminopirina, la dipirona, la fenilbutazona y sus derivados siendo de menor potencia la propifenazona, la antipirina y la oxifenilbutazona, ésta con poca acción analgésica.

La acción antiinflamatoria constituye una propiedad fundamental de las pirazonas. En el hombre, la acción antiinflamatoria se observa especialmente en los procesos reumáticos crónicos, en los del tipo inflamatorio, como la artritis reumatoidea -acción antirreumática-, en que no sólo disminuye el dolor sino también la tumefacción y rigidez articular.

Los estudios cuantitativos experimentales en los animales demuestran que la potencia antiinflamatoria relativa de los distintos fármacos analgésicos varían relativamente con el método y la estructura orgánica implicada (Schattenkirchner y Kaurimsky, 1978; Seegers y col., 1981), los fármacos más potentes son la fenilbutazona y sus derivados, incluyendo oxifenbutazona, para luego seguir con la dipirona, la aminopirina y antipirina la menos potente.

En cuanto a la acción antipirética, disminuyen la temperatura

corporal en casos de fiebre en los animales y en el hombre por aumento de la termólisis, vasodilatación cutánea y sudoración (Litter, 1986).

El derivado de la pirazolona, dipirona (metamizol) se ha utilizado ampliamente para el tratamiento del dolor agudo y crónico de los procesos inflamatorios. El fármaco es un agente analgésico potente con propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y espasmolíticas (Ajgaonkar y col., 1988; Schmidt, 1990).

3.2.2.6. MECANISMO DE ACCION.

El mecanismo y modo de acción de las acciones antiinflamatoria, analgésica y antipirética de dipirona, son similares a los de los salicilatos: a) la acción antipirética posee un modo de acción central; b) la acción analgésica puede ser central y sobre todo periférica; la acción antiinflamatoria es directa sobre los tejidos, disminución de la permeabilidad capilar:

i) Las pirazolonas inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas PGE_2 , $PGF_{2\text{ALFA}}$ -principales en la inflamación- y también de las PGD_2 , PGE_1 y PGL_2 o prostaciclina, actuando sobre la enzima ciclooxygenasa o prostaglandin-sintetasa; ii) dicha inhibición enzimática se realiza en los focos inflamatorios y constituyen el mecanismo de acción esencial de la acción antiinflamatoria de estos fármacos, iii) lo mismo sucede para la acción analgésica correspondiente al modo de acción periférico, en que estos fármacos impiden la "sensibilización" de los receptores producidas por las prostaglandinas PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\text{ALFA}}$, a la estimulación nerviosa provocada por la bradiquinina; iv)

análogamente, la acción antipirética, por lo menos parcialmente, obedece a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas citadas (Brune y Alperman, 1983; Horiguchi y col., 1986; Brune y col., 1991).

La dipirona se ha indicado que actúa periféricamente, que se metaboliza rápidamente en 4-metilaminoantipirina y 4-aminopirina, los cuales han revelado tener actividad para inhibir la síntesis de las prostaglandinas similar a la del ácido acetil salicílico (AAS). Sin embargo, este asunto nunca se ha aclarado completamente y existen algunos datos de que la dipirona también tiene un sitio de acción central. Resultados recientes que indican que la dipirona causa efectos antinociceptivos y analgésicos, no sólo mediante acción periférica sobre las fibras aferentes mielínicas de umbral alto y bajo, sino también mediante un efecto central, el cual debe estar dirigido claramente en la médula espinal. La acción analgésica de la dipirona también se debe a sus efectos centrales, estos sitios centrales de acción, tal vez no sólo incluyen a la médula espinal, sino que también se extiende a otros sitios centrales como la sustancia gris periacueductal (Schmidt, 1990).

3.2.2.7. FARMACOCINETICA.

Las pirazolonas y derivados se absorben perfectamente en el tracto gastrointestinal cuando se administran por vía bucal. También se absorben con facilidad por vías parenterales - intramuscular, subcutánea- cuando se utilizan los preparados hidrosolubles como la dipirona. La antipirina y la aminopirina, después de su absorción, pasan a la sangre donde alcanzan la máxima

concentración a las 2 horas de su ingestión, y el nivel plasmático cae lentamente, 6 % por hora la antipirina y 20 % por hora para la aminopirina. Estas sustancias se combinan con las proteínas plasmáticas en un 15 %, su volumen de distribución es de 0.6 l/Kg, es decir que se distribuyen en los líquidos extra e intracelulares, pasando a todos los tejidos y líquidos del organismo, en proporción a su contenido de agua. La aminopirina y la dipirona se metilan formando 4-aminoantipirina que conserva propiedades analgésicas y antipiréticas, luego se acetilan dando 4-acetilaminoantipirina, inerte de 30 a 40 % ; se forma además 4-hidroxi antipirina, todas estas transformaciones tienen lugar en el hígado, apareciendo los metabolitos en la orina, la 4-hidroxi antipirina conjugada con ácido glucurónico y ácido sulfúrico, así como ácido rubazónico, producto derivado de la aminopirina que colorea la orina de los pacientes que han ingerido este compuesto. La excreción urinaria consiste en antipirina, aminopirina o dipirona libre, un 5 %, y sus productos de biotransformación un 50% no conociendo el destino del resto (Levy y col., 1984; Neddermann y Rohdewald, 1988).

Toxicidad. Se trata de un fármaco poco tóxico y generalmente no da origen a reacciones adversas, salvo en muy raras ocasiones a la agranulocitosis, que se produce por administración repetida del fármaco y se caracteriza por una disminución intensa y aún desaparición de los leucocitos polimorfonucleares en la sangre; debido a la misma, está muy disminuida la resistencia a las infecciones, y aparecen primero lesiones ulcerosas en la boca y garganta, angina agranulocítica, fiebre elevada, seguida de

diseminación de la infección y sepsis, que puede llevar a la muerte en pocos días . En la sangre existe una intensa disminución de leucocitos, referente a los granulocitos el contenido de eritrocitos y hemoglobina es normal (Gault, 1972; Lobato, 1990).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se usa con mucha frecuencia la dipirona a nivel hospitalario, tanto por sus efectos analgésicos, como antiinflamatorios, pero su eficacia es limitada y no es útil ante dolor de tipo intenso. Por otra parte, aunque la morfina sí es útil ante situaciones de dolor intenso, en México no está en el cuadro básico de medicamentos. Sin embargo, es el compuesto opioide prototipo y de comparación para ubicar tanto la eficacia como la potencia de nuevos analgésicos o nuevas terapias analgésicas. Es por esto, que aunque la combinación dipirona-morfina en la actualidad, tenga pocas probabilidades de usarse en México a nivel clínico, su análisis y estudio a nivel preclínico puede brindar pistas importantes del comportamiento de 2 agentes prototipos de grupos de analgésicos diferentes e importantes. Si los resultados son adecuados y prometedores, entonces éstos estudios brindarán conocimientos para tratar de entender el comportamiento de las combinaciones y su mejor aprovechamiento en el futuro, para beneficio del hombre, en el que desde luego habrá que iniciar y realizar los estudios correspondientes.

Es por esto, que en este trabajo se utilizará el modelo experimental "disfunción inducida por dolor en rata" estableciendo el nivel de disfunción 3, para evaluar los efectos analgésicos por medio de curvas tiempo-respuesta (CTR) y curvas dosis-respuesta (CDR), de la dipirona y morfina administradas individualmente, y de

estas CDR seleccionar una serie de dosis efectivas de cada uno de los analgésicos, para llevar acabo las combinaciones de estos fármacos (dipirona-morfina) así como evaluar el tipo de interacción sinérgica (suma o potenciación) que se presente y en caso de ser así, obtener la superficie de interacción sinérgica que permita discernir los efectos analgésicos, resultado del sinérgismo y seleccionar las dosis que en combinación producen la máxima eficacia analgésica, con los menores efectos adversos en la rata y detectar si esa combinación produce también la máxima potenciación o esa máxima potenciación se produce con otra proporción de combinación.

OBJETIVOS

En el modelo experimental "disfunción inducida por dolor en rata" (PIFIR por sus siglas en inglés: Pain Induced Functional Impairment Model in the Rat) y estableciendo el nivel de disfunción 3:

1. Cuantificar por medio de curvas tiempo-respuesta (CTR) y por curvas dosis-respuesta (CDR), los efectos analgésicos que pueda producir un agente de tipo NSAIDs como la dipirona (vía sc) en administración simple.

2. Cuantificar por medio de CTR y por CDR, los efectos analgésicos que pueda producir un agente de tipo opioide como el clorhidrato de morfina (vía sc) en administración simple.

3. Independientemente del grado de efecto analgésico que produzcan cada uno de estos fármacos en esta condición experimental, seleccionar una serie de dosis subtóxicas de cada uno, para realizar un análisis del tipo de interacción que se presenta con estos analgésicos en administración simultánea. El número de combinaciones será mayor a 20 y menor a 30, ya que de esta manera, se tendrá una cobertura mas amplia del fenómeno de interacción entre estos 2 compuestos.

4. Analizar las CTR y CDR obtenidas con las combinaciones y determinar si se presenta o no sinergismo y en caso de presentarse, determinar el tipo de interacción o sinergismo: aditivo o de potenciación.

5. Obtener la superficie de interacción sinérgica de dipirona y morfina en el modelo experimental PIFIR en el nivel de disfunción 3.

6. Determinar la importancia y relevancia de emplear estos fármacos en forma individual o en forma simultánea en una condición de disfunción (o dolor) intensa.

HIPOTESIS:

Con el fin de analizar el comportamiento de dipirona y morfina en administración simple y simultánea en el Nivel de disfunción 3 del modelo PIFIR, se plantea la siguiente hipótesis:

"Se espera que al administrar los analgésicos dipirona-morfina en la proporción adecuada, se presente una interacción sinérgica de potenciación, por lo cual, se podrían ver reducidas las dosis necesarias de cada uno de ellos para obtener adecuada eficacia analgésica, y con esto también podrían verse reducidas las posibilidades de generar efectos adversos, principalmente de la morfina".

MATERIAL Y METODOS

1. ANIMALES

Este estudio se llevó a cabo en ratas hembras Wistar de aproximadamente 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 Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Zimmermann, 1983) y los Lineamientos y Standares Éticos para la Investigación del Dolor Experimental en animales (Covino y col., 1980).

2. REACTIVOS Y FARMACOS.

- Eter disulfúrico.
- Ácido úrico (cristales) SIGMA U-2625.
- Solución salina al 0.9 ‰
- Dipirona (Neo-Melubrina) Química Hoechst AG.
- 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, 10 ml.
- Electrodo.
- Pegamento instantáneo Krazy Kola Loka.
- Cinta adhesiva Tuk.
- Sistema de registro de contactos que incluye una computadora Apple II+[™] y una tarjeta Mountain A/D[™]

MODELO EXPERIMENTAL:

La actividad analgésica será evaluada utilizando el modelo experimental PIFIR (Disfunción-inducida por dolor en ratas) descrito en detalle por López Muñoz y col. (1993a).

Procedimiento:

Los experimentos se iniciaron a las 11.00 y concluyeron aproximadamente a la 18.00 horas. Los animales fueron llevados del bioterio al área de experimentación en donde la temperatura se mantiene entre 23 y 26 grados centígrados. Durante el experimento no se proporcionó agua ni alimento a los animales. Las ratas fueron anestesiadas una a una en la cámara de anestesia con vapores de éter sulfúrico. Ya anestesiadas las ratas, se les administró en la extremidad posterior derecha, en la articulación fémoro-tibio-rotular, 0.05 ml de una suspensión de ácido úrico al 50% en aceite mineral 8 días antes y el día del experimento. La administración

del ácido úrico se realizó con una jeringa de 1 ml y una aguja No. 25 o 22 de 4 mm de largo (Figura 1).

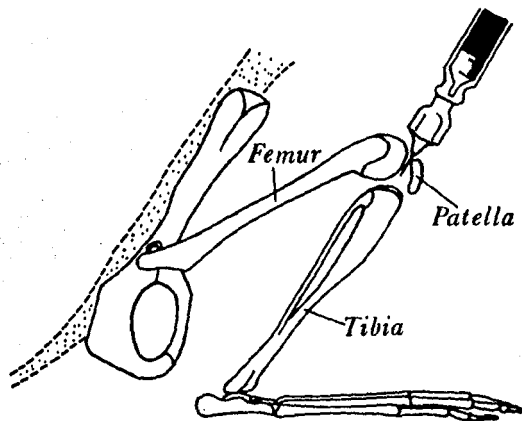


FIGURA 1: Sitio de administración intra-articular de la suspensión de ácido úrico en la extremidad posterior derecha de la ratona para producir disfunción y dolor en el modelo "Disfunción inducida por dolor".

Después de inyectadas, las ratas fueron marcadas con tinta indeleble para diferenciarlas entre sí y se anotó la hora de administración y el peso corporal de cada una, los electrodos

fueron adheridos en el espacio entre los cojinetes plantares de ambas extremidades con pegamento instantáneo "Krazy Kola Loka", y para evitar que el movimiento despegase los electrodos, éstos se sujetaron en la misma pata con una tira de cinta adhesiva. Luego los animales fueron colocados en una jaula aparte hasta que finalizó el efecto del anestésico. Ya recuperadas de la anestesia, fueron colocadas individualmente en los carriles del tambor rotatorio, los electrodos fueron conectados a un contador, al hacer contacto los electrodos y el tambor se cerró el circuito. En el modelo se mide el tiempo de contacto en décimas de segundo, siendo acumulativo, y al sumarse 10 se marca una unidad en el contador correspondiente. Las ratas fueron puestas a caminar al hacer girar el tambor a una velocidad de 4 rpm en períodos alternados de 2 min cada 30 min, se encendía el sistema de conteo y se registraba el tiempo de contacto, deteniéndose automáticamente el registro cumplidos los 2 minutos (Figura 2). Esta operación se repitió hasta que la limitación funcional fue evidente en la extremidad lesionada y el tiempo de contacto fue de cero o menor a 10% con respecto a la extremidad sana (control).

Se calculó el índice de funcionalidad (IF) que es la relación que se obtiene del tiempo de contacto realizado con la extremidad lesionada entre el de la extremidad sana, y multiplicado por 100.

La disfunción se fue presentando poco a poco y aproximadamente 2 horas después de la aplicación del ácido úrico, ya fue máxima. En ese momento se anotó el tiempo de contacto hecho con ambas extremidades, y de inmediato se dio el tratamiento correspondiente

con el analgésico o con los fármacos a estudiar. Este momento se tomó como tiempo cero, a partir del cual se hicieron registros de 2 min cada 1/2 hora durante 4 horas. Al graficar IF contra tiempo

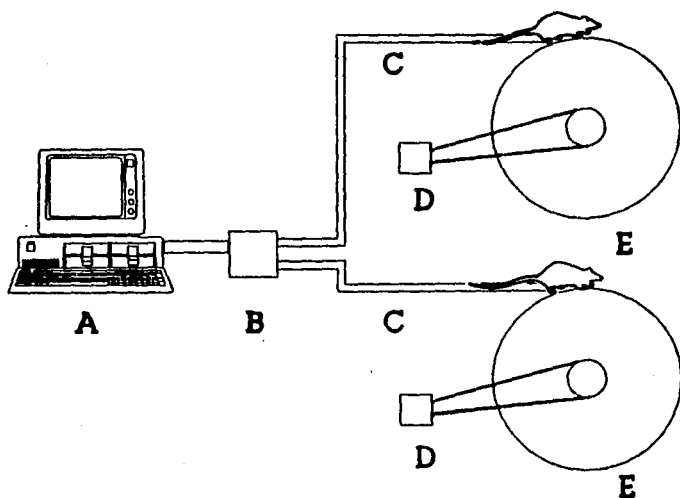


FIGURA 2: Esquema del sistema de registro del tiempo de contacto realizado con las extremidades traseras de la rata: A=dispositivo contador de tiempo, B=caja con switch de dos posiciones, C=electrodos, D=motor, E=tambores rotatorios.

a partir de la aplicación del agente analgésico, se produce una poligonal, en la cual se calculó el área bajo la curva (ABC). El

área total es la suma del área de los trapecios cubiertos por la poligonal. El valor máximo de área bajo la curva fue 375 unidades de área y sería el efecto de un analgésico que lograra una recuperación de la función al 100% en un máximo de tiempo de media hora y este efecto se mantuviera así, durante las 3.5 horas siguientes de observación experimental, este sería el efecto analgésico ideal o máximo en este modelo y que reflejaría también alta eficacia analgésica.

Las dosis que fueron utilizadas para determinar primero los cursos temporales y después la CDR de morfina en administración simple son: 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10.0, 17.8 mg/Kg por vía subcutánea (sc), en un volumen de administración de 2 ml/Kg. Las dosis que fueron utilizadas de dipirona son: 31.6, 56.2, 100.0, 177.8, 316.2, 562.3, 1000 y 1778 mg/Kg por vía sc también con un volumen de administración de 2 ml/Kg.

Para la determinación del efecto analgésico en combinaciones se utilizaron todas las dosis de dipirona (con excepción de las dosis de 1000 y 1778 mg/Kg) con las siguientes dosis de morfina: 1.8, 3.2, 5.6 y 10,0 mg/Kg.

RESULTADOS Y DISCUSION

ALTERACION DE LA FUNCIONALIDAD PRODUCIDA POR ACIDO URICO AL 50% (2 VECES) Y DETERMINACION DE CONTROLES.

El ácido úrico (AU) doble al 50% en administración intraarticular produjo un tipo de dolor artrítico que ya ha sido caracterizado en trabajos anteriores (López-Muñoz, 1986) y que es considerado en este modelo experimental como de "Nivel 3 ó Nivel Alto de Disfunción". Las curvas del curso temporal de la disfunción provocada por el AU al 50 % doble, y los efectos producidos sobre los cursos temporales por las punciones intraarticulares y por el aceite mineral (vehículo del AU) son presentadas en la figura 3.

Los datos experimentales están evaluados como porcentaje de índice de funcionalidad (IF%), representados en el eje "Y" en una escala que va de 0 a 100% de IF; en el eje "X" están representados intervalos de tiempo de 30 minutos cada uno, dentro del experimento realizado, que va de -2 a 4 horas (Nota: -2 h se refiere a 2 h antes de que la funcionalidad sea igual a "0", se representa así para facilitar la interpretación de las gráficas de curso temporal que se verán mas adelante). El tiempo total de observación en todas las series experimentales fue de 6 horas. En esta gráfica se expresan las medias y error estándar de 8 animales en cada caso. Los resultados muestran que la punción articular y el vehículo (aceite mineral, en el cuál fue suspendido ácido úrico), parecen no haber afectado la funcionalidad normal de las ratas, ya que los

valores de índice de funcionalidad se mantuvieron aproximados al 100% durante todo el tiempo de observación; lo que indicó que ni

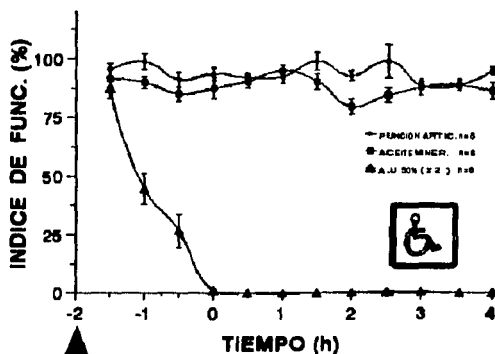


Figura 3. Efecto sobre el I.F. de: (■) la punción articular, (●) del aceite mineral (vehículo con el cual fue preparada la suspensión de ác. úrico), y (▲) efecto del ác. úrico 50% administrado dos veces. La flecha indica el momento en que se realizó la punción ó la aplicación del vehículo ó la administración de ácido úrico al 50% doble.

la punción articular sola, ni el vehículo administrado articularmente lograron dañar o afectar la funcionalidad: es decir, no produjeron disfunción en la actividad normal de caminar de la rata, estos experimentos control también permitieron observar como se estaba llevando acabo la manipulación de las ratas y el proceso experimental general.

Con respecto, a la administración doble de ácido úrico al 50

%, el cual produce un proceso inflamatorio local severo que provoca dolor y con esto la inmovilización de la extremidad afectada (Faires y McCarty 1962) podemos ver los resultados encontrados en la figura 3. El índice de funcionalidad decrece hasta 0 % después de aproximadamente 2 horas de la administración de la suspensión de ácido úrico, no presentándose recuperación espontánea durante las siguientes 4 horas: la recuperación, así como el diferente grado de disfunción dependen tanto de la concentración de ácido úrico, como de las diferentes dosis administradas del mismo (López-Muñoz, 1991). Con esto puede comprobarse la aseveración de que cualquier recuperación de la funcionalidad que se presente después de la administración de un fármaco en el tiempo "0", se deberá y dependerá exclusivamente de la actividad intrínseca de ese agente administrado, y no de alguna recuperación espontánea que se presentó en la rata.

La figura 4 tiene los mismos ejes que la figura 3, y muestra que una vez inducida la disfunción por administración doble de ácido úrico al 50 %, no se presentó ningún efecto analgésico cuando se administró a las ratas, el vehículo de los analgésicos (solución salina) por vía subcutánea: no hubo recuperación de la funcionalidad; por lo que los efectos analgésicos observados con los fármacos empleados (ver mas adelante), son generados exclusivamente por la capacidad de producir efecto farmacológico antinociceptivo por parte de los fármacos analgésicos utilizados experimentalmente.

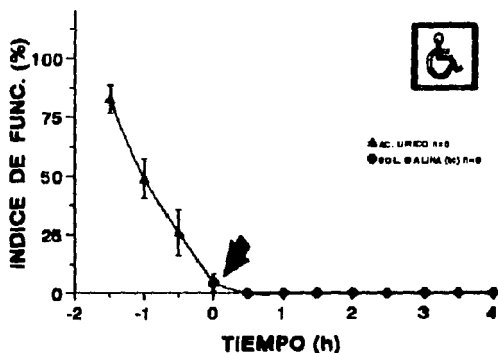


Figura 4. Efecto del vehículo (●) solución salina utilizada para disolver morfina o dipirona; administrada cuando el I.F. es "0", después de la administración de ác. úrico (▲). La flecha indica el momento en que fue aplicado el vehículo, no presentando ningún cambio el I.F.

DIPIRONA Y MORFINA EN ADMINISTRACION INDIVIDUAL.

Las figuras 5 y 6 muestran los cursos temporales de los efectos analgésicos producidos por diferentes dosis de dipirona y de morfina en administración individual. Ambas gráficas tienen en el eje "y" índice de funcionalidad porcentual ó el efecto analgésico porcentual evaluado a tiempos fijos; y en el eje "x" el período de tiempo de evaluación de los efectos analgésicos (cada 30 minutos durante 4 h). En ambas figuras no fue graficada la primera

fase del experimento en donde se observaba la caída de la funcionalidad hasta llegar a un valor de "0", ya que esa fase es exactamente la misma en todos los experimentos realizados (período de instauración del proceso doloroso); solo se presentan los datos que muestran la magnitud del efecto analgésico generado a partir de administrar el agente analgésico en el tiempo "0". Los efectos analgésicos fueron estimados como una recuperación del índice de funcionalidad a través del tiempo. En ambos casos (dipirona, morfina), al aumentar la dosis de los analgésicos se observa que aumenta la capacidad de la rata para poder caminar, lo que indica que se producen efectos analgésicos dosis-dependientes. En la figura 5, se muestran los efectos encontrados con dipirona sc en dosis de 31.6 a 1778.3 mg/Kg en incrementos de 0.25 unidades de logaritmo: se observa que las dosis mas pequeñas (de 31.6 a 316.2 mg/Kg) prácticamente no producen algún efecto analgésico, y solo las dosis de 562.3, 1000 y 1778.3 mg/Kg si produjeron efectos analgésicos dosis-dependientes. Estos efectos analgésicos no fueron importantemente grandes (1778.3 mg/Kg produjo un Emáx de $55.9 \pm 9.1\%$ 3 h después de la administración). Hay que hacer notar que esas 2 últimas dosis, son dosis relativamente grandes en ratas y que están muy cerca de los umbrales tóxicos; los efectos tóxicos que se observaron con las dosis señaladas son: depresión respiratoria, frecuencia cardíaco alta, falta de coordinación refleja, por lo cual ya no se emplearon estas dosis en los experimentos posteriores (25% de las ratas que recibieron esas dosis sufrieron los efectos adversos). Aparentemente en esta condición experimental (Nivel de

disfunción 3) la dipirona no es muy útil para producir analgesia al ser administrada en forma individual aún a dosis grandes. Esto a pesar de la gran eficacia que la misma dipirona produce en este mismo modelo experimental pero con la condición experimental de Nivel de disfunción 1 (López-Muñoz y col. 1993a; López-Muñoz y col. 1994b). En el Nivel de dolor 1 analizando las CDR, dipirona es equipotente con aspirina y equieficaz con morfina y aspirina; en esa misma condición experimental, el curso temporal de la dosis de 562.3 mg/Kg de dipirona, produce un Emáx de $74.2 \pm 8.9\%$ como IF. La pobre eficacia analgésica encontrada en este trabajo, puede deberse a que al aplicar dos veces el ácido úrico, se produce un dolor más intenso, al cual se le ha denominado de Nivel 3 ó Nivel alto de disfunción, como ha sido mencionado anteriormente. Es sabido que la eficacia de los compuestos analgésicos depende de varios factores entre ellos el tipo e intensidad de dolor que se pretende aliviar, y que en algunos tipos de dolor es posible lograr algún alivio aumentando las dosis terapéuticas, sin embargo, en algunos casos dejan de ser eficaces los analgésicos aún cuando se aumenten las dosis, y si pudiera llegarse a los umbrales tóxicos de esos medicamentos.

La figura 6 presenta los datos de morfina también administrada individualmente en dosis de 1.0 a 17.8 mg/Kg en incrementos logarítmicos. Las dosis de 1.0, 1.8, 3.2 mg/Kg prácticamente no produjeron respuesta analgésica significativa. Mientras que las dosis de 5.6, 10.0 y 17.8 mg/Kg si generaron efectos analgésicos

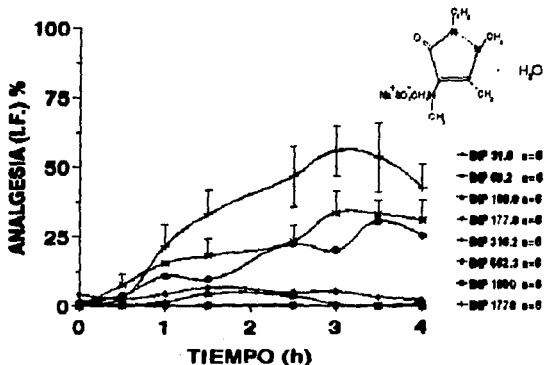


Figura 5. Curvas tiempo-respuesta de las diferentes dosis de dipirona (vía sc) en administración simple (n=6 en cada una). Se trazan las $\bar{X} \pm E.E.$ Al aumentar la dosis de dipirona aumenta el % de analgesia; evaluado durante las 4 horas.

dosis-dependientes. La dosis de 17.8 mg/Kg produjo un Emáx del $81.0 \pm 6.4\%$ de efecto analgésico a 1.0 h después de la administración. La dosis de morfina de 17.8 mg/Kg produjo en las ratas (en el 50% de las ratas que recibieron esa dosis) efectos tóxicos como : euforia, ansiedad y ligera depresión respiratoria, por lo que esta dosis no se utilizó en los experimentos posteriores; ésto no fué obstáculo para poder llevar hasta el final la evaluación experimental en esas ratas. Estos efectos mostraron que la morfina en esta condición experimental produjo efectos muy similares a los que producía en la condición experimental de Nivel

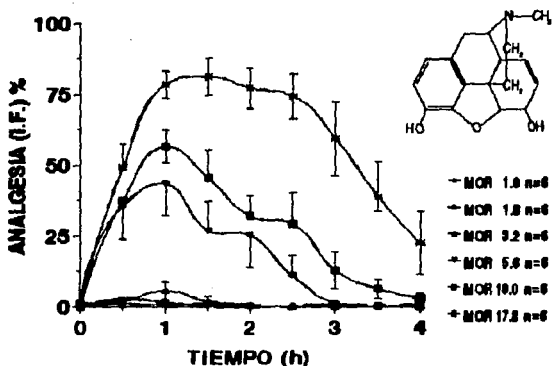


Figura 6. Curvas tiempo-respuesta de las diferentes dosis de morfina (vía sc) en administración simple, se trazan $\bar{X} \pm E.E.$; El efecto analgésico fue dependiendo de la dosis. La dosis de 17.8 mg/Kg de morfina fue la que dio el efecto mayor; pero generó algunos efectos adversos como ligera depresión respiratoria y ligera alteración del equilibrio.

de disfunción 1 (López-Muñoz y col. 1993a; López-Muñoz y col. 1994b), lo cual concuerda con las aseveraciones de buena eficacia de este tipo de analgésicos opioides en dolor de intensidad incluso alta (Goodman y Gilman, 1991).

En la figura 7 se muestran las CDR tanto de morfina como de dipirona determinadas en las condiciones experimentales de Nivel de disfunción 3 del modelo PIFIR. Las CDR se obtienen a partir de los

diferentes cursos temporales de cada analgésico. En cada curso temporal de cada dosis se determina el área bajo la curva y este parámetro es graficado como efecto analgésico global ya que en esa variable esta incluido tanto la magnitud del $E_{máx}$ como la duración del efecto a través de las 4 h de evaluación. En el eje "X" están representadas las dosis utilizadas de cada analgésico expresadas en intervalos logarítmicos; el eje "Y" muestra el efecto analgésico global o área bajo la curva (ABC) obtenida con cada dosis, están graficadas las $\bar{X} \pm E.E.$ de una $n=6$. Las CDR obtenidas en estas condiciones experimentales, muestran que morfina es un agente analgésico más potente y más eficaz en comparación con la dipirona. La dosis de morfina de 17.8 mg/Kg produjo un efecto analgésico de 234.2 ± 20.5 unidades de área (ua), mientras que dipirona con la dosis mas grande (1778 mg/Kg) produjo un efecto analgésico global de 138.5 ± 24.7 ua, por lo que la conclusión es que morfina resultó mas eficaz. En cuanto a potencia es claro que morfina resultó mas potente, al requerir menos dosis de morfina que de dipirona para producir efectos equivalentes. Morfina generó mayor alivio de dolor, ya que sus efectos se acercan más al efecto más alto que se produce en este modelo experimental, el máximo valor de ABC obtenible en el modelo experimental es de 375 unidades de área.

La dosis de morfina que manifestó el mayor ABC o efecto analgésico global, produjo efectos adversos en el 50% de las ratas que recibieron esa dosis. Los efectos adversos fueron ligera depresión respiratoria y ligera alteración del equilibrio; estos efectos se presentaron 0.5 h después de la administración y

desaparecieron 1.0 h después. Estos efectos tóxicos no fueron de tal magnitud que impidieran la evaluación de la analgesia o el desarrollo del experimento. En términos generales se puede decir que dipirona en administración individual no es útil en este nivel de disfunción (nivel 3), ya que se ve muy limitada su eficacia comparada con la morfina; con lo que una vez mas se demuestra que la morfina administrada individualmente es mucho más eficaz y potente en este tipo de dolor (intenso) que dipirona.

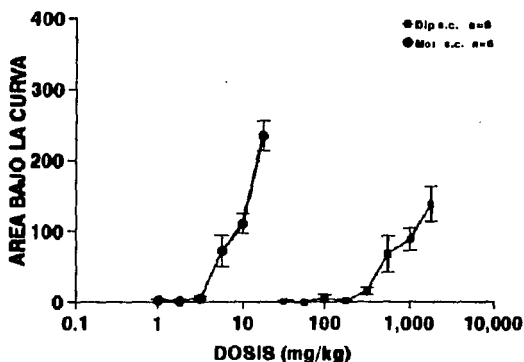


Figura 7. CDR de morfina y de dipirona en administración individual en el modelo experimental PIFIR y con el nivel de disfunción 3. La morfina mostró ser más eficaz y potente que la dipirona, aún cuando de dipirona fueron administradas dosis tan grandes como 1000 y 1778 mg/Kg.

EFFECTOS ANALGESICOS DE DIPIRONA Y MORFINA EN ADMINISTRACION SIMULTANEA.

Las figuras 8, 9, 10 y 11 muestran los cursos temporales de las dosis de dipirona (31.6 a 562.3 mg/Kg) en administración simultánea con 4 diferentes dosis de morfina (de 1.8 a 10 mg/Kg). El eje "X" es tiempo y el eje "Y" es efecto analgésico porcentual. En la figura 8 se muestran las curvas tiempo-respuesta de las diferentes dosis de dipirona en administración simultánea con 1.8 mg/Kg de morfina en el modelo experimental PIFIR (nivel de disfunción 3). Podemos observar que en comparación con los cursos temporales mostrados en la figura 5 (que corresponden a dosis de dipirona sola), los cursos temporales mostrados en esta gráfica son mas grandes y diferentes. Las dosis que produjeron mayor analgesia fueron las de 562.3 de dipirona y 1.7 mg/Kg de morfina; ésta administración presentó el Emáx una hora después de la administración ($68.5 \pm 7.3\%$ de analgesia) y declinó con el transcurso del tiempo hasta $33.5 \pm 13.4\%$ de analgesia 4 h después de la administración simultánea. Es claro que la morfina administrada individualmente en esa dosis no produce efecto analgésico, sin embargo en administración simultánea con dipirona modificó los cursos temporales y el grado de alivio generado.

En la figura 9 podemos observar los efectos analgésicos y cursos temporales que fueron encontrados al administrar simultáneamente morfina en dosis de 3.2 mg/Kg con las diferentes dosis de dipirona (de 31.6 a 562.3 mg/Kg); nuevamente es muy claro que se presentó un aumento de efecto analgésico y que además se

presentaron los efectos analgésicos en forma temprana. La combinación dipirona-morfina 562.3-3.2 mg/Kg presentó el Emáx (77.7±4.8) dos h después de la administración y ese efecto se mantuvo hasta 4 h después de la administración. Un Emáx similar se presentó con la administración simultánea de dipirona-morfina 316.2-3.2 mg/Kg respectivamente a una hora después de la administración, pero en este caso, el efecto analgésico fue

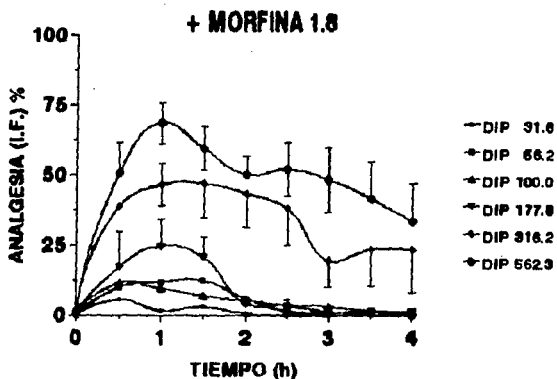


Figura 8. Curvas tiempo-respuesta de las diferentes dosis de dipirona en combinación simultánea con 1.8 mg/Kg de morfina en el modelo experimental PIFIR (nivel de disfunción 3). Se trazan $\bar{X} \pm E.E.$; al aumentar la dosis de dipirona se presentó un aumento del I.F.

disminuyendo gradualmente hasta llegar al final del experimento. Se

observa que hay un aumento del efecto analgésico en comparación con los efectos encontrados con la administración de 1.8 mg/Kg de morfina con los diferentes dosis de dipirona.

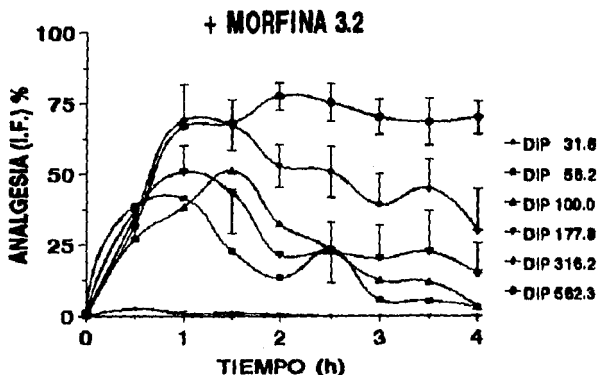


Figura 9. Curvas tiempo-respuesta de las diferentes dosis de dipirona en administración simultánea con morfina (3.2 mg/Kg). Se trazaron $\bar{X} \pm E.E.$. La dosis que presentó el efecto analgésico mayor fue la dosis de 562.3 mg de dipirona en combinación con morfina. El efecto analgésico se manifestó después de 1 h y se mantuvo estable durante el tiempo de observación (4 horas).

En la figura 10, se puede observar más claramente el incremento en los efectos analgésicos cuando es administrada la dosis de 5.6 mg/Kg de morfina con las diferentes dosis de dipirona. De estas combinaciones la administración simultánea que generó el mayor $Emáx$ fue la de dipirona-morfina 562.3-5.6 mg/Kg cuyo valor

fue $87.9 \pm 7.6\%$, este valor se mantuvo sin cambiar mucho hasta 4 h después de la administración: 73.6 ± 11.5 . La tendencia de todas estas administraciones simultáneas fue nuevamente a presentar mayores efectos analgésicos. Sin presentarse potenciación de efectos tóxicos.

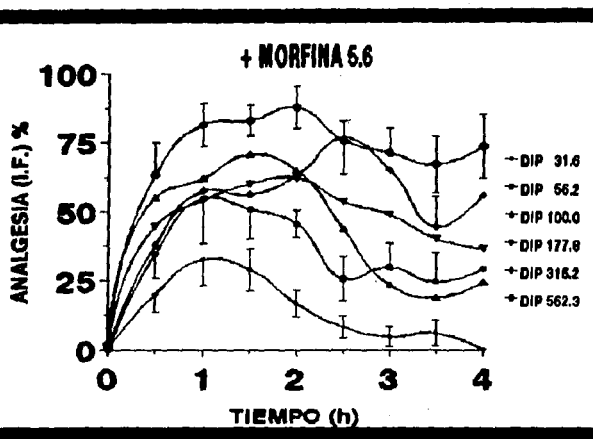


Figura 10. Curvas tiempo- respuesta de las dosis de dipirona en administración simultanea con morfina 5.6 mg/Kg. En general se obtuvo un efecto analgésico mayor que en las combinaciones anteriores de morfina. El efecto máximo fue la dosis de 562.3 mg/Kg de dipirona y morfina 5.6 mg/Kg.

En la figura 11 son mostrados los resultados encontrados con las administraciones simultáneas de morfina 10.0 mg/Kg con las diferentes dosis de dipirona. Casi todos los cursos temporales se

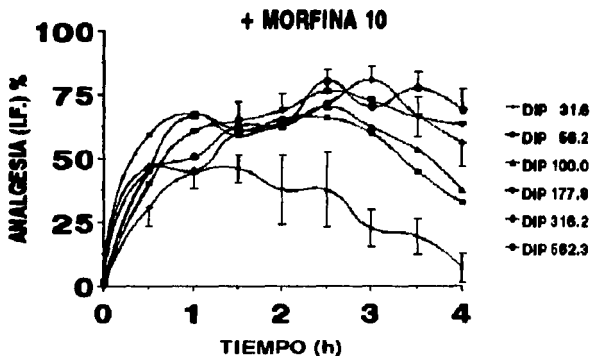


Figura 11. Curvas tiempo-respuesta de dipirona en combinación con morfina 10 mg/Kg. Se trazaron $\bar{X} \pm E.E.$; La dosis de 562.3 mg/Kg presentó disminución en el efecto analgésico ya que en esta interacción se observaron efectos adversos; como depresión respiratoria, falta de equilibrio, ansiedad.

muestran agrupados en una misma zona con excepción de la combinación dipirona-morfina 31.6-10.0 mg/Kg que mostró un curso temporal menor. Las dosis administradas simultáneamente de dipirona-morfina 562.3 y 10.0 mg/Kg presentaron una disminución en el efecto analgésico (el Emáx fue 80.2 ± 5.4) con respecto a los efectos observados con dipirona-morfina 562.3-5.6 mg/Kg. Esto puede ser debido, a que con esta combinación si se presentaron algunos efectos tóxicos en el 50 % de las ratas que recibieron esta combinación. Los efectos tóxicos que presentaron fueron ansiedad, dificultad para respirar (depresión respiratoria), disminución de

reflejos, caída del cilindro giratorio; todos estos efectos se presentaron en forma aguda a tiempo 1.5 h después de la administración, pero estos efectos tóxicos no fueron de intensidad tan grande que impidieran el realizar o continuar con la determinación experimental hasta el final.

Observando los cursos temporales de todas las combinaciones de dipirona con las siguientes dosis de morfina: 1.8, 3.2 y 5.6 mg/Kg, se puede deducir que a medida que aumenta la dosis de morfina en combinación, también aumenta el efecto analgésico, con estas combinaciones.

Con respecto a las combinaciones en que se empleó morfina 10 mg/Kg, los efectos adversos característicos de los opioides se manifestaron en la combinación dipirona-morfina de 562.3-10 mg/Kg. Es probable que la disminución de efectos analgésicos observada con esa combinación se deba precisamente a que con esa combinación aparecieron con mayor frecuencia los efectos adversos. En todas las demás combinaciones que emplearon 10 mg/Kg de morfina se observó un incremento de efectos analgésicos, a tal grado que todos los cursos temporales se agruparon en una zona común.

En términos generales se puede observar que las dosis de dipirona usadas individualmente no son capaces de producir efectos analgésicos para aliviar el dolor producida en las condiciones experimentales establecidas; los mismo ocurrió con morfina en las dosis de 1.8 y 3.2 mg/Kg. Pero al administrar estas dosis en combinación se produjeron incrementos importantes de efectos analgésicos y no de efectos tóxicos: es decir se produjeron efectos

de sinergismo farmacológico.

La figura 12, muestra las CDR de dipirona y morfina en administración individual (solo aparecen en las CDR las dosis que fueron empleadas para las interacciones), así como también las CDR

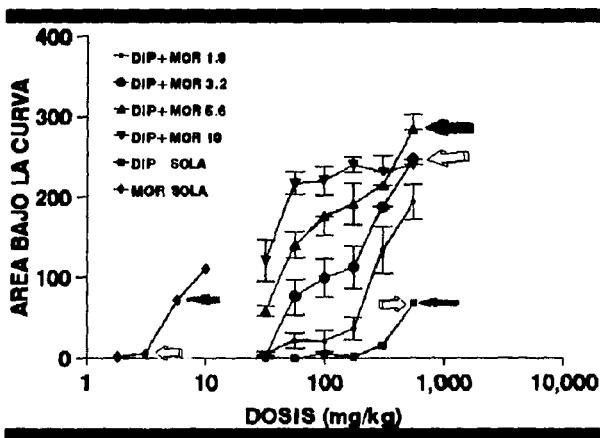


Figura 12. Curvas dosis-respuesta de dipirona y morfina en administración individual, así como en administración simultánea de ambos. El eje "Y" es el ABC, representa el efecto analgésico general, obtenido en cada experimento. El eje "X" son las dosis de los analgésicos administrados en intervalos logarítmicos. Comparando las dosis individuales con las combinaciones se observó que hubo sinergismo. La flecha negra muestra el efecto máximo producido por la combinación de la dipirona 562.3 mg/Kg y 5.6 mg/Kg de morfina. La flecha blanca muestra la potenciación máxima producida por la combinación de dipirona 562.3 mg/Kg y 3.2 mg/Kg de morfina.

de las interacciones de todas las dosis de dipirona con morfina solo en siguientes dosis: 1.8, 3.2, 5.6, 10.0 mg/Kg. En el eje "X" se encuentran la diferentes dosis usadas de ambos analgésicos y expresadas en intervalos logarítmicos; el eje "Y" es el ABC o efecto analgésico global del respectivo tratamiento.

Al observar la CDR de dipirona en administración individual mostró que no produjo efectos analgésicos considerables en este nivel de disfunción; por otra parte la CDR de morfina también en administración individual muestra que al aumentar las dosis aumenta también su poder analgésico, sin embargo, las dosis mas pequeñas de morfina 1.8 y 3.2 mg/Kg no produjeron efectos analgésicos significativos. Comparando las CDR obtenidas individualmente de dipirona y morfina, con las CDR de las administraciones simultáneas de estos dos analgésicos, se puede deducir que se obtuvieron efectos de sinergismo analgésico. Todas las combinaciones de morfina y dipirona presentaron mayores efectos analgésico que las dosis de dipirona y morfina respectivas administradas individualmente. La combinación que presentó un efecto analgésico más alto (flecha negra gruesa) es la de 5.6 mg/Kg de morfina con 562.3 mg/Kg de dipirona, que mostró un ABC de 283.8 ± 18.7 ua; y la combinación que presentó mayor grado de potenciación (detectado por medio de la superficie de interacción sinérgica que se explicará un poco mas adelante) fue la de morfina 3.2 mg/Kg con dipirona 562.3 mg/Kg (flecha blanca gruesa) que presentó un efecto analgésico global de 246.9 ± 17.7 , mientras que dipirona 562.3 mg/Kg sola había mostrado un efecto de 67.8 ± 25.8 y

morfina 3.2 mg/Kg (flechas delgadas blancas) había mostrado solo un efecto de 5.4 ± 2.6 unidades de área; es decir, con la combinación se obtuvo un incremento porcentual de 237% sobre la suma de efectos individuales. En general se puede decir que con las administraciones simultáneas hubo efectos de suma y de potenciación analgésica. Es probable que estos resultados de sinergismo farmacológico se deban a que se produzcan interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. Es decir pueden alterarse variables como la distribución, unión a proteínas plasmáticas, metabolismo o eliminación de alguno de los compuestos al ser administrado simultáneamente el otro analgésico; o también debido a que presentan diferente mecanismo de acción como se mencionó en la introducción, sin embargo, la finalidad de este trabajo fue determinar si existía y que tipo de interacción analgésica se producía con estos compuestos en el modelo experimental y condiciones establecidas. Una manera de analizar o tener mayor idea de si el fenómeno es farmacocinético o farmacodinámico es realizar extracciones sanguíneas en las ratas y analizar si cambia o se modifica la concentración sanguínea tanto del compuesto administrado como de sus metabolitos y que relación existe con la farmacodinamia o efectos analgésicos producidos. Sin embargo esos estudios se realizarán mas adelante y serán parte de otras trabajos de tesis a realizar, no son parte de los objetivos de este trabajo.

La figura 13 tiene las mismas especificaciones que la figura 5, el eje "Y" representa analgesia% o el $IP\%$ contra tiempo (eje "X"). Esta figura muestra los cursos temporales de la dosis de 5.6

de morfina y 562 mg/Kg de dipirona administración individual, y el curso temporal de la combinación de 5.6 mg/Kg de morfina y 562 mg/Kg de dipirona, que fue la combinación que mostró el máximo efecto analgésico de todas las combinaciones analizadas. Es muy claro que dipirona en forma individual (dosis de 562.3 mg/Kg) en las condiciones experimentales de disfunción 3, generó un pobre efecto analgésico: en ABC de 67.8 ± 25.8 ua, con un $E_{máx}$ de $30.6 \pm 11.2\%$ a 3 h después de la administración. Morfina 5.6 mg/Kg mostró un ABC también modesto de 72.0 ± 21.8 ua con un $E_{máx}$ de

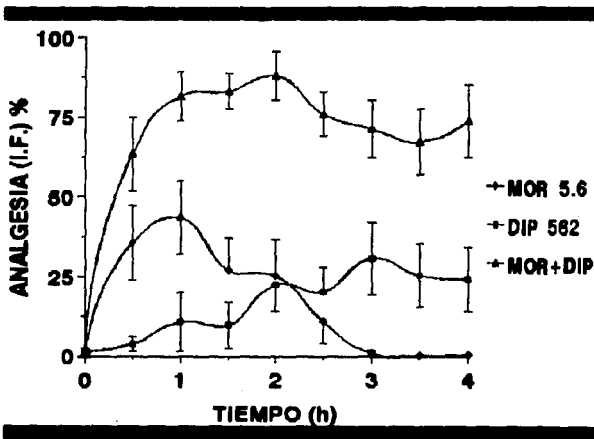


Figura 13. Curvas tiempo-respuesta de los efectos analgésicos individuales de dipirona 562.3 mg/Kg (■) y morfina 5.6 mg/Kg (●); y la administración simultánea de ambos (▲). Se nota que el efecto analgésico producido por la combinación es muy bueno en $E_{máx}$ y en duración del efecto.

43.4±11.4% a 1 h después de la administración. Sin embargo, la administración simultánea de ambos fármacos en esas mismas dosis, generó el efecto analgésico mas grande de entre todos los efectos analgésicos encontrados con las combinaciones ($p < 0.01$): la combinación produjo un ABC de 283.8±18.7 ua con un Emáx a la hora de administración de 81.5±7.7% que prácticamente se mantuvo sin cambio significativo hasta el final del experimento, es decir aumentó tanto el efecto analgésico global (ABC) como el Emáx dando una especie de cobertura analgésica mas duradera y evitando incluso la necesidad de volver a dar tratamiento analgésico durante las siguientes horas.

La figura 14 muestra los cursos temporales de la combinación que produjo el máximo grado de potenciación ($p < 0.01$) con relación a la suma de efectos globales individuales. Morfina 3.2 mg/Kg prácticamente no produce efectos analgésicos en administración individual: el ABC fue de 5.4±2.6 ua; mientras que dipirona 562.3 mg/Kg en administración individual, como se había mencionado antes produjo un pequeño efecto analgésico: el ABC fue de 67.8±25.8 ua; mientras que la administración simultánea produjo un ABC de 246.9±17.7 ua, y es muy evidente el aumento de Emáx a través del tiempo. El efecto analgésico de la combinación es muy superior a la suma de efectos individuales (es decir ABC de dipirona y morfina) por lo que el sinergismo farmacológico señala que se presentó potenciación analgésica. La manera de detectar que grado de potenciación se producía fue con la superficie de interacción sinérgica (SIS), que será explicada ampliamente mas adelante.

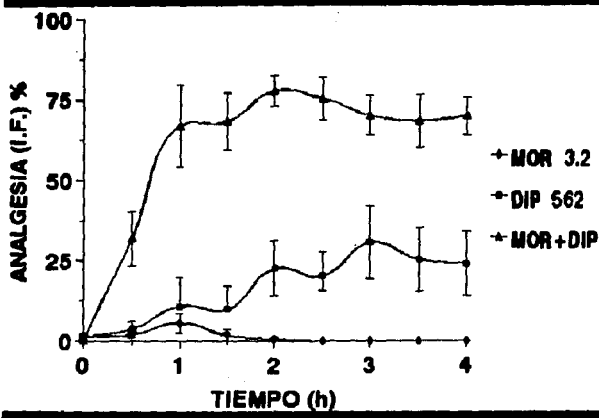


Figura 14. Curvas tiempo-respuesta de la morfina 3.2 mg/Kg (●) y dipirona 562.3 mg/Kg (■) en administración individual y también en administración simultánea (▲). Esta combinación mostró el máximo grado de potenciación en comparación con la suma de las ABC individuales.

Con el propósito de poder detectar las combinaciones mas útiles o recomendables por el gran efecto analgésico desarrollado o por el grado de potenciación generado, serán presentados los resultados experimentales en gráficas de 3 dimensiones, que aunque son un poco complicadas, son muy útiles para poder analizar la superficie de interacción sinérgica. Las figuras: 15, 16 y 17 presentan las siguientes características: el eje "Y" corresponde al área bajo la curva o efecto analgésico global durante las 4 h,

encontrado con el analgésico administrado en forma individual o en combinación; en el eje "X" son mostradas las dosis de morfina que fueron empleadas en administración simultánea con dipirona; el eje "Z" corresponde a las dosis de dipirona usadas para obtener las CDR; los errores estandares han sido eliminados para evitar la saturación de las gráficas y solo es graficada la media correspondiente de 6 animales en cada caso. La figura 15 muestra la familia de CDR de dipirona tanto individual como en interacción con morfina en las condiciones experimentales establecidas y en la rata. La CDR con el nombre de "control", en el eje "X" corresponde a dipirona solo; al igual que la CDR marcada "control" en el eje "Z" que corresponde a morfina sola. Se observa claramente que con la administración simultánea aumentó la magnitud de los efectos analgésicos; el análisis estadístico mostró una interacción sinérgica entre dipirona y morfina ($p < 0.05$). En estas gráficas es muy fácil deducir cual es el tratamiento terapéutico que genera el máximo efecto analgésico (en este caso 562.3-5.6 mg/Kg de dipirona y morfina respectivamente), sin embargo no es posible saber si esos grandes efectos se deben a efectos de suma o potenciación de efectos analgésicos.

Con el fin de poder determinar el tipo de interacción que se generó en cada administración simultánea empleada, se construyó la superficie de interacción sinérgica de dipirona-morfina mediante el siguiente procedimiento: para cada combinación, se determinó el efecto analgésico (ABC) producido por la combinación de ambos analgésicos, posteriormente se le substrajo el efecto analgésico

desarrollado por cada uno de los componentes al ser administrados en forma individual, los resultados encontrados se muestran en la figura 16 los cuales son producto de estas consideraciones algebraicas.

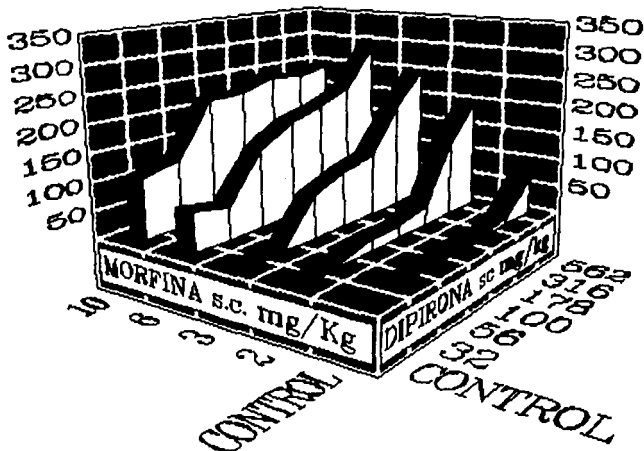


Figura 15. Curvas dosis-respuesta de dipirona en administración individual y en combinación con morfina (mg/Kg): Los efectos analgésicos globales (ABC) en general aumentaron conforme aumentaron las dosis de morfina en combinación. El máximo efecto analgésico obtenido fue con 562.3 mg/Kg dipirona y morfina 5.6 mg/Kg en administración simultánea.

Cuando el resultado de la operación algebraica muestre un número cercano a "0" la interacción podría corresponder a una suma simple; mientras que si el valor es positivo muy diferente de "0" entonces la interacción podría ser de tipo potenciación o de

efectos supraaditivos; si el resultado es un valor negativo, la interacción podría ser de tipo antagonismo. En la gráfica puede ser observado que la mayoría de las interacciones fueron potenciación ya que son valores positivos: con una $p < 0.05$, 17 combinaciones fueron de tipo potenciación y 7 fueron de tipo suma, mientras que con una $p < 0.01$, 14 combinaciones fueron de tipo potenciación,

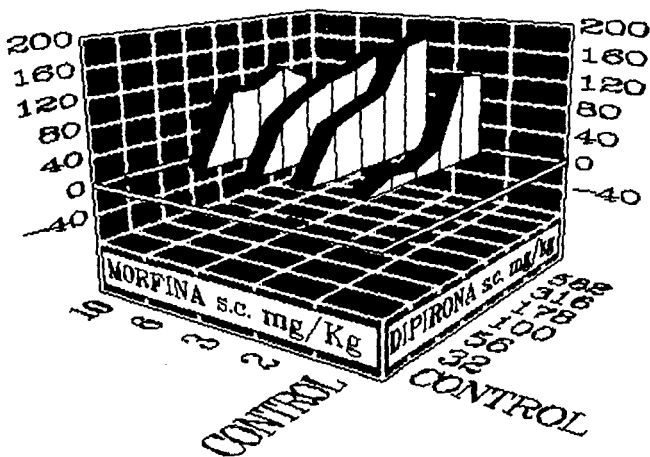


Figura 16. Efectos analgésicos de sinergismo por las diferentes dosis en combinación de dipirona y morfina después de la sustracción de los efectos individuales. Se mostró que en la mayoría de las combinaciones hubo potenciación ya que los efectos fueron positivos o sea están arriba del plano "0". La combinación que generó la máxima potenciación fue la de 562.3 mg/Kg de dipirona y 3.2 mg/Kg de morfina.

mientras que 10 fueron de tipo suma exclusivamente. La combinación que obtuvo una potenciación mayor fue la combinación de 3.2 mg/Kg

de morfina y 562.3 mg/Kg de dipirona, teniendo una potenciación porcentual de 237% por sobre la suma de efectos individuales: la suma de los efectos analgésicos individuales da una ABC de 73.1 ua, mientras que la combinación un ABC de 246.9±17.7 ua. Aunque a partir de esta gráfica ya se puede deducir cual es la combinación o combinaciones que producen potenciación y cuales no, resulta muy útil trazar la superficie de interacción analgésica, ya que ésta nos dará idea del tipo de interacción que se puede presentar según la proporción de combinación a emplear haya sido evaluada experimentalmente o no.

Para obtener la superficie de interacción sinérgica (SIS) de las combinaciones dipirona-morfina y poder analizar con mas detalle el tipo de interacciones que se dan con dipirona-morfina, todos los puntos de interacción de la figura 16 fueron unidos en un mismo plano. El resultado es la SIS mostrado en la figura 17. La gráfica presenta los mismos ejes que la figura anterior 16, la SIS nos muestra que el grado de potenciación no es el mismo aún cuando todas las combinaciones son de dipirona-morfina. Es mas, la SIS nos señala cual es la combinación que mayor grado de potenciación produce, y extrapolando nos indica que grado de sinérgismo obtendríamos con otras combinaciones de dipirona-morfina no analizadas experimentalmente. Esta SIS también da un enfoque global del comportamiento de las combinaciones de dipirona y morfina, este conocimiento permite la selección basada en la SIS de la mayoría de las combinaciones terapéuticas efectivas en relación con la SIS de estos analgésicos.

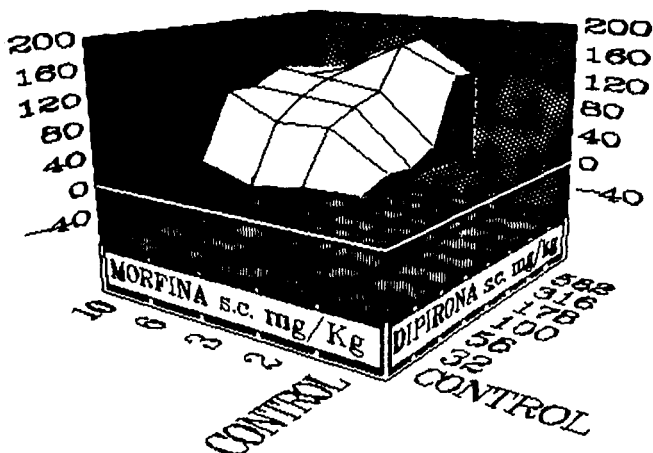


Figura 17. Determinación de la Superficie de Interacción Sinérgica (SIS) de la combinación de morfina y dipirona. Todos los puntos del sinergismo de la figura 16 fueron unidos por un plano. Se produjeron varios grados de potenciación lo cual es muy claro de analizar en el plano.

Es importante señalar que el tipo de SIS puede ser diferente según el tipo e intensidad de dolor y la especie (en este caso rata) empleada para su determinación; y que para poder optimizar la terapéutica humana es necesario determinar este tipo de SIS en cada una de los tipos de dolor y alteraciones que padece el paciente, esto llevaría a aplicar no simplemente tal combinación, sino la combinación adecuada en la proporción que va a ser más eficaz para aliviar el dolor. La SIS determinada en este trabajo de tesis es

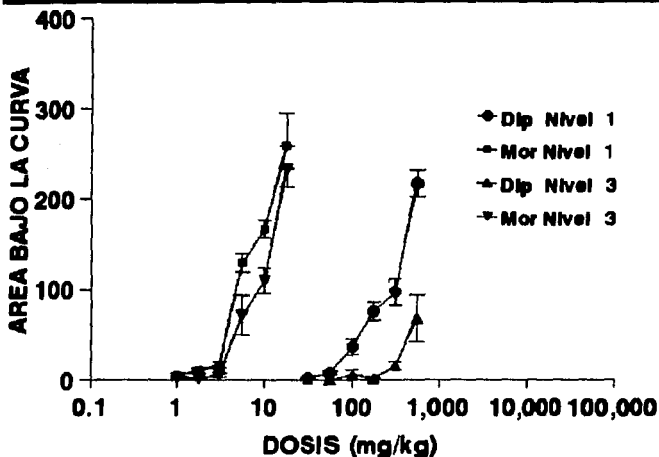


Figura 18. CDR de dipirona (sc; ●, ▲) y morfina (sc; ■, ▼) en el modelo experimental PIFIR en 2 condiciones de disfunción (Nivel 1: ●, ■; y 3: ▲, ▼) empleando para cada dosis evaluada una n=6 ratas, y graficando $\bar{X} \pm$ error standar correspondiente. El compuesto opioide morfina modificó un poco su CDR manteniendo aún así su eficacia analgésica en las 2 condiciones de disfunción. En el caso de dipirona si perdió eficacia analgésica, situación que es clara al observar sus CDR en ambas condiciones experimentales.

importante, ya que nos orienta y establece que la combinación dipirona-morfina puede ser muy útil para el tratamiento del dolor de tipo artritis gotoso en el humano, pero desde luego habrá que determinar la utilidad, beneficios y riesgos de la combinación en el humano.

Finalmente la figura 18 es presentada con el fin de poder

apreciar los cambios en los efectos analgésicos mostrados por dipirona y morfina en este trabajo de tesis (Nivel de disfunción 3) y así, poder comparar estos efectos con los obtenidos en trabajos previos en la condición de disfunción 1. La dipirona modificó mas su CDR que morfina en la condición de dolor mas intensa.

CONCLUSIONES.

Al evaluar las curvas tiempo-respuesta (CTR) y las curvas dosis-respuesta (CDR) de los efectos analgésicos tanto de dipirona como de morfina administrados en forma individual y en forma simultánea, en rata y bajo las condiciones de disfunción 3 analizadas, se observó que:

1) Dipirona en dosis de 31.6, 56.2, 100.0, 177.8, y 316.2 mg/Kg presentó muy pobres efectos analgésicos, mientras que las dosis de 562.3, 1000, 1778 mg/Kg mostraron efectos dosis-dependientes, pero con las dos últimas dosis las ratas presentaron algunos efectos tóxicos como: ansiedad, depresión respiratoria y disminución de reflejos, estos efectos los presentaron en el 25% de las ratas que recibieron esas dosis grandes.

2. En cuanto a la morfina, el análisis de los CTR y CDR mostró que en esta condición de disfunción o dolor mas intenso, los efectos analgésicos desarrollados coinciden con las aseveraciones encontrados en la literatura respecto a que morfina es un compuesto analgésico eficaz aún ante dolor de tipo intenso; aún cuando las dosis de 1.0, 1.8, 3.2 no presentaron efectos analgésicos considerables, las dosis de 5.6, 10 y 17.8 mg/Kg mostraron muy adecuados efectos analgésicos. La dosis 17.8 mg/Kg generó algunos efectos adversos (depresión respiratoria, falta de equilibrio, y ansiedad) que no impidieron el desarrollo del experimento pero que se presentaron en el 50% de las ratas que recibieron esa dosis.

3. Comparando los efectos de estos compuestos en el nivel de disfunción 1 con los determinados en esta tesis en la condición experimental de disfunción 3: la morfina no modificó significativamente su potencia y eficacia analgésica, sin embargo, dipirona si cambio significativamente tanto potencia como eficacia analgésica. A pesar de esto, esa disminución de efectos fue menos importante que la observada para aspirina en condiciones similares y determinada en trabajos previos.

4. Del resultado de las interacciones analizadas, se confirma una interacción positiva entre dipirona y morfina ($p < 0.05$).

5. Sobre el rango-dosis usada las actividades analgésicas de dipirona y morfina dadas individualmente tendieron a ser más pequeñas que las encontradas con las combinaciones.

6. Del análisis estadístico de las combinaciones se deduce que: 14 combinaciones resultaron en sinergismo de potenciación de diferente grado, mientras que 10 resultaron en sinergismo de suma ($p < 0.01$).

7. La combinación de dipirona 562.3 mg/Kg con morfina 5.6 mg/Kg generó el máximo efecto analgésico de todas las combinaciones analizadas. Incluso el efecto analgésico de esta combinación fue mayor que el efecto que produjo la morfina en la dosis máxima individual que fue usada: 17.8 mg/kg.

8. El máximo grado de potenciación analgésica fue obtenido con la combinación 3.16 mg/Kg de morfina y 562.3 mg/Kg de dipirona; el grado de potenciación con respecto a la suma de efectos individuales (ABC) de la combinación fue de 237%.

9. La Superficie de Interacción Sinérgica (SIS) permitió determinar que la mayoría de las combinaciones da una gama de potenciaciones de diferentes grados, así como efectos de suma, por si mismos muy importantes terapéuticamente. También ayudó a la detección de la combinación que produce potenciación máxima del efecto analgésico y apreciar el grado de potenciación de cada interacción.

10. En base a los resultados encontrados, se puede decir que, con la combinación dipirona-morfina, el riesgo de tener efectos adversos es más bajo en comparación con una dosis igualmente eficaz de uno de los constituyentes.

11. La administración simultánea de dipirona con morfina fue muy útil en el tipo de dolor artrítico producido en la rata. Y parece ser una combinación racional y adecuada con potencial utilidad en la terapéutica humana.

12. La SIS fue un método muy útil que permitió discernir claramente efectos analgésicos resultado de sinergismo de suma del de potenciación.

BIBLIOGRAFIA

- Aanonsen ML, Wilcox LG: Nociceptive action of excitatory amino acids in mouse: Effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243(1): 9-19.
- Abramson SB: Mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and therapeutics considerations. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* 1990; 50(2):107-115.
- Ajgaonkar US, Marathe SN, and Vinari AR: Dipyrone versus paracetamol: A double-blind study in typhoid fever. *J Int Medical Res* 1988; 16:225-230.
- Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM: Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7:223-255.
- Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7:309-338.
- Bentley KC, Head TW: The additive analgesic efficacy of acetaminophen, 1000 mg and codeine, 60 mg in dental pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(6):634-640.
- Bhargava HN, Villar VM, Golati A, Gopal CH: Analgesic and hyperthermic effects of intravenously administered morphine in the rat are related to its serum levels^{1, 2, 3, 4}. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258(2):511-516.
- Beecher HK: Measurement of subjective responses. Quantitative

effects of drugs. Oxford University Press, Inc. N.Y.; U.S.A. 1959.

Bianchi C, Franceschini J: Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. *Br J Pharmacol* 1954; 9:280-284.

Bloom FE: The endorphins: a growing family of pharmacologically pertinent peptides. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23:151-170.

Brune K, Alpermann H: Non-acidic pyrazoles: inhibition of prostaglandin production, carrageenan oedema and yeast fever. *Agents & Actions* 1983; 13(4):359-362.

Brune K, Beck WS, Geisslinger G, Soglowerk M, Beskar BM, and Beskar BA: Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition experiential. *Eur J Pharmacol* 1991; 122:173-179.

Brune K: Dipyrone: recent investigations on its mode of action, pharmacokinetics, and clinical use. Basel-Boston-Berlin, Hoechst 1992.

Carr DK, Bak HT: Medial thalamic injection of opioid agonist: μ -agonist increases while K-agonist decreases stimulus thresholds for pain and reward. *Brain Res* 1988; 441:173-184.

Cohen RS, Melzack R: Morphine injected into the habenula and dorsal posteromedial thalamus produces analgesia in the formalin test. *Brain Res* 1985; 359:131-139.

Colburn RW, Coombs DW, Degnan CC, and Lesco LR: Mechanical visceral pain model: Chronic intermittent intestinal distention in rat.

Physiol & Behavior 1989; 45:191-197.

- Covino BG, Dubner R, Gybels J, Kosterlitz HW, Liebeskind JC, Sternbach RA, Vyklícky L, Yamurama H, Zimmermann M: Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain** 1983; 9:141-143.
- D'Amour FE, Smith DL: A method for determining loss of pain sensation. **J Pharmacol Exp Ther** 1941; 72:74-79.
- Davenport EK, Houdi AA, Van LRG: Nicotine protects against μ -opioid receptor antagonism by β -funaltrexamine: evidence for nicotine-induced release of endogenous opioids in brain. **Neurosci Letters** 1990; 113:40-46.
- Drill A: "Farmacología Médica"; Segunda Edición, Editorial Prensa Médica Mexicana, México 1978.
- Edmeads, J: The physiology of pain: a review. **Prog Neuro Psychopharmacol & Biol Psychiatry** 1983; 7(4-6):413-419.
- Faires JS, McCarty DJ: Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. **Lancet** 1962; 2:682-684.
- Gault MH: Evidence for the nephrotoxicity of analgesics. **Can Med Assoc J** 1972; 107(21):756-758.
- Gerber WD, nappi G: Update on non-narcotic analgesic research. Basel-Boston-Berlin, Hoechst 1993.
- Goldstein A, Collier HOJ, Hughes J, Rance MJ, Tyers MB: Opioids peptides: function and significance. In, opioids: Past, present and future. Taylor & Francis Ltd., 1984; London 127-143.

- Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; octava Edición; Editorial Médica Panamericana; Argentina, 1991.
- Hayes SR, Volgelsang J: Opiate receptors and analgesia: An update. *J Post Anesth Nurs* 1991; 6(2):125-128.
- Hazum E, Sabatka JJ, Chang JK, Brent AD, Findlay AWJ and Cuatrecasas P: Morphine in cow and human milk: Could dietary morphine constitute a ligand for specific morphine (μ) receptors?. *Science* 1989; 213:1010-1012.
- Henry JL: Concepts of pain sensation and its modulation. *J Rheumatol Supp* 1989; 19:104-112.
- Higuchi S, Tanak N, Shioiri Y, Omoto S, Aihara H: Two modes of analgesic action of aspirin, and site of analgesic action of salicylic acid. *Int Tissue React* 1986; 8(4):327-331.
- Horiguchi S, Ueno R, Masayoshi H, Osamo H: Alteration in nociception after intracisternal administration of prostaglandin D_2 , E_2 or F_2 to conscious mice. *Eur J Pharmacol* 1986; 122:173-179.
- Jacobson L, Chabal CH, Brody CM: A dose-response study of intrathecal morphine: Efficacy, duration optimal dose, and side effects. *Anesth & Analg* 1988; 67:1082-1088.
- Kabirullan L, Yoburn BC: The role of oploid receptor density in morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;256(2):575-580.
- Kaiko RF, Kanner R, Foley KM, Wallenstein SL, Canel AM, Rogers AG, Houle RW: Cocaine and morphine interaction in acute and chronic cancer pain. *Pain* 1987; 31:35-45.

- Katzung BG, Trevor A J: "Farmacología"; Editorial El Manual Moderno, México, 1991.
- Levine JD, Gordon NC: Synergism between the analgesic actions of morphine and pentazocine. *Pain* 1988; 33:369-372.
- Levy M, Flusser D, Zylber E, Granit L: Plasma kinetics of dipirone metabolites in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharmacol* 1984; 27:453-458.
- Liang T, Cascieri MA: Substance P receptor on parotid cell membranes. *J Neurosci* 1981; 1(10):1133-1141.
- Lipman AG: Clinically relevant differences among the opioid analgesics. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(8 suppl):S7-S13.
- Lipp J: Possible mechanisms of morphine analgesia. *Clin Neuropharmacol* 1989; 14(2):137-147.
- Litter M: Farmacología Experimental y Clínica; Séptima edición, Editorial El Ateneo; Argentina, 1986.
- Lobato E: Riesgo hematológico de analgésicos-antipiréticos: Simposium internacional de analgésicos antipiréticos. "Un reto para el siglo XXI". *The News, Reporte Científico de Internacional de Hoechst*. p.4., 1990.
- Lobbezoo MW, Soudijn W, Wijngaarden IV: Opiate receptor interaction of compounds derived from or structurally related to fentanyl. *J Med Chem* 1981; 25:777-782.
- López-Muñoz FJ: Análisis de algunos factores que determinan la farmacodinamia de agentes analgésicos. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias, en el Departamento de Farmacología y Toxicología del CINVESTAV-IPN, 1986.

- López-Muñoz FJ: Estudio farmacológico de interacción entre analgésicos de tipo opioide y del tipo de la aspirina. Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias, en el Departamento de Farmacología y Toxicología del CINVESTAV-IPN, 1991.
- López-Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda-Hernández G, Villarreal JE: A new model to assess analgesic activity: Pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). *Drug Dev Res* 1993a; 28:169-175.
- López-Muñoz FJ, Salazar LA: Analgesic effects of multiple combinations of morphine and aspirin in rat. *Proc West Pharmacol Soc* 1993b; 36:263-266.
- López-Muñoz FJ, Castañeda-Hernández G, Villaón CM, Terrón JA, Salazar LA: Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev Res* 1993c; 29:299-304.
- López-Muñoz FJ, Villalón CM, Terrón JA, Salazar LA: Analgesic interactions produced by dipyron and either morphine or d-propoxyphene in the pain-induced functional impairment model in rat. *Drug Dev Res* 1994a; 32:26-32.
- López-Muñoz FJ: Surface of synergistic interaction between dipyron and morphine in the PIFIR model. *Drug Dev Res* 1994b; 33:01-07.
- Meunier CJ, Kouakou Y, Puget A, Moisan C: Multiple opiate binding sites in the central nervous system of the rabbit. *Molecular Pharmacol* 1983; 24:23-29.
- Neddermann E, and Rohdewald P: Dose-dependent pharmacokinetics of

- metabolites of dipyron in saliva. *Eur J Drug Metabolism & Pharmacokinetics* 1988; 13(2):105-111.
- Ocaña M, Del Pozo E, Barrios M, Robles IL and Baeyens MJ: An ATP-dependent potassium channel blocker antagonizes morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1990; 186:377-378.
- Omote K, Luke MK, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I: The antinociceptive role of μ -and-opiate receptors and their interactions in the spinal dorsal horn of cats. *Anesth & Analg* 1990;71:23-28.
- Pert A: Mechanisms of opiate analgesia and the role of endorphins in pain suppression. *Adv Neurol* 1982; 33:107-122.
- Puglisi G, Garagiola U: Pirprofen and pentazocine in the treatment of cancer pain. *Curr Ther Res* 1989; 45:333-338.
- Rady JJ, Roerig SC, Fujimoto JM: Heroin acts on different morphine opioid receptors than morphine in swiss webster and ICR mice to produce antinociception. *Pharmacol Exp Ther* 1991; 256(2):448-457.
- Schattenkirchner M, Kaurimsky ZF: A controlled trial with proquazone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1978; 24(8):905-910.
- Schmidt R: Nuevos hallazgos sobre el mecanismo de acción de los analgésicos antipiréticos: Simposium internacional de analgésicos antipiréticos. "Un reto para el siglo XXI". *The News, Reporte Científico Internacional de Hoechst*. p.5, 1990.
- Seeger AJM, Jager LP, Zandberg P and Noordwijk JV: The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of non-

- narcotic analgesic drug mixtures in rats. **Arch Int Pharmacodyn** 1981; 251:237-254.
- Siegmund E, Cadmus R, Lu G: A method for evaluating both non narcotic and narcotic analgesics. **Proc Soc Exp Biol Med** 1957; 95:729-731.
- Terenius L, Nyberg F: Opioid peptides in man-analytical aspects. **Life Sc** 1987; 41(7):805-880.
- Thiel KH: Efecto antiespasmódico de la dipirona: Simposium internacional de analgésicos antipiréticos. "Un reto para el siglo XXI". The New, Reporte Científico Internacional de Hoechst. p.3, 1990.
- Tyers MB: A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animals. **Br J Pharmac** 1980; 69:503-512.
- Valls JM: Dolor en el niño: Mecanismo de transmisión y respuesta. **Cir Ped** 1991; 4:57-59.
- Velázquez L: Farmacología y su proyección a la clínica; Quinceava edición, Editorial El ateneo; España, 1987.
- Winter CA: I. Introduction. En deStevens G (ed): **Analgesics**. H New York: Academic Press 1965; 5:10.
- Woolfe G MacDonald AD: The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). **J Pharmacol Exp Ther** 1944; 80:300-307.
- Zimmermann M: Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animal. **Pain** 1983; 16:109-110.
- Zimmermann M: Basic concepts of pain and pain therapy. **Arzneimittelforschung** 1984; 34(9A):1053-1059.