

41  
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"**

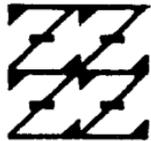
**FALLA DE ORIGEN**

**" INTERACCION ANALGESICA PRODUCIDA CON  
ACETAMINOFEN Y MORFINA EN UN MODELO DE  
DISFUNCION( NIVEL 2 ) INDUCIDA POR DOLOR  
EN RATA "**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A ;  
MA. LUCIA LOZANO VARGAS**

**U N A M  
F E S  
ZARAGOZA**



**LO HUBIERO C.A.  
DE NUESTRA ESCUELA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. FRANCISCO JAVIER LOPEZ - MUÑOZ  
ASESOR INTERNO :  
M. EN CS. EVANGELINA LOPEZ NIETO**

**MEXICO, D. F.**

**1995**



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.

**Y bien....**

**Debo dar, las gracias  
a todos los que de algún  
modo han creído en mí,  
me ofrecen una mano abierta  
en prueba de amistad y confianza;  
aquellos que me aceptan como soy,  
con mis defectos y virtudes; a los  
que con una sonrisa, una frase  
cordial, una mirada, me alientan a  
seguir por el sendero, como tan  
justo es, agradecer a DIOS cada  
mañana por la salud y la oportunidad  
que me brinda en haber logrado una  
de mis más grandes metas.**

**Con amor y cariño para mis padres:  
Abdías Lozano y Leonides Vargas por  
darme la oportunidad de vivir y de  
realizarme como profesionalista por  
su infinita ternura, paciencia y por el  
sacrificio que día con día realizan.**

**Con cariño a mis hermanos :  
Judith, Patricia, Norma, Adriana,  
Silvia , Andrea y Javier .Esperando  
que esto los motive para alcanzar  
sus metas y los oriente en elegir lo  
que más les conviene.**

**Con cariño a todos mis compañeros  
y amigos de la facultad por el apoyo  
que me brindaron y muy en especial a  
Irene y Alicia; a la profesora Guadalupe  
Miranda. Con especial cariño a Luis Miguel  
Rodríguez García.**

***Agradezco muy en especial al Dr. Francisco Javier López Muñoz por la atención brindada para la realización de esta tesis y mil gracias por la paciencia y sobre todo por los conocimientos que adquirí durante el desarrollo de este trabajo. Agradezco también a sus colaboradores por su ayuda y paciencia:***

***Luis Oliva***

***Froylán Sánchez***

***Antonio Huerta***

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

***Dr. Francisco Javier López Muñoz.***

***Y como asesor interno:***

***M. en C. Evangelina López Nieto.***

***De la FES- Zaragoza. UNAM.***

# CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	4
1.NATURALEZA DEL DOLOR.....	4
1.1 HISTORIA DEL DOLOR.....	5
1.2 MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS.....	7
1.2.1 VIAS AFERENTES DE LA TRANSMISION DEL DOLOR.....	11
1.2.2 VIAS EFERENTES DE LA TRANSMISION DEL DOLOR.....	12
1.2.3 NEUROTRANSMISORES DEL DOLOR.....	15
2. FARMACOLOGIA DE LOS ANALGESICOS.....	19
2.1 ANALGESICOS OPIOIDES. MORFINA.....	19
2.1.1 ORIGEN Y COMPOSICION.....	20
2.1.2 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	22
2.1.3 SITIOS Y MECANISMO DE ACCION.....	23
2.1.4 FARMACOCINETICA.....	26
2.1.4.1 ABSORCION.....	26
2.1.4.2 DISTRIBUCION.....	27
2.1.4.3 ELIMINACION.....	27
2.1.5 TOLERANCIA Y EFECTOS TOXICOS.....	28
2.2 ANALGESICOS NO NARCOTICOS TIPO AAS. ACETAMINOFEN.....	29
2.2.1 ORIGEN Y COMPOSICION.....	30
2.2.2 ACCION FARMACOLOGICA.....	31
2.2.3 MECANISMOS Y SITIO DE ACCION.....	30
2.2.4 FARMACOCINETICA.....	32
2.2.4.1 ABSORCION.....	32
2.2.4.2 DISTRIBUCION.....	32
2.2.4.3 ELIMINACION.....	33
2.2.4.4 EFECTOS TOXICOS.....	33
2.3 COMBINACION DE ANALGESICOS.....	35
2.4 METODOS UTILIZADOS PARA MEDIR LA ANALGESIA.....	36
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39

<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>43</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>44</b>
<b>1.MATERIAL BIOLÓGICO.....</b>	<b>44</b>
<b>2.REACTIVOS Y FARMACOS.....</b>	<b>44</b>
<b>3.EQUIPO.....</b>	<b>44</b>
<b>4.DISEÑO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>45</b>
<b>5.EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA.....</b>	<b>44</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>1.DETERMINACION EXPERIMENTAL DE CONTROLES.....</b>	<b>48</b>
<b>2.EFECTO ANALGESICO PRODUCIDO POR ACETAMINOFEN     Y MORFINA EN ADMINISTRACION INDIVIDUAL.....</b>	<b>51</b>
<b>3.EFECTO ANALGESICO PRODUCIDO POR ACETAMINOFEN     Y MORFINA EN ADMINISTRACION SIMULTANEA.....</b>	<b>58</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>79</b>

## INTRODUCCION

En la terapéutica del dolor, las preparaciones farmacéuticas que contienen dos o más fármacos analgésicos diferentes son muy comunes y ampliamente utilizadas desde principios de siglo. Aún cuando el dolor es una manifestación de un desequilibrio en la salud de un individuo, es un fenómeno biológico difícil de entender; el "DOLOR" se ha definido como "una desagradable sensación asociada con la destrucción del tejido y se describe en términos de destrucción" [Lasagna, 1986].

Esas mezclas son formuladas algunas veces para incrementar y prolongar más el efecto analgésico y otras para contrarrestar efectos adversos de algún componente de la mezcla [López-Muñoz, 1994]. Sin embargo, hasta muy recientemente han sido documentadas algunas combinaciones para establecer la validez de emplear combinaciones "racionales" y las ventajas de estas combinaciones con respecto a el uso de los componentes de la combinación, usados individualmente, en dolor de tipo artrítico y semiintenso [López-Muñoz y col. 1993a; 1993b; 1994a; 1994b]. Esta escasez de evidencias convincentes hasta antes de los trabajos de López-Muñoz y colaboradores, acerca de la utilidad de algunas combinaciones parece deberse entre otros factores a:

a) el tipo de modelos experimentales usados en animales, ya que algunas veces son poco sensibles, y distan mucho de ser ideales; apesar de haber sido muy útiles para resolver algunos problemas y detectar actividad analgésica, son distantes estos modelos a problemas de dolor que sufre el humano; algunos ejemplos de estos modelos son el

"Hot-Plate" descrito por Woolfe y McDonald [1944], el "Tail-Clip" (Bianchi y Franceschini, 1954), "Writing" (Sigmund y col. 1957), y método "Tail-Flick" (D'Amour y Smith, 1941), entre otros; b) el tipo de protocolo experimental estudiado, ya que generalmente se ha usado una sola proporción de combinación de analgésicos y también para la comparación de efectos, para decidir si la interacción entre tales compuestos es de utilidad por sus efectos de suma o potenciación [López-Muñoz, 1994]; y c) A que el dolor es un problema muy complejo de estudiar experimentalmente.

Se sabe que la supresión del dolor puede realizarse en varios niveles del sistema nervioso: periférico y central; y que es posible aplicar compuestos analgésicos que al actuar con diferentes mecanismos de acción produzcan un mejor alivio y control del dolor. Además es necesario analizar el tipo de interacción farmacológica que se produce cuando se emplean combinaciones de analgésicos, para no cometer el error de generalizar el tipo de interacción (suma o potenciación) que se presenta con esos compuestos, cuando solo se conoce el comportamiento que presenta una sola combinación; es decir, para poder optimizar la terapéutica y el tratamiento del dolor, es necesario conocer exactamente la proporción de combinación que genera el mejor o mayor efecto analgésico y una manera de poder detectar esa proporción de combinación óptima es por medio de la Superficie de Interacción Sinérgica (SIS) descrita recientemente por López-Muñoz [1994].

En el caso de la combinación acetaminofen-morfina no está documentada la utilidad de la combinación en artritis de tipo gotosa, ni el tipo de interacción que se pudiera producir. Acetaminofen es un útil analgésico en la terapéutica mexicana, de

frecuente uso casero, compuesto de tipo no opioide, más emparentado al grupo de compuestos del tipo del ácido acetil salicílico (AAS) pero con menor capacidad anti-inflamatoria; y la morfina es un compuesto opioide prototipo, que aunque en nuestro país no se encuentra en el cuadro básico de medicamentos, generalmente se toma como referencia de comparación para ubicar en cuanto a potencia y eficacia a cualquier nuevo analgésico.

En la actualidad el modelo PIFIR ("Pain-Induced Functional Impairment Model in Rat) es un modelo experimental [López-Muñoz y col. 1993], que produce una situación de dolor muy similar al proceso doloroso "Artritis Gotosa" que aqueja a el hombre, lo que le da mayor validez; tiene una reproducibilidad y sensibilidad aceptable; emplea ratas, lo que lo hace relativamente económico, y principalmente evita la aparición de conductas de aprendizaje y condicionamiento que en otros modelos experimentales evitan el poder analizar cursos temporales de efecto en los mismos sujetos experimentales. Este modelo además ha sido muy útil para estudiar las combinaciones de analgésicos.

Otro aspecto muy importante de este modelo experimental es que permite establecer 3 diferentes condiciones de disfunción y dolor de tipo "artritis" en la rata: un nivel de disfunción 1 considerado como de dolor bajo, otro nivel de disfunción 2 considerado de dolor medio, y la disfunción 3 o de dolor intenso; estas tres condiciones ya han sido bien caracterizadas en trabajos anteriores [López-Muñoz, 1986].

## **FUNDAMENTACION DEL TEMA**

### **1. NATURALEZA DEL DOLOR.**

El dolor es un fenómeno biológico complejo, difícil de comprender y es aún más difícil dar una definición exacta del término. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, 1979) ha definido al dolor como "Una desagradable sensación asociada con destrucción de tejido y se describe en términos de destrucción" [Lasagna 1986].

En otros tiempos se consideró al dolor como la respuesta del organismo a estímulos nocivos, sensaciones nada agradables y en algunas ocasiones provocaban incapacidad en la zona o parte del cuerpo lesionada [Lasagna 1986]. El dolor no solo es un estímulo que se propaga a nivel periférico, también es transmitido a nivel central [Besson y Chauoch, 1987].

Aunque las vías de conducción del dolor sean semejantes en el hombre, la respuesta ante un mismo estímulo doloroso es diferente de persona a persona y de cultura a cultura. En la actualidad se sabe que intervienen factores sociales, culturales, e incluso experiencias previas y expectativas con respecto al tipo de dolor, que modulan la percepción del dolor y pueden mitigar o exagerar la respuesta al estímulo aplicado [Melzack y Wall, 1965].

Usualmente el dolor es considerado desagradable y por lo general advierte un estado de salud anormal. Por lo tanto, provoca estados de miedo y algunas ocasiones de ansiedad.

## 1.1 HISTORIA DEL DOLOR.

Históricamente existen varias diferencias a cerca de la naturaleza del dolor y como se originaron las primeras teorías que explicaran el mecanismo por el cual se transmite y se propaga el dolor dentro del cuerpo. El dolor era considerado antiguamente con un concepto totalmente distinto a el que hoy conocemos; Aristóteles como se sabe fue el primero en postular la teoría de los cinco sentidos tal y como se conoce hasta nuestra fecha (sentido del tacto, vista, oído, olfato y gusto), pero entonces no se consideraba a el dolor como ningún sentido ya que éste se podía presentar en cualquier parte del cuerpo e incluso se presentaba en todo el cuerpo [Dallenbach, 1939]. Por no conocerse para el dolor un órgano receptor específico en donde se manifestara (como lo tenían cada uno de los cinco sentidos), éste no se consideraba en las teorías postuladas hasta entonces [Dallenbach, 1939].

Antiguamente se consideraba a el dolor como "*Un castigo de los dioses*" por los pecados cometidos. Así la palabra "*dolor*" proviene de la palabra en Latín *Poena* que significa castigo [Lasagna, 1986]. El dolor fue considerado también como un mecanismo de defensa ante la agresión; se consideró incluso como un error de la naturaleza [Alcocer, 1990]. Por otro lado, Platón observó que al tratar de mitigar el dolor se provocaba cierto placer, lo cual consideró como sensaciones opuestas pero que, sin embargo, se unían en algún sitio del cuerpo. En la antigua Roma Celsus consideró a el dolor como parte esencial del fenómeno de la inflamación, de la inchazón, del ardor y enrojecimiento que se producían como respuesta a un estímulo dañino o extraño [Lasagna, 1986].

Los estudios científicos relacionados con el dolor y las sensaciones que produce se empezaron a realizar a mediados del siglo XIX, con la farmacoterapia etiológica que se inicia con Paul Ehrlich, con la emergencia que provocaba el mitigar el dolor y eliminar los síntomas de las enfermedades, además de esto, se dió gran impulso al estudio de la fisiología experimental. Existieron diversas teorías que trataban de explicar el dolor y las sensaciones que se derivaban, se fabricaron y se diseñaron entonces equipos convencionales capaces de provocar dolor por medio de estímulos sensoriales, el equipo registraba el dolor producido; el cual variaba de acuerdo a la intensidad de los estímulos, sin embargo esto era ambiguo ya que no se podía saber con toda claridad que tipo de dolor se producía, pero sin embargo, servirían como base a estudios posteriores [Lasagna, 1986].

A finales del mismo siglo Strong (1895), postulaba de acuerdo a sus investigaciones que el dolor consistía de dos componentes, uno de estos era de origen neurofisiológico en el cual, el primer paso era reconocer el estímulo doloroso; la transmisión de los estímulos se llevaba acabo en el conducto nervioso a través del sistema nervioso central (SNC), ésto provocaba un impacto lo cual producía una reacción fisiológica; y formaba parte del segundo componente, ambos constituían la experiencia total del dolor [Lasagna, 1986].

Puede establecerse que existen dos tipos de dolor: el dolor agudo y el crónico, muy diferentes entre sí. Ambos dolores pueden ser muy severos y sus implicaciones en el paciente pueden ser diferentes. El dolor agudo puede tener diferentes consecuencias desde provocar en el paciente alteraciones del sueño, mal humor, disminución del

apetito, etc. El dolor crónico puede ocasionar severos daños en el sistema biológico del individuo y en la esfera afectiva y social del sujeto, y en frecuentes ocasiones es producido por enfermedades de tipo cancer [Addison, 1984].

## 1.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.

La sensación del dolor es provocada generalmente al excitar los "nociceptores", (las fibras receptoras específicas) que detectan el estímulo doloroso [Zimmermann, 1978]. La superficie cutánea del hombre tiene alrededor del 50% de fibras sensoriales que cumplen funciones nociceptivas. Actualmente se sabe que estos nociceptores están formados por fibras A-delta y las fibras C [Armstrong y col. 1957]. Estos dos grandes grupos de fibras están asociados con las diferentes calidades de dolor como por ejemplo el dolor producido por las quemaduras, el dolor leve o moderado, grave, agudo, dolor difuso localizado (fibras C), dolor localizado (fibras A-delta), etc. [Zimmermann, 1984].

Un "microambiente nociceptor" puede comprender: músculo liso, vasos sanguíneos, fibras nerviosas aferentes sinápticas y un compartimiento bioquímico complejo; los cuales pueden desencadenar efectos fisiopatológicos. Estos pueden influir en la excitabilidad de los nociceptores por medio de una gran diversidad de mecanismos [Zimmermann, 1984]. Un estímulo mecánico o térmico de intensidad suficiente para rebasar el umbral de excitación del nociceptor puede provocar un impulso nervioso a través del nociceptor. Las propiedades funcionales de los nociceptores son resumidas en la fig. 1.

La existencia de receptores excitables ante la aplicación de un estímulo

nociceptivo ha sido material de larga controversia. Durante algún tiempo se pensó que no había receptores específicos para la modalidad sensorial del dolor, y se propuso entonces que éste resultaba de la sobreestimulación de los demás receptores. Actualmente se sabe, que el dolor es detectado por receptores específicos, denominados "nociceptores", que responden solo cuando un estímulo alcanza intensidades capaces de producir daño tisular [Ninomiya, 1991].

Estos receptores están formados por la prolongación periférica de las fibras nerviosas mielínicas A delta y de las amielínicas C, y se les reconoce como terminaciones nerviosas desnudas. Las fibras A delta como la C conducen estímulos de origen nociceptivo y su velocidad de conducción varía en relación al diámetro de la fibra, la A delta transmiten el impulso a una velocidad de entre 5 y 30 m/seg y los que viajan por las fibras C entre 0.3 y 0.5 m/seg [Ninomiya, 1991].

La percepción del dolor se origina en la periferia de las fibras nerviosas a través del cuerpo. El impulso del dolor es conducido a su vez a la médula espinal por los receptores periféricos por medio de los nervios amielinizados a través de los ganglios y se introduce a la sustancia gelatinosa de la médula espinal [Kantor, 1986]. Esta sustancia gelatinosa se forma en la cima posterior de la médula espinal, su funcionalidad está determinada por la región sináptica y sirve a los nervios periféricos para transportar los mensajes sensoriales [Kantor, 1986]. El área límbica del cerebro es esencialmente el centro de las emociones en donde se localiza el centro de la percepción del dolor. Estas conexiones de la corteza cerebral, permiten mantener con cierta intensidad el impulso, ya sea doloroso o nervioso con lo cual facilita la localización del impulso en cualquier

parte del cuerpo [Kantor, 1986].

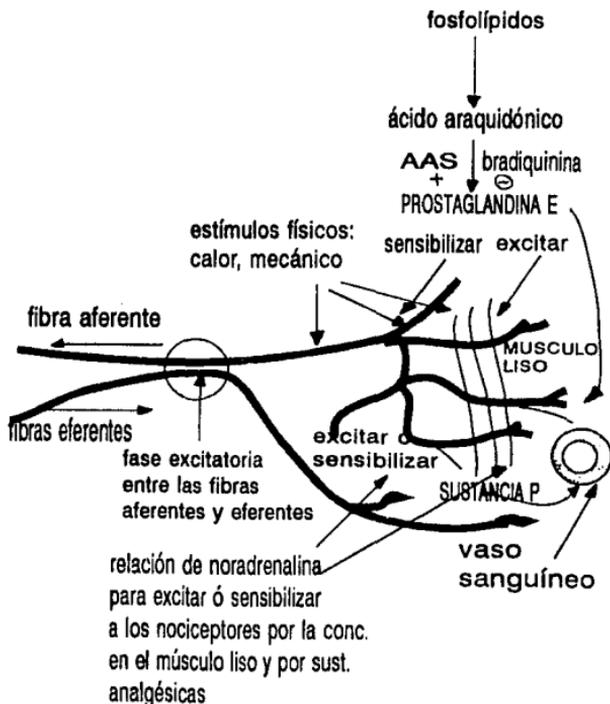


FIGURA.1. El nociceptor y el microambiente. Diagrama del nociceptor y los factores que lo determinan. La primera parte es el efecto de las sustancias algésicas endógenas que provocan la excitabilidad del nociceptor. El nociceptor es representado por la parte final de la fibra aferente, el cual se ve excitado por diversos mecanismos complejos (+) medida de facilitación (-) inhibición de la síntesis y el metabolismo del ácido araquidónico. Sustancias algésicas (como por ejemplo bradiquinina, prostaglandina E) pueden directamente excitar o sensibilizar al nociceptor. La sustancia P esta relacionada algunas veces con los nervios nociceptivos terminales. La parte de abajo muestra los posibles efectos fisiopatológicos sobre la excitabilidad del nociceptor [Zimmermann, 1984].

Se descubrió entonces que tanto en el área gris del acueducto periférico, como en el área límbica se encuentra una alta concentración de receptores específicos opioides. La función de las endorfinas y las encefalinas es que actúan como opiáceos naturales los cuales se unen a esos receptores [Edmeads, 1983].

La detección sensorial nociceptiva puede comprender diversos estímulos los cuales pueden incluir mecánicos, térmicos, químicos y eléctricos. Cuando estos receptores se activan, los impulsos generados se transmiten a lo largo de las fibras nerviosas periféricas hasta llegar al SNC [Chapman y Bonica, 1983].

La sensibilidad dolorosa se puede distinguir en dos diferentes formas: la sensación dolorosa propiamente dicha y los reflejos vegetativos a que el estímulo doloroso da lugar. La sensibilidad dolorosa se diferencia mucho de la táctil, de la auditiva, visual, etc. ya que ésta posee un tiempo de latencia muy prolongado; las fibras que conducen los estímulos, aunque proceden de la piel pueden tener una velocidad de conducción muy lenta, aproximándose a la sensibilidad vegetativa. Además la sensación dolorosa se produce de forma muy diversa según se trate del exterior corporal o de los órganos internos. La lesión traumática produce sensación dolorosa solo cuando ésta radica en la piel o mucosas externas, pero no en las vísceras [Valdecasas, 1976].

### **1.2.1 VIAS AFERENTES DE LA TRANSMISION DEL DOLOR.**

Las fibras que conducen el impulso doloroso hacia el SNC se llaman aferentes (o sensitivas) las cuales se originan en la piel, vísceras y músculos; éstas se clasifican como fibras A-deltas y fibras C. Dentro de las fibras A se han encontrado otras que son

de igual velocidad de transmisión y se han nombrado como A  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ; como ya se mencionó, la conducción de los impulsos nerviosos varía de acuerdo a la fibra nerviosa, a la sustancia, a la función que desempeña y al diámetro de las fibras nerviosas. Por ejemplo las fibras mielínicas A $\alpha$  y A $\beta$  (6-12  $\mu\text{m}$ ), conducen a una velocidad de aproximadamente 30-100 m/seg, en contraste las del tipo A $\beta$  (1-6  $\mu\text{m}$ ) a una velocidad de 4-30 m/seg y las amielínicas C (< 1 $\mu\text{m}$ ) a menos de 2.5 m/seg. Cuando hay estimulación eléctrica de las fibras A $\beta$  y C se produce dolor. Cuando el estímulo es por presión, pinchazo, pellizco, estímulo térmico o químico se observa que el estímulo es transmitido por las fibras de menor diámetro (A $\gamma$  y C). Sin embargo, las fibras A $\gamma$  y C transmiten también estímulos no dolorosos del tacto y presión [Duggan, 1982].

Las fibras de pequeño diámetro penetran en el asta posterior de médula espinal, directamente o en segmentos longitudinales del tracto de Lissauer. La penetración es casi siempre homolateral aunque hay fibras que se unen de lado contrario. La especificidad de la neurona es casi siempre de carácter nociceptivo [Hammond y Yaksh, 1981].

Se sabe que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal del núcleo de rafé y de la formación reticular del tallo cerebral produce analgesia [Duggan y Griernith, 1980]. Este tipo de analgesia se provoca al activar las vías inhibitorias descendentes lo cual bloquea la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal, en particular las células convergentes [Duggan y Griernith, 1980].

La estimulación del núcleo de rafé provoca inhibición postsináptica de las neuronas convergentes, de las interneuronas del asta posterior de la médula espinal, por lo que se

propone que al activar el rafé se produce analgesia [Giesler y col. 1981].

Las neuronas del núcleo de rafé magnus se extienden hacia la médula espinal, en su mayoría son de origen serotoninérgicas. Estas vías descienden hacia el fascículo dorsolateral. Cuando se realizó una lesión química utilizando la 5-6-dihidroxitriptamina se provoca una inhibición. La inhibición se reduce ya que se bloquea la síntesis de serotonina; en contraste la inyección electroforética de serotonina provoca una depresión en la respuesta de las neuronas convergentes del asta dorsal de la médula espinal provocadas por la estimulación nociceptiva [Jordan y col. 1978].

Se a propuesto que la sustancia gelatinosa de Rolando de la médula espinal está involucrada en la inhibición [Besson y Chauoch, 1987]; ya que una gran parte de sus células son interneuronas, en ellas están las terminaciones de las fibras aferentes C, se sabe además que estas terminaciones axónicas forman complejos sinápticos (axo-dentríticos, dendro-axónicos y axo-axónicos). Estas terminaciones se relacionan con la modulación de la información aferente [Wall, 1980].

### **1.2.2 VIAS EFERENTES DE LA TRANSMISION DEL DOLOR.**

Las fibras nerviosas que llevan los estímulos del SNC a la periferia se llaman eferentes (o motores); estas fibras intervienen en todas las estructuras del organismo excepto el músculo esquelético, que es inervado por nervios somáticos. Las fibras aferentes y eferentes inervan todo el tronco corporal y las extremidades. Diversas estructuras supramedulares se han involucrado en la modulación y transmisión del dolor. Se ha sugerido que la activación de un sistema descendente de supresión del dolor es

originado en el tallo cerebral que es el responsable de la analgesia. Existe sin embargo, la participación de las conexiones de raquí con el diencefalo, principalmente las proyecciones al tálamo, estas proyecciones provienen en su mayoría de los núcleos del raquí dorsal y del raquí mediano [Conrad y col. 1974]. Reportes anteriores señalaron que hay mayor cantidad de fibras serotoninérgicas que se encuentran en los núcleos dorsales intralaminares y en los periventriculares del tálamo [Omaña-Zapata y Condes-Lara, 1991]. Estudios más detallados del núcleo talámico ventral posterolateral en el mono (núcleo involucrado en el pensamiento de la información nociceptiva), revelaron que existen varicosidades noradrenérgicas y serotoninérgicas que provienen del raquí dorsal y del locus coeruleus [Condes-Lara y Omaña-Zapata, 1991].

Por otra parte las conexiones de raquí dorsal se extiende a diferentes regiones de la corteza cerebral. Los primeros trabajos muestran una inervación serotoninérgica del raquí dorsal y del raquí mediano, llegan a la corteza cerebral por diferentes vías, todos los núcleos de raquí y todos los axones forman parte del fascículo medio del cerebro anterior, entrando a la corteza medial y posterior, para después dirigirse a la corteza frontal [Parent y Descarries, 1981].

Las proyecciones del raquí dorsal y del medio a la corteza cerebral tienen diferencias farmacológicas y es muy probable que esto explique su diversidad funcional. La estimulación eléctrica a los núcleos mesencefálicos del raquí incrementa en el cerebro anterior, la concentración del ácido 5-hidróxido-acético y disminuye la serotonina; lo cual indica que la serotonina es liberada por alguna vía específica originada en el mesencefalo [Parent y Descarries, 1981].

En base a esto se a propuesto que la serotonina tiene un papel muy importante en la modulación de la transmisión nociceptiva en el tálamo. Estos datos llevaron a postular la existencia de una vía ascendente de rafé dorsal al núcleo parafascicular talámico; en otros estudios se demostró que la estimulación del rafé dorsal inhibe las respuestas del núcleo parafascicular talámico a la estimulación nociceptiva y estos efectos no se suprimen por la transección medular [Dafny y Quiao, 1988]. Se observó entonces que la modulación nociceptiva en el núcleo parafascicular talámico se debía a la interacción serotoninérgica opioide, en un mecanismo ascendente de control, esto se pudo determinar al aplicar una inyección microiontoforética de serotonina, se realizó entonces la estimulación eléctrica y química con glutamato del rafé dorsal, se observó entonces que estos previenen a el tálamo medial a la excitación provocada por la estimulación nociceptiva, en cambio una inyección de morfina previene tanto las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva como la estimulación inócua [Dafny y Quiao, 1988]. La presencia de receptores serotoninérgicos  $S_2$  en el tálamo, la infusión intracarotídea de un agonista serotoninérgico (por ejemplo la amida N-hexanol-5-hidroxitriptopil 5-hidroxitriptofano) suprime los componentes tardíos generados por la estimulación nociceptiva [Dafny y Quiao, 1988]. Ellos sugieren que el agonista actúa en los receptores localizados en las aferencias del núcleo parafascicular talámico que provienen del núcleo ventroposterolateral del tálamo.

Por otra parte, otro de los núcleos intralaminares, el llamado núcleo ventral lateral, recibe aferencias del fascículo espinotalámico y otras originadas en la sustancia gris periacueductal, rafé dorsal, rafé mediano y en el rafé magnus. Se encontró que la

estimulación eléctrica de raquí dorsal y la respuesta nociceptiva convergen en las neuronas del núcleo central lateral, la duración de las respuestas depende de la duración de los estímulos, en otras palabras, las células del núcleo central lateral codifican la relación de los estímulos nociceptivos temporales, demostrando de esta manera la existencia de conexiones directas entre el raquí dorsal y el núcleo central lateral a nivel electrofisiológico [Condes-Lara y col. 1989].

### 1.2.3 NEUROTRANSMISORES DEL DOLOR.

Los neurotransmisores son mensajeros químicos endógenos que interactúan con los receptores situados sobre el cuerpo celular o en las proyecciones de interacción. Y están clasificados de acuerdo al papel que desempeñan ya sea para excitar (en los cuales los canales de sodio se abren para permitir una entrada de iones con carga positiva provocando una despolarización de la membrana); de inhibición (donde los movimientos selectivos de iones conducen a la hiperpolarización de la membrana); y por último de acción moduladora en donde la sustancia transmisora potenciaría o suprimiría la respuesta de la célula efectora a los transmisores excitatorios o inhibitorios clásicos. Existen diversas sustancias químicas endógenas que intervienen en la intensidad y modulación del dolor, entre las que se encuentran: acetilcolina (ACh), iones H<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>, serotonina (5-HT), histamina (H), bradiquinina, ciertas prostaglandinas (PG), la sustancia P (SP), somatostatina, clorecistoquinina, polipéptido intestinal vasoactivo y noradrenalina (NA) [Lasagna, 1986]. La SP juega un papel muy importante en la transmisión sensorial y se ha desarrollado comercialmente en forma sintética; su

investigación fue realizada durante la década de los 70's [Lasagna, 1986]. Estos estudios llevaban a investigar los efectos iontoforéticos al aplicar la SP en forma local en la vecindad de las neuronas, en la región de la columna espinal de los gatos, y se encontró que la SP inducía lentamente la propagación y excitación de alrededor del 50% de las neuronas encontradas [Lasagna, 1986]. Subsecuentes estudios inmunohistoquímicos de Hökfelt y colaboradores (1975) indicaron que la SP tenía un material inmunoreactivo que se originaba en la parte primaria aferente localizado en la parte terminal del nervio del asta dorsal. Esto contribuyó a encontrar una correlación con los estudios que realizaron más tarde Chistensen y Perl (1979) acerca de la distribución nociceptiva de algunas neuronas específicas, sus investigaciones se basaron en estudios electrofisiológicos que analizaban una posible relación de la sensibilidad con la SP y las neuronas. La SP excitaba las neuronas solo cuando el daño por calor era aplicado a nivel de la piel, esto hacía sugerir que la SP estaba involucrada en procesos excitatorios a nivel espinal y su acción estaba específicamente asociada con la nocicepción [Hery y col. 1980]. También observaron que la propagación ocurría muy lentamente, que esta excitación estaba regulada por transmisiones sinápticas y después se transmitían más rápido. En base a esto concluyeron que la SP además aumentaba la respuesta excitatoria nociceptiva y de alguna manera hacía que intervinieran más neuronas en la transmisión del estímulo cuando éste era térmico y a través de la piel [Hery y col. 1980]. Otros agentes químicos que están relacionados con el dolor son los polipéptidos (arginil-bradiquinina, lisil-bradiquinina, metionil-lisil-bradiquinina, angiotensina, arginil-vasopresina, lisil-vasopresina), tienen una gran actividad en la producción de dolor intra-arterial o intraperitoneal cuando

se administran inyecciones a perros y humanos [Lim y col. 1967].

La bradiquinina es el péptido menos activo tanto en los animales como en el hombre con dosis muy pequeñas de 2-4  $\mu\text{g}$  no provoca ningún estado de inquietud ni de euforia [Rocha e Silva y col. 1949]. Tales cantidades son comparables con las requeridas para provocar efectos fisiológicos por hormonas y mediadores químicos [Lim y col. 1967].

También se encuentran neurotransmisores en la sustancia gelatinosa gris, la cual contiene NA, ACh y ácido gama-aminobutírico entre otros, ver Tabla I.

Cuando la zona lesionada se encuentra rodeada de vasos sanguíneos, se retarda la liberación de agentes vasoactivos tales como la H y 5-HT. En la sangre se acumulan corpúsculos blancos y bajo ciertas condiciones se forma la bradiquinina y péptidos semejantes a ella, por acción de la enzima tripsina ó alfa-2-globulina, que se encuentra en el plasma; esta enzima es activada por proteínas complejas como pueden ser lisosomas o leucocitos entre otras células [Lim y col. 1967].

Los péptidos semejantes a la bradiquinina causan la vasodilatación, incrementan la permeabilidad vascular, provocan supuración y contribuyen a la formación del edema que caracteriza a la inflamación.

Las quininas tienen una gran importancia en los procesos inflamatorios, las más importantes son dos; la bradiquinina o Calidina I es un nonapéptido y la lisilbradiquinina o Calidina II es un decaapéptido. Se forma a partir de la alfa-globulina del plasma, el quininógeno I o Calidinógeno se forma por acción de la enzima calicreína que a su vez procede de la precalicreína la cual es activada por el factor XII activado del plasma sanguíneo. La bradiquinina y en menor grado la Calidina producen vasodilatación, éstas

se han aislado de procesos inflamatorios y del líquido sinovial en procesos artríticos [Edery y Lewis, 1962].

<b>NEUROTRANSMISORES</b>	<b>NEUROTRANSMISORES</b>
<b>Sustancia P</b>	<b>Somatostatina</b>
<b>Polipéptido intestinal</b>	<b>Serotonina</b>
<b>Clorocistiquinina</b>	<b>Encefalinas</b>
<b>Noradrenalina</b>	<b>Endorfinas</b>
<b>Acido gama-aminobutírico</b>	<b>Acetilcolina</b>

Tabla I. Neurotransmisores que se han identificado en la sustancia gelatinosa [Kantor 1986].

Actualmente se ha aceptado que las PG's desempeñan un papel muy importante en los procesos inflamatorios [Ferreira, 1972]. Las PG's son ácidos no saturados de estructura especial que derivan generalmente del ácido prostanóico, el cual contiene 20 átomos de carbono y posee un anillo pentagonal [Ferreira, 1972]. Los ácidos grasos no saturados de los que derivan las prostaglandinas naturales son el ácido 8,11,14-eicosatrienoico, el 5,8,11,14-eicosatetranoico o ácido araquidónico y el ácido 5,8,11,14,17-eicosapentanoico que dan origen a las prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGF<sub>1</sub>, el

primero;  $\text{PGF}_2$  y  $\text{PGF}_{20}$  el segundo; y  $\text{PGE}_3$  y  $\text{PGF}_3$  el último [Ferreira, 1972]. De esta forma existen dos grandes series de prostaglandinas las E y F las cuales contienen un grupo cetónico y un hidroxilo en el anillo pentagonal respectivamente [Ferreira, 1972].

Las prostaglandinas producen: a) vasodilatación intensa (vasos pequeños), b) aumento en la permeabilidad vascular y en este sentido actúan en forma sinérgica con la histamina y la bradiquinina, c) sensibilizan a las terminaciones nerviosas del dolor aumentando en forma considerable el dolor producido por la bradiquinina y la histamina, es decir producen hiperalgesia.

## **2. FARMACOLOGÍA DE LOS ANALGÉSICOS.**

Durante la última mitad del siglo pasado fueron sintetizadas muchas sustancias activas e introducidas a la terapéutica por su acción antipirética. Algunos de estos compuestos están todavía en uso, y en otros casos, las modificaciones estructurales de los primeros compuestos han llevado al desarrollo de fármacos más útiles. Muchos de ellos tienen ahora gran interés como analgésicos no opioides. Además de los salicilatos, compuestos como derivados de pirazonas, derivados del paraaminofenol, derivados del ácido antranílico y del ácido propiónico, poseen considerable importancia [Mandel y Davison, 1971].

### **2.1 ANALGÉSICOS OPIOIDES. MORFINA.**

Existen muchos compuestos que producen analgesia y otros efectos semejantes a los producidos por la morfina. Algunos pueden tener propiedades especiales, pero

ninguno ha resultado clínicamente superior en eficacia para aliviar el dolor. La morfina sigue siendo el patrón de comparación para medir los nuevos analgésicos. Aunque actualmente la morfina puede sintetizarse en el laboratorio, todavía resulta más económico obtenerla del opio, es decir, extraerla del latex de la amapola [Goodman y Gilman, 1986].

### 2.1.1 ORIGEN Y COMPOSICION.

Fue el primer alcaloide que se logró obtener con un alto grado de pureza. El descubrimiento de la vía de síntesis data de principios del siglo pasado, y fue realizado por un farmacéutico alemán llamado Sertúner, el cual marcó con este descubrimiento el camino general de la obtención de los alcaloides que después habría de ser aprovechado por otros investigadores [Valdecasas, 1976]. La morfina contenida en la goma del opio se halla combinada con diferentes ácidos orgánicos (ácido mecónico, entre otros), siendo así soluble en agua, por lo que puede ser extraída con dicho líquido. La adición de un álcali inorgánico al extracto acuoso da lugar a que se precipite la morfina base, que después se purifica con cristalizaciones sucesivas [Valdecasas, 1976]. La morfina tiene los siguientes grupos funcionales: 1) un hidroxilo fenólico; 2) otro hidroxilo alcohólico; 3) un puente etéreo; 4) un doble enlace y 5) una cadena lateral que contiene el nitrógeno básico y que forma un anillo heterocíclico. A partir de la morfina se han obtenido un gran número de alcaloides, de los cuales algunos se emplean en terapéutica. La Tabla II muestra algunos de estos [Valdecasas 1976].

NOMBRE	NOMB.COMERCI	NOMBRE COMUN	NOMB.COMERCI
Codeína*,**	Copavin ** Proval**	Heterocolina *,**	-----
Tebalna *,**	-----	Nalorfina *,**	Nalline*
Etilmorfina *,**	-----	Levallorfan *	Lorfan*
Diacetil- morfina *	Heroina *,**	Levorfanol *	Levo-Dromoran*
Dihidromor- finona *	Dilaudid *,**	Etildihidromor- finona *	-----
Dihidroco- deinona*	PV-tussin ** Hycodán ** Dicodin**	Dextrometorfan *,**	Romilar * Coricidin *
Dihidrocodeína*	Rapocodin *	Tetradihidro- desoximorfina *	-----
Desomorfina*	Permonid*,**	Novoacetilmor- fina *	-----

TABLA II. Ejemplos de algunos derivados de la morfina tanto naturales como sintéticos [Valdecasas 1976 \* y USAN 1985 \*\*].

Se ha encontrado relación entre los distintos grupos funcionales de la morfina y su acción farmacológica, el hidroxilo fenólico es al parecer el grupo funcional más importante, todos los derivados sintéticos o semisintéticos lo contienen; cuando se neutraliza este grupo, se debilita su acción farmacológica siendo menos eficaz. Por el contrario, la supresión del OH alcohólico aumenta el efecto. El puente etéreo no es imprescindible.

### 2.1.2 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La morfina y los opiáceos afines producen sus principales efectos sobre SNC y el intestino. Dichos efectos son muy diversos e incluyen principalmente analgesia, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, depresión respiratoria, menor movilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos y alteraciones de los sistemas endócrino y nervioso autónomo [Goodmann y Gilman, 1986].

La morfina tiene distintas acciones farmacológicas, según la especie de animal a la que se le administre. En perros se presenta un período de intranquilidad, muestran enseguida tendencia al sueño y dificultad de movimiento. En conejos se presenta el mismo caso pero en gato se presenta un estado de intranquilidad y convulsiones sin tendencia alguna a la narcosis. En el ratón produce intranquilidad y una contractura especial de la cola en "S" Itálica, conocido como signo o fenómeno de Straub [Valdecasas, 1970]. Además de estas acciones, la morfina produce casi siempre vómitos, salivación y náuseas. La pupila se contrae cuando la morfina actúa como narcótico, mientras que se dilata en los períodos de excitación. Sobre la musculatura de las fibras

lisa actúa como excitante aumentando la contracción con tendencia al espasmo. Inhibe también el centro respiratorio, los movimientos de la respiración se hacen más superficiales y más lentos. La morfina produce también tendencia a el sueño, pero con dosis tóxicas la tendencia al sueño llega a ser tan fuerte, que el individuo no se despierta más que por acción de estímulos muy fuertes de dolor, aumenta el tono parasimpático, la pupila se contrae y el ritmo cardíaco es lento [Craig y Clark, 1991]

Los esfínteres de la vejiga y de las vías biliares se contraen. El estreñimiento que la morfina produce se debe en parte a la constricción espasmódica de los esfínteres del aparato digestivo. El metabolismo desciende y la temperatura corporal disminuye, cuando las dosis son muy altas y frecuentes aparece hiperglicemia, glicosuria, lactacidemia, etc., como consecuencia de los fenómenos de anoxia debido a la depresión respiratoria [Clark y Craig, 1992].

### **2.1.3 SITIOS Y MECANISMO DE ACCION.**

Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando con receptores estereoespecíficos y saturables en el SNC y otros tejidos donde actúan varios péptidos endógenos. Estas sustancias actúan de manera preferencial sobre los receptores  $\mu$ , delta, sigma y kappa, receptores opioides sobre los que poseen diferentes grados de afinidad. Las sustancias de tipo péptidos opioides (principalmente los del tipo  $\mu$ ), pueden producir disminuciones naloxonasensibles en la actividad espontánea de las neuronas del plexo gástrico del tracto gastrointestinal y en muchas áreas del SNC. Estas áreas comprenden, las que participan en la regulación de funciones afectadas por las

sustancias morfínicas, como respiración, percepción del dolor y comportamiento afectivo [Goodman y Gilman, 1986].

La administración iontoforética de morfina en la sustancia gelatinosa suprime la descarga de las neuronas espinales de las láminas IV de la asta dorsal suscitada por estímulos nocivos, sin modificar otros estímulos. No se puede descartar la existencia de acciones postsinápticas en algunos sitios dentrícos, por lo cual se sugiere que los opioides inhiben selectivamente la liberación de neurotransmisores excitatorios a partir de las terminales de los nervios que conducen estímulos nociceptivos.

A nivel celular, las acciones que conducen a una conductancia aumentada de el potasio o a corrientes de calcio disminuida, intervienen en efectos electrofisiológicos de los opioides, pero aún no se cuenta con un mecanismo que explique esta interrelación de estas acciones [Goodman y Gilman, 1986].

La analgesia producida por opiáceos se debe a acciones ejercidas en diversos sitios dentro del SNC e involucra varios sistemas de neurotransmisores. Los opiáceos no alteran el umbral ni la respuesta de las terminaciones nerviosas aferentes a los estímulos nocivos, no deterioran la conducción del impulso nervioso a lo largo de los nervios periféricos, pero pueden reducir la conducción de los impulsos de las fibras aferentes primarias cuando entran a la médula espinal y deprimen la actividad en otras terminaciones sensoriales.

La morfina es inactiva en los sitios donde la met-enkefalina (que es principalmente un agonista  $\delta$ ) inhibe las descargas neuronales. De esto se deduce que en la médula espinal existen principalmente receptores  $\mu$  y  $\delta$  aparte que participan en la inhibición de

la transmisión de los impulsos del dolor [Goodman y Gilman, 1986].

Los opioides actúan en el hipotálamo inhibiendo la liberación de hormona liberadora de gonadotropina y de factor liberador de corticotrofinas, con lo cual disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante, hormona folículoestimulante y betaendorfina; las concentraciones de testosterona y cortisol disminuyen. La administración de opioides aumenta la concentración plasmática de prolactina y de la hormona del crecimiento, los datos encontrados sugieren que los efectos de ambas hormonas no son mediados por los mismos receptores opioides [Bowman y Rand, 1984].

Las dosis altas de morfina producen convulsiones, estos fármacos excitan ciertos grupos de neuronas, en particular las células piramidales del hipocampo, los efectos excitatorios son antagonizados por la naloxona. Las convulsiones solo ocurren cuando las concentraciones de opioides son mucho mayores a las necesarias para producir analgesia. Los opioides del tipo morfínico deprimen la respiración, por un efecto directo sobre los centros respiratorios del tallo encefálico. El mecanismo principal de la depresión respiratoria por la morfina implica una reducción de la respuesta de los centros respiratorios del tronco cerebral a los aumentos de tensión del anhídrido carbónico ( $P_{CO_2}$ ). Lo cual provoca que la respiración sea más lenta e incluso periódica. En el hombre, la muerte por envenenamiento con morfina llega a ser por paro respiratorio. Las dosis terapéuticas de morfina en el hombre deprimen todas las fases de la actividad respiratoria: frecuencia, volumen minuto, e intercambio ventilatorio pulmonar [Goodman y Gilman, 1982].

La morfina y la mayoría de los opiáceos provocan liberación de H<sub>2</sub>, que regularmente tienen un papel importante en la hipotensión, mientras que la vasodilatación se bloquea solo en parte con los agentes bloqueadores de los agentes histamínicos (H<sub>1</sub>). La morfina también atenúa la vasoconstricción refleja provocada por la Pco<sub>2</sub> aumentada. Causa también cierta disminución de la secreción del ácido clorhídrico, la cual puede vencerse por medio de la estimulación química o psíquica. El efecto más importante es la motilidad asociada con un aumento del tono de la porción antral del estómago, también hay aumento del tono en la primera parte del duodeno, se demora el paso del contenido gástrico a través del duodeno hasta en doce horas y retarda la absorción de los fármacos administrados por vía oral [Goodman y Gilman, 1982].

## **2.1.4 FARMACOCINETICA.**

### **2.1.4.1 ABSORCION.**

La morfina se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal (GI), en la mucosa nasal y en el pulmón (cuando la heroína se usa como polvo de rapé o se fuma opio), y por la inyección subcutánea o intramuscular. El efecto de una dosis determinada de morfina es menor cuando es administrada por vía oral que parenteral, debido a el metabolismo en el primer paso al hígado; por ejemplo la biodisponibilidad de los preparados orales de morfina está comprendida entre el 15 y 49% en pacientes cancerosos [Goodman y Gilman, 1986]. La forma de las curvas tiempo-respuesta (CTR) también varía según la vía de administración; de modo que la duración de la acción es a menudo más prolongada cuando la morfina es administrada por vía oral, tomando en

cuenta la variabilidad del metabolismo y la depuración en el primer paso del hígado. Cuando la morfina y sus análogos se administran por vía intravenosa, actúan rápidamente. Sin embargo, en el caso de los compuestos más liposolubles su acción se inicia más rápidamente después de la administración subcutánea debido a la velocidad de absorción y de ingreso al SNC.

#### **2.1.4.2 DISTRIBUCION.**

Cuando las concentraciones terapéuticas de la morfina están presentes en el plasma, aproximadamente un tercio del fármaco está unido a las proteínas. La morfina libre se distribuye rápidamente a la sangre y se acumula en los tejidos parenquimatosos del riñón, pulmón, hígado y bazo. El músculo esquelético tiene un nivel menor de morfina. La vía de detoxificación de la morfina es su conjugación con el ácido glucurónico, en algunas especies de animales ocurre una N-desmetilación de muchos opiáceos. En adultos jóvenes la vida media plasmática de la morfina es de 2.5 a 3.0 horas, este valor es más corto en pacientes más jóvenes y más largo en ancianos.

#### **2.1.4.3 ELIMINACION.**

Muy poca morfina se excreta intacta; se elimina mediante filtración glomerular, en particular como morfina-3-glucoronido. Aunque trazas de morfina son detectables en la orina por más de 48 horas, el 90% de la excreción total se produce durante el primer día. Un 7% al 10% de la morfina administrada aparece eventualmente en las heces que proviene de la bilis como morfina conjugada. La conjugación enterohepática de la morfina

y sus glucurónidos existe y se explica probablemente la presencia de pequeñas cantidades de morfina en la orina durante varios días después de la última dosis [Goodman y Gilman, 1986].

#### **2.1.5 TOLERANCIA Y EFECTOS TOXICOS.**

La mayoría de las investigaciones de tolerancia o dependencia física en animales han utilizado a la analgesia (acción antinociceptiva) como criterio del efecto del fármaco. La tolerancia a los opiáceos acompaña invariablemente a la dependencia física. El adicto tolerante o animal experimental, funcionan bien siempre y cuando sigan recibiendo el fármaco. Cuando se ha obtenido un grado elevado de tolerancia aún grandes dosis de opioides pueden ya no producir ningún efecto euforizante; se tiene que continuar la administración del fármaco para evitar los síntomas de supresión [Goldstein y Aronow, 1979].

Es importante destacar que el peligro general del abuso de un agente no se establece con un solo factor, sino que es un fenómeno compuesto por varios factores entre ellos: 1) la capacidad del fármaco para producir la clase de dependencia física, por la que la supresión del fármaco causa suficiente malestar como para contraer el hábito del fármaco; 2) su capacidad para suprimir los síntomas de abstinencia producidos por la privación de otros agentes; 3) el grado en que induce euforia similar a la producida por la morfina y otros opiáceos; 4) los cuadros de toxicidad que se producen cuando la dosis aumenta por encima del límite terapéutico, y 5) las características físicas del fármaco como hidrosolubilidad, que pueden determinar la posibilidad de abuso por vía parenteral

[Goldstein y Aronow, 1979].

El envenenamiento agudo por opiáceos puede deberse a sobredosis clínicas, sobredosis accidental en adictos o intentos de suicidio. En algunas ocasiones puede producirse un tipo demorado de envenenamiento por inyección de un opiáceo en áreas enfriadas de la piel o en pacientes con presión arterial baja u en estado de shock: el fármaco no se absorbe por completo y por lo tanto se da una dosis adicional; cuando se reestablece la circulación normal, puede absorberse una cantidad excesiva. Es difícil determinar la cantidad exacta de opiáceo que es tóxica o letal para el hombre, es poco probable que un adulto normal sin dolor muera con dosis orales de 120 mg, o presente toxicidad grave con menos de 30 mg parenterales [Goodman y Gilman, 1986].

## **2.2.ANALGESICOS NO NARCOTICOS TIPO AAS: ACETAMINOFEN**

Más del 90% de los analgésicos usados pertenecen a los llamados de acción periférica, no opioides o analgésicos suaves. muchos son derivados de tres tipos de compuestos ácido acetilsalicílico (AAS), Ibuprofeno y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), derivados de la anilina como el acetaminofen y pirazolonas no ácidas como propifenazona y dipirona. Todos estos compuestos difieren en su actividad analgésica y sus efectos colaterales; son particularmente útiles en el tratamiento del dolor asociado a la inflamación. Los derivados de la anilina como acetaminofen no son analgésicos muy efectivos en dolor de tipo inflamatorio, pero su efecto analgésico y antipirético es bastante aceptable [Brune, 1990].

### 2.2.1 ORIGEN Y COMPOSICION.

Con el estudio de las plantas medicinales a mediados del siglo XVIII, y estudios subsecuentes se realizó la síntesis del salicilato de sodio el cual fue utilizado por primera vez como antipirético y para efectos uricosúricos y se utilizó para el tratamiento de la gota. El enorme éxito que tuvo este compuesto, llevo más tarde a preparar el AAS en 1853. Luego de demostrar sus efectos antiinflamatorios este compuesto fue introducido a la medicina en 1899 por Dreser con el nombre de *Aspirina*. Hacia fines del siglo XIX se descubrieron otros fármacos que compartían algunas o todas estas acciones; entre estos solo los derivados del paraminofenol (por ejemplo acetaminofen) se usan hoy para antipirexia y analgesia [Goodman y Gilman, 1986].

El acetaminofen (paracetamol; N-acetil-p-aminofenol), fue utilizado por primera vez en medicina por von Mering en 1893, pero fue popularizado en 1949, cuando se descubrió que era el principal metabolito de la acetanilida y la fenacetina. Se sabe que el acetaminofen es igualmente potente y eficaz que la aspirina en cuanto a sus propiedades analgésicas y antipiréticas en determinados tipos de dolor. Sin embargo el acetaminofén es menos efectivo en cuanto a sus propiedades antiinflamatorias [Dunn, 1984]. La actividad antipirética de este tipo de compuestos reside en la estructura del aminobenceno. La introducción de estos radicales en el grupo hidroxilo del acetaminofén y en el grupo amino libre de la anilina reduce la toxicidad sin pérdida de la acción antipirética. Los mejores resultados se obtienen con los éteres alquifenólicos (etilo en la fenacetina) y con las aminas (acetilo en la fenacetina y el acetaminofén) [Clark y Craig, 1992].

a la aspirina inhiben la producción de prostaglandinas por las plaquetas humanas y reducen el contenido de prostaglandinas del semen humano, hay también una reducción de prostaglandinas en la orina y en el líquido sinovial de rodillas artríticas [Craig y col. 1991]. Las plaquetas son especialmente susceptibles a la acción de la inhibición enzimática, por que son incapaces de generar la enzima cicloxigenasa, debido a que tienen poca o ninguna capacidad para la biosíntesis de proteínas [Ferreira y Vane, 1974]. Casi todos los fármacos de tipo AAS son inhibidores "irreversibles" de la cicloxigenasa, aunque hay algunas excepciones como en el caso de la indometacina [Cooper, 1983].

## **2.2.4 FARMACOCINETICA.**

### **2.2.4.1 ABSORCION.**

El acetaminofen se administra por vía oral. Su absorción está relacionada con el grado de vaciamiento gástrico y por lo general las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan en un lapso de 30-60 minutos, la vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas con dosis terapéuticas [Katzung, 1986].

### **2.2.4.2. DISTRIBUCION.**

El acetaminofeno tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Su unión a las proteínas plasmáticas es variable; del 20 al 50 % [Goodman y Gilman, 1986]. Es metabolizado en forma parcial por enzimas microsómicas hepáticas y convertido a sulfato de acetaminofén y glucurónido, los cuales son farmacológicamente inactivos [Katzung, 1986; Black, 1984].

#### **2.2.4.3 ELIMINACION.**

Con dosis terapéuticas puede recuperarse del 90 al 100 % del fármaco en la orina el primer día, pero prácticamente todo el acetaminofén se excreta metabolizado, y la mayor parte se excreta después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%); se han detectado pequeñas cantidades de los metabolitos hidroxilados y desacetilación [Cooper, 1983].

Cuando se ingieren dosis altas de acetaminofén se experimenta una N-hidroxilación con formación de N-acetil-benzoquinoleimina, que es un intermediario altamente reactivo. Éste reacciona con grupos sulfhidrilo en proteínas y glutatión. Cuando hay depleción de glutatión hepático, aumenta la reacción con proteínas hepáticas y se produce necrosis hepática [Goodman y Gilman, 1986].

#### **2.2.4.4 EFECTOS TOXICOS.**

El medicamento suele ser útil en el manejo de dolor leve a moderado, como cefalea, mialgia, dolor puerperal, y otras circunstancias en las cuales la aspirina es un analgésico eficaz. El acetaminofén puede ser inadecuado para padecimientos inflamatorios como la artritis reumatoide, pero puede utilizarse como analgésico auxiliar de la terapéutica general [Craig y col. 1991]. Para analgesia leve, el acetaminofén es selectivo para pacientes con alergia a la aspirina o cuando existe poca tolerancia a los salicilatos. Tiene ventaja sobre la aspirina en el manejo de enfermos con hemofilia o con antecedentes de úlcera péptica y en quienes la aspirina puede precipitar broncoespasmos. El acetaminofén no antagoniza los efectos de agentes uricosúricos;

puede emplearse en forma concomitante con probenecid en el tratamiento de la gota [Katzung, 1986].

En las dosis terapéuticas recomendadas, el acetaminofén es bien tolerado. Hay ocasionales erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. Esta erupción es generalmente eritematosa o urticariana, puede ser leve o grave presentándose entonces fiebre y lesiones mucosas. Se puede presentar sensibilidad al fármaco, cuando los pacientes son sensibles a los salicilatos, en algunos casos se han presentado neutropenia, pancitopenia y leucopenia [Mandel y Clarke, 1971].

El efecto adverso más grave que se presenta con acetaminofén es una necrosis hepática potencialmente fatal que depende de la dosis, también puede haber necrosis tubulorrenal y coma hipoglucémico. El acetaminofén produce menos formación de metahemoglobina y no interviene en las reacciones hemolíticas, sin embargo, puede causar trombocitopenia [Goodman y Gilman, 1986].

La ingestión de 15 gramos de acetaminofén puede ser mortal, produciéndose la muerte por hepatotoxicidad grave con necrosis lobular renal. Los síntomas tempranos de la lesión hepática incluyen: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal [Katzung, 1986].

Concentraciones elevadas de acetaminofén destruyen eritrocitos y puede desarrollarse gradualmente una anemia hemolítica intravascular por ingestión crónica. En ocasiones esto puede atribuirse a deficiencia de deshidrogenasa de 6-fosfato de glucosa en los eritrocitos. Dosis elevadas y tóxicas de acetaminofén puede provocar excitación, delirio seguido de depresión y coma. Las convulsiones preceden a la muerte [Bowman y Rand 1984]. El acetaminofen fue el primer agente terapéutico que se investigó

ampliamente debido a su toxicidad con dosis elevadas.

### **2.3 COMBINACION DE ANALGESICOS.**

Las mezclas que contienen dos diferentes analgésicos son ampliamente utilizadas como agentes terapéuticos; estas mezclas son formuladas algunas veces para incrementar y prolongar el efecto analgésico [López-Muñoz y col. 1993], como se había mencionado antes; y otras veces para contrarrestar los efectos adversos provocados por la administración de uno de los fármacos. Debido a que el dolor puede suprimirse en varios niveles; periférico, espinal, hipotálamo, y en la corteza cerebral entre otros sitios y por diversos mecanismos [López-Muñoz y col. 1993], el uso de combinaciones con diferente mecanismo de acción puede ser útil para mejorar el tratamiento del dolor. Cuando se produce una interacción farmacológica, la respuesta farmacológica neta puede deberse a sinergismo entre los compuestos administrados, por lo tanto, puede producirse un aumento de los efectos de uno u otro fármaco, producción de efectos totalmente nuevos que no se observan cuando cada uno de los fármacos se emplea por separado, producción de menores efectos que los que producían los compuestos por separado, es decir, la respuesta puede ser mayor, menor, igual a la suma de efectos individuales o diferente [Conn, 1991; Van Rossum, 1973; Azarnoff, 1973], por lo que la administración conjunta de 2 o mas compuestos activos debe ser muy cuidadosa y racional de manera que se obtenga el mayor beneficio de dichas combinaciones [López-Muñoz, 1994] .

## 2.4 MODELOS EXPERIMENTALES PARA EVALUAR ANALGESIA.

Se han creado diversos métodos para estimar la actividad analgésica en los animales. Las primeras pruebas utilizaban la aplicación de un estímulo doloroso o molesto, se observaba la respuesta de los animales y luego se comparaba la capacidad del fármaco a analizar para suprimir o retrasar la aparición de la respuesta con la obtenida con un analgésico conocido como la morfina. Estas pruebas utilizan generalmente el estímulo de intensidad y duración mínimos, de tal manera que los animales de experimentación no se sometan a sufrimiento indebido. Las pruebas pueden ser:

A) Prueba de la "Plancha Caliente" o "Hot Plate": El aparato consiste en una placa de zinc la cual se mantiene a una temperatura de  $50^{\circ}\text{C}$  ó  $55^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . En la placa de zinc se coloca un contenedor de vidrio ó cilindro de cristal hueco en el cual se coloca al ratón y que sirve para delimitar el espacio en el cual el ratón puede moverse libremente. Se evalúa entonces el tiempo de latencia en el momento de colocar el ratón y en el momento en que se produce una respuesta de incomodidad en el ratón debido a la temperatura de la placa de zinc. Las reacciones que puede desarrollar el ratón en esas condiciones experimentales son: levantar alguna pata, levantar la pata y lamérsela, tratar de escalar por las paredes, brincar como reacción de escape; todas estas respuestas se dan en forma secuencial, y generalmente para evitar causar daño irreversible, a pesar de emplear los animales una sola vez, se emplea solo la primera respuesta. Se aplican entonces los analgésicos a diferentes dosis en diferentes animales, y se registra nuevamente el tiempo de latencia en estos otros ratones [Woolfe y Donald, 1994].

**B) Prueba del "Calor Radiante".** Se enfoca la luz de un bulbo eléctrico sobre una zona previamente rasurada en el dorso del animal. La respuesta obtenida es observar la contracción temblorosa del animal [Bowman, 1984].

**C) Prueba de "Pinzamiento de la Cola" o "Tail Flick".** Se han creado una serie de aparatos para aplicar presión graduada a la cola o a los extremos de las patas de los animales. Lo cual provoca respuestas de lucha o emisión de quejas, el estímulo es entonces interrumpido y se toma nota del umbral de intensidad causado por el daño. Una prueba semejante es colocar una pinza a la cola de la rata o el ratón y observar el tiempo que transcurre antes de que el animal intente quitárselo, entonces se retira la pinza, y a otro grupo de animales se les administran los fármacos analgésicos; minutos después se aplica la pinza por 30 segundos. Los resultados se expresan en porcentajes [Bianchi y Franceschini 1954].

**D) Prueba de "Estiramiento Abdominal" o "WRITHING".** Esta prueba consiste en aplicar 0.25 ml una inyección acuosa de 2-fenil-1,4 benzoquinona al 0.02%. El "síndrome" se caracteriza por contracciones abdominales, el efecto se observa por la contracción del tronco y la extensión de las patas del animal a los 3 o 10 minutos después de aplicar la inyección, las contracciones persisten por más de una hora. Después se administra el fármaco analgésico, y se observa por períodos de 15 minutos para detectar si el "síndrome" característico ha desaparecido, lo que se tomará como efecto analgésico [Sigmund y col. 1957].

Sin embargo, estas pruebas no se asemejan en casi nada al dolor que sufre el ser humano, pero desde luego han servido como base para evaluar y detectar la actividad

analgésica. Actualmente se ha desarrollado un método para medir la actividad analgésica, que además de ser sensible, tiene elevada validez y confiabilidad y no genera procesos de aprendizaje o condicionamiento de los animales, pudiendo seguir el curso temporal de la analgesia en el mismo sujeto experimental. Este nuevo método se asemeja mucho al dolor producido por la enfermedad "artrítica de tipo gotosa", ya que se genera una disfunción en la pata trasera derecha de la rata por medio de la administración experimental intraarticular de ácido úrico (AU) a diferentes concentraciones; dependiendo de esta concentración se ha establecido que a una concentración de AU del 30% el dolor que se genera es de intensidad leve, a la del 50% es de mediana intensidad y al 50% dos veces es de dolor más intenso. Como se sabe la "GOTA" es un trastorno metabólico caracterizado por episodios recurrentes de artritis aguda, la cual se produce por depósitos de urato monosódico en las articulaciones y el cartílago. La "GOTA" se asocia con valores séricos altos de ácido úrico, sustancia poco soluble que es el principal producto del metabolismo de las purinas. En la mayor parte de los mamíferos, la uricasa convierte el ácido úrico a una alantoina más soluble, esta enzima no se encuentra en el hombre [Katzung, 1984].

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la terapéutica del dolor, las mezclas que contienen dos o mas fármacos diferentes son utilizadas ampliamente; para comprobar esta situación basta acudir a una farmacia ó consultar el PLM (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 1992) en donde el No. de este tipo de combinaciones es de cincuenta y siete. Estas mezclas son formuladas algunas veces para incrementar y prolongar el efecto analgésico y en otras ocasiones para contrarrestar efectos adversos de algún componente de la mezcla [López-Muñoz 1994]. Recientemente, han sido documentadas algunas combinaciones que establecen la validez de emplear combinaciones racionales y las ventajas de éstas con respecto a el uso de los componentes de la combinación usados individualmente, en dolor de tipo artrítico [López-Muñoz y col. 1993a; 1993b; 1993c; 1994a; 1994b]. Esta escasez de evidencias acerca de la utilidad de algunas combinaciones parece deberse entre otros factores a: a) el tipo de modelos experimentales en animales, ya que algunas veces son poco sensibles, y distan mucho de ser ideales. Aunque han sido muy útiles para resolver algunos problemas y detectar actividad analgésica, no son semejantes esos modelos exactamente a problemas de dolor que sufre el humano; ejemplo de estos modelos son "plancha caliente" [Woolfe y Donald, 1994], "pinzamiento de la cola" [Bianchi y Franceschini, 1954], "estiramiento abdominal" [Siegmun y col. 1957], y "sacudida de la cola" [D'Amour y Smith, 1941] entre otros; y b) el tipo de protocolo experimental estudiado, ya que generalmente se analiza una sola proporción de

combinación para decidir si la interacción entre esos analgésicos es de utilidad por sus efectos de suma o potenciación [López-Muñoz, 1994].

Debido a que la supresión del dolor puede realizarse en varios niveles del sistema nervioso: periférico y central; es posible aplicar compuestos analgésicos que al actuar con diferente mecanismo de acción, produzcan un mejor alivio del dolor. Pero además es necesario analizar el tipo de interacción farmacológica que se produce con esos compuestos en combinación, para obtener el máximo beneficio terapéutico de esa combinación, ya sea suma o potenciación de efectos analgésicos; es decir, es necesario optimizar la terapéutica y el tratamiento del dolor, conociendo exactamente la interacción y superficie de interacción analgésica (SIS) que se presenta con los analgésicos, y de esta manera emplear las combinaciones óptimas el tipo de dolor analizado.

En el caso de la combinación acetaminofen-morfina no está documentada la utilidad de la combinación en artritis de tipo gotosa, ni el tipo de interacción que pudiera producirse. Acetaminofen es un útil analgésico en la terapéutica mexicana y morfina un compuesto opioide de referencia.

En la actualidad el modelo experimental PIFIR permite obtener adecuadamente la SIS de algunos compuestos en combinación. Esto debido a las características de sensibilidad y validez del modelo y a el tipo de dolor que genera: artritis gotosa en la rata.

## OBJETIVOS

Con el fin de optimizar el uso de las combinaciones de analgésicos en el tratamiento del dolor de tipo artritis gotosa, se plantean los siguientes objetivos para el desarrollo de esta tesis:

1. En el modelo PIFIR y con el nivel de disfunción 2, determinar y analizar el efecto analgésico que produce la administración de un fármaco analgésico-antipirético como el acetaminofen por vía oral.
2. En las mismas condiciones experimentales, determinar y analizar el efecto analgésico que produce la administración de un fármaco prototipo opioide como morfina por vía subcutánea.
3. En función de los efectos analgésicos de los compuestos administrados en forma individual, seleccionar entre 24 y 30 administraciones simultáneas para evaluar y analizar los efectos analgésicos y compararlos con los obtenidos con las administraciones individuales.
4. En base a resultados obtenidos de las combinaciones, construir la superficie de interacción sinérgica de acetaminofen-morfina, que señale las combinaciones útiles en el tratamiento de la artritis gotosa en la rata.

5. Analizar los cursos temporales de las combinaciones y determinar la combinación que produce el máximo efecto analgésico, así como la combinación que genera el mayor efecto de potenciación.

6. Detectar los efectos adversos que se presentan en forma aguda con el uso de las combinaciones y de los fármacos usados en forma individual.

## HIPOTESIS

Existe la posibilidad de que la combinación de 2 analgésicos con diferente mecanismo de acción como acetaminofen y morfina, pueda ser útil en el tratamiento del dolor artrítico en la rata debido a efectos de potenciación; y de que al ser útil, sea posible optimizar por medio de la determinación de la superficie de interacción sinérgica, la proporción de combinación a dosificar en el tratamiento de la artritis gotosa en la rata. De ser adecuados los resultados, pudieran sugerir el análisis y estudio de la combinación de estos analgésicos en el tratamiento de artritis en el humano.

## **METODOLOGIA**

### **1.MATERIAL BIOLÓGICO**

- Ratas hembras Wistar 150-180 g [Cr:(W)BR].

### **2.REACTIVOS Y FARMACOS.**

- Acido úrico al 50% (Sigma Chemical Co, St. Louis MO).
- Carboximetilcelulosa al 0.05%.
- Agua destilada.
- Aceite mineral.
- Acetaminofen (Sigma Chemical Co)
- Morfina-clorhidrato (SSA, México).
- Eter sulfúrico (Comercial)

### **3.EQUIPO.**

- Cilindros de acero-inoxidable de 30 cm de diámetro y 80 cm de largo, divididos en seis carriles.
- Computadora Apple II<sup>MR</sup>
- Tarjeta Convertidora A/D Mountain<sup>MR</sup>)
- Motor eléctrico (Westinghouse Elec. Corp. Model 309P384-A).
- Mortero y Pistilo (Pyrex).
- Jeringas de vidrio de 1 mL (Becton, Dickinson LTDA, Brazil).
- Cámara de anestesia (Desecador de vidrio Pyrex).
- Electrodo .

- Sonda de hule FR #8
- Pegamento Acrílico (Crazy Kola-Loca).
- Frascos de vidrio color ámbar de 10 ml.
- Espátula de acero inoxidable.
- Balanza analítica Sartorius A2005 (hasta décimas de mg).
- Marcadores de tinta indeleble.
- Cinta adhesiva.

#### 4. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Para cumplir con los objetivos propuestos se establecieron tres grandes grupos experimentales de ratas: el primer grupo con una cantidad de 50 ratas y los otros dos grupos de 120 y 192 ratas de 150-180 g de peso. El primer grupo fué utilizado para aprender la administración intraarticular y para los correspondientes controles del modelo experimental "PIFIR" (punción articular, administración del vehículo del ácido úrico el cual es aceite mineral y los vehículos de los analgésicos), así como evaluar el perfil de la disfunción producida por la administración del ácido úrico al 50% empleando para cada control una "n" igual a 6 ratas. El segundo grupo de ratas se utilizó para evaluar la respuesta analgésica de la administración de acetaminofen y morfina en forma individual; a las ratas que ya tenían instalado el proceso artrítico debido a la administración de AU al 50% se les administró acetaminofen en las siguientes dosis: 31.6, 56.3, 100, 316.2, 562.3, 1000, 1778.3 mg/Kg por vía oral (n=6 c/dosis); a otras ratas se les administró morfina, las dosis evaluadas fueron 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10 y 17.8 mg/Kg (n=6 c/dosis) por vía subcutánea. El tercer grupo de ratas se utilizó para evaluar el efecto analgésico de

la combinación de los fármacos, de esta manera a las ratas que ya tenían instalada la disfunción se les administró a cada una, las dosis de acetaminofen de 31.6, 56.2, 100, 316.2 ó 562.3 mg/Kg (n=6) y solo una de las siguientes dosis de morfina: 1.8, 3.2, 5.6, ó 10 mg/Kg. Posteriormente se determinaron los cursos temporales de las administraciones individuales de los analgésicos así como de las combinaciones.

#### 5. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA.

Todo el protocolo experimental siguió las recomendaciones del Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (publicadas en: Pain 9, 1980) y los Lineamientos y Standares Éticos para la Investigación del Dolor Experimental en Animales [Zimmermann, 1983].

La actividad analgésica fué evaluada usando el modelo experimental "Disfunción inducida por dolor en rata" o "PIFIR" por sus siglas en inglés, descrito en detalle previamente por López-Muñoz y col. [1993a]. Los animales fueron anestesiados con éter; después se les administró 0.05 ml de ácido úrico al 50% suspendido en aceite mineral para facilitar la administración, la cual se realizó por medio de una inyección intraarticular en la parte posterior derecha de la pata (articulación fémur-tibio-rotular) del animal. Inmediatamente después se colocaron los electrodos en el espacio plantar de las callosidades de ambas extremidades trasceras. Una vez terminado el efecto anestésico, se colocaron las ratas en los tambores cilíndricos, los cuales fueron rotados por un período de 2 min a 4 rpm. El tiempo de contacto entre el electrodo y el de sus extremidades fue registrado en la computadora. El tiempo en el cual se produjo la disfunción de la extremidad derecha (a la que se le aplicó ácido úrico) fue de

aproximadamente 2 h. En este momento se administró la suspensión de acetaminofen ó morfina solos, ó en combinación; después de la administración se evaluó cada 30 min durante 4 h. La analgesia se evaluó como la recuperación de la funcionalidad que habla sido perdida por la administración del ácido úrico.

Se obtuvieron las curvas de curso temporal (CTR) y en base a estas las curvas dosis respuesta tanto de las combinaciones como de la administración individual de los analgésicos. De las combinaciones se determino la superficie de interacción sinérgica (SIS). Después se procedió a evaluar el tipo de sinergismo obtenido con las interacciones. Al final de la cada sesión experimental las ratas fueron sacrificadas.

Los datos se representan como el índice de funcionalidad porcentual (IF%) que se obtiene dividiendo el tiempo de contacto de la pata lesionada (derecha) entre el tiempo de contacto de la pata control (izquierda) y multiplicado por 100; las gráficas muestran la media  $\pm$  el error estandar. En las curvas dosis respuesta se calcula el área bajo la curva (ABC) a partir de los cursos temporales y nos y nos da el efecto analgésico global que involucra duración y tiempo.

En cuanto al análisis estadístico: el tipo de interacción entre acetaminofen-morfina fue determinado por medio de un análisis de varianza de 2 vías; la comparación del resultado de la combinación (Area Bajo la Curva), con el valor teórico esperado como la suma de ABC fue analizado por una prueba de "t de student"; fueron determinados los límites de confianza del 99% para cada resultado de la combinación. Fue tomado como significativo un valor de "P" menor de 0.01.

### **2.2.2 ACCION FARMACOLOGICA.**

El acetaminofén tiene efectos analgésicos y antipiréticos que no difiere mucho de los atribuidos al AAS, sin embargo sus efectos antiinflamatorios son débiles [Mandel y Clarke, 1971]. Aún no está bien explicado por que el acetaminofen es un analgésico-antipirético efectivo pero un antiinflamatorio débil. La propiedad antiinflamatoria puede demostrarse en modelos animales, pero con dosis mucho mayores que las requeridas para producir analgesia. Es un débil inhibidor de la biosíntesis de las PG's, aunque algunas pruebas sugieren que puede ser más efectivo contra las enzimas del SNC que de las de la periferia [Cooper, 1983].

Cuando se emplean como analgésicos, los compuestos de tipo AAS solo son efectivos generalmente contra dolor de intensidad baja a moderada, particularmente asociados con la inflamación; pueden tener efectos máximos ( $E_{MAX}$ ) menores que los opiáceos, pero no provocan adicción y están casi libres de los efectos no deseados de los opiáceos sobre el SNC [Moertel, 1976].

### **2.2.3 MECANISMOS Y SITIO DE ACCION.**

Los fármacos tipo AAS inhiben la biosíntesis de PG's, este efecto no está limitado a ninguna especie ni tejido, depende únicamente de que el fármaco llegue a la enzima prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa) la cual inhiben y evitan la conversión del ácido araquidónico en el endoperóxido intermediario inestable  $PGG_2$ , el cual es catalizado por la ciclooxigenasa. Las dosis terapéuticas de los compuestos tipo AAS reducen la biosíntesis de las prostaglandinas en el hombre, estas dosis de compuestos semejantes

## RESULTADOS Y DISCUSION

### 1. DETERMINACION EXPERIMENTAL DE CONTROLES

Para la presentación de los datos, estos se expresan como Índice de funcionalidad porcentual (IF%) para más detalle ver [López-Muñoz y col. 1993a]; el IF% se obtiene dividiendo el tiempo de contacto de la pata lesionada (derecha) entre el tiempo de contacto de la pata control (izquierda) y multiplicando por 100; el número de animales que representa la media fue de 6 (n=6) y las gráficas muestran siempre la media  $\pm$  error estándar.

La figura 2 muestra algunos controles. En la gráfica mostrada, el eje "X" está representado el tiempo (h) que va desde -2 horas hasta 4 horas (-2 h significa 2 horas antes de llegar a "0" el IF %, y se da en valor negativo solo por fines didácticos), en total son 6 horas; el eje "Y" corresponde al IF% o analgesia estimada (según sea caída o recuperación de la funcionalidad generada por el compuesto), la escala va de 0 a 100%. Se analizó si la sola punción realizada en la extremidad derecha en la articulación fémur-tibio-rotular de la rata provocaba disfunción en el animal: como se observa éste factor no alteró la funcionalidad de la extremidad ya que el IF% se mantuvo siempre cerca del 100% de funcionalidad; lo mismo sucedió cuando se administró aceite mineral por vía intraarticular (vehículo que se utilizó para suspender el ácido úrico), éste no alteró el IF%. mientras que la administración del ácido úrico al 50% (tiempo -2 horas), produjo una

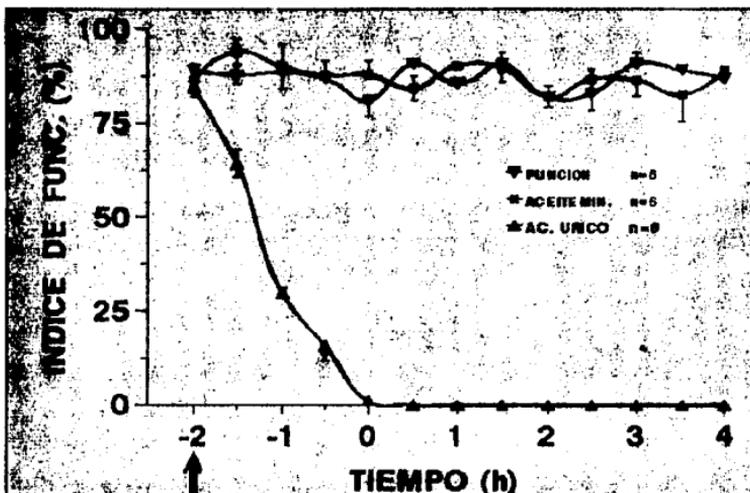


FIGURA 2 . Efecto de la punción articular, aceite mineral (vehículo del ácido úrico ) y del ácido úrico al 50%, sobre el Índice de funcionalidad en el modelo experimental "PIFIR" nivel de dolor 2. La flecha vacía señala el momento en el cual se realizó la administración correspondiente. La flecha llena señala el momento en el cual se produce la disfunción total, debido al ácido úrico ( I.F %=0). Se encuentra graficado la media  $\pm$  error estandar.

caída del IF% gradual hasta que 2 horas despues el valor del IF es de "0" es decir el proceso de disfunción total y dolor está completamente producido, y no se observó recuperación espontanea durante las siguientes 4h marcadas a partir de que el IF fué "0". Esto demostró que ni la punción, ni el vehículo del ácido úrico (AU) producian cambios en la funcionalidad, mientras que el AU sí producía disfunción.

En la figura 3 se observa que los vehículos de acetaminofen y morfina son incapaces de producir recuperación de la funcionalidad, es decir, carecen de efectos

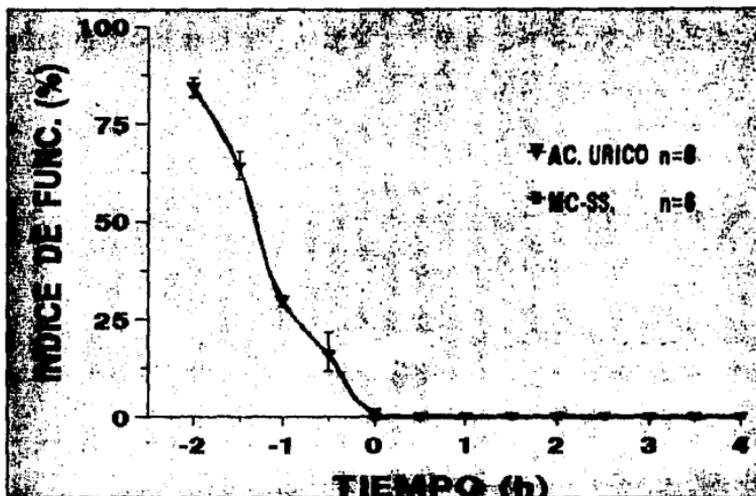


FIGURA.3. Efecto sobre el I.F. de los vehículos empleados para cada fármaco: para la morfina se utilizó solución salina al 0.1%, para el acetaminofen se empleo carboximetilcelulosa al 0.05% . La flecha señala el momento en el cual se produce la disfunción total de la rata y el momento de la aplicación de los vehículos. Los vehículos no produjeron efecto analgésico alguno. Se graficó la media  $\pm$  error estandar.

analgésicos cuando son administrados en el momento que está instalada la artritis. Por lo tanto cualquier recuperación en el IF% que se observe a partir de la administración del compuesto analgésico dependerá de la dosis y de la capacidad analgésica del compuesto a analizar.

Los vehículos fueron, en el caso del acetaminofén carboximetilcelulosa al 0.05% para suspenderlo, y para la morfina solución salina al 0.1%. Los resultados encontrados mostraron que cualquier efecto que se observe al administrar el acetaminofén y la

morfina va ser de acuerdo a las características farmacológicas de los fármacos y no a factores externos.

## **2. EFECTO ANALGESICO PRODUCIDO POR ACETAMINOFEN Y MORFINA EN ADMINISTRACION INDIVIDUAL**

En el caso de las gráficas que serán representadas a continuación, el eje "X" corresponderá a el tiempo de observación experimental en (horas) desde el momento en que la funcionalidad de las ratas es de "0" hasta 4 horas después; mientras que el eje "Y" mostrará los valores de IF% DE 0 a 100 y que reflejarán el efecto analgésico producido por el tratamiento al producir recuperación del IF%.

La figura 4, muestra los cursos temporales de las diferentes dosis administradas de acetaminofen por vía oral, estando las ratas previamente administradas con el ácido úrico al 50% (es importante señalar que el nivel de dolor que se maneja en el modelo experimental "PIFIR" está determinado por la concentración de ácido úrico; para el nivel de disfunción ó dolor "1" se administra ácido úrico al 30 %, para el nivel "2" al 50% y para el nivel "3" al 50 % dos veces; con lo cual se manejan diferentes intensidades de dolor. Se emplearon dosis de acetaminofen de 31.6, 56.2, 100, 177.8, 316.2, 562.3, 1000, 1778.3 mg/Kg. Como se observa en la figura 4 el efecto analgésico producido por el acetaminofén para la dosis de 31.6 mg/Kg es casi nulo, es decir la dosis es tan pequeña que no se observa efecto de recuperación en el animal, lo mismo sucede con la dosis de 56.2 mg/Kg, el efecto analgésico va aumentando conforme aumenta la dosis, por consiguiente para la dosis de 316.2 mg/Kg el efecto analgésico es relativamente mayor

que el producido con la dosis de 177.8 mg/Kg. Mas sin embargo con dosis de 1000 y 1778 mg/Kg el efecto analgésico es mayor y la duración del efecto aumenta, para estas dosis el tiempo de analgesia es mayor a las 4 horas como lo muestra la figura 4 y la dispersión de la media (está graficado X y EE) en esas dosis mayores es grande; la desventaja que se tiene es que como las dosis son altas algunos animales presentaron efectos tóxicos como: intranquilidad, somnolencia, asfixia, estados de sedación y sensibilidad; en la dosis de 1000 mg/Kg en tres de las ratas se les observó sangre en las fosas nasales, para la dosis de 1778.3 mg/Kg en una rata se presentó mucha dificultad para respirar por lo que se tuvo que dar respiración con una bombilla de plástico para evitar que esta muriese. Aunque clínicamente se tiene que el acetaminofen posee una limitada actividad analgésica, se emplea comunmente en el tratamiento de diversos tipos de dolor no muy intenso [Ferreira y Vane, 1974].

Al evaluar la dosis de 650 mg de acetaminofén en pacientes en condiciones de dolor posoperatorio, 10 de los 33 sujetos a observar presentaron efectos adversos, algunos más presentaron estados de depresión, nauseas y somnolencia [Forbes y col., 1984]. Bentley y Head encontraron que al medir la actividad analgésica del acetaminofen en dosis de 1000 mg en un tipo de dolor dental, éste producía un buen efecto analgésico el cual superaba al obtenido por la codeína cuya dosis evaluada fue de 60 mg [Bentley y Heand 1987].

Mitchell y colaboradores en 1973 al realizar un estudio de la hepatotoxicidad del acetaminofen encontraron que las dosis de 1250 A 1500 mg/Kg de acetaminofen provocaba en las ratas que eran susceptibles al acetaminofen, necrosis centrilobular

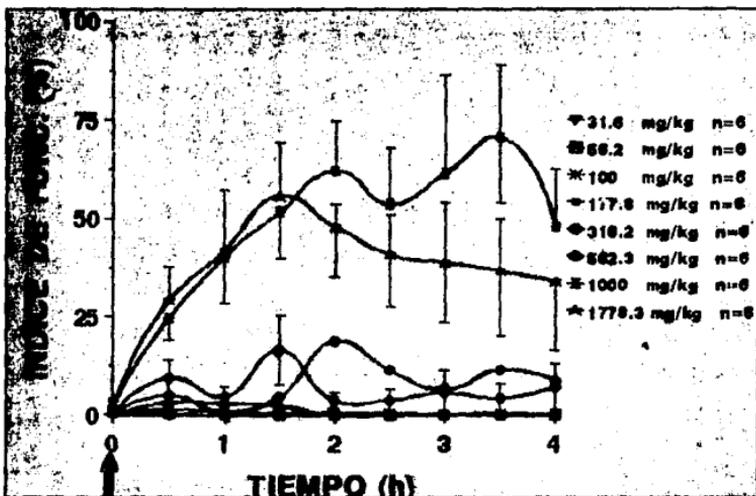


FIGURA.4. Cursos temporales de diferentes dosis de acetaminofen en administración individual (p.o) en el nivel de disfunción 2 en el modelo experimental "PIFIR". Se graficó la media  $\pm$  error estándar.

(es similar a la que se provoca en humanos con dosis letales de acetaminofén), esas dosis ya eran letales en la rata, provocando la muerte hasta en un 49 % de los animales en observación.

En base a lo anterior estas últimas dosis de acetaminofen (1000 Y 1778 mg/Kg) se eliminan por presentar efectos adversos importantes en las ratas. Fueron empleadas inicialmente para observar si en esa condición de dolor más intensa (nivel de disfunción 2) dosis mayores de acetaminofen podrían generar efectos analgésicos. Para las interacciones analgésicas entre acetaminofén y morfina solo se utilizaron las dosis de 31.6, 56.2, 100.0, 177.8, 316.2 y 562.3 mg/Kg de acetaminofén. Los valores de todas

las dosis tanto de acetaminofen como de morfina que fueron empleadas en esta tesis corresponden a logaritmos incrementados en 0.25 unidades de logaritmo cada uno.

La figura 5 representa los cursos temporales de la morfina administrada en forma individual. La administración del fármaco se realizó por vía subcutánea, las dosis son 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10, 17.8 mg/Kg. Como se observa, el efecto analgésico aumentó conforme se incrementó la dosis administrada, es decir hubo una respuesta dosis-dependiente; para la dosis de 1.0 mg/Kg el efecto analgésico es mínimo pues está muy cercano al 0 % de analgesia, para la dosis de 3.2 mg/Kg el efecto se ve ligeramente incrementado con un porcentaje de 21.30, la duración del efecto es de solo 2 horas y media; en la dosis de 10 mg/Kg el efecto analgésico máximo se observó a la primera hora después de administrar el fármaco, el índice de funcionalidad disminuye después de las 2 horas de la administración.

Con las dosis de 10 y 17.8 mg/Kg se observó el mayor efecto analgésico con un valor de 67.8 % de analgesia total que corresponde a el efecto máximo ( $E_{m\acute{a}x}$ ) en el curso temporal; con respecto a la dosis de 17.8 mg/Kg el porcentaje de analgesia obtenido fue del 91.3 % el cual también representa el  $E_{m\acute{a}x}$ , el IF% ó % de analgesia se mantiene hasta más de 4 horas como se observa en la gráfica; sin embargo, a estas dosis se empezaron a observar ya efectos adversos como son intranquilidad, hipersensibilidad, depresión respiratoria, se observa el síndrome de Straub (la cola de la rata se eriza en forma de S), se presenta ligera somnolencia. Por todo esto, la última dosis de morfina también se eliminó de las dosis que se planeó usar para las administraciones simultaneas; por lo tanto para las interacciones analgésicas se trabajo solo con las

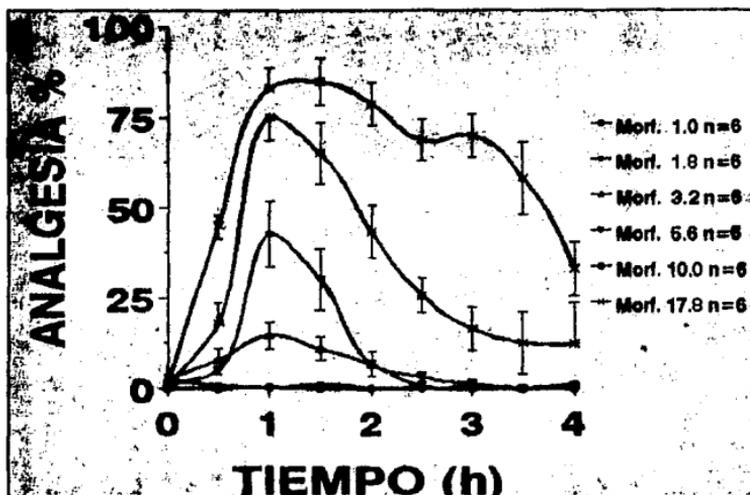


FIGURA.5. Cursos temporales de diferentes dosis de morfina administrada en forma individual (s.c) en el nivel de disfunción 2 en el modelo experimental "PIFIR". Se graficó la media  $\pm$  error estandar.

siguientes dosis de morfina: 1.8, 3.2, 5.6 y 10 mg/Kg.

En la figura 6 se muestran las CDR, de acetaminofen y morfina en administración individual, para este tipo de gráficas se determinó el Area Bajo la Curva (ABC), calculada a partir de los cursos temporales de cada una de las dosis evaluadas para cada fármaco, con el fin de obtener el efecto analgésico global que involucre la duración y el tiempo, así como los efectos máximos que se presentan en los cursos temporales. De esta manera el eje "X" corresponde a las dosis expresadas en intervalos logarítmicos para cada fármaco (mg/Kg). El eje "Y" es el ABC, la escala va de 0-400 unidades de área (ua); los valores muestran la media y el error estandar. Al analizar ambas curvas se

puede determinar que la morfina en esta condición experimental, es más potente y eficaz que el acetaminofén. Fue más potente la morfina, ya que es necesario dar menor dosis de morfina que de acetaminofen para alcanzar un efecto equivalente; y fué más eficaz dado que la morfina alcanza a producir un buen grado de alivio con la máxima dosis, mientras que acetaminofen parece no ser adecuado y eficaz como analgésico en las condiciones experimentales analizadas.

La CDR del acetaminofen mostró que bajo las condiciones experimentales establecidas de nivel de disfunción 2, el fármaco no es útil ya que no mostró un efecto analgésico global significativo, es posible que sea efectivo bajo otras condiciones de dolor menos intensas, como lo muestra el estudio realizado previamente en este mismo laboratorio bajo las condiciones de disfunción 1; en el estudio clínico descrito por Forbes y col. [1984], el acetaminofén tiene poca actividad analgésica al administrarlo en forma individual bajo las condiciones de dolor posoperatorio y el tiempo de duración de los efectos es relativamente corto; sin embargo, en el estudio realizado por Bentley y colaboradores [1987] el acetaminofen es efectivo en dolor dental, pero su efectividad disminuye al aumentar la intensidad del dolor. Por lo que era de esperar que bajo las condiciones experimentales del modelo "PIFIR" con el nivel de dolor 2 (se utiliza ác. úrico al 50 %), el acetaminofen sea menos útil ya que el dolor podría ser un poco más severo que el producido en el nivel de disfunción 1, y como consecuencia con un nivel de dolor 3 el acetaminofén probablemente no tendrá ningún efecto analgésico ya que el dolor producido bajo estas condiciones es más intenso, está es tomando en cuenta los estudios anteriormente realizados por [López-Muñoz 1986]. En realidad la interacción

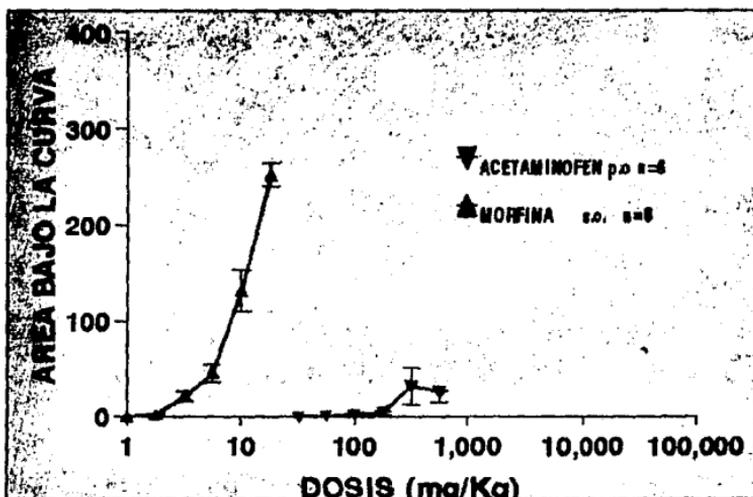


FIGURA.6. Curvas dosis-respuesta para acetaminofen y morfina construidas con ABC o efecto analgésico global en el modelo experimental "PIFIR" nivel de disfunción 2. Como se observa bajo las condiciones experimentales establecidas, la morfina es más eficaz y potente que el acetaminofen. Se graficó la media  $\pm$  error estandar.

de acetaminofen con otros fármacos de tipo opioide no ha sido muy estudiada; en el caso de la morfina con acetaminofén no hay ningún estudio previo; este tipo de interacción en el modelo experimental "PIFIR" y en dolor de tipo artritis gotosa, solo ha sido estudiado en el trabajo presente. Sin embargo, se han realizado por el grupo de López-Muñoz y colaboradores estudios previos en los cuales se compara la actividad analgésica, potencia y eficacia de diversos fármacos, entre ellos: aspirina, dipirona, indometacina y acetaminofen con fármacos de tipo opioide como morfina, d-propoxifeno y pentazocina. En estudios realizados por este mismo grupo, para analizar los efectos analgésicos de

combinaciones puntuales o únicas entre compuestos opioides y compuestos de tipo ácido acetil salicílico se encontraron algunos resultados interesantes [López-Muñoz y col. 1993]; al evaluar un agonista opiode con aspirina el efecto analgésico no fue diferente a la suma de sus efectos individuales. Sin embargo se encontró que la combinación de aspirina con un agonista-antagonista opiode provocaba efectos de potenciación, es decir, efectos analgésicos mayores a la suma de sus efectos individuales. Pero el acetaminofen daba un comportamiento diferente al ser administrado con un agonista-antagonista. Estos resultados fueron encontrados al emplear una sola proporción de combinación, pero no podremos generalizar que esos resultados se dan en general con cualquier proporción de combinación de analgésicos.

Por otra parte es interesante que generalmente, los estudios realizados de interacciones analgésicas comparan analgésicos con igual mecanismo de acción [Sato e Izumi 1989]. Por está razón fue interesante analizar el comportamiento de diversas proporciones de combinación de acetaminofen y morfina.

### ***3. EFECTO ANALGESICO PRODUCIDO POR ACETAMINOFEN Y MORFINA EN ADMINISTRACION SIMULTANEA***

La figura 7, muestra los cursos temporales de diferentes dosis de acetaminofen en administración simultanea con 1.8 mg/Kg de morfina. Las dosis empleadas de acetaminofen fueron 31.6, 56.3, 100, 177.8, 316.2 y 562.3 mg/Kg. Los ejes para está gráfica son los mismos de la gráfica 4. Como se muestra el efecto analgésico se

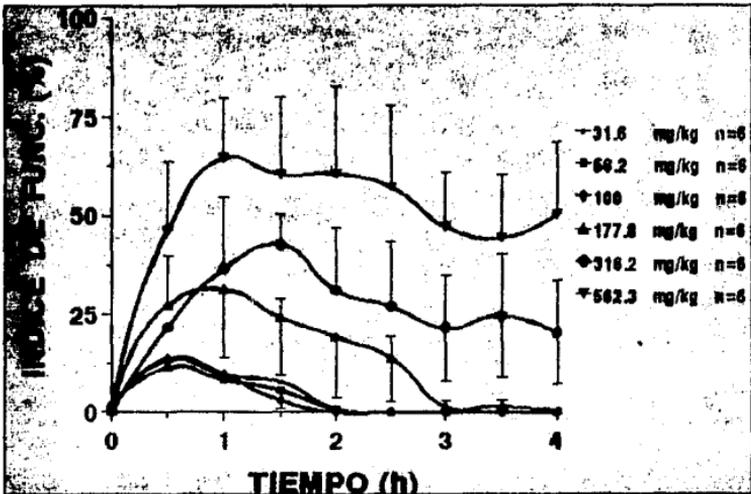


FIGURA.7. Cursos temporales de la administración simultanea de todas las dosis de acetaminofen p.o con morfina (1.8 mg/Kg) s.c empleando el nivel de disfunción 2. Los puntos graficados muestran tanto la media  $\pm$  error estandar. Se observa un incremento en los efectos analgésicos al comparar estos CTR con los encontrados para acetaminofen en administración individual.

incrementó conforme se aumentó la dosis de acetaminofen, como se observó anteriormente el administrar acetaminofén en forma individual a dosis relativamente pequeñas, de acetaminofen no producía efecto analgésico significativo, sin embargo con la coadministración de morfina ya se evidencia un ligero efecto analgésico, la duración apenas es de 2 horas después de la administración, como se puede observar para está interacción la dosis que más efecto analgésico generó es la de 562.3 mg/Kg en donde el mayor efecto analgésico se alcanzó la primera hora después de la administración de ambos fármacos, la duración del efecto es mayor a las 4 horas como puede observarse

en la gráfica y se obtiene un índice de funcionalidad del 64.68 %, si se compara con el obtenido al administrar acetaminofén solo el cual apenas alcanza el 11.47 % el efecto se aumenta casi seis veces más. En un estudio clínico que empleo la combinación de acetaminofén y codeína para un dolor de tipo dental, en el cual se manejaron diferentes intensidades de dolor dental mostrado por los pacientes, de está manera al administrar acetaminofen solo producía un efecto significativo de analgesia para las diferentes intensidades de dolor; al combinarlo con codeína este efecto fue mayor incluso para la intensidad de dolor más alta y el tiempo de duración fue mayor [Kenneth y col. 1987].

Para las figuras 8, 9 y 10 que presentan las CTR de acetaminofen en administración simultanea con morfina 3.2, 5.6 y 10 mg/Kg, el efecto analgésico aumentó conforme aumentó la dosis de morfina. En el caso específico de la figura 8, cuyas dosis de acetaminofen son las mismas de la gráfica anterior lo mismo que los ejes; el efecto analgésico que se produjo supera al de la gráfica anterior en donde también se obtuvo un mayor efecto analgésico con dosis de acetaminofen que corresponde a 562.3 mg/Kg y la dosis de morfina de 3.16 mg/Kg; el % de índice de funcionalidad obtenido de la curva es de 79.92, la duración del efecto supera las 4 horas; el  $E_{m\acute{a}x}$  se alcanzó a las dos horas después de la administración.

En la figura 9, que muestra las interacciones de las diferentes dosis de acetaminofen en administración simultanea con morfina 5.6 mg/Kg, la curva que obtuvo el mayor efecto analgésico global es la de 562.3 mg/Kg de acetaminofen, sin embargo, la que presentó más rápido el  $E_{m\acute{a}x}$  fué la dosis de 316.2 mg/Kg, cuyo curso temporal

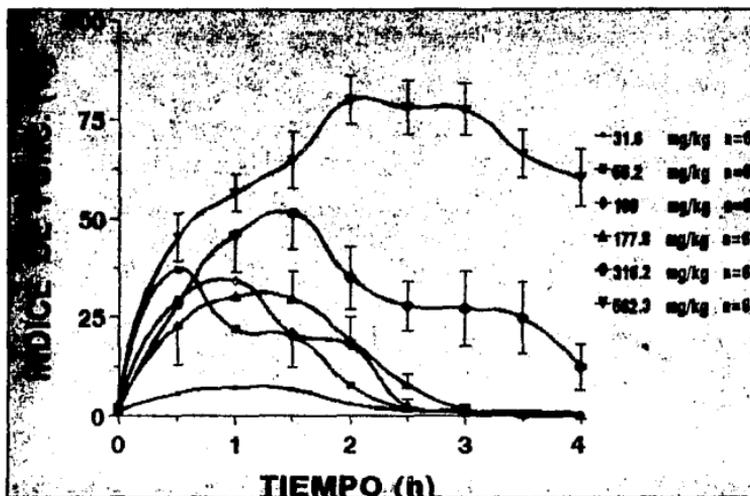


FIGURA.8. Cursos temporales de la administración simultánea de todas las dosis de acetaminofen (p.o) con morfina (s.c) 3.2 mg/Kg en el nivel de disfunción 2. Los puntos graficados muestran la media  $\pm$  error estandar.

mostró un IF% del 82.7% una hora después de la administración, sin embargo el efecto cae bruscamente y 4 horas después de la administración ya el % I.F es menor del 10 %, sin embargo, para la dosis más alta el máximo efecto fue alcanzado en un tiempo de 2 horas y media después de la administración y el efecto analgésico se mantiene por mayor tiempo superando las cuatro horas de observación del experimento.

En la figura 10 el efecto analgésico es mayor para cada una de las dosis evaluadas, el tiempo de duración es también más prolongado que en las gráficas anteriores; aquí el efecto se mantiene durante las cuatro horas a excepción de la dosis

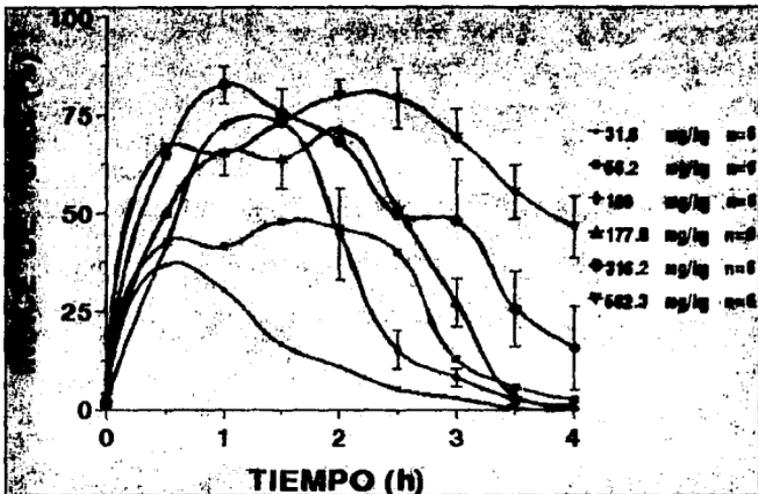


FIGURA.9. Cursos temporales de la administración simultanea de todas las dosis de acetaminofen (p.o) con morfina 5.6 mg/Kg (s.c) en el nivel de disfunción 2. Los puntos graficados muestran la media  $\pm$  error estandar.

de 562.3 mg/Kg que mantiene un muy adecuado efecto analgésico aún 4 horas después de la administración.

Es de hacer notar que tanto las dosis de 31.6, 56.2, 100 Y 177.8 mg/Kg de acetaminofen y la dosis 1.8 mg/Kg de morfina que no producían efectos analgésicos al ser administradas en forma individual, al emplearse en combinación sí generaron efectos analgésicos.

La figura 11 muestra las CDR de acetaminofen y morfina administradas en forma individual y las CDR de las interacciones analizadas. Los ejes para está gráfica son los

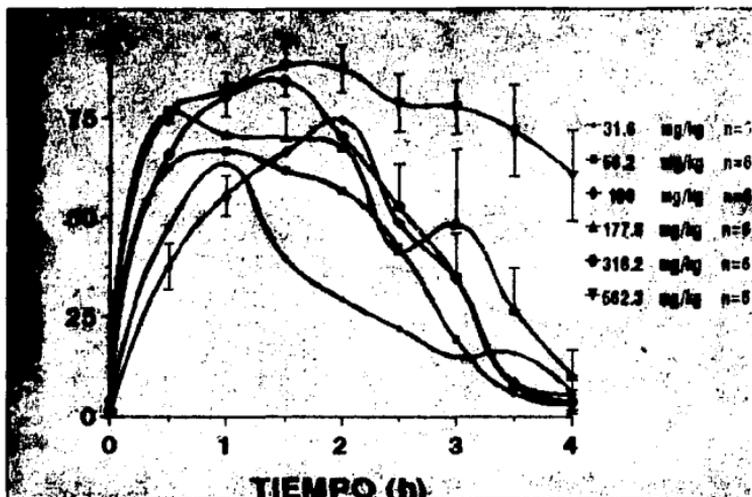


FIGURA.10. Cursos temporales de la administración simultánea de todas las dosis de acetaminofen (p.o) con morfina 10 mg/Kg (s.c) en el nivel de disfunción 2. Los puntos graficados muestran la media  $\pm$  error estandar.

mismos presentados en la figura 6. Como se observa en la gráfica al analizar cada una de las curvas que se obtuvieron al combinar ambos fármacos se producen efectos analgésicos de potenciación sinérgica y de suma. Al comparar cada una de las interacciones evaluadas bajo las mismas condiciones experimentales se obtuvieron incrementos en los efectos analgésicos, lo cual es muy claro al comparar los efectos de la combinación con los efectos de las mismas dosis administradas individualmente. Por ejemplo, para la dosis mínima de acetaminofen de 31.6 mg/Kg en administración individual se obtuvo un ABC total de  $0.03 \pm 0.03$  unidades de área (ua), para está misma dosis de acetaminofen pero con la administración simultanea de morfina de 1.77 mg/Kg

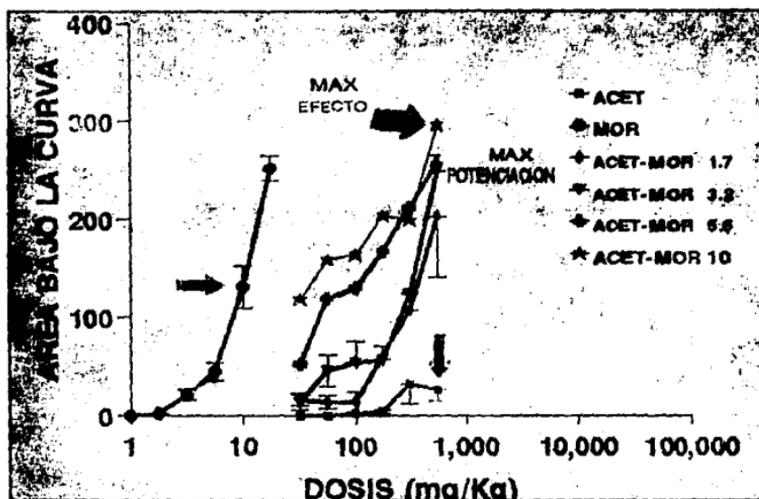


FIGURA.11. Curvas dosis-respuesta de acetaminofen en administración individual (p.o) y morfina (s.c) y las correspondientes curvas de la administración simultanea acetaminofen-morfina (mg/Kg) con n=6 para cada punto, en el modelo experimental "PIFIR" nivel de disfunción 2. Las flechas vacías señalan la combinación que tuvo el máximo efecto analgésico (562.3-10.0 mg/Kg de acetaminofen y morfina); las flechas llenas señalan la combinación que tuvo la máxima potenciación (562.3-3.2 mg/Kg de acetaminofen y morfina respectivamente).

se obtuvo un ABC de  $16.3 \pm 6.5$  ua; de la misma forma para la administración simultanea con morfina de 3.2 mg/Kg el ABC correspondiente fue de  $13.8 \pm 7.8$  u.a; cuando la administración simultanea se realizó con 5.62 mg/Kg de morfina el ABC correspondió a  $52.5 \pm 12.7$  ua y por último con la administración simultanea de la dosis de 10 mg/Kg de morfina el ABC fue de  $118.4 \pm 27.4$  ua; de forma general se puede observar que el efecto analgésico se ve muy aumentado para cada una de las administraciones simultaneas;

los efectos en combinación superan a los alcanzados por el acetaminofen administrado en forma individual. Las dosis tanto de acetaminofén como de morfina empleadas en cada interacción no generaron efectos tóxicos en las ratas, incluso en las dosis altas de acetaminofen y de morfina, solo se observaron ligeros efectos de hipersensibilidad y somnolencia.

Como se muestra en la gráfica, la CDR que tuvo mayor efecto analgésico fue la de acetaminofen-morfina (10 mg/Kg), y el mayor efecto analgésico global se obtuvo con las dosis acetaminofen-morfina de 562.3-10 mg/Kg respectivamente (flechas delgadas y gruesas llenas). Para deducir la combinación que produjo el máximo grado de potenciación se tuvo que determinar la SIS que será explicada y analizada más adelante, y por medio de está operación la combinación de acetaminofen-morfina 562.3-3.2 mg/Kg fue la que produjo el máximo grado de potenciación (flechas delgadas y gruesas vacías).

De acuerdo a la gráfica anterior se pudo determinar que combinación presentó el máximo efecto analgésico global. Por lo cual se presenta la figura 12, la gráfica muestra los cursos temporales DE 562.3 mg/Kg de acetaminofén, 10 mg/Kg de morfina y de la administración simultanea. Está combinación produjo un Emáx 87.8%; obteniéndose un efecto analgésico global de  $256.8 \pm 10.2$  ua, superior al producido con el acetaminofén que produjo sólo  $25.95 \pm 10.68$  ua; no solo se logró aumentar el efecto analgésico, si no que además se prolongó la duración del efecto, ya que al llegar a las 4 horas de observación se contaba todavía con un IF del 60.5 % cuyo valor está muy por encima de los valores alcanzados para cada fármaco en administración individual.

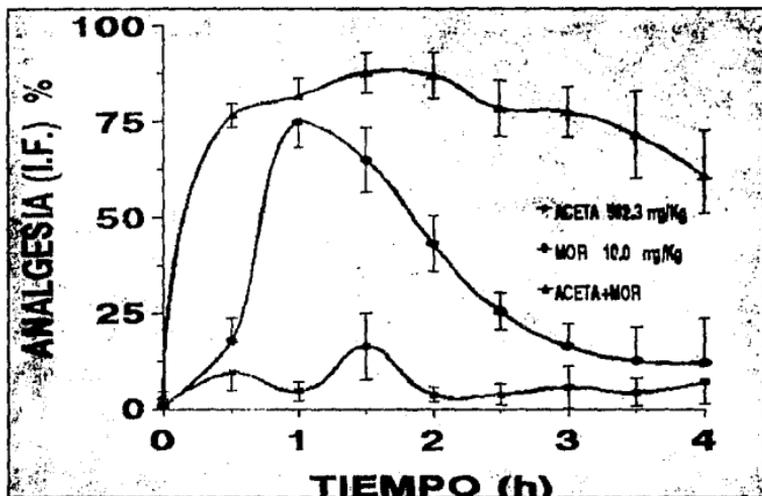


FIGURA.12. Cursos temporales de los componentes de la combinación, así como la combinación que produjo el máximo efecto analgésico en el modelo experimental "PIFIR" nivel de disfunción 2. La cual corresponde a los puntos señalados en la gráfica anterior cuyas dosis corresponden a 562.3-10.0 mg/Kg de acetaminofen-morfina respectivamente.

En el tratamiento del dolor postoperatorio Gertzbein y colaboradores [1986], encontraron que al combinar 1000 mg de acetaminofén y con 60 mg de codeína de obtenía un alto grado de analgesia, superior al de cada uno de sus componentes evaluados en forma individual. Quiding y Haggquist [1983], reportaron que con 1000 mg de acetaminofen con 60 mg de codeína se provocaba un efecto mayor al obtenido con la codeína sola. Este tipo de estudios se realizan utilizando una o dos combinaciones de dosis de analgésicos por lo que es difícil determinar una combinación que sea la más

adecuada o efectiva.

Los cursos temporales de la combinación que produjo la máxima potenciación (acetaminofen 562.3-morfina 3.2 mg/Kg) y de los componentes de la combinación son presentados en la gráfica 13. El efecto analgésico global producido por la morfina sola fué de  $21.3 \pm 9.4$  ua; para acetaminofén  $28.0 \pm 10.70$  ua. Comparando los valores individuales de los analgésicos con los de la combinación de  $249.8 \pm 15.6$  ua se determinó entonces que bajo las condiciones experimentales se produce una buena potenciación analgésica (con  $p < 0.01$ ). El porcentaje de incremento porcentual sobre la suma de efectos analgésicos individuales fue 202.5 %.

La administración simultanea de acetaminofén y morfina mejora positivamente los efectos analgésicos; sin embargo se hace difícil discernir claramente cuales combinaciones producen efectos de suma o cuales producen efectos de potenciación, por está razón es útil construir y analizar la SIS. Con esté fin se construyeron gráficas de 3 dimensiones, las cuales seran analizadas a continuación.

En la figura 14 se presenta una gráfica de 3 dimensiones, en la que se han graficado solo las medias y no los errores estandard con el fin de evitar saturar las gráficas. El eje "X" corresponde a la dosis de morfina admistrada simultaneamente con cada una de las dosis acetaminofen; el eje "Y" corresponde a el el ABC o efecto analgésico global que producen los analgésicos al administrarlos en forma individual o combinados; el eje "Z" corresponde a las dosis de acetaminofén utilizadas para obtener las correspondientes CDR. EN el eje "Z" los valores marcados como "CONTROL" corresponden a la CDR de acetaminofen administrado individualmente; los efectos

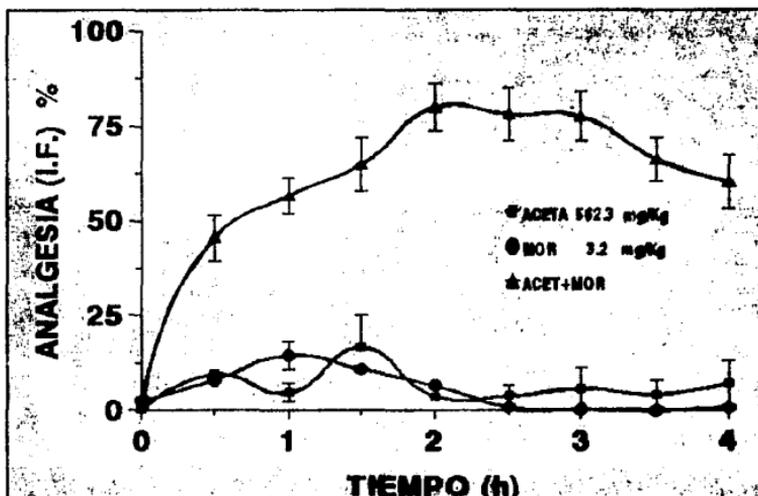


FIGURA.13. Cursos temporales de los componentes de la combinación, así como la combinación que produce la máxima potenciación analgésica en el modelo experimental "PIFIR" nivel de disfunción 2. La cual corresponde a los puntos marcados en la gráfica anterior cuyas dosis corresponden a 562.3-3.2 mg/Kg de acetaminofen-morfina respectivamente.

analgésicos que se observan en el eje "Z" como "CONTROL" corresponden a la CDR de morfina administrada en forma individual. Se puede apreciar una familia de CDR de acetaminofen que se diferencian por la administración simultanea de morfina en diferentes dosis (1.8, 3.2, 5.6, Y 10 mg/Kg). En una gráfica como esta, el interes principal es detectar la combinación que produce el mayor efecto analgésico, la cual en está ocasión fue acetaminofen 562.3- morfina 10 mg/Kg cuya ABC o efecto analgésico global fue más grande al compararlo con los resultados de otras combinaciones y con los efectos mostrados por acetaminofen o morfina administrados individualmente. Este tipo

de efectos se ve favorecido probablemente debido a que se administró un compuesto como morfina que como se sabe, su mecanismo de acción es principalmente a nivel de SNC; a diferencia del acetaminofen en donde su mecanismo de acción es principalmente a nivel periférico inhibiendo la síntesis de prostaglandinas por acción sobre la ciclooxigenasa [Ferreira, 1978]. Este tipo de interacción producida por dos analgésicos con mecanismos de acción diferente, uno de tipo opioide y otro del tipo ácido acético salicílico, han sido estudiados con más detalle por el grupo de López-Muñoz y colaboradores.

En una gráfica de este tipo es difícil detectar el tipo de interacción o sinergismo que se está presentando, en este caso potenciación o simple suma. Por lo que para poder discernir, se puede calcular otra gráfica en la que se manejen los mismos ejes y se grafique lo siguiente: Se calcula el efecto analgésico global producido por las combinaciones, después se sustrae el efecto analgésico producido por cada uno de los fármacos componentes de esa combinación pero administrados individualmente; el resultado es graficado y aparece la figura 15, que muestra exclusivamente el grado de sinergismo que se produce con cada una de las combinaciones. Los puntos graficados son las medias, el error estándar de cada punto fue eliminado para facilitar la observación de los datos. Si el resultado obtenido es de "0" implicaría que el efecto que se produjo por la combinación era solo el efecto suma producido por los efectos individuales; si se obtienen valores positivos significa que el efecto que se produjo en la combinación es una potenciación; es decir el valor obtenido es mayor al efecto producido por la suma de los efectos individuales; si se obtienen valores negativos esto indicaría

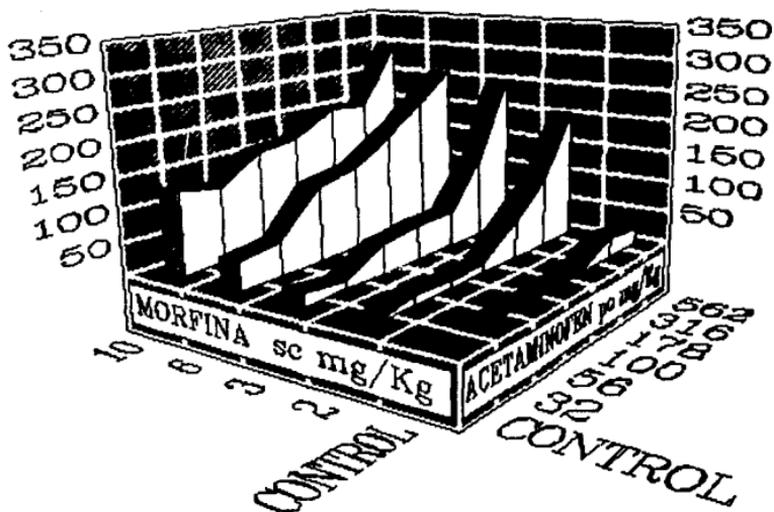


FIGURA.14. Efectos analgésicos obtenidos con acetaminofen y morfina solos y en combinación. Las curvas dosis-respuesta llamadas "CONTROL" del eje "X" corresponde a acetaminofen solo y el eje "Z" corresponde a morfina. La combinación de 562.3 mg/Kg de acetaminofen con 10.0 mg/Kg de morfina muestra el efecto analgésico más grande. Cada uno de los puntos está representado por n=6 solo se muestran las medias de cada punto para facilitar la interpretación de la misma.

que el efecto encontrado de la combinación es de antagonismo. Como se aprecia en la fig. 14 la mayoría de las interacciones analizadas produjeron efectos de potenciación debido a que se encuentran por encima del plano. De está manera como se observa en

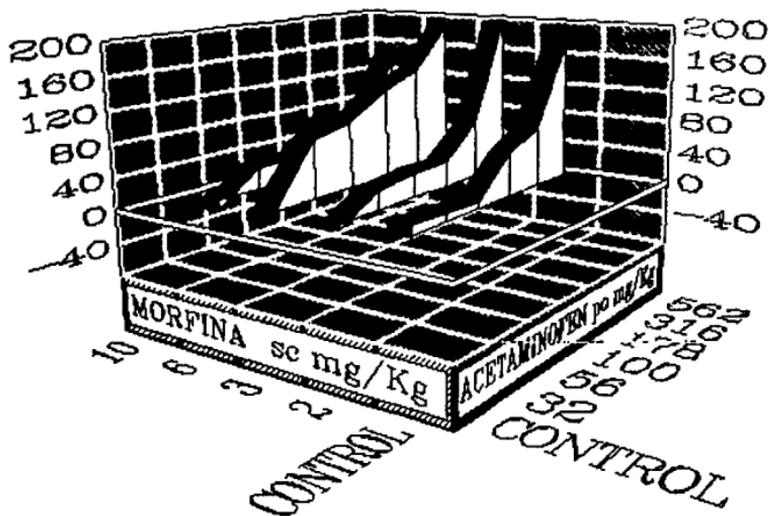


FIGURA.15. Efecto analgésico producido por las diferentes dosis de acetaminofen en combinación con las dosis de morfina después de restar a la combinación los efectos individuales de cada fármaco. La combinación que presentó la máxima potenciación fue la que corresponde a 562.3 mg/Kg de acetaminofen con 3.2 mg/Kg de morfina.

la fig. 14 las combinaciones que presentaron mayor potenciación son las que corresponden a las dosis de 562.3 mg/Kg de acetaminofén con 5.6 mg/Kg de morfina cuyo valor de ABC FUE de  $256.8 \pm 10.2$  ua, en cambio la suma de los efectos individuales de cada analgésico es de 70.67 ua. El grado de analgesia para está

combinación en términos porcentuales fue del 263.3 %. La mejor potenciación obtenida de las 24 interacciones es de la combinación de 562.3 mg/Kg de acetaminofén con 3.2 mg/Kg de morfina la cual obtuvo  $249.5 \pm 15.5$  ua, en cambio el valor de la suma de sus efectos individuales es de 47.23 ua, por consiguiente el grado de analgesia obtenido es de 428.08% que es aproximadamente el doble del obtenido por la combinación anteriormente analizada( 562.3 mg/Kg de acetaminofen con 5.6 mg/Kg de morfina). En total se analizaron 24 combinaciones con la finalidad de analizar el tipo de interacción sinérgica que se produce para cada combinación y poder después analizar la SIS.

La figura 16, tiene los mismos ejes que la figura 15 y se diferencia en que todos los puntos de interacción han sido unidos por un plano para conocer esa superficie de interacción acetaminofén-morfina bajo las condiciones experimentales establecidas para el nivel de dolor "2". Este plano da una explicación más detallada del comportamiento general de los dos analgésicos evaluados cuando se administran simultáneamente, e incluso extrapolar y deducir el resultado que podría obtener de administrar una combinación no evaluada experimentalmente. En las interacciones analizadas no se observaron reacciones adversas, estas reacciones solo se observaron cuando se administraron los fármacos en forma individual y con dosis muy altas.

La incidencia de reacciones adversas por la combinación de fármacos de tipo opioide con los del tipo no-narcótico es muy pequeña, principalmente debido a que las dosis que se seleccionan para realizar las administraciones simultáneas con dosis pequeñas seleccionadas de las CDR y que no generen efectos tóxicos por sí mismas al estar alejadas de las dosis grandes que de cada analgésico sí generen efectos

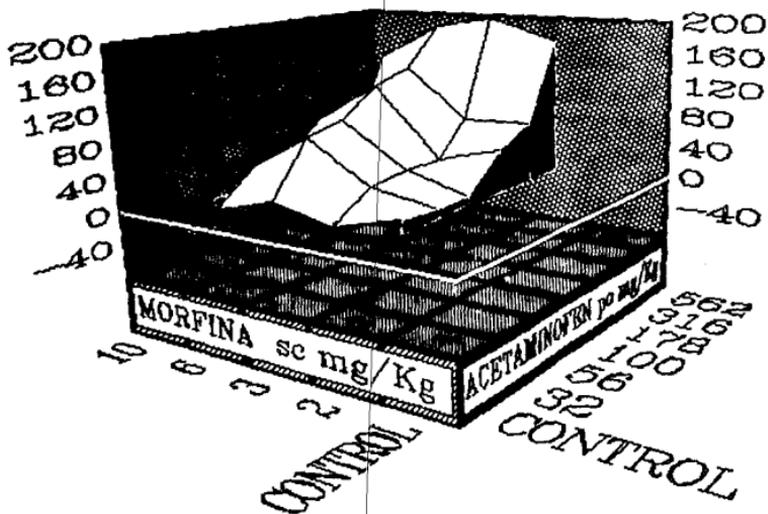


FIGURA.16. Determinación de la Superficie de Interacción Sinérgica (SIS) para la combinación de acetaminofen y morfina. Todos los puntos de la figura 15 han sido unidos para mostrar un plano. 11 combinaciones presentaron diferentes grados de potenciación analgésica. Para determinar el tipo de sinergismo los valores positivos señalan efectos de potenciación, valores negativos de antagonismo y valores "0" de suma. De las 24 combinaciones ( $p < 0.01$ ) 11 se potenciaron y las 17 restantes fueron de efecto suma.

tóxicos. En cuanto a los estudios clínicos en que se ha usado acetaminofen-codeína, Gertzbein y col. [1986] reportaron que no se incrementó el número de pacientes que hayan tenido efectos indeseados. Quiding y Haggqui [1983] solo reportaron dos

reacciones adversas en los sujetos de experimentación los cuales tenían dolor dental y a los que se les administró la combinación de acetaminofen-codeína.

Puede establecerse que si hablamos en forma estricta, el dolor producido con la administración intraarticular de ácido úrico en la rata en el modelo experimental PIFIR es similar a dolor artrítico en el humano, debido a la manera de producirlo y a los mecanismos que se sabe tiene la artritis gotosa en el hombre. En ese sentido el modelo PIFIR tiene mucha mas validez, que otros modelos usados tradicionalmente para evaluar efectos analgésicos en animales de laboratorio, como "pinzamiento de la cola, "estiramiento abdominal" o "plancha caliente" que estan mas alejados de procesos similares en el hombre; sin embargo, estos últimos modelos hasta la actualidad han sido muy útiles para detectar sustancias que han sido adecuadas como analgésicos en el hombre. Por esta razón, los niveles de dolor que es posible establecer en el modelo PIFIR tienen mucha utilidad para detectar eficacia adecuada de nuevas terapéuticas analgésicas. Y por lo tanto, no es erróneo establecer que una sustancia o tratamiento que es útil en el nivel de disfunción (o dolor) 2 ó 3 del modelo PIFIR, "podría ser útil" en dolor tan intenso como algunos tipos de cancer, esta aseveración se hace con los cuidados pertinentes, ya que desde luego será necesario para poder aplicarse en el hombre, realizar los estudios tanto preclínicos como clínicos adecuados que señalen los beneficios y riesgos de tal tratamiento.

La clasificación de nivel de disfunción 1, 2 ó 3 en el modelo PIFIR, se ha hecho en base al análisis del: a) perfil de disfunción que se presenta al aplicar intraarticularmente diferentes suspensiones de ácido úrico en la rata, b) características

de recuperación espontánea que se presenta cuando son administradas diferentes suspensiones de ácido úrico, c) por los cambios de eficacia y potencia que sufren los analgésicos al ser administrados en las 3 condiciones experimentales..

## CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos y de acuerdo a las CTR y CDR:

1. El acetaminofén no es eficaz administrado individualmente, ya que no se observó efecto analgésico bajo las condiciones experimentales en el nivel de disfunción 2. Aunque en la clínica está ampliamente utilizado como un buen analgésico y antipirético

2. La morfina presentó adecuados cursos temporales y eficacia, por lo que fue más eficaz y más potente que el acetaminofen en las condiciones experimentales analizadas.

3. Todas las administraciones simultaneas generaron mayores efectos analgésicos que cuando esos mismos analgésicos fueron administrados en forma simple.

4. De las combinaciones realizadas 7 presentaron efecto de potenciación y las 17 restantes presentaron efecto de suma ( $P < 0.01$ ). Parece ser muy sobresaliente el hecho de que el acetaminofen por si solo y bajo las condiciones experimentales no es eficaz, sin embargo la combinación produjo importantes efectos de potenciación.

5. La combinación de acetaminofen-morfina no solo presentó con algunas administraciones simultaneas una alta potenciación si no que el efecto analgésico se prolongó más, y se alcanza el  $E_{max}$  en tiempos más cortos.

6. De las interacciones analizadas la que produjo el máximo efecto analgésico fue la combinación de 562.3 mg/Kg de acetaminofén y 10 mg/Kg de morfina; los efectos obtenidos fueron superiores a los efectos que se producen al administrar la morfina sola.

7. La combinación que generó el mayor grado de potenciación fué la de 562.3 mg/Kg de acetaminofén y 3.2 mg/Kg de morfina. El grado de potenciación porcentual sobre la suma de efectos individuales fue de 202.27%.

8. En las interacciones analizadas y bajo las condiciones experimentales empleadas, no se presentaron efectos adversos.

9. El conocer la superficie de interacción sinérgica (SIS) permitió detectar y analizar las combinaciones más importantes de acuerdo a los efectos analgésicos generados y al buen grado de potenciación producido. En base a esto se puede optimizar la terapéutica haciendo uso solo de las combinaciones que producen mayores y mejores efectos analgésicos.

10. La combinación de fármacos analgésicos con diferente mecanismo de acción como lo es el acetaminofén (a nivel periférico) y morfina ( a nivel SNC), permiten obtener interacciones farmacológicas en las cuales se aumenta el efecto analgésico reduciéndose la posibilidad de producir efectos adversos de uno o de ambos fármacos, haciéndolos más útiles aún en condiciones de dolor intensos.

## APENDICE 1

ASS .	Acido acetil -salicilico (aspirina).
ABC .	Area bajo la curva del curso temporal de efecto analgésico .
Ach .	Acetilcolina.
AINES .	Agentes analgésico antiinflamatorios no esteroide.
AU .	Acido úrico .
CDR .	Curvas dosis respuesta.
Cl <sup>-</sup> .	Iones cloro.
CTR .	Curvas tiempo respuesta o curvas de curso temporal.
EE	Error estandar.
E <sub>max</sub> .	Efecto máximo.
H <sup>+</sup> .	Iones hidrógeno.
H .	Histamina.
5-HT .	Serotonina.
h .	Tiempo en horas.
IF%	Indice de funcionalidad porcentual
IASP .	Asociación internacional para el estudio del dolor.
MC.	Carboximetil-celulosa.
mg .	Miligramos
m/seg .	Metros sobre segundos.
NA .	Noradrenalina.
Na <sup>+</sup> .	Iones sodio
OH <sup>-</sup> .	Radical hidroxilo.
PG .	Prostaglandina.
PIFIR .	Pain-Induced-Functional-Impairment-Model in Rat.
PLM .	Diccionario de especialidades farmacéuticas.
p.o .	Por vía oral
rpm .	Revoluciones por minuto
s.c .	Subcutánea
SIS .	Superficie de interacción sinérgica .
SS .	Solución salina.
SNC .	Sistema nervioso central.
SP .	Sustancia P.
µg .	Microgramos.
X .	Media .
u.a .	Unidades de área.

## **APENDICE 2**

**SINERGISMO.** Efectos farmacológicos producidos al administrar simultaneamente 2 o mas medicamentos. En forma estricta, el sinergismo puede ser de tipo suma o adición de efectos, potenciación o efectos supraaditivos; y antagonismo o efectos infraaditivos.

**SINERGISMO DE SUMA O ADICION.** Se obtiene sinergismo de suma cuando la respuesta farmacológica obtenida de la combinación de dos fármacos es igual a la suma de sus efectos individuales, esto se puede producir cuando se administran dos fármacos agonistas debido a que se unen a los mismos receptores siempre que la actividad intrínseca de ambos sea parecida [Seegers y col., 1981]

**SINERGISMO SUPRAADITIVO O DE POTENCIACIÓN.** Cuando dos fármacos se administran simultaneamente y la respuesta obtenida es mayor a la suma de sus efectos individuales, esto puede deberse a que los fármacos actúen con distintos receptores o que actúen con distinto mecanismo de acción [López-Muñoz y col., 1994a, 1994b].

**SINERGISMO INFRAADITIVO O ANTAGONISMO.** Cuando se administran dos fármacos y se producen efectos menores que los obtenidos por la suma de sus efectos individuales es decir hay disminución o anulación de la acción farmacológica de un fármaco por acción del otro.

**SUPERFICIE DE INTERACCION SINERGICA:** Superficie obtenida a partir del tipo de interacción o sinergismo que se produce con la administración simultanea de 2 fármacos en diferentes proporciones. Esta superficie muestra el tipo de interacción que se produce con los agentes analgésicos dentro del rango de dosis empleadas.

## APENDICE 3

# ANALGESICOS OPIOIDES

---

### I) ANALGESICOS DE TIPO OPIOIDE:

<b>AGONISTAS:</b>		<b>AGONISTAS- ANTAGONISTAS:</b>
<i>Morfina</i>	<i>Metadona</i>	<i>Nalorfina</i>
<i>Heroína</i>	<i>Propoxifeno</i>	<i>Ciclazocina</i>
<i>Hidromorfona</i>	<i>Meperidina</i>	<i>Pentazocina</i>
<i>Oximorfona</i>	<i>Alfadrolina</i>	<i>Nalbufina</i>
<i>Levorfanol</i>	<i>Anileridina</i>	<i>Buprenorfina</i>
<i>Codeína</i>	<i>Fentanil</i>	<i>Butorfanol</i>
<i>Hidrocodona</i>	<i>Oxicodona</i>	

### ANALGESICOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

---

#### II) ANALGESICOS DE TIPO ASPIRINA:

##### A) ANTIPIRETTICOS Y ANTI-INFLAMATORIOS.

<b>DERIV. DE AC. SALICIL.</b>	<b>DERIV. DE PIRAZOL.</b>	<b>DERIV. DE AC. ANTRANIL.</b>	<b>DERIV. DE AC. PROPION.</b>
<i>Aspirina</i>	<i>Fenilbutazona</i>	<i>Ac. mefenámico</i>	<i>Ibuprofeno</i>
<i>Silicilato de metilo</i>	<i>Oxifenbutazona</i>	<i>Ac. meclofenám.</i>	<i>Naproxeno</i>
	<i>Antipirina</i>	<i>Ac. flufenám.</i>	<i>Fenoprofeno</i>
	<i>Aminopirina</i>	<i>Ac. tilfenám.</i>	<i>Flurbiprofeno</i>
	<i>Dipirona</i>	<i>Ac. etofenám.</i>	<i>Ketoprofeno</i>

##### B) ANTIPIRETTICOS Y POCO O NO ANTI-INFLAMATORIOS.

**DERIV. DE  
p-AMINOFENOL**

*Fenacetina*  
*Acetaminofen*

**BIIBLIOGRAFIA**

- Addison R.G.(1984) Chronic Pain Syndrome. *Am. J. Med* 77:56- 64.
- Alcocer L.,(1990) Analgésicos y antipiréticos un reto para el siglo XXI. "Memorias Simposium Internacional de Antipiréticos y Analgésicos México 1990"p.11-13.
- Armstrong D., Jepson J.B., Keele C.A., Stewart J.W.(1957) Pain producing substancæ human inflammatory exudates and plasma. *J. Physiol.* 135:350-359.
- Azarnoff D.L.(1973) Interaction of efectos en "Progresos en Terapéutica 1973" Ed. Salvat Barcelona, p. 31-32.
- Black M., (1984) Acetaminophen hepatotoxicity. *Ann. Rev. Med.* 35:577-593.
- Bashun A.J, Fields H.L.(1984) Endogenous Pain Control Systems: Brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann. Rev. Neurosci.* 7:309-338.
- Beaver W.T., Feiser G.A., Robb D. (1981) Analgesic effect of intramuscular and oral nalbuphine in postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29:174-180.
- Bentley C. K., Head W. T. (1987) The additive analgesic efficacy of acetaminophen 1000 mg, and codeine 60 mg in dental pain. *Clin. Pharm. Ther.* 42:634-640.
- Besson J.M., Chauoch A. (1987) Periferal and spinal mechanis of nociception. *Physiol. Rev.* 67:67-186.
- Bianchi C., Franceschini J. (1954) Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. *Br. J. Pharmacol.* 9:280-284.
- Bowman y Rand., "Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas" 2a. edición, Ed. Interamericano, México 1984, p. 16.20-16.23.

- Brune K. (1990) Farmacología comparativa de analgésicos no opioides. "Memorias simposium Internacional de antipiréticos y analgésicos, México 1990" p.41.
- Chifumi Sato, Namiki I.(1988) Mechanism of increased hepatotoxicity of acetaminophen by the simultaneous administration of caffeine in the rat. *J. Pharm. Exp. Ther.* **248**:1243-1247.
- Cooper S.A.(1983) New peripherally-acting oral analgesic agents. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **23**:617-647.
- Condes-Lara, M., León-Olea, M., Sánchez-Alvarez, M., Omaña-Zapata, I., (1989) Mesencephalic projections to thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex: a WGA-HRP study. *Brain Res.* **509**:321-324.
- Conn D. M. "Principios de Farmacología" 2a. edición, Ed. El manual moderno, México 1991, p.4-7.
- Conrad L.C.A., Leonard C.M., Pfaff D.W. (1974) Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: An autoradiographic and degeneration study. *J. Comp. Neurol.* **156**:179-206.
- Covino B.G., R. Dubner, J. Gybels, H.W. Kosterlitz, J.C.Liebeskind, R.A. Sternbach, L. Vyklicky, H. Yamamura, M. Zimmermann (1980) Ethical Standards for investigation of experimental pain in animals. *Pain* **9**:141-143.
- Craig B. D., Wesley C. G, Johnson A. R., "Farmacología Clínica", 2a. edición, Ed. Panamericana, México, 1991, p.301-303, 262-265.
- Dallenbach M.K. (1939) Pain: History and present status. *Am. J. Psych.* (London). **52**:331-347.

- D'Amour F.E. Smith D.L. (1941) A method for determining low of pain sensation. *J. Pharm. Exp. Ther.* **72**:74-79.
- Dickerson A.H., Rivot J.D., Chavoch A., Besson J.M., Le Bars D. (1981) Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC) in the rat with and without pCPA treatment *Brain Res.* **216**:313-321.
- Douidar S.M., Boor P.J., Ahmed A.E. (1985) Potentiation of the hepatotoxic effect of acetaminophen by prior administration of salicylate. *J. Pharm. Exp. Ther.* **233**:242-248.
- Duggan A.W. (1982) Brain stem control of the responses of spinal neurones to painful skin stimuli. *Trends Neurosci.* **5**:127-130.
- Dunn J.M. (1984): Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function *Ann.Rev. Med.* **35**:411-428.
- Edmeads J. (1983) The Physiology of Pain; a Review *Prog Neuropsychopharmacol-Biol-Psychiatry* **7**:413-419.
- Ferreira S.H. (1972) Prostaglandins, aspirin-like groups and analgesia. *Nature* **140**:200-203.
- Ferreira S.H., Vane J.R. (1974) New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Ann. Per. Pharm.* **14**:57-73.
- Forbes J.A., Kolodney A.L., Chachich B.L., Beaver W.T. (1984) Nalbuphine, acetaminophen, and their combination in postoperative pain. *Clin. Pharm. Ther.* **35**:843-851.
- Gertzbein S.D., Tile M., McMurty R.Y.(1986): Analysis of the analgesic efficacy of

acetaminophen 1000 mg, codeine phosphate 60 mg, and the combination of acetaminophen 1000 mg and codeine phosphate 60 mg in the relief of postoperative pain. *Pharmacotherapy* **6**:104-107.

Giesler G. J., Gerbart K.D., Yezierski R.P., Walcov T.K., Willis W.D. (1981) Postsynaptic inhibition of primate spinothalamic neurons by stimulation in nucleus raphe magnus. *Brain. Res.* **204**:184-188.

Goldstein A., Aronow L., Kalman S., "Farmacología" 5a. edición Ed. Limusa, México 1979, p.

Goodman Gilman A., Goodman S. L., "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 7a. edición, Ed. Panamericana, Buenos Aires Argentina 1986, p.659-663, 475-488.

Goodman Gilman A., Goodman S. L., "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 6a. edition, Macmillan Publishing Co. Inc. New York 1980, p.701-705 y 499-505.

Griersmith D.T., Duggan A.W. (1980) Prolonged depression of spinal transmission of nociceptive information by 5-HT administered in the substantia gelatinosa. *Brain Res.* **187**:231-236.

Hammand D. L., Yaksh T.L. (1981) Peripheral and central pathways in pain. *Pharm. Ther.* **14**:459-475.

Henry L.J., (1989) Concepts of pain sensation and its modulations. *J. Rheumatology.* **16**:104-112.

Henry L.J., Sessle B.J., Lucier G.E., Hu J.W. (1980) Effects of substance P on nociceptive and non- nociceptive trigeminal brain stem neurons. *Pain* **8**:33-45.

Hokfelt T., Kellerth J.O., Nilsson G., Pernow B. (1975) Substance P: Localization

- in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science*. **190**:889-890.
- Jordan L.M., Kenshalo M.R.F., Haber L.H., Willis W.D. (1978) Depression of primatespinothalamic tract neurons by iontophoretic application of 5-hydroxytryptamine. *Pain*, **5**:135-142.
- Katzung G. B., "Farmacología Básica y Clínica", 2a. edición., Ed. El manual, México 1986 p. 604- 607.
- Kantor T. (1986) Physiology and Treatment of Pain and Inflammation. *Am. J. Med.* **30**:3-9.
- Kantor T.G., Javik M., Wolff B.B. (1967) Bradykinin as a mediator of human pain. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **126**:505-506.
- Lasagna L. (1986) The management of pain. *Drugs* **4**:1-7.
- Le Bars D., Dickerson A.H. (1979) Diffuse Nociceptive Inhibitory Control (DNIC)II Luck of effect on non-convergent and theoretical implications. *Pain* **6**:305-327.
- Lim K.S. (1967) Pain Mechanisms. *Anesthesiology* **28**:106-110.
- Litter M. "Farmacología Experimental y Clínica" 7ª ed. Ed. El Ateneo, Argentina, 1986, pp 1303-1352.
- López-Muñoz F.J. (1986) Análisis de Algunos Factores que Determinan la Farmacodinamia de Agentes Analgésicos. **Tesis para obtener el grado de Maestría. Sección de Terapéutica Experimental, Departamento de Farmacología y Toxicología. CINVESTAV-IPN.**
- López-Muñoz F.J., Salazar. L.A., Castañeda-Hernández G., Villarreal J. E. (1993a) A

- New Model to Assess Analgesic Activity: Pain-Induced Functional Impairment in Rat (PIFIR).** *Drug Dev. Res.* **28**:169-175.
- López-Muñoz, F.J., Castañeda-Hernández G., Villalón C. M., Terrón J. A., Salazar L.A.(1993b) Analgesic effects of combinations containing opioid drugs with either aspirin or acetaminophen in the rat. *Drug Dev. Res.* **29**: 299-304.
- López-Muñoz F.J., Salazar L. A. (1993c) Analgesic effects of multiple combinations of morphine and aspirin in the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **36**: 263-266.
- López-Muñoz F.J., Villalón C.M., Terrón J.A., Salazar L.A. (1994a) Analgesic interactions produced by combinations of dipyron and morphine in the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **37**: 17-19.
- López-Muñoz F.J., Villalón M. C., Terrón J.A., L.A. Salazar (1994b) Analgesic interaction produced by dipyron and either morphine or d-propoxyphene in the pain-induced functional impairment model in rat. *Drug Dev. Res.* **32**: 50-57.
- López-Muñoz F.J. (1994) Surface of Synergistic Interaction Between Dipyron and Morphine in the PIFIR Model. *Drug. Dev. Res.* **33**:26-32.
- Mandel G. H., Davison C., "Farmacología Médica Drill", 2a. edición, Ed. Interamericana. México 1980, p. 400-405.
- Melzack R. (1982) Recent concepts of pain. *J. Med.* **13**:147-159.
- Melzack R., Wall P.D (1965) Pain mechanism: A new theory. *Science* **150**:971-979.
- Michell J.R., Jollow J.D., Potter W.Z., Davis D.C., Gillette J.R., Brodie B.B. (1973) Acetaminophen-induced hepatic necrosis: I. Role of drug metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **187**:185-195.

- Moertel G.C. (1976) Relief of pain with oral medications. *Aust. N. Z. J. Med.* 6:1-8.
- Morgan M.M., Sohn J.H., Libesking J.C. (1989) Stimulation of the periaqueductal gray matter, inhibits nociception at the supraspinal as well as spinal level. *Brain Res.* 502:61-66.
- Ninomiya G. J. "Fisiología Humana y Neurofisiología". Ed. El Manual Moderno, México 1991. p166-197.
- Omaña-Zapata, I., Condes-Lara, M.(1991) Mecanismos de Control del Dolor. *Salud Mental* 4:1-10.
- Parent A., Descarries L., Baudent A. (1981) Organization of the ascending serotonin system in the rat adult brain. A radioautographic study after intraventricular administration of (3H) 5-Hydroxytryptamine. *Neuroscience*, 6:115-138.
- Quiao J.T., Dafny N. (1988) Dorsal raphe stimulation modulates nociceptive responses in thalamic parafascicularis neurons via an ascending pathway: Further studies on an ascending pain modulation pathways. *Pain*, 34: 65-75.
- Quiding H., Haggquis S.O. (1983) Visual analogue scale and analysis of analgesic action. *J. Clin. Pharmacol.* 24:475-478.
- Rocha e Silva M., Beraldo W.T., Rosenfeld G.(1949) Bradykinin, hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from trypsin. *Am. J. Physiol.* 156:261-286.
- Seeger AJM, Jager LP, Zandberg p , Noordwijk JV, (1981) The antiinflammatory, analgesic and antipyretic activities of nonnarcotic analgesic drug mixtures in rats

*Arch Int Pharmacodyn.* **251**: 237-254.

Siegmund E., Cadmus R., and Lu, G. (1957) A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **95**:729-731.

USAN and the USP dictionary of drug names, United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Heller, M. William. 1985.

Valdecasas-García F., "Farmacología Experimental y Terapéutica General, 5a edición Ed. Salvat, España 1976.

Van Rossum D.L. (1973) Drug Interaction at the receptor en *Progresos en Terapéutica 1973*" Ed. Salvat Barcelona p.28-30

Villanueva L., Peschanski M., Calvino B., Le Bars D. (1986) Ascending pathways in the spinal cord involvement on the triggering of Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNCI) in the rat. *J. Neurophysiol* **55**:34-55.

Wesley C. G., Craig B. D., Johnson A. R. "Farmacología Médica" 13a. edición, Ed. Mosby, España 1992, p.365-369. 260-264.

Woolfe G., McDonald A.D. (1944) The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J. Pharm. Exp. Ther.* **80**:300-307.

Zimmermann M. (1984) Basic Concepts of Pain and Pain Therapy *Drug Res.* **34**:1053-1059.

Zimmermann M. (1983) Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* **16**: 109-110.

Zimmermann M., Porter R. (1976) International review of physiology II. *Neurophysiology* **10**:179-221.