



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"EVALUACION DE PRODUCTOS DERIVADOS DE LA
1,4-DIHIPIDIRIDINA EN EL MODELO
EXPERIMENTAL PIFIR"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ELISEO FLORES PACHECO

ASESOR DE TESIS: DR. FRANCISCO JAVIER LOPEZ MUÑOZ
ASESOR INTERNO Q.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

262729



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA F.E.S.-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Jaime de Anda Montañez
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S.-C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Evaluación de productos derivados de la
1,4-Dihidropiridina en el modelo experimental PIPPE

que presenta el pasante: Eliseo Flores Pacheco
con número de cuenta: 9056945-6 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 26 de MARZO de 199 8.

PRESIDENTE Q. F. E. Maricela Noé Martínez
VOCAL m. en Q. Luisa Martínez Aguilar
SECRETARIO Q. F. B. Ma. Eugenia R. Posada Galax
RIMER SUPLENTE Q. F. B. Cecilia Hernández Barba
SEGUNDO SUPLENTE Q. F. I. Guadalupe Koizumi Castro

Quiero brindar mi agradecimiento al Dr. Francisco J. López Muñoz por guiarme y apoyarme para que este trabajo de Tesis pudiera realizarse y a los compañeros Luis Oliva, Antonio Huerta Froylán Sánchez por su colaboración en este trabajo.

Este trabajo de Tesis fue realizado 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 del:

Dr. Francisco J. López Muñoz

Y como asesor interno:

Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada G.
de la F.E.S. Cuautitlan Campo 1

Desde el momento en que nacemos la voluntad que nos mantiene en vida, es la de nuestra madre, y es esa misma voluntad la que me permitió llegar hasta donde - ahora me encuentro, hoy quiero agradecerles a ustedes queridos padres (Albertha y Daniel) con mucho cariño y respeto por el - mejor regalo que me supieron - brindar, por el esfuerzo y sa-- crificio que hicieron para dar-- me lo que hoy he logrado.

Un triunfo en la vida siempre se logra con el apoyo de seres queridos que en todo momento - estan cerca de tí, quiero agra-- decer a mis hermanos por su - comprensión y cariño que me - han brindado, especialmente a Pablo y Eliazar quienes me han apoyado durante toda mi vida - de estudiante, y a mis tíos -- Mario y Cira quienes del mismo modo me han ayudado.

Quiero agradecer a todos mis compañeros y profesores que formaron parte de mi vida, - especialmente a Patricia - Vazquez, Claudia Garcia a la profesora Ma. Eugenia R. Posada Galarza, a la profe-- sora Luisa Martínez y al Sr. Jaime.

PATRICIA

Te agradezco de todo corazón los momentos que has dedicado para mí, en el apoyo que me - brindas y sobretodo por tu - voluntad de que todo siga --- adelante.

INDICE GENERAL

I.	INTRODUCCIÓN.....	2
	1. Dolor.....	4
	1.1. Tipos de dolor.....	5
	1.1.1. Dolor cutáneo.....	5
	1.1.2. Dolor profundo.....	6
	1.1.3. Dolor visceral.....	7
	1.2. Receptores de dolor y su estimulación.....	8
	1.2.1. Terminaciones nerviosas libres como receptores del dolor.....	8
	1.2.2. Tipos de estímulos que excitan los receptores de dolor.....	9
	1.3. Vías transmisoras de los impulsos dolorosos.....	9
	1.3.1. Vías aferentes.....	9
	1.3.2. Vías eferentes.....	10
	1.4. Neurotransmisores del dolor.....	10
	2. Analgésicos.....	11
	2.1. Definición de analgésicos.....	11
	2.2. Clasificación de analgésicos.....	11
	2.3. Analgésicos no opioides o de tipo aspirina.....	11
	2.3.1. Salicilatos.....	12
	2.3.1.1. Aspirina.....	12
	2.3.1.2. Metabolismo y excreción.....	13
	2.3.1.3. Acciones Farmacológicas.....	14
	2.3.1.4. Reacciones adversas.....	16
	2.3.1.5. Mecanismo de acción.....	16
	2.4. Analgésicos opioides.....	17
	2.4.1. Morfina.....	18
	2.4.1.1. Receptores.....	19
	2.4.1.2. Metabolismo y excreción.....	19
	2.4.1.3. Acciones farmacológicas.....	21
	2.4.1.4. Reacciones adversas.....	22
	2.4.1.5. Mecanismo de acción.....	23
	3. Dihidropiridinas.....	24
II.	FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.....	26
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
IV.	OBJETIVOS.....	30
V.	HIPÓTESIS.....	30
VI.	METODOLOGÍA.....	31
VII.	RESULTADOS.....	35
VIII.	DISCUSIONES.....	48
IX.	CONCLUSIONES.....	51
X.	BIBLIOGRAFIA.....	54

INTRODUCCIÓN

Casi todas las alteraciones del cuerpo causan dolor. El dolor altera por completo el estado general del paciente, influyendo sobre su estado psíquico y produciendo desorden en todo su sistema vegetativo. Estos efectos del dolor son tanto más intensos cuanto mayor sea la duración del mismo. Se tolera mejor la sensación dolorosa aguda (cuando no pasa de ciertos límites) y pasajera que la de menor intensidad, pero más persistente. El estado psíquico creado por una enfermedad dolorosa crónica llega a ser de absoluta anormalidad, lindante con las enfermedades mentales [García, 1970]. Además, la capacidad de diagnosticar diferentes trastornos dependen en alto grado de un buen conocimiento de las diversas calidades de dolor, saber cómo puede irradiar de una parte del cuerpo a otra, y, finalmente, cuáles son las diferentes causas del dolor [Guyton, 1984].

Los estímulos y las condiciones que causan el dolor son bastante variados y dependen en parte del tejido específico, la naturaleza del estímulo (por ejemplo calor, frío, corte, estiramiento, isquemia), la duración del estímulo doloroso y la intensidad de la estimulación. Por ejemplo, dependiendo del tejido, el dolor puede asociarse con la incisión de la piel, el estiramiento de tejidos como músculo o epiplón, la hipoxia del músculo esquelético en contracción, la inmovilidad de las extremidades, la distensión (del intestino, la vejiga, etc.), la inflamación o la neuralgia. En pocas palabras, la naturaleza y la intensidad del dolor experimentado, varían con el número y los tipos de nervios excitados, los tejidos involucrados, la excitabilidad y la conducción a través de las vías del sistema nervioso central (SNC), el grado de estrés y ansiedad concurrentes y los niveles de las endorfinas y los neurotransmisores endógenos. En general, los estímulos que son percibidos como dolorosos tienen el potencial de causar daño hístico.

La nocicepción es un término equivalente a "dolor" pero

generalmente aplicado a experimentación animal, es un fenómeno subjetivo que puede variar con las dimensiones de la intensidad o la severidad, el carácter (agudo, sordo, continuo), la duración, la frecuencia, la recurrencia, el patrón y la(s) localización(es). Las contrapartes objetivas de la percepción del dolor incluyen cambios en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la respiración; vasoconstricción, palidez, sudoración, desasociado, abstinencia y evitación [Smith, 1993].

Los componentes emocionales y psicológicos del dolor están inexorablemente entrelazados con los componentes perceptuales y reflejos. Entre los elementos más importantes en relación con el tratamiento está el significado del dolor para el individuo. La percepción del dolor y sus reacciones se basan fuertemente en las expectativas y las respuestas aprendidas, algunas de las cuales están culturalmente condicionadas. Un factor particularmente importante que influye sobre el dolor crónico severo es su significado para el paciente como pérdida real o potencial, con la consiguiente pérdida del control y la autonomía personales. No sólo se experimenta dolor; comúnmente se acompaña de fuertes reacciones de ira, angustia, temor, tristeza, ansiedad, depresión o frustración. Es necesario que estas reacciones sean evaluadas por sus propias características, pero muchas son mutuamente interactivas con el dolor. Por ejemplo, la ansiedad y la depresión agravan y potencian todo tipo de dolor; la provisión a los pacientes de un mayor control sobre su vida y la medicación o el alivio de su ansiedad, puede dar como resultado una disminución significativa del dolor percibido.

Por tanto, la experiencia o la expectativa de dolor pueden asociarse con una variedad de conductas relacionadas con el dolor que pueden influir sobre la elección del medicamento, la vía de administración y el régimen. Por ejemplo los requerimientos de fármacos para el dolor por parte de aquellos pacientes que niegan todo excepto el dolor potencialmente letal son diferentes de las necesidades de quienes buscan medicamentos de todo tipo, incluso para la lesión más pequeña.

Los fármacos analgésicos se usan clínicamente en el contexto de todos los factores involucrados en el dolor. El tratamiento racional busca abordar cada uno de los factores ya mencionados para:

- * Eliminar la causa (tratar la etiología).
- * Antagonizar los mecanismos del dolor y el sufrimiento.
- * Aliviar la ansiedad.
- * Aliviar la depresión.
- * Aumentar la sensación de control personal.
- * Promover las sugerencias positivas de bienestar.
- * Reducir la aferencia sensitiva que agrava el dolor.
- * Proporcionar el alivio más efectivo y completo del dolor en la forma más temprana posible.
- * Prevenir la ansiedad, el temor y las respuestas aprendidas que pueden incrementar el dolor percibido y las conductas relacionadas con el dolor.

Los fármacos usados en la prevención y el tratamiento del dolor incluyen no sólo a los analgésicos opioides como tales, sino también a los anestésicos locales, los anestésicos generales y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos conocidos como AINE's (aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno y muchos otros) [Smith, 1993].

1. DOLOR

El dolor es una experiencia subjetiva que se interpreta como síntoma de lesión tisular [Bowman, 1985]. La sensación dolorosa puede considerarse como un mecanismo de protección, un "aviso fisiológico" de que existen anomalías y, en cierto sentido, todos los tipos de dolor son patológicos [Jensen, 1979].

El dolor producido por un estímulo externo desencadena reacciones de alejamiento y evitación reflejas y conscientes; por lo tanto, tiene una función útil señalando la presencia de un

estímulo lesivo (este estímulo del dolor es un proceso químico y que los diversos tipos de estímulos que causan esta sensación son todos capaces de liberar una substancia en los tejidos que a su vez excita los receptores dolorosos) [Jensen, 1979]. El dolor producido por un estímulo endógeno indica trastorno patológico subyacente. Si es continuo e intenso, demuestra la existencia de algún trastorno fundamental grave, causa de miedo y ansiedad; en el hombre estos son componentes importantes de la percepción del dolor [Bowman, 1985].

1.1. TIPOS DE DOLOR

Se pueden aceptar tres tipos de dolor, según se originen en la superficie del cuerpo o en su interior.

1.1.1. DOLOR CUTANEO

El dolor cutáneo (superficial) que se origina de la superficie corporal:

a) Agudo o punzante, dolor producido por agentes como un pinchazo de alfiler, una punta caliente, un estímulo eléctrico puntiforme o el tirón de un cabello .

b) Quemante, la sensación dolorosa dura más tiempo, y es producido por calor, luz ultravioleta o agentes irritantes químicos o mecánicos.

Es una experiencia común que cuando se aplica un estímulo simple doloroso a la piel, si es de suficiente intensidad, puede dar lugar a dos sensaciones separadas por un corto intervalo. El primer dolor es corto y agudo; el segundo, más prolongado y fuerte. Los impulsos dolorosos son transmitidos desde la piel por dos clases de fibras nerviosas: fibras de conducción rápida y fibras de conducción lenta [Taylor, 1987].

Un tercer tipo de respuesta al dolor sigue cierto tiempo después en algunas formas de lesión: desolladura, escaldadura, eritema solar o aplicación de un agente irritante, y persiste por un tiempo variable. Inclusive una quemadura leve puede causar un dolor sordo que continúa por muchos minutos; este dolor evidentemente es provocado por la liberación de una sustancia química en el tejido dañado y no por acción directa del excitante sobre las terminaciones nerviosas.

1.1.2. DOLOR PROFUNDO

La diferencia principal entre la sensibilidad superficial y profunda estriba en la diferente naturaleza del dolor provocado por los estímulos nociceptivos [Ganong, 1984]. La sensación de dolor profundo, así como la de presión profunda, pueden producirse por presión firme sobre músculos y tendones, pues estos dos tipos de estructuras son extraordinariamente sensibles a los estímulos nocivos. Las señales que guardan relación con el dolor profundo se originan en músculos, tendones y articulaciones, y por lo regular la sensibilidad profunda se transmite por fibras aferentes de los nervios mixtos que inervan los músculos [Taylor, 1987]. El dolor profundo es sordo y molesto, y parece originarse debajo de la piel; sin embargo, el sujeto puede localizar este tipo de dolor con muy poca precisión, pues la sensación por lo regular se irradia.

A diferencia del dolor cutáneo o superficial, el dolor profundo no sólo es poco preciso, sino que además se acompaña de reacciones autónomas bien definidas, entre otras, náuseas y

alteraciones de la frecuencia cardiaca y presión arterial, además de sudoración.

En lo que a los estímulos que pueden producir dolor profundo se refiere, la compresión mecánica intensa, el traumatismo o la infección pueden producir una hipersensibilidad tan considerable que aún un toque ligero o movimiento pequeño pueden producir dolor profundo atroz (durante accesos agudos de gota) [Jensen, 1979].

1.1.3. DOLOR VISCERAL

Según le consta a casi todo el mundo por experiencia personal, el dolor visceral puede ser intensísimo a pesar de la poca abundancia, desde el punto de vista anatómico, de receptores del dolor en las vísceras. Los receptores del dolor en las paredes de vísceras huecas son especialmente sensibles a la excitación por distensión mecánica de los órganos en los cuales se encuentran [Taylor, 1987].

Así pues, los estímulos adecuados para las fibras viscerales aferentes son espasmos o contracciones intensas, en especial si existe isquemia; distensión rápida que vence una resistencia; irritantes químicos y factores mecánicos, en especial cuando el órgano es hiperhémico.

Con frecuencia el sujeto considera que los dolores profundo y visceral se originan en una estructura o región somática diferentes de la zona en la que se encuentra el estímulo que produjo el dolor. Este fenómeno se llama dolor referido, pues el sujeto lo localiza en forma inexacta, o sea que el dolor se "refiere" a otra estructura diferente de su sitio de origen. Las sensaciones cutáneas, a diferencia de los dolores profundo y visceral, nunca se "refieren" [Jensen, 1979].

1.2. RECEPTORES DE DOLOR Y SU ESTIMULACIÓN

1.2.1. TERMINACIONES NERVIOSAS LIBRES COMO RECEPTORES DE DOLOR

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 o potencial 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. Se hallan dispersas en las capas superficiales de la piel y también en algunos tejidos internos, como periostio, paredes arteriales, superficies articulares y la hoz y la tienda de la bóveda craneal. La mayor parte de los demás tejidos profundos no están muy provistos de terminaciones dolorígenas (Jensen, 1979).

Los receptores del dolor son particularísimos, pues desde el punto de vista fisiológico no están especializados y como consecuencia, varios tipos de energía constituyen estímulos adecuados para producir sensaciones dolorosas. Los receptores del dolor son capaces de reaccionar a una amplia variedad de tipos de energía; sin embargo, no se producen sensaciones dolorosas por estimulación excesiva de otro tipos de receptores.

1.2.2. TIPOS DE ESTÍMULOS QUE EXCITAN LOS RECEPTORES DE DOLOR.

Las terminaciones del dolor no responden selectivamente a determinados estímulos, sino a cualquier tipo, ya sea mecánico, químico o térmico, con tal que tenga la suficiente intensidad (Taylor, 1987). El denominador común de estos varios tipos de estímulos es que todos son capaces, o potencialmente capaces de producir lesión o destrucción tisulares (Ninomiya, 1991).

Se ha sugerido que el dolor es mediado químicamente y que los estímulos que los provocan tienen en común la capacidad de liberar un agente químico que estimula las terminaciones nerviosas. El agente químico podría ser una cinina. Las cininas son polipéptidos liberados de las proteínas por las enzimas proteolíticas. Se sabe que son liberadas en los tejidos por los estímulos nocivos y que pueden producir dolor intenso.

1.3. VÍAS TRANSMISORAS DE LOS IMPULSOS DOLOROSOS.

1.3.1. VÍAS AFERENTES

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 δ de 2-5 micras de diámetro, que conducen a velocidades de 12 a 30 m/seg; el otro consiste en fibras C no mielinizadas de 0.4 a 1.2 micras de diámetro, conducen los impulsos a baja velocidad de 0.5 a 2 m/seg (Ninomiya, 1991). Dentro de las fibras A δ se han encontrado otras que son de igual velocidad de transmisión. La conducción de los impulsos nerviosos varía de acuerdo a la fibra nerviosa, a la sustancia, o la función que desempeña y al diámetro de las fibras nerviosas (Duggan, 1982).

Estas fibras aferentes primarias entran a la médula espinal

por las raíces dorsales o al tallo cerebral por los nervios craneales. Terminan en interneuronas que hacen conexiones reflejas polisinápticas con las motoneuronas a varios niveles, así como en las neuronas de las vías ascendentes que a su vez conducen los impulsos a la corteza cerebral [Taylor, 1987].

1.3.2. VÍAS EFERENTES

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 innervado por nervios somáticos. Las fibras aferentes y eferentes innervan todo el tronco corporal y las extremidades. Si la función de los sistemas aferentes de la sensibilidad dolorosa es la de proporcionar la información nociceptiva hasta hacerla consciente, la de los sistemas descendentes consista en modular y controlar dicha información cuando sean requeridos por la penetración de estímulos nociceptivos; es decir, que existan formas de comunicación o inter-relación entre los sistemas aferentes y eferentes, de manera que sea el propio dolor quien desencadene el mecanismo de control (Taylor, 1987).

1.4. 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 generalmente los canales de sodio se abren para permitir una entrada de iones con carga positiva provocando una despolarización de la membrana), para inhibir (donde los movimientos selectivos de iones conducen a la hiperpolarización de la membrana); y por último con 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^+ , Na^+ , Cl^- , K^+ , serotonina (5-HT), histamina (H), bradiquinina, ciertas prostaglandinas (PG's), la sustancia P (SP), somatostatina, clorcistoquinina, polipéptido intestinal vasoactivo y noradrenalina (NA) [Lasagna, 1986].

2. ANALGÉSICOS

2.1. DEFINICIÓN DE ANALGESICOS

Los fármacos que alivian específicamente el dolor actuando a determinado nivel de los mecanismos involucrados en la nocicepción se denominan analgésicos. El término analgesia proviene de una palabra griega que significa sin dolor (Korolkovas, 1988); y es definida como la insensibilidad a el dolor sin pérdida de la conciencia. El tipo de analgésico empleado en cada caso, depende del origen, gravedad e intensidad del dolor. Analgésicos "potentes" que actúan sobre la percepción del dolor en el sistema nervioso central se usan principalmente para aliviar dolor proveniente de vísceras, o de lesiones graves, quemaduras o neoplasias. Para el dolor musculoesquelético se utilizan generalmente analgésicos "más débiles", que actúan principalmente por mecanismos periféricos.

2.2. CLASIFICACIÓN DE ANALGESICOS

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

2.3. ANALGÉSICOS NO OPIOIDES O DE TIPO ASPIRINA

Suelen no ser eficaces frente a los dolores graves de cualquier índole o frente a dolor visceral. Son eficaces frente

al dolor débil o de mediana intensidad, especialmente cuando tiene un componente inflamatorio o cuando procede de las articulaciones o de los músculos [Passmore, 1971].

Aún cuando existen múltiples clasificaciones, podríamos mencionar que los analgésicos no opioides pueden dividirse en tres grupos:

- 1) los salicilatos, incluido el ácido acetil salicílico (aspirina).
- 2) los derivados del paraaminofenol, que incluyen la fenacetina y el paracetamol.
- 3) los derivados de la pirazolona, incluidos la fenilbutazona y la oxifenilbutazona [Passmore, 1971].

2.3.1. SALICILATOS

En 1838 se preparó por primera vez el ácido salicílico (ácido O-hidroxibenzoico) a partir del alcohol, pero más tarde, después del descubrimiento del fenol, en 1860, se obtuvo sintéticamente [Passmore, 1971]. No fue hasta 1875 que empezó a usarse el salicilato de sodio como antipirético, y poco después se empleaba como un remedio eficaz en el tratamiento sintomático de la fiebre reumática aguda, en la que la disminución del dolor y de la hinchazón de las articulaciones ponía de manifiesto la acción antiinflamatoria del fármaco. En 1879 se descubrió que el salicilato sódico aumentaba la excreción urinaria de ácido úrico, por lo que empezó a emplearse en el tratamiento de la gota. En 1899, se introdujo como primer preparado sólido del fármaco el acetil ester del ácido salicílico. El nuevo fármaco recibió el nombre de aspirina, derivado de *spirsäure*, que se descubrió también en estado libre en las yemas de la *Spiraea ulmaria* [Passmore, 1971].

2.3.1.1. ASPIRINA

El ácido acetilsalicílico (aspirina) fue descubierto como un producto intermedio del alquitrán de carbón por el químico

alemán Charles Gerhardt en 1853 y más tarde fue preparado por otro químico alemán Hoffman. La eficacia terapéutica del ácido acetilsalicílico como antiinflamatorio-analgésico-antipirético fue descrita en 1899 por Heinrich Dreser, quien ayudó a popularizar su uso con el nombre de aspirina. Se cree que la palabra aspirina deriva de la palabra alemana para el ácido acetilsalicílico *acetylspirsäure* (de *spirea*, una planta a partir de la cual se preparó el ácido salicílico durante años, y de *saure*, la palabra alemana para ácido) [Smith, 1993].

2.3.1.2. METABOLISMO Y EXCRECIÓN.

El ácido acetilsalicílico, el salicilato de sodio y el ácido salicílico son absorbidos como el ácido no ionizado irritante gástrico por el pH ácido del jugo gástrico. La alcalinización del clorhidrato (HCl) gástrico promueve la absorción de la configuración como sal "amortiguada" (buffered) (por ejemplo, el salicilato de sodio), con la resultante reducción de la irritación gástrica. La absorción de los salicilatos se produce rápidamente en el estómago y la parte alta del intestino delgado, si bien en el medio alcalino en este último sitio la absorción es más lenta y menos predecible.

Luego de la absorción, los salicilatos son transportados unidos a la albúmina (90%) y así compiten con gran cantidad de compuestos naturales (por ejemplo, las hormonas como la tiroxina y los esteroides) y fármacos (por ejemplo, la penicilina, la warfarina y los barbitúricos) que son transportados de manera similar y a los cuales desplazan. Los salicilatos tienen dos propiedades acetiladoras mayores que son integrales para sus efectos bioquímicos: la acetilación de la albúmina plasmática por medio de la reacción con la lisina y la acetilación irreversible (y la consiguiente inactivación) de la PG ciclooxygenasa. Los salicilatos se distribuyen a través de todo el cuerpo por difusión pasiva dependiente del pH.

Las vías metabólicas de la aspirina siguen una cinética de

primer orden y de orden cero. La mayor parte (80%) del salicilato es convertida en conjugados hidrosolubles (el ácido salicilúrico y el salicil-fenil-glucurónido) por la conjugación hepática con glicina que son excretados en la orina junto con cantidades menores (5%) del ácido salicílico y el ácido genticónico libres. La eliminación renal de los salicilatos es aumentada de forma marcada por la alcalinización urinaria, que promueve la ionización del ácido salicílico al anión salicilato, disminuyendo la retrodifusión que ocurre con el ácido salicílico no ionizado. La alcalinización no tiene efecto sobre la excreción del glucurónido de salicilato hidrosoluble [Smith, 1993].

2.3.1.3. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los principales efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de la aspirina son resultado de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Obviamente, estas propiedades farmacológicas son adecuadas para los efectos benéficos de la aspirina, y en una amplia variedad de trastornos inflamatorios, incluyendo la fiebre reumática, la artritis reumatoidea, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, las cefaleas, la fiebre, las mialgias y la dismenorrea, por mencionar unos pocos [Smith, 1993].

ACCIÓN ANALGÉSICA. La analgesia constituye una acción fundamental de los salicilatos, que son capaces de aliviar ciertos tipos de dolor, especialmente el que nace en estructuras somáticas, como en músculos, articulaciones, nervios, dolor dentario y cefalea, mientras que el dolor visceral es modificado menos. Los otros tipos de sensibilidad -táctil, térmica, auditiva- no son afectados [Litter, 1986].

Las PG's solas inducen dolor únicamente a concentraciones fisiológicamente improbables. Sin embargo, potencian a las sustancias algésicas, como la bradicinina, que estimulan las terminaciones nerviosas de fibras C sin mielinizar y fibras A δ de pequeño diámetro para provocar una entrada aferente nociva.

Además, la bradiginina estimula la formación y liberación de PG's, una especie de retroalimentación positiva. Así pues, la acción analgésica de la aspirina parecía principal, o únicamente, una reducción de la actividad algésica de las prostaglandinas [Goth, 1984]; sin embargo, en la actualidad se tienen evidencias claras de que tanto la aspirina como otros AINE's presentan tanto efectos periféricos, como a nivel espinal y supraespinal, empleando mecanismos como los de inhibición de la Ciclooxygenasa 1 (COX1) y Ciclooxygenasa 2 (COX2) a nivel periférico y central (Ferreira y col., 1978; Malberg y Yaksh, 1992), arginina-óxido nítrico a nivel periférico y espinal (Bjorkman 1995; Duarte y col., 1990; Granados-Soto y col., 1995), serotonina a nivel central (Groppetti y col., 1988) y liberación de opioides endógenos a nivel central (Martini y col., 1984; Sacerdote y col., 1985; Pini y col., 1997).

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA. Constituye la segunda y más importante acción de los salicilatos y con ella está relacionada la acción antirreumática [Litter, 1986].

Dado que las PG's inducen síntomas de inflamación y potencian los efectos de la bradiginina e histamina, sería beneficiosa su reducción en los lugares inflamados. En la fiebre reumática, las dosis elevadas de salicilato bajan la temperatura, alivian el dolor articular y normalizan la velocidad de sedimentación, pero no tienen efecto sobre la carditis reumática. En las enfermedades artríticas, los salicilatos reducen la inflamación y proporcionan un considerable alivio [Goth, 1984].

ACCIÓN ANTIPIRETICA. La tercera acción importante de los salicilatos es la de provocar un descenso de la temperatura corporal, que es rápido y manifiesto en los animales y personas febriles, pero en los normales esta acción es muy poco intensa o prácticamente nula [Litter, 1986]. En contraste con la analgesia, el lugar de la acción antipirética de los salicilatos es central. En la fiebre, el sistema regulador de la temperatura la mantiene a un nivel superior al normal. El estímulo para que

cambie a un nivel mayor es la acción de un pirógeno endógeno, como la interleucina-1, en las neuronas del sistema termorregulador del hipotálamo preóptico [Goth, 1984].

2.3.1.4. REACCIONES ADVERSAS

Cuando se administran grandes dosis de aspirina, se presentan con frecuencia ligeros síntomas de intoxicación o salicilismo. Es característico del salicilismo la producción de cefalea, vértigo, zumbidos o ruidos de oídos, sordera para los tonos altos, trastornos visuales, confusión mental y somnolencia. Pueden observarse hiperventilación, náuseas y vómitos debidos a los efectos centrales.

La intoxicación grave con salicilatos puede presentarse en casos de suicidio o accidentalmente. Se presentan vómitos, hiperventilación, confusión, delirio, hiperpirexia o postración grave. También se desarrolla una alcalosis respiratoria y una acidosis metabólica [Passmore, 1971].

Entre los efectos renales clínicamente importantes de la aspirina se encuentran su acción uricosúrica con dosis muy altas. Los efectos farmacológicos de la aspirina también incluyen efectos endocrinos-metabólicos y sobre el estado fisiopatológico de la dismenorrea.

Se cree que la aspirina en bajas dosis prolonga el tiempo de sangría por la inhibición de la producción del Tromboxano A₂ (TXA₂) plaquetario. El resultado neto es la preponderancia de la PGI₂, antiagregante plaquetaria y un tiempo de sangría prolongado [Smith, 1993].

2.3.1.5. MECANISMO DE ACCIÓN

No cabe duda de que la aspirina es capaz de inhibir la biotransformación de los ácidos grasos insaturados precursores de las PG's.

La biosíntesis de las PG's depende primariamente de la liberación del ácido araquidónico desde los depósitos celulares por diversas acilhidrolasas que ocurre en respuesta a múltiples estímulos físicos, químicos y hormonales.

El ácido araquidónico libre reacciona con la ciclooxigenasa, la primera enzima de la secuencia biosintética de las prostaglandinas, cataliza la incorporación de oxígeno molecular al C11 del ácido araquidónico, con la formación de un endoperóxido. La introducción de una segunda molécula de oxígeno al C15 produce la PGE₂. Estas dos distintas funciones catalíticas son dependientes de un grupo funcional hemo de la ciclooxigenasa que puede ser inhibida por fármacos tipo aspirina.

La cinética química ha demostrado que esta inhibición enzimática es de carácter competitivo, debido a cierta similitud química de ellos con los ácidos grasos insaturados precursores de las PG's, ya que la mayoría de aquellos fármacos son también ácidos carboxílicos. La combinación del fármaco con la enzima es de carácter irreversible, se trata pues, de una inhibición competitiva irreversible.

2.4. ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides, son eficaces frente al dolor visceral y frente al dolor intenso de cualquier origen. Tienen muchas características estructurales en común y no son antipiréticos ni antiinflamatorios. Tienden a producir somnolencia o sueño, de aquí el término "narcótico" (del griego, narcosis, adormecimiento), término ya en desuso actualmente y, tienen una notable capacidad de producir dependencia física y psíquica, es decir, farmacodependencia.

Muchos compuestos químicos diferentes poseen las características de este grupo de fármacos, entre ellos están:

- 1) los alcaloides fenantrénicos del opio, por ejemplo, la

- morfina y la codeína;
- 2) los derivados de los alcaloides del opio, por ejemplo, diacetilmorfina (heroína), la dihidrocodeína, el levorfanol y algunas tetrahidrooripavinas, y
 - 3) los analgésicos sintéticos:
 - a) fenilpiperidinas, como la petidina;
 - b) derivados del difenilheptano, como la L-metadona y el D-propoxifeno;
 - c) benzimidazoles, como la etonitazina;
 - d) benzomorfanos, como la fenazocina y la pentazocina

Los alcaloides del opio son numerosos, habiéndose obtenido hasta hoy en día más de 20. Sin embargo, los más importantes desde el punto de vista práctico, son sólo unos pocos. Pueden ser divididos en dos grupos, según el núcleo químico de que deriven: 1) alcaloides fenantrénicos, y 2) alcaloides isoquinolínicos, siendo los primeros, como su nombre indica, derivados del fenantreno, y los segundos de la isoquinolina. Los alcaloides fenantrénicos más importantes son: la morfina, la codeína y la tebaina. De los alcaloides isoquinolínicos citaremos la narcotina, la papaverina y la narceína [Passmore, 1971].

El sello y el estándar de todos los fármacos utilizados para aliviar el sufrimiento y el dolor son los opiáceos, específicamente la morfina. La morfina no sólo es el estándar, sino que continúa siendo hoy en día, después de siglos de uso, un agente terapéutico muy valioso y útil para prevenir o aliviar el dolor moderado a severo de cualquier origen [Smith, 1993].

2.4.1. MORFINA

Fue el primer alcaloide que se logró obtener en estado de pureza. Su descubrimiento en el primer decenio del siglo XIX se realizó por un farmacéutico alemán, Sertürner.

La constitución química de la morfina ha sido totalmente aclarada por medio de la síntesis (1952), confirmándose la

fórmula propuesta hace ya muchos años por Gulland y Robinson [Valdecasas, 1970].

A partir de la morfina se han obtenido un gran número de alcaloides derivados, parte de los cuales se emplean en medicina. Se han encontrado relaciones 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 semisintéticos o sintéticos lo contienen. Cuando se neutraliza este grupo, esterificándolo con un radical alcohólico, la actividad se debilita en gran proporción. Por el contrario, la supresión del OH alcohólico aumenta el efecto [Valdecasas, 1970].

La morfina sigue siendo el analgésico opioide más importante. Se obtiene del opio, jugo seco de la planta de la amapola *Papaver somniferum* [Goth, 1984].

2.4.1.1. RECEPTORES

Los múltiples receptores de los opioides en el sistema nervioso central (médula espinal y cerebro) fueron los primeros en ser identificados y caracterizados y los primeros indicios de su existencia fueron proporcionados por el estudio de los agonistas selectivos y por la disponibilidad de los antagonistas opioides. Ha la fecha, han sido definidos cinco clases mayores de receptores opioides moleculares. Tres de los receptores estereoespecíficos más importantes en la terapéutica son los receptores mu (μ), kappa (κ) y sigma (σ). Teóricamente, cualquier agente podría unirse con cada una de estas clases de receptores y actuar como un agonista o un antagonista o podría tener propiedades mixtas [Hayes y Red, 1991].

2.4.1.2. METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Después de la administración intramuscular o subcutánea, el comienzo de acción de la morfina es rápido, pero el momento pico

de la analgesia puede demorarse de 30 a 40 minutos. Esta demora parece relacionarse en parte con la penetración en los sitios cerebrales, porque se observa un curso temporal similar para la aparición de la analgesia pico con la administración intravenosa. Los agentes con mayor liposolubilidad tienen un comienzo de la acción algo más rápido.

Todos los analgésicos narcóticos son bases débiles, moderadamente ionizadas a pH 7. La morfina es efectiva por la vía oral, pero el grado del efecto de primer paso difiere en forma apreciable entre los pacientes, de modo que la dosis y la frecuencia de la administración oral deben ajustarse sobre una base individual.

La morfina es metabolizada a dos glucurónidos, en los grupos hidroxilo en las posiciones 6 y 3 de la estructura. Para sorpresa de muchos, se ha hallado que el glucurónido 6 no sólo tiene efectos similares a la morfina, sino que parece ser muchas veces más potente que la morfina. En relación con la importancia cinética, después de la inyección intramuscular el agente activo primariamente es la morfina. Con dosis orales únicas, se halla morfina y glucurónido 6 con niveles activos. Con la administración oral crónica, el glucurónido 6 se acumula en mayor medida que la morfina: por tanto, el metabolito glucurónido desempeña un papel cada vez más significativo con la administración crónica [Smith, 1993].

Los metabolitos glucurónidos son excretados por los riñones junto con cierta cantidad de morfina libre; el 90% de la morfina administrada puede ser responsable de los productos de excreción urinaria en 24 horas [Goodman y Red, 1986]

La duración de la acción de la morfina y el metabolito se relaciona en forma directa con los niveles sanguíneos (es decir, en el cerebro); los efectos analgésicos son mayores con niveles sanguíneos más elevados y el alivio del dolor disminuye en forma paralela a la disminución de los niveles sanguíneos (es decir,

en el cerebro) [Goth, 1984].

2.4.1.3. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los usos primarios de la morfina derivan de sus efectos relacionados con la dosis sobre el SNC para producir analgesia, sedación, embotamiento mental y euforia. También deprime la respiración y el reflejo de la tos y causa constipación, miosis, náuseas, vómitos y secreción de hormona antidiurética [Foster, 1991]. (Todos estos efectos están relacionados con la dosis y ocurren con la administración por todas las vías usuales: intramuscular, subcutánea, intravenosa y oral).

En el hombre, la acción más destacada de la morfina es la desaparición de la sensación dolorosa. A la dosis que la morfina alivia el dolor, la actividad intelectual y la sensibilidad se conservan por completo.

Otra acción importante de la morfina es la inhibición del centro respiratorio. También produce tendencia al sueño. A dosis pequeñas esta acción es suave, pero con dosis tóxicas la tendencia al sueño llega a ser muy intensa [Foster, 1991].

Relacionado con esta tendencia al sueño que produce la morfina, se encuentra el aumento del tono parasimpático. Las pupilas se contraen y el ritmo cardíaco es lento. 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 puede bajar. Si las dosis son muy intensas aparece hiperglicemia, glicosuria, lactacidemia, etc., consecuencia de los fenómenos de anoxia debidos a la depresión respiratoria [Craig y Red, 1991].

ACCIÓN ANALGÉSICA. La analgesia luego de la administración de morfina se caracteriza por la sensación de alivio y bienestar que acompaña a la disminución del dolor -su percepción y las

respuestas reflejas al estímulo doloroso [Smith, 1993].

No sólo hay un aumento del umbral sensitivo al dolor luego de la administración de morfina, sino que el alivio del sufrimiento puede exceder a la reducción del dolor. Esto ha dado origen a la afirmación, parcialmente exacta, de que la morfina reduce la sensación de dolor sin un cambio totalmente correspondiente del nivel del dolor percibido.

Si bien hay alivio del dolor y un cambio de la nocicepción, la morfina no tiene efectos sobre otras modalidades sensitivas. (Puede haber disminución de la agudeza visual debido a la miosis, pero no debida a un efecto directo sobre el aparato visual) [Goth, 1984].

Cuando se administra en forma sistémica, la morfina actúa en el mesencéfalo (la sustancia gris periacueductal) así como por medio de la modulación de las funciones de las áreas espinal, límbica, hipotalámica y cortical prefrontal. Por tanto, tiene múltiples sitios de acción y se ha demostrado que cada uno desempeña un papel en los efectos analgésicos de los opioides. Aun así, las acciones analgésicas de los opioides se realizan principalmente sobre el SNC; pero recientemente se han reportado los efectos periféricos sobre las vías nociceptivas [Smith, 1993]

El alivio del dolor se asocia estrechamente con los efectos de la morfina: alivio de la ansiedad, la preocupación y la tensión. En este aspecto, sólo la morfina tiene un efecto agudo notable de alivio de la ansiedad y de inducción de sensación de relajación y tranquilidad, incluyendo el alivio de la memoria del dolor y las frustraciones [Goth, 1984].

2.4.1.4. REACCIONES ADVERSAS

Tracto gastrointestinal. La morfina produce estreñimiento, aumenta el tono del músculo liso intestinal, retrasa el vaciado gástrico y reduce la peristalsis de propulsión en todo el tracto

gastrointestinal.

La sensibilidad de los centros respiratorios al dióxido de carbono se reduce con la morfina; a dosis tóxicas puede disminuir también la sensibilidad al oxígeno. La causa usual de muerte en la intoxicación con morfina es el paro respiratorio [Goth, 1984]. En el sistema cardiovascular reduce la resistencia arterial y el tono venoso. Estos efectos pueden conducir a una hipotensión ortostática, pero pueden ser beneficiosos para reducir el trabajo ventricular, la congestión pulmonar y el edema. La contracción del músculo liso bronquial por grandes dosis de morfina puede reducir el diámetro de las vías respiratorias. La muerte de los pacientes asmáticos se ha atribuido a este efecto.

Los opiáceos suelen contraer el músculo liso del uréter y el detrusor de la vejiga, y aumentar el tono del esfínter vesicular. Este, junto con la atención reducida por el estímulo de la micción, puede dar lugar a retención urinaria. Además, la morfina puede liberar hormona antidiurética, que también contribuye a la antidiuresis [Goth, 1984].

2.4.1.5. MECANISMO DE ACCIÓN

La morfina se une como agonista en forma estereoespecífica a los receptores que tienen distribuciones únicas en el sistema nervioso. Estos receptores y la unión a ellos han sido caracterizados en estudios de gran número de análogos químicos, en receptores de diversos sitios neurales y por medio del mapeo histoquímico [Smith, 1993]. Es muy probable que todo el sistema receptor sea una parte de la membrana nerviosa y que contenga sitios de unión para las fracciones mayores de la morfina como el nitrógeno y sus sustituyentes, los grupos hidroxilo, el anillo planar de benceno y los grandes constituyentes de su estructura.

Presumiblemente, los opioides actúan modificando las permeabilidades iónicas como la conductancia al potasio de las membranas nerviosas, lo cual a su vez da como resultado la

hiperpolarización y la depresión de la excitabilidad en el sistema neuronales. Los resultados finales de estas acciones incluyen alteraciones de algunas partes en la mayoría, si no en todos, los sistemas centrales de neurotransmisores colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos.

También es probable que los opioides actúen por medio de modificaciones de la captación y la unión del calcio en las terminaciones nerviosas. Electrofisiológicamente; algunos de los sistemas afectados por los opioides muestran la disminución de la descarga celular, la hiperpolarización de la membrana, el aumento de la hiperpolarización producida por el disparo neuronal repetitivo, la disminución de la estimulación neuronal y de la sumatoria temporal. En cualquier caso, la acción más importante es el efecto final del bloqueo de la transmisión de la información nociceptiva en las proyecciones neuronales ascendentes [Goth, 1984].

2.5. DIHIDROPIRIDINAS

Las dihidropiridinas son conocidas desde 1882 cuando Hantzsch las utilizó como intermediario en la síntesis de piridinas, apesar de su accesibilidad química y de la participación de compuestos tipo 1,3-Dihidropiridina como coenzima de numerosas deshidrogenasas, fueron de poco interés hasta los años 60's cuando se descubrió la propiedad vasodilatadora de algunas de ellas, apartir de entonces, han sido sintetizadas un gran número de Dihidropiridinas e investigadas sus propiedades farmacológicas (Hernández, 1989).

Actualmente se conocen algunos productos derivados de la 1,4-Dihidropiridina que se emplean como agentes vasodilatadores coronarios, que comúnmente son llamados antagonistas de calcio (Bellemann, 1982), utilizados en el tratamiento de angina de pecho, hipertensión, crisis hipertensiva, etc.

La acción primaria de las Dihidropiridinas es la inhibición del transporte de calcio a través de la membrana plasmática de las células musculares cardíacas (y lisas). Se ha demostrado receptores estereoespecíficos de alta afinidad en membrana plasmática de las células cardíacas, cerebro y músculo liso; receptores de baja afinidad que pueden ser también localizados en corazón (Arnold, 1987).

Sin embargo aunque se tienen productos derivados de la 1,4-Dihidropiridinas ya en el mercado es importante señalar que no solo es importante el efecto antihipertensivo de las Dihidropiridinas, sino que, existen otros factores (farmacéuticos, metabólicos y/o farmacocinéticos, etc.) que modulan el efecto final. Por ello es importante tomarlos en cuenta en el diseño de nuevas Dihidropiridinas.

Por otra parte, el seguimiento de una investigación es siempre muy importante, es por esto, que un grupo de compuestos derivados de la 1,4-Dihidropiridina fueron sometidos ha estudios farmacológicos, en los que se logró obtener avances en el conocimiento de sus efectos. Por ejemplo, en el trabajo desarrollado por Pedraza (1995), se logró comprobar que 2 de 12 compuestos analizados tuvieron actividad hipotensora significativamente semejante a nifedipina; o los resultados obtenidos por Gabina Prestado, donde de 8 compuesto analizados, 6 mostraron también efecto hipotensor y tiempo de vida media semejantes al agente protótipo nifedipina (Prestado,1995).

Mientras que en el área de Servicio social un grupo de compañeros realizaron estudios sobre esta línea de compuestos, determinando que algunos presentaban efecto farmacológico de tipo analgésico y antiinflamatorio, los cuales fueron registrados en el Departamento de Servicio Social de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (U.N.A.M.), con el título *Investigación de actividades Farmacológicas de Nuevos Compuestos Químicos (Evaluar el Efecto Analgésico de Diferentes Dihidropiridinas)* que fue realizado por Nancy Pacheco O. y Angélica Velázquez G.,

mientras que en el caso antiinflamatorio el estudio llevó como título *Evaluar el Efecto Antiinflamatorio de Diferentes Dihidropiridinas*, realizado por Claudia Garcia P. y Eliseo Flores P., ambos trabajos registrados en 1995.

II. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

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

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

Los compuestos usados actualmente en clínica como analgésicos abarcan una variedad muy grande de compuestos con características químicas diversas, pero de acuerdo con Korolkovas se pueden dividir en dos grupos: a) Analgésicos de "tipo opioide", y b) Analgésicos de "tipo aspirina" o de tipo no opioide, entre estos últimos encontramos que la mayoría de ellos son antiinflamatorios y antipiréticos, sólo algunos son no antiinflamatorios o muy poco. A pesar de contar con estos

mientras que en el caso antiinflamatorio el estudio llevó como título *Evaluar el Efecto Antiinflamatorio de Diferentes Dihidropiridinas*, realizado por Claudia Garcia P. y Eliseo Flores P., ambos trabajos registrados en 1995.

II. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

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

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

Los compuestos usados actualmente en clínica como analgésicos abarcan una variedad muy grande de compuestos con características químicas diversas, pero de acuerdo con Korolkovas se pueden dividir en dos grupos: a) Analgésicos de "tipo opioide", y b) Analgésicos de "tipo aspirina" o de tipo no opioide, entre estos últimos encontramos que la mayoría de ellos son antiinflamatorios y antipiréticos, sólo algunos son no antiinflamatorios o muy poco. A pesar de contar con estos

analgésicos, no se ha encontrado todavía un agente con alta eficacia analgésica sin que se presenten reacciones adversas que limiten su uso.

Dada la importancia que tiene el desarrollo de nuevos fármacos con una mejor acción farmacológica y menores reacciones adversas, se emplea el diseño de fármacos en forma racional que concretamente es el estudio de compuestos químicos que bien puede ser natural o sintético, al cual se le realizan modificaciones en su estructura química, tomando en consideración aspectos teóricos que lleven a concebir una molécula con características superiores al producto original, dichas características pueden ser; mayor potencia, eficacia, solubilidad, biodisponibilidad, margen de seguridad, etc.

Sobre esta línea de investigación existe un grupo de académicos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (U.N.A.M.), conformado por investigadores que trabajan sobre áreas específicas del diseño de fármacos, especialmente en química orgánica, realizando a partir de la síntesis de Hantzsch la obtención de 20 compuestos diferentes llamados DIHIDROPIRIDINAS.

Con estos compuestos se han realizado diferentes estudios farmacológicos por medio de los cuales se han podido determinar algunos efectos, como los mencionados anteriormente (hipotensores, antiinflamatorios y analgésicos), que sin duda llevaron a la búsqueda de un modelo experimental diferente que permitiera confirmar los efectos analgésicos que se habían encontrado.

Para poder comprobar un posible efecto analgésico en los compuestos (Dihidropiridinas) recientemente fue reportado el desarrollo de un nuevo modelo experimental para cuantificar actividad analgésica "disfunción inducida por dolor en rata" (PIFIR por sus siglas en inglés, "Pain Induced Functional Impairment in the Rat"), el cual se basa en el impedimento

funcional que genera el ácido úrico al ser administrado por vía intra-articular (López-Muñoz y col.,1993).

En este modelo se produce en los animales una respuesta dolorosa la cuál se cuantifica realmente, al igual que la respuesta analgésica; es un modelo simple, rápido, sensible y reproducible; es menos propenso a producir resultados falsos positivos o falsos negativos, permite hacer evaluaciones repetidas sobre el mismo animal sin que se produzca efectos de aprendizaje o condicionamiento. De este modo nos permite obtener resultados en la eficacia analgésica de un compuesto (según el grado de dolor) con un grado de confiabilidad aceptable.

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente se han hecho investigaciones en nuevos productos obtenidos a partir de la síntesis de Hantzsch llamados Dihidropiridinas. Es posible poder encontrar efectos analgésicos dentro de estos diferentes compuestos, ya que estudios realizados como programa de Servicio Social por algunas compañeras (anteriormente mencionadas) bajo la asesoría de Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (U.N.A.M.), mostraron que al someter a prueba 15 Dihidropiridinas diferentes, y utilizando como modelo experimental la técnica de Sacudida de cola o Tail Flick en ratones albinos (D'Amour & Smith, 1941), que algunos de los productos presentaban efecto analgésico (entre ellos los evaluados en este trabajo). Estos resultados, nos permitieron establecer que era necesario continuar con la línea de investigación para poder confirmar y determinar el grado de efecto que dichos compuestos presentan, utilizando un modelo experimental diferente, y de este modo poder comprobar los resultados que habían sido reportados previamente.

IV OBJETIVO GENERAL

Realizar la evaluación del efecto analgésico de una serie de productos derivados de la 1,4-dihidropiridina, los cuales fueron sintetizados a partir de la síntesis de Hantzsch.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Evaluar el efecto analgésico de las Dihidropiridinas 1,2,3,4,9,11 en el modelo experimental PIFIR.
- 2.- En caso de presentar efecto analgésico las Dihidropiridinas, comparar los efectos analgésicos de estos compuestos con 2 analgésicos prototipo como aspirina y morfina.

V HIPÓTESIS

Ya que los compuestos derivados de Dihidropiridinas han presentado efecto analgésico en el modelo experimental *Tail Flick*, se postula que estos compuestos probablemente presenten efecto analgésico también en el modelo experimental PIFIR.

IV OBJETIVO GENERAL

Realizar la evaluación del efecto analgésico de una serie de productos derivados de la 1,4-dihidropiridina, los cuales fueron sintetizados a partir de la síntesis de Hantzsch.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Evaluar el efecto analgésico de las Dihidropiridinas 1,2,3,4,9,11 en el modelo experimental PIFIR.
- 2.- En caso de presentar efecto analgésico las Dihidropiridinas, comparar los efectos analgésicos de estos compuestos con 2 analgésicos prototipo como aspirina y morfina.

V HIPÓTESIS

Ya que los compuestos derivados de Dihidropiridinas han presentado efecto analgésico en el modelo experimental *Tail Flick*, se postula que estos compuestos probablemente presenten efecto analgésico también en el modelo experimental PIFIR.

VI METODOLOGÍA

1. MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas hembras Wistar de peso corporal 160 a 200 g.

2. FÁRMACOS Y COMPUESTOS

Ácido úrico (Sigma Chemical Co.)
Aceite mineral (Comercial)
Carboximetilcelulosa al 0.5%
Éter etílico (Cedrosa)
Glicerina (Comercial)
Analgésicos: Aspirina (Lab. Bayer de México)
Morfina (SSA, México)
Productos a evaluar DHPs 1,2,3,4,9,11 (F.E.S. - C.)

3. EQUIPO

MATERIAL

- 1- Cámara de anestesia (Desecador de vidrio Pyrex 17x10cm)
- 1- Mortero de porcelana con pistilo
- 1- Jeringa de vidrio de 1 ml (Becton, Dickinson LTDA, Brasil), con aguja de calibre 24 de 5 mm de longitud
- 2- Pipetas graduadas de 10 ml
- 1- Agitador de vidrio
- 1- Sonda flexible de hule No. 8 FR
- 1- Espátula
- 4- Contenedores de plástico de 20 ml

INSTRUMENTOS

Balanza granataria (Ohaus Mod. Triple Beam Balance)
Balanza analítica (Mettler hasta décimas de mg)
Sonificador
Tambores rotatorios
Sistema de registro de contactos que incluye una computadora Apple II y una tarjeta Mountain A/D
Electrodos

MODELO EXPERIMENTAL

El modelo para evaluar analgesia fue "*Pain-Induced functional impairment model in rat* (PIFIR)". Todos los procedimientos experimentales siguieron las recomendaciones de "*The Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain* (Covino y col., 1980) y "*The Guidelines on Ethical Standards for Investigations of Experimental in Animals*" de Zimmermann (1983). El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo.

PROCEDIMIENTO:

Los experimentos se inician entre 7:30 y 8:30 h, A.M. Los animales son transportados del bioterio al área de experimentación, la cual se mantiene a una temperatura entre 23 y 26 grados centígrados. Durante el experimento no se proporciona agua ni alimento a los animales; en el caso de experimentos con agentes cuya vía de administración es la oral, se les deja sin alimento y sólo con agua desde 12 horas antes, con el fin de evitar que el contenido en el estómago interfiera con la absorción del compuesto administrado. Las ratas son anestesiadas con vapores de éter etílico una a una en la cámara de anestesia. Ya anestesiadas, se les administra en la extremidad posterior derecha, específicamente en la articulación fémoro-tibiorotular 0.05 ml de una suspensión de ácido úrico en aceite mineral (ver anexo 1). La administración del ácido úrico se realiza con una jeringa de 1 ml y una aguja No. 24 de 5 mm de largo.

Después de inyectadas, se marcan con tinta indeleble para diferenciarlas entre sí y se anota la hora de administración y el peso corporal de cada animal.

Se ponen los animales en una jaula aparte hasta que finaliza el efecto del anestésico. Ya recuperadas de la anestesia, se adhieren los electrodos en el espacio entre los cojinetes plantares de ambas extremidades con pegamento acrílico instantáneo y para evitar que el movimiento despreque los electrodos, se sujetan en la misma pata con una tira de cinta

adhesiva. Se colocan individualmente en los carriles del tambor rotatorio, los electrodos se conectan a un contador, al hacer contacto los electrodos y el tambor se cierra el circuito. En este modelo se mide el tiempo de contacto en décimas de segundo, siendo acumulativo, y al sumarse 10 décimas se marca una unidad en el contador correspondiente. Se ponen a caminar las ratas al hacer girar el tambor a una velocidad de 4 rpm en periodos alternados de 2 min cada 15 min (ver anexo 2), se enciende el sistema de conteo y se registra el tiempo de contacto, deteniéndose automáticamente el registro cumplidos los 2 minutos. Esta operación se repite hasta que la limitación funcional es evidente en la extremidad lesionada y el tiempo de contacto es mínimo de cero o menor a 10% con respecto a la extremidad sana (control) [López-Muñoz y Col.,1993]

Todos los procedimientos experimentales siguieron las recomendaciones de The Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain (Covino y col., 1980) y los lineamientos en estándares éticos para investigación de dolor experimental en animales (Zimmermann, 1983). El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo posible.

Se calcula el índice de funcionalidad (IF) que es la relación que se obtiene del tiempo de contacto realizado con la extremidad lesionada entre el de la extremidad sana, y multiplicado por 100. La disfunción se presenta poco a poco y aproximadamente 2 o 2.5 horas después de la aplicación del ácido úrico, ya es máxima. En este momento se anota el tiempo de contacto hecho con ambas extremidades, y de inmediato se da el tratamiento correspondiente con el analgésico control (aspirina o morfina) o con los compuestos a estudiar (Dihidropiridinas). Este momento se toma como tiempo cero, a partir del cuál se hacen registros de 2 min cada 1/2 hora durante 4 horas. Sin administrar analgésicos a los animales no se presenta recuperación espontánea de la función durante las 6 horas que dura el período de observación (López-Muñoz y col.,1993).

CALCULOS PARA DOSIS

CONDICIÓN DE VOLUMEN A ADMINISTRAR:

2 ml / Kg vía sc e ip.
4 ml / Kg vía po.
0.5 y 1 ml / Kg vía iv.

CURVA DOSIS RESPUESTA:

DOSIS

31.6 mg/Kg de peso

56.2 mg/Kg de peso

100.0 mg/Kg de peso

177.8 mg/Kg de peso

316.2 mg/Kg de peso

562.3 mg/Kg de peso

CÁLCULOS:

Dosis de 31.6 mg/Kg de peso

Peso de la rata 200g

31.6 mg - 1000g

x - 200g

x=6.32 mg a administrar

Condición de volumen a administrar por vía oral 4 ml/Kg

4 ml - 1000g

x - 200g

x=0.8ml a administrar

Concentración de la solución necesaria para administrar la Dosis de 31.6 mg/kg:

$6.32\text{mg}/0.8\text{ml} = 7.9 \text{ mg/ml}$

VII RESULTADOS

Los datos obtenidos en este estudio experimental son expresados como índice de funcionalidad porcentual (IF%) para más detalle ver [López-Muñoz y col. 1993]; 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 para los controles fue de 6 (n=6) y las gráficas muestran siempre la media \pm error estándar.

En la figura 1 se muestra el gráfico de algunos controles, donde el eje "X" está representado el tiempo (h) que va desde -2 horas hasta 4 horas (-2 horas significa 2 horas antes de que el IF% sea igual a "0", el cual se da en valores negativos por fines didácticos), representando con esto un total de 6 horas, las cuales dura el experimento, mientras que el eje "Y" corresponde al IF% o analgesia estimada (el cual puede ser la caída o recuperación de la funcionalidad generada por el compuesto), la escala va de 0 a 100%. En dicho gráfico se analizó el grado de efecto en que pudo haber interferido la punción o el aceite mineral durante el efecto del ácido úrico en el experimento.

Se puede observar, que la punción realizada en la extremidad derecha (en la articulación fémur-tibia-rotular) de la rata no alteró la funcionalidad de la extremidad ya que el IF% se mantuvo cerca del 100%. El otro factor que podría haber afectado la funcionalidad fue el aceite mineral (vehículo que se utilizó para suspender el ácido úrico); pero el control correspondiente a la administración intraarticular de aceite mineral, mostró que el IF% se mantiene casi en todo momento al 100% de funcionalidad. Por esto se comprueba que dicho vehículo no afectó la funcionalidad, mientras que con la administración del ácido úrico al 30% fue producida una caída del IF% gradual hasta "0", es decir el proceso de disfunción total y dolor esta completamente producido, sin observarse alguna recuperación durante las siguientes 4 horas marcadas a partir de que el IF fue igual a "0".

CT DE PUNCION , ACEITE MINERAL Y AC URICO AL 30% INTRA-ARTICULAR EN EL MODELO PIFIR

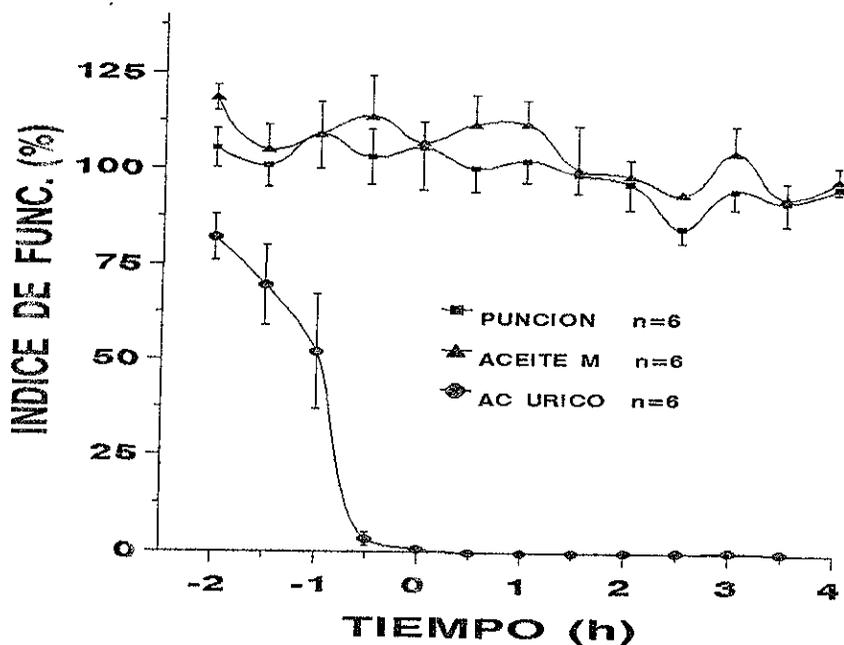


Figura No. 1 Representa en el eje "Y" el índice de funcionalidad porcentual, mientras que en el eje "X" el tiempo de evaluación experimental en horas. Esto nos permite evaluar como el aceite mineral (vehículo del ácido úrico) y la punción, administrado y realizada respectivamente en la extremidad derecha de la rata, no producen disfunción, ya que los valores observados se encuentran aproximados al 100% del índice de funcionalidad; sin embargo la administración del ácido úrico al 30% induce disfunción gradual hasta alcanzar un IF del 0%, no presentándose recuperación durante el periodo de observación.

CONTROLES POSITIVOS, EFECTO ANALGÉSICO PRODUCIDO POR ASPIRINA Y MORFINA EN ADMINISTRACIÓN INDIVIDUAL

En los siguientes gráficos que serán representados a continuación, el eje "X" corresponderá al 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%, el número de animales que representa la media para los controles es de 8 (n=8).

En la figura 2 se muestra los cursos temporales de las diferentes dosis de aspirina administradas por vía oral, en el momento en que las ratas muestran un IF igual a cero, para ello se emplearon dosis de aspirina de 31.6, 56.2, 100.0, 177.8, 316.2, 562.3 mg/kg de peso. Como podemos apreciar a dosis de 31.6 y 56.2 mg/Kg, el grado de efecto analgésico registrado es muy pequeño, casi nulo, ya que no se observa alguna recuperación del animal, sin embargo a dosis mayores de 316.2 mg/Kg se logra un efecto analgésico temporal con un IF% del 25% que tiende a disminuir después de la primera hora de haber dosificado la aspirina, manteniéndose posteriormente constante con un IF% de aproximadamente del 10%, mientras que ha dosis de 562.3 mg/kg, el efecto analgésico es relativamente mayor que el alcanzado con la dosis de 316.2, se puede apreciar que a dosis mayores no tan solo se alcanza un mayor efecto, también se logra un tiempo de efecto más prolongado.

CT DE ASPIRINA ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

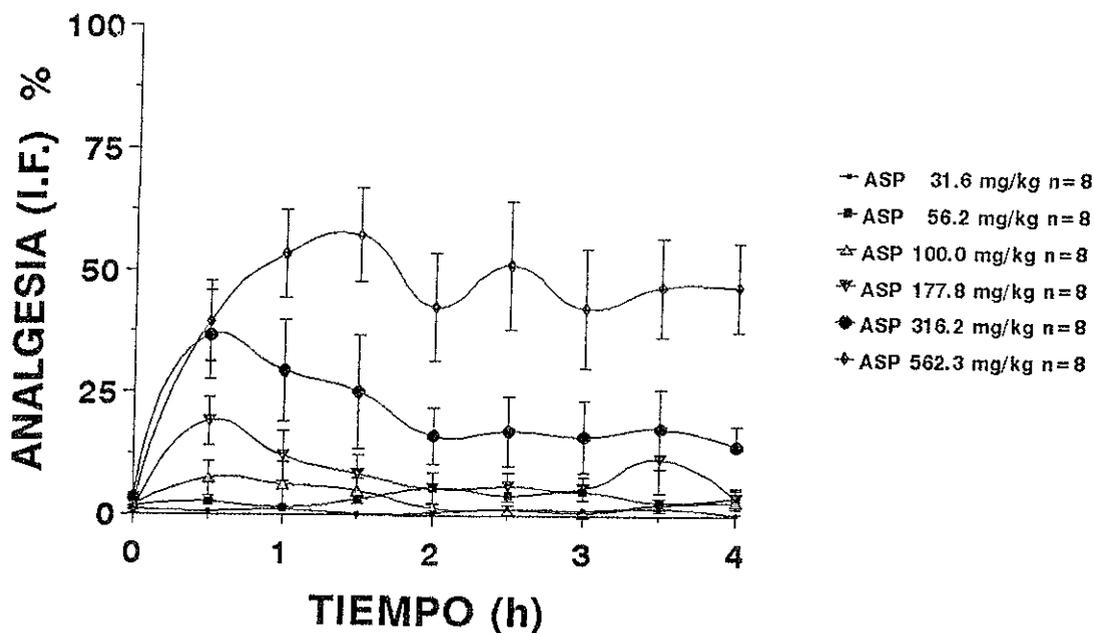


Figura No 2. Cursos temporales de diferentes dosis de Aspirina en administración individual por vía oral en el Modelo PIFIR . Los puntos trazados son la media \pm error estandar. Al incrementar la dosis de aspirina, se aumenta paralelamente el efecto analgésico, alcanzando un cierto grado de analgesia que disminuye a través del tiempo de evaluación.

En la figura 3 se representa los cursos temporales para las diferentes dosis de Morfina (1.0, 1.77, 3.16, 5.62, 10.0, 17.8 mg/Kg), administradas por vía subcutánea. Como se puede observar en el gráfico, para las primeras 3 dosis, esto es de 1.0, 1.77 y 3.16 mg/Kg, el efecto logrado fue prácticamente muy bajo, no muy apreciativo, sin embargo, a dosis de 5.62 y 10.0 mg/Kg, se alcanza un efecto máximo en el curso temporal de analgesia, que tiende a disminuir a la media y a la hora respectivamente de haber administrado la morfina, llegando a cero prácticamente a las 3 horas posteriores, lo que no sucede con la dosis de 17.8 mg/Kg, que el nivel alcanzado fue de alrededor del 75% del IF%, y logra mantenerse durante todo el tiempo restante del experimento.

La representación de estos resultados son considerados como nuestros controles positivos, ya que un par de agentes prototipos de diferentes familias de analgésicos esta siendo evaluado en las mismas condiciones que los compuestos de interés, para determinar que en el modelo experimental es posible que agentes analgésicos diversos puedan mostrar la actividad analgésica, si poseen alguna actividad de este tipo.

CT DE MORFINA ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

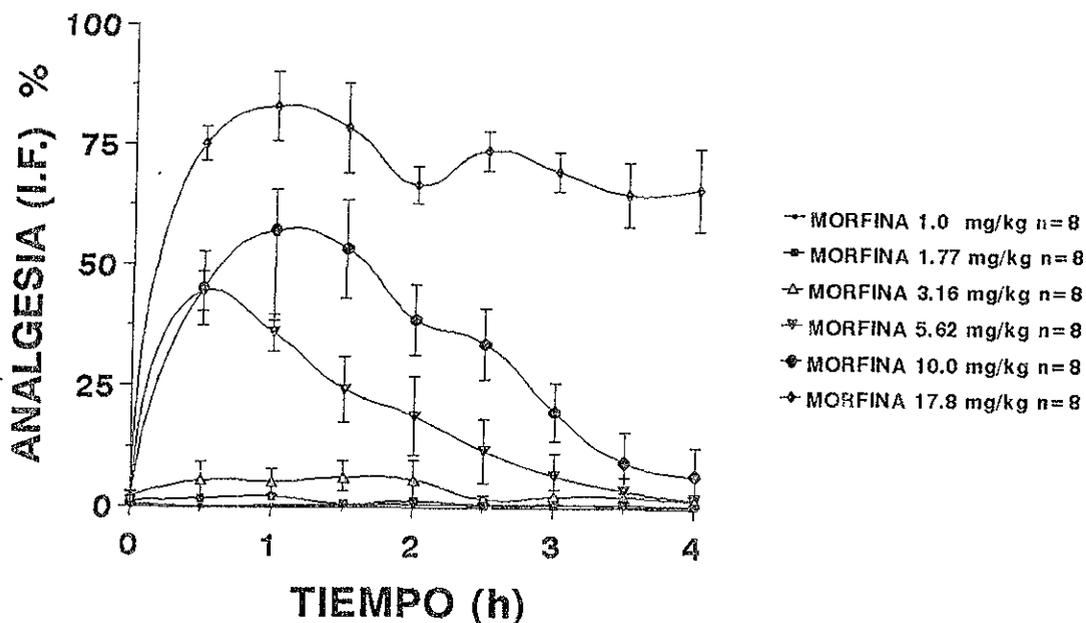


Figura No. 3 Se logra observar los niveles de analgesia generados a diferentes dosis de morfina administradas por vía sc. Donde se alcanza un nivel de analgesia alta en comparación con aspirina, que también tienden a disminuir a través del tiempo de estudio.

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS PRODUCTOS EVALUADOS (DIHIDROPIRIDINAS)

Para la presentación gráfica de los resultados obtenidos en la evaluación de las Dihidropiridinas el número de animales sometidos a estudio fueron 8 (n=8). Los gráficos (4-9) presentan los resultados obtenidos al evaluar cada Dihidropiridina (1, 2, 3, 4, 9, y 11) en el modelo PIFIR: se puede observar que en general no se obtuvieron efectos analgésicos con estos compuestos.

CT DE DIHIDROPIRIDINA No.1 ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

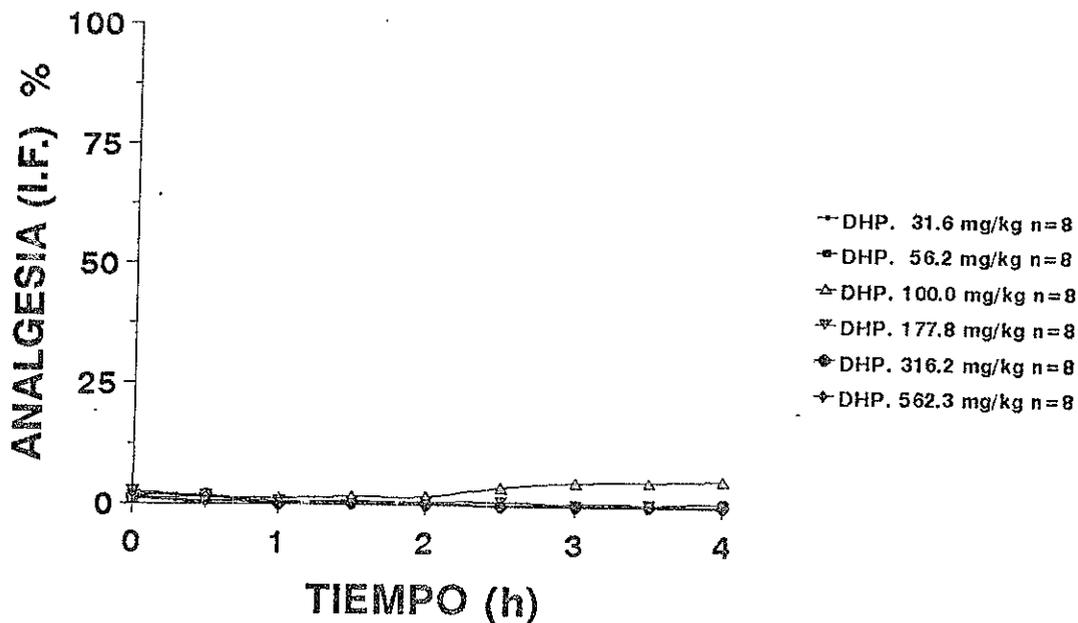


Figura No.4. Representación gráfica de los efectos analgésicos generados por la dihidropiridina No.1 evaluada en el modelo experimental PIFIR. Donde puede ser apreciado que dicho compuesto no presenta efectos analgésicos bajo estas condiciones experimentales.

CT DE DIHIDROPIRIDINA No.2 ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

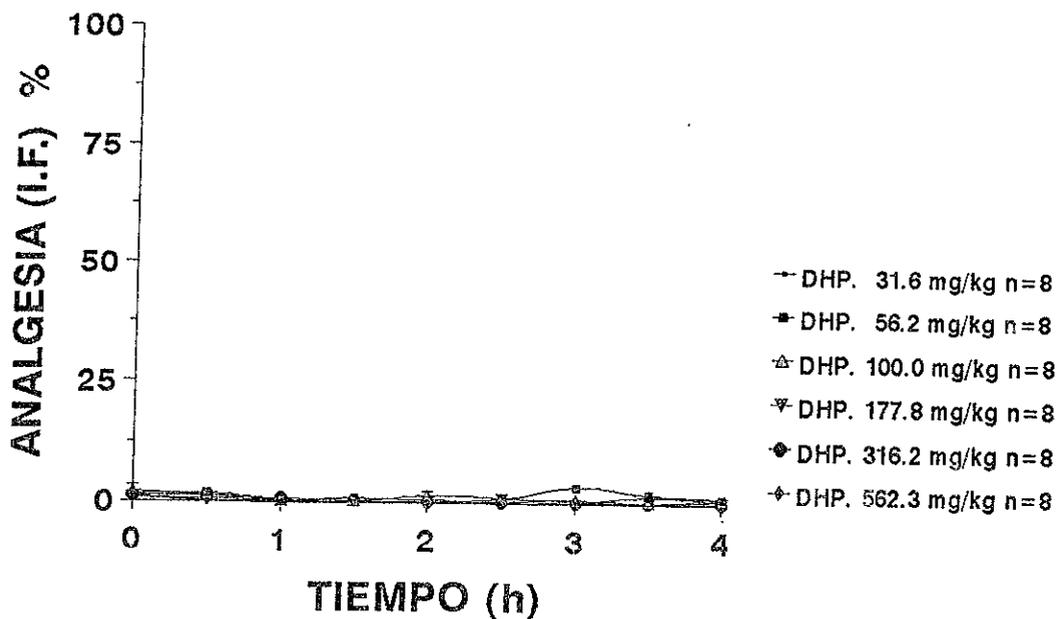


Figura No.5. Representación gráfica de los efectos generados por la dihidropiridina No.2 evaluada en el modelo experimental PIFIR. Donde puede ser apreciado que dicho compuesto no presenta efectos analgésicos bajo estas condiciones experimentales.

CT DE DIHIDROPIRIDINA No.3 ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

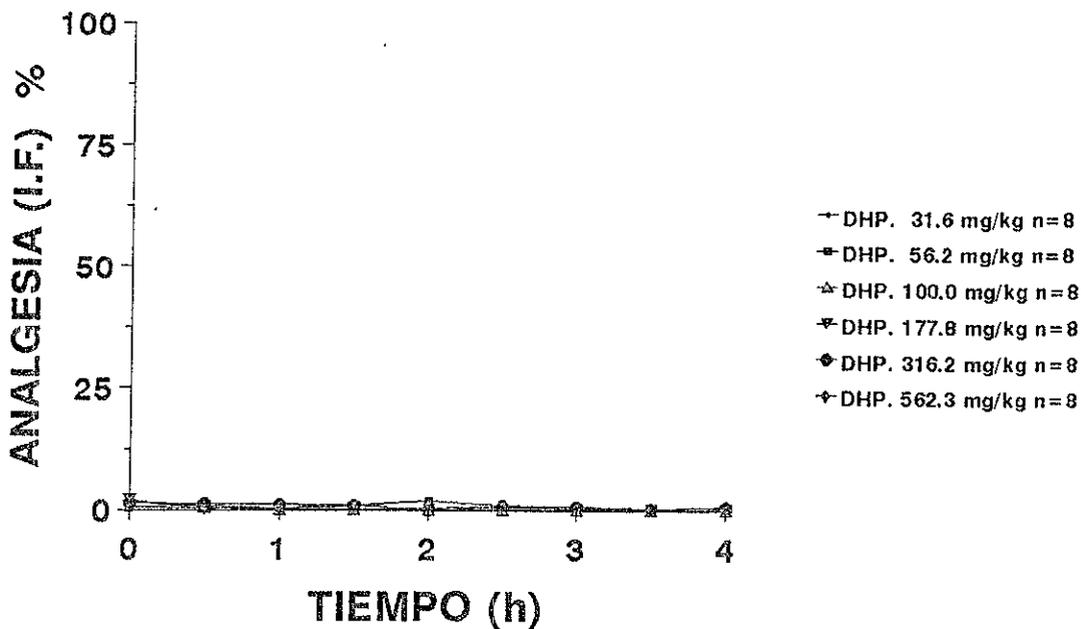


Figura No.6. Representación gráfica de los efectos generados por la dihidropiridina No.3 evaluada en el modelo experimental PIFIR. Donde puede ser apreciado que dicho compuesto no presenta efectos analgésicos bajo estas condiciones experimentales.

CT DE DIHIDROPIRIDINA No.4 ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

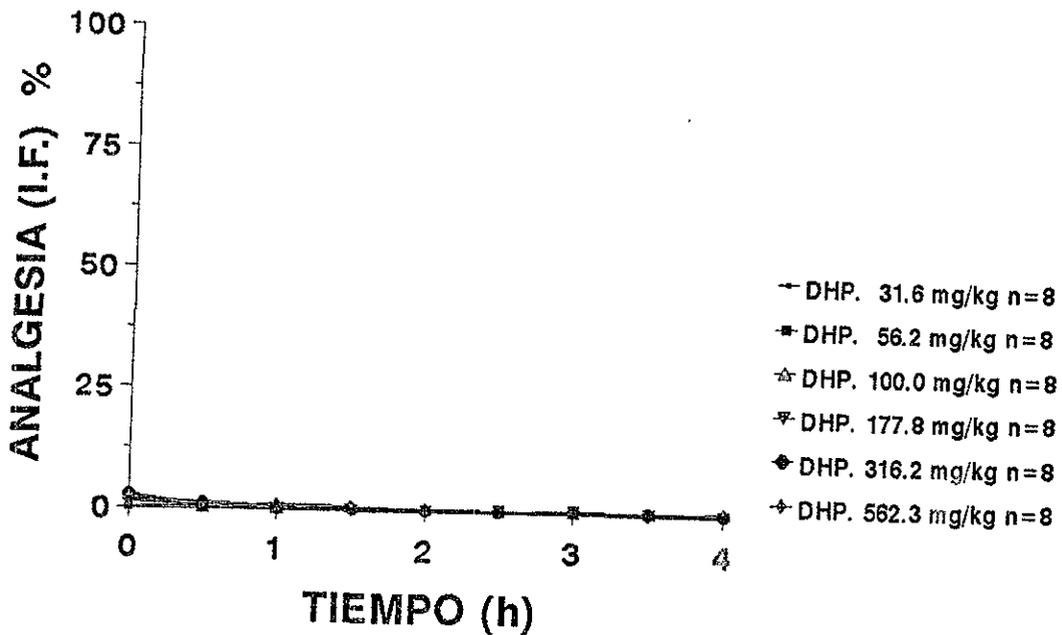


Figura No.7. Representación gráfica de los efectos generados por la dihidropiridina No.4 evaluada en el modelo experimental PIFIR. Donde puede ser apreciado que dicho compuesto no presenta efectos analgésicos bajo estas condiciones experimentales.

CT DE DIHIDROPIRIDINA No.9 ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

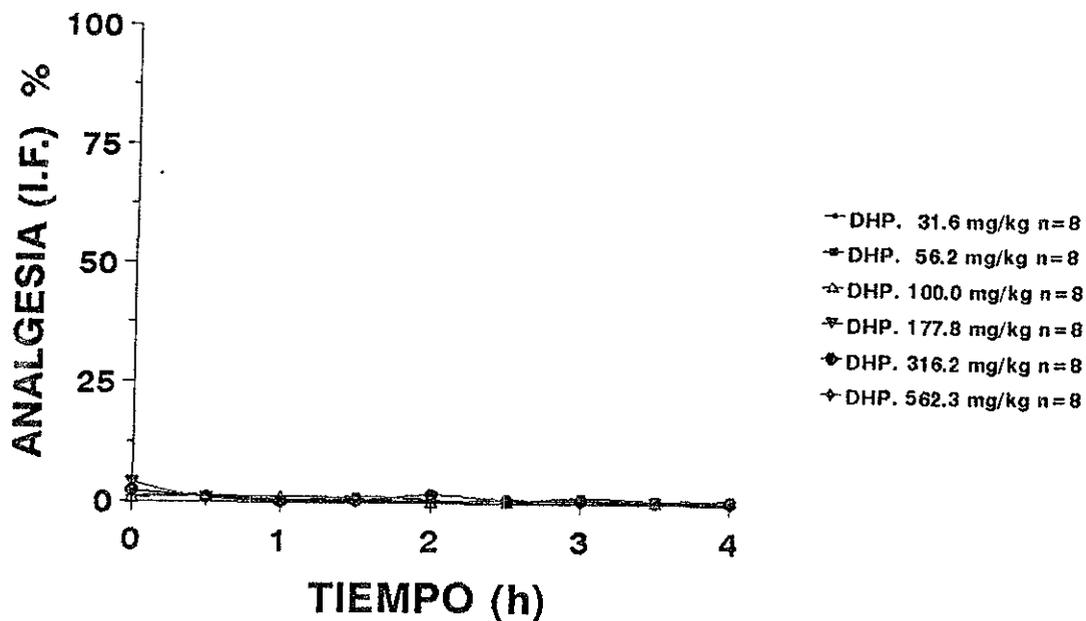


Figura No.8. Representación gráfica de los efectos generados por la dihidropiridina No.9 evaluada en el modelo experimental PIFIR. Donde puede ser apreciado que dicho compuesto no presenta efectos analgésicos bajo estas condiciones experimentales.

CT DE DIHIDROPIRIDINA No.11 ADMINISTRACION SIMPLE EN EL MODELO PIFIR

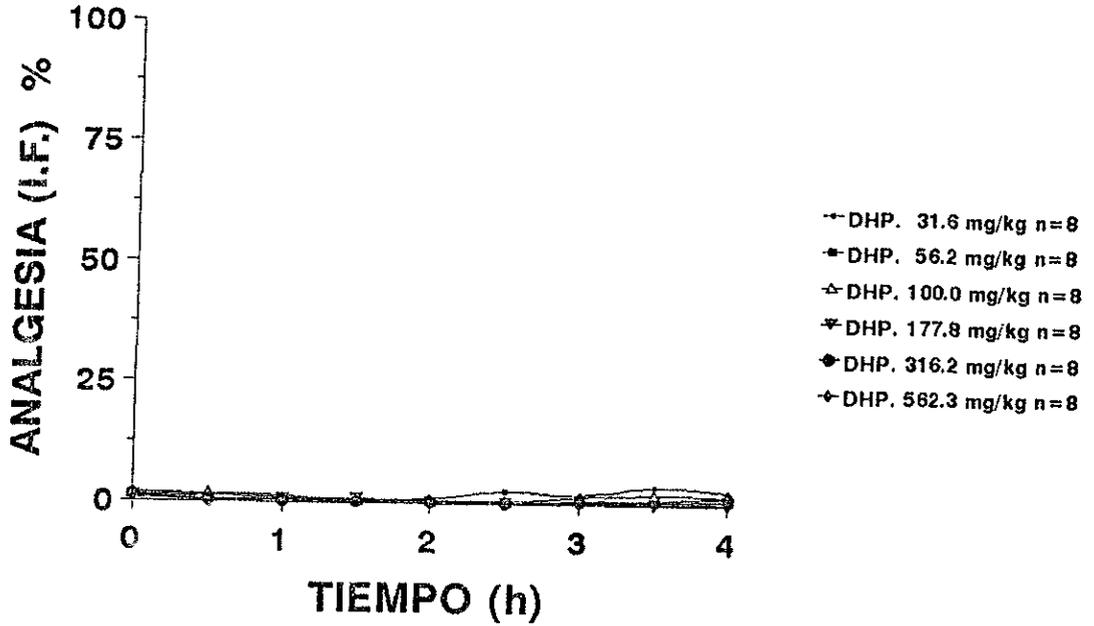


Figura No.9. Representación gráfica de los efectos generados por la dihidropiridina No.11 evaluada en el modelo experimental PIFIR. Donde puede ser apreciado que dicho compuesto no presenta efectos analgésicos bajo estas condiciones experimentales.

DISCUSIÓN

El úrato de sodio es el agente que debido a alteraciones bioquímicas en el organismo y a la acidez del líquido sinovial, se acumula y deposita en las articulaciones del hombre y produce la artritis de tipo gota. En el caso de la rata, no se produce acumulación de ácido úrico en forma natural ya que posee una enzima "uricasa" que se encarga de eliminar el excedente de ácido úrico. Sin embargo si es posible depositar directamente en la articulación de la rata ácido úrico y generar con esto una artritis de tipo gota temporal de al menos 48 h. Es claro que al realizar los controles correspondientes con punción articular solamente, o con aceite mineral intrararticular no reproducen el estado de disfunción característico de la gota en la rata; sin embargo el ácido úrico intrararticular si produjo la disfunción que refleja la artritis generada en la rata. Esta disfunción ya instalada (2.0 ó 2.5 h despues de la administración del ácido úrico), se mantiene en la rata por lo menos 7 h despues de haberse presentado en su forma total. Esto es muy útil ya que al administrar un agente en estudio cualquier recuperación de la funcionalidad sería el reflejo de efectos analgésicos y no reflejo de recuperación espontánea. Por lo tanto, la causa directa de disfunción en la rata despues de la administración del ácido úrico, fue el mismo ácido úrico.

La figura 2 nos mostró el comportamiento analgésico que presenta la aspirina (control positivo), frente a el tipo de dolor producido en este modelo experimental (PIFIR): el efecto analgésico es casi nulo o moderado respectivamente según la dosis (la respuesta fue dosis dependiente), ésto se debe probablemente a que la aspirina es considerado como un analgésico eficaz frente al dolor débil o de mediana intensidad, lo que representa que frente a un dolor muy intenso, su eficacia se ve limitada y es menos útil por lo tanto. Al igual que la aspirina, la morfina se tomó de igual manera como un control positivo, donde la figura

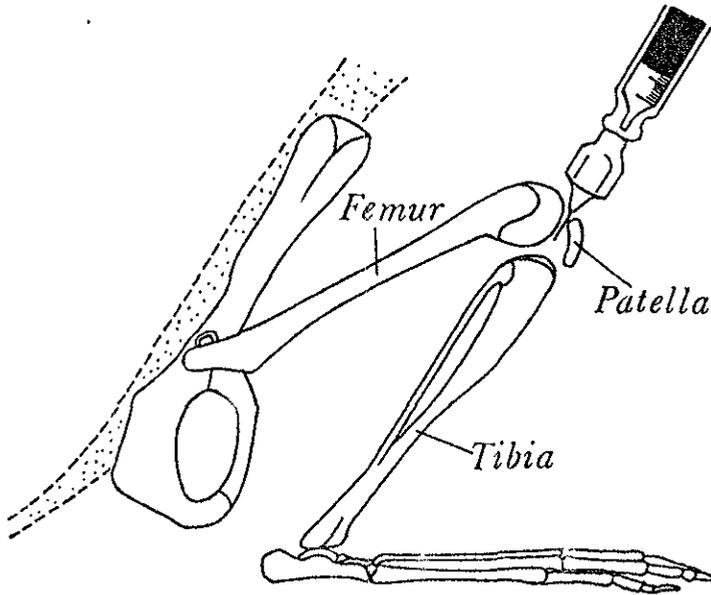
3 nos demuestra el comportamiento analgésico generado por la morfina, la cual se considera como un analgésico eficaz frente al dolor intenso de cualquier origen, pero debido a los problemas de farmacodependencia y tolerancia analgésica sobre todo cuando se usa en forma crónica, su uso se ve ampliamente limitado. Precisamente debido a que es un analgésico opioide importante, generó efectos analgésicos muy adecuados, sin embargo, las dosis mas grandes tambien presentaron efectos característicos de este tipo de compuestos: como el síndrome de Straub (la cola de la rata se eriza en forma de S), así como intranquilidad e hipersensibilidad.

En las figuras (4-9), que corresponden a los Dihidropiridinas evaluadas aunque todos los resultados fueron no analgesia, estudios realizados con anterioridad, reportaron un efecto analgésico determinado mediante el uso de la técnica de sacudida de cola o Tail-Flick. Habrá que recordar que el efecto de una sustancia en este caso de un analgésico tanto en potencia como eficacia, depende de muchas variables, como son; especie animal, estímulo aplicado, intensidad de estímulo, tiempo de estimulación, manera de evaluar, evaluador. Por esta razón hay sustancias que pueden ser activas, evaluadas con algunos métodos y no activas con otros: es decir, pueden presentarse resultados "falsos positivos" o "falsos negativos". Esto tiene que ver con sensibilidad del método o con intensidad de dolor generado, entre otras variables. En el modelo PIFIR se esta produciendo una artritis de tipo gotoso en la articulación, y como es de esperar es un tipo de dolor incapacitante e intenso, apesar de esto, en el modelo experimental en rata es posible que compuestos de tipo aspirina o de tipo opioide muestren efectos analgésicos, y determinada eficacia y potencia que puede ser diferente si la evaluación con esos mismos compuestos es realizada en ratón o en otro modelo como Writhing (Siegmond y col., 1957) o empleando el modelo de Randall-Selitto (1957). En el modelo experimental PIFIR ha habido compuestos como la Nalbufina que es un agonista-antagonista opioide (actualmente es el opioide disponible en clínica en México) que al ser evaluado no presentó efectos analgésicos en la rata, a pesar de que en la literatura se

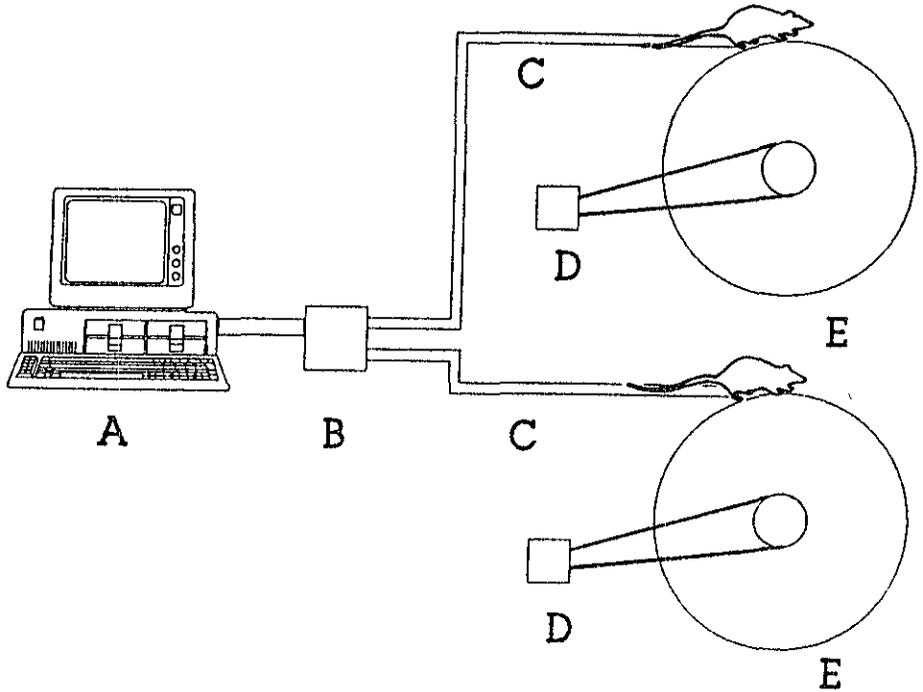
maneja como equipotente con morfina en el humano. Esto no significaba que no fuera útil como analgésico en el humano, ya que bajo las condiciones experimentales empleadas en el modelo PIFIR no mostró actividad analgésica en la rata, a pesar de esto en el humano es una buena alternativa terapéutica.

VIII CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos con las Dihidropiridinas en el modelo experimental PIFIR, los cuales fueron de no presentar efecto analgésico, nos lleva a concluir que las Dihidropiridinas no presentan algún efecto analgésico en estas condiciones experimentales. Esto podría deberse a que en este modelo experimental, el nivel de dolor generado, es intenso y particular, por lo cual si estos productos evaluados presentan un nivel de analgesia bajo, bajo el protocolo experimental empleado en este tipo de modelo, puede que no sea detectado su efecto analgésico, aún a dosis altas. Así para poder comprobar que estos productos presenten efecto analgésico, se requiere realizar estudios en otros modelos que nos permitan producir niveles de dolor menores y registrar niveles de analgesia más bajos, y con el mismo grado de confiabilidad que el modelo PIFIR, para poder así comprobar o descartar posibles efectos analgésicos. Casos similares son reportados en la literatura en donde por ejemplo, en el modelo de plancha caliente en ratón (Bianchi-Franceschini 1954), empleando temperaturas de 55°C en la plancha, la aspirina, acetaminofen, no presentan efectos analgésicos, a pesar de que sabemos que son analgésicos reconocidos y muy útiles en la terapéutica.



Anexo 1. Sitio de administración intra-articular de la suspensión de ácido úrico al 30% en la extremidad posterior derecha de la ratona para producir dolor en el modelo PIFIR (Disfunción Inducida por Dolor en Ratones).



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

IX BIBLIOGRAFIA.

- Arnold M. Katz, MD and Nancy M. Leach, PharmD, Differential Effects of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: Therapeutic Implications, *J. Clin Pharmacol* 1987;27:825-834.
- Bellemann P., D. Ferry, F. Lübbecke, Nimodipine and Nitrendipine as Tools to Directly Identify the Sites of Action of 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists in Guinea-pig Tissues, *Drug Res* 1982,32(1), Nr.4.
- Bianchi, C., Franceschini, J. Experimental observations of Haffier's method for testing analgesic drugs. *Brit J. Pharmacol* 1954, 9: 280 - 4.
- Bowman W.C., M.J. Rano, *Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas*, 2a. Edición, Interamericana, Mex., 1985, Pag. 6.14-6.17.
- Bjorkman R: Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesth Scand* 1995, sup 103 39:40.
- Covino y col., Ethical standards for investigation of experimental pain in animals. *Pain* 1980,9:141-3.
- Craig Charles R., *Farmacología Médica*, 1a. Edición, Interamericana, Mex., 1985, Pag. 579-584.
- D'Amour, Smith, D.L. A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol Exp Ther* 1941, 72: 74-9.
- Duarte IDG, Lorenzetti BB y Ferreira SH: Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide cyclic-GMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1990b, 186:289.
- Dugan A.W., Brain Stern, Control of the Responses of Spinal Neurones to Painful Skin Stimuli. *Trends Neurosci*, 5:127-130, 1982.
- Ferreira SH Lorenzetti BB, Correa FM: Central and Peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. *Eur J Pharmacol* 1978, 53:39.
- Foster R.W., *Farmacología Básica*, 2a. Edición, Acribia, España 1991.

- Ganon W.F., Fisiología Médica, 9a. Edición, el Manual Moderno S.A. de C.V., Mex., 1984, Pag. 101-108.
- Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 20 the edition., Mcgraw-hill, Singapore, 1991.
- Goth A., Farmacología Médica Principios y Conceptos, Undecima Edicion, Ediciones Doyma, España 1984, pag., 318-323 Y 356-362.
- Granados-Soto V, FJ Flores-Murrieta, GC Hernández y FJ López-Muñoz: Evidence for the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. Eur J Pharmacol 1995,277:281.
- Groppetti A, Braga PC, Biella G, Parenti M, Rusconi L y Mantegazza P: Effect of aspirin on serotonin and met-enkephalin in brain: correlation with the antinociceptive activity of the drug. Neuropharmacology 1988, 27:499.
- Guyton A.C., Tratado de Fisiología Médica, 6a. Edición, Interamericana S.A. de C.V., Mex., 1984, Pag., 729-740.
- Hayes S.R., Vogelsang, J. Opiate Receptors and Analgesia an Update. J. Post Anesthesia Nursing. 6(2): 125-128, 1991.
- Hernandez G., Sintesis, Actividad Antihipertensiva y Susceptibilidad a Oxidaciones Microsomal de Nuevas 1,4-Dihidropiridinas (Bloqueadores de la Entrada de Calcio) y el Analisis de sus Reacciones Estructura Actividad, Tesis Doctoral (Farmacologia), CINVESTAV-IPN.
- Jensen D., Fisiología, 1a. Edición, Interamericana, Mex., 1979, Pag., 347-355.
- Korolkovas A., Essentials of Medicinal Chemistry., Ed., Reverte, E.U. 1988.
- Lasagna, the Magnament of Pain Drugs 4: 1-7, 1986.
- Litter M., Farmacología Experimental y Clínica, 7a., Edición, el Ateneo, Argentina 1986, pag., 1303-1352.
- López M. F.J., Salazar L.A., Castañeda-Hernández G. y Villarreal J.E.: A New Model to Assess Analgesic Activity: Pain Induced Functional Impairment in the Rat (PIFIR) 1993a. Drug Dev Res 28:169-175.
- Malberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase

- inhibition. Science 1992, 257:1276.
- Martini A, Bondiolotti GP, Sacerdote P, Pierro L, Picotti GB, Panerai AE, Restelli L, Zancaner G, Monza GC: Diclofenac increases beta-endorphin plasma concentrations. J Int Med Res 1984, 12:92.
- Ninomiya G.J., Fisiología Humana y Neurofisiología, el Manual Moderno, Mex., 1991, Pag., 166-197.
- Passmore R. y J.S. Robson, Tratado de Enseñanza Integrada de la Medicina, Vol. 2, Científico-médico, Barcelona 1971, pag., 120-132.
- Pedraza D.A.L., Determinación del efecto hipotensor de 12 compuestos 1,4-dhp's, utilizando el modelo de presión arterial directa en rata anestesiada, Cuautitlan Izcalli Edo., de Mex., 1995.
- Pini LA, Vitale G, Ottani A y Sandrini M: Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. The J Pharmacol Exp Ther 1997, 2 280: 934.
- Prestado V.G., Determinación del efecto vasodilatador de derivados 1,4-dhp's, sobre músculo liso vascular, Cuautitlan Izcalli Edo., de Mex., 1995.
- Randall L.O. y Selitto J.J.: A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch int Pharmacodyn Ther 111: 409-419, 1957.
- Sacerdote P, G Monza, M Alberto, AE Panerai: Diclofenaco y piroprofeno modifican las concentraciones de beta-endorfina en la pituitaria y el hipotálamo. Pharmacol Res Commun 1985, (8) 17:1.
- Smith/Reynard, Farmacología, 1a. Edición, Panamericana, Buenos Aires 1993, pag., 231-244 Y 400-403.
- Tamayo P., Introducción a la Patología, 2a. Edición, Panamericana, mex., 1991.
- Taylor N.B., Bases Fisiológicas de la Practica Médica, 6a. Edición, Hispanoamericana, Mex., 1987, Pag., 1146-1148.
- Valdecasas G., Farmacología del dolor, 5a. Edición, Salvad Editores S.A., 1970, Pag., 226-233.
- Zimmermann, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain 1983, 16: 109-10.