

Factores que influyen en la acción analgésica de la morfina y derivados

Influencia del Sistema Neuro-vegetativo

1.—Acción de fármacos parasimpaticolíticos

(Con 6 figuras)

por

Lecannelier, R. S., Bardisa, U. L., Tamayo, R. L.,
Abarca, B. F. (*)

INTRODUCCION

La asociación frecuente de la morfina con cuerpos parasimpaticolíticos (P. S. L.), (1, 2, 3), han llevado a estudiar la acción que estas sustancias tienen sobre el efecto analgésico mismo de la morfina, es decir, que si junto al efecto benéfico de evitar algunas reacciones desagradables de este analgésico (4, 5, 6), el efecto sobre el dolor se atenúa o aumenta.

Es así como **Frommel**, indica la importancia del tonus parasimpático al extenderse en su hipótesis sobre el mecanismo de acción de la morfina (7), basándose en el hecho indicado por varios autores, que la Prostigmina y la Eserina potencian el efecto analgésico de la Morfina (8, 9, 10), y que por otra parte, según este autor la Atropina como la Efedrina disminuyen el efecto de un derivado de la Morfina, el Clorhidrato de Dehidromorfinona (Dilaudid), agregando que la Escopolamina actúa en igual forma.

Las relaciones entre el efecto analgésico de la Morfina asociada a la Atropina o Escopolamina, han sido objeto de numerosos estudios, los cuales, son contradictorios.

(*) Este trabajo ha sido auspiciado en parte por el Consejo de Investigación Científica de la Universidad de Concepción.

Algunas experiencias clínicas de **Gross y col.** (11), parecen confirmar lo ascerado por **Frommel**.

Ciertos autores (12, 13, 14), manifiestan por el contrario que la Escopolamina aumenta el efecto narcótico de la Morfina y que esta acción se traduce en un efecto de potenciación, lo que han comprobado experimentalmente sin referirse en especial al efecto analgésico, ni indicar las técnicas utilizadas.

Ante esta diversidad de opiniones sobre los efectos de los P. S. L. sobre la analgesia, hemos creído conveniente estudiar la influencia de la Atropina, de la Escopolamina y de la Homatropina sobre la acción analgésica inducida por morfina.

Hemos empleado con este propósito, la Técnica del Calor Radiante, técnica cuyo mecanismo implica un reflejo medular y la Técnica de la Superficie Caliente en cuya respuesta deben intervenir formaciones nerviosas encefálicas.

De los resultados y conclusiones obtenidos con estas técnicas, damos cuenta en el presente trabajo.

METODICA

1.—Técnicas utilizadas

A.—Técnica de la Superficie Caliente.

Basándose en los trabajos de **Wolff, Mac Donald** y otros autores sobre la técnica de la Superficie Caliente (15, 16), montamos un método modificado que permite mayor comodidad y seguridad al investigador.

Nuestro método consiste esencialmente en un baño de temperatura constante, en la que introducimos una caja de cobre pulida en su fondo y posee una tapa de vidrio desmontable, un cronógrafo era puesto en marcha al colocar suavemente una laucha sobre la superficie caliente para ser detenido de acuerdo a las indicaciones de **Jacob y Szerb** (17), cuando la laucha se humedecía sus patas delanteras.

B.—Técnica del Calor Radiante.

La respuesta al afecto de un rayo calórico controlado, enfocado en la porción terminal de la cola de lauchas normales, ofrece un método cuantitativo para la determinación de las respuestas a estímulos nociceptivos.

El método empleado, combina algunos rasgos de la técnica de **Hardy-Wolff-Goodell, Thorp** y **D'Amour-Smith** (18, 19, 20), con algunas modificaciones.

2.—Animales empleados

A.—Condiciones de su uso.

Por ser las lauchas blancas muy apropiadas para los estudios analgesiométricos, empleamos estos animales en ambas

técnicas, utilizando exclusivamente hembras, las que se obtenían de un stock uniforme y suficiente, pertenecientes a una misma cepa cuyas edades fluctuaban entre 7 y 10 semanas y un peso entre 17 y 25 gramos.

Tuvimos cuidado de evitar diversos factores que alteran notablemente la reactividad de los animales, como son los ruidos fuertes, la excitación, las alteraciones atmosféricas, etc.

3.—Soluciones empleadas

Respecto a las soluciones administradas, éstas fueron inyectadas intraperitonealmente en tres dosis diferentes, determinándose el porcentaje de respuesta en cada caso, después de 40 minutos de haber administrado el fármaco.

1.—Clorhidrato de Morfina.

Empleamos "Clorhidrato de Morfina al 1%", preparado por el Laboratorio Pasteur de Concepción y "Clorhidrato de Morfina" May & Baker Ltda. en distintas diluciones.

2.—Sulfato de Atropina.

Usamos en nuestras preparaciones, Sulfato de Atropina Merck en solución acuosa.

3.—Bromhidrato de Escopolamina.

Utilizamos Bromhidrato de Escopolamina de J. F. MacFarlan & Co. en solución acuosa.

4.—Bromhidrato de Homatropina.

Empleamos Bromhidrato de Homatropina Merck en solución acuosa.

4.—Cálculo Estadístico

Para la determinación del umbral de analgesia, nos basamos en trabajos de **Bonycastle** y **Leonard** ⁽²¹⁾, quienes lo obtienen, sumando al término medio (T. M.) normal, 2.32 veces su desviación standard (D. S.).

Para los cálculos de la dosis efectiva 50 (D. E. 50), seguimos las indicaciones de **Burn**, **Günther** y **Finney** ^(22, 23, 24).

En cada determinación de D. E. 50 hicimos además los cálculos de linealidad de los valores experimentales obtenidos, de acuerdo a los autores antes mencionados.

RESULTADOS

Con el objeto de visualizar y hacer más demostrativos nuestros resultados, los hemos presentado en forma de gráficos.

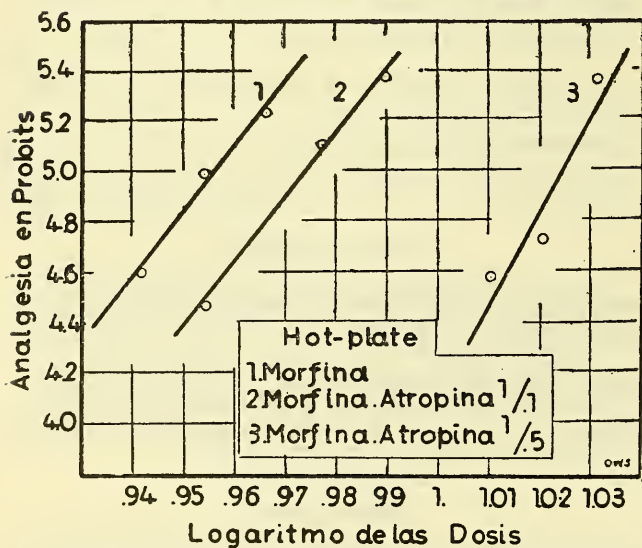
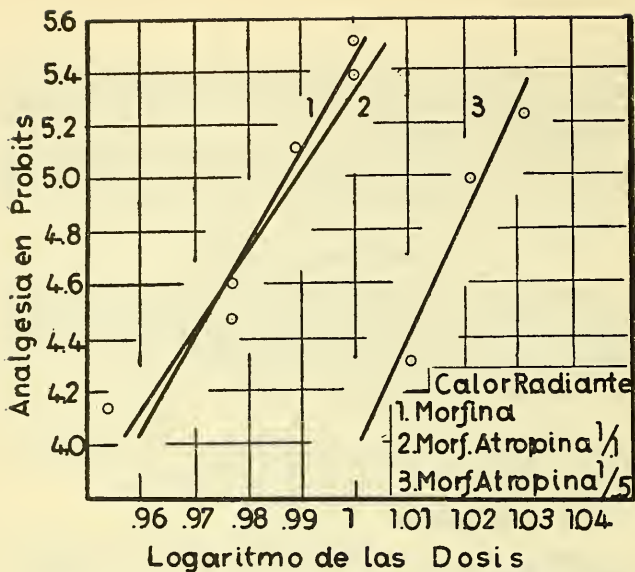


GRAFICO Nº 1.—Corresponde a la acción de la Atropina sobre la analgesia morfínica tanto en la técnica de Superficie Caliente (Hot-plate) como en la de Calor Radiante. Las dosis se expresan en logaritmos y el % de analgesia en Probits.

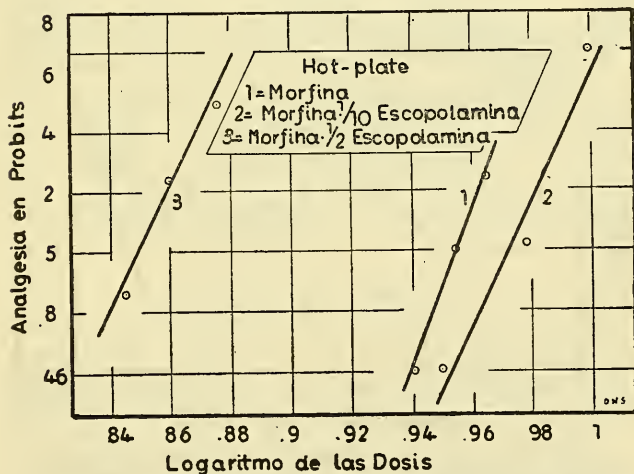
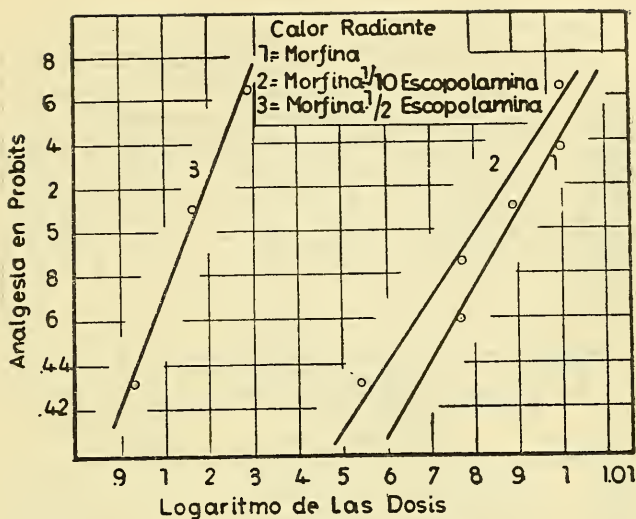


GRAFICO Nº 2.—Corresponde a la acción de la Escopolamina sobre la analgesia por Morfina. Se usaron las técnicas de Superficie Caliente (Hot-plate) y de Calor Radiante. Las dosis se expresan en logaritmos y el porcentaje de analgesia en Probits.

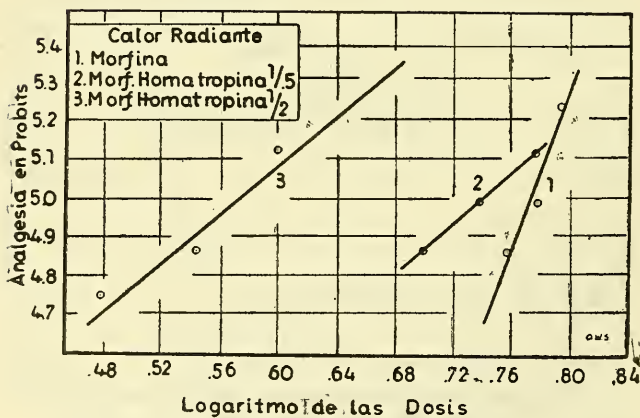
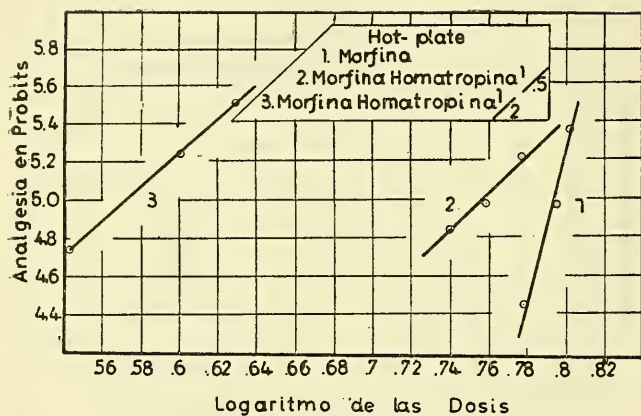


GRAFICO Nº 3.—Efecto de la Homatropina en la analgesia por Morfina tanto en la técnica de Calor Radiante como en la de Superficie Caliente (Hot-plate). Las dosis se expresan en logaritmos y el % de analgesia en Probits.

CUADRO Nº 1

Valores significativos "t" obtenidos con la técnica de Superficie Caliente

Grupos comparados (1)	Valores comparados (2)	"t" (3)
M/MA 1/1 — 0.1	9.03 ± 0.15 / 9.41 ± 0.13	1.832
M/ME 1/1 — 0.1	9.03 ± 0.15 / 9.31 ± 0.17	1.228
M/MH 1/1 — 0.5	6.27 ± 0.11 / 5.69 ± 0.22	2.31
M/MA 1/1 — 0.5	9.03 ± 0.15 / 10.55 ± 0.12	7.849
M/ME 1/1 — 0.5	9.03 ± 0.15 / 7.14 ± 0.14	9.011
M/MH 1/1 — 2	6.27 ± 0.11 / 3.73 ± 0.17	11.99

CUADRO Nº 2

Valores significativos "t" obtenidos con la técnica del Calor Radiante

Grupos comparados (1)	Valores comparados (2)	"t" (3)
M/MA 1/1 — 0.1	0.71 ± 0.11 / 9.71 ± 0.14	0.021
M/ME 1/1 — 0.1	9.71 ± 0.11 / 9.52 ± 0.12	1.117
M/MH 1/1 — 0.5	5.94 ± 0.21 / 5.48 ± 0.61	0.703
M/MA 1/1 — 0.5	9.71 ± 0.11 / 10.55 ± 0.07	6.315
M/ME 1/1 — 0.5	9.71 ± 0.11 / 8.25 ± 0.35	3.965
M/MH 1/1 — 2	5.94 ± 0.21 / 3.70 ± 0.52	3.971

NOTA: M corresponde a Morfina.

MA " " ,, morfina-atropina.
 ME " " ,, morfina-escopolamina.
 MH " " ,, morfina-homatropina.

1/1 — 0.1: ej. de la proporción en que se combina la morfina a los distintos fármacos.

DISCUSION DE RESULTADOS

Conviene recordar que en la acción analgésica de la morfina (25), existen tres acciones diferentes; una acción depresora sobre el umbral del dolor; una acción depresora sobre la respuesta del dolor (que correspondería a nuestras determinaciones experimentales), que sería la más importante; y por último, una acción facilitadora de la "hipnosis".

En nuestras experiencias hemos empleado dos técnicas diferentes para las determinaciones de analgesia; una de ellas (Calor Radiante), implica un mecanismo sencillo de reflejos medulares, como lo han determinado Houde, Wikler y col. (26, 27, 28),

quienes han constatado que este reflejo se mantiene aún después de seccionar la médula a nivel de la cuarta y doceava vértebra dorsal, y que estos animales hechos crónicos en estas condiciones, responden en forma semejante a los normales a la acción de algunos analgésicos.

En cambio la técnica de la Superficie Caliente, involucra en sus respuestas (el mojarse las patas delanteras con la lengua) centros nerviosos encefálicos.

El empleo simultáneo de estas técnicas, nos permiten explorar la acción de los analgésicos a distintos niveles del sistema nervioso central.

Como test en nuestro trabajo, utilizamos la determinación de la D. E. 50 de Morfina, en consideración que con esta metódica podremos comparar siempre el mismo efecto, que es por lo demás, de una alta precisión estadística, ya que su determinación implica el empleo de un elevado número de animales y un largo proceso matemático de elaboración y obtención teórica. Por otra parte, la sola observación de las dosis utilizadas nos permite deducir en forma directa cuando una combinación farmacológica es más efectiva que otra para producir el mismo efecto.

La Atropina asociada a la Morfina en proporción de 1 : 0.1 no produce variaciones significativas de la D. E. 50 de Morfina, pero al administrarla en proporción de 1 : 0.5 produce un aumento significativo de esta D. E. 50.

Estos resultados nos indican un antagonismo parcial entre estas drogas, lo que podría estar de acuerdo con lo observado por **Frommel**, que en experiencias parecidas, atribuye la acción analgésica de la Morfina a su efecto vagotónico, pero es interesante señalar que en consideraciones enteramente opuestas **Allen, Murphy y Meek** (²⁹), han indicado que el aumento del tono parasimpático por la Morfina, sería debido a un efecto de liberación de los centros vagales por una depresión cortical.

La Escopolamina asociada a la Morfina en proporción de 1 : 0.1 no produce modificaciones significativas al igual que en el caso anterior, pero al administrarla en proporción de 1 : 0.5 provoca una disminución de la D. E. 50 de Morfina en ambas técnicas, lo que hablaría en favor de un sinergismo de acción incluso a diferentes niveles del sistema nervioso central (S. N. C.), hecho este último que está en desacuerdo con las consideraciones de **Frommel**, pero que sin embargo corresponde a los conceptos clásicos de la acción de la Escopolamina sobre el S. N. C. (^{30, 12, 13, 14}).

La asociación de Homatropina a la Morfina en proporción de 1 : 0.5 y de 1 : 2 produce en ambos casos disminuciones significativas de la D. E. 50 de Morfina, de mayor intensidad que en el caso de la Escopolamina.

Nos parece que esta discrepancia entre nuestros resultados y los presentados por **Frommel** en la analgesia morfínica al estudiar la acción de la Atropina y Escopolamina, se debe a que este autor emplea dosis que corresponden aproximadamente a las más bajas utilizadas por nosotros, a cuyo nivel las variaciones no son significativas.

De esta forma uno de los fundamentos de la hipótesis de **Frommel**, esto es el antagonismo entre la Morfina y las sustancias parasimpaticolíticas no se puede mantener, por cuanto de tres vagolíticos ensayados sólo la Atropina manifiesta algún antagonismo, haciendo subir levemente la D. E. 50 de Morfina (8 y 16%), lo que podría ser quizás mejor explicado por su acción excitante sobre la corteza cerebral (14).

En cambio las acciones de la Escopolamina y Homatropina podrían considerarse generales de acuerdo con lo observado por **Skouby** (32) sobre el efecto de los parasimpaticolíticos sobre la sensibilidad cutánea en el sentido que elevarían el umbral de percepción a estímulos nociceptivos.

CONCLUSIONES

- 1.—Se determina analgesia en lauchas blancas por las siguientes técnicas: Superficie Caliente y del Calor Radiante.
- 2.—Se estudia la influencia de la Atropina, Escopolamina y Homatropina sobre analgesia morfínica.
- 3.—No se observa semejanza en la acción de los tres parasimpaticolíticos estudiados.
- 4.—Nuestros resultados no están de acuerdo con la hipótesis de **Frommel**, quien explica la analgesia morfínica por un efecto para simpaticomimético.
- 5.—Se discuten estos resultados.

SUMMARY

The influence of Atropine, Scopolamine and Homatropine, on the analgesic action of Morphine, is studied. No common pattern of interaction exists among the various parasymphaticolytics used. Atropine is partially antagonistic to Morphine, while Scopolamine and Homatropine have a synergic action.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—KRANTZ, J., CARR, J.—Pharmacologic principles of medical practice. Williams & Wilkins Co. Baltimore, 652 (1949).
- 2.—ORTH, S., ROBB, J., LEMMER, K. E.—Fed. Proc., 10: 329 (1951).
- 3.—HARRIS, T. A. B.—E. & S. Livingstone Ltda. Edinburgh, 299 y 318-319 (1951).
- 4.—TIFFENEAU, M.—Vigot Freres. París. VI Ed. 46 (1947).
- 5.—DAVISON, F. R.—Handbook of Materia Medica, Toxicology and Pharmacology. Mosby Co. St. Louis. IV Ed., 370 (1949).

- 6.—BURN, J. H.—*Avances en Farmacología y Terapéutica*. Espasa-Calpe S. A. Madrid, 26-28 (1948).
- 7.—FROMMEL, E.—*Actualités Pharmacologiques*. III Série, 157-181 (1951).
- 8.—FLODMARK, S., WRAMNER, T.—*Acta Physiol. Scandinav.*, 9: 88-96 (1945).
- 9.—WRAMNER, T.—*Acta Physiol. Scandinav.*, 9: 336-339 (1945).
- 10.—SLAUGHTER, D., NUNSELL, D. W.—*J. Pharmacol.*, 68: 104-112 (1940).
- 11.—CHRISTENSEN, E. M., GROSS, E. G.—*J. A. M. A.*, 137: 594-599 (1948).
- 12.—TARDIEU, G., TARDIEU, C.—*Le système nouveaux végétatif*. Massons & Co. Paris, 668 (1948).
- 13.—HAZARD, R.—*Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*. Masson & Co. Paris, 517-520 y 856-859 (1950).
- 14.—SOLLMANN, T.—*Farmacología y sus aplicaciones a la Terapéutica y a la Toxicología*. Salvat S. A. Barcelona, 441-434 (1949).
- 15.—CHEN, J. P., BECKMAN, H.—*Science.*, 113: 631 (1951).
- 16.—HOLCK, H. G. O., KIMURA, K. K., KIMURA, T. E.—*J. A. Ph. A.*, 39: 354-359 (1950).
- 17.—JACOB, J., SZERB, J.—*Arch. Internat. Pharmacodyn. Thérap.*, 87: 251-253 (1951).
- 18.—HARDY, J. D., WOLFF, H. D., GOODELL, H.—*J. Clin. Inv.*, 19: 649-657 (1940).
- 19.—D'AMOUR, F. E., SMITH, D. L.—*J. Pharmacol.*, 72: 74-79 (1941).
- 20.—GREEN, A. F., YOUNG, P. A.—*Brit. J. Pharm. & Chemother.*, 6: 572-587 (1951).
- 21.—BONNYCASTLE, D. D., LEONARD, C. S.—*J. Pharmacol.*, 100: 141-145 (1950).
- 22.—BURN, J. H., FINNEY, D. J., GOODWIN, L. G.—*Biological Standardization*. Oxford Univ. Press. II Ed., 26-175 (1950).
- 23.—GÜNTHER, B.—*Cálculo de probabilidades en Biología y Medicina*. Ciencia e Invest., 1: 407-414 (1945).
- 24.—FINNEY, D. J.—*Probit Analysis*. Cambridge Univ. Press., 20-61 (1947).
- 25.—HARDY, D. J., WOLFF, G. H., GOODELL, H.—*Pain*. Williams & Co. Baltimore, 1-15 (1943).
- 26.—WIKLER, A.—*J. Pharmacol.*, 100: 477 (1950).
- 27.—IRWIN, S., HOUDE, R. W., BENNET, D. R., HENDERSHOT, L. C., SEEBERS, M. H.—*J. Pharmacol.*, 101: 132-143 (1951).
- 28.—HOUDE, W., SEEVERS, M. H., PURCELL, F., IRWIN, S.—*J. Pharmacol.*, 98: 14 (1950).
- 29.—WIKLER, A., WRIGHT, S.—*J. Physiol.*, 89: 384-402 (1937).
- 30.—MERCIER, F.—*Actualités Pharmacologiques*. III Série, 49-67 (1951).
- 31.—SALTER, W. T.—*Textbook Pharmacology*. Saunders Co. Phil., 808 (1952).
- 32.—SKOUBY, A. P.—*Acta Physiol. Scandinav.*, 25: Sup. 89: 76 (1951).