

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

Influencia del Sistema Neurovegetativo

2.—Acción de fármacos anticolinoesterásicos

(Con 4 figuras)

por

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

INTRODUCCION

En la actualidad en el Laboratorio de Farmacología de la Universidad de Concepción, una de las líneas de investigación científica seguidas de un tiempo a esta parte, es el conocimiento del mecanismo de acción de las drogas analgésicas, en especial de la Morfina.

Como primera etapa de una prolongada investigación, hemos analizado con espíritu crítico las distintas hipótesis propuestas para explicar esta acción analgésica.

En un trabajo anterior, discutimos la influencia de los fármacos parasimpaticolíticos en la analgesia morfínica (1), con el objeto de controlar uno de los fundamentos propuestos por **Frommel** para explicar esta acción de la Morfina (2).

En esa oportunidad pudimos constatar que si bien, el hecho observado por **Frommel**, en el sentido que la Atropina antagoniza el efecto analgésico de la Morfina es valedero no es éste general para los fármacos parasimpaticolíticos, ya que la Escopolamina y Homatropina aumentan la actividad analgésica de esta droga.

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

La otra base expuesta por **Frommel** consiste en el hecho de que dos fármacos anticolinérgicos la Eserina y Prostigmina potencian el efecto analgésico de la Morfina (^{3, 4, 5}).

En este trabajo presentamos nuestros resultados destinados a comprobar estas experiencias, estudiando no sólo la acción de los fármacos antes mencionados sino también la del Di-isopropilfluorofosfato de sodio (D. F. P.) sobre la Morfina y la de estas drogas aisladas.

METODICA

Como en nuestro trabajo anterior, utilizamos para los ensayos, la técnica de Superficie Caliente, basada en la variación del tiempo de respuesta a un estímulo térmico aplicado en las patas de las lauchas por medio de una superficie calentada a una temperatura constante, como ha sido detallado en trabajos anteriores (^{6, 7, 8}).

Los animales usados fueron igualmente lauchas blancas de la misma cepa y de un mismo sexo para cada determinación.

Los resultados los exponemos en forma de gráficos, en los cuales las dosis se expresan por sus respectivos logaritmos y los porcentajes de analgesia en Probits.

Soluciones empleadas

Morfina Clorhidrato, May Baker, en solución acuosa.

Eserina Salicilato, S. B. Penick Co., en solución acuosa.

Prostigmina, Roche, en solución acuosa.

Di-isopropil-fluorofosfato de sodio (D. F. P.), Merck, en solución oleosa.

Cálculos estadísticos

Para la determinación de la dosis efectiva cincuenta (D. E. 50) seguimos las indicaciones de **Burn y Finney** (^{9, 10}).

RESULTADOS

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

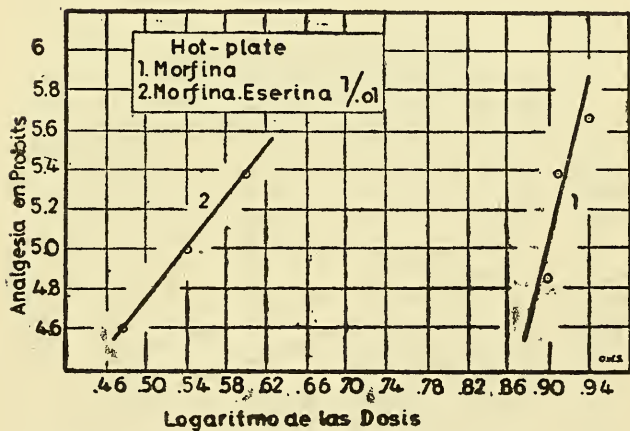
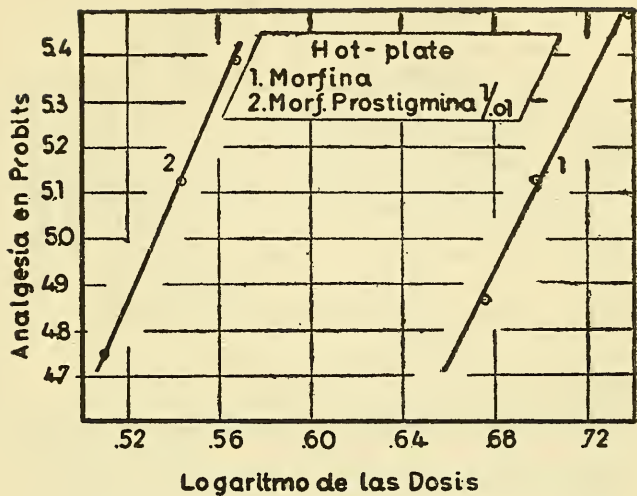
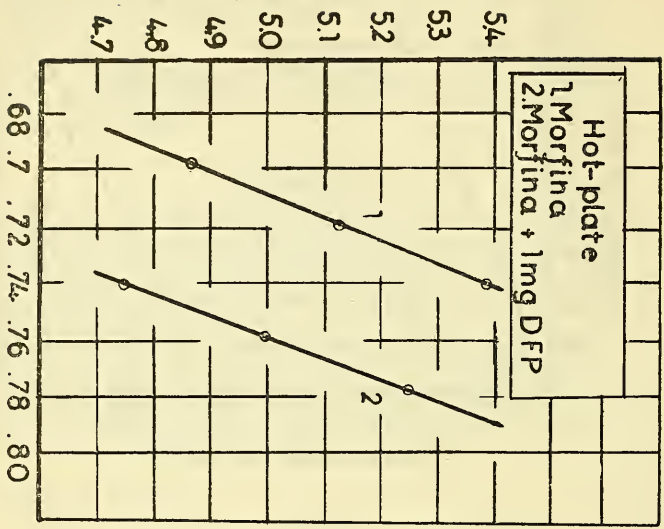


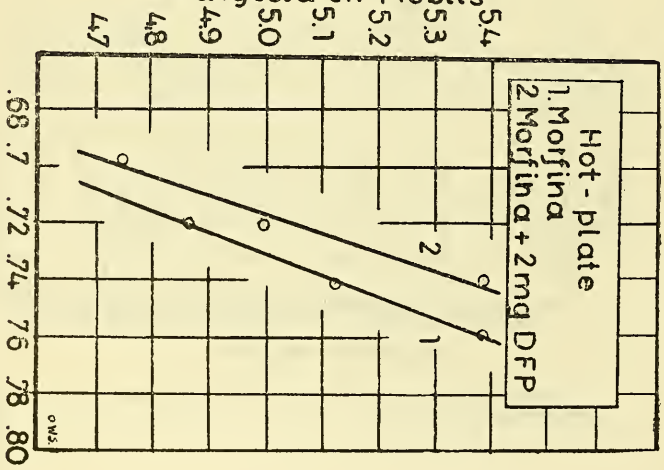
GRAFICO N° 1.—Corresponde a la acción de la Prostigmina y Eserina sobre la analgesia morfínica.

Analgesia en Probits



Logaritmo de las Dosis

Analgesia en Probits



Logaritmo de las Dosis

GRAFICO No 2.—Corresponde al efecto del D. F. P. sobre la acción analgésica de la Morfina.

VALORES SIGNIFICATIVOS "t" OBTENIDOS DE LA ACCION DE DROGAS ANTICOLINOESTERASICAS EN LA ANALGESIA MORFINICA

Grupos comparados (1)	Valores comparados (2)	"t" (3)
M/ME	8.03 ± 0.51 / 3.47 ± 0.65	5.34
M/MP	4.87 ± 0.21 / 3.42 ± 0.41	3.09
M/M + 1 mg D. F. P.	5.12 ± 0.62 / 5.74 ± 0.51	0.77
M/M + 2 mg D. F. P.	5.37 ± 0.17 / 5.20 ± 0.45	0.32

NOTA: M : Morfina
 E : Eserina
 P : Prostigmina
 D. F. P. : Diisopropilfluorofosfato de sodio.

DISCUSION DE RESULTADOS

Debemos insistir que en nuestras determinaciones sólo medimos las variaciones de la respuesta de los animales a estímulos nociceptivos.

Pudimos comprobar que la Eserina y Prostigmina aumentan el efecto analgésico de la Morfina en forma estadísticamente significativa.

La Eserina en dosis aproximadamente 4 veces superior a la asociada a la Morfina tiene un efecto analgésico, el cual no es modificado por su asociación al D. F. P.

La Prostigmina no manifiesta en ningún caso acción analgésica, aún en dosis cercanas a la letal; por el contrario esta droga desencadena en los animales un cuadro de excitación.

Esta diferencia observada entre la Eserina y Prostigmina al administrarlas en forma aislada, podría deberse quizás a diferencias de estructura química que modificarían su sitio de acción como ha sido discutido por Sexton (11). La Eserina es una base terciaria y actuaría en el interior de la célula, en cambio la Prostigmina que es una sal cuaternaria, actuaría preferentemente en el medio extracelular.

La asociación del D. F. P. a la Morfina no modifica el efecto analgésico de ésta, ni posee el D. F. P. en dosis de 1, 2 y 3 mg. por Kg. de laucha efecto analgésico propio.

Esta falta de acción del D. F. P. podría deberse a que es un fármaco anticolinesterásico de acción selectiva, que actúa preferentemente inhibiendo la pseudocolinoesterasa en dosis de 100 a 200 veces inferior a la necesaria para inhibir la colinoesterasa específica (12, 13, 14), lo que podría estar en relación con el mayor contenido de este enzimo en el sistema nervioso central (S. N. C.).

Los resultados indican que si bien la Eserina y Prostigmina aumentan el efecto analgésico de la Morfina, éste no es general para los fármacos anticolinesterásicos, ya que el D. F. P. substancia también anticolinesterásica y desprovista de otras

acciones secundarias no modifica la acción analgésica de la Morfina.

En la actualidad tenemos en marcha trabajos encaminados a establecer si existe correlación entre el grado de inhibición de la pseudocolinoesterasa y colinoesterasa específica, y los efectos analgésicos obtenidos por las distintas combinaciones farmacológicas ensayadas anteriormente.

Así mismo está en realización un trabajo destinado a estudiar el efecto de fármacos parasimpaticomiméticos de acción muscarínica, sobre la acción analgésica de la Morfina, con el objeto de completar nuestra revisión de la participación del Sistema Neurovegetativo en este fenómeno.

SUMMARY

The influence of Eserine, Prostigmine and D. F. P. on the analgesic action of Morphine, is studied.

While Eserine and Prostigmine increase this action of Morphine, D. F. P. does not modified it.

The interpretation of this results is discust.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—LECANNELIER, R. S., BARDISA, U. L., TAMAYO, R. L., ABARCA, B. F.—*BoL. Soc. Biol. Univ. de Concepción* (1953). En prensa.
- 2.—FROMMEL, E.—*Actualités Pharmacologiques. III Série.*, 157-181 (1951).
- 3.—WRAMNER, T.—*Acta Physiol. Scandinav.*, 9: 336-339 (1945).
- 4.—FLODMARK, S., WRAMNER, T.—*Acta Physiol. Scandinav.*, 9: 88-96 (1945).
- 5.—SLAUGHTER, D., NUNSELL, D. W.—*J. Pharmacol.*, 66: 104-112 (1940).
- 6.—CHEN, J. P., BECKMAN, H.—*Science.*, 113: 631 (1951).
- 7.—HOLCK, H. G. O., KIMURA, K. K., KIMURA, T. E.—*J. A. Ph. A.*, 39: 354-359 (1950).
- 8.—JACOB, J., SZERB, J.—*Arch. Internat. Pharmacodyn. Thérap.*, 87: 251-253 (1951).
- 9.—BURN, J. H., FINNEY, D. J., GOOGWIN, L. G.—*Biological Standardization. Oxford Univ. Press. II Ed.*, 26-175 (1950).
- 10.—FINNEY, D. J.—*Probit Analysis. Cambridge Univ. Press.*, 20-61 (1947).
- 11.—SEXTON, W. A.—*Chemical Constitution and Biological Activity. London E. & F. N. Spon Ltd.*, 182-184 (1949).
- 12.—ROBSON, J. M., KEELE, C. A.—*Recent Advances in Pharmacology. London J. & A. Churchill Ltd.*, 1-22 (1951).
- 13.—AUSTIN, L., BERRY, W. K.—*Biochem. J.*, 54: 695-700 (1953).
- 14.—DAVISON, A. N.—*Brit. J. Pharmacol.*, 8: 212-216 (1953).