

Influencia de las Suprarrenales sobre la acción analgésica de algunos fármacos

(Con 2 gráficos)

por

Lecannelier, R. S., Bardisa, U. L., Tamayo, R. L., Ormeño, V. S.

INTRODUCCION

Desde el año 1950 ha sido preocupación del Instituto de Farmacología estudiar las diversas teorías que tratan de explicar la acción analgésica de algunos fármacos.

En un comienzo estudiamos la participación del sistema nervioso vegetativo basados en los trabajos de algunos autores que planteaban esta posibilidad (1-2-3-4-5).

En una serie de publicaciones anteriores (6-7-8-9-10), llegamos a la conclusión que no se podía considerar como mecanismo de la acción analgésica las modificaciones de la actividad neurovegetativa, hecho este confirmado posteriormente por De Jongh (11-12).

Trabajos recientes nos llevaron a estudiar la participación de la Histamina y el efecto de los fármacos que actúan sobre las sinapsis en la analgesia (13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23).

En una tesis anterior (24), ensayamos además el efecto de algunas hormonas esteroides en la analgesia producida por distintos fármacos. En aquella oportunidad precisamos la acción analgésica producida por testosterona, estradiol, progesterona, desoxicorticoesterona, (DOCA) y Cortisona.

Dado el intenso poder analgésico de la progesterona, elegimos esta hormona para someter a los animales a tratamientos prolongados y observar las modificaciones que estos pudieran ejercer sobre la analgesia producida por morfina, antistina y piramidón, no observándose en este caso variación significativa.

En el presente trabajo continuamos dichos estudios, determinando el efecto de la suprarrenalectomía, administración de cortisona y DOCA sobre la analgesia producida por morfina, salicilato y gentisato de sodio, en consideración a la posibilidad de existir una participación cortico-suprarrenal en el fenómeno analgésico, la cual en el caso de los derivados salicílicos es per-

fectamente justificada, pues es conocida su similitud de acción con la cortisona y ACTH en los procesos inflamatorios (25-26-27-28-29).

En cuanto a la morfina, también se ha indicado una acción sobre las suprarrenales que se pone de manifiesto por una disminución de la concentración de ácido ascórbico en ellas, además de la administración de morfina (30-31-32).

Investigar la participación suprarrenal en los procesos analgésicos nos pareció promisor, ya que podía conducir a diferenciar los mecanismos de acción, entre los derivados salicílicos y la morfina, junto con aclarar algunos aspectos del problema general de analgesia.

Tanto la metódica como los resultados obtenidos, se presentan en forma resumida y nos remitimos a trabajos anteriores para mayor información sobre las técnicas biológicas y estadísticas utilizadas (24-33-34).

M E T O D I C A

1.—**Técnicas utilizadas.**—En nuestros trabajos empleamos dos métodos analgesiométricos, utilizando aparatos contruidos en nuestro laboratorio, explicado con detalle en trabajos anteriores. La primera técnica: Superficie Caliente (T. S. C.), basada en las variaciones del tiempo de reacción a un estímulo térmico, aplicado a las patas de los ratones por medio de una superficie termorregulada a 53.5°C. La segunda, Presión Caudal (T. P. C.) consiste en medir la presión ejercida en la cola del animal, necesaria para provocar en éste una respuesta específica cual es un movimiento de huida que se inicia por un brusco giro de cabeza.

2.—**Animales empleados.**—Usamos ratones blancos pertenecientes a una misma cepa. Aproximadamente de igual peso y edad.

Antes de realizar las experiencias, los animales fueron sometidos a un período de adiestramiento, con el objeto de acostumbrarlos a las manipulaciones y a los aparatos, obteniendo en esta forma respuestas más homogéneas.

3.—**Soluciones utilizadas.**—Las distintas disoluciones se prepararon con soluciones de cloruro de sodio al 9% y fueron inyectadas intraperitonealmente. Calculamos éstas, de tal modo que se inyectaba 0.01 ml. por cada gramo de ratón.

Empleamos: Clorhidrato de Morfina (May & Baker L. T. D.); Salicilato de sodio (Budeck & Dolder); Gentisato de sodio (Budeck & Dolder).

Además suspensiones de Acetato de Cortisona (Merck); Desoxicorticoesterona (Pel) que se inyectaron por vía subcutánea.

4.—**Técnica de Suprarrenalectomía.**—Se anestesia el animal (80 mgs de Pentobarbital por Kg. de una solución al 1%), se

depila la parte dorsal, se coloca en decúbito abdominal sobre la platina de una lupa portátil, se hace un corte de la piel, se desplaza hacia un lado, a la altura de la última costilla, se practica una pequeña incisión en la capa muscular; se ubica la glándula suprarrenal, se extrae cuidadosamente con una pinza fina y se repite la operación al lado opuesto. Se sutura la piel y se pincela con tintura de yodo.

Después de operados, se administró 0.416 mg por animal, de Acetato de Cortisona, por vía subcutánea y 1000 Unidades de Penicilina Sódica, por vía intra-peritoneal.

Se mantuvieron en reposo, durante tres días, en un ambiente temperado, reemplazando el agua a beber, por una solución de Cloruro de Sodio al 1.8%.

5.—Cálculo estadístico.—La determinación del umbral de analgesia se hizo en la forma habitual, según lo descrito por **Bonnycastle y Cook** (35).

Nuestros cálculos estadísticos fueron orientados a precisar la D. E. 50 de los distintos fármacos estudiados. Según lo indicado por **Burn** (36) y **Finney** (37) utilizando el método de los "tres ensayos", buscando porcentajes cercanos al 50%, en tres dosis diferentes, convirtiendo luego las dosis en logaritmos y los porcentajes en probits.

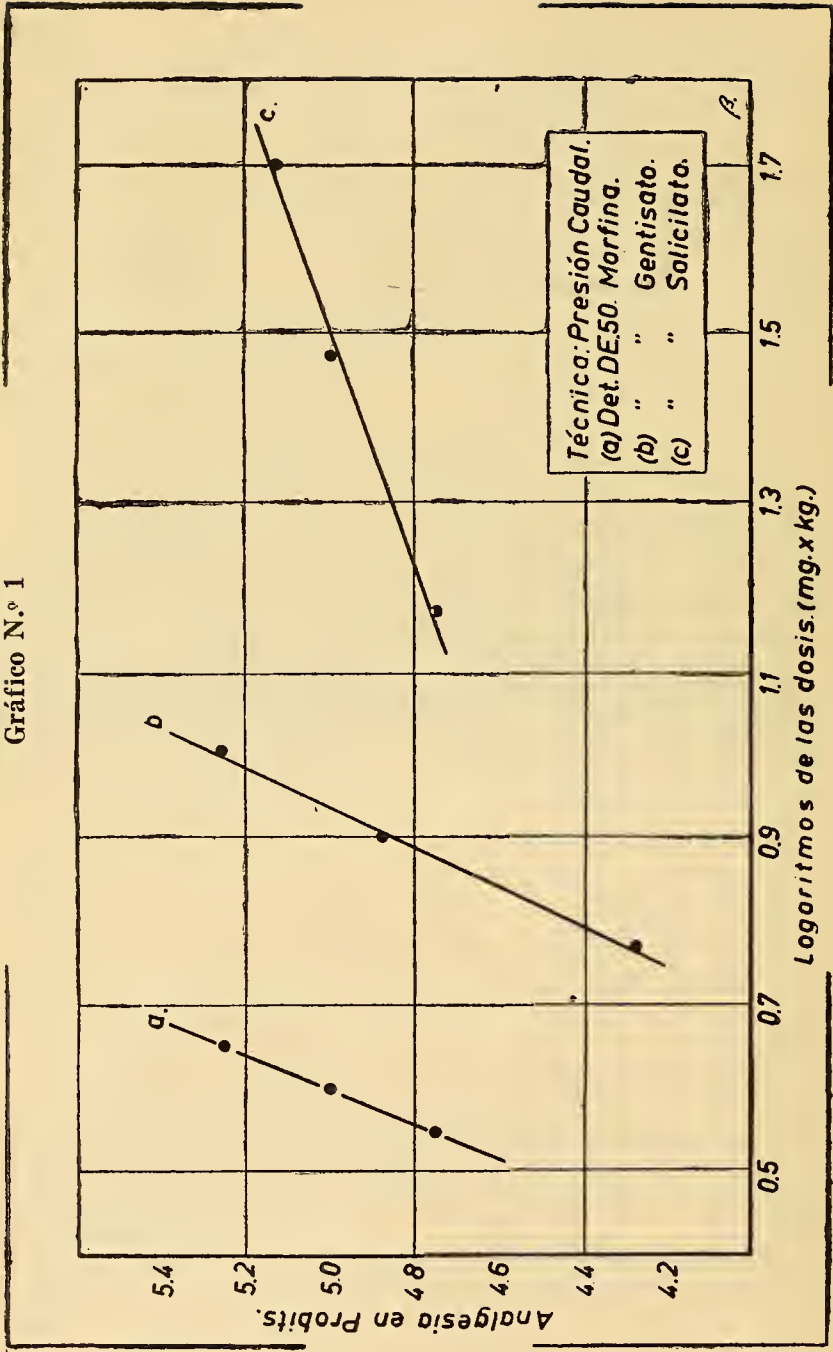
Para disminuir la variabilidad de las respuestas empleamos un elevado número de animales según las indicaciones de **Cahen y col.** (38), 60 animales cada vez.

En las determinaciones de D. E. 50 controlamos los valores de linealidad de los resultados obtenidos en cada caso.

Para los cálculos de expectancia seguimos las indicaciones de **Fisher y Lacey** (39-40).

RESULTADOS

Gráfico N.º 1



Corresponde a la determinación de D. E. 50 de Morfina, Gentisato de sodio y Salicilato de sodio por la Técnica de Presión Caudal.

Una vez determinadas las D. E. 50 de Morfina, Salicilato de sodio y Gentisato de sodio en distintos grupos de ratones, como puede verse en el Gráfico N.º 1, se procedió a la extirpación de las suprarrenales de los animales en la forma indicada en la metódica, ensayándose posteriormente a intervalos la actividad de estas D. E. 50.

1. — Efecto de la Suprarrenalectomía.

a) Acción sobre la analgesia Morfínica.

TABLA N.º 1

Animales: Ratones hembras (T. P. C.) y ratones machos (T. S. C.).

N.º Días (1)	Dosis Morfina (2)	Número animales (3)	% Analgesia (4)	Técnica (5)
0 *	3.98	60	50 %	Presión Caudal
4 *	3.98	19	84 % (S)	„
6 *	3.98	17	82 % (S)	„
8 *	3.98	17	88 % (S)	„
0 *	4.49	60	50 % *	Superficie Caliente
4 *	4.49	20	65 %	„
8 *	4.49	20	85 % (S)	„

b) Acción sobre la analgesia por Salicilato sódico.

TABLA N.º 2

Animales: Ratones hembras (T P. C.) y ratones machos (T. S. C.)

N.º Días (1)	Dosis Sali- cílato Na (2)	Número animales (3)	% Analgesia (4)	Técnica (5)
0	35.57	60	50 %	Presión Caudal
4	35.57	19	26 %	„
6	35.57	17	5.8 % (S)	„
9	35.57	16	0 %	„
12	35.57	15	0 %	„
13	71.14 (2 D. E. 50)	15	0 %	„
14	142.28 (4 D. E. 50)	15	0 %	„
0	66.63	60	50 % *	Superficie Caliente
3	66.63	20	10 (S)	„

c) Acción sobre la analgesia por Gentisato sódico.

TABLA N.º 3

Animales: Ratones hembras (T. P. C.) y ratones machos (T. S. C.).

N.º Días (1)	Dosis genti- sato de Na (2)	Número animales (3)	% Analgesia (4)	Técnica (5)
0 *	8.71	60	50 % *	Presión Caudal
5 *	8.71	17	10 %	„
7 *	8.71	17	17 %	„
9 *	8.71	17	5.8%	„
11 *	8.71	15	6.6%	„
12 *	17.436 (2D.E.50)	15	6.6%	„
14 *	34.772 (4D.E.50)	14	0.0%	„
0 *	9.86	60	50 %	Superficie Caliente
4 *	9.86	20	5 %	„

En estas tablas los porcentajes de analgesia acompañados de S, corresponden a cifras estadísticamente significativas a un nivel de probabilidad de 5%.

En las Tablas Nros. 1, 2 y 3 se puede apreciar lo siguiente: que la suprarrenalectomía, aumenta en forma significativa el efecto analgésico de la morfina y suprime el efecto analgésico del salicilato y gentisato de sodio.

2. — Efecto de la Cortisona y DOCA sobre la analgesia en animales normales.

Los animales fueron sometidos a un tratamiento diario con hormonas; 1.25 mg de acetato de cortisona por ratón, (dosis que no alcanza a producir analgesia por sí sola) y desoxicorticoesterona en dosis crecientes.

Con varios intervalos fueron ensayadas las D. E. 50 de los distintos fármacos analgésicos no apareciendo en ninguna de las técnicas empleadas y en ningún caso variaciones significativas por el tratamiento prolongado con Cortisona. El tratamiento con DOCA no modifica las D. E. 50 analgésicas del salicilato de sodio y gentisato de sodio. En el caso de la morfina aumenta el efecto analgésico sólo cuando éste se determina por la Técnica de Presión Caudal.

3. — Acción de la Cortisona y DOCA sobre la analgesia en animales suprarrenalectomizados.

Como en el primer capítulo, se procedió a determinar las D. E. 50 de los fármacos analgésicos y a suprarrenalectomizar los animales iniciando posteriormente un tratamiento con 0.05 mg de Cortisona por ratón y por día, observándose un aumento del

efecto analgésico de la morfina, que no difiere del que aparece en los animales suprarrenalectomizados, pero sin administración de Cortisona.

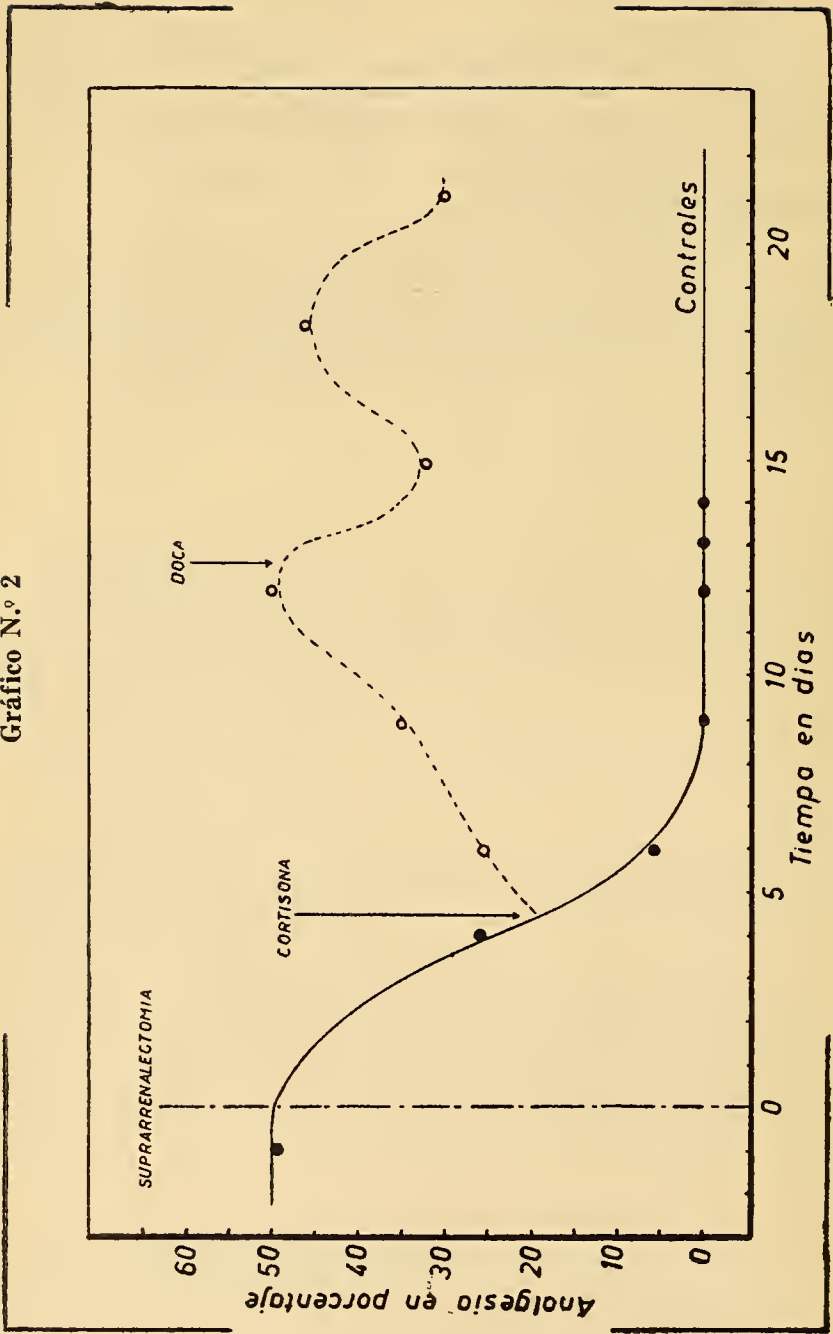
En cambio el tratamiento con Cortisona mantiene el efecto analgésico del salicilato y gentisato de sodio obteniéndose cifras que difieren en forma estadísticamente significativa con las entradas en los animales suprarrenalectomizados, pero sin tratamiento con esta hormona.

Los resultados obtenidos por la administración de DOCA son semejantes a los anteriores.

Los efectos anteriores se pueden apreciar en el Gráfico N.º 2.

En el Gráfico N.º 2 se observa cómo, a diferencia de los controles, el tratamiento con Cortisona o DOCA llevan a valores normales las respuestas analgésicas que siguen a la administración de D. E. 50 de Salicilato de sodio en animales suprarrenalectomizados.

Gráfico N.º 2



DISCUSION DE RESULTADOS

Comenzaremos por discutir el efecto de la suprarrenalectomía sobre la analgesia producida por morfina y luego la producida por salicilato y gentisato de sodio.

Observamos que la suprarrenalectomía aumenta la acción analgésica de la morfina en forma muy marcada. Este hecho claramente establecido por nosotros, está al parecer, en contradicción por lo observado por Jacob y Szerb (41-42), los cuales en circunstancias parecidas encontraron una disminución del efecto analgésico de la morfina en los animales suprarrenalectomizados, controlando la acción de este fármaco 24 horas después de la operación. Esta diferencia podría deberse a los distintos intervalos de tiempo utilizados o a la existencia de un proceso bifásico posterior a dicha operación.

Lo que más llama la atención en nuestros resultados es el efecto causado por la suprarrenalectomía en la actividad analgésica del salicilato y gentisato de sodio, en cuyo caso, al contrario de lo observado en la Morfina, en los animales operados se produce una disminución progresiva del efecto de estos fármacos, llegando a perder su acción analgésica, aún empleando 2 y 4 D. E. 50.

Una vez establecidos los hechos anteriores administramos a varios grupos de animales hormonas corticales para determinar el efecto de éstas sobre la analgesia producida por morfina, salicilato y gentisato de sodio.

En primer lugar, la administración de cortisona en la dosis de 1.25 mg por ratón, no modifica la analgesia morfinica, dosis más elevadas entrarían a actuar por su efecto analgésico propio (25)

Por el contrario, la DOCA aumenta la acción analgésica de la morfina en relación a las dosis utilizadas. Es interesante destacar que la analgesia vuelve a las cifras normales una vez suspendida la administración de esta hormona.

En cambio la administración de estas hormonas no modificó en ningún caso la actividad analgésica del salicilato y gentisato de sodio.

Finalmente se procedió a administrar hormonas corticosuprarrenales a animales suprarrenalectomizados en los cuales se controlaba el efecto analgésico de la morfina, salicilato y gentisato de sodio. En ellos se mantiene el aumento de la acción analgésica de la Morfina observado en los animales únicamente suprarrenalectomizados, en otras palabras, la administración de hormonas suprarrenales no hace volver a cifras normales la analgesia morfinica después de la suprarrenalectomía.

Por otro lado, la administración de cortisona y de DOCA en los animales intervenidos, tiene como consecuencia una reparación del efecto analgésico del salicilato y gentisato de sodio, confirmándose por estos controles la importante participación de la corteza suprarrenal en la acción analgésica de estas substancias.

Este hecho no ha sido encontrado en la literatura, por lo cual lo consideramos un aporte original que abre una serie de nuevos caminos de investigación.

De igual importancia nos parece, establecer a través de estas experiencias, una diferencia con la acción analgésica de la morfina, la cual con la suprarrenalectomía y con la administración de DOCA aumenta en nuestros tests, en cambio el salicilato y gentisato de sodio, parecen necesitar de esta glándula para que se produzca un efecto analgésico.

Los cambios de analgesia observados no pueden ser atribuidos en ningún caso a modificaciones del peso de los animales, que pudieran alterar la dosificación, ya que las alteraciones del peso aparecen sólo después del décimo día, produciéndose a partir de este momento una leve pero continua disminución que se prolonga hasta la muerte de los animales, ocurrida generalmente después de los 20 días de operados. En los animales tratados con hormonas suprarrenales las variaciones de peso son menos marcadas.

Al comparar los efectos analgésicos del salicilato y gentisato de sodio puede observarse que este último se muestra 4 a 5 veces más analgésico que el primero. Puede notarse en el Gráfico N.º 1 que su curva de efecto es semejante a la obtenida con la morfina.

Existe una serie de antecedentes (43-44-45-46-47) que hablan en favor de una acción de los derivados del ácido a través de la liberación de ACTH y formación de hormonas corticosuprarrenales. La parte experimental se refiere especialmente a la producción de artritis en la rata, por inyección de formol, o por otros medios y la prevención de ella por derivados del ácido salicílico, efecto que no tiene lugar cuando el ratón ha sido previamente suprarrenalectomizado.

En la literatura revisada no hemos encontrado referencias acerca de una posible participación de la corteza suprarrenal sobre la acción analgésica de estos fármacos sino solamente sobre su efecto antiinflamatorio.

Quedaría por resolver si el mecanismo de acción de estos fármacos consiste en una acción directa sobre la corteza suprarrenal o sobre la hipófisis anterior, o lo que teóricamente parecería más probable, en una influencia del hipotálamo, la cual explicaría en conjunto las acciones de los derivados salicílicos como una estimulación hipotalámica en la que se englobaría su efecto antipirético, analgésico y antiinflamatorio. Constituyen estas líneas de investigación preocupación actual del Laboratorio de Farmacología de la Universidad de Concepción.

RESUMEN

Se estudia el efecto de la función suprarrenal sobre la analgesia producida por morfina, salicilato y gentisato de sodio. Comprobamos una diferencia total de ambos tipos de analgésicos frente a la suprarrenalectomía. Mientras la analgesia morfinica aumenta, la analgesia por salicilatos desaparece.

La administración de hormonas suprarrenales no modifican el efecto de la suprarrenalectomía sobre la analgesia morfínica, mientras que hace desaparecer el efecto de esta operación en la respuesta analgésica de los derivados salicílicos estudiados.

SUMMARY

The effect of suprarrenal function on the analgesia produced by morphine, sodium salicylate and gentisate is studied. Suprarrenalectomy shows up a total difference of the two kinds of analgesics. While morphinic analgesia is increased, the one by salicylate or gentisate disappears.

The administration of suprarrenal hormones does modify the effect of suprarrenalectomy upon morphine analgesia, but this administration of hormones annuls the effect of this intervention on the analgesic answer to the mentioned salicylic derivatives.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Frommel, E.—Actualités Pharmacologiques. III Série, 157-161 (1950).
- 2.—Frances, Y., Friend, M. S., Harris, S. C.—*J. Pharmacol.* 93: 161-167 (1948).
- 3.—Groos, E. G., Holland, M., Caster, H. R., Christensen, E. M.—*Anesthesiology* 9: 459-475 (1948).
- 4.—Slomka, M. B., Schueler, F. N.—*J. Am. Pharm. Ass.* 38: 34-81 (1949).
- 5.—Schueler, F. W., Gross, E. G.—*J. Am. Pharm. Ass.* 38: 34-81 (1949).
- 6.—Lecannelier, R. S., Bardisa, U. L., Tamayo, R. L., Abarca, F. R., Game, G. L.—*Bol. Soc. Biol. Concepción* (1953).
- 7.—Lecannelier, R. S., Bardisa, U. L., Tamayo, R. L.—*Bol. Soc. Biol. Concepción*. 28: 83 (1953).
- 8.—Lecannelier, R. S., Bardisa, U. L., Tamayo, R. L., Abarca, F. R.—*Bol. Soc. Biol. Concepción*. 28: 73 (1953).
- 9.—Abarca, R. F.—Tesis Químico-Farmacéutico. Concepción (1952).
- 10.—Reyes, R. R.—Tesis Químico-Farmacéutico. Concepción (1953).
- 11.—De ongh, D. K.—*Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* 2: 540-545 (1951/52).
- 12.—De Jongh, D. K.—*Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* 3: 164-172 (1954).
- 13.—Rosenthal, S. R.—*Fed. Proc.* 12: 120 (1953).
- 14.—Rosenthal, S. R.—*Proc. Soc. Biol. and Med.* 74: 167 (1950).
- 15.—Rosenthal, S. R., Sonnenschein, R. N.—*Am. J. Physiol.* 155: 186 (1948).
- 16.—Sonnenschein, R. R., Ph. D.—*Anesthesiology*. 15: 19-27 (1954).
- 17.—Magoun, R. W.—*Physiol. Rev.* 30: 459-474 (1950).
- 18.—Arduini, A. and Arduini, M. G.—*J. Pharmacol.* 110: 76-85 (1954).
- 19.—Martin, R. C., Vernier, G. V., Unna, R. K.—*J. Pharmacol.*, 110: 35 (1954).
- 20.—King, E. E., Unna, K. R.—*J. Pharmacol.* 111: 293-301 (1954).
- 21.—Longe, G. V., von Berger, P. G., Bovet, D.—*J. Pharmacol.* 111: 349-359 (1954).
- 22.—Lecannelier, R. S., Bardisa, U. L., Tamayo, R. L.—*Bol. Soc. Biol. Concepción* (1954) en prensa.
- 23.—Aguayo, N. Y.—Tesis Químico-Farmacéutico. Concepción (1954).

- 24.—Bergeret, R. I.—Tesis Químico-Farmacéutico. Concepción (1952).
- 25.—Gronhein, G., Stanton, J. K., Hyder, N.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80-51 (1952).
- 26.—Hailman, H. F.—J. Clin. Endocrinol. 112-454 (1952).
- 27.—Cronhein, G., King, J. S., Hyder, N.—Fed. Proc. 11: 334-335 (1952).
- 28.—Rall, D. P., Wells, J. A.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80-380 (1952).
- 29.—Coster, F., Bourel, M., Dlbearre, F.—C. R. Soc. Biol. 147-668 (1953).
- 30.—Nasmyth, P. A.—Brit. J. Pharmacol. & Chem. 95: 9-1 (1954).
- 31.—Briggs, N., Munson, P. L.—J. Pharmacol. Ex. Therap. 110-1 (1954).
- 32.—Phatak, N., David, A. N.—J. Pharmacol. 109-139 (1953).
- 33.—Muñoz, J.—Tesis Químico-Farmacéutico. Concepción (1953).
- 34.—Picero, S. D.—Tesis Químico-Farmacéutico. Concepción (1953).
- 35.—Bonnycastle, D. D., Cook, C. S.—J. Pharmacol. 100: 141-145 (1950).
- 36.—Burn, J. H., Finney, D. J., Goodwin, L. G.—Biological Standardization. Oxford Univ. Press. 11th. E. 26-175 (1951).
- 37.—Finney, D. J.—Probit Analysis, Cambridge Univ. Press 2061 (1947).
- 38.—Cahen, R. I., Epstein, H. J., Kremetz, C. S.—J. Pharmacol. 94: 328-337 (1948).
- 39.—Lacey, O. L.—Statistical Methods in Experimentation. MacMillan Co. New York 132 (1953).
- 40.—Fisher, R. A.—Métodos estadísticos para investigadores. Aguilar S. A. Madrid (1949).
- 41.—Jacob, J., Szerb, J.—Arch. Int. Pharmacolyn. 87: 251-253 (1951).
- 42.—Szerb, J., Jacob, J.—Experiencia. 7: 468-471 (1951).
- 43.—Kenneth, C., Blanchard, etrl H., Dearborn. Maren, T. H., Marshall, E. K.—Dep. Pharmacol. Exp. Therap. Johns Hopkins Univ. Med. School. Bull. J. Hopkins Hop. 86:83 (1950).
- 44.—Cauwenberge, van H.—Lancet 8: 375 (1951).
- 45.—Selikto, J. J., Randal, L. O., Hoffmnh, La Roche.—Fed. Proc. 13: 403 (1954).
- 46.—Comulada, G. M., Carló, P. M., Smith, P. K.—Fed. Proc. 12: 313 (1953).
- 47.—Bacchus, H., Bacchus, A.—Fed. Proco. 12: 7 (1953).