

Analgésicos narcóticos

Angela Mouriz

El tratamiento del dolor, cada día más importante en la práctica médica por el considerable número de drogas eficaces utilizables en la actualidad, sigue siendo insustituible y aun decisivo en tantos casos a pesar de los importantes progresos de la terapéutica en todo cuanto se relaciona con la acción casual de la enfermedad. Antes de entrar en el estudio de la acción farmacológica de los analgésicos, especialmente de los analgésicos narcóticos, haremos una breve exposición de la fisiología de la sensibilidad dolorosa, deteniéndonos principalmente en aquellos aspectos que más se relacionan con la acción analgésica central.

FISIOLOGÍA DE LA SENSIBILIDAD DOLOROSA

El concepto de dolor no es fácil de precisar. Se ha dicho que el dolor es algo subjetivo que conocemos por experiencia, como una simple idea imposible de definir (Lewis⁸¹), que por observación introspectiva podemos afirmar o negar su existencia, apreciar su intensidad o la modalidad de sensación, pero no expresar una definición objetiva (Beecher¹³).

De ahí la diversidad de criterios y explicaciones, que casi siempre tienen más carácter

de ensayo que significación biológica. Difícil también porque en el concepto de dolor —además del fenómeno funcional específico de la sensibilidad dolorosa propio de determinadas vías y centros— se incluyen las reacciones concomitantes o secundarias de carácter psíquico, necesariamente influidas por los conceptos que se tengan de la psicología humana. Por eso la sensibilidad dolorosa ha sido uno de los capítulos más discutidos de la fisiología sensorial creyendo encontrar diferencias considerables con las demás funciones de la sensibilidad; diferencias que desaparecen a medida que se va profundizando en el conocimiento de sus mecanismos fisiológicos. Así ocurre, por ejemplo, con el fenómeno llamado «segundo dolor», que probablemente es un artificio de la técnica experimental (Jones⁶⁹).

Dada la finalidad de este artículo estaría fuera de lugar un estudio detallado anatómico-fisiológico de la sensibilidad dolorosa, que puede consultarse en una serie de conocidas revisiones (Bishop¹⁶, Bremer¹⁷, Gerard⁴⁰, Hardy⁵², Jiménez Vargas⁶⁷, Lewis⁸¹, Wolf¹³⁹).

Receptores y estímulo específico.— Analizar la naturaleza de los receptores y los estímulos dolorosos es uno de los aspectos básicos del estudio del dolor, porque de su conocimiento se pueden lograr conclusiones aplicables tanto a la interpretación fisiológica como a la valoración en patología.

Como los receptores de la piel son los más asequibles a la investigación, nuestros conocimientos se apoyan sobre todo en el estudio de la sensibilidad dolorosa cutánea, caracte-

rizado por la clásica discusión entre dos tendencias completamente opuestas. La teoría iniciada por Frey (1897) admitía la existencia de receptores específicos de la sensibilidad dolorosa; rechazaba la posibilidad de que la excitación interna de cualquier receptor fuese capaz de provocar sensación dolorosa. Esto último —que era precisamente idea fundamental de la teoría de Goldscheider (1884) ya o es aceptable en la actualidad, y resulta cada vez más razonable la teoría de Frey adaptándola a los conocimientos modernos sobre la excitabilidad de los receptores y los fenómenos centrales.

Las terminaciones nerviosas libres, por ser los receptores más primitivos, se han considerado lógicamente como órganos del tipo de sensibilidad más primitiva, que es la sensación dolorosa. Otro argumento en favor de esta teoría es que esta clase de receptores —de fibras mielínicas o amielínicas— es la más abundante en todos los tejidos, y la sensibilidad dolorosa, es la más extendida por todo el organismo. El estudio de los potenciales de una sola fibra demuestra que la sensibilidad dolorosa tiene una vía aparente específica y distinta de los otros tipos de sensibilidad (Hower¹²³ Maruhashi⁸⁴).

En cuanto a la excitación específica, ha sido clásico identificar los estímulos dolorosos con toda clase de agentes nocivos capaces de lesionar o destruir las células.

«Donde hay dolor, hay lesión» (Lewis). «El dolor es una sensación que aparece siempre que se altera la integridad celular» (Lugaro). Y de acuerdo con estos conceptos, los receptores dolorosos se llamaron nociceptores en la clasificación de Sherrington. Más recientemente se ha vuelto a insistir en que el estímulo adecuado para la sensación dolorosa deriva de la lesión del tejido (Hardy⁵²), pero otros autores lo rechazan partiendo de que se puede provocar sensación dolorosa por estímulos que no ocasionan lesión celular (Beecher¹²).

Los receptores de la sensibilidad dolorosa se pueden excitar con estímulos muy diversos, de amplio espectro, y mucho menos diferenciados que los estímulos específicos de los demás receptores. Entre ellos se encuentran los que se ori-

ginan a consecuencia de las alteraciones celulares. Además la lesión puede influir por medio de factores químicos liberados por las células, que aumentan la sensibilidad del receptor. En el caso del dolor cutáneo, probablemente la histamina representa un estímulo importante (Rosenthal¹⁰⁶). Así se puede explicar que se produzca sensación dolorosa por estímulos de cualquier naturaleza, térmicos o mecánicos por ejemplo, de intensidad que normalmente no produce dolor, cuando el umbral de la fibra disminuye bajo la influencia de factores químicos. Recientemente se ha estudiado la influencia de sustancias de exudados inflamatorios humanos (Armstrong y colab.³).

Si fuese correcto el concepto clásico —que el estímulo doloroso significa alteración celular— toda sensación dolorosa sería signo seguro de que algo anormal ocurre en el organismo. Pero si, los receptores dolorosos —aunque con un amplio margen de especificidad— responden a determinados estímulos, que no se originan solo por alteración celular es posible que el estímulo se produzca aun en plena normalidad. Se comprende la importancia de esta posibilidad desde un punto de vista clínico —de diagnóstico, pronóstico y terapéutica— para no interpretar como patológico lo que en determinados casos no lo es. La posibilidad de sensación dolorosa sin alteración plantea una serie de problemas de orden psicológico, porque el dolor sin perturbación orgánica puede adquirir subjetivamente una significación capaz de conducir a un verdadero proceso patológico, desarrollado en realidad por influencias puramente psíquicas. Para algunos autores, la **significación del dolor** reconocida subjetivamente por el enfermo es muy importante, y se pone de relieve en numerosas observaciones vulgares de sobra conocidas. Por ejemplo, excitaciones punzantes en la piel pueden pasar inadvertidas porque para el sujeto carecen de significa-

ción patológica, mientras que excitaciones no más intensas en la región precordial se pueden reconocer como de mayor intensidad, debido a que subjetivamente se asocian con fenómenos que pueden ser mortales (Beecher¹²).

En resumen: la sensibilidad dolorosa es un tipo especial de sensibilidad, que esencialmente no difiere de cualquier otro tipo de sensibilidad, en el sentido de que se caracteriza por una determinada especificidad. Así, se producirá dolor siempre que actúen estos estímulos, sin que necesariamente el excitante sea consecuencia de la alteración celular, y por lo tanto puede aparecer dolor que no sea síntoma de alteración orgánica.

La sensibilidad de estos receptores—como se aprecia fácilmente en el caso de la sensibilidad cutánea— depende de todos aquellos factores locales que pueden modificar su umbral. La sensibilidad dolorosa en la piel depende de factores locales capaces de modificar la excitabilidad de los receptores como, por ejemplo, el estado físico relacionado con el contenido de agua de la piel y así pueden influir también los procesos inflamatorios, aumentando la excitabilidad secundariamente al cambio en las condiciones del medio. Estas influencias pueden ser capaces de evitar la sensación dolorosa sin suprimir el estímulo sino simplemente modificando la excitabilidad de las fibras. Con este fundamento se comprende la utilidad de diversas medidas clásicas de tratamiento local.

Vías.—La figura 1 representa en esquema el conjunto de la vía aferente de la sensibilidad dolorosa.

El estudio de la conducción nerviosa en los diversos tipos de fibras de los nervios sensitivos, demuestra que sólo determinadas fibras del grupo A y del grupo C conducen estímulos por excitación dolorosa: fibras A para el dolor agudo y fibras C para un dolor más sordo y de más pobre localización. Estas últimas, las más importantes, van por las raíces dorsales al asta posterior de la médula, terminan-

do en el segmento inmediato o pocos segmentos más arriba, por sinapsis en la segunda neurona. El cilindroeje de la segunda neurona cruza al lado opuesto de la médula, y asciende por el haz espinotalámico lateral para terminar en las neuronas del núcleo talámico lateroventral posterior. Las células de este núcleo constituyen el tercer orden de neuronas cuyos cilindroejes ascienden a la corteza.

Las fibras de la **sensibilidad dolorosa visceral**, con pocas excepciones, van por la vía de los nervios del simpático, y se puede lograr la anestesia de las vísceras abdominales por la extirpación de los troncos del esplácnico. La anestesia es completa, dejando intactos el vago y el frénico. Sin embargo, no toda la sensibilidad abdominal dolorosa sigue la vía de los esplácnicos. En la parte más baja del intestino grueso y el recto, las fibras dolorosas siguen seguramente las vías del parasimpático. Las vesicales también son parasimpáticas, como se deduce del hecho de que la resección del plexo hipogástrico no determina anestesia vesical.

La sensibilidad dolorosa del esófago y las vías respiratorias sigue también las vías del parasimpático. Los cuerpos celulares correspondientes a los cilindroejes de la vía sensitiva visceral de las fibras simpáticas se encuentran en los ganglios raquídeos. La parte central del cilindroeje sigue por la raíz posterior hasta la sustancia gris de la médula, donde establece sinapsis con las neuronas vegetativas, origen de fibras preganglionares de la vía eferente vegetativa, o con células cuyos cilindroejes ascendentes siguen el haz espinotalámico, o con motoneuronas espinales formando arcos reflejos de la respuesta muscular somática.

Es difícil precisar la situación de las vías espinales para el dolor visceral. Es posible suprimir el dolor visceral por cordotomía—sección del haz espino-talámico—, pero la sección ha de ser más extensa que en el caso de la eliminación del dolor somático. La sección ha de ser más profunda para alcanzar el fascículo propio en la parte anterior del cordón lateral. Observaciones de este tipo indican que las fibras dolorosas viscerales están diseminadas en el sistema del fascículo propio, principalmente en la porción anterior del cordón lateral. Es todavía más difícil precisar la localización de estas vías en el tronco cerebral. Se admite que en su mayor parte vienen a terminar en el diencéfalo. La conducción de excitaciones es bilateral, tanto en la médula como en el tronco cerebral, aunque con un marcado predominio homolateral.

Tálamo y corteza.—La función sensorial del tálamo es importante en la sensibilidad dolorosa, sobre todo porque los

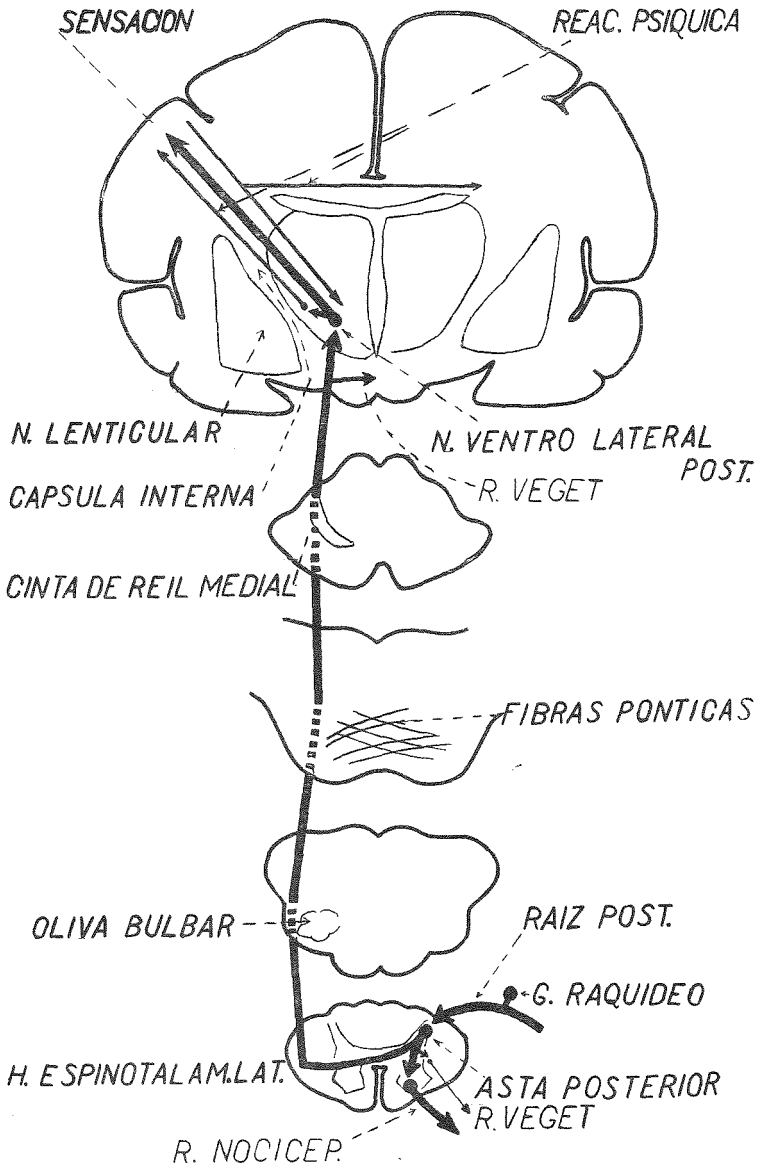


Figura 1

fenómenos que tienen lugar a este nivel del sistema nervioso, como sus relaciones recíprocas con la función cortical, constituyen el substrato de la compleja reacción psíquica al estímulo doloroso.

El tálamo, como es sabido, transmite múltiples impulsos a todas las áreas corticales por innumerables fibras ascendentes. A su vez, la corteza envía al tálamo también numerosos impulsos por las vías

córtico-talámicas (Walker¹²⁷). Estos dos órdenes de fibras constituyen el **circuito talámo-córtico-talámico**. La corteza no puede realizar funciones sensoriales si se elimina la vía talámo-cortical; pero, en cambio, el tálamo puede conservar estas funciones en cierta medida, aun después de lesionadas las áreas corticales correspondientes.

El tálamo ejerce una función que se ha llamado de condicionamiento de los impulsos que recibe procedentes de todos los receptores sensoriales. Esta función de asociación determina si las excitaciones que alcanzan el tálamo se han de transmitir por completo a la corteza, si pasan sólo en parte, o si no pasan del tálamo. Todo esto depende de la reactividad de los núcleos talámicos en el momento de recibir la excitación. Y a su vez, la reactividad de estos núcleos está condicionada en todo momento por lo que pudiéramos llamar su estado de excitación central, es decir, por el número de impulsos que está recibiendo en un momento dado por las múltiples vías ascendentes, y por los impulsos descendentes de la corteza. Así la intensidad de la sensación dolorosa, o más exactamente, el umbral de la sensibilidad, dependerá de otras influencias simultáneas de excitación de receptores periféricos o procedentes de la corteza, secundarias a reacciones emocionales o actividades somáticas.

Cuando se interrumpen las conexiones entre la corteza y el tálamo, todavía se pueden percibir sensaciones, pero tales sensaciones se caracterizan por su umbral alto y la exagerada respuesta. Es decir, para que produzca sensación, el estímulo ha de ser muy intenso, pero una vez que el estímulo alcanza el umbral, la sensación se percibe con mucha intensidad y la respuesta es exagerada.

La función talámica determina el **carácter afectivo de la sensación**, y se admite que de los fenómenos de asociación

del núcleo medial del tálamo depende en gran parte del carácter agradable o desagradable de las sensaciones. El carácter desagradable de la sensación se considera como función precisamente de este núcleo, y se supone que la conciencia de las emociones depende de la vía ascendente que va del núcleo medial del tálamo a las áreas prefrontales. La reacción al dolor, claramente relacionada con el carácter desagradable de la sensación, varía mucho de unos a otros enfermos, aun en igualdad de intensidad de las sensaciones, y probablemente depende de las proyecciones ascendentes desde el núcleo ventral anterior a la corteza, si bien hay ciertas discordancias en las interpretaciones de diversos autores (Starzl y Magoun¹¹⁸, Starrl y colaboradores¹¹⁷, y Haubery y Jasper⁵⁵).

Recientemente se ha sugerido una nueva hipótesis sobre la función del tálamo en la sensibilidad dolorosa (Espiegel y colab.¹¹⁶). Estudios electroencefalográficos recientes de King y colaboradores⁷⁵ demuestran la importancia de las acciones farmacológicas sobre el tálamo en el bloqueo de las sensaciones, modificando directamente la excitabilidad de los núcleos talámicos.

Pero por mucha importancia que se conceda a la función talámica, no se puede desvalorizar la función cortical, cuya importancia ponen de relieve algunas investigaciones modernas (Gerard⁴⁰). Y se han valorado en este sentido diferentes observaciones; por ejemplo, la supresión del dolor de las extremidades durante manipulaciones quirúrgicas en la corteza. Por otra parte, las manipulaciones quirúrgicas sobre la corteza cerebral de ordinario no producen dolor; pero sí se ha podido provocar por estímulos del girus post-central. Además es posible la existencia de dolor bilateral aun cuando la corteza de uno de los hemisferios esté desconectada del tálamo por degeneración talámica.

La **lobotomía** influye la sensibilidad dolorosa, según se ha podido comprobar

en numerosos casos, al parecer suprimiendo el componente afectivo desagradable del dolor, y se admite que, más que suprimir la sensación, su efecto es suprimir la atención a la sensación (Scarf¹⁰⁹). Este último efecto de la lobotomía se parece mucho al efecto de la morfina en cuanto a la capacidad de distraer la atención.

Los estímulos específicos del dolor provocan una respuesta compleja de la cual la sensación consciente es sólo una parte. Al irradiar por el sistema nervioso central los impulsos aferentes, originados como consecuencia de la excitación de los receptores, se llegan a producir reacciones extensas y fenómenos psíquicos simultáneos.

Reacción psíquica.—En relación con los narcóticos analgésicos se ha insistido mucho en la reacción psíquica al dolor, y por eso trataremos de precisar el significado de éste concepto, recientemente analizado con detalle por Beecher¹³. En el proceso de la sensación original se suele estudiar todo el conjunto de fenómenos que se suceden a lo largo de la vía aferente desde que se produce la excitación del receptor hasta que aparece la sensación en la conciencia. Los demás fenómenos simultáneos o consecutivos a la sensación original —respuestas reflejas y fenómenos psíquicos— constituyen la reacción.

El dolor, como es sabido, determina respuestas reflejas espinales, reflejos primitivos que en el hombre de ordinario se encuentran suprimidos por el control de centros más altos, como son el reflejo flexor de las extremidades, representado fundamentalmente por el signo de Babinsky, y las contracturas producidas en los músculos andominales por el dolor visceral.

Aunque este conjunto de fenómenos reflejos y psíquicos se llame reacción secundaria al dolor, en realidad se pueden

iniciar antes de la conciencia de la sensación, a medida que los impulsos van influyendo en la actividad de diferentes centros nerviosos. Sin embargo, probablemente la reacción progresa en su mayor parte después de la sensación.

En la fase inicial de la reacción se manifiestan principalmente las respuestas reflejas vegetativas y motoras, y en fase más avanzada, coincidiendo con la sensación consciente o después de ella, aparece la reacción psíquica que es ante todo un proceso mental, puesto que la sensación en virtud de los fenómenos de asociación cerebral, fácilmente puede desencadenar un conjunto de fenómenos psíquicos. Y en estas manifestaciones psíquicas influye a su vez la experiencia anterior en el sentido de valorar la sensación consciente según el concepto que el sujeto tiene del dolor percibido, y la significación que le reconoce, la cual le hace valorar subjetivamente la gravedad del factor excitante que ha ocasionado el dolor. Y así puede ser muy fuerte la reacción psíquica ante una excitación que no representa alteración importante para el organismo, sólo porque el enfermo considera que es sintomática de un proceso grave.

La reacción psíquica comprende muchos aspectos, como la angustia, ansiedad, gritos, excitabilidad muscular y aun fenómenos vegetativos como náuseas, etc. Esta reacción, tan extremadamente variable de unas a otras personas, exige una valoración cuidadosa del clínico para apreciar la verdadera importancia de la sensación dolorosa.

Los factores psíquicos no solo modifican la intensidad con que se aprecia subjetivamente la acción dolorosa, sino que seguramente influyen de una manera más compleja porque la sensación dolorosa va acompañada de una percepción más o menos intensa o consciente de los componentes de la reacción, y sobre esta percepción también se ejerce influencia de

origen psíquico. Y así se ha explicado el hecho de que el umbral para el dolor no sea constante, y varía en un mismo individuo de unos momentos a otros, según predominan las influencias —emoción, ansiedad, etc.— que deprimen la percepción o refuerzan la intensidad con que subjetivamente se reconoce la sensación dolorosa. Es un hecho que la emoción puede suprimir el dolor, como es de observación corriente en heridos de guerra graves, y tal influencia analgésica de la reacción emocional no se puede atribuir a modificación importante del fenómeno fisiológico de la sensación original, sino a que suprime la reacción psicológica. Es un fenómeno del mismo tipo que otros muchos también conocidos en la fisiología sensorial.

La percepción del dolor puede estar bloqueada por la emoción o la distracción, con efecto parecido al que se produce en la sugestión hipnótica o en la anestesia histérica cuando, aun conservándose intacta la estructura anatómica, no se siente el dolor que debería ser producido por estimulantes adecuados. Y en la anestesia histérica se ha podido comprobar que se conservan las respuestas reflejas a estímulos indudablemente dolorosos, aun cuando falta la percepción del dolor, lo cual indica que el bloqueo no se ha producido a niveles bajos del sistema nervioso.

MECANISMO DE LA ANALGESIA

Los analgésicos narcóticos son drogas capaces de suprimir el dolor sin efecto hipnótico apreciable. Según esto no caben en el grupo aquellos fármacos cuya acción es suprimir la causa del dolor, ni los que bloquean la conducción nerviosa periférica de los impulsos dolorosos. La característica común que los define es su acción central.

La analgesia en general, teóricamente

puede resultar de acciones sobre los tres tipos de estructuras —los receptores específicos, las fibras que constituyen las vías, y los centros, es decir, las sinapsis en diferentes niveles de los centros nerviosos—, pero la acción central es, con mucho, la más importante en el caso de los analgésicos narcóticos.

La depresión funcional en cualquiera de los componentes del sistema de sensibilidad dolorosa podrá disminuir la intensidad de la sensación o impedir que la conciencia llegue a apreciar la excitación. Desde un punto de vista funcional hay diferencias decisivas y fundamentales entre fibras nerviosas y centros. La conducción a lo largo de las fibras es un fenómeno muy diferente de la transmisión central —transmisión sináptica— en la cual el estímulo debe pasar de las ramificaciones de un cilindroeje a otra célula. Se explica que determinadas influencias puedan afectar los centros sin perturbar la conducción aferente periférica. Además, dadas las características estructurales y fisiológicas de la sinapsis (Grundfert⁵⁰), se comprende también que pueda haber factores químicos de acción cuantitativamente despreciable sobre la fibra nerviosa que, en cambio, lleguen a influir notablemente en la transmisión central. Así pudiera ocurrir en la acción de los analgésicos. Y como no se conoce ningún analgésico capaz de suprimir la función de los receptores o de las fibras a dosis terapéuticas, se atribuye la analgesia a una acción central que perturba la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal, por lo menos en determinadas áreas del encéfalo.

Es posible admitirlo así a pesar de que tampoco se conocen influencias importantes sobre la sinapsis, porque las investigaciones experimentales sobre este problema en reflejos espinales de arco de múltiples neuronas, si bien no son suficientes para demostrar que la depresión de la transmisión sináptica espinal sea un factor de la analgesia, bastan sin embargo para sugerir que algún efecto debe haber, y que en cierta medida pueden dificultar la

irradiación de impulsos y la propagación por las vías ascendentes (Wikler^{134, 135}).

El mecanismo de la acción íntima del analgésico sobre el sistema nervioso central ha sido objeto de numerosas interpretaciones que tienen como fundamento diferentes tipos de observaciones experimentales, pero todavía no es posible una explicación satisfactoria. Se sabe como cierto que en la analgesia está disminuido el consumo de oxígeno cerebral (Watts¹³⁰) y se ha comprobado in vitro una disminución de la oxidación de glucosa, succinato y otros metabolitos (Achor y Geilling² y Moyer y colaboradores⁹⁵). Posiblemente influye de una manera selectiva en la actividad de sistemas enzimáticos en las células del sistema nervioso central, como se ha comprobado en los citocromos (Wang¹²⁸). Entre los fermentos estudiados tiene especial interés la colinesterasa cuya acción específica es la hidrólisis de la acetilcolina. La acetilcolina es un factor químico que actúa en la transmisión de impulsos en las sinapsis, y por eso, si la acetilcolina se destruye muy rápidamente o si está dificultada la síntesis, podrá estar deprimida la excitabilidad simpática. De acuerdo con estos puntos de vista, se ha supuesto un antagonismo entre analgésico y acetilcolina. Sin embargo, importantes observaciones sugieren que los analgésicos más bien facilitan el acúmulo de acetilcolina en los centros. Otros estudios sugieren una relación de la actividad analgésica con el aumento de noradrenalina y adrenalina en los centros, lo cual deprimiría la excitabilidad central de acuerdo con lo que sugieren observaciones experimentales de diferentes autores (Jiménez-Vargas⁶⁶). Pero tampoco hay fundamentos suficientes para establecer una relación de estos factores químicos con la acción analgésica.

Deprimir la transmisión sináptica significa en definitiva disminuir el estado de excitación central. Y al disminuir el estado de excitación central, de una manera selectiva en aquellas áreas corticales a las cuales llegan las vías ascendentes que conducen los impulsos de la sensibilidad dolorosa, resultará disminuida la excitabilidad para el dolor, es decir, aumentará la intensidad de excitación—frecuencia de impulsos, número de receptores afectados, etc.—necesaria para despertar la sensación aun cuando el umbral del receptor y de la fibra no haya variado.

Se ha admitido también que tal disminución de excitabilidad no es sólo central porque los

analgésicos también elevan el umbral periférico, y aunque esto es dudoso y las opiniones son discordantes, se ha de contar con la posibilidad de que los narcóticos ejerzan alguna influencia sobre los mecanismos periféricos de la sensibilidad dolorosa, disminuyendo la conductibilidad de impulsos por las fibras C. Según Wikler,¹³⁵ es evidente que el umbral de la sensibilidad dolorosa, se eleva bajo la acción de determinadas drogas—morfina, codeína, alcohol etílico, barbitúricos o ácido acetil salicílico—en contraste con el hecho de que estos fármacos a las dosis corrientes no influyen otras sensaciones como el tacto, discriminación de dos puntos, el gusto o el olfato. Pero según Batterman⁵—y es lo que generalmente se acepta—la modificación del umbral periférico, sería lo menos importante de la acción analgésica, que afecta sobre todo la transmisión sináptica en la vía aferente y en los núcleos talámicos o del cerebro medio.

Recientemente Beecher¹³—después de un análisis crítico de investigaciones de diferentes autores—llega a la siguiente conclusión: no hay relación entre la modificación del umbral y la intensidad de la analgesia. Partiendo de esto acepta una interpretación según la cual los efectos centrales, responsables de que disminuya la sensación, serían menos importantes que la modificación de la reacción psíquica al dolor, afectada de una manera primordial por el analgésico.

Para analizar la acción de las drogas se ha propuesto distinguir tres tipos de acciones: disminución o bloqueo de la sensación original, disminución o anulación del proceso de reconocimiento de la sensación, y trastorno de la capacidad de discriminación de la memoria y del juicio, secundario al reconocimiento de la sensación original (Beecher¹³). La **sensación** es ante todo un fenómeno fisiológico, condicionado por la integridad anatómica y el estado funcional del sistema sensorial en el momento de actuar la excitación dolorosa. La **reacción** es algo esencialmente psicológico, y estará influida sobre todo por factores psíquicos, y sobre estas influencias puede tener una participación importante el analgésico, como sugieren numerosas observaciones clínicas fáciles de valorar en éste senti-

do. Es particularmente demostrativo el ejemplo de la morfina en heridos. Pequeñas dosis suprimen el dolor en heridos en los cuales era muy importante la significación del dolor y el componente psíquico. En cambio, el dolor pasajero provocado experimentalmente, en condiciones incapaces de crear reacción psíquica, no se ha conseguido suprimir con la morfina. Beecher deduce de este hecho y de observaciones análogas que analiza detenidamente, que la morfina actúa de una manera decisiva sobre los factores psíquicos de la reacción.

Otros muchos fármacos que se pueden incluir en el grupo de los analgésicos narcóticos es evidente que ejercen importantes influencias sobre la actitud mental, la atención, la pérdida de interés o la capacidad de discriminación, y efectos de éste tipo por sí solos pueden modificar la percepción (Bishop¹⁶).

No es nuevo el admitir una cierta analogía entre la acción analgésica central y todas aquellas influencias ambientales capaces de distraer la percepción o de interferir con el componente psíquico, disminuyendo así la sensibilidad al dolor, pero sí es reciente la tendencia a valorar las repercusiones psíquicas del analgésico más que su acción sobre el proceso fisiológico de la sensación, lo cual —evitando exageraciones y sin desorbitar el problema— es de positivo interés en la práctica diaria. Pone de relieve la utilidad clínica de la observación psicológica del enfermo dirigida a aprovechar en muchos casos las influencias psicológicas favorables, tratando de eliminar las desfavorables y ahorrar así, en lo posible, el empleo de analgésicos, para evitar sus efectos secundarios perjudiciales. Beecher y Boston¹¹ observan eficacia terapéutica del **placebo como analgésico** en 35 por ciento de los casos entre 1.000 enfermos con los más variados síndromes dolorosos. En la actualidad está muy difundida la tendencia al empleo de placebos como medio terapéutico y co-

mo método de investigación clínica, aun cuando algunos han hecho notar que puede conducir a errores en la apreciación de acciones farmacológicas y en la interpretación de sus aplicaciones clínicas, muy especialmente en el caso de los analgésicos narcóticos.

Para los que sostienen que el dolor, sea el que sea su origen es en último término un fenómeno psíquico —rechazando la distinción entre dolor psicógeno y dolor orgánico— en relación con una experiencia emocional, son particularmente importantes en el tratamiento del dolor crónico todas aquellas medidas terapéuticas que tienden a evitar que el dolor se acentúe por **influencias de origen psíquico** (Francett³⁴). Y la experiencia demuestra que, en algunos casos, el tratamiento bien dirigido y cuidadoso, atendiendo al aspecto psicológico del enfermo, puede ser tan eficaz como el empleo de los analgésicos narcóticos. Se ha dicho que los fármacos se pueden emplear como parte específica de la influencia personal del médico sobre el enfermo, pero no para sustituirla y la eficacia de la influencia personal del médico depende de un acierto en la interpretación de las particularidades individuales del enfermo y de lo que en cada caso significa el dolor desde el punto de vista psicológico (Farnsworth³³).

Constitución química y acción farmacológica.—Las propiedades analgésicas de los numerosos compuestos estudiados en los últimos años planteaba el problema de relacionar el mecanismo de acción con su constitución química comparándolos con la morfina (Beckett y Colab.⁸⁹, Eddy²⁷, Mc. Combrey⁸⁹). Resumiremos sólo los aspectos más importantes. En la molécula de la morfina el hidróxilo fenólico y el alcohólico son de propiedades en cierto modo antagonistas: el fenólico es la base de la acción analgésica tanto como de la acción hipnótica, la depresión respiratoria y el trastorno de la motilidad intestinal; el alcohólico sin combinar tiende a neutralizar estos efectos. Al bloquear el hidroxilo alcohólico —es el caso de la heroína y dilaudid— o al suprimirle como en los derivados de la desoximorfina, aumenta la actividad narcótica y a

depresión respiratoria. Y, por el contrario, la actividad analgésica disminuye cuando se bloquea el grupo fenólico, como por ejemplo en la codeína. El anillo piperidínico (D) es tan importante que su ruptura hace perder casi por completo la actividad analgésica de la morfina y derivados.

En relación con la actividad analgésica es muy importante la estructura molecular y la configuración estereoquímica. En este sentido es bien demostrativo el ejemplo de los morfínicos: el levorfan más activo que la morfina, y el isómero, destrogiro, inactivo.

Beckett y colaboradores, en una serie de comunicaciones, hacen un estudio químico detenido comparando diferentes estructuras moleculares para llegar a la conclusión de que son esenciales las siguientes condiciones: Un centro básico disociable como catión al pH fisiológico, con lo cual se hace capaz de fijarse sobre el lado aniónico de las moléculas celulares que se comportan como receptores de la droga; y una estructura aromática plana que permite fijación al receptor por fuerzas de van der Waals, reforzando la combinación iónica. El grupo básico y la estructura plana deben estar casi en el mismo plano. La mayor o menor estabilidad de la fijación sobre los receptores condicionaría las reacciones cuyo resultado es la acción analgésica.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

El uso clínico de los analgésicos narcóticos, como es sabido, tiene considerables limitaciones que derivan principalmente de sus efectos secundarios y del peligro de habituación. En numerosas investigaciones químicas y farmacológicas se ha tratado de conseguir compuestos de

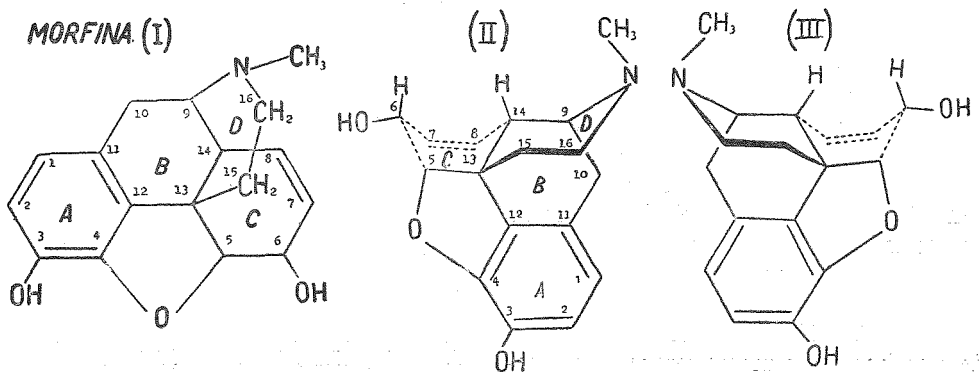
importante actividad analgésica con un mínimo de efectos perjudiciales. Revisaremos someramente los más conocidos en la actualidad, indicando en cada grupo la bibliografía más importante.

Morfina y derivados

Morfina. - Alcaloide natural del opio es el más importante de los alcaloides fenantrénicos. Su molécula (I) está formada por un núcleo fenantrénico parcialmente hidrogenado, un puente de oxígeno (grupo epoxi), un nitrógeno que lleva una cadena lateral (etenamina), unida de manera poco corriente al núcleo fenantrénico y formando parte de un anillo heterocíclico; y dos grupos hidroxílicos, fenólico y alcohólico, de importancia fundamental en su acción farmacológica. Se supone que puede haber dos isómeros especulares (II) y (III) (Beckett ⁸).

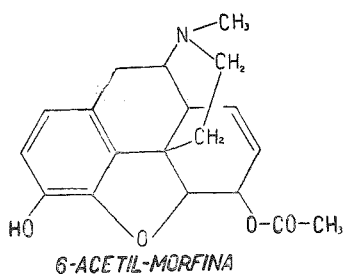
Como es una base insoluble se utiliza en forma de sales, siendo la más corriente el clorhidrato, que es soluble en agua al 4 por ciento. Las sales de ácidos orgánicos—citrate, gluconato, tartrato, mucato, etcétera—son hasta cuatro veces más activas. La morfina, como sus derivados, ha sido objeto de detenidas investigaciones (Eddy²⁵, Krueger, Eddy y Sumwalt⁷⁶, Winkler¹³⁷, y Fraser e Isbell³⁶).

Aunque la morfina no se ha obtenido

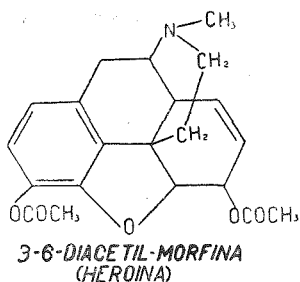


por síntesis, se obtienen fácilmente muchos derivados —semisintéticos— introduciendo radicales químicos relativamente sencillos en los grupos hidroxílicos de su molécula.

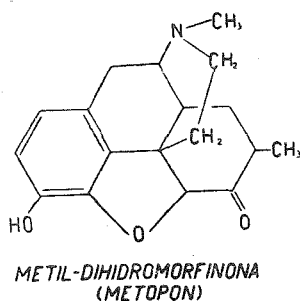
6-Acetil morfina.— De actividad analgésica cuatro veces superior a la morfina, tiene el inconveniente de que sus efectos secundarios perjudiciales son también cuatro veces más intensos.



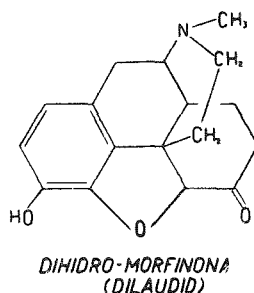
3-6-Diacetil morfina. (Diamorfina, Heroína). Más activo que la morfina, de mayor toxicidad y de mayor peligro de habituación, se ha prohibido su fabricación en muchos países.



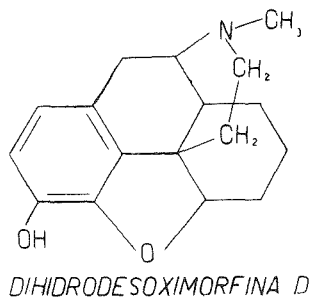
Metildihidromorfina. (Metopon).—Tiene un radical metílico en el carbono 7 del anillo fenantrénico. Puede administrarse por vía oral y ha tenido gran difusión en las enfermedades neoplásicas inoperables. Induce hábito. Actividad analgésica doble que la morfina e igual duración que ésta (Eddy ²⁶).



Dihidromorfina (Dilaudid).— Se obtiene a partir de la morfina por sustitución del -OH alcohólico por un oxígeno cetónico (grupo oxo) e hidrogenación para romper el doble enlace adyacente.



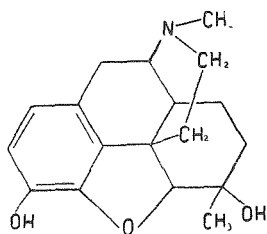
Dihidro-desoximorfina D. (Desomorfina).— Propiedades analgésicas muy superiores a la morfina, unas 8 veces aproximadamente. Ca-



rece de efecto emético y de la mayor parte de las acciones sobre tracto digestivo, pero induce hábito y deprime el centro respiratorio.

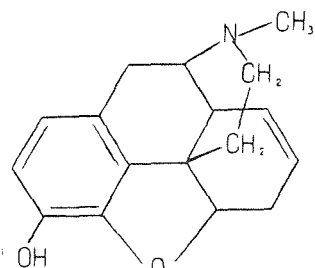
6-metil-dihidromorfina.—Prolongada acción analgésica, pero con los mismos inconvenientes de la morfina.

Se obtiene por tratamiento de la dihidromorfina con compuestos organolíticos, ya que las cetonas mórficas reaccionan difícilmente con los haluros de alcoil-magnesio.



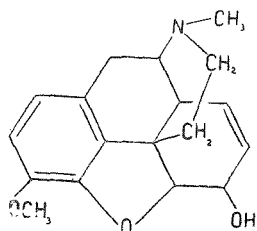
6-METIL-DIHDROMORFINA

Desoximorfina.—Mucho más activa que la morfina, su acción, de comienzo rápido, es breve.



DESOXIMORFINA

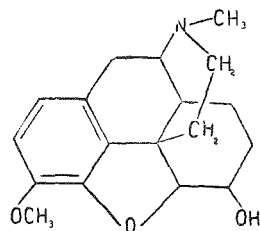
Metilmorfina (Codeína).—Alcaloide natural del opio. Se obtiene a partir de la



CODEINA

morfina por metilación del -OH fenólico. De actividad analgésica más baja que la

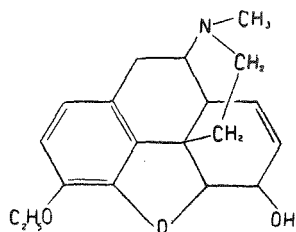
morfina, su toxicidad es mucho menor, se emplea como analgésico débil y sobre todo como sedante de la tos. Se conocen otros alcaloides naturales y sintéticos en los cuales el bloqueo del hidroxilo fenólico reduce la toxicidad, aun cuando dis-



DIHDROCODEINA

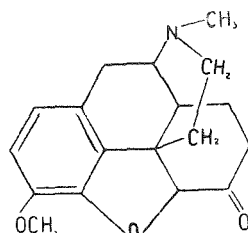
minuya su actividad analgésica, y sus indicaciones terapéuticas dependen de otras acciones más que de su poder analgésico.

Etil-morfina (Dionina).—Alcaloide sintético derivado de la morfina.



ETIL-MORFINA (DIONINA)

Dihidrocodeinona (Dicodid).—Sintético, obtenido a partir de la codeína. (Grevenstein⁴²).



DIHDRO-CODEINONA (DICODID)

Dimetilmorfina (Tebaina).—Alcaloide natural. Es la dimetilmorfina. Deriva de la morfina por metilación de los dos-OH.

Analgésicos sintéticos

Todos los derivados de la morfina, citados en el capítulo anterior, se obtienen a partir de la morfina y por eso no son propiamente sintéticos y se les llama semi-sintéticos. Los llamados analgésicos sintéticos —«opioides»— se pueden clasificar químicamente en los siguientes grupos: morfínicos, metadona y derivados, meperidina y derivados, hexametilaminas, ditienilbutenilaminas y difenilpropilaminas (Nathan⁹⁸ y Nathan¹²¹, 1952).

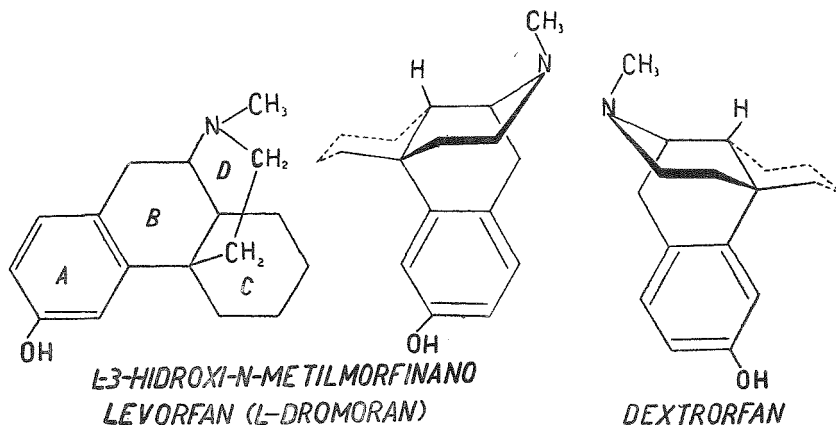
Morfínicos

Son compuestos químicos que difieren

estructuralmente de la morfina porque carecen del grupo epoxi, del hidroxilo alcohólico en posición 6, y del doble enlace entre los carbonos 7 y 8 del núcleo fenantrénico (Randall¹⁰³, Fromherz³⁸, Keutman y Foldes⁷⁴, Benson, Stefko y Randall¹⁵, Shore y colab.¹¹⁴).

L-3-hidroxi-N-metilmorfínano (levorfan, levorphanum, levo-dromorán, metorfina-no).—A dosis subcutánea de 2 a 3 mgs. produce una analgesia comparable a la obtenida con 10-15 mgs. de morfina.

D-3-hidroxi-N-metilmorfínano (Dextrorfan, dextrorphanum, dextrodromoran).—Es el isómero dextrógiro. Carece prácticamente de propiedades analgésicas eficaces; tampoco tiene efecto depresor sobre el sistema nervioso. Induce hábito.



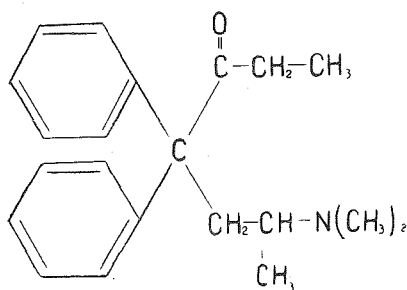
DL - 3 - hidroxi-N-metilmorfínano (dromoran).—Es la mezcla racémica de los dos isómeros ópticos levo y dextrodromoran (Randall y Lehmann¹⁰³, Isbell, y Fraser⁶²).

Metadona y derivados

Desde que se descubrió la metadona, de enérgicas propiedades analgésicas, se han obtenido otros muchos compuestos, isó-

meros o derivados (Chen²⁰, Scott y colab.¹¹¹, Denton y Beecher²⁴, Eddy y colab.²⁷, Beecher y Deffer¹⁰, Gillhespy, Cope y Jones⁴¹).

D L-4, 4-difenil-5-dimetilamino-3-heptanona (Metadona, Hoeschst 10820, dolo-fina, amidona, adanona, fiseptona, miadona, butalgina, diadona, polamidona, metasedin y septo-om).—De acción analgésica comparable a la de la morfina.

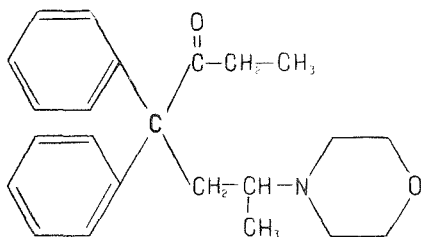


DL-4,4-DIFENIL-5-DIMETIL-AMINO-3-HEPTANONA
(METADONA)

DL-6-morfolino-4, 4-difenilhexanona (Höchst 10581).—Tiene acción similar a la fenadoxona, pero su efecto es más duradero. Por boca rara vez es eficaz. Efectos secundarios similares.

Se emplea su clorhidrato (Natham¹⁸).

DL-4, 4 - difenil-6-morfolino-3-heptanona (Heptazona) «Fenadoxone, heptalgin».—Derivado de la metadona por sustitución del grupo dimetil-amino por un radical morfolino. No parece que ofrezca ventajas sobre la morfina.

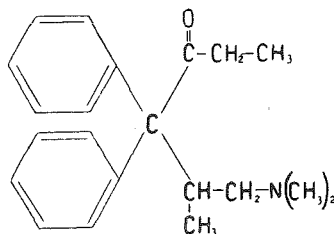


DL-4,4-DIFENIL-6-MORFOLINO-3-HEPTANONA
(HEPTAZONA)

DL - 4, 4 - difenil-5-metil-6-dimetilamino-3-hexanona (Isometadona).—Derivado de la metadona, de acción analgésica más débil.

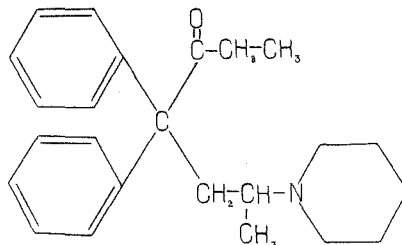
El acetilmetadol, derivado hidroxiacetilado de

la metadona, no se puede emplear en la clínica porque su zona manejable es muy reducida.



DL-4,4-DIFENIL-5-METIL-6-DIMETILAMINO-3-HEXANONA
(ISOMETADONA)

DL-6-(1-piperidin)-4, 4-difenilheptanona. (Dipipanona).—De actividad analgésica similar a la de la metadona.

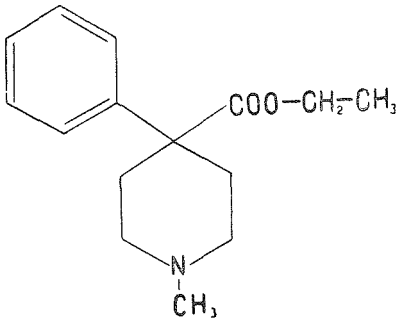


DIPIPANONA.
DL-6-(1-PIPERIDIN)-4,4-DIFENILHEPTANONA

Meperidina y derivados

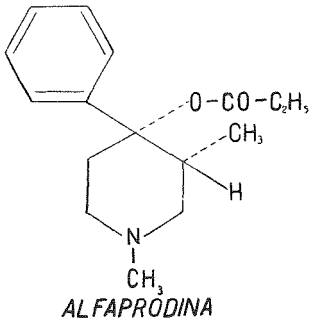
Se han realizado numerosas investigaciones para conseguir preparados —introduciendo modificaciones en la molécula de petidina— para conseguir mejorar la actividad analgésica de los compuestos de éste grupo disminuyendo los efectos secundarios (Gross¹⁶, Wikler¹³⁷, Weijlard y colab.¹³¹, Millar y colab.⁹², Green y Ward¹¹, Orahovats, Lehman y Chapin⁹⁹, Trinchan Sánchez y Nieto Ayesa¹²⁴).

1-metil-4-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo. (Meperidina, dolantina, dolantol, petidina, isonipecaina, eudolat, demerol, dolosal, piridosal, etc).—Derivado piperidínico, de mecanismo de acción análogo a la morfina, aunque de poder analgésico menor que la morfina, alrededor de 1/5 en experiencias animales y 1/8 en la clínica. Deprime el centro respiratorio y es menor el peligro de habituación. Desde su descubrimiento (Eisler y Schaumann³⁰), se han realizado muchas investigaciones para conseguir un preparado, por modificaciones introducidas en la molécula de petidina, con el fin de aumentar su actividad analgésica y de disminuir los efectos secundarios.



1-METIL-4-FENIL PIPERIDIN-4-CARBOXILATO DE ETILO (MEPERIDINA)

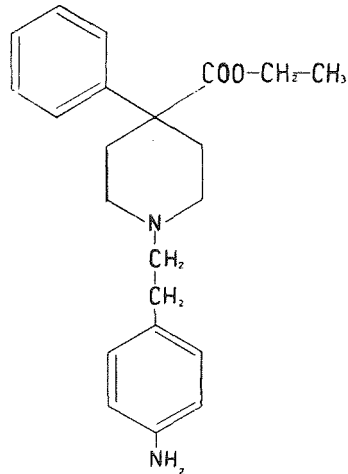
Ester propionico del 1, 3-dimetil-4-feniloxipiperidina (Alfaprodina, Nisentil). Derivado piperidínico de análoga acción analgésica a la morfina, e íntima rela-



ALFAPRODINA

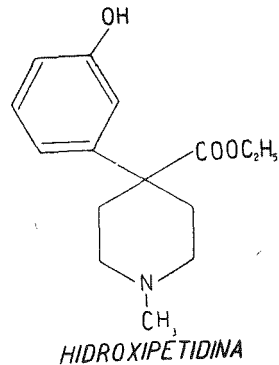
ción química estructural con la meperidina. Se emplea especialmente en Obstetricia por su escaso efecto respiratorio.

1-p-aminofenetil-4-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo (Anileridina).—Químicamente muy parecido a la meperidina, se diferencia de ella en que el metilo unido al N de la molécula está reemplazado por el grupo p-aminofenetil.



1-P. AMINOFENETIL-4 - FENIL PIPERIDIN-4 - CARBOXILATO DE ETILO (ANILERIDINA)

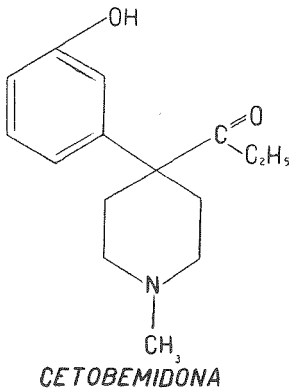
1-metil - 4 - metahidroxifenilpiperidin-4-carboxilato de etilo (Hidroxipetidina, Bemidona). — Tiene aproximadamente la misma actividad analgésica que la petidi-



HIDROXIPETIDINA

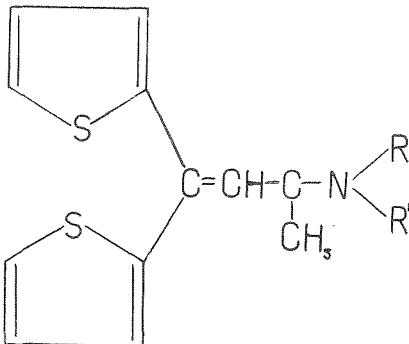
na y se han obtenido resultados clínicos satisfactorios empleándola como analgésico general por vía intravenosa.

1-metil - 4 - (m-hidroxifenil) - piperidin-4-etilcetona (Cetobemidona). — Químicamente muy parecido a la meperidina, de la que se diferencia por la presencia en su molécula de un grupo etilcetónico. Su poder analgésico se considera debido al grupo fenil-piperidínico de su molécula. De actividad analgésica 20 veces mayor que la petidina. Las experiencias clínicas, han demostrado que tiene excelentes propiedades analgésicas, pero de habituación comparable a la heroína.



Ditienilbutenilaminas

Hace muy pocos años se ha señalado elevado poder analgésico a los compuestos del tipo.



Su estructura química recuerda mucho a la de la metadona y tiene, lo mismo que la morfina y petidina, un carbono cuaternario, por lo que son también antagonizados por la nalorfina.

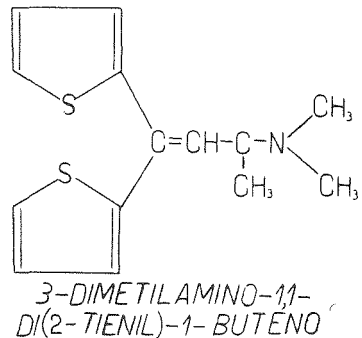
3-dimetilamino-1, 1-di (2-tienil)-1-buteno (dimetiltiambuteno). — Es el derivado dietilamínico y el de mayor actividad analgésica entre los compuestos de este grupo. Parece tener (Keele) una actividad entre la meperidina y metadona, pero aunque su efecto analgésico sea menor que el de la morfina también son menores sus efectos secundarios (náuseas, etc.) y puede ser empleado por vía oral.

3-etilmetilamino-1, 1-di (2-tienil)-1-buteno (etilmetiltiambuteno). — Derivado, etil-metil amínico, es también conocido y de poder analgésico satisfactorio.

Si se sustituyen los grupos tienílicos por fenilos o si se suprime el metilo de la cadena lineal se provoca una disminución de la actividad analgésica del compuesto resultante.

Como derivados de aminocarbinolos poseen acción antihistamínica, espasmolítica y anestésica local.

También tienen el peligro de engendrar tóxicomanía.

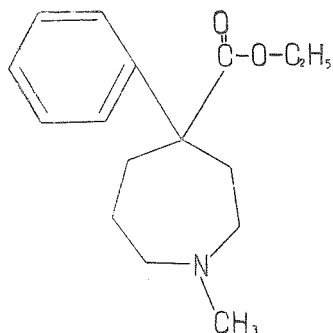


Hexametilaminas

Trabajos recientemente publicados demuestran la acción analgésica de una serie

de compuestos del grupo químico de las hexametiléniminas (Grossman y colab. 47).

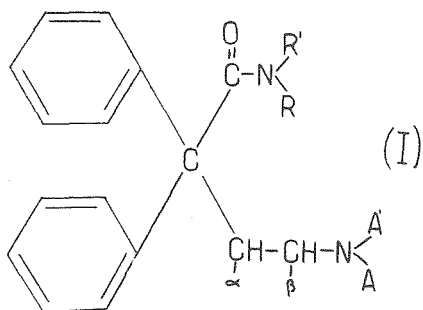
1-metil-4-fenil-4-carbetoxi-hexametilénimina (Wy-401).—De estructura química muy semejante a la meperidina, tiene un poder analgésico ligeramente superior al de la codeína, asegurándose una toxicidad también menor, aunque engendra toxicomanía.



1-METIL-4-FENIL-4-CARBETOXI-HEXAMETILEN-IMINA (Wy-401)

Difenilpropilaminas

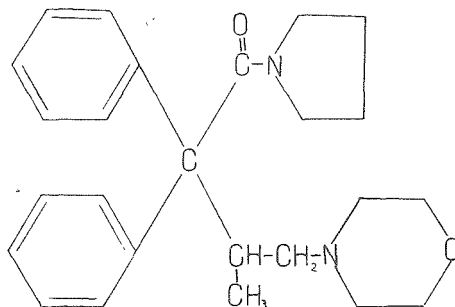
Janssen 64, 65 ha sintetizado recientemente una serie de más de 100 compuestos dentro del grupo de derivados difenilpropilamínicos, de estructura general.



Algunos de estos tienen una actividad analgésica muy elevada. La relación entre estructura química y acción analgésica en

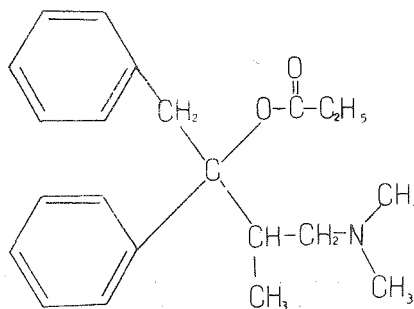
esta serie es, en esencia, la siguiente: en la serie que posee un radical metilo, uno de los isómeros ópticos de cada par enantiomorfo es 2 veces más activo que la mezcla racémica; el otro está prácticamente exento de actividad analgésica.

La 2, 2-difenil-3-metil-4-morfolino-butirilpirrolidina es el compuesto más activo de esta serie.



D-2,2-DIFENIL-3-METIL-4-MORFOLINO BUTIRILPIRROLIDINA (R-875)

D-2-Propionoxi-4-dimetilamino-1, 2-difenil-3-metilbutano (Propoxifeno). — Se emplea el clorhidrato. Tiene la misma eficacia analgésica que la codeína, pero con menos efectos secundarios y no produce habituación (Gruber 48).



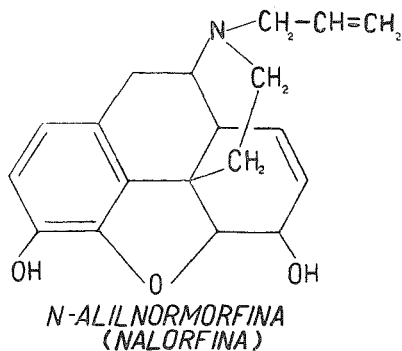
1,2-DIFENIL-3-METIL-2-PROPIONOXI-4-DIMETILAMINO BUTANO (PROPOXIFENO)

ANTAGONISTAS

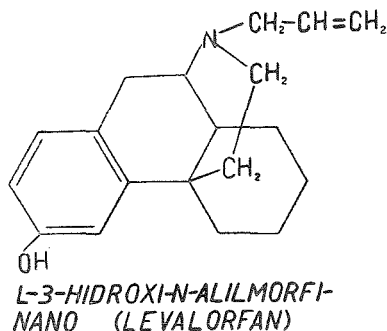
Los problemas planteados en la práctica por la intensidad de los efectos centrales de la morfina y las consecuencias desagradables de sus acciones secundarias, sobre todo la acción sobre el centro respiratorio, dan especial interés a las drogas antagonistas.

Entre los antagonistas tenemos en primer lugar algunos derivados semisintéticos de la morfina. Cuando en lugar del grupo N-metilo de la morfina hay un grupo N-etil, N-*n*-propil, N-alilo la transformación molecular se acompaña de un cambio en la acción farmacológica, y los compuestos van adquiriendo propiedades antagonistas (Lunby y Rochester⁸³).

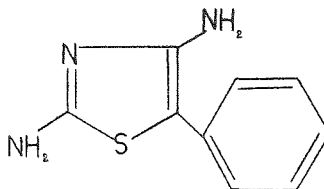
N-alilnormorfina (nalorfina).— Similar semisintético de la morfina, de la que difiere solo por sustitución del metilo unido al N por un radical alilo. Se caracteriza por su acción antagonista de la morfina y también de otros analgésicos (Tenney y Mithoefer¹²², Wikler, Fraser y Isbell¹³⁸, Lasagna y Beecher⁸⁰, Lasagna⁷⁹, Gruhle⁴⁹ Achor y Geiling¹, Woods¹⁴⁰, Keats y Telford⁷¹, Fraser³⁷, Moyer y colab.⁹⁵).



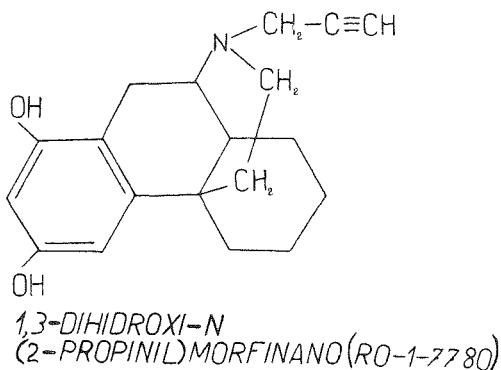
L-3-hidroxi-N-alilmorfinano (levorfan).—También antagonista de la depresión respiratoria morfínica, difiere del levorfan en la sustitución del radical metilo por un radical alilo. Estructuralmente es al levorfan, lo que la nalorfina a la morfina (Miller y colab.⁹³).



2, 4-diamino-5-feniltiazol (amifenazol, Daptazol, DHA. 245).—Es el mejor ensayado, hasta ahora, de una serie de nuevos compuestos antagonistas. (Mc Keogh y Schaw⁹⁰, Clemmesen²¹, Holmes⁵⁷ y Shaw y colab.¹¹³).



1. 3-dihidroxi-N-(2 propinil)-morfinano (Ro-1-7780).—Antagonista de la alfa-prodina (White y colab.¹³³).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y USOS
CLÍNICOS DE LOS NARCÓTICOS
ANALGÉSICOS

Morfina y derivados

Las acciones farmacológicas de la morfina, que hemos de tomar como referencia para el estudio de otros muchos compuestos, se han estudiado detenidamente en numerosos trabajos experimentales y clínicos, que hemos citado en páginas anteriores.

Acción analgésica.—El efecto analgésico de la morfina aparece precozmente con relación a su acción narcótica, y con dosis insuficientes para producir sueño, 7,5 a 10 mgr. Dosis más elevadas producen la característica somnolencia eufórica que constituye el peligro de habituación debido a la situación de depresión desagradable en que se encuentra el enfermo al cesar la acción del fármaco. Con dosis terapéuticas fuertes, como las que se emplean en casos de dolores muy intensos, el efecto eufórico pasa pronto quedando el enfermo en un sueño profundo del que es difícil despertar. Se ha admitido siempre que la analgesia producida por la morfina es resultado de su acción cortical en contraste con la analgesia de los anti-térmicos que dependería fundamentalmente de la acción talámica. Todo lo expuesto en el capítulo anterior es aplicable principalmente a la morfina.

Como tiene acción estimulante de la médula —que puede llegar a provocar tétanos comparable al estrícnico, en el animal espinal— no es un sedante utilizable en la intoxicación por la estricnina. La intensidad de la excitación central disminuye, según se ha dicho, de abajo a arriba. Y así, es posible que ejerza efecto estimulante espinal a la vez que depresión de la corteza. Y además, la depresión de la corteza pueda acentuar la excitabilidad refleja de la médula al suprimir la inhibición motora de los reflejos espinales.

Efectos secundarios.—Junto a la acción analgésica de la morfina, que constituye el fundamento de sus aplicaciones terapéuticas, se han de revisar también sus acciones secundarias, a veces muy importantes, y que siempre es necesario tener en cuenta en la práctica clínica. Los efectos secundarios de la morfina, muy conocidos por numerosas investigaciones experimentales y clínicas, son interesantes además porque dentro de ciertos límites, son aplicables a los narcóticos analgésicos en general.

Las **alteraciones respiratorias** se presentan siempre en intensidad proporcional a la dosis empleada y son resultado de la acción directa sobre el centro respiratorio. El efecto más ligero es un retardo de frecuencia con aumento de amplitud que suele ser suficiente para aumentar el volumen respiratorio, pero tal aumento es transitorio y fácilmente resulta una disminución de la ventilación pulmonar. Al aumentar la dosis, se acentúa el retardo de frecuencia. A consecuencia de la hipoventilación, la tensión de CO_2 en sangre se eleva considerablemente, pero el exceso de CO_2 no logra excitar el centro que se ha hecho incapaz de responder a intensos estímulos químicos. Las dosis tóxicas ocasionan intensa bradipnea y a veces ritmo de Cheyne-Stokes.

La acción sobre el centro respiratorio puede ser útil en determinadas condiciones clínicas, como es por ejemplo la supresión de la tos, si bien no es fármaco selectivo puesto que hay otros compuestos como la codeína y dionina capaces de inhibir el reflejo tusígeno sin depresión respiratoria importante y sin riesgo de habituación. La heroína en cambio, actúa como la morfina pero el efecto es más grave.

La acción respiratoria puede ser útil también en el tratamiento de determinadas formas de disnea de origen circulatorio.

Los **efectos digestivos** de la morfina,

como de todos los derivados del fenantreno —en contraste con los de la bencilisoquinolina, que son opiáceos espasmolíticos— dependen sobre todo de espasmos del músculo liso visceral. La lentitud de evacuación gástrica es consecuencia de la contracción del esfínter pilórico y del antro junto con disminución de tono del resto del estómago, efectos que se influyen muy poco por la atropina. Según algunos autores el efecto observado afecta a toda la musculatura gástrica y no se limita al antro (Crone y Ardran²³).

Con frecuencia se presentan náuseas y vómitos debidos a estímulo central, no directo sobre las neuronas, sino de quimiorreceptores. Son relativamente raros en enfermos que permanecen en la cama pero se presentan con mucha mayor frecuencia en enfermos ambulatorios tratados con dosis terapéuticas de morfina.

En estos últimos enfermos suelen presentarse náuseas en el 40 por ciento y vómitos en el 16 por ciento de los tratados con 15 mg. por vía subcutánea. Esto hace suponer que existe un componente vestibular y se ha demostrado que estos efectos secundarios de la morfina se intensifican claramente en el hombre por estímulo vestibular (Rubin y Winston¹⁰⁷).

La morfina también posee una **acción antiemetizante** de la cual se deducen varias aplicaciones terapéuticas. Esta acción está basada en la capacidad del fármaco de deprimir el mecanismo funcional del vómito después de un estímulo preliminar. Por lo general, cualquier otro emético resulta ineficaz después de la administración de morfina. La administración simultánea de levorfan inhibe lo mismo los vómitos que la acción antiemética de la morfina (Piccinelli¹⁰¹).

La codeína, heroína y metildihidromorfinona provocan náuseas y vómitos con mucha menor frecuencia y lo mismo la dihidromorfinona. No está suficientemente demostrado que la atropina o anfetamina tengan acción contraria en este sentido

a la morfina; tampoco está suficientemente estudiado el efecto de los antihistamínicos.

El espasmo de esfínteres, junto con el aumento de tono que llega a paralizar el peristaltismo del intestino grueso, retarda la propulsión del contenido y ocasiona el **estreñimiento** característico. Es importante también el **espasmo de las vías biliares** que no se relaja con atropina ni papaverina y sólo responde al nitrito de amilo por inhalación, la nitroglicerina (0,6 mg.) por vía sublingüal, y la teofilina etilendiamina (0,24 g.) por vía intravenosa. Debido a este efecto, se ha ido abandonando su empleo en los cólicos hepáticos. El trastorno de las funciones digestivas se acentúa por la disminución de las secreciones gástricas, biliar y pancreática.

Los **efectos circulatorios**, a dosis terapéuticas no suelen ser importantes, y son muy leves las alteraciones de presión arterial, contractilidad y ritmo cardíaco.

Los **efectos metabólicos y hormonales**, tampoco suelen tener importancia a dosis terapéuticas. La disminución de la **temperatura corporal** que puede ocasionar la morfina es consecuencia principalmente de la disminución de actividad muscular y aumento de pérdida de calor por vasodilatación periférica; también contribuye sin duda la depresión del centro diencefálico de la termorregulación ocasionada por la acción directa de la morfina. El descenso de **consumo de oxígeno** que se suele apreciar en la primera hora que sigue a la administración subcutánea de morfina en dosis terapéutica, es consecuencia de la reducción del tono muscular.

La morfina provoca **hiperglucemia** de ordinario sin importancia clínica que, según algunos depende sobre todo de la liberación de simpatina, no apareciendo en el animal de experimentación cuando previamente se ha practicado la simpatectomía total; y en buena parte depende de la liberación de adrenalina, principalmen-

te cuando la hiperglucemia es fuerte, con marcada glucosuria e hiperlactacidemia.

Que la morfina provoca liberación de adrenalina es un hecho demostrado en diferentes investigaciones experimentales (Sato y Ohmi)¹¹⁸, (Evans y colaboradores³² Nasmith,⁹⁶⁻⁹⁷ Bernard y colab¹⁴). La hiperadrenalinemia no guarda relación alguna con la actividad analgésica de la droga (Miller y colab.⁹⁴), y se ha considerado como una reacción secundaria a la liberación previa de histamina. También se han atribuido a la histamina algunas reacciones secundarias de la morfina como urticaria y reacciones anafilactoides (Feldberg y Patón)³⁵.

Otros autores atribuyen la hiperadrenaline-mia a una acción estimulante sobre el hipotálamo, acción esta última que parece demostrarse por otros efectos secundarios como por ejemplo el efecto antidiurético.

La acción hipotalámica de la morfina, como su acción hipofisaria, forman parte de la reacción que provoca este fármaco con las características del síndrome de alarma, que se aprecian especialmente en las alteraciones histotómicas de la corteza suprarrenal. Parece ser que la alteración suprarrenal es menor cuando la morfina se da asociada a la escopolamina (0,5 mg. de morfina y 0,5 mg. de escopolamina).

El efecto antidiurético, se debe en parte a una disminución en la velocidad de la filtración glomerular y circulación renal, pero principalmente al estímulo del sistema hipotálamo-hipofisario que da lugar a un aumento en la secreción de hormona antidiurética. Este efecto antidiurético puede ser inhibido totalmente con la administración simultánea de levalorfan (Griesser¹⁵).

Usos clínicos.—La morfina se ha empleado extensamente en la clínica para aliviar cualquier tipo de dolor. La revisión de la literatura indica que las dosis de morfina de 15 mg. empleadas por la mayoría de los autores, son seguramente innecesarias para aliviar el dolor en la mayoría de los casos y en cambio el efecto secundario aparece con mayor frecuencia e intensidad que empleando dosis de 8 a 10 mg. Lasagna y Beecher⁸⁰, en un trabajo reciente llegan a la conclusión de que el empleo sistemático de ésta dosis parece totalmente injustificado, siendo las

dosis óptimas de 10 mg. por cada 70 Kg. de peso corporal.

La analgesia producida por la administración subcutánea de 5 mg./Kg. en animales se refuerza y prolonga por la administración simultánea de reserpina, clorpromazina y promazina, y por el contrario disminuye con el fenobarbital, glutetimida meprobamato e hidroxidiona (Tripod y Gross¹²⁵).

En los **dolores crónicos** sólo debe emplearse la morfina cuando fracasen los antitérmicos analgésicos o combinaciones de la codeína con antitérmicos analgésicos, debido al gran peligro que existe de que se produzca habituación y porque la tolerancia que se desarrolla, obliga a dar dosis cada vez mayores para obtener el efecto analgésico.

En los **cólicos renales, hepáticos, intestinales**, etc., está justificado su empleo solamente en el caso de fracaso previo de los espasmolíticos, porque aunque provoca analgesia, por acción central, intensifica el espasmo de la fibra muscular lisa. En este sentido sería ventajoso el empleo de petidina y metadona ya que la acción espástica de estos analgésicos es menor. En cambio es muy útil en los dolores provocados por **espasmos vasculares** agudos de tipo periférico, pulmonar, o coronario.

Probablemente la indicación más precisa de la morfina es en aquellos dolores intensos debidos a **pericarditis** o **pleuresías agudas, neumotorax**. En estos casos la morfina mejora la disnea, dolor y ansiedad y sobre todo hace desaparecer la sensación subjetiva de malestar y enfermedad. En general, todos aquellos procesos dolorosos en los cuales interese principalmente hacer desaparecer la sensación subjetiva y angustiosa de enfermedad constituyen indicaciones precisas para el empleo de la morfina. En las **fracturas** graves con dolores intensos se emplea con gran frecuencia la morfina para prevenir un colapso reflejo.

En la **analgesia obstétrica** hay que ser muy cuidadoso en su empleo por el gran peligro que supone para el feto, espe-

cialmente susceptible a la acción depresora central. En la literatura se pueden encontrar abundantes indicaciones que refieren los buenos resultados obtenidos al combinarla con antagonistas.

En la **medicación preanestésica** para combatir la ansiedad preoperatoria del enfermo, combinada con la escopolamina, sigue siendo el analgésico de elección. En cambio en el período postoperatorio, a pesar de que combate eficazmente el dolor y malestar, existe el peligro de que oscurezca el curso postoperatorio, resultado de la intervención y retrase el diagnóstico precoz de las complicaciones.

En las **cefalalgias**, por intensas que estas sean, no conviene emplear la morfina. Suele ser eficaz la combinación de codeína con analgésicos del tipo de los salicilatos y acetanilida. Ni tampoco en las **jaquecas**, si no ha fracasado previamente todo otro tratamiento, y en estos casos es preciso vigilar cuidadosamente cualquier síntoma de habituación.

Para obtener la **sedación** y el **sueño** del enfermo, solo está indicada en aquellos casos en que la intranquilidad y el insomnio sean debidos exclusivamente al dolor. Si son provocados por la tos, son útiles otros opiáceos, como la codeína, dionina, etc., en cambio no da ningún resultado el metopón ni el dilaudid. Alguna vez se hará necesario su empleo en ciertos tipos de delirios, manías y psicosis y también en estados de excitabilidad, en tireotxicosis y encefalitis, bastando en estos últimos casos, dosis pequeñas para obtener una sedación satisfactoria.

También resulta indispensable en aquellos casos en que es necesario obtener un sueño tranquilo y evitar la intranquilidad y aprensión del enfermo: tratamiento del aborto, hemorragias internas, descompensación cardíaca congestiva y grandes hemoptisis. Está totalmente **contraindicada en el asma bronquial**, por el peligro de depresión respiratoria, aumento del espasmo bronquial, y alergia al fármaco.

Como **anticonvulsivante** deben preferirse los barbitúricos y paraldehído. El método de Stroganoff, combinación de morfina —15 mgr. cada cuatro horas— con hidrato de cloral se ha empleado mucho en el tratamiento de la eclampsia.

Se ha empleado morfina por vía intravenosa en determinadas condiciones clínicas. En enfermos de las más diversas afecciones oftálmicas quirúrgicas se ha utilizado con fines anestésicos la siguiente mezcla: sulfato de morfina 0,25 grs., sulfato de efedrina 0,16 grs., bromhidrato de escopolamina 0,005 grs. con 0,5 de clorbutol, disuelto en 4 cc. de agua tridestilada. Premedicación: 3 grs. de amilobarbitona sódica antes de acostarse, repetida los horas antes de la operación. La inyección i. v. del anestésico se hace muy lentamente, a una velocidad aproximada de 1 c.c. cada dos minutos. El efecto depresor máximo empieza hacia los 10 minutos, y el analgésico máximo alrededor de los 20 minutos. Se observó una falta notable chocante de efectos secundarios graves; sólo se presentaron vértigos ligeros en dos casos, ligera taquicardia en 2 y depresión respiratoria con ligera cianosis en tres casos. Las reacciones postoperatorias —cefaleas, náuseas y vómitos— también fueron muy ligeras y se presentaron en menos del 10 por ciento de los enfermos (Johnson ⁶⁸).

Los derivados de la morfina presentan notables diferencias en sus acciones farmacológicas y sus efectos secundarios. En cuanto a la duración del efecto analgésico a dosis equivalentes es de mayor a menor morfina, dilaudid, codeína y heroína. Los efectos secundarios —náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y urticaria— son más frecuentes con la morfina. Administrados por vía intravenosa el máximo de analgesia aparece en todos ellos a los 20 minutos lo cual indica que las diferencias observadas por vía subcutánea se deben a diferencias de absorción.

El efecto analgésico de la **codeína** es aproximadamente un sexto del de la morfina. Se emplea como analgésico asociado a los salicilatos y otros antitérmicos analgésicos. No se ha registrado ningún caso de depresión respiratoria grave producida por éste alcaloide. El resto de

los efectos secundarios son menos intensos que con la morfina, sin embargo, con la codeína, también se desarrolla tolerancia a la acción analgésica y habituación aunque es raramente usada por los toxicómanos porque no produce el grado deseado de euforia.

Los usos clínicos y efectos secundarios de la **dionina** son análogos a los descritos para la codeína.

El **dicodid** tiene un efecto analgésico mayor que la codeína pero menor que la morfina. El peligro de habituación y tolerancia a la acción analgésica es mayor que con la codeína, siendo también más grave el síndrome de abstinencia, que provoca. Su uso clínico más importante ha sido para controlar la tos, principalmente en procesos tuberculosos. Las dosis aisladas eficaces en adultos son de 5-10 mg. por vía oral.

La **dihidrocodeína** a la dosis de 30 mgs. produce un efecto analgésico 9 por ciento menos eficaz que 10 mgr. de morfina, pero, en normales, apenas deprime el centro respiratorio; y con 60 mgr. se obtiene una acción analgésica igual que con 10 mgr. de morfina aunque con esta dosis se produce también depresión respiratoria de intensidad igual que con la morfina. Los fenómenos subjetivos son muy semejantes a los de morfina pero sin náuseas ni vómitos (Keats y colab.⁷²). Según otros la dihidrocodeína produce vómitos y somnolencia igual que la morfina, y parece tener mayores efectos secundarios.

El **metopón** tiene una actividad analgésica por lo menos doble que la morfina: la dosis de 6 mgr. ejerce la misma acción analgésica que 10 a 15 mgr. de morfina, y la duración de la analgesia es también aproximadamente la misma. Sus efectos secundarios son menos frecuentes e intensos que los de la morfina, siendo, por ejemplo, las náuseas y los vómitos muy raros, y produciéndose estreñimiento con mucha menor frecuen-

cia que con el empleo de morfina. La estupefacción y depresión respiratoria son mínimas y tampoco se presenta euforia apreciable. Además de estas ventajas, el metopón provoca mucho más lentamente tolerancia y síndrome de abstinencia. El metopón se emplea principalmente para combatir dolores intensos y persistentes en enfermos incurables. Tiene la ventaja de poderse administrar por vía bucal empleándose por lo general dosis de 6 mg. Los enfermos tratados previamente con morfina, debido a la tolerancia cruzada existente entre estos fármacos, necesitan cantidades grandes de metopón para aliviar el dolor. Como no tiene propiedades hipnóticas no puede usarse como medicación preanestésica, aparte de su tendencia a producir imprevisible y peligrosa depresión respiratoria cuando se asocia a anestésicos gaseosos. Existe el peligro de que produzca toxicomanía.

La **dihidromorfinona** tiene un poder analgésico ligeramente mayor que la morfina, con menor efecto hipnótico, pero de duración claramente más breve. Las dosis necesarias son aproximadamente cuatro veces menores que las de morfina, oscilando entre 1 y 4 mgs. Los efectos secundarios son los mismos que se presentan con la morfina, pero menos intensos. Como la duración de la acción analgésica es menor que con la morfina es necesario repetir las dosis con mayor frecuencia, lo que favorece la habituación. El dilaudid se prepara para poder ser administrado por vía oral hipodérmica, intravenosa y rectal. Con el empleo de supositorios, como la absorción es más lenta, se puede conseguir que se prolongue algo la duración del efecto analgésico.

Dromorán

Tiene acciones farmacológicas similares a las de la morfina. Trabajos experimentales realizados en ratas, que son los animales de experimentación que re-

accionan de una manera más semejante al hombre, han demostrado que el **efecto analgésico** es mayor y más duradero que el que produce la morfina, aunque también más tóxico puesto que las dosis letales son generalmente menores (Fromherz³⁸).

El isómero levógiro —levorfan— muestra la misma toxicidad, pero su efecto analgésico es mayor que el compuesto racémico, mientras que el compuesto dextrógiro tiene toxicidad menor pero no puede emplearse como tratamiento de procesos dolorosos porque carece prácticamente de efecto analgésico. Sus efectos secundarios incluyendo depresión respiratoria, espasmo muscular liso y peligro de habituación son también más intensos que los de la morfina. El dextrorfan no tiene efecto depresor sobre la respiración pero conserva el peligro de producir habituación y la actividad antitusígena.

El dromorán, lo mismo que sus isómeros ópticos, se absorbe con gran facilidad y rapidez y por lo tanto puede emplearse en la clínica por vía oral, subcutánea e intravenosa. El máximo de analgesia se alcanza ya al cabo de una hora u hora y media después de la inyección subcutánea y de 15 a 25 minutos después de la administración intravenosa.

Se excreta la mayoría por la orina, principalmente en conjugación con el ácido glucurónico, durante los dos o tres días que siguen a la administración.

Trabajos experimentales en perros han demostrado que después de la administración de dromorán la distribución en el organismo de los dos isómeros ópticos es idéntica (Shore y colabs.¹¹⁴). Este fármaco se transforma rápidamente en el organismo con una media biológica menor de una hora para ambos compuestos, por lo tanto su transformación es mucho más rápida que la de la morfina. A pesar de esta rápida destrucción del fármaco, los animales permanecen narcotizados un tiempo considerablemente mayor, lo que sugiere que en la actividad de este compuesto interviene, como intermediario, algún producto metabólico. Después de administrado parenteralmente se puede demostrar el fármaco en el jugo gástrico a concentraciones bastante elevadas. Ninguno de los dos isómeros ópticos llegan a ser desmetilados en el organismo hasta el nor-isómero correspondiente.

La dosis analgésica media en el adul-

to oscila entre 2 y 3 mgs. —para el levorfan y ligeramente mayor para el dromorán— cuando se administra subcutánea u oralmente y entre 1 y 1,5 mgr. por vía intravenosa.

En el tratamiento de los procesos dolorosos con dromorán es preciso guardar las mismas precauciones que cuando se administra morfina.

Los efectos del dromorán pueden ser antagonizados con facilidad por levorfan y nalorfina.

Metadona

Su **efecto analgésico** comparable al de la morfina es muy intenso con dosis que no producen efectos hipnóticos importantes. Produce efectos respiratorios mucho menos marcados que la morfina a igualdad de efecto analgésico la acción hipnótica y respiratoria es más fuerte que la de la meperidina. Por vía oral es ligeramente menos eficaz que por vía parenteral.

Sus efectos sobre los **centros nerviosos** —reflejos espinales, EEG, etc.— son muy comparables a los de la morfina, y lo mismo sus efectos metabólicos, aunque en estos últimos se observan evidentes diferencias. Los efectos sobre el músculo liso intestinal, vías biliares son como los de la morfina aunque menos marcados, manifestándose sobre todo en los habituados. Los **efectos cardiovasculares y respiratorios**, según Mateo Tíno y Nieto Ayesa⁸⁵ son los siguientes. Las dosis terapéuticas producen depresión respiratoria acentuada, y parálisis las dosis altas. Produce hipotensión a dosis terapéuticas que cede con tónicos vasculares. Pequeñas dosis por vía suboccipital producen parálisis respiratorias, y dosis grandes, además, colapso vascular.

A dosis de 10 a 20 mgs. por vía subcutánea se produce **euforia** más persistente que con la morfina. Previene o me-

jora notablemente los síntomas de abstinencia de morfina, sustituyendo 1 mg. de metadona por cada 4 mgs. de morfina. Cuando se ha sustituido la morfina por la metadona la supresión de la droga produce síndrome de abstinencia mucho menos grave. Por eso se utiliza en el tratamiento de la toxicomanía morfínica.

La isometadona es menos euforizante aún y también utilizable en el síndrome de abstinencia de morfina.

La analgesia obtenida por la administración de metadona es comparable a la de la morfina, según algunos, pero muchos autores la consideran aún superior a la de la morfina. La analgesia satisfactoria se obtiene entre los 10 y 15 minutos siguientes a la inyección parenteral y entre los 20 y 30 que siguen a su ingestión. El tiempo que dura la acción analgésica es aproximadamente el mismo que el de la morfina.

Las dosis, incluso máximas, de metadona no producen alteraciones circulatorias importantes y la depresión respiratoria es con toda probabilidad menos intensa que la que provoca la morfina. Dependiendo de la intensidad del dolor, las dosis a emplear oscilan entre 5 a 15 mgs. Sólo en casos de dolores violentísimos y por vía subcutánea se deberán dar dosis de 15 a 20 mgs.

Como la metadona tiene acción sedante muy ligera, su empleo es muy inferior al de la morfina cuando se utiliza como medicación preanestésica.

En analgesia obstétrica debe preferirse la meperidina porque su acción depresora sobre la respiración fetal se encuentra entre la morfina y meperidina.

Las dosis antitusígenas por vía oral oscilan entre 1,5 a 2 mgs., siendo preciso repetir estas dosis tres o cuatro veces al día.

La **isometadona**, isómero de la metadona, es un analgésico más débil que esta, pero tiene la ventaja de producir menos

náuseas y vómitos que la morfina a dosis analgésicas equivalentes.

La fenadoxona, heptazona o heptalina no parece que ofrezca ninguna ventaja sobre la morfina.

La **dipipanona** según se ha comprobado en ensayos experimentales, produce un efecto analgésico comparable a la morfina, siendo la acción depresora circulatoria aún menor que la de la morfina cuando se emplean dosis analgésicas equivalentes. La toxicidad es muy similar a la de la metadona y los síntomas de sobredosificación en los perros se asemejan enormemente a los que provoca la morfina (miosis, salivación y vómitos). La acción sobre el tracto intestinal es probablemente la misma que ejercen los fármacos morfínicos. Aun cuando su principal acción tóxica se ejerce sobre el centro respiratorio, se ha comprobado en experiencias animales que dosis de 5 mgs. por Kg. de peso corporal dadas intravenosamente tienen efecto depresor sobre el músculo cardíaco. También se han observado algunas propiedades atropínicas.

La nalorfina antagoniza la acción depresora respiratoria, pero también la acción analgésica, de la dipipanona y se requieren aproximadamente las mismas dosis que para la morfina.

Gillhesapy y colaboradores¹¹, la han ensayado en 100 enfermos durante el curso postoperatorio y en otros 100 con procesos dolorosos crónicos y agudos. Fracaso en 3 de los 200 enfermos estudiados. La dosis óptima es de 20 mgs. por vía subcutánea en los casos médicos y de 25 mgs. en los quirúrgicos. El efecto analgésico satisfactorio persistió de 5 a 6 horas y con estas dosis los citados autores no observaron la aparición de depresión respiratoria, tendencia al sueño ni dolor local en el sitio de la inyección.

Los efectos secundarios, observados en el 4 a 5 por ciento de los enfermos consistieron principalmente en náuseas, vómitos, diaforesis y vértigo.

Meperidina

Su acción, muy parecida a la de la morfina, se cree también de origen central, aunque su mecanismo exacto se desconoce. En animales a los que se ha practicado una descerebración alta no produce efectos apreciables, y por eso se admite que su acción central es menos generalizada que la de la morfina limitándose más selectivamente a los centros superiores.

A dosis terapéuticas en enfermos con fuerte componente psíquico la analgesia puede acompañarse de verdadera euforia, mientras que en normales no se suele producir este efecto, y hasta puede aparecer verdadera disforia.

Produce **acción hipnótica** solo a grandes dosis, y por eso cuando se da con esta finalidad se debe asociar a un barbitúrico. Por sus efectos sinérgicos de los barbitúricos de acción rápida se ha empleado en anestesia. También se ha empleado para disminuir la dosis de anestésico por inhalación en determinados casos quirúrgicos. Como las dosis necesarias para la sedación hipnótica son muy superiores a la dosis eficaz para producir analgesia, se puede emplear en casos de dolor crónico sin riesgo de crear estupefacción. Por todo esto su empleo se ha generalizado mucho. Puede administrarse por vía parenteral, generalmente por vía oral o intramuscular; sobre todo en pacientes ambulatorios, la vía oral es la de elección. En estos casos, la dosis inicial no debe ser mayor que 50 mgs. cada cuatro horas. La vía parenteral se emplea principalmente cuando se quiere obtener un alivio rápido del dolor o en dolores intensos. Se debe evitar la vía subcutánea porque se produce una irritación local seguida de induración de los tejidos. Alguna vez se puede también emplear con ventaja la vía rectal. Tampoco es recomendable la vía intravenosa porque se presentan con más frecuencia y mayor intensidad efectos secundarios. En casos en que sea preciso

emplear esta vía el fármaco debe estar muy bien disuelto y hacer la inyección muy lentamente con una duración de más de dos minutos. Por esta vía la analgesia se obtiene ya a los diez minutos de inyectado el fármaco pero la duración del efecto útil es muy breve.

Las dosis de meperidina varían con arreglo a las condiciones y respuesta del paciente. Las dosis aisladas por vía oral o intramuscular en adultos por lo general varían entre 50 y 150 mgs. dosis que pueden tener que repetirse cada tres o cuatro horas. En el caso de que no se obtenga una analgesia satisfactoria cuando son inyectados 200 mgs. seguramente no se obtendrá mayor eficacia con cantidades mayores. Las dosis para los niños hay que calcularlas según el peso del enfermo.

Con dosis terapéuticas de meperidina puede presentarse una serie de **efectos secundarios**, la mayoría de los cuales son mínimos y transitorios, los cuales no tienen relación con la edad, sexo o enfermedad que sufre el paciente. El porcentaje y gravedad de tales reacciones es mayor en pacientes ambulatorios que en los que tienen que guardar cama. Según Batterman en una larga serie de enfermos ambulatorios se presentaron estos efectos secundarios en el 67 por ciento y sólo en un 26 por ciento de los enfermos hospitalizados. Casi siempre el efecto más frecuente son vértigos subjetivos no asociados a nistagmo o ataxia y por lo tanto, si es posible, debe advertírsele al enfermo. En pacientes de consulta debe advertírseles que eviten actividades que puedan favorecer el vértigo. Lo mismo que después de la morfina, es posible que se presente disforia, caracterizada por sensación desagradable, temblor, ansiedad y sensación de inseguridad. Los vómitos y náuseas se presentan con una frecuencia probablemente menor que con el empleo de morfina. Son frecuentes sudoración y sequedad de boca. En la gran mayoría de los enfermos se produce inhibición o aboli-

ción del reflejo corneal. Con menos frecuencia pueden presentarse moscas volantes y más raramente urticaria; alguna vez reacción sincopal que consiste en intensa debilidad, vértigo, sudoración, hipotensión, bradicardia, palidez, náuseas, vómitos y abatimiento. Esta respuesta sincopal que tiene cierta analogía con la reacción nitritoide es casi siempre transitoria y desaparece fácilmente haciendo acostar al enfermo. En contraste con la morfina, la meperidina solamente en casos rarísimos inhibe la diuresis urinaria o produce depresión respiratoria y también es poco frecuente el estreñimiento. Se presentan casos de tolerancia al medicamento y éstos, lo mismo que los efectos secundarios, casi siempre aparecen en el curso de tratamientos crónicos. En el caso de que los efectos secundarios sean frecuentes o de intensidad apreciable, conviene disminuir la dosis (25 a 50 mgs.). Sólo en un 5 por ciento de los enfermos es necesario interrumpir la medicación por la persistencia o gravedad de los efectos secundarios.

Las dosis excesivas de meperidina producen excitación cerebral, con temblor, incoordinación muscular e incluso convulsiones. Por lo tanto debe evitarse cuidadosamente dosis mayores de 200 mgs. cada dos horas. Es preciso extremar las precauciones cuando sea preciso administrar este fármaco en pacientes con lesiones intracraneales, debido a la posibilidad de provocar depresión respiratoria. En enfermos ambulantes no debe emplearse otra vía que la oral. Debido a su tendencia a provocar vasodilatación e hipotensión debe evitarse el empleo de la meperidina o emplearlo con gran cuidado en enfermos hemorrágicos o colapsados. Hasta ahora no se conoce ningún efecto que contraindique su empleo en alguna enfermedad o síndrome particular exceptuando disfunciones graves de hígado, dolor en postcolecistectomías, presión intracraneal aumentada e hipersensibilidad

al dolor. Tampoco se conoce nada que contraindique la asociación a otros fármacos.

La **Cetobemidona**, según se ha comprobado experimentalmente, tiene un poder **analgésico** mayor que la morfina, con acciones tóxicas y secundarias menos acentuadas y menos constantes en su aparición.

Las dosis pequeñas producen excitación del sistema nervioso central, siendo depresoras las dosis mayores. El **efecto** circulatorio más marcado es la bradicardia, posiblemente por acción sobre el centro del vago, elevación de presión y aumento de irrigación coronaria. Su **acción respiratoria** es depresora, disminuyendo francamente la frecuencia, y es sedante de la tos a dosis menores que las analgésicas. Sobre el tracto intestinal sólo se observa ligera disminución del tono y peristaltismo y como efectos metabólicos sólo se han podido observar con claridad ligera hipotermia e hiperglucemia, que se supone consecuencia de la acción hipotalámica (Trinchán y Nieto¹²⁴).

Estos mismos autores han observado en la clínica un efecto analgésico menor que el de la morfina pero que no influye, como ésta, sobre el factor subjetivo emocional de la enfermedad. Por lo tanto no está indicado en enfermos en los cuales el dolor va asociado a enfermedad incurable.

Los efectos secundarios son escasos y consisten en náuseas, vómitos y delirios repentinos que desaparecen en poco tiempo.

Resumiendo las experiencias realizadas en hombres sanos y animales por los autores citados, se llega a la conclusión de que, comparado con otros analgésicos centrales este fármaco es relativamente poco tóxico como lo demuestra el hecho de que dosis terapéuticas de 1 a 2 cm³, no posean acción depresora respiratoria, sino que por el contrario elevan

algo la presión. A partir de los 3 cc. se produce hipotensión pero estas dosis ya no tienen aplicación clínica. El efecto depresor sobre la respiración tampoco aparece después de administrar dosis terapéuticas. En cambio sí se produce taquifilaxia como con la meperidina. La acción espasmolítica es muy ligera excluyendo la que tiene lugar sobre los vasos coronarios y que es responsable del aumento tensional inicial y posterior hipotensión.

Cuando se administra por vía subocipital la acción depresora central es mayor. La depresión circulatoria que producen las dosis tóxicas se combate eficazmente con simpatol, dando peores resultados el empleo de cardiazol. En cambio en la depresión respiratoria tóxica es el cardiazol el que se muestra más eficaz y menos activa la coramina.

La **anileridina** administrada por vía bucal es un analgésico potente de gran actividad y efectos secundarios relativamente ligeros (Orohovats, y colaboradores⁸⁶). Experimentalmente el efecto analgésico es similar al de la morfina y 10 a 12 veces mayor que el de la meperidina. En los perros tiene la misma eficacia cuando se da por vía oral que subcutánea. A pesar de su rápida eliminación (20 a 30 minutos), el efecto analgésico es muy duradero (de 3 a 6 horas). También se ha mostrado en estas experiencias animales, en contraposición a la meperidina, un buen agente antitusígeno. Además tiene ligeras propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas y espasmolíticas análogas a la meperidina.

No provoca vómitos ni náuseas, al contrario antagoniza eficazmente los efectos eméticos de la morfina y emetina en los perros. Los efectos secundarios, muy ligeros, consisten principalmente en depresión general y sedación, depresión del centro respiratorio e hipotensión, siendo todos ellos mucho más ligeros que los de la morfina e incluso meperidina. En los ani-

males tampoco produce estreñimiento y es muy bien tolerada lo mismo en dosis únicas que en administración continuada. La toxicidad en el ratón es similar a la de la petidina lo mismo por vía oral que subcutánea.

El derivado sintético N-acetilado tiene en la rata una actividad analgésica del mismo orden y los resultados preliminares obtenidos en el hombre por administración oral y parenteral, demuestran que este compuesto tiene un efecto analgésico por lo menos dos veces mayor que la meperidina (Weijlard y colab.¹³¹).

Natham⁷⁸, resume las dosis equiparables de morfina y algunos analgésicos sintéticos del modo siguiente: morfina, 16 mgs.; metadona, 12 mgs.; petidina, 125 mgs.; fenadoxona, 10 mgs. i.v. 30 mgs. oral.

Propoxifeno

Es un analgésico obtenido por síntesis y que tiene la misma eficacia que la codeína, cuando se administra en dosis de 65 mgs. pero menos efectos colaterales de tipo gastrointestinal y cerebral y en el que no se ha observado que engendre tolerancia ni idiosincrasia, inconvenientes serios que se presentan durante el tratamiento con codeína y que no se han observado hasta ahora con este nuevo fármaco el cual puede emplearse en todos aquellos casos en que esté indicada la codeína. En 101 enfermos que fueron tratados durante dos años con propoxifeno no se presentó ningún síntoma de acostumbamiento ni tampoco se ha podido observar verdadera idiosincrasia (Gruber⁴⁸).

R. 875

Jansen^{64,65}, ha comprobado, en experiencias realizadas en ratas y ratones, que el isómero dextrógiro de la 2,2-difenil-3-metil-4-morfolino butirilpirrolidina, tiene un poder analgésico mayor que cualquier otro analgésico ensayado, ya que

en estos trabajos se ha mostrado 60-100 veces más activo que la meperidina, 10-40 veces más que la morfina, 5-20 veces más que la metadona y unas 4 más que la heroína.

El isómero dextrógiro, R. 875, tiene experimentalmente un poder analgésico 2 veces mayor que la mezcla racémica, R. 610, y el isómero levógiro R. 898, carece totalmente de esta actividad.

En los ensayos clínicos realizados hasta ahora se ha empleado el R.875 y las diferencias entre este fármaco y los otros analgésicos habitualmente empleados no parecen tan marcadas aquí como en los trabajos experimentales. En la clínica, el R.875 provoca un seguro y poderoso efecto analgésico superior al de la morfina —unas 3 veces aproximadamente— y a cualquier analgésico sintético conocido hasta ahora. El alivio del dolor se inicia a los pocos minutos de administrado y persiste casi doble número de horas que el obtenido con los otros analgésicos de uso habitual en la clínica incluso metadona.

Las dosis normales suelen oscilar entre 5 y 12 mgs. cada vez, dependiendo de la intensidad y tipo del dolor. Se puede administrar indistintamente por vía oral o parenteral, ya que el efecto obtenido por ambas vías es el mismo.

Según las comunicaciones que hemos podido recoger de los ensayos realizados hasta ahora en la clínica —aunque carecemos de bibliografía— no parece que se hayan observado casos de habituación al fármaco, ni síntomas de abstinencia al suspender la medicación bruscamente después de varios meses de tratamiento intenso, aunque seguramente será necesaria más experiencia clínica para tener seguridad en su empleo. Los efectos secundarios son muy poco frecuentes, ligeros y de tipo neurovegetativo: náuseas, vértigos; lipotimia, sudoración, hipoacusia, etc.

Antagonistas

Nalorfina.—Aunque en los animales de experimentación parece ser de débil actividad analgésica (Woods ¹⁴⁰), en el hombre tiene la misma actividad que la morfina según algunos autores (Lasagne y Beecher ⁷⁸, Keats y Telford ⁷¹). Sin embargo su empleo como analgésico en la clínica —según hace notar recientemente Fraser ³⁷— está aún en fase de estudio, y carecemos de un criterio seguro para valorar las posibles consecuencias secundarias y aun para establecer las indicaciones.

En general, la mayoría de los efectos de la nalorfina en el hombre son similares a los que produce la morfina, pero menos intensos, y su toxicidad muy parecida. Tiende a disminuir la frecuencia cardíaca, a bajar la temperatura corporal, produce miosis y pseudoptosis, aumento de la secreción del sudor y palidez. Las náuseas se presentan rara vez y los vómitos son francamente raros. No se ha observado prurito. La presión sanguínea no se altera de manera apreciable, sin embargo, como regla general, se exacerba la hipotensión postural. En contraposición a la morfina la frecuencia respiratoria permanece generalmente inalterada, pero el volumen minuto se encuentra moderadamente reducido, y la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂ también está disminuída. No produce estreñimiento. Las dosis parenterales débiles, de 5 a 15 miligramos dan lugar a una relajación y somnolencia comparable a los efectos producidos por la marihuana, barbitúricos o pequeñas dosis de morfina, pudiéndose presentarse, vértigo, dificultades subjetivas al andar, y ligera disartría. Muchas personas son incapaces de dormir debido a alucinaciones visuales. Según se va aumentando la dosis, la euforia se hace más pronunciada lo mismo que la ansiedad. La administración intravenosa de pentobarbital evita la dis-

foria pero aumenta la somnolencia. La morfina es ineficaz. La suspensión del fármaco después de administración prolongada provoca síntomas de abstinencia.

Se caracteriza por sus propiedades antagonistas de la depresión respiratoria morfinica. Su importancia práctica no estriba en su actividad analgésica, sino en aquellas acciones que constituyen el fundamento de su empleo como antagonista de la morfina —y de otros compuestos morfinicos naturales o sintéticos en enfermos no habituados— demostradas en las siguientes observaciones fundamentales.

La inyección subcutánea, a la dosis de 10 mgs., deprime la respiración y la temperatura corporal del mismo modo que la morfina a dosis de 10 a 30 mgs. y aun cuando en estas condiciones puede producir disforia y miosis, lo interesante es que si la misma dosis se administra una hora después de 10 a 20 mgs. de morfina, contrarresta la euforia morfinica y la miosis, si bien no impide la depresión respiratoria. En cambio cuando se administran dos dosis terapéuticas de morfina en pocas horas, la administración de nalorfina previene la depresión respiratoria que hubiera provocado la segunda dosis de morfina.

El antagonismo es evidente en la grave depresión respiratoria producida por dosis de morfina, porque entonces la administración precoz de 10 mgs. de nalorfina normaliza la respiración.

El antagonismo sobre las acciones de la morfina, en general, es muy claro en los enfermos habituales, y así, por ejemplo, se puede desencadenar un intenso síndrome de abstinencia inyectando 10 mgs. de nalorfina a un enfermo habitual a 120 mgs. diarios de morfina.

Además de la depresión respiratoria, puede prevenir a abolir otros muchos efectos de la morfina, en animales o enfermos no habituados: euforia, analgesia, somnolencia, incoordinación muscu-

lar, vómitos, fenómenos espásticos del tracto gastrointestinal, bradicardia, hipotermia, miosis e hiperglucemia. La nalorfina, en dosis de 2 mg/Kg. de peso, antagoniza el efecto antidiurético de la morfina (4 mg/Kg. de peso).

En los gatos previamente tratados con nalorfina, la morfina no provoca los síntomas de excitación y enfurecimiento típicos de la morfina. Tampoco se presentan las alteraciones reflejas descritas en perros espinales ni trastornos de comportamiento instivo en ratas (Weiss¹³²). La nalorfina también es capaz de antagonizar los efectos depresores de la codeína, dihidromorfinoma, metildihidromorfinoma, meperidina y metadona con sus derivados. En cambio la acción emética y demás acciones farmacológicas de la morfina no se afectan en absoluto. Es importante el hecho de que la depresión respiratoria producida por los barbitúricos y demás depresores del sistema central no se influye por la nalorfina.

En el animal de experimentación, a la dosis de 10 mgs. por Kg. de peso, protege contra dosis mortales de metadona y derivados.

El **mecanismo de acción** se desconoce. La analogía química entre morfina y nalorfina sugiere que este antagonismo está basado sobre un bloqueo estructural. Sin embargo, la nalorfina también antagoniza la meperidina, metadona y otros narcóticos sintéticos cuya estructura química recuerda sólo muy remotamente la de la morfina. Se han supuesto diferentes interpretaciones pero todavía no se ha logrado una explicación satisfactoria. Para algunos autores lo fundamental sería un antagonismo de afinidad sobre receptores celulares. Así, al fijarse la nalorfina sobre el centro respiratorio impediría la fijación de la morfina. Por eso a dosis débiles de morfina el antagonismo no es apreciable, porque queda una cierta depresión respiratoria propia de la nalorfina fijada en las células centrales (Fraser³⁷). Las investiga-

ciones sobre la concentración de morfina y nalorfina en los tejidos, empleando compuestos marcados con ^{14}C demuestran que la concentración hepática de morfina disminuye rápidamente en los animales tratados con nalorfina, lo que indica que la nalorfina desplaza cantidades importantes de morfina para su eliminación urinaria (Achor y Geiling²). Otros autores, midiendo el consumo de oxígeno, llegan a conclusiones parecidas (Hofmann y Hofmann⁵⁶).

Beckett y colaboradores, después de un estudio físico-químico, que no es del caso detallar aquí, y apoyándose en observaciones farmacológicas sugieren la siguiente hipótesis. El analgésico y su antagonista, después de la absorción, deben experimentar una determinada reacción química, y como la velocidad de reacción del antagonista es más alta, resulta facilitada su fijación, que impide la del analgésico.

La nalorfina es una droga casi ineficaz cuando se administra por vía digestiva, pero se absorbe rápidamente cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular. Lo mismo que su mecanismo de acción, la **distribución de la droga en el organismo** no está satisfactoriamente aclarada a pesar de las numerosas hipótesis formuladas. Se ha comprobado química y experimentalmente que la duración y acción de la eficacia de la droga es por lo general más corta que la de la morfina.

La nalorfina es la droga de elección como antagonista específico en la intoxicación accidental por los opiáceos naturales o sintéticos. En las numerosas experiencias clínicas y experimentales realizadas por gran número de autores, la nalorfina se ha mostrado como un agente de gran eficacia en la intoxicación aguda de la morfina y sus derivados, lo mismo que en la de los narcóticos sintéticos. El efecto beneficioso sobre la respiración y la circulación deprimida es espectacular, y en muchos casos, ha salvado la vida de enfermos. Por lo general la función respi-

ratoria recupera su funcionalismo normal a los tres o cuatro minutos de la administración de nalorfina, desapareciendo rápidamente la cianosis. Los reflejos superficiales y profundos se recuperan lo mismo que la conciencia.

Se emplea el clorhidrato a la dosis de 10 mgs. por vía subcutánea para un adulto de 70 Kgs., o 5 mgs. por vía intravenosa, que se pueden repetir, si es necesario, dos veces con intervalos de quince minutos. Si no mejora la respiración con tres dosis intravenosas es muy probable que el coma y la depresión sean de otro origen. A veces la nalorfina parece agravar la depresión respiratoria, en cuyo caso no se debe repetir. De ordinario mejora manifiestamente la frecuencia respiratoria y el volumen minuto, aunque puede persistir la somnolencia y un estado semicomatoso, en cuyo caso tampoco se debe repetir la dosis a no ser que se presente nueva depresión respiratoria. El efecto suele durar dos o tres horas (Fraser⁵⁷).

La nalorfina es un agente valioso para el diagnóstico de habituación narcótica. A un supuesto habituado se le inyectan subcutáneamente tres mgs. de nalorfina y si los signos de abstinencia no aparecen a los veinte minutos, se le vuelve a inyectar una dosis de 5 mgs. Si tampoco aparece el síntoma de abstinencia, a los veinte minutos puede darse una dosis final de 8 miligramos. El uso de nalorfina para el diagnóstico de habituación narcótica no está carente de peligro y puede tener serias complicaciones médico-legales. Por eso es preciso realizar una historia completa y un examen físico detenido del enfermo antes de decidirse por el empleo de la nalorfina y es preciso conseguir previamente por escrito un permiso para realizar esta prueba. En el caso de que se presenten síntomas de abstinencia de gravedad se puede conseguir una mejoría con barbitúricos de escasa duración. También grandes cantidades de morfina fracasan en el intento de aliviar estos síntomas. Según las experiencias de Isbell⁶³ la

nalorfina es un antídoto eficaz en las intoxicaciones producidas por la metadona, dilaudid, meperidina, pantopón y dromoran. La aparición del síndrome de abstinencia nos permite afirmar un diagnóstico de tóxicomanía, pero en el caso de que la prueba fracase no permite asegurar que no se trate de un toxicómano aunque si demuestra que por lo menos desde una semana antes de realizar la prueba la habituación era muy ligera. Tras la administración de meperidina no se presentan con esta prueba los síntomas de abstinencia, a no ser que el enfermo tomara diariamente más de gramo y medio de meperidina.

Efecto de la nalorfina en la asfixia. Gran número de autores han confirmado que la inyección de 0,1 mg. de nalorfina en la vena umbilical de un recién nacido con apnea, cianosis e hipotonía muscular, restablece rápidamente el ritmo respiratorio normal. Puede repetirse la dosis con intervalos de dos minutos hasta conseguir una respuesta satisfactoria. También resulta eficaz como profiláctico de la asfixia del recién nacido. En estos casos se administra a la madre 10 mg., nunca menos de 5 mg., de nalorfina unos diez minutos antes del parto, como mínimo. En cambio Cappe y Pallin¹⁸ aconsejan el empleo simultáneo de la nalorfina y morfina, incluso mezclándolas en la misma jeringa, en proporción de 5-40 mg. de morfina, cuando se emplee ésta en analgesia obstétrica, como profiláctico de la asfixia del recién nacido. En los 75 casos en que siguieron esta pausa solamente uno de los recién nacidos presentó alteraciones respiratorias.

Otros autores han confirmado este resultado en 718 casos en los cuales se empleó la nalorfina para antagonizar la depresión respiratoria del recién nacido provocada por la morfina, metadona y meperidina cuanto éstos se emplean en analgesia obstétrica (Snyder¹¹⁵ y Patterson y Prescott¹⁰⁰).

Levalorfan.—Se ha empleado con éxito por diversos autores en el tratamiento de la depresión respiratoria causada por anestésicos y analgésicos y en el control del dolor postoperatorio, lo que permite administrar dosis mayores de analgésicos. Las dosis empleadas son de 1 mg. como dosis terapéutica normal.

El levalorfan, en contraposición a la nalorfina, es capaz de contrarrestar los efectos eméticos y antieméticos de la morfina (Piccinelli¹⁰¹) y también inhibe el efecto antidiurético de la morfina y el dromoran. Por sí solo no tiene acción antidiurética. Se ha estudiado experimentalmente el carácter y la duración del antagonismo entre el levalorfan y la morfina sobre la depresión respiratoria producida por esta última en conejos no anestesiados y tratados con 4 mg./Kg. de peso de morfina intravenosa, dosis que provoca la reducción de un 50 por ciento del volumen minuto. A las seis horas de inyectada esta dosis sólo se había conseguido espontáneamente una recuperación parcial. El levalorfan, dado 30 minutos después de la morfina, produce un claro antagonismo de grado y duración directamente proporcional a la dosis empleada. El efecto antagonístico obtenido con dosis pequeñas (2,5 a 5 mg./Kg.) fue de corta duración, ya que a las dos horas el volumen minuto era aún menor que en animales no tratados. El levalorfan por sí solo produce estímulo o depresión del centro respiratorio (Miller y colab.⁹³).

Amifenazol.—Contrarresta eficazmente la acción narcótica de la morfina y su toxicidad es muy baja. Es un buen estimulante respiratorio y se emplea para prevenir la depresión respiratoria producida por la morfina y barbitúricos (Lundy⁸³). En la clínica se han obtenido muy buenos resultados asociando el amifenazol a la morfina, para combatir el dolor intratable de enfermos cancerosos en fase terminal (Mc Keogh y Shaw⁹⁰). Al iniciarse el tratamiento se aumentó la dosis previa de

morfina en una cuarta parte, asociándose 20-30 mg. de amifenazol; las soluciones se mezclan en la jeringa antes de ser inyectadas por vía hipodérmica o i. m. Se repiten estas dosis al reaparecer el dolor. La dosis de morfina se sigue aumentando cuando necesario hasta obtener una analgesia completa. Algunos pacientes necesitaron hasta 3 gr. en cada inyección. Cuando el enfermo se estabiliza (al cabo de unos dos días) se sustituye la inyección de amifenazol por administración oral, 20-60 mg. Sólo existe una indicación para suspender el tratamiento, la depresión respiratoria. El amifenazol por sí solo es totalmente inocuo. La inyección de 20 mg. con intervalos de diez minutos consigue antagonizar la depresión respiratoria aguda, provocada por la morfina, en menos de dos horas.

Con este método de tratamiento se obtuvo alivio en el 75 por ciento de los casos y en muchos se pudo reducir la dosis de amifenazol de 60 mg. a 20 mg., ya que era suficiente.

También se han obtenido buenos resultados en analgesia obstétrica. Holmes⁵⁷ comunica una serie de observaciones en casos de parto laborioso. En 20 de estos casos, inyectando por vía intramuscular 0.03 grs. de morfina y una dosis igual de amifenazol, nueve niños presentaron depresión respiratoria reversible. En otros treinta casos, inyectando 15 mgr. de morfina y 30 mgr. de amifenazol, para repetir la dosis de amifenazol después de la dilatación completa, observó sólo cuatro niños con manifestaciones de depresión respiratoria. De las cincuenta enfermas objeto de la experiencia, solamente una presentó vómitos atribuibles a la morfina y otras seis ligeras náuseas. No hubo retardo del ritmo respiratorio materno. La narcosis obtenida es mucho más intensa que la que se obtiene con meperidina, pero menor que la debida a la morfina; hubo más amnesia que empleando meperidina. Las contracciones uterinas resultaron menos frecuentes, pero no disminuyeron en

intensidad y el ritmo del parto y la dilatación se aceleraron. No se observó ningún efecto patológico retardado. Llega a la conclusión de que el amifenazol disminuye mucho los efectos desagradables de la morfina sin disminuir apreciablemente sus efectos analgésicos, y en dosis correctas reduce, aunque no elimina, la apnea neonatorum causada por la morfina.

Las dosis terapéuticas de amifenazol invierten la acción depresora de la morfina sobre la respiración; dosis mayores invierten la acción narcótica de la morfina y dosis aún mayores mantienen despierto al enfermo y con intranquilidad mental asociada a contracciones musculares transitorias, espiraciones forzadas y prolongadas y vómitos ocasionales.

Ro-1-7780.—Antagoniza la depresión causada por la alfaprodina y la morfina en los perros y por la alfaprodina en el hombre. Se emplea su tartrato. En el perro la relación necesaria que debe existir entre ambos fármacos para que no se presente depresión respiratoria, es de 75 a 1 cuando ambos se administran simultáneamente. En el hombre, cuando se han administrado ambas drogas, también simultáneamente y guardando esta misma relación, sólo se ha conseguido un antagonismo parcial, presentándose un cierto grado de depresión respiratoria aun durante la experiencia. Los efectos narcóticos de la alfaprodina en el hombre permanecen inalterados por este antagonista (White¹³³).

5-aminoacidina.—Como otros compuestos relacionados con ella, tiene también una acción antagonista sobre la depresión circulatoria y respiratoria provocada por la morfina y, lo mismo que la nalorfina, estos compuestos no tienen acción antagonista sobre los efectos depresores producidos sólo por drogas que no sean narcóticas. La 5-aminoacidina parece que despierta mejor al animal de la narcosis, produce mayor recuperación general y, al contrario que la nalorfina, no antagoniza

aparentemente la acción analgésica de la morfina.

Toxicomanía

La toxicomanía es el problema más importante que plantea el uso clínico de los narcóticos analgésicos. En algunas estadísticas se encuentra que un 20 por ciento de enfermos hospitalizados para tratar el síndrome de dependencia son de origen «medicamentoso», es decir, enfermos de toxicomanía a consecuencia del tratamiento con drogas. Muchos de los nuevos analgésicos utilizables en la actualidad, según los primeros ensayos parecían ampliamente manejables, lo cual dio origen a una cierta despreocupación que ha tenido importantes consecuencias; y la experiencia ha ido demostrando que algunos de estos analgésicos, contra lo que se creía, también son capaces de engendrar toxicomanía, como ha ocurrido, por ejemplo, con el grupo de la meperidina. Por eso en los últimos años el Comité de Expertos de **drogas capaces de originar toxicomanía**, de la Organización Mundial de la Salud, ha venido ocupándose detenidamente de estos problemas. Inicialmente en el grupo de los que pueden originar toxicomanía, incluye los siguientes: la 6-metilhidromorfina y la dihidrooximorfinona, así como las sustancias sintéticas siguientes: 4,4-difenil-6-dimetilamino-3-hexanona; 4,4-difenil-6-piperidino-3-heptanona, y el éster isopropílico y demás ésteres del ácido 1-metil-4-fenil-piperidina - 4 - carboxílico. Y aconseja que en la administración de petidina se tomen las mismas precauciones que en el uso de la morfina.

La toxicomanía —según la definición de la citada Comisión de Expertos— es el «abuso —compulsivamente— de una droga hasta tal extremo que altera la salud y ocasiona perturbación social». Se caracteriza por la tolerancia o tendencia a aumentar la dosis, por la llamada dependencia psíquica o habituación y, hay casi siempre, además, dependencia física. Según hace notar Isbell ⁶², tal definición es-

tá orientada desde un punto de vista social porque no define el tipo de alteración ni la intensidad de alteración necesaria para considerar la capacidad de una droga para producir habituación, y es muy difícil una definición médica capaz de comprender todas las drogas que puedan crear habituación.

La administración prolongada de narcóticos, en dosis suficientemente grandes, produce inevitablemente el **síndrome de dependencia física** caracterizado por la necesidad de administración continuada del fármaco para evitar la aparición de reacciones fisiológicas objetivas. La morfina en dosis de 1,25 cgs. dada seis veces al día durante seis semanas produce dependencia física en la mayoría de los no habituados (Faucett ³⁴).

En cuanto a las relaciones entre estructura química y tolerancia son interesantes las observaciones sobre derivados morfínicos. Las variaciones del grupo N-metilo provocan variaciones típicas en los efectos. En general, la sustitución del grupo metilo por cualquier radical alifático reduce la actividad y peligro de habituación e incluso da lugar a fármacos que son antagonistas de los opiáceos. Una excepción de esta regla general es la sustitución del metilo por un grupo fenetilo que da lugar a un compuesto con actividad analgésica muy marcada lo mismo que la capacidad de inducir hábito. En general cualquier alteración en el hidroxilo fenólico reduce el peligro de acostumbamiento aunque también la actividad analgésica. El prototipo de estos compuestos es la codeína. Cualquier sustitución en el hidroxilo alcohólico aumenta el poder analgésico, toxicidad, y toxicomanía, como ocurre con el dilaudid (dihidromorfina). Si se introducen radicales en ambos hidroxilos, predominan los efectos resultantes de la sustitución del alcohólico y aumenta también el peligro a habituación. Este es el caso de la heroína. En cuanto al mecanismo de la tolerancia se conoce muy poco, se ha atribuido a una inactividad de fermentos (Axelrod ⁴). Pero aunque se han hecho estudios bioquímicos de interés el mecanismo íntimo del fenómeno está por explicar.

Puede presentarse tolerancia independientemente de que haya o no toxicomanía, y por eso en cuanto se observa la necesidad de aumentar la dosis para man-

tener el efecto analgésico se plantea la contraindicación y la conveniencia de sustituir el fármaco. Naturalmente, sólo se llegará a estos extremos en aquellos casos de dolor intratable, cuando se han agotado todos los medios y el enfermo es incurable. Pero aun en estos casos se debe vigilar rigurosamente y tratar de modificar el tratamiento en cuanto aparecen las primeras manifestaciones de tolerancia.

La **dependencia psíquica** o habituación se produce con mucha facilidad, sobre todo en aquellos sujetos en los cuales intervienen factores predisponentes. Se origina porque el enfermo encuentra en la droga un medio de eliminar cierta tensión psicológica, y una adaptación de su comportamiento psíquico. Por eso hay que extremar la prudencia en el empleo de narcóticos en todos aquellos enfermos con marcadas manifestaciones de ansiedad y con antecedentes o manifestaciones de alteraciones psíquicas. Es muy importante el alcoholismo, aun cuando el enfermo en el momento de administrarle la droga no sea alcohólico, porque fácilmente encuentra en la droga una sustitución del alcohol.

En el **dolor crónico** sólo se puede dar morfina durante breves períodos, y hay que agotar todos los posibles tratamientos antes de recurrir a los narcóticos, sobre todo cuando el dolor se hace persistente. Según Faucett³¹, se deben extremar las precauciones —emplear analgésicos no narcóticos, observación psicológica y medios psíquicos, terapéutica física, bloqueo ganglionar anestésico y hasta técnicas quirúrgicas— antes de recurrir a los analgésicos narcóticos en enfermos crónicos.

Las **crisis dolorosas agudas** o dolores intermitentes, por lo general limitados a unos pocos minutos y horas, requieren un tratamiento totalmente distinto del dolor crónico y continuo. Los episodios dolorosos agudos necesitan, por su naturaleza y peligros, fármacos de acción rápida y segura; cuando los ataques dolorosos son poco frecuentes el analgésico de elección debe ser el compuesto de acción útil más eficaz y menos tóxico. Sin embargo, cuando los accesos son intermitentes o frecuentes hay que tener en cuenta que pueden plantearse los mismos problemas que en el dolor crónico.

Fármaco	Origen	EFECTO ANALGESICO			Efecto respiratorio	Diámetro pupilar
		Rapidez	Intensidad	Duración		
Morfina	Alcaloide natural del opio	Rápido	10	Unas 4 horas	Gran depresión	Miosis característica
Meperidina	Derivado piperidínico sintético	Más lento	1	Unas 3 horas	Depresión ligera	Generalmente sin alterar
Metadona	Heptanona sintética	Rápido	10-12	Más de 4 horas	Como la morfina, pero menos intensa	Como la morfina
R. 875	Sintético	Muy rápido	30	De 8-10 horas	Muy ligero	

Fármaco	Músculo liso	Secreciones	Tolerancia	Tóxicomanía habituación	Síndrome abstinencia	Euforia
Morfina	Espasmódico	Ligera inhibición	Marcada	Gran peligro	Intenso y con frecuencia grave	Frecuente y marcada
Meperidina	Ligeramente espasmódico, no el bronquial	Ligera inhibición	Moderada y menos frecuente que morfina	Peligro	Rara vez grave; poco intenso	Inconstante y moderada
Metadona	Medianamente espasmódico	Como la morfina	Entre morfina y meperidina	Peligro: entre morfina y meperidina	Menos grave que la morfina	Aún mayor que la morfina
R. 875			No se ha observado hasta ahora	No se ha observado ningún caso	Hasta ahora no se ha observado ningún caso	No se ha observado

Fármaco	Efectos secundarios	Dosis terapéu- ticas, mgs.	Vías administración	PRINCIPALES INDICACIONES TERAPEUTICAS		
				Analgesia	Analgesia Obstétrica	Medicación preanestésica
Morfina	Muchos, persistentes y molestos	5-20	Todas; la más usada es la subcutánea	Satisfactoria	Peligroso su empleo; satisfactoria	Satisfactoria
Meperidina	Muchos, transitorios y poco intensos	50-200	Evitar la subcutánea	Satisfactoria	Satisfactoria; riesgo mínimo	No es útil
Metadona	Similares a la morfina, pero poco intensos	5-15	Todas, incluso rectal	Satisfactoria	Peligroso su empleo; satisfactoria	No es útil
R. 875	Ligeros, de tipo vegetativo	5-12	Todas igual eficacia	Satisfactoria	No hay experiencia	Probablemente no útil

BIBLIOGRAFÍA

1. ACHOR, L. B. y E. M. K. GEILING. *J. Pharmacol.* 117: 16, 1956.
1. ACHOR, L. B. y E. M. K. GEILING. *Arch. Internat Pharmacodyn.* 105: 313, 1956.
3. ARMSTRONG, D., J. B. JEPSON C. A. KELELE y J. W. STEWART *J. Physiol.*, 135: 350, 1957.
4. AXELROD, J. *Science*, 124: 263, 1956.
5. BATTERMAN, R. C. *Arch. Int. Med.*, 71: 345, 1943.
6. BATTERMAN, R. C. *Yale U. Biol. Med.* 18: 595, 1946.
7. BECKETT, A. H. *J. Pharm. Pharmacol.* 4: 425, 1952.
8. BECKETT, A. H. *J. Pharm. Pharmacol.* 6: 986, 1954.
9. BECKETT, A. H. *J. Pharm. Pharmacol.* 8: 848, 1956.
10. BEECHER, H. K., P. A. DEFFER, F. E. FINK y D. B. SULLIVAN. *U. S. Armed Forces M. J.* 2: 1269, 1951.
11. BEECHER, H. K., y M. D. BOSTON. *J. A. M. A.* 159: 1602, 1955.
12. BEECHER, H. K. *J. A. M. A.* 161: 1609, 1956.
13. BEECHER, H. K. The measurement of pain. *Pharmacological Rev.* 9: 59, 1957.
14. BÉNARD, H., A. CRUZ-HORN, A. KASWIN y A. SEEMAN. *C. r. Soc. Biol. (Paris)* 150: 131, 1956.
15. BENSON, W. M., P. L. STEFKO y L. O. RANDELL. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 109: 189, 1953.
16. BISHOP, G. H. Neural mechanism of cutaneous sense. *Physiol. Rev.* 26: 77, 1946.
17. BREMER, F. *Acta Neurol. Psychiat. Bel.* 54: 771, 1954.
18. CAPPE, PALLIN. *J. A. M. A.* 154: 377, 1954.
19. CHAMPMAN, W. P., E. N. ROWLADN y C. M. JONES. *New England J. Med.* 243: 171, 1950.
20. CHEN, K. K. *Ann. New York Acad. Med.* 51: 83, 1948.
21. CLEMMESSEN, C. *Lancet.* 2: 966, 1956.
22. COCCHIA, N., R. CUOCOLO y P. PREZIOSI. *Arch. It. Sci. Farmacol.* 6: 319, 1956.
23. CRONE, R. S. y G. M. ARDROU. *Gastroenterology.* 32: 88, 1957.
24. DENTON, E. JANE y H. K. BEECHER. *J. A. M. A.* 141: 1146, 1949.
25. EDDY, N. B. y J. G. REDI. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 52: 468, 1934.
26. EDDY, N. B. *Pub. Health Rep.* 64: 93, 1949.
27. EDDY, N. B. *J. Am. Pham. A. (Scient. Ed.)*. 39: 245, 1950.
28. EDDY, N. B., H. HALBACH y C. J. BRAENDEN. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 14: 353, 1956.
29. EDDY, N. B., C. F. TOUCHBERRY y J. E. LIEBERMAN. *J. Pharmacol. Exper. Therap* 98: 121, 1956.
30. FISLEB, O. y O. SCHAUMANN. *Deutsche med. Wchnschr.* 65: 967, 1939.
31. ESCH, I., H. HEEGER y G. SAIKO. *Klin. Wschr.* 35: 855, 1957.
32. EVANS, J. A., P. A. NASMITH y H. C. STEWART. *Brit. J. Pharmacol.* 7: 542, 1952.
33. FARNSWORTH, D. *New England J. Med.* 254: 559, 1956.
34. FAUCETT, R. L. *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.* 32: 45, 1957.
35. FELDBERG, W., y W. D. M. PATON. *J. Physiol.* 111: 198, 1950.
36. FRASER, H. F. y H. ISBELL. *J. Pharmacol.* 100: 128, 1950.
37. FRASER, H. F. *The Medical Clinics of North America.* Marzo 1957, 393.
38. FROMHERZ, K. *Arch. int. Pharmacodyn.* 85: 387, 1951.
39. GAENSLER, E. A. y J. M. MCGOWAN. *Gastroenterology.* 16: 484, 1950.
40. GERARD, R. W. *Anesthesiology.* 12: 1, 1951.
41. GILLHESPY, R. O., E. COPE y P. O. JONES. *Brit. Med. J.* 2: 1094, 1956.
42. GRAVENSTEIN, J. S., G. M. SMITH, R. D. SPHIRE, J. P. ISAACS y H. K. BEECHER. *New England J. Med.* 254: 877, 1956.
43. GRAVENSTEIN, J. S. y H. K. BEECHER. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 119: 50, 1957.
44. GREEN, A. F. y N. B. WARD. *Brit. J. Pharmacol.* 11: 32, 1956.
45. GRIESSER, G. *Klin. Wschr.* 35: 851, 1957.
46. GROSS, E. G., H. L. HOLLAND y F. W. SCHUELER. *J. Appl. Physiol.* 1: 298, 1948.
47. GROSSMAN, R. G., M. GOLBEY, M. GITTINGER y R. C. BATTERMLAN. *J. Am. Geriatr. Soc.* 4: 187, 1956.
48. GRUBER, CH. M. *J. A. M. A.* 164: 966, 1957.
49. GRUHLE, H. W. *Arzneim. Forsch.* 5: 630, 1955.
50. GRUNDFEST, H. Electrical Inexcitability of Synapses and Some Consequences in the Central Nervous System. *Physiol. Rev.* 37: 337, 1957.
51. HARDY, J. D., H. GOODELL y H. G. WOLFF. *Science.* 114: 149, 1951.
52. HARDY, J. D., H. G. WOLFF y H. GODELL: Pain sensations and reactions. Williams & Wilkins, Baltimore, 1952.

53. HARDY, J. D., H. G. WOLF y H. GODELL. *Science*, 117: 164, 1953.
54. HARDY, J. D. J. JACOBS, D. MEIXNER. *J. Appl. Physiol.* 5: 725, 1953.
55. HAUTFERY, J. y H. JASPER. *J. Neurophysiol.* 16: 252, 1953.
56. HOFMANN, H. y E. HOFMANN. *Arzneim-Forschg.* 7: 95, 1957.
57. HOLMES, J. M. *Lancet*, 2: 765, 1957.
58. HOLTIEN, C. H. *Acta Pharmacol. (Kobenh)*, 13: 113, 1957.
59. HOUDE, R. W., M. H. SERVERS, F. PURCELL y S. IRWIN. *J. Pharmacol.* 94: 14, 1950.
60. HOUDE, R. W. y A. Wikler. *J. Pharmacol.* 103: 236, 1951.
61. IRWIN, S., R. W. HOUDE, D. R. BENNETT, L. C. HENDERSHOTS y M. H. SEEVERS. *J. Pharmacol.* 101: 132, 1951.
62. ISBELL, H. y H. F. FRASER. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 107: 524, 1953.
63. ISBELL, H. Transaction Studies of the College of Physicians of Philadelphia, 24: 1, 1956.
64. JANSSEN, P. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 78: 3862, 1956.
65. JANSSEN, P. A. y A. JAGENEAU. *J. Pharmacol.* 9: 381, 1957.
66. JIMÉNEZ VARGAS, J. *Rev. esp. Fisiol.*, 3: 169, 1951.
67. JIMÉNEZ VARGAS, J. *Lecciones de Fisiología del sistema nervioso*.
68. JOHNSON, E. A. *Canad. M. A. J.*, 64: 429, 1951.
69. JONES, M. H. *Science*, 124: 442, 1956.
70. KAYMACKALAN, S. y L. A. WOODS. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 117: 112, 1956.
71. KEATS, A. S. y J. TELFORD. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 117: 190, 1956.
72. KEATS, A. S., J. TELFORD y Y. KUROSEE. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 119: 155, 1957.
73. KEELE, C. A. *Analyst*, 77: 111, 1952.
74. KEUTMAN, E., y F. F. FOLDES. *New England J. Med.* 244: 286, 1951.
75. KING, E. E., R. NAQUET y H. W. NAGOUN. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 119: 48, 1957.
76. KRUEGER, H., N. B. EDDY, y M. SUMWALT. The pharmacology of the opium alkaloids, Supplement N.º 165. *Pub. Health Rep., U. S. Government Printing Office*. Washington D. C. Part. 1, 1941, Part. 2, 1943.
77. KRUEGER, H. Action of morphine on digestive tract. *Physiol. Rev.* 17: 618, 1937.
78. LASAGNA, L. y H. K. BEECHER. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 112: 356, 1954.
79. LASAGNA, L. *Arch. int. Med.* 94: 532, 1954.
80. LASAGNA, L. y H. K. BEECHER. *J. A. M. A.* 156: 230, 1954.
81. LEWIS, T. *Pain*. MacMillan, New York, 1942.
82. LIBET, B. *Science*. 126: 256, 1957.
83. LUNDY, J. S. *J. A. M. A.* 163: 1455, 1957.
84. MARUHASHI, J., J. MIZUGUCHI y I. TAsAKI. *J. Physiol.* 117: 129, 1952.
85. MATEO TINA0, M. y J. NIETO AYESA. *Arch. Inst. Farm. Exper.* 8: 114, 1955.
85. MATZNER, M. J., S. STARK y I. M. PALLIN. *Am. J. Gastroenterol.* 27: 15, 1957.
87. MAZZIA, V. D. B., A. VAN POZNAK y J. F. ARTUSIO. *J. A. M. A.* 167: 270, 1957.
88. MCCOUBREY, A. *Brit. J. Pharmacol.* 8: 22, 1953.
89. MCCOUBREY, A. *J. Pharm. Pharmacol.* 8: 800, 1956.
90. MCKEOGH, J. y F. SHAW. *Brit. Med. J.* 1: 142, 1956.
91. MELLETT, L. B. y L. A. WOODS. *J. Pharmacol.* 116: 77, 1956.
92. MILLAR, R. A. y R. P. STEPHENSON. *Brit. J. Pharmacol.* 11: 27, 1956.
93. MILLER, J. W., T. M. GILFOIL y F. E. SHIDEMAN. *J. Pharmacol.* 115: 350, 1955.
94. MILLER, J. W., R. GEORGE, H. W. ELIOT, C. Y. SUNG y E. LEONG, WAY. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 114: 43, 1955.
95. MOYER, J. H., R. PONTIUS, G. MORRIS y R. HERSHBERGER. *Circulation.* 15: 379, 1957.
96. NASMITH, P. A. y H. C. STEWART. *J. Physiol.* 111: 19, 1950.
97. NASMITH, P. A. *Brit. J. Pharmacol.* 9: 95, 1954.
98. NATHAN, P. W. *Brit. M. J.*, 2: 903, 1952.
99. ORAHOVATS, P. O., E. G. LEHMAN y E. W. CHAPIN. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 119: 26, 1957.
100. PATTERSON, J. y F. PRESCOTT. *Lancet*. 266: 490, 1954.
101. PICCINELLI, D., A. CRUCIANI y F. DORDONI. *Arch. Ital. Sci. Farmacol.* 6: 65, 1956.
102. RADOUCO-THOMAS C., I. RADOUCO-THOMAS y ED. FROMMEL. *Helv. Physiol. Acta.* 15: 193, 1957.
103. RANDALL, L. O. y G. LEHMANN. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 99: 163, 1950.
104. REESE, W. G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 56: 330, 1953.
105. RINK, R. A., I. GRAY, R. R. RUECKERT y H. C. SLOCUM. *Anesthesiology.* 17: 377, 1956.
105. ROSENTHAL, S. R. *J. Appl. Physiol.* 2: 348, 1949.
107. RUBIN, A. y J. WINSTON. *J. Clin. Invest.* 29: 1261, 1950.
108. SATO, H. y F. OHMI. *J. Exper. Med.* 21: 411, 1933.
109. SCARFF, J. E. *Surg., Gynec. Obst.* 89: 385, 1949.
110. SCHWARTZ, A. M., W. K. SAsA y D. LASZLO. *Science*. 111: 310, 1950.
111. SCOTT, C. C., K. K. CHEN, K. G. KOHLSTEADT, E. B. ROBBINS, y F. W. ISRAEL,

- J. Pharmacol. Exper. Therap.* 91: 147, 1947.
112. SHAW, F. H. y G. BENTLEY. *M. J. Australia*. 2: 868, 1949.
113. SHAW, F. H., S. GERSHON y G. A. BENTLEY. *J. Pharm. Pharmacol.* 9: 666, 1957.
114. SHOFER, P., J. AXELROD, C. HOGGEN y B. B. BRÖDIE. *J. Pharmacol.* 113: 192, 1955.
115. SNYDER, H. *Fed. Proc.* 12: 136, 1953.
116. SPIEGEL, E. A., M. KLETZKIN, E. G. SZEKELY y H. T. WYEIS. *Neurology*. 4: 739, 1954.
117. STARZL, T. E., C. W. TAYLOR y H. W. MAGOUN. *J. Neurophysiol.* 14: 461, 1951.
118. STARZL, T. E. y H. W. MAGOUN. *J. Neurophysiol.* 14: 133, 1951.
119. STARZL, T. E. y D. G. WHITTOCK. *J. Neurophysiol.* 15: 449, 1952.
120. STEPHENS, J. H. y W. H. GANTT. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 98: 245, 1956.
121. Symposium Newer synthetic analgesics (MINER, R. W., Editor). *Ann. New York Acad. Sc.* 51: 1, 1948.
122. TENNEY, S. M. y J. C. MITHOEFER. *New England J. Med.* 249: 886, 1953.
123. TOWER, S. S. *J. Neurophysiol.* 3: 486, 1940.
124. TRINCHÁN SÁNCHEZ, R. y J. NIETO AYESA. *Arch. Inst. Farm. Exper. (Medicina)*. 8: 200, 1956.
125. TRIPOD, J. y F. GROSS. *Helv. Physiol. Acta.* 15: 105, 1957.
126. UNTERHARNSCHEIDT, F. *Arzneim-Forschg.* 5: 630, 1955.
127. WALKER, A. E. *The Primate Thalamus*. Chicago University Press, 1938.
128. WANG, S. C. y S. O. BAIN. *J. Pharmacol.* 103: 365, 1951.
129. WATTS, D. T. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 102: 269, 1951.
130. WATTS, D. *Arch. Biochem.* 25: 201, 1950.
131. WEIJLARD, J., P. D. ORAHOVATS, A. P. SULLIVAN, G. PURDUE, F. K. HEATH y K. PEISTER. *J. Amer. chem. Soc.* 78: 2342, 1956.
132. WEISS, B. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 105: 381, 1956.
133. WHITE, C. W., R. MEGIRIAN y P. S. MARCUS. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 92: 512, 1956.
134. WIKLER, A. *J. Pharmacol.* 80: 176, 1944.
135. WIKLER, A., H. GODELL y H. G. WOLF. *J. Pharmacol.* 83: 294, 1945.
136. WIKLER, A. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 58: 193, 1945.
137. WIKLER, A. *Pharmacol. Rev.* 2: 435, 1950.
138. WIKLER, A., H. F. FRASER y H. ISBELL. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 100: 8, 1953.
139. WOLF, H. G. On the natura of pain. *Physiol. Rev.* 27: 167, 1947.
140. WOODS, L. A. The Pharmacology of Nalorphine (N-Allylmorphine). *Pharmacol. Rev.* 8: 175, 1956.