

## ESTUDIOS SOBRE TAQUIFILAXIS A LA MORFINA EN RATAS. II. EFECTO DE ANALOGOS DE LA MORFINA (\*)

Studies on morphine tachyphylaxis in rats. II. Effect of some morphine analogues.

RAFAEL PRIETO, SABINA CODNER, JOSÉ CODNER y JORGE ALDUNATE

*Instituto de Farmacología, Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.*

Recibido para su publicación el 12 de Mayo de 1964.

### RESUMEN

Se estudió la apnea y la bradicardia reflejas producidas en la rata por los siguientes fármacos análogos de la morfina: normorfina, codeína, etilmorfina, metadona, dextromoramida y meperidina, y se comparó con el efecto producido por la morfina con respecto a los siguientes puntos: a) relación dosis:efecto; b) influencia de la vía de administración; c) influencia de la vagotomía bilateral; d) taquifilaxis y e) taquifilaxis cruzada con morfina.

Los 6 fármacos estudiados produjeron apnea y bradicardia reflejas cuando se administraron por vía venosa, pero tanto las dosis activas como la magnitud del efecto variaron de una droga a otra. La meperidina se apartó del grupo, pues el efecto reflejo que produjo fue muy leve.

El tiempo de latencia observado cuando las drogas fueron administradas por vía venosa fue similar al de la morfina, con la excepción del de la metadona, droga que mostró un tiempo significativamente más largo cuando se administró por la vena femoral. La administración por vía arterial no produjo efecto en gran parte de los experimentos y cuando lo produjo el tiempo de la latencia no fue, en general, inferior al obtenido por inyección en la vena cava. La vagotomía bilateral previa impidió en todos los casos los efectos cardio-respiratorios. Los 6 fármacos estudiados presentaron taquifilaxis homóloga, pero de diverso grado, y en el caso de la metadona y la dextromoramida, de aparición irregular. Con respecto a la taquifilaxis cruzada con morfina, se observaron efectos diversos en los distintos fármacos, así como cierta influencia de las dosis y del orden de administración.

### INTRODUCCIÓN

En trabajos anteriores (1, 2) se ha demostrado que en la rata la inyección intravenosa de morfina produce bradicardia, apnea e hipotensión reflejas, fenómenos que tienen probablemente su origen en el estímulo de neuro-receptores del vago ubicados en la zona irrigada por la circulación pulmonar, que se presentan después de un tiempo de latencia vecino de 5 segundos y muestran taquifilaxis.

En el presente trabajo se estudian los

efectos reflejos sobre la respiración y la frecuencia cardíaca que produce la inyección intravenosa de algunos derivados y análogos de la morfina, a saber: normorfina, codeína, etilmorfina, metadona, dextromoramida y meperidina. Estos efectos se comparan con respecto a la relación entre la dosis y la respuesta cardio-respiratoria, la influencia de la vía de administración sobre el tiempo de latencia de esta respuesta y las características de la taquifilaxis homóloga y de la cruzada con morfina.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en ratas blancas adultas, de ambos sexos, pertenecien-

(\*) Esta investigación fue financiada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Proyecto 59.5) y por la Fundación Rockefeller (Grant 60038), según programa conjunto.

tes a la colonia del Instituto, anestesiadas con uretano (1 g/kg por vía intraperitoneal). En ellas se registraron el ECG en derivación II y los movimientos respiratorios. La inyección se administró en una vena del muslo, en la cava superior abordada por catéter de polietileno introducido por la yugular derecha, o bien en el ventrículo izquierdo mediante un catéter introducido por la carótida derecha.

El efecto sobre la frecuencia cardíaca se calculó en porcentaje de disminución del número de contracciones en un período de 3 segundos después de iniciada la bradicardia ( $Q_{B3}$ ) y el efecto sobre el ritmo respiratorio se expresó por el tiempo que medió entre la iniciación de la apnea y la aparición de la primera respiración.

La taquifilaxis homóloga se midió calculando el porcentaje de disminución del efecto observado en la frecuencia cardíaca y en la duración de la apnea, administrando una segunda dosis igual a la primera, separada por un intervalo de 10 a 15 minutos ( $Q_T$ ).

Se estudió asimismo la taquifilaxis cruzada con morfina empleando el fármaco análogo como primera o como segunda dosis. En el caso en que la primera dosis fue morfina, el valor de  $Q_T$  se calculó considerando como primer efecto el promedio de aquel producido por una dosis equivalente del fármaco

análogo respectivo, cuando había sido utilizado como primera dosis en otros experimentos.

La dosis por cada 100 g de peso corporal se administró disuelta en 0,1 ml de agua y la inyección se colocó en menos de un segundo. Las dosis que se indican corresponden a alcaloide base.

Las drogas empleadas fueron de la procedencia que se indica: Morfina, May and Baker; Normorfina, Merck, Sharp and Dohme; Codeína, Merck; Etilmorfina, Merck; Metadona, Beta; Dextromoramide (Alcioid®), Bactechile; Meperidina, Sterling Winthrop.

La vagotomía bilateral se practicó en la región media del cuello abordando los nervios por una incisión mediana, inmediatamente antes de administrar el fármaco en estudio.

El número de animales empleados en cada grupo experimental aparece en las Tablas correspondientes.

## RESULTADOS

### Relación entre las dosis y los efectos cardio-respiratorios.

Los 6 fármacos estudiados produjeron bradicardia y apnea cuando se administraron por la vía venosa, pero la relación

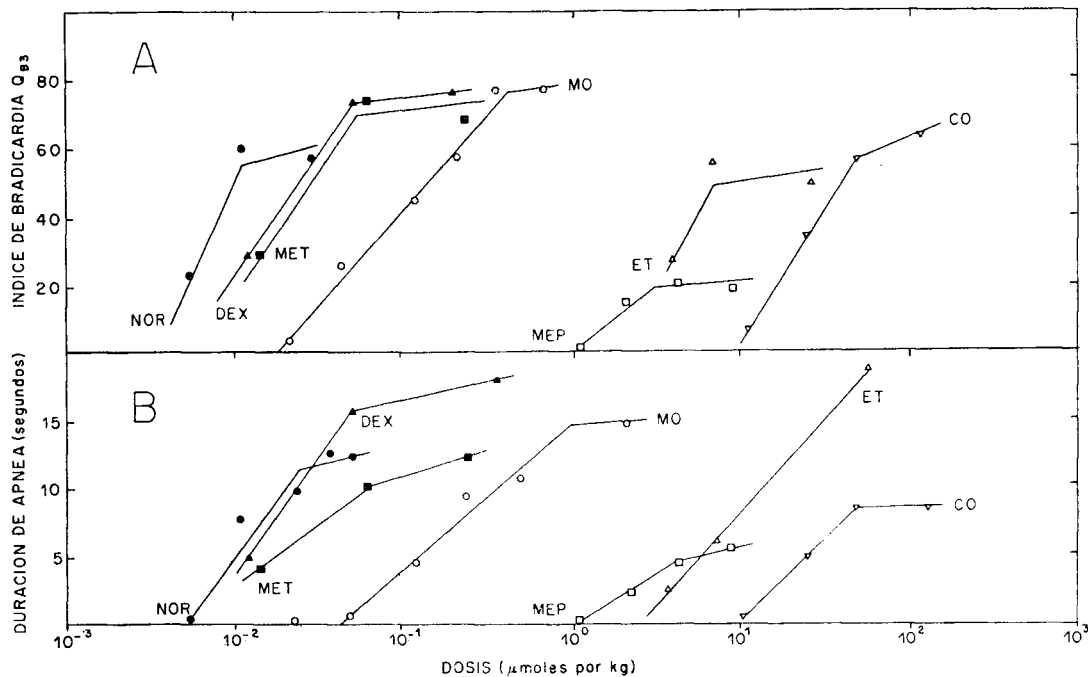


FIG. 1. Relación entre la dosis de diversos fármacos administrados en la vena femoral y el efecto reflejo producido en la frecuencia cardíaca y en el ritmo respiratorio. CO: Codeína; DEX: Dextromoramide; ET: Etilmorfina; MEP: Meperidina; MET: Metadona; MO: Morfina, y NOR: Normorfina. Escala semilogarítmica.

dosis:efecto fue diversa en cada uno de ellos.

La Fig. 1 representa la relación entre la bradicardia (A) y la duración de la apnea (B), con el logaritmo de la dosis de los diversos fármacos, expresada en escala molar. En ella puede apreciarse que la normorfina, la metadona y la dextromoramida aparecen algo más activas que la morfina; en cambio, la meperidina, la codeína y la etilmorfina presentan una actividad inferior. Esta ordenación es semejante para la bradicardia y para la apnea. Entre los fármacos ensayados, la meperidina produjo un efecto mucho menor que los demás, tanto sobre la frecuencia cardíaca como sobre la duración de la apnea refleja. Con dosis mayores de 10  $\mu$ moles/kg de esta droga no se observó mayor efecto sobre la frecuencia cardíaca y la apnea refleja se confundió con la producida por acción directa sobre el centro respiratorio.

#### *Influencia de la vía de administración sobre el tiempo de latencia.*

En la Tabla I aparece el tiempo de latencia observado para la apnea con los diversos fármacos administrados por las distintas vías. El tiempo de latencia para la bradicardia resulta más difícil de determinar con precisión y, en general, es igual o escasamente diferente del de la apnea, de modo que no se justifica un estudio comparativo de ambos independientemente. Los datos de la Tabla I muestran que el tiempo de latencia es del mismo orden para las distintas substan-

cias administradas por la vena femoral, con excepción de la metadona que mostró un tiempo de latencia mayor ( $P < 0,001$ ). Asimismo se observa que el tiempo de latencia cuando el fármaco se administró en la vena cava cerca de la aurícula izquierda, no difirió del observado cuando se inyectó en la vena femoral en más de lo que era de esperar por el tiempo de circulación muslo-tórax. Por otra parte, dosis que fueron activas por la vía venosa produjeron efectos inconstantes cuando se administraron en el ventrículo izquierdo y en los casos en que se observó efecto, el tiempo de latencia no fue menor que el correspondiente a la inyección en la vena cava. Estos resultados, que son concordantes con los obtenidos con morfina, sugieren fuertemente que los neuroreceptores estimulados se encuentran en la zona irrigada por la circulación pulmonar y no en la zona cardio-aórtica o carotídea. Como la morfina administrada en el ventrículo izquierdo produce respuesta, aunque con latencia mayor que cuando se administra en la vena femoral, estos resultados hacen pensar que la fijación de los 6 fármacos estudiados en los tejidos periféricos sería mayor que la que corresponde a la morfina.

#### *Influencia de la vagotomía bilateral.*

En ninguno de los experimentos en que se inyectaron dosis de efecto máximo de los 6 fármacos estudiados en ratas que habían sufrido vagotomía bilateral, se observó respuesta en la frecuencia cardíaca ni en el ritmo respiratorio, lo que

TABLA I

*Tiempo que media entre la inyección por diversas vías de dosis de efecto máximo de morfina y fármacos análogos y la aparición de la apnea.*

Droga	Vena femoral		Vena cava			Ventrículo izquierdo seg *
	N	seg *	N	seg *	N **	
Morfina	25	5,0 $\pm$ 0,2	9	2,4 $\pm$ 0,4	6/6	6,8 $\pm$ 0,6
Normorfina	18	5,4 $\pm$ 0,5	6	5,6 $\pm$ 0,8	2/4	5,0 $\pm$ 0,5
Codeína	10	4,6 $\pm$ 0,5	4	3,6 $\pm$ 0,2	1/6	2,5
Etilmorfina	11	4,1 $\pm$ 0,2	3	2,3 $\pm$ 0,4	0/5	
Metadona	21	7,7 $\pm$ 0,7	4	4,8 $\pm$ 1,3	0/4	
Dextromoramida	20	5,0 $\pm$ 0,1	5	5,3 $\pm$ 0,5	3/6	9,7 $\pm$ 0,2
Meperidina	30	4,8 $\pm$ 0,2	4	3,8 $\pm$ 0,3	1/5	5,0

\* Media aritmética de los casos positivos  $\pm$  su error típico.

\*\* Número de casos positivos sobre el total; cuando la administración se hizo por la vena femoral o la vena cava, el efecto se produjo en todos los casos.

TABLA II

Indice de taquifilaxis homóloga ( $Q_T$ ) entre dos dosis iguales inyectadas en la vena femoral y separadas por un intervalo de 10 a 15 minutos.

Fármaco	Dosis mg/kg	N	$Q_T$ Bradicardia		N	$Q_T$ Apnea	
			margen	$m \pm s_m$ *		margen	$m \pm s_m$ *
Morfina	0,08	8	0- 56	$8 \pm 7$	8	0-100	$14 \pm 12$
Morfina	0,8	12	63- 97	$86 \pm 3$	11	74-100	$93 \pm 3$
Normorfina	1,0	10	8- 86	$55 \pm 10$	10	20- 80	$53 \pm 7$
Codeína	10-20	5	8- 77	$39 \pm 16$	5	0-100	$77 \pm 14$
Etilmorfina	10-50	9	0-100	$36 \pm 15$	7	0-100	$34 \pm 14$
Metadona	0,64	4	60- 77	$66 \pm 4$	5	0- 26	$8 \pm 6$
Dextromoramida	0,8-1,6	4	0- 82	$49 \pm 28$	4	0- 46	$16 \pm 11$
Meperidina	0,6-4,8	19	0-100	$73 \pm 10$	24	0-100	$76 \pm 7$

\* Media aritmética  $\pm$  su error típico.

concuenda con lo observado con morfina. Esto permite pensar que al menos el efecto sobre la respiración, tiene su origen en neuro-receptores del vago.

#### Taquifilaxis homóloga.

En la Tabla II aparecen los resultados de los experimentos en que se estudió la taquifilaxis homóloga entre dos dosis iguales de los diversos fármacos administrados en la vena del muslo, con intervalos de 10 a 15 minutos. Como comparación se incluyen los índices de taquifilaxis correspondientes a dosis de 0,08 y 0,8 mg/kg de morfina. En esta tabla se han considerado solamente los experimentos en que se emplearon los fármacos análogos de la morfina en dosis que dieron la mayor taquifilaxis. Puede apreciarse que la taquifilaxis aparece bastante irregular. En efecto, ella es claramente significativa sólo en el caso de la normorfina y de la meperidina, tanto sobre la bradicardia como sobre la apnea; para la codeína con respecto a la apnea, y para la metadona con respecto a la bradicardia. Las dosis que producen la mayor taquifilaxis son todas vecinas de las de efecto máximo. Llama la atención que la dextromoramida, que se mostró claramente más activa que la morfina en los efectos reflejos cardio-respiratorios, presentó taquifilaxis en forma muy irregular, la que en promedio no fue significativa.

#### Taquifilaxis cruzada con morfina.

La taquifilaxis cruzada de los diversos fármacos con morfina se estudió de dos

maneras. En una serie de experimentos se utilizó el fármaco como primera dosis y se administró como segunda, una dosis de morfina de 0,08 mg/kg, que es ligeramente inferior a la de efecto máximo y que por sí misma produce muy escasa taquifilaxis. En otros experimentos se utilizó como primera inyección morfina, en dosis de 0,08 ó 0,8 mg/kg, y como segunda dosis una vecina de la de efecto máximo de los diversos fármacos. En algunos experimentos se utilizó como primera dosis una inyección de 20 mg/kg de morfina, con el objeto de ver si esta dosis tan elevada era capaz de producir taquifilaxis en los casos en los cuales la que se había observado con dosis inferiores era escasa.

Los resultados de los experimentos en que la morfina fue empleada como segunda dosis aparecen en la Tabla III. En ella puede apreciarse que con excepción de la metadona y la meperidina, los demás fármacos, en las dosis empleadas, produjeron una taquifilaxis clara con respecto a la morfina.

Los experimentos en que la morfina fue empleada como primer fármaco, aparecen resumidos en la Tabla IV. Estos datos muestran que cuando la primera dosis de morfina fue de 0,08 mg/kg, es decir, aquella que produce escasa o nula taquifilaxis homóloga, el efecto de la segunda dosis de los diversos fármacos no parece haber sido afectado por ella, salvo en el caso de la meperidina, que mostró un efecto variable y en promedio significativamente inferior al que produce como primera dosis. En cambio, cuando la dosis de morfina fue de 0,8 mg/kg, que produce una taquifilaxis homóloga casi total,

TABLA III

Índice de taquifilaxis cruzada ( $Q_T$ ) entre diversos fármacos y 0,08 mg/kg de morfina, empleada como segunda dosis.

Fármaco	Dosis mg/kg	N	$Q_T$ margen	Bradicardia $m \pm s_m$ *	N	$Q_T$ margen	Apnea $m \pm s_m$ *
Normorfina	0,1	6	57-100	91 $\pm$ 7	6	100-100	100 $\pm$ 0
Codeína	10	4	81- 94	90 $\pm$ 3	4	100-100	100 $\pm$ 0
Etilmorfina	10	3	100-100	100 $\pm$ 0	3	100-100	100 $\pm$ 0
Metadona	0,08	6	0- 0	0 $\pm$ 0	6	0- 40	22 $\pm$ 7
Dextromoramida	0,08	6	0- 91	45 $\pm$ 15	6	81-100	94 $\pm$ 3
Meperidina	1,2	6	0- 0	0 $\pm$ 0	4	0- 15	4 $\pm$ 2

\* Media aritmética  $\pm$  su error típico.

TABLA IV

Índice de taquifilaxis cruzada ( $Q_T$ ) entre morfina, empleada como primera dosis, y diversos análogos.

Fármaco	Dosis mg/kg	N	$Q_T$ margen	Bradicardia $m \pm s_m$ *	N	$Q_T$ margen	Apnea $m \pm s_m$ *
Primera dosis de morfina 0,08 mg/kg							
Normorfina	0,08	6	0- 8	1 $\pm$ 1	8	0- 32	4 $\pm$ 4
Codeína	10	6	0- 21	4 $\pm$ 4	8	0- 0	0 $\pm$ 0
Etilmorfina	10	9	0- 39	4 $\pm$ 4	9	0- 36	4 $\pm$ 4
Metadona	0,08	6	0- 0	0 $\pm$ 0	6	0-100	16 $\pm$ 16
Dextromoramida	0,08	5	0- 0	0 $\pm$ 0	5	0- 0	0 $\pm$ 0
Meperidina	1,2	6	0-100	42 $\pm$ 19	5	0-100	65 $\pm$ 22
Primera dosis de morfina 0,8 mg/kg							
Normorfina	1,0	3	16- 71	41 $\pm$ 16	3	0-100	59 $\pm$ 30
Codeína	10	14	6- 84	72 $\pm$ 2	13	68-100	88 $\pm$ 5
Etilmorfina	10	13	0- 61	18 $\pm$ 7	12	0-100	36 $\pm$ 4
Metadona	0,8	6	13- 60	33 $\pm$ 5	6	0- 81	38 $\pm$ 11
Dextromoramida	0,08	5	11- 60	40 $\pm$ 8	5	0-100	20 $\pm$ 20
Meperidina	1,2	6	0-100	48 $\pm$ 15	6	0-100	50 $\pm$ 17
Primera dosis de morfina 20 mg/kg							
Metadona	0,32	6	68-100	95 $\pm$ 5	6	100-100	100 $\pm$ 0
Meperidina	1,2	8	38-100	92 $\pm$ 9	8	25-100	87 $\pm$ 11

\* Media aritmética  $\pm$  su error típico.

el efecto de la segunda dosis de todos los fármacos fue afectada en diverso grado. Por último, en los experimentos en que se utilizó la morfina en dosis de 20 mg/kg, las dosis de efecto máximo de meperidina o de metadona administradas como segunda dosis no produjeron prácticamente efecto, es decir el índice de taquifilaxis no difirió significativamente de 100.

#### DISCUSIÓN

Los resultados experimentales muestran que los 6 fármacos ensayados producen un efecto reflejo semejante al de la morfina, cuando se administran por la

vía venosa. En efecto, en dosis apropiadas producen bradicardia y apnea por un mecanismo que tiene en común con el de la morfina lo siguiente: a) presentar un período de latencia; b) necesitar la integridad del vago; c) no mostrar una latencia menor cuando se administran por vía arterial (en este sentido aun dosis de estos fármacos que son activas por la vía venosa suelen mostrarse ineficaces por esa vía), y d) presentar taquifilaxis (irregular en el caso de metadona y dextromoramida). Estos hechos hacen pensar que el mecanismo responsable del efecto ocasionado por los fármacos análogos a la morfina puede ser el mismo que pone en juego esta droga, es decir que correspon-

de a un reflejo originado probablemente en la estimulación de neuro-receptores del vago ubicados en la zona irrigada por la circulación funcional del pulmón.

El hecho de que la codeína, la etilmorfina y la meperidina aparezcan mucho menos activas que la morfina en estos efectos, hace pensar en que el OH fenólico podría ser un factor que intensifica esta acción.

La existencia de taquifilaxis cruzada con morfina apoya la idea de que se trata del mismo mecanismo de acción.

#### SUMMARY

Reflex apnoea and bradycardia induced by the administration of some morphine analogues, namely: normorphine, codeine, ethylmorphine, methadone, dextromoramide and meperidine were studied in white rats of both sexes. The effect of these analogues was compared with that of morphine concerning: a) dose-effect relationship; b) influence of the route of administration; c) influence of bilateral vagotomy; d) tachyphylaxis, and e) crossed tachyphylaxis with morphine.

The 6 studied drugs administered intravenously induced reflex apnoea and bradycardia, but the active doses as well as the magnitude of the effects varied widely from drug to drug. The effect of meperidine was very slight.

The latency period (Table I) exhibited by these drugs administered intravenously was similar to that of morphine, with the exception of methadone, the latency of which by femoral vein was significantly longer ( $P < 0.001$ ) than that of morphine. The injection in the left ventricle did not show effect in many instances

and the cases in which an effect was observed, the latency period was not shorter than that observed when the injection was given in the cava vein.

Previous bilateral vagotomy prevented the apnoea and bradycardia in every case.

The 6 studied drugs showed tachyphylaxis in these effects, but in different degree (Table II). This was very irregular for methadone and dextromoramide.

Concerning crossed tachyphylaxis with morphine, when 0.08 mg/kg of morphine was given as a second dose (Table III) a clear tachyphylaxis after normorphine, codeine, ethylmorphine and dextromoramide was observed, while no tachyphylaxis was seen after methadone and meperidine. It is convenient to point out that no tachyphylaxis between two doses of 0.08 mg/kg of morphine has been observed (Table II). In the experiments in which doses of 0.08 mg/kg of morphine were employed as first dose (Table IV), only meperidine exhibited a certain degree of tachyphylaxis. In the cases in which 0.8 mg/kg of morphine was first injected, a second dose of any of the 6 studied drugs induced an effect clearly smaller than the expected, but the degree of crossed tachyphylaxis was different for each of the drugs. A large dose of morphine (20 mg/kg) injected previously to meperidine or methadone induced a total crossed tachyphylaxis.

#### REFERENCIAS

- 1.—PRIETO, R.; ALDUNATE, J. y MARDONES, J. *Arzneimittelf.* 11:665, 1961.
- 2.—PRIETO, R.; BERDICHESKY, M. y ALDUNATE, J.—*Arch. Biol. Med. Exper.* 1:16, 1964.