

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACCION ANALGESICA DE LA N-ALIL-NOR-MEPERIDINA CON LA MEPERIDINA, LA METADONA Y LA MORFINA EN LA PULPA DENTARIA DEL CONEJO (*)

Comparative study of the analgesic action of N-allyl-normeperidine, meperidine, methadone and morphine on the rabbit dental pulp.

SERGIO GUERRERO y SERGIO LECANNELIER

Instituto de Farmacología, Escuela de Medicina de la Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.

Recibido para su publicación el 19 de Octubre de 1964.

RESUMEN

Se estudia la acción analgésica de la N-alil-normeperidina en la prueba de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo y se compara su actividad con la de la meperidina, la metadona y la morfina. Se estudia igualmente la influencia de este compuesto en la acción analgésica de la meperidina, la metadona y la morfina cuando se administra inmediatamente después de cada una de estas drogas.

Los resultados obtenidos muestran que existe relación lineal entre el efecto y el logaritmo de la dosis. El orden de actividad fue: metadona > morfina > meperidina > N-alil-normeperidina.

Se observa, además, que la N-alil-normeperidina no modifica el efecto analgésico de la meperidina ni el de la morfina. En cambio, actúa sinérgicamente con la metadona.

INTRODUCCIÓN

Winter *et al.* (1) encontraron que la N-alil-normeperidina y otros compuestos N-propílicos derivados de la meperidina presentan actividad analgésica en la prueba del calor radiante aplicado sobre la cola de la rata.

Costa y Bonnycastle (2) han observado, por otra parte, que la N-alil-normeperidina no altera el efecto analgésico del levorfanol, la metadona, la alfaprodina ni la meperidina.

Como los diversos métodos de estudio algesiométrico no dan siempre resultados concordantes, nos ha parecido de interés estudiar la acción analgésica de la N-alil-normeperidina en la prueba de la esti-

mulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo y comparar su actividad con la de la meperidina, la metadona y la morfina. Era interesante estudiar, además, el efecto de la administración de la N-alil-normeperidina junto con meperidina, metadona o morfina en esta prueba algesiométrica, con el objeto de determinar si actúa como sinérgico o antagonista.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron utilizando el método algesiométrico de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo descrito por Gordonoff, en la forma en que se ha modificado en este Instituto (3).

Se emplearon conejos adultos de ambos sexos. Dos días antes del experimento se prepararon cavidades en las caras laterales de los incisivos superiores, de forma y profundidad apropiadas para alojar los electrodos de estimulación. Como estímulos se aplicaron ondas rectangulares de voltaje variable, de 5 mseg de duración y con una frecuencia de 5 por seg, durante 1 seg. Se consideró

(*) Esta investigación fue financiada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Proyecto Nº 60-23) y por la Fundación Rockefeller (Grant Nº 60038), según un programa conjunto.

umbral el voltaje mínimo necesario para obtener la respuesta característica, que consiste en movimientos de masticación. En cada animal se determinó este umbral antes de la administración de la droga, 15 minutos después de la inyección intravenosa de la sustancia, y posteriormente cada 30 minutos durante el tiempo en que se observaba una diferencia apreciable con el umbral inicial.

Los resultados se expresan tanto en porcentaje del aumento máximo del umbral con respecto al básico, como por la raíz cuadrada del área del polígono formado por el aumento del umbral y el tiempo en cada momento de observación.

Se utilizaron las siguientes sustancias en las dosis que se indican por vía intravenosa en solución fisiológica de NaCl al 0,9%: Clorhidrato de N-alil-normeperidina (Winthrop): 2,0; 5,0 y 10,0 mg/kg; clorhidrato de meperidina (Demerol Winthrop): 2,5; 5,0 y 7,5 mg/kg; clorhidrato de morfina (Merck): 2,5; 5,0 y 10,0 mg/kg y clorhidrato de D1-metadona (amidona Beta): 0,25; 0,75 y 1,25 mg/kg. Estas dosis se expresan en el texto y en las tablas en μ moles/kg de la sustancia base.

No se utilizó ningún animal en una nueva prueba hasta transcurridos 40 días del experimento anterior. El grupo testigo estuvo constituido por conejos que recibieron una inyección intravenosa de NaCl al 0,9%.

La relación de actividad entre las sustancias estudiadas o entre una droga sola y com-

binada con la N-alil-normeperidina fue calculada por el antilogaritmo de la distancia horizontal entre las dos rectas paralelas que relacionan el efecto con el logaritmo de la dosis. Los límites de confianza para una probabilidad de 0,05 se calcularon según el teorema de Fieller, utilizando la fórmula que aparece en Mardones y Aldunate (4). En el texto estos límites de confianza figuran entre paréntesis después de la cifra promedio. Cada valor se consideró significativo cuando la relación 1,0 no estaba comprendida dentro de los límites de confianza.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Comparación de la actividad analgésica de la N-alil-normeperidina, la meperidina, la metadona y la morfina.

Se estudió el efecto de tres dosis diferentes de cada una de las sustancias mencionadas sobre el umbral que despertaba la respuesta característica. Los resultados referentes al aumento máximo del umbral y de la raíz cuadrada de la superficie del polígono efecto-tiempo, aparecen resumidos en la Tabla I. Los datos del

TABLA I

Efecto de la N-alil-normeperidina, la meperidina, la metadona y la morfina sobre el umbral de estímulo doloroso del incisivo del conejo.

Fármaco	Dosis μ M/kg	N	E f e c t o	
			máximo % (*)	$\sqrt{\text{área}}$ (**)
N-alil-normeperidina	6,46	8	33,1 \pm 4,6	5,7 \pm 0,6
	16,15	13	88,8 \pm 10,1	8,5 \pm 0,8
	32,30	12	135,3 \pm 21,8	13,9 \pm 1,8
Meperidina	8,80	13	55,3 \pm 7,3	8,3 \pm 1,2
	17,60	12	127,8 \pm 16,5	12,1 \pm 1,1
	26,40	7	157,7 \pm 20,5	17,2 \pm 1,6
Metadona	0,72	8	29,6 \pm 6,5	4,3 \pm 1,2
	2,16	8	95,6 \pm 13,4	10,3 \pm 1,2
	3,60	13	147,4 \pm 17,9	12,8 \pm 0,9
Morfina	6,70	12	85,4 \pm 9,0	13,2 \pm 1,6
	13,30	13	185,8 \pm 23,5	21,2 \pm 1,9
	26,60	12	283,9 \pm 29,3	30,4 \pm 2,6
Suero fisiológico	—	8	7,3 \pm 3,5	1,8 \pm 0,5

(*) Aumento máximo del umbral en por ciento del básico; media aritmética \pm su error típico.

(**) Raíz cuadrada del área del polígono formada por el porcentaje de aumento del umbral y el tiempo en horas; media aritmética \pm su error típico.

N = Número de experimentos.

TABLA II

Relación de actividad entre morfina, metadona, meperidina y N-alil-normeperidina.

Fármacos comparados		Actividad 1 : Actividad 2			Efecto máximo		
1	2	media	√área		media	límites de confianza (*)	
			límites de confianza (*)			límites de confianza (*)	
Morfina	Metadona	0,4	1,2	0,4	0,2	0,4	0,1
	Meperidina	2,1	3,9	1,9	1,6	2,8	1,1
	N-alil-normeperidina	3,6	6,9	2,5	2,4	5,1	1,5
Metadona	Meperidina	9,5	13,4	4,4	7,1	7,8	5,0
	N-alil-normeperidina	8,6	12,2	6,1	9,4	11,2	4,7
Meperidina	N-alil-normeperidina	1,6	2,4	1,2	1,3	2,2	1,0

(*) Para P = 0,05.

efecto obtenido con morfina incluyen algunos publicados anteriormente (3).

Como se puede apreciar, las 4 drogas mostraron una relación suficientemente lineal entre el efecto y el logaritmo de la dosis, aún cuando su actividad fue diferente.

Las dosis mayores que 26,4 μM/kg de meperidina y 32,3 μM/kg de N-alil-normeperidina produjeron notable depresión respiratoria, lo que impidió el estudio del efecto analgésico de dosis superiores.

La relación de actividad entre los analgésicos en estudio fue calculada comparando los valores del porcentaje de efecto máximo así como los de la raíz cuadrada del área del polígono determinado por el efecto y el tiempo. Los resultados de esta comparación, que se resumen en

la Tabla II, muestran que el orden de actividad fue el siguiente: metadona > morfina > meperidina > N-alil-normeperidina.

Influencia de la N-alil-normeperidina sobre el efecto analgésico de la meperidina.

Los resultados obtenidos en los experimentos en que se administró N-alil-normeperidina e inmediatamente después meperidina aparecen resumidos en la Tabla III, en comparación con los obtenidos con meperidina. El análisis de la relación de actividad entre la meperidina sola y la asociada con la N-alil-normeperidina mostró que esta última no ejerce efecto antagonista, pues la relación de actividad fue de 0,60 (0,3 — 1,2) para la raíz cuadrada del área. El análisis de las cifras

TABLA III

Influencia de la N-alil-normeperidina sobre el efecto analgésico de la meperidina en el conejo.

Meperidina μM/kg	N-alil-normeperidina μM/kg	Nº de experimentos	E f e c t o	
			máximo % (*)	√área (**)
17,6	—	12	127,8 ± 16,5	12, 1 ± 1,1
26,4	—	7	157,7 ± 20,5	17, 2 ± 1,6
17,6	6,46	8	99,4 ± 11,5	9, 6 ± 0,5
26,4	6,46	8	131,3 ± 18,8	12,14 ± 1,1
26,4	16,15	8	117,6 ± 19,8	12, 4 ± 1,3

(*) Porcentaje de aumento máximo del umbral; media aritmética ± su error típico.

(**) Raíz cuadrada del área del polígono formado por el porcentaje del aumento del umbral y el tiempo en horas; media aritmética ± su error típico.

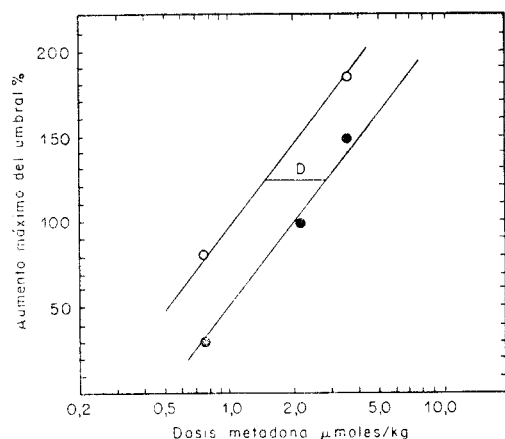


FIG. 1. Influencia de las dosis de metadona sola (●) o asociada a 6,46 μ moles/kg de N-alil-normeperidina (○) sobre el aumento máximo del umbral que provoca respuesta en la prueba de la estimulación de la pulpa dentaria del conejo.

que se obtuvieron en el porcentaje de efecto máximo mostró un resultado similar, es decir la relación de actividad fue 1,34 (1,0 — 2,2).

Influencia de la N-alil-normeperidina sobre el efecto analgésico de la metadona.

El efecto que se obtuvo cuando se administraron N-alil-normeperidina y metadona aparece en la Fig. 1. De acuerdo con el análisis estadístico de las cifras obtenidas, ambas drogas actúan sinérgicamente en esta prueba algiesiométrica. La relación de actividad de la metadona asociada con la N-alil-normeperidina comparada con metadona sola mostró valores de 1,7 (1,4 — 2,0) para la raíz cuadrada

del área y 1,95 (1,2 — 3,6) para el efecto máximo.

Influencia de la N-alil-normeperidina sobre el efecto analgésico de la morfina.

La acción de la N-alil-normeperidina sobre el efecto analgésico de la morfina en el conejo fue estudiada en 4 grupos de animales que recibieron diversas dosis de morfina y de N-alil-normeperidina y dos grupos que recibieron morfina sola (Tabla IV). Las dosis de morfina fueron de 6,70 y 13,3 μ M/kg y la de N-alil-normeperidina de 6,46 y 16,15 μ M/kg.

El análisis estadístico de los resultados demostró que la N-alil-normeperidina no modificó significativamente el efecto de la morfina. La relación de actividad entre morfina sola y asociada a la N-alil-normeperidina para los valores de la raíz cuadrada del área fue 0,79 (0,5 — 1,1). En el caso del efecto máximo, la relación entre las dosis de la combinación de ambas drogas y el efecto obtenido no fue lineal, de modo que el método generalmente empleado resultó inaplicable. Por este motivo se practicó el estudio estadístico aplicando la prueba de "t" de Student. El efecto de la aplicación de ambas drogas no fue significativamente diferente del que produjo la morfina sola ($t = 1,05$; $P > 0,4$).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Jaime Pi Suñer de los Laboratorios Sterling Winthrop, por haberles facilitado la N-alil-normeperidina empleada en esta investigación.

TABLA IV

Influencia de la N-alil-normeperidina sobre el efecto analgésico de la morfina en el conejo.

Meperidina μ mole/kg	N-alil-nor- meperidina μ mole/kg	Nº de expe- rimentos	E f e c t o	
			máximo % (*)	$\sqrt{\text{área}}$ (**)
6,70	—	12	85,4 \pm 9,0	13,2 \pm 1,6
13,30	—	18	185,8 \pm 23,5	21,2 \pm 1,3
6,70	6,46	8	75,8 \pm 8,7	10,0 \pm 0,9
6,70	16,15	7	141,4 \pm 33,1	12,8 \pm 1,2
13,30	6,46	8	129,6 \pm 13,4	17,7 \pm 1,5
13,30	16,15	7	145,0 \pm 17,3	17,5 \pm 1,3

(*) Porcentaje de aumento máximo del umbral; media aritmética \pm su error típico.

(**) Raíz cuadrada del área del polígono formada por el porcentaje de aumento del umbral y el tiempo en horas; media aritmética \pm su error típico.

SUMMARY

The analgesic action of N-allyl-normeperidine was studied by the method of the threshold changing of dental pulp stimulation in the rabbit, and its effect was compared with those of meperidine, methadone and morphine on the same test. The influence of this compound on the analgesic effect of meperidine, methadone and morphine when injected immediately after one of these drugs was also studied.

The results have been expressed either as per cent of maximum increase of the threshold or as the square root of the surface determined by the increase of the basic level and the time. The quantitative analysis have shown that there is a linear relationship between the logarithm of the dose and the effect with the four drugs, expressed in both ways, their relative activity being different (Table I).

The activity ratio of two of the tested substances has been determined by the antilogarithm of the horizontal distance between the parallel lines which relates the effect with the logarithm of the doses. The confidence limits were calculated according to Fieller's theorem. The results were considered as significant when

the ratio 1,0 was not included in these confidential limits. Accordingly, the order of activity was methadone > morphine > meperidine > N-allyl-normeperidine (Table II).

The same method was employed to compare the activity of methadone, meperidine and morphine alone and when injected with N-allyl-normeperidine. The analgesic effect of meperidine was not modified when given with N-allyl-normeperidine as shown in Table III, but this compound acted in a synergistic way with methadone (Fig. 1). The influence of N-allyl-normeperidine upon the analgesic action of morphine was studied with different doses of both drugs. No significant change in morphine activity was observed (Table IV).

REFERENCIAS

- 1.—WINTER, C. A.; ORAHOVATS, P. D. y LEHMAN, E. G. — Arch. Int. Pharmacodyn. **110**:186, 1957.
- 2.—COSTA, P. J. y BONNYCASTLE, D. D. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. **113**:310, 1959.
- 3.—PAEILE, C.; GUERRERO, S. y MARDONES, J. — *Thérapie* **17**:133, 1962.
- 4.—MARDONES, J. y ALDUNATE, J. — *Valoración Biológica*, Universidad de Chile, pág. 41, 1958.