

## ACCION ANALGESICA DE SALICILATO, GENTISATO Y AMINOPIRINA SOLOS O ASOCIADOS CON MORFINA (\*)

Analgesic activity of salicylate, gentisate and aminopyrine alone or combined with morphine.

MÓNICA QUEVEDO, SERGIO GUERRERO y SERGIO LECANNELIER

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

Recibido para su publicación el 27 de Febrero de 1965.

### RESUMEN

Se estudió el efecto analgésico del salicilato de sodio, gentisato de sodio y aminopirina, en la prueba de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo. Se estudió además la influencia de estos fármacos en la acción analgésica de la morfina.

Los resultados mostraron que el orden de actividad analgésica fue: morfina > aminopirina > gentisato de sodio > salicilato de sodio. El efecto combinado de salicilato o gentisato de sodio con morfina, disminuyó significativamente el efecto analgésico de este último fármaco. En cambio, el efecto combinado de aminopirina y morfina mostró sinergia entre ambas sustancias.

### INTRODUCCIÓN

El estudio del efecto analgésico de los derivados del ácido salicílico y de la pirazolona mediante diferentes métodos algiesiométricos, conducen a resultados no concordantes (1, 2). Asimismo se ha observado en la rata que el salicilato de sodio no modifica el umbral del dolor producido por compresión de la pata normal; pero lo aumenta claramente en la pata inflamada por inyección local previa de sustancias irritantes o reacción anafiláctica. La aminopirina se comporta en forma diferente, pues aumenta el umbral del dolor, tanto en la pata inflamada, como en la normal. Esto ha hecho pensar que el mecanismo de producción del efecto analgésico de ambos fármacos es diferente.

Era interesante estudiar mediante la técnica de la estimulación de la pulpa dentaria del conejo, el efecto analgésico que presentan el salicilato y gentisato de sodio y el de la aminopirina.

Como Smith *et al.* (1) han mostrado la existencia de una sinergia entre la mor-

fina y la aminopirina, utilizando el método del calor radiante en la cola de la rata y Wilhelmi (4) ha observado lo mismo con otro derivado de la pirazolona, la fenilbutazona, en la técnica de la presión caudal en el mismo animal, conviene estudiar si este efecto sinérgico se observa también en la prueba de la estimulación de la pulpa dentaria del conejo, y si este efecto es propio de la aminopirina o lo presentan también los derivados del ácido salicílico.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron utilizando el método algiesiométrico de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo descrito por Gordonoff, en la forma en que ha sido modificado en este Instituto por Paeile *et al.* (5).

Los resultados se expresan tanto por el aumento máximo del umbral en porcentaje del básico, como por la raíz cuadrada del área del polígono formado por el aumento del umbral cada 30 minutos después de la administración, en un sistema de coordenadas cartesianas.

Se utilizaron las siguientes sustancias administradas por vía intravenosa y disueltas en solución de NaCl al 0,9%; salicilato de sodio (Merck), gentisato de sodio (Merck), aminopirina (Riedel-De Haen), clorhidrato de morfina (Merck).

(\*) 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 63015), bajo un programa conjunto.

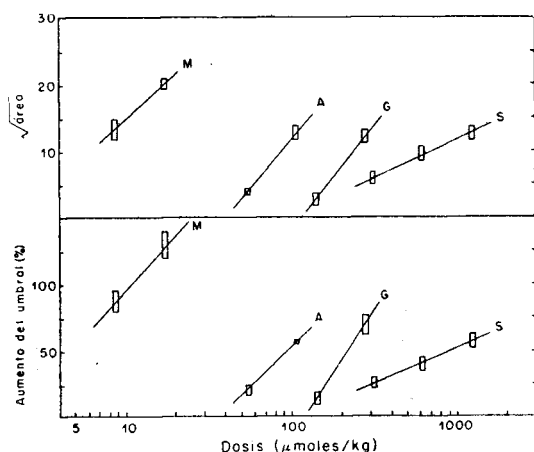


FIG. 1. Relación entre las dosis de analgésicos (escala logarítmica) administrados por vía venosa y el efecto observado en la prueba de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo, expresado en aumento del umbral en porcentaje del básico, que en la gráfica se indica como 0, y en la raíz cuadrada del área del polígono formado por el porcentaje del aumento del umbral y el tiempo en horas. Los límites de los rectángulos corresponden a la media aritmética de 12 a 18 experimentos  $\pm$  un error típico. M = morfina; A = aminopirina; G = gentisato de sodio; S = salicilato de sodio.

## RESULTADOS

### 1.—Relación entre la dosis y el efecto analgésico de salicilato de sodio, gentisato de sodio y aminopirina.

En la Fig. 1 se muestra el efecto para estas 3 sustancias y la morfina en relación con el logaritmo de la dosis en  $\mu\text{moles/kg}$ . En ella puede apreciarse que la aminopirina produjo un efecto mayor, tanto sobre el umbral como sobre la raíz cua-

drada del área, que el gentisato de sodio y que el de éste fue mayor que el del salicilato de sodio. Muestra además que la actividad analgésica de estas 3 sustancias fue claramente inferior a la de la morfina.

### 2. Efecto combinado de salicilato de sodio y de morfina.

Los resultados de los experimentos en que se administró salicilato de sodio inmediatamente después de morfina, aparecen resumidos en la Tabla I. En ella puede apreciarse que la asociación de ambas sustancias produjo un efecto significativamente mayor que el salicilato de sodio sólo ( $P < 0,001$ ); pero significativamente menor que la morfina sola ( $P < 0,05$ ), lo que muestra que el salicilato no sólo no favorece la acción analgésica de la morfina apreciada por esta prueba sino que al contrario tiende a reducirla.

### 3. Efecto combinado de gentisato de sodio y morfina.

El efecto combinado de dos dosis de gentisato de sodio, 284 y 507  $\mu\text{moles/kg}$  con 17,5  $\mu\text{moles/kg}$  de morfina, así como el de los testigos correspondientes se resumen en la Tabla II. En ella puede apreciarse que el efecto del gentisato en presencia de morfina no difiere significativamente del que produce el gentisato solo ( $P > 0,6$ ) y en ambos casos fue significativamente menor ( $P < 0,001$ ) que el que produce la morfina sola. Esto muestra que si bien el gentisato aparece como más activo que el salicilato, en cambio cuando se asocian con morfina producen efectos análogos.

TABLA I

Influencia del salicilato de sodio sobre el efecto analgésico de la morfina en el conejo

Salicilato de Na $\mu\text{mole/kg}$	Morfina $\mu\text{mole/kg}$	Número de casos	E f e c t o	
			Máximo(*)	$\sqrt{\text{área}}$ (**)
625	—	12	42,0 $\pm$ 5,3	9,5 $\pm$ 1,0
—	17,5	13	131,0 $\pm$ 10,3	19,9 $\pm$ 0,9
625	17,5	12	103,1 $\pm$ 8,3	13,8 $\pm$ 1,1

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

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

TABLA II

Influencia del gentisato de sodio sobre el efecto analgésico de la morfina en el conejo.

Gentisato de Na μmole/kg	Morfina μmole/kg	Número de casos	E f e c t o	
			Máximo (*)	√ área (**)
284	—	11	69,2 ± 3,4	12,2 ± 1,0
507	—	15	82,8 ± 3,3	11,7 ± 1,7
—	17,5	13	131,0 ± 10,3	19,9 ± 0,9
284	17,5	14	63,5 ± 6,5	10,7 ± 2,9
507	17,5	12	100,9 ± 4,8	14,0 ± 5,1

(\*) (\*\*) Igual significado que en Tabla I.

#### 4. Efecto combinado de aminopirina con morfina.

El efecto combinado de aminopirina, 216 μmoles/kg con 17,5 μmoles/kg de morfina, aparece resumido en la Tabla III. En ella puede apreciarse que el efecto de la combinación de este fármaco no sólo fue mayor que el de la aminopirina sola ( $P < 0,001$ ) sino que también significativamente mayor ( $P < 0,001$ ) que el de la morfina sola, y aún que la suma de las acciones de ambos expresadas en el efecto máximo.

#### DISCUSIÓN

Los resultados experimentales muestran que los derivados del ácido salicílico que tienen efecto antiinflamatorio y la aminopirina ejercen una acción analgésica apreciada por el método de la estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo.

Estos resultados confirman lo referido por Randall y Selitto (3) para la amino-

pirina. Con respecto al efecto del salicilato y gentisato en esta prueba algiesiométrica no hemos encontrado referencias en la literatura a nuestro alcance.

El efecto analgésico de estas drogas aparece claramente inferior al de la morfina.

Con respecto a la acción combinada con la morfina, el salicilato y el gentisato de sodio por una parte y la aminopirina por otra, se comportan en forma opuesta. Mientras que los dos primeros no sólo no manifiestan una acción sinérgica con la morfina, sino por el contrario su efecto aparece más bien antagónico, la aminopirina mostró un efecto claramente sinérgico con la morfina.

El solo hecho que la morfina ejerza una acción analgésica central y las sustancias antiinflamatorias una periférica, no basta para explicar esta diferencia entre derivados del ácido salicílico y la aminopirina. Es necesario aceptar un mecanismo diferente en la acción de estos antiinflamatorios para explicar su diversa acción combinada con morfina.

TABLA III

Influencia de la aminopirina sobre el efecto analgésico de la morfina en el conejo.

Aminopirina μmole/kg	Morfina μmole/kg	Número de casos	E f e c t o	
			Máximo (*)	√ área (**)
216	—	10	60,4 ± 5,8	11,2 ± 1,8
—	17,5	13	131,0 ± 10,3	19,9 ± 0,9
216	17,5	18	220,3 ± 14,5	29,0 ± 1,9

(\*) (\*\*) Igual significado que en Tabla I.

Si bien la explicación de la sinergia entre aminopirina y morfina no ofrece dificultad, el antagonismo entre derivados del ácido salicílico y la morfina no puede explicarse fácilmente de acuerdo con los conocimientos actuales con respecto a la acción de uno y otro fármaco.

#### SUMMARY

The analgesic effect of sodium salicylate, sodium gentisate and aminopyrine given by intravenous injection, was tested with the method of electric stimulation of rabbit dental pulp. The influence of these drugs on the analgesic effect of morphine was also studied.

The results showed that the sequence of the analgesic activity was as follows: aminopyrine > sodium gentisate > sodium

salicylate (Fig. 1). The analgesic effect of these drugs was significantly lower than that of morphine. Sodium salicylate (Table I) or gentisate (Table II) significantly diminished the analgesic effect of morphine. In contradistinction, aminopyrine increased the analgesic effect of morphine (Table III).

#### REFERENCIAS

- 1.—SMITH, D. L., D'AMOUR, M. C. y D'AMOUR, F. E. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **77**: 184, 1943.
- 2.—ERCOLI, N. y LEWIS, M. N. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **84**:301, 1945.
- 3.—RANDALL, L. O. y SELITTO, J. J. — *Rrch. int. Pharmacodyn.* **113**:223, 1957.
- 4.—WILHELMI, G. — *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta* **10**:633, 1952.
- 5.—PAEILE, C., GUERRERO, S. y MARDONES, J. — *Thérapie* **17**:133, 1962.