

**INFLUENCIA DE FARMACOS ADRENERGICOS Y  
ANTIADRENERGICOS EN EL EFECTO ANALGESICO  
DE LA MORFINA EN EL CONEJO (\*)**

Influence of some adrenergic stimulant and blocking drugs on the analgesic effect of morphine in rabbits.

CARLOS MUÑOZ, SERGIO GUERRERO y CARLOS PAEILE

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

Recibido para su publicación el 7 de Junio de 1967.

RESUMEN

Se estudió la influencia de algunos fármacos adrenérgicos y antiadrenérgicos sobre el efecto analgésico de la morfina por medio del test de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria en conejos.

Se observó que tanto la fenoxibenzamina como la clorpromacina aumentaron considerablemente el umbral de estimulación y que esta respuesta fue sinérgica con la de morfina cuando se asociaron con esta droga. Estos efectos no parecen ser la consecuencia de una depresión general del sistema nervioso central, puesto que el pentobarbital no modificó ni el umbral básico ni el efecto de la morfina. La fentolamina no produjo cambios en el umbral básico y disminuyó significativamente el efecto de la morfina. El dicloroisoproterenol y la adrenalina no produjeron cambios en la sensibilidad de la pulpa dentaria ni modificaron el efecto de la morfina.

La administración de dl-anfetamina produjo un descenso del umbral básico y disminuyó significativamente el efecto de la morfina. Estas acciones de la morfina fueron inhibidas cuando se administró previamente fenoxibenzamina o fentolamina.

INTRODUCCIÓN

Las diversas observaciones clínicas y experimentales han sugerido que en la acción analgésica de la morfina participan mecanismos adrenérgicos. Sin embargo, los estudios sobre la influencia que las catecolaminas tienen en el efecto de la morfina han resultado contradictorios. Así, por ejemplo, Sigg *et al.* (1) han observado que la adrenalina aumenta el efecto analgésico de la morfina, mientras Milosevic (2) y Wilimowski y Baran (3) comunicaron un efecto opuesto.

La influencia de fármacos antiadrenérgicos en el efecto de la morfina, que puede proporcionar una información de in-

terés en este problema, ha sido estudiada sólo parcialmente. En efecto, entre el grupo de fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , se ha comunicado que la dibenammina (4) y alguno derivados hidrogenados del cornezuelo del centeno (5, 6) aumentan el efecto analgésico de la morfina. El dicloroisoproterenol, que bloquea los receptores adrenérgicos  $\beta$ , antagoniza el efecto de la morfina en el electroencefalograma (7); pero no se ha estudiado su posible acción en la analgesia morfínica.

En el presente trabajo se estudia la influencia que algunos fármacos adrenérgicos y antiadrenérgicos tienen en el efecto analgésico de la morfina, utilizando el método algesiométrico de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo.

El término "analgesia" se emplea en el presente trabajo para indicar únicamente la elevación del umbral en el test algesiométrico empleado.

\* Esta investigación fue financiada en parte por la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Proyecto Nº 61-38) y por el Grant NB-03518, de los National Institutes of Health, U.S. Public Health Service.

TABLA I

Efecto de morfina y fenoxibenzamina sobre el umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo

Morfina mg/kg	Fenoxibenzamina mg/kg	N	Aumento máximo %*
5,0	—	14	160,5±17,7
—	0,5	6	38,0±18,0
—	2,0	9	138,0±33,3
—	4,0	15	119,0±10,9
5,0	0,5	12	211,6±25,0
5,0	2,0	12	441,0±51,7
—	—	8	7,3± 3,5**

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

\*\* Inyección i.v. de suero fisiológico.

N= número de animales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se usó el método algosimétrico de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo, descrito por Cheymol *et al.* (8), modificado por Paeile *et al.* (9). Se utilizaron conejos adultos de ambos sexos en los que 48 horas antes de los experimentos se prepararon cavidades en las caras laterales de los incisivos superiores, destinadas a alojar los electrodos de estimulación. El voltaje mínimo necesario para que se produzcan movimientos de masticación se determinó antes de administrar las sustancias en estudio y luego cada 30 minutos después, hasta que se recuperaba el inicial. Los animales se utilizaron sólo una vez.

Los efectos de cada droga se estudiaron en grupos de animales y para la comparación

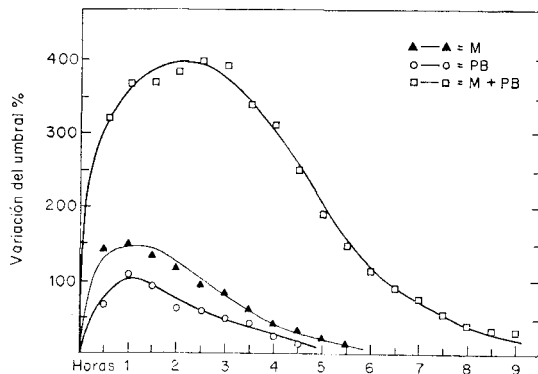


Fig. 1: Influencia de la administración de morfina (M), de fenoxibenzamina (PB) y de ambos fármacos conjuntamente (M + PB) sobre el umbral de estimulación dentaria en conejos, expresada en tanto por ciento del periodo de control. Las dosis empleadas fueron 5 mg/kg i.v. para M y 2 mg/kg i.v. para PB. Cada valor representa la media aritmética de 14 experimentos para M; 9 experimentos para PB y 12 experimentos para M + PB.

de los resultados se ha utilizado la media aritmética del aumento máximo del umbral, expresada en tanto por ciento del umbral inicial.

Las sustancias estudiadas fueron las siguientes: morfina HCl, fenoxibenzamina HCl, clorpromacina HCl, fentolamina HCl, dicloroisoproterenol, L-adrenalina HCl, sulfato de DL-anfetamina y pentobarbital sódico. Todas ellas se administraron por vía venosa.

Las dosis fueron variables y se señalan en los resultados, con excepción de la de morfina, que en todos los experimentos fue de 5 mg/kg.

## RESULTADOS

**Bloqueadores de receptores adrenérgicos  $\alpha$ .** Se estudiaron los efectos de fenoxibenzamina, clorpromacina y fentolamina tanto solos como asociados con morfina.

La fenoxibenzamina (0,5; 2,0 y 4,0 mg/kg i.v.) determinó una elevación considerable del umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria, especialmente cuando se emplearon las dosis más altas, cuyos efectos no difirieron significativamente (Tabla I). Cuando se administró fenoxibenzamina inmediatamente antes que morfina, se observó un aumento muy acentuado del umbral, que persistió por un tiempo más prolongado que cuando ambas sustancias se emplearon aisladamente (Fig. 1).

Después de administrar clorpromacina (0,5; 2,0 y 4,0 mg/kg i.v.) el umbral se elevó en general más que con la fenoxibenzamina y se observó relación entre las dosis y los efectos obtenidos (Tabla II). Al asociarla con morfina, la clorpromacina produjo un efecto sinérgico con esta droga, semejante al que ocurrió al aso-

TABLA II

Efecto de morfina y clorpromacina sobre el umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo

Morfina mg/kg	Clorpromacina mg/kg	N	Aumento máximo %*
5,0	—	14	160,5±17,7
—	0,5	10	86,8± 9,4
—	2,0	12	149,0±17,5
—	4,0	12	277,0±40,4
5,0	0,5	10	218,8±25,4
5,0	2,0	12	400,0±44,7

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

N= número de animales.

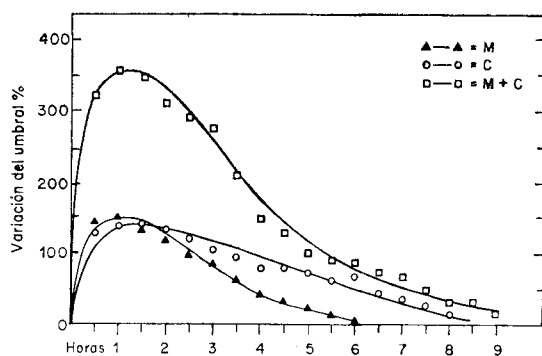


Fig. 2: Influencia de la administración de morfina (M), de clonpromacina (C) y de ambos fármacos conjuntamente (M + C) sobre el umbral de estimulación dentaria en conejos. Dosis: M, 5 mg/kg i.v. y C, 2 mg/kg i.v.. Cada valor representa la media aritmética de 14 experimentos para M y 12 experimentos para C y M+C.

ciar morfina con fenoxibenzamina (Fig. 2).

La fentolamina en dosis de 5,0 y 10,0 mg/kg i.v. produjo resultados opuestos a los anteriores, en cuanto esta droga no modificó el umbral básico de respuesta y porque además disminuyó significativamente el efecto analgésico de la morfina ( $P < 0,01$ ) (Tabla III). Con el objeto de precisar si las respuestas producidas por la fenoxibenzamina y la clonpromacina eran debidas a la acción depresora del sistema nervioso central que ambas drogas producen, se compararon los efectos de ellas con los que producen en esta prueba un depresor general del SNC, el pentobarbital sódico, que se sabe aumenta el efecto de analgésicos no narcóticos (10). Cuanto se administró este último fármaco en dosis de 6 y 12 mg/kg i.v., ni el umbral básico ni la acción de la morfina sufrieron cambios (Tabla IV).

#### Bloqueadores de receptores adrenérgicos

TABLA III

Efecto de morfina y fentolamina sobre el umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo

Morfina mg/kg	Fentolamina mg/kg	N	Aumento máximo %*
5,0	—	14	160,5±17,7
—	5,0	8	3,3± 3,4
—	10,0	8	12,0± 3,0
5,0	10,0	14	85,0±15,5

\* Aumento máximo del umbral en por ciento del básico; media aritmética ± su error típico.  
N= número de animales.

TABLA IV

Efecto de morfina y pentobarbital sódico sobre el umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo

Morfina mg/kg	Pentobarbital mg/kg	N	Aumento máximo %*
5,0	—	14	160,5±17,7
—	6,0	8	21,7± 9,5
—	12,0	6	20,0± 7,8
5,0	12,0	14	165,0±21,7

\* Aumento máximo del umbral en por ciento del básico; media aritmética ± su error típico.  
N= número de animales.

cos beta. El dicloroisoproterenol (DCI), un bloqueador adrenérgico de acción en los receptores  $\beta$ , se estudió en dosis de 4,0 y 8,0 mg/kg i.v. y, como se muestra en la Tabla V, no modificó el umbral básico ni tampoco el efecto de la morfina.

**Substancias adrenérgicas.** De este grupo de fármacos se estudiaron los efectos de la adrenalina y de la DL-anfetamina.

La adrenalina fue administrada sola en 6 experimentos y en otros 6 inmediatamente después de la morfina, en ambos casos en dosis únicas de 10  $\mu$ g/kg i.v. No se obtuvieron modificaciones significativas del umbral básico ni tampoco en el efecto de la morfina (155,1 ± 21,3 como porcentaje de aumento máximo en este último grupo). En otros 2 experimentos, la adrenalina se administró inmediatamente después de la morfina, en inyección i.v. continua mediante una bomba de infusión Palmer con una velocidad de 5  $\mu$ g por minuto durante 30 minutos, determinándose el umbral cada 5 minutos. En estas condiciones tampoco se observaron modificaciones en el efecto analgésico de la morfina. Se utilizaron dos

TABLA V

Efecto de morfina y dicloroisoproterenol (DCI) sobre el umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo

Morfina mg/kg	DCI mg/kg	N	Aumento máximo %*
5,0	—	14	160,5±17,7
—	8,0	8	19,2± 5,0
5,0	4,0	8	147,0±26,1
5,0	8,0	10	144,9±39,5

\* Aumento máximo del umbral en por ciento del básico; media aritmética ± su error típico.  
N= número de animales.

TABLA VI

*Efecto de morfina, dl-anfetamina, fenoxibenzamina y fentolamina sobre el umbral de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo*

Morfina mg/kg	Anfetamina mg/kg	Fenoxibenzamina mg/kg	Fentolamina mg/kg	N	Efecto máximo % *
5,0	—	—	—	14	160,5±17,7
—	0,5	—	—	12	— 25,0± 4,0
5,0	0,5	—	—	12	138,1±19,9
5,0	1,0	—	—	29	101,0±19,3
5,0	1,0	2,0	—	8	296,3±25,7
5,0	0,5	—	10	6	260,0±78,6
5,0	1,0	—	10	12	215,0±38,2

\* Aumento máximo del umbral en por ciento del básico; media aritmética ± su error típico.  
N= número de animales.

animales testigos que recibieron solución salina en volumen y velocidad similares.

La DL-anfetamina se estudió en dosis de 0,5 y 1,0 mg/kg i.v. Se observó un descenso del umbral inicial de 25% aproximadamente y con la dosis mayor (1,0 mg/kg) una disminución significativa del efecto analgésico de la morfina ( $P < 0,05$ ) (Tabla VI). Esta acción antagónica de la anfetamina sobre el efecto de la morfina se suprimió por la administración previa de fentolamina y de fenoxibenzamina, como puede observarse en la Tabla VI y en la Fig. 3.

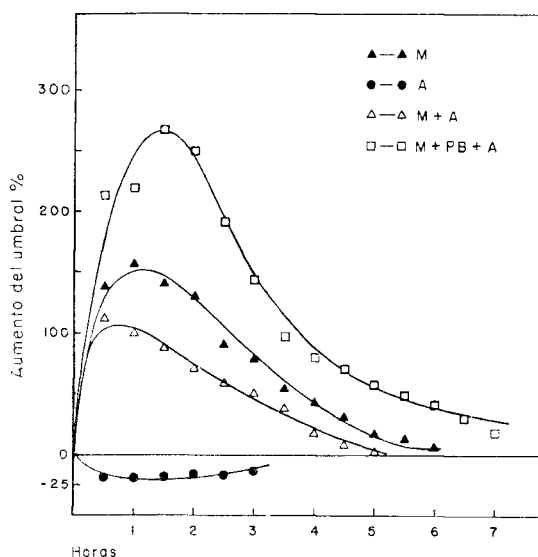


Fig. 3: Disminución del umbral de estimulación dentaria por administración de 0,5 mg/kg de anfetamina (A). Efecto antagónico de la anfetamina (1,0 mg/kg i.v.) sobre la acción de la morfina (M+A) y supresión de este efecto antagónico por fenoxibenzamina (M+PB+A). Las dosis de M y PB fueron 5 y 2 mg/kg i.v., respectivamente.

Es interesante señalar que cuando se administró anfetamina junto con fentolamina no se observó el efecto inhibitorio sobre la acción analgésica de la morfina que cada una de las drogas produce aisladamente. Cuando se asoció anfetamina y fenoxibenzamina se redujo en forma apreciable.

### DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que el efecto analgésico de la morfina estudiado con el método de estimulación eléctrica de la pulpa dentaria del conejo, aumenta por fenoxibenzamina y clorpromacina, disminuye por fentolamina y DL-anfetamina y no se modifica por la administración de pentobarbital, DCI ni adrenalina.

Los resultados obtenidos con clorpromacina y fenoxibenzamina fueron similares, y como ambas sustancias son depresores del sistema nervioso central en el conejo (II), su efecto sinérgico con la morfina pudiera ser sólo la consecuencia de esta depresión. Sin embargo, puesto que el pentobarbital sódico, depresor general del SNC que aumenta el efecto analgésico de los analgésicos no narcóticos (10), no modificó el efecto de la morfina, la acción de la clorpromacina y de la fenoxibenzamina debe estar relacionada con otro mecanismo. Si bien ambas drogas tienen en común la propiedad de bloquear los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , no parece ser este el mecanismo que explique los efectos observados, puesto que la fentolamina, que también bloquea los receptores  $\alpha$ , disminuyó el efecto analgésico de la morfina. Conviene recordar

que existen diferencias importantes en las acciones en el sistema nervioso central de la fenoxibenzamina y la clorpromacina por una parte, y de la fentolamina por otra (11, 12, 13,) las que en general concuerdan con las diferencias en los efectos de la fenoxibenzamina y fentolamina observadas en el presente trabajo, lo cual unido al hecho de que ambos bloqueadores adrenérgicos inhibieron el efecto de la anfetamina sobre la analgesia morfínica, inclina a buscar un mecanismo diferente al bloqueo de receptores adrenérgicos  $\alpha$  para explicar los efectos comunes de la clorpromacina y la fenoxibenzamina. Este mecanismo podría estar relacionado con el efecto que estas drogas producen en la permeabilidad de la membrana en las neuronas adrenérgicas, puesto que se sabe que mientras la clorpromacina y la fenoxibenzamina disminuyen la captación de catecolaminas, posiblemente a través de modificación en la permeabilidad de la membrana (14, 15, 16), la fentolamina no produce esta acción (14). Nuestros experimentos si bien concuerdan con esta explicación, no permiten, sin embargo, resolver esta interrogante.

Con respecto al efecto del DCI, aunque se ha demostrado que esta sustancia reduce la sincronización que la morfina produce en el electroencefalograma (7), en la prueba algesiométrica utilizada en nuestros experimentos esta sustancia fue inefectiva, tanto administrada sola como conjuntamente con morfina. Estos resultados discrepantes muestran que la inhibición que el DCI produce en el efecto de la morfina en el EEG corresponde a un mecanismo posiblemente no relacionado con la analgesia, al menos con la que se mide con el método algesiométrico aquí utilizado, y que los receptores adrenérgicos  $\beta$  no participarían en los mecanismos de la analgesia.

La influencia de la adrenalina en la analgesia, así como en el efecto de la morfina, no ha sido definitivamente establecida. Se ha observado que la adrenalina eleva el umbral para los estímulos que ocasionan dolor (Ivy *et al.*, 17, Gross *et al.*, 4, Kameyana y Zasshi, 18), pero también que lo disminuye (Milosevic, 2). Asimismo se ha comunicado que la adrenalina aumenta la analgesia morfínica (1) y también que la disminuye (2, 3). En nuestros experimentos la adrenalina no modi-

ficó significativamente el umbral básico ni la analgesia morfínica. Las dosis utilizadas en nuestros experimentos fueron menores que las utilizadas en los trabajos mencionados. Un aspecto que debe ser considerado es que la adrenalina no atraviesa en suficiente concentración la barrera hematoencefálica, como fue demostrado por Weil-Malherbe *et al.* (19), por lo cual estas pequeñas cantidades serían ineficaces para modificar el efecto de la morfina.

Llama especialmente la atención los resultados obtenidos con anfetamina, que discrepan de los descritos por la mayoría de los autores. En efecto, mientras son numerosos los trabajos que han observado que la anfetamina posee un efecto analgésico y es sinérgica en este aspecto con la morfina (Goetz *et al.* 20, Sigg *et al.* 1, Evans, 21), nuestros resultados señalan exactamente lo contrario: disminución del umbral de estimulación y antagonismo parcial de la analgesia morfínica. Es posible que la discrepancia sea debida a diferencias en el método algesiométrico y en la especie utilizados, por cuanto los estudios mencionados han empleado otras especies y procedimientos también distintos. Es necesario señalar también que todos los métodos experimentales de estudio de efectos analgésicos miden una respuesta habitualmente motora a un estímulo nociceptivo, pero que ninguno puede dar certeza de que mide una reacción dolorosa. Es interesante destacar también que la acción de la anfetamina fue bloqueada tanto por fenoxibenzamina, que produce depresión del sistema nervioso central, como por fentolamina que no tiene este efecto, lo cual inclinaría a atribuir la inhibición al bloqueo adrenérgico de receptores  $\alpha$  que ambas sustancias producen.

No obstante, la interpretación de estos efectos de la anfetamina resulta más compleja si se considera que esta droga ha sido clasificada como amina adrenérgica de efectos periféricos indirectos (22), mediados por la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas, mientras en el SNC parece tener también efectos directos (23). Los hechos experimentales comunicados en este trabajo no permiten dar una explicación exacta del mecanismo de esta interferencia de la anfetamina en el efecto analgésico de la morfina.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Dres. E. J. Fellows (Smith Kline and French), A. J. Plummer (Ciba) e I. H. Slater (Eli Lilly) que les proporcionaron la fenoxibenzamina (Dibenzilina), fentolamina (Regitina) y DCI, respectivamente.

## SUMMARY

The influence of some adrenergic stimulant and blocking drugs on the analgesic effect of morphine was studied with the algosimetric method of electrical stimulation of the dental pulp in rabbits.

Phenoxybenzamine and chlorpromazine exhibited a definite analgesic action and markedly enhanced the effect of morphine (Tables I and II; Fig. 1 and 2). These effects apparently were not the consequence of a general CNS depression, since a general CNS depressant drug, pentobarbital, did not influence the effect of morphine (Table IV). Phentolamine alone did not change the basic threshold but significantly ( $P < 0.01$ ) diminished the effect of morphine (Table III).

Neither epinephrine nor DCI (Table V) influenced the sensitivity of the rabbit dental pulp or modified morphine analgesia.

Di-amphetamine increased the sensitivity of the rabbit dental pulp and antagonized the effect of morphine. Phenoxybenzamine and phentolamine blocked this effect of amphetamine (Table VI, Fig. 3).

## REFERENCIAS

- 1.—SIGG, E. B., CAPRIO, G. y SCHNEIDER, J. A. — Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 97:97, 1958.
- 2.—MILOSEVIC, M. R. — Arch. int. Pharmacodyn. 104:50, 1955.
- 3.—WILIMOWKY, M. y BARAN, L. — Arch. Immunol. Therap. Doswiadczalnej. 8: 487, 1961, en Chem. Abst. 56:12250 e, 1962.
- 4.—GROSS, E. G., HOLLAND, H., CARTER, H. R. y CHRISTENSEN, E. M. — Anesthesiology 9:459, 1948.
- 5.—DAVID, N. A. y SEMLER, H. J. — Fed. Proc. 11:335, 1952.
- 6.—SEMLER, H. J. y DAVID, N. A. — J. Pharmacol. exptl. Therap. 106:414, 1952.
- 7.—GOLDSTEIN, L. y MUÑOZ, C. — Fed. Proc. 20:319, 1961.
- 8.—CHEYMOL, I., MONTAGNE, R., PAEILE, C., DALION, J. y DUTEIL, J. — Therapie 14: 350, 1959.
- 9.—PAEILE, C., GUERRERO, S. y MARDONES, J. — Thérapie 17:113, 1962.
- 10.—GOODMAN, L. S. y GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, 3rd. Edition, Mac Millan, New York, 1965, p. 111.
- 11.—MUÑOZ, C. y GOLDSTEIN, L. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 132:354, 1961.
- 12.—GOLDSTEIN, L. y MUÑOZ, C. — Acta physiol. Lat. amer. II:239, 1961.
- 13.—BENFEY, B. G. y VARMA, D. R. — Fed. Proc. 21:333, 1962.
- 14.—HERTTING, G., AXELROD, J. y WHITBY, L. G. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 134: 146, 1961.
- 15.—PLETSCHER, A. — Amer. J. Ment. Deficiency 67:238, 1962.
- 16.—SCHARTZ, D. E., BURKARD, W. P., ROTH, M., GEY, K. F. y PLETSCHER, A. — Arch. int. Pharmacodyn. 141:135, 1963.
- 17.—IVY, A. C., GOETZL, F. R., HARRIS, S. C. y BURRIL, D. Y. — Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch. 18:298, 1944.
- 18.—KAMEYANA, T. y ZASSHI, Y. — J. Pharm. Soc. Japan 81:215, 1961.
- 19.—WEIL-MALHERBE, H., AXELROD, J. y TOMCHICK, R. — Science 129:1226, 1961.
- 20.—GOETZL, F. R., BURRIL, D. Y. e IVY, A. C. — Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 55: 248, 1944.
- 21.—EVANS, W. O. — Psychopharmacologia (Berl.) 2:318, 1961.
- 22.—TRENDELENBURG, U. MUSKUS, A., FLEMING, W. W. y GÓMEZ, ALONSO DE LA SIERRA, B. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 138:170, 1962.
- 23.—VAN ROSSUM, J. M., VAN DER SCHOOT, J. B. y HURKMANS, J. A. — Experientia 18: 229, 1962.