

## COMUNICACIONES BREVES

### Efecto analgésico de la morfina en el ratón intoxicado con tetracloruro de carbono.

Analgesic effect of morphine on mice intoxicated with carbon tetrachloride.

HUGO MIRANDA

Depto. de Farmacología, Universidad Católica.  
Casilla 114-D, Santiago.

Recibido para su publicación el 2 de Mayo de 1967.

Es bien conocido el hecho que el tetracloruro de carbono produce necrosis hepática. La intensidad del daño hepático varía en relación directa con la dosis. Por otra parte, se ha descrito que esta droga es capaz de inhibir desalquilaciones y conjugaciones que se efectúan por los sistemas enzimáticos de los microsomas (10). Se creyó de interés estudiar el efecto analgésico de la morfina en ratones intoxicados con tetracloruro de carbono, ya que si los sistemas desalquilantes y conjugantes están eliminados, era de presumir que la acción analgésica de la morfina se intensificase y prolongase por la imposibilidad que tendría el alcaloide de metabolizarse a normorfina, paso que involucra

una desmetilación, y a glucuronato de morfina, para lo cual es necesaria una conjugación.

Se emplearon ratones blancos adultos, tanto machos como hembras, del vivero del Departamento. Se les administró diariamente tetracloruro de carbono i.p. (4.6 mg/kg, disueltos en vaselina líquida) durante 10 días. Un día y tres días después de terminado el tratamiento, los animales recibieron morfina (15 mg/kg i.p.). Inmediatamente antes de esta administración y 1, 2, 3 y 4 horas después, se estudió el efecto analgésico del narcótico por el método de la plancha caliente a 56°C (16). Los resultados, expresados en el tiempo de reacción en la plancha, se compararon con los obtenidos en ratones no tratados con tetracloruro de carbono.

A otro grupo de ratones que habían recibido tetracloruro de carbono i.p. en idénticas condiciones que los anteriores, se les administró pentobarbital sódico i.p. (55 mg/kg). Se estudió el tiempo de hipnosis inducido por esta droga, para lo cual se consideró el lapso comprendido entre la pérdida de los reflejos posturales y su recuperación.

TABLA I

Acción del tetracloruro de carbono sobre el efecto analgésico de la morfina (15 mg/kg i.p.) medido por el método de Woolfe y Mac Donald (56°C)

Tiempo		Tiempo de reacción (en segundos) a la plancha caliente <sup>a</sup>			
		1 día después del tratamiento CCl <sub>4</sub>		3 días después del tratamiento CCl <sub>4</sub>	
		♂ (23)**	♀ (17)	♂ (23)	♀ (17)
Antes de morfina	Testigo	5,9 ± 0,1	5,9 ± 0,6	5,9 ± 0,1	5,9 ± 0,1
	CCl <sub>4</sub>	6,9 ± 0,3*	6,9 ± 0,2*	6,6 ± 0,4*	6,0 ± 0,2
1 hora	Testigo	24,7 ± 0,8	26,4 ± 0,6	24,7 ± 0,9	26,4 ± 0,6
	CCl <sub>4</sub>	14,9 ± 0,6*	21,7 ± 0,5*	15,1 ± 0,6*	17,5 ± 0,6*
2 horas	Testigo	14,8 ± 0,7	17,7 ± 0,4	14,8 ± 0,7	17,7 ± 0,4
	CCl <sub>4</sub>	11,0 ± 0,4*	10,4 ± 0,6*	8,9 ± 0,5*	9,1 ± 0,4*
3 horas	Testigo	11,0 ± 0,4	11,9 ± 0,4	11,0 ± 0,4	11,9 ± 0,4
	CCl <sub>4</sub>	7,9 ± 0,3*	7,0 ± 0,5*	7,8 ± 0,4*	8,6 ± 0,5*
4 horas	Testigo	9,0 ± 0,5	9,3 ± 0,5	9,0 ± 0,5	9,3 ± 0,5
	CCl <sub>4</sub>	7,0 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	7,5 ± 0,5*

\* P de la diferencia entre el grupo testigo y el tratado con CCl<sub>4</sub> < 0,01.

\*\* Cifras entre paréntesis: Nº de animales.

<sup>a</sup> Media aritmética ± error tipo.

Los resultados indican: 1) que el tetracloruro de carbono en la dosis y forma y período de administración referidos, produce necrosis perilobulillares intensas, pero parcelarias; 2) que el efecto analgésico de la morfina, tanto en machos como en hembras, fue estadísticamente menor que en los testigos, tanto en su efecto máximo como en su duración (Tabla I); 3) que el tetracloruro de carbono tiene de por sí un escaso efecto analgésico; y 4) que el tiempo de hipnosis de los animales intoxicados con tetracloruro de carbono se prolongó significativamente en comparación con el de los animales testigos (el tiempo de hipnosis de los animales testigos fue de  $41,3 \pm 2,8$  minutos, y de  $127,5 \pm 9$  minutos después de 8 días de tratamiento) lo que concuerda con otros autores (8).

Si en estos animales están inhibidas las desalquilaciones y conjugaciones, es evidente que los resultados no concuerdan con la teoría. La normorfina y la morfina conjugada se consideran como productos de inactivación de la morfina (13) y para la primera se ha demostrado, en el ratón, una capacidad analgésica 4 veces inferior a la morfina (5) mientras la segunda se ha reconocido como un cuerpo inactivo (15). Entonces, una falta de metabolización de la morfina debería producir efectos más intensos y prolongados.

Los resultados obtenidos con el uso del pentobarbital sódico indicarían que las enzimas de los microsomas hepáticos que metabolizan los barbitúricos están inhibidas, lo cual explica la prolongación del tiempo de hipnosis. Si esta actividad enzimática está alterada, parece probable que también estén disminuidas las conjugaciones y, por tanto, adquiriera valor lo discutido en el párrafo anterior.

Sin embargo, el tetracloruro de carbono produce muchas otras alteraciones: deprime la capacidad de los microsomas de incorporar aminoácidos (12); inhabilita la oxidación fosforilativa (3); altera la permeabilidad celular (4); inhibe o altera la secreción de triglicéridos (9); inhibe los procesos oxidativos en la mayoría de los sustratos (1, 10); eleva el contenido de esterases (2), succinoxidasas, fósforo orgánico, colino-oxidasa (11), transaminasas (14, 17); reduce los niveles de ATP (6); etc. Estas alteraciones —al-

gunas al menos— son responsables de su hepato y nefrotoxicidad. Si ellas, o algunas de ellas, se localizaran en el sistema nervioso central, podrían explicar los resultados encontrados.

#### SUMMARY

The influence of intoxication with carbon tetrachloride on morphine analgesia was studied in adult mice of both sexes. The animals were daily injected with 4.6 mg/kg of  $CCl_4$  i.p. during 10 days. One and three days after this treatment the analgesic effect of morphine (15 mg/kg i.p.) was measured with the hot plate method (at  $56^\circ C$ ). There was a significant decrease in morphine analgesia.

#### REFERENCIAS

- 1.—CHRISTIE, G. S. y JUDAH, J. D. — *Proc. Roy. Soc. Biol.* **142**:241, 1954.
- 2.—CORNISH, H. H. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **4**:468, 1962.
- 3.—DIANZANI, M. U. — *Biochim. Biophys. Acta*, **14**:514, 1954.
- 4.—GALLAGHER, C. H. y REES, K. R. — *Nature*, **184**:148, 1960.
- 5.—HUIDOBRO, F. — *Acta Physiol. latamer.* **13**:71, 1963.
- 6.—JUDAH, J., AHMED, K. y McLEAN, A. E. M. — *Ciba Symposium on Cellular Injury*, edited by de Reuck, A.V.S. and Knight, J. pp. 187-205. London, J. & A. Churchill Ltd., 1964.
- 7.—MAYNERT, E. W. y VANDYKE, H. B. — *Pharmacol. Rev.* **1**:217, 1949.
- 8.—PLAA, G. L., EVANS, E. A. y HINE, C. H. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **123**:224, 1958.
- 9.—RECHNAGEL, R. O. y LOMBARDI, B. — *J. Biol. Chem.* **236**:564, 1961.
- 10.—REYNOLD, E. S., THIERS, R. E. y VALLEE, B. L. — *J. Biol. Chem.* **237**:3546, 1962.
- 11.—RICHTER, M. L. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **102**:94, 1951.
- 12.—SMUCKLER, E. A., ISERI, O. A. y BENDITT, E. P. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **5**:270, 1961.
- 13.—WAY, E. L. y ADLER, T. K. — *The Biological Disposition of Morphine and its surrogates*. World Health Organization, Geneva, 1962.
- 14.—WIRTSCHAFTER, Z. T. y TSUJIMORA, J. K. — *Arch. Environ. Health* **21**:16, 1961.
- 15.—WOODS, L. A. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **112**:158, 1954.
- 16.—WOOLFE, G. y MACDONALD, A. D. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **80**:300, 1944.
- 17.—WROBLEWSKI, F. y LADUE, J. S. — *Ann. Int. Med.* **43**:345, 1955.