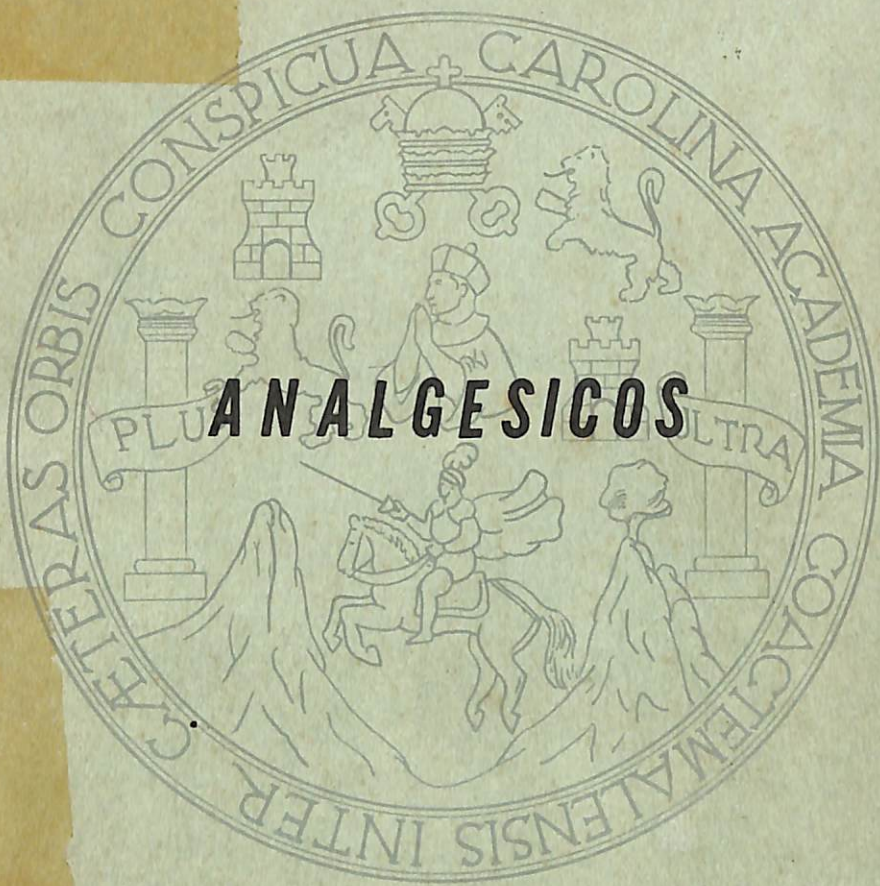


Lisa Lily Gordillo G.

DESCARGAR



ANALGESICOS

DL
06
T(634)QF

GUATEMALA C. A.

DESCUENTE



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

ANALGESICOS

TESIS

presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de
Guatemala,

por

Elisa Lily Gordillo G.

En el Acto de su Investidura de

QUIMICO FARMACEUTICO

Guatemala. Marzo de 1963.

Editada por "Litografía Hongel"
11a. Calle 2-58, Zona 1.

DESCUENTE

C
T
G

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
QUIMICAS Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD
DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Decano Lic. Ricardo Antillón M.
Vocal 1°- Ing. Carlos Enrique Molina
Vocal 2°- Dr. Francisco Aguirre
Vocal 3°-
Vocal 4°- Br. Carlos Augusto Marroquín
Vocal 5°- Br. Fernando Mazariegos
Secretario Lic. Rubén Mayorga P.

TRIBUNAL QUE PRACTICO EL EXAMEN GENERAL
PRIVADO

Decano Lic. Ricardo Antillón M.
Vocal Suplente Lic. Javier Castellanos
Examinador Lic. Rafael Letona
Examinador Lic. Carlos Rivera
Secretario Accidental ... Lic. Raúl Valdeavellano

DL
06
T(634)9F

DEDICO ESTE ACTO:

A mis Padres:

Rosendo Gordillo Galán

Concha Guzmán de Gordillo

A mis Hermanos.

A mis Tíos.

DEDICO ESTA TESIS:

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Al Licenciado Julio Valladares Márquez

A MIS CATEDRATICOS

A Mis Amigos y Compañeros de Promoción.

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR:

Cumpliendo con los preceptos que la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala establece, presento a vuestra consideración, mi trabajo de tesis intitulado:

"ANALGESICOS"

Deseo agradecer al Licenciado Carlos Enrique Pinto por su valiosa cooperación en la realización del presente trabajo.

PLAN DE TESIS:

- I. - INTRODUCCION
- II. - HISTORIA
- III. - CLASIFICACION
 - A) ANALGESICOS NARCOTICOS:
 - 1) Analgésicos Naturales derivados del Opio
 - 2) Analgésicos Sintéticos
 - B) ANALGESICOS NARCOTICOS:
 - 1) Analgésicos Antipiréticos
- IV. - COMENTARIOS
- V. - CONCLUSIONES
- VI. - BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Desde tiempos inmemorables nuestra humanidad ha sido constantemente abatida por muchas dificultades que nos ocasiona dolor. Pero realmente, ¿Que es el dolor? Podemos decir que es una sensación molesta y aflictiva que perturba el organismo oponiéndose a nuestra normalidad; este concepto dá una idea muy general del dolor ya que actualmente no existe un término para definirlo claramente. El dolor y el placer son dos términos que van íntimamente unidos y a su vez estrictamente ligados a los seres vivos. Permanecen en tan íntimo consorcio dolor y placer, que todas las definiciones que se han hecho del primero han ido a tropezar con el segundo.

Varios autores opinan que mientras el placer destruye el organismo el dolor es el síntoma que manifiesta ésta destrucción. Basado en éste último concepto ciertas doctrinas aconsejan el placer del dolor físico en ésta vida, para gozar de la paz en la vida eterna, después de la muerte.

También en lo moral y no solamente en lo físico vemos las manifestaciones del placer y del dolor, de tal manera que una lesión física repercute en la vida moral de una persona ocasionando dolor aflictivo y a su vez una sensación moral repercute en el organismo causando un dolor físico.

El llamado dolor del alma no es otra cosa que la obsesión angustiada o la preocupación de una falta cometida y se busca aliviar esa pena que es el dolor, al buscar el placer de comunicarlo a otras personas.

De lo anteriormente dicho podemos establecer que el dolor tiene dos significados principales: sensación molesta como acepción física y sentimiento o congoja como acepción moral, de tal manera que debido a la naturaleza psicosomática del dolor se hace muy difícil su definición y análisis. Si bien

no es posible analizar las causas del dolor si podemos al menos aliviar esas sensaciones desagradables, como mediante el uso de los agentes analgésicos, contribuyendo grandemente con el bienestar de la humanidad,

HISTORIA

La lucha del hombre para aliviar el dolor se remonta a través de la historia desde el inicio de la humanidad, pues hay escritos antiguos que reportan rituales religiosos y remedios secretos para aliviar el dolor y finalmente el alivio del dolor ha sido resuelto en la época moderna en principio con la producción de analgésicos sintéticos. Podemos dividir la historia de las drogas analgésicas en cuatro grandes eras:

- 1°- El período del descubrimiento y uso de plantas con propiedades analgésicas.
- 2°- El aislamiento de los principios activos de plantas como por ejemplo los alcaloides naturales y su identificación como analgésicos.
- 3°- El desenvolvimiento de la química orgánica y producción de los primeros analgésicos sintéticos.
- 4°- El desenvolvimiento de la Farmacología moderna, la cual hizo posible el descubrimiento de métodos para probar científica y sistemáticamente los nuevos analgésicos.

La primera era principió con el descubrimiento del Belleño y el Cañamo indiano, los cuales los usaban frecuentemente como analgésicos; en el papiro de Ebers (1550 A. J. C.) se ha-

bla de la Adormidera, ciliandro, ajeno y enebro. En el año 380 A. J. C. Dioscórides aprendió de estas primeras descripciones el método para preparar opio incindiendo las cápsulas verdes de la adormidera. Posteriormente el producto que rezuma de la adormidera ya fué utilizado por Galeno dos siglos antes de nuestra era para tratar el dolor de muelas. Parece que el Médico Arabe Avicena falleció en el año 1073 a consecuencia de haber tomado dosis excesivas de estos preparados.

La segunda Era principió alrededor del año 1500, cuando en Egipto se usó un extracto que denominaron "Opium-Thebaicum", de donde proviene la denominación del alcaloide: "TEBAINA" en 1520 Paracelso comprobó que un extracto acuoso de opio resultaba muy útil para el alivio de los dolores y desde entonces se establecieron varias fórmulas para preparar Láudano con Alcohol, incluyendo las preparaciones de Sydenham en 1670. El calmante paregórico comenzó como "Elixir Asthmaticum" preparado por Le-Mort, profesor de Química en Leyden en el año de 1710.

El nacimiento de la Tercera Era de la historia de las drogas analgésicas, fué marcada por Gerturner en el año de 1806, este joven boticario alemán preparó un concentrado de opio de potencia uniforme y una vez obtenido este "Principium Somniferum" fué purificado y se demostró que era un alcaloide cristalizado, le dió en 1817 el nombre de "Morfina" en honor a Morfeo el Dios Griego de los sueños. Estimulados por estos trabajos, Robiquet descubrió la codeína en 1832, Pelletier la Tebaina en 1835 y Merck la Papaverina en 1848.

Posteriormente apareció la primera síntesis de analgésicos en Medicina y éstos fueron los salicilatos, los cuales fueron extraídos al principio de la corteza del sauce. En 1838, Piria obtuvo ácido salicílico a partir de la salicina. Seis años más tarde Cahours preparó ácido salicílico de la esencia de Gaulteria (Esencia de Wintergreen). Kolbe y Lautemann lograron la fabricación sintética del ácido salicílico a partir del Fenol en 1860. Estos descubrimientos fueron las principales

contribuciones en ese campo hasta que posteriormente se introdujeron nuevos métodos farmacológicos para probar los medicamentos y numerosas investigaciones en 1929 bajo los auspicios del Comité de Estupefacientes del Consejo Nacional de investigaciones de Estados Unidos; entre ellos, Small y Eddy intentaron descubrir algún producto semejante al opio, pero que tuviera la acción beneficiosa de la morfina sin peligro de hábito ni efectos secundarios perjudiciales. Las investigaciones de este grupo de trabajadores culminaron en los estudios clásicos sobre la metil-dehidromorfina Eisleb y Shuamann buscando sustitutivos de la Atropina, hallaron por casualidad que los ésteres de la Fenilpiperidina tenían intensa acción analgésica y al mejor de los compuestos obtenidos le denominaron Meperidina.

Partiendo de estos trabajos, durante la última era se han realizado gran número de investigaciones y ésta labor fué intensificada con motivo de la II Guerra Mundial, permitiendo obtener el Metopón y productos similares, así como otros compuestos sintéticos muy prometedores, que en igualdad de peso algunos de ellos son más potentes que la Morfina, poseen menores efectos secundarios, pero desafortunadamente casi todos producen hábito.

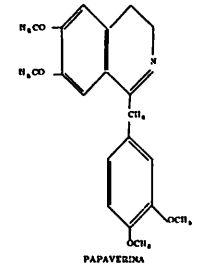
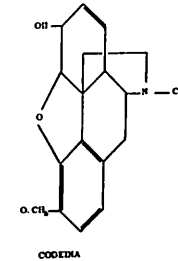
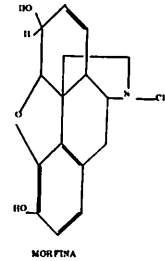
CLASIFICACION

Los analgésicos desde el punto de vista de su acción farmacológica y de su obtención se pueden clasificar en la forma siguiente:

- A) ANALGESICOS NARCOTICOS
 - 1) Analgésicos Naturales derivados del Opio
 - 2) Analgésicos Sintéticos
- B) ANALGESICOS NO NARCOTICOS
 - 1) Analgésicos Antipiréticos

A) ANALGESICOS NARCOTICOS:

1) ANALGESICOS NATURALES DERIVADOS DEL OPIO:



COMPOSICION QUIMICA:

Químicamente los alcaloides del opio se dividen clásicamente en dos categorías:

- a) LOS DERIVADOS FENANTRENICOS
- b) LOS DERIVADOS DE LA BENCILISOQUINOLINA:

Los Alcaloides fenantrénicos más importantes del opio son: La Morfina (10%) y la Codeína (0.5%), los cuales actúan sobre todo, en el sistema nervioso central, donde producen una combinación de efectos depresores y estimulantes. Además estimulan la contracción de los músculos lisos.

Los alcaloides bencilisoquinolícos entre los cuales el más importante es: la Papaverina (1%), tienen una acción insignificante en el sistema nervioso central y tienen principalmente una acción antiespasmódica sobre ciertos músculos lisos.

MORFINA SU MECANISMO Y SITIO DE ACCION:

A pesar de los muchos años de estudios clínicos y de laboratorio sobre el mecanismo de acción analgésica de la morfina en el sistema nervioso, éste no ha llegado a comprenderse perfectamente.

No hay duda de que el sitio de acción es central, probablemente en la corteza (lóbulos frontales) y en el diencefalo, pero faltan todavía detalles más completos a este respecto.

ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Este fármaco se utiliza sobre todo para lograr dos efectos sobre el sistema nervioso central: 1) Disminuir la percepción del dolor y 2) Calmar la agitación, la angustia y el miedo.

La morfina tiene en el hombre una acción narcótica manifiesta por analgesia y sopor. Un carácter significativo de la analgesia es que ocurre antes de manifestarse el sueño y a menudo sin él.

Cuando se dan cantidades pequeñas ó moderadas de morfina (5 a 10 mg.), a pacientes con dolor, molestias preocupaciones, tensión, etc. . . , frecuentemente experimentan euforia, como resultado del alivio obtenido.

La morfina a dosis bajas produce somnolencia; incapacidad para concentrarse, dificultad en los procesos mentales, la apatía, disminución de la actividad física, mengua de la agudeza visual y finalmente letargia.

EFFECTOS SOBRE EL BULBO:

La morfina parece tener acción selectiva sobre los centros bulbares, la más importante es la depresión de la respiración y el reflejo de la tos. Los efectos sobre los centros respiratorios son tan específicos que constituye uno de los mejo-

res indicios del grado de depresión ejercido por la morfina, además la morfina puede activar el centro del vómito.

ACCION SOBRE LA MEDULA ESPINAL:

Es característico de la morfina el aumento de los reflejos espinales, principalmente en la rana, pero también en el hombre. En realidad los niños pequeños como las ratas pueden presentar convulsiones espinales si reciben grandes dosis de morfina.

La morfina produce en las ratas la erección de la cola, este fenómeno característico es denominado efecto de Straub.

ACCION SOBRE EL APARATO GASTRO-INTESTINAL:

La morfina aumenta el tono de la musculatura lisa del tubo digestivo, por lo cual retarda la evacuación gástrica, produce contracciones del esfínter pilórico, actúa de modo similar en el intestino delgado y por éstas mismas circunstancias también produce el retardo de la evacuación del intestino grueso aumentando la absorción del agua, lo cual ocasiona estreñimiento.

ABSORCION, METABOLISMO Y ELIMINACION DE LA MORFINA.

ABSORCION:

Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. La piel intacta no es permeable a la morfina, pero la escarificada permite la penetración parcial en el torrente circulatorio. Se absorbe bastante bien en el tejido celular subcutáneo.

METABOLISMO:

La mayor parte de una dosis dada de morfina es conju-

La mayor parte de una dosis dada de morfina es conjugada, principalmente en el hígado, pero tal vez en cierto grado en el riñón. La naturaleza de la substancia con la que se conjuga la morfina no se conoce; probablemente es el ácido glucurónico. En el plasma se encuentra en forma libre y en mayor cantidad en la forma conjugada la morfina atraviesa con facilidad la placenta y se descubre su presencia en el feto por métodos químicos y por sus efectos farmacológicos.

ELIMINACION:

El 90% de la morfina se elimina del organismo por diversas vías, la mayor parte por el riñón en las dos formas, libre y conjugada.

Aproximadamente el 75% de una dosis de morfina se encuentra en la orina en 24 horas, excretándose la mayor parte durante las primeras seis horas.

En el hombre se encuentran pequeñas cantidades de morfina en las heces y el sudor; en la bilis se encuentra morfina conjugada debido a la función tan importante del hígado de metabolizar los medicamentos.

ACCIONES SECUNDARIAS:

En algunos pacientes, sobre todo en las mujeres, son bastante frecuentes náuseas y vómitos; temblores, raramente delirios y convulsiones. Se han visto fenómenos alérgicos como urticarias y erupciones cutáneas; en enfermeras y empleados de la industria farmacéutica se ha registrado dermatitis de contacto.

Dada su acción constipante del organismo y a sus marcados efectos de adicción su uso ha disminuido considerablemente en la actualidad,

Codeína

El Opio contiene una proporción del 0.5% de codeína

(metil-morfina), la incorporación del grupo metilo reduce las propiedades analgésicas, la acción constipante, y la acción depresiva sobre el centro respiratorio, corteza cerebral y posee sin embargo un efecto estimulante sobre el tono de los músculos lisos; aún cuando se administren dosis terapéuticas rara vez produce depresión, es más, a veces produce excitación. La administración de Codeína produce con menos frecuencia y con menor intensidad náusea, vómito, estreñimiento, en comparación con la morfina; a causa de su uso continuo se puede presentar acostumbamiento y toxicomanía, aunque en menor grado que la morfina. El uso más frecuente de la codeína es como antitusivo sin que produzca efectos secundarios, dentro de las dosis terapéuticas.

Heroína

La Heroína es la Diacetylmorfina. La sustitución del grupo Oxhidrilo de la morfina aumenta mucho la acción narcótica y el efecto depresivo sobre la respiración. Debido a sus efectos secundarios indeseables y a su acción marcada para producir adicción, se ha discontinuado su uso en la terapéutica.

Dilaudid

El Dilaudid se obtiene de la morfina por medio de un proceso químico y es la Dihidromorfinona. La acción analgésica del Dilaudid es unas 10 veces mayor que la de la morfina y tan sólo 4 veces mayor su acción hipnótica, por consiguiente alivia el dolor casi sin producir hipnosis. Sin embargo la duración de su acción es más corta y es necesario repetir las dosis con mas frecuencia, situación esta que favorece la Toxicomanía. El Dilaudid no produce miosis y las náuseas, vómitos y estreñimiento no son pronunciados. Aunque el Dilaudid produce menos excitación que la morfina, ocasiona costum-

bramiento y toxicomanía, por lo cual se deben tomar las mismas precauciones que cuando se administra la morfina.

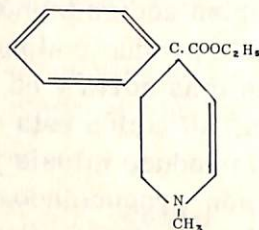
2) ANALGESICOS NARCOTICOS SINTETICOS:

La búsqueda del analgésico ideal prosigue de acuerdo a dos orientaciones diferentes, la modificación del núcleo de los opiáceos, con la esperanza de disminuir las toxicomanías y el descubrimiento de compuestos que no están relacionados con estas sustancias.

Se han efectuado muchas modificaciones sintéticas del núcleo de los opiáceos pero no se ha podido separar por completo el efecto analgésico del riesgo de la toxicomanía. En 1939 Eisleb y Shuamann hallaron un grupo de sustancias químicas conocidas como ésteres, entre los que figuraban los ésteres de la Fenilpiperidina que poseían una acción analgésica que siendo el más conocido de ellos la Meperidina. A principio se creyó que con su uso había muy poco o ningún riesgo de toxicomanía, sin embargo, al año de haber sido lanzada al mercado para uso general, habían reportado trabajos donde comprobaban su marcada toxicomanía.

MEPERIDINA (PETIDINA. ISONIPECAINA):

Fórmula:



MEPERIDINA

Meperidina

La Meperidina es el etil-1-metil-4-fenilpiperidina-4-carboxilato. Es un medicamento analgésico sintético, presentado en 1939 por Eisleb y Schaumann.

MECANISMO DE ACCION:

No se conoce un mecanismo exacto de la acción analgésica de la Meperidina, pero se cree que su sitio de acción es cortical o subcortical.

ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

La sustancia actúa en el cerebro, causando analgesia y efecto sedante. Cuando se administra una dosis terapéutica completa de meperidina a un paciente que tiene dolor o ansiedad, la analgesia consecutiva puede llegar a la euforia, con grandes dosis aparece el efecto sedante; la relación del poder analgésico a la potencia hipnótica de la meperidina es mayor que la de la morfina, lo que es una ventaja porque en pacientes ambulatorios y en los que tienen padecimientos dolorosos crónicos, puede lograrse analgesia sin causar estupefacción.

Las dosis que sobrepasan el límite máximo de la cantidad terapéutica no producen mayor depresión central, como ocurre con la morfina, sino más bien se observan fenómenos de irritación y excitación central.

ACCION SOBRE LA RESPIRACION:

Dosis completas terapéuticas de meperidina en el hombre por lo general no deprimen la respiración; éste hecho contrasta con la depresión respiratoria característica de la morfina y es una franca ventaja de la meperidina.

ABSORCION, METABOLISMO Y ELIMINACION:

La Meperidina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y en los sitios de inyección parenteral; sus efec-

tos farmacológicos se manifiestan entre 20 y 60 minutos después de la administración oral, y a los 15 minutos de la inyección.

Alrededor de 90% de la substancia se destruye rápidamente en el organismo, por lo que se requiere administrarla con intervalos de unas tres horas. Por la orina se elimina menos del 10% de la meperidina en su estado original, junto con productos de degradación. El hígado es el sitio principal de la inactivación de la meperidina. La meperidina se distribuye por todos los tejidos del organismo y atraviesa la barrera placentaria.

Gracias a la rapidez con que se destruye y elimina la meperidina, no se observan efectos tóxicos acumulativos con dosis terapéuticas, ni cuando se usan por largo tiempo.

Fenazocina

La Fenazocina Bromohidrato es un potente analgésico narcótico cuya actividad es similar a la Morfina, con la ventaja de que se logran buenos efectos terapéuticos con dosis muy pequeñas; sin embargo tiene la desventaja de poseer los mismos efectos secundarios de la Morfina, incluyendo la tendencia a la habituación.

ACCION FARMACOLOGICA:

Recientes estudios de investigación han demostrado que la acción de la Fenazocina es igual a la Morfina cualitativamente pero no cuantitativamente ya que este medicamento es cuatro veces más potente que la Morfina, por lo que se ha recomendado su uso en los dolores post-operatorios y en el cáncer.

La duración de su efecto analgésico es igual al de la morfina, lográndose obtener efectos analgésicos inmediatos después de cada administración, obteniéndose su mayor acti-

vidad después de haber transcurrido una hora de la administración intramuscular, esta acción se prolonga durante las cuatro horas sub-siguientes.

Puede usarse con éxito por vía endovenosa en la medicación pre-anestésica facilitando el uso del laringoscopio y del tubo endotraqueal.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Estos efectos se caracterizan por náuseas, vómitos, hipertensión, efectos cardiovasculares y depresión respiratoria.

Debido a que su acción farmacológica es más potente que la morfina se le emplea en la deshabitación de la misma en dosis bajas, para prevenir el síndrome de abstinencia.

Anileridina

La Anileridina es un analgésico sintético cuya estructura química y acción farmacológica es similar a la Meperidina. Su acción analgésica es dos veces y media mayor que la Petidina y únicamente un cuarto de la acción analgésica de la morfina.

Ejerce una mediana acción antihistamínica, sin producir el efecto constipante de los opiáceos.

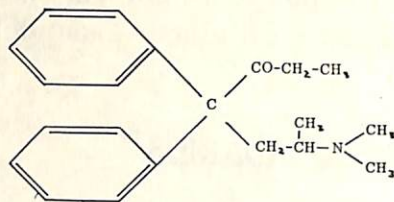
Su uso continuado produce habituación aunque en menor grado que la Petidina; por tal motivo se le emplea en la terapia de deshabitación de la misma.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Produce depresión respiratoria y circulatoria aunque en menor grado que la meperidina.

METADONA

Fórmula:



Químicamente es el Clorhidrato de 6 Dimetilamino-4-Difenil-3-Heptanona, compuesto dotado de actividad frente a la luz polarizada.

El derivado más activo es levogiro; sin embargo, se emplea generalmente la forma racémica. Fué sintetizada en Alemania en 1942 por Erhart y Shaumann extendiéndose por todo el mundo su empleo después de la última guerra mundial.

Su experimentación en animales ha demostrado que la Metadona es un analgésico algo más potente que la morfina y unas 10 veces más enérgico que la Petidina.

En ensayos clínicos efectuados en gran escala por el Consejo de Farmacia y Química, han demostrado que la Metadona tiene las siguientes ventajas sobre la morfina: produce pocas veces náuseas y vómitos, produce menos miosis, no deprime tanto el centro respiratorio, es mucho menos constipante, no ejerce acciones sobre la circulación y no es sedante ni hipnótico. Sin embargo, cuando se emplean dosis considerables o durante períodos de tiempo relativamente largos, la metadona es capaz de producir euforia y hábito. En este último aspecto su principal ventaja sobre la morfina reside en el hecho de que cuando se suprime el medicamento, el síndrome de abs-

tinencia que se produce es mucho menor, hasta el extremo de que se suele aplicar en los tratamientos desmorfinizantes, sustituyendo la morfina por la metadona, puesto que resulta mucho más sencillo suprimir este último fármaco. Las aplicaciones terapéuticas de la metadona se derivan de sus energías accionales centrales sobre el centro del dolor y el centro tusígeno. Por consiguiente la metadona se emplea especialmente en las crisis dolorosas agudas (cólicos) ó en los dolores producidos por afecciones crónicas (neoplasias).

Han sido sinterizados varios compuestos de estructura parecida a la metadona y de acciones también análogas, entre ellos se pueden citar especialmente a la Fenadoxona. Las reacciones secundarias que produce la metadona incluyen náusea, vómito, somnolencias, sequedad de la boca, diaforesis y depresión mental, las cuales no son incluidas por la vía de administración y por lo general no son lo suficientemente intensas como para justificar la suspensión del medicamento. Esas reacciones secundarias se presentan más a menudo en los pacientes ambulatorios.

Levorfan

(Dromorán) Químicamente es el 3-hidroxi-N-metil-morfinona. Se parece a la morfina más que ningún otro narcótico sintético, es un polvo cristalino blanco ligeramente amargo y poco soluble en agua.

ACCIONES FARMACOLOGICAS:

Los efectos farmacológicos del Levorfán en todas las especies, incluso el hombre, siguen muy de cerca a los de la morfina. Como analgésico, el compuesto sintético es más potente que la morfina, pero también son más notables los efectos depresores de la respiración, la estimulación del músculo liso y la capacidad de formar hábito. Se usa para aliviar los dolo-

res severos y puede ser empleado para tratar los dolores que produce el cáncer, traumas severos y cólicos biliares o renales.

El levorfan se absorbe rápidamente del tejido subcutáneo; es un poco menos eficaz cuando se administra oralmente. La analgesia máxima se obtiene de 60 a 90 minutos después de la administración subcutánea y de los 15 a 20 minutos de la inyección intravenosa.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Produce constipación pero ésta es menor que la producida por la morfina, prurito, sudoraciones, náusea, vómitos y mareos.

Las contraindicaciones son las mismas que la morfina y debido a que éste medicamento ha demostrado el mismo riesgo a la toxicomanía, se deben tener los mismos cuidados que con la morfina.

B) ANALGESICOS NO NARCOTICOS:

I) ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS

Durante el último tercio del siglo XIX, la escasez de quinina y la consiguiente elevación de su precio motivaron la búsqueda de sustitutos sintéticos. Como resultado de ésta investigación, se introdujo en la medicina un gran número de compuestos que, aunque diferentes de la quinina en estructura química y en carecer de eficacia antimalárica, poseen las propiedades analgésicas y antipiréticas de aquella.

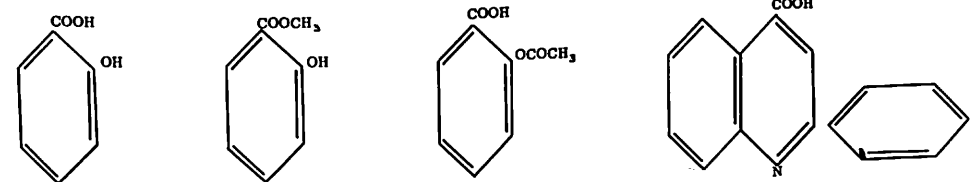
Han sobrevivido algunos cuya utilidad se ha demostrado, no como antipiréticos, sino más bien como analgésicos.

Los medicamentos analgésico-antipiréticos pueden ser divididos en las tres clases siguientes:

- Grupo de los Salicilatos y el Cincofeno.
- Derivados del para-aminofenol: Acetanilida y Acetofenetidina.
- Derivados de la pirazolona: Antipirina y Amino-pirina.
- Productos Sintéticos Modernos.

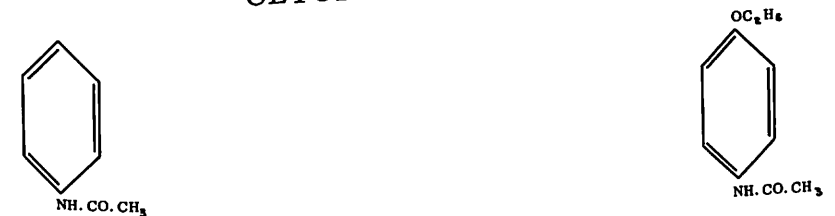
FORMULAS DE LA ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS

A) GRUPO DE LOS SALICILATOS Y EL CINCOFENO:



Acido Salicílico Salicilato de Metilo Ac. Acetilsalicílico Cincofeno
(Esencia de Wintergreen)

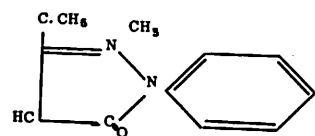
B) DERIVADOS DEL PARA-AMINOFENOL: ACETANILIDA Y ACETOFENETIDINA.



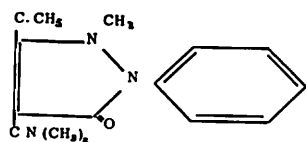
ACETANILIDA

ACETOFENETIDINA

C) DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA: ANTIPIRINA Y AMINOPIRINA.



ANTIPIRINA



AMINOPIRINA

PROPIEDADES:

La mayor parte de estos fármacos son cristales blancos poco solubles en agua, más en alcohol, Algunos tienen sabor amargo, especialmente la acetanilida y los alcaloides derivados de la quinina. Por lo tanto, estos sólidos blancos suelen despacharse en cápsulas ó en polvos efervescentes para enmascarar el sabor amargo, otros como el ácido acetil-salicílico son irritantes para la mucosa gástrica, a menos que se enmascaren adecuadamente con un vehículo protector. Algunos de los derivados fenólicos se obtienen en forma de aceites y se utilizan como tales, por ejemplo la esencia de Wintergreen. Tales productos tienen tendencias a ser aromáticos, recordando el clavo ó la Gaultheria. La multiplicidad de fórmulas químicas resultan motivo de confusión, sin embargo, en las fórmulas anteriores puede comprobarse que estas tienen mucho de común ya que combinan varios constituyentes del fenol, la anilina y la quinolina. Los derivados que se pueden obtener de estas combinaciones son innumerables. La reacción química de todas estas sustancias es la formación de sales, así por ejemplo puede prepararse sales sódicas, por los grupos fenólicos ó carboxílicos, como el caso del ácido salicílico y del salicilato de fenilo respectivamente, sin embargo,

los grupos fenólicos se disocian dando una reacción alcalina excesiva para empleo terapéutico; además en contacto con el aire tales soluciones son fácilmente descompuestas por oxidación y toman color pardo negrusco. Además, los derivados fenólicos reaccionan con los iones férricos dando compuestos de color púrpura intenso. Las sustancias básicas, como la quinina forman clorhidratos ú otras sales ácidas solubles.

Mecanismo de Acción Antipirética de estos agentes:

Los medicamentos antipiréticos producen una caída de la elevación de la temperatura por aumento de la pérdida de calor. La acción no es específica porque no se relaciona con la reducción de la infección ó de la causa determinante de la fiebre. La acción antipirética no es efectiva en personas normales de temperatura, pero si desciende la temperatura en fiebre por aumentar la eliminación del calor, no tiene una acción que deprime elementos sobre la producción de calor y su principal acción parece ser a través de una marcada dilatación de los pequeños vasos y capilares de la piel. La marcada sudoración que producen estos medicamentos antipiréticos, parece que no influyen absolutamente en el descenso de la temperatura pues la antipiresis puede ocurrir a pesar de que la sudoración es prevenida por la administración de grandes dosis de atropina. Otro de los mecanismos de control de la temperatura del cuerpo es secundario a la relación que existe entre el agua en la sangre, y el agua en los tejidos. Los medicamentos antipiréticos actúan principalmente aumentando la difusión del calor a través de la movilización de agua y produciendo mayor dilución de la sangre. Esta acción promueve transpiración lo cual causa dilatación cutánea, dilatación de los poros de la piel, etc. Todas estas acciones anteriormente mencionadas pueden ser debido a que estos medicamentos tienen acción o efecto sobre el sistema nervioso central.

Mecanismo de Acción Analgésico:

El mecanismo de producción de este efecto no está muy claro, sin embargo, se admite que en el hipotálamo ó en el tálamo hay sinapsis ó neuronas receptoras que intervienen en la transmisión de los estímulos dolorosos ascendentes. Se admite también que los fármacos analgésicos actúan a nivel de esta estación receptora y de hecho sabemos que en el hombre la percepción del dolor depende de esta zona, esto es, del hipotálamo ó del tálamo (área sensitiva potencial) como la acción antipirética reside en los núcleos talámicos, por analogía se admite que la acción analgésica se produce aproximadamente al mismo nivel. Estos fármacos tienen la gran ventaja de que no modifican otras sensaciones como la táctil.

Recientes investigaciones han demostrado que los salicilatos estimulan la pérdida del ácido ascórbico y el colesterol de las glándulas suprarenales y esto señala la posibilidad de que la acción analgésica de estos fármacos puede ser secundaria a la salida de hormonas de ésta glándula. La evaluación en seres humanos de medicamentos cuya potencia analgésica se desconoce es bastante difícil, pues todavía se carece de métodos que permitan hacer determinaciones objetivas y todos los estudios se basan en la información subjetiva de la persona sometida a prueba.

Efectos sobre la Circulación:

En dosis adecuadas, experimentalmente en los animales se ha notado un aceleramiento de los latidos cardíacos, durante esta fase de taquicardia puede elevarse ligeramente la presión arterial. Los salicilatos pueden producir estimulación de los centros vasoconstrictores, sin embargo, la dosis elevada de este fármaco disminuye la presión arterial y la frecuencia cardíaca, éste efecto depende principalmente de una

acción directa sobre el tejido miocárdico. La disminución de la presión sanguínea puede ser agravada por estos fármacos porque producen dilatación de los vasos cutáneos y aumentan el lecho vascular periférico y esta acción parece depender tanto de la acción directa sobre las fibras musculares lisas de las paredes de los vasos, como en el caso de la quinina sobre las propias terminaciones vasomotoras.

Efectos sobre la respiración:

La dosis normal de estos fármacos no alteran la respiración, sin embargo esta puede ser aumentada en frecuencia, en profundidad, si se dan dosis elevadas, como resultado de una estimulación directa sobre el centro respiratorio.

Efectos sobre la piel y la Musculatura lisa:

La acción de estos fármacos es producir dilatación de los vasos cutáneos, aumentando la secreción del sudor, esto depende principalmente de la estimulación de los centros sudoríparos, causando excitación nerviosa de las glándulas sudoríparas. Este efecto puede ser bloqueado con la administración de atropina. Sobre la musculatura lisa no se observa ninguna acción intensa en dosis corrientes, sin embargo, en dosis un poco más elevadas pueden producir contracción de la musculatura lisa de las vísceras, como sucede en el caso de la quinina.

Efectos Tóxicos:

La irritación del aparato gastro-intestinal por administración de salicilatos muestra muchas veces hemorragias y edema de la mucosa del estómago y duódono. En perros es posible producir petequias hemorrágicas de la mucosa gástrica por la administración endovenosa de grandes cantidades de sa-

licilato de sodio; ingestión oral en grandes dosis de aspirina ó bien por la administración subcutánea de salicilato de metilo, además se han reportado la producción de úlceras gástricas por administración oral de estos medicamentos y por la administración subcutánea. Por lo anteriormente expuesto se cree que estos medicamentos irritan no solo localmente la mucosa sino que probablemente la estimulan por vía hormonal, habiendo un aumento del uropepsinógeno, que es el causante de las lesiones pépticas de la mucosa gastroduodenal.

Estos fármacos presentan todos ellos algunas de las características de la quinina en el sentido de ser tóxicos protoplásmicos generales, aunque se necesita para ello dosis mucho mayores que en el caso del alcaloide de la quina, deprimen algunos sistemas enzimáticos en el interior de las células, así a semejanza del fenol son antisépticos generales, además también tienen propiedades anestésicas si se administran tópicamente, el uso terapéutico de salicilatos a dosis plenas pueden producirse náuseas, vómitos, gastralgias, pirosis, y a veces manifestaciones alérgicas. El uso prolongado ó dosis excesivas conduce a síntomas de salicilismo, tales como: hipertermia, bradicardia, vasodilatación periférica y alcalosis.

Se han descrito cuadros de hipoprotrón binemia cuyas explicaciones son variables, según los autores. Una acción particularmente perjudicial y peligrosa causada por estas drogas en la agranulocitosis, caracterizada por una inflamación ulcerosa de la boca faringe-amígdalas y una depresión marcada de la médula ósea.

Todos los derivados del Cincofeno, como el ácido salicílico pueden producir lesiones de la célula hepática en el hombre, en el perro y en las ratas, el resultado es la hepatitis tóxica con ictericia ó incluso la atrofía aguda amarilla del hígado (necrosis masiva que puede terminar con la muerte).

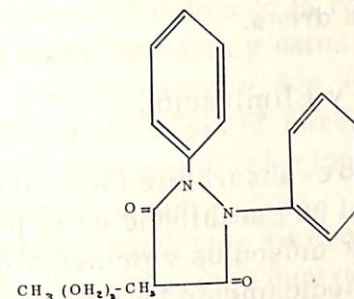
Absorción, Metabolismo y Eliminación:

Los medicamentos antipiréticos en general son fárma-

cos rápidamente absorbidos por el tracto gastrointestinal cuando se administran por la vía oral y se eliminan también con bastante rapidéz. En su mayor parte el efecto suele desaparecer (terapéutico) a las 3 ó 4 horas y no puede mostrarse la presencia del fármaco en la excreciones después de transcurridas 24 horas. Los salicilatos son fácilmente eliminados en un 75% por el riñón y se difunden prácticamente a todas las glándulas de secreción y órganos de economía. Se ha demostrado que estos medicamentos en la leche, el sudor y la bilis, el 20% de estos medicamentos es destruído por los tejidos, una parte es oxidada para producir ácido dioxibenzoico y además una parte de estos fármacos puede combinarse de ésteres con ácido sulfúrico y ácido glucurónico.

Fenilbutazona

La forma estructural de la fenilbutazona puede ser representada como sigue:



Es un polvo amarillento, sabor amargo y ligero olor aromático, es soluble en alcohol y es insoluble en agua. La fenilbutazona es estable a la temperatura ambiente.

Fórmula Química:

El medicamento está relacionado estrechamente con la antipirina y la aminopirina como puede verse en su fórmula estructural.

Mecanismo de Acción:

La fenilbutazona actúa como analgésico o antipirético en la misma manera que lo hace la antipirina y la aminopirina.

En el sistema nervioso central puede producir atarantamiento, cefálea, obnubilación, vértigos, algunos pacientes presenta euforia, la administración oral de este medicamento produce en el aparato digestivo irritación de la mucosa gastrointestinal, aunque esta no es tan marcada como los salicilatos, pero se han presentado casos de reactivación de Úlcera Péptica.

Se ha reportado experimentalmente que la Fenilbutazona no produce depresión del glicógeno hepático, como lo hacen los salicilatos, pero recientemente han habido reportes de que la fenilbutazona produce necrosis de la célula hepática. Sobre el sistema cardio-vascular puede producir ataques de taquicardia. Se ha observado que los cambios sobre la sangre son los más comunes y de mayor consideración, pues produce efectos tóxicos, entre ellos el más serio es la agranulocitosis, la cual puede aparecer en cualquier tiempo después de la administración de esta droga.

Absorción, Metabolismo y Eliminación:

Este medicamento es absorbible fácilmente por el tracto gastrointestinal y en el 90% se difunde en el plasma, también puede acumularse en los músculos y principalmente en el corazón, después que el medicamento ha sido administrado, los niveles del plasma continúan decreciendo progresivamente a razón de un 20% diario. Se han hecho estudios comparativos administrando fenilbutazona por la vía gastrointestinal e intramuscular que ha demostrado que se absorbe completamente por la vía gastrointestinal y es exactamente igual por la vía parenteral.

Clorhidrato de Feniramidol

Es un compuesto sintético, que con una estructura mo-

lecular única ejerce dos efectos farmacológicos importantes; como son las analgesias general y relajación muscular.

En potencia analgésica es equivalente a la codeína, pero no produce narcosis ni hábito; tampoco se ha observado efecto acumulativo y tolerancia de la droga. El clorhidrato de Feniramidol se cree que actúa de dos maneras: 1°) Eleva el umbral del dolor, aminorando así la percepción del mismo; y 2°) origina relajación muscular por reducción selectiva de las transmisiones subcortical y polinaptica (bloqueo interneural).

Farmacología:

Los experimentos en animales han demostrado que el efecto de este medicamento se manifiesta en dosis mucho menores que en dosis tóxicas, ya sea por vía oral o por vía parenteral. Como esta droga tiene propiedades de analgesia y de relajación muscular se hizo un estudio comparativo de ambas y fué necesario utilizar dos grupos de fármacos de control. En el conejo se ha valorado la reacción a la estimulación eléctrica de la pulpa dentaria y estos estudios experimentales son reportados que aventajan a los obtenidos con la Codeína. Aspirina y otros analgésicos no narcóticos. De este medicamento no se han reportado reacciones secundarias desagradables a dosis terapéuticas.

Los efectos secundarios se cree que son pocos y no actúan sobre el sistema nervioso central produciendo excitación y euforia, confusión mental ó depresión.

Sus principales indicaciones son en todos los procesos dolorosos en general y también es bastante útil en los procesos dolorosos agudos ó crónicos que acompañan de dolor y espasmo muscular.

Dextropropoxifeno

Es un sólido cristalino, blanco, soluble en agua, en al-

cohol y cloroformo. Es bastante estable y es resistente a la hidrólisis en forma seca ó en solución.

Farmacología:

En una serie de experimentos realizados para demostrar sus propiedades analgésicas, del efecto sobre la respiración, toxicidad aguda, presencia ó ausencia de acostumbamiento, síndrome de necesidad y efectos sobre los intestinos. Para demostrar el grado de analgesia se empleó una modificación de la técnica de Davis, en la cual se coloca un conducto caliente cerca de la cola de una rata, pero sin tocarla y se anota el tiempo que el animal demora en reaccionar (sacudida de la cola) Ratas que no recibieron medicamentos testigos (reaccionan en 3 a 5 segundos). La prolongación significativa de este tiempo de reacción de los animales tratados, es una indicación de que el umbral del dolor ha sido elevado, y se dice que el medicamento produce analgesia. Se hizo estudio comparativo del efecto analgésico del medicamento administrado por vía oral y por vía parenteral y se halló que era un 50% menos eficaz por vía oral que por vía parenteral. La codeína y propoxifeno demostraron producir casi el mismo efecto analgésico en igualdad de peso.

Metabolismo:

Esta sustancia es farmacológicamente inactiva, no estimula ni deprime el sistema nervioso central y posee propiedades analgésicas; muy similares a la codeína.

Después de la inyección intravenosa de propoxifeno radioactivo en ratas normales, en un 38% de la radioactividad fué eliminada en forma de $C_{14}O_2$ en 22 horas.

Efecto sobre la respiración:

Para estudiar el efecto de diferentes dosis de propoxife-

feno sobre la respiración se utilizaron perros anestesiados. El medicamento fué administrado por vía endovenosa en forma de venoclisis a razón de $\frac{1}{2}$ miligramo por kilogramo de peso por minuto. No hubo depresión respiratoria sino hasta después de haber administrado un 80 ó un 90% de la dosis letal. La prosecución de la venoclisis produjo la muerte por insuficiencia respiratoria.

Estudio sobre acostumbamiento:

Después de determinar el efecto analgésico que produce sobre las ratas, se continuó el experimento administrando periódicamente dicho medicamento a estos animales durante nueve días y posteriormente se administraron dosis más reducidas comprobándose que su efecto analgésico persistía y estos experimentos concluyeron en que dicho medicamento no produce acostumbamiento muy frecuente.

Reacciones Secundarias y Contraindicaciones:

La incidencia y reacciones secundarias mencionadas por los investigadores durante el ensayo clínico del medicamento fué menor que la producida por otros analgésicos de uso común, han sido reportadas erupciones cutáneas ó trastornos gastrointestinales.

Etoheptazina

1-Metil-4-Carbethoxy-4-fenilhexametenimina.

Es un analgésico sintético no narcótico con una potencia moderada muy parecida a la morfina. Se ha usado en pacientes ambulatorios y hospitalizados para controlar el dolor asociado con desórdenes musculares, artritis, miositis, fibrositis, etc. Se ha usado también en neuritis, ciática y tabes dorsalis.

Este medicamento es inefectivo para aliviar dolores severos como cólicos renales y biliares.

La Etoheptazina se usa combinada con los salicilatos obteniéndose una mayor potencia analgésica.

La absorción y eliminación de éste medicamento es desconocida y se ha visto en animales que la concentración más alta en el plasma es una hora después de inyectado parenteralmente. Este medicamento se distribuye por todo el organismo pero las concentraciones más altas se han encontrado en el hígado. Los efectos secundarios son relativamente bajos, pueden presentar náuseas, vómitos y prurito.

COMENTARIOS

Si valoramos la torma como los fármacos analgésicos progresivamente se fueron descubriendo partiendo de conceptos erróneos sobre el uso de estos medicamentos, es un ejemplo típico del desarrollo de la química orgánica aplicada a los productos farmacéuticos modernos, pues en la actualidad hay muchos de estos medicamentos (quinina) que ya no se clasifican como antipiréticos y los substitutivos sintéticos se utilizan no por su acción antipirética, sino por la acción analgésica que ejercen.

Pero a pesar del tiempo que ha transcurrido en el descubrimiento de estos famosos fármacos y a pesar de haber pasado generaciones, aún se siguen usando medicamentos como los derivados de los salicilatos y las pirazolonas por sus resultados terapéuticos excelentes, aún sabiendo que éstos producen reacciones secundarias de consideración y sobre todo ciertas afecciones como la aplasia medular. La lucha por encontrar el analgésico ideal se continúa y así fué como posteriormente se han descubierto nuevos medicamentos que además de sus propiedades analgésicas, se invoca la propiedad de relajantes musculares, sin embargo, aún no se ha podido encontrar el medicamento que sustituya los medicamentos narcóticos, cuyo mayor peligro es la adicción, pues si bien hay

medicamentos excelentes analgésicos; éstos únicamente alivian el dolor en las afecciones, poco severas.

Los analgésicos narcóticos se siguen pues utilizando en el dolor producido por traumas severos, y en dolores muy intensos. Aún quedan muchos problemas por resolver y uno de los primeros es la razón por la cual estos medicamentos son analgésicos o antipiréticos y además porqué la acción analgésica y la acción antipirética van siempre juntas? En fin todas estas preguntas continuaremos haciéndolas y hasta que no se conozca mejor la farmacología del cerebro, éstas incógnitas no serán despejadas satisfactoriamente.



CONCLUSIONES

- 1°- Se hizo una revisión de los analgésicos naturales y sintéticos.
- 2°- A pesar del hábito que producen muchos medicamentos analgésicos no se ha podido descartarlos por no tener sustitutos para aliviar el dolor en los traumas severos y en dolores muy intensos.
- 3°- El mecanismo de acción para producir analgesia aún se desconoce.
- 4°- Los adelantos farmacológicos y químicos en la actualidad no han encontrado el analgésico ideal y más aún los modernos analgésicos vienen combinados con ácido acetilsalicílico, lo cual hace dudar su acción en forma aislada

Elisa Lily Gordillo Guzmán.

Vo. Bo.

Lic. Carlos Pinto

Imprímase:

Lic. Ricardo Antillon Matta
Decano.

BIBLIOGRAFIA

- 1°- Wolff, H. G. , J. D. Hardy: Studies on pain measurement of the effect of Morphine, Codeine and an analysis of then relation to the pain experience; I. Clin. Investigation, 19:659-680-1940.
- 2°- Salter: Tratado de Farmacología aplicada.
- 3°- Drill: Pharmacology in Medicine
- 4°- Goodman y Gilman: Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
- 5°- Wilson and Gisvold. Text Book of organic medicinal and Pharmaceutical Chemistry
- 6°- Sallmann: Farmacología
- 7°- Council on Pharmacy and Chemistry: New and Nonofficial Remedies.
- 8°- Leonard, J. C. , Toxic effects of Phenylbutazone with special referencie to.
- 9°- Brodie B. B. y J. Axclrol. The fate of acetamilide in man J. Pharmacal & Exper. Therap. 94:24-38-1948.
- 10°- Smith P. K. : Certain Aspects of the Pharmacology of the Salicilates; pharmacal. Rev. 1:353-382-1949.



BIBLIOTECA CENTRAL
USAC



4781112408