

VÍCTOR O. FUENTES*

EL EFECTO DE LA PREMEDICACION CON SULFATO DE ATROPINA, TREMORINA Y FISOSTIGMINA SOBRE EL SINDROME DE ABSTINENCIA A LA MORFINA EN LA RATA ALBINA ADICTA

EL ESTADO DE DEPENDENCIA física producido por la administración continua de morfina, se detecta cuando se retira en forma abrupta el medicamento; y los signos y síntomas que se suceden constituyen el terror de los seres humanos adictos a esta droga. Siendo esta característica de los narcóticos analgésicos una de las razones de adicción más poderosas, aunque es de importancia no olvidarse de la dependencia psíquica.⁶

El síndrome de abstinencia ha sido observado y reportado en el hombre;^{11,13,16,19} monos;⁵ perros;⁷ ratas;^{7,12} y ratones.¹⁰ La supresión súbita de morfina a un individuo adicto, produce una lenta aparición del síndrome de abstinencia. Los primeros signos empiezan a aparecer cuando las concentraciones tisula-

res de morfina disminuyen a tal grado, que no pueden continuar sosteniendo el estado de dependencia física. Sin embargo, cuando se administra un antagonista de la morfina (nalorfina), la aparición del síndrome de abstinencia es rápido; sucediéndose dentro de los primeros 5 a 10 minutos después de que se administró el medicamento. Los síntomas así precipitados son más intensos y poco alterados o aminorados si se administran pequeñas dosis de morfina.¹⁶

Es indudable que el origen del síndrome de abstinencia reside en el sistema nervioso central. A mayor complejidad y organización zoológica de este sistema; es más susceptible de adicción y dependencia física a los opiáceos.

Se han llevado a cabo un sinnúmero de intentos para descubrir los mecanismos que se suceden en la producción de tolerancia. Así; Kornetzky & Cochlin¹⁴

* Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina. Profesor de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

y Ungar & Cohen¹⁷ relacionan la producción de tolerancia con mecanismos similares a aquellos que se llevan a cabo durante los procesos inmunológicos. Cox & Ginsburg² siguiendo los trabajos de Cohen, Keats, Krivoy & Ungar¹ han propuesto que la producción de tolerancia y dependencia física pueda deberse a un cambio en los mecanismos bioquímicos de la Síntesis proteica a nivel del sitio receptor.

Way, Toh & Shen¹⁸ sugieren que la velocidad de síntesis de la 5-Hidroxitriptamina cerebral aumenta durante la morfinización crónica, afirmando que la depleción de la 5-Hidroxitriptamina por medio de la p-clorofenilalanina disminuye la severidad del síndrome de abstinencia en ratones.

El por qué de nuestros experimentos partió de las observaciones de Crossland y Slater⁴ donde sugieren que la morfina frena la liberación normal de acetilcolina en el cerebro de la rata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el propósito de nuestros experimentos se diseñó un sistema de "Calificación" que nos indicará con valores arbitrarios la intensidad del síndrome de abstinencia precipitado con nalorfina.

La explicación gráfica de este sistema se puede observar en la tabla 1.

Cuando un síntoma se hace evidente, se anota y al final del tiempo de observación se hace el cómputo final. Cuando un síntoma aparecía por segunda o más ocasiones no se tomaba en cuenta.

TABLA 1

TABLA DE CALIFICACIONES PARA VALORAR LA INTENSIDAD DEL SINDROME DE ABSTINENCIA INDUCIDO CON NALORFINA EN LA RATA ALBINA ADICTA

SÍNTOMAS	CALIFICACION
Convulsiones	2.0
Sacudidas de "Perro Mojado" y Ptosis	1.0
Salivación	1.0
Pilorecección	0.5
Aumento de la actividad	0.5
Echadas en el suelo jadeantes	0.5
Taquipnea	0.5
Enterrándose en el aserrín	0.5

Antes de intentar utilizar las drogas en ratas tolerantes a la morfina se hicieron pruebas iniciales en animales normales administrándolas por la vía intraperitoneal. Las dosis utilizadas para cada medicamento fueron: Sulfato de atropina 50 mg/Kg; fisostigmina 0.07 mg/Kg y tremorina 3 mg/Kg. Ningún síntoma de malestar se observó en animales normales cuando se les administró las dosis de cada una de las drogas mencionadas; y asimismo ningún síntoma de malestar se observó cuando se administraron las mismas drogas a ratas totalmente adictas.

A las ratas para este experimento se les administraron dos dosis crecientes a mañana (9:00 A.M.) y tarde (5:00 P.M.) de morfina para que en un periodo de 24 días fueran tolerantes a dosis de 350 mg/Kg.

Los experimentos se iniciaron 2 horas después de la inyección de morfina, la premedicación con las drogas estudiadas se llevaba a cabo 5 minutos antes de administrar nalorfina y bajo un estricto control siguiendo el sistema "doble ciego"* para que el observador no tuviera ninguna idea del material utilizado. Entre el grupo de medicamentos se incluyó solución salina fisiológica estéril la cual serviría de control. Los animales adictos eran escogidos también al azar. Para observarlos se colocaban en cajas de cristal de 30 x 30 x 30 con una cama de aserrín de 1 pulgada.

RESULTADOS

Utilizando el sistema de "Calificación" mencionado, se observó que la tremorina y la fisostigmina exageraban dramáticamente los síntomas de abstinencia inducidos con nalorfina; 8 de los 10 animales premedicados con fisostigmina murieron convulsionándose, los 2 restantes tuvieron que ser sacrificados.

Los animales tratados con tremorina tuvieron un comportamiento similar pero no hubo fatalidades. Es de hacer notar que los síntomas de estimulación parasimpática se exageraron notablemente. Sin embargo, los animales que fueron premedicados con atropina presentaron los cuadros más benignos en relación a los controles premedicados con solución salina. (Ver tabla 2).

DISCUSIÓN

Los experimentos de Crossland y Slater⁴ sugieren que la velocidad de liberación normal de la acetilcolina se ve inhibida; por consiguiente los niveles

TABLA 2

EL EFECTO DE LA PREMEDIACION CON SULFATO DE ATROPINA, FISOSTIGMINA Y TREMORINA SOBRE LA SEVERIDAD DEL SINDROME DE ABSTINENCIA PRECIPITADO CON NALORFINA (100 mg/Kg) EN LA RATA ALBINA ADICTA

	Solución Salina	Fisostigmina	Tremorina	Atropina
Calificación por Grupo (n = 10)				
X = Desv. Estd.	4 ± 0.7	6.9 ± 0.3	5.1 ± 1.2	1 ± 0.3
T =		10.25	3.6	4.59
P =		<.001	>.01 <.001	<.001

de acetilcolina cerebral "unida" a las proteínas aumenta; disminuyendo los niveles de acetilcolina cerebral "libre". Es probable que la tolerancia y dependencia física a la morfina se deba a un reestablecimiento de la velocidad de liberación de acetilcolina a nivel sináptico central como consecuencia a un desarrollo de tolerancia a la morfina. Por consiguiente, la precipitación del síndrome de abstinencia puede deberse a que al bajar los niveles de morfina circulantes deja de ejercer su efecto de inhibición sobre la liberación de acetilcolina a nivel sináptico cerebral, por consiguiente ésta se libera en forma explosiva produciendo un estado de hipersecreción de acetilcolina que se refleja en la precipitación del síndrome de abstinencia. En estos experimentos el medicamento anticolinesterásico fisostigmina empeora la sintomatología del síndrome de abstinencia a la morfina; bien establecido está que la fisostigmina evita la destrucción de acetilcolina liberada ni vivo.⁸ Y asimismo se ha observado que la

tremorina produce una elevación en el contenido de acetilcolina cerebral aunque los mecanismos por medio de los cuales produce este efecto no están todavía aclarados.^{3,4,8,9,15}. Con base en estas observaciones podemos sugerir de acuerdo con nuestros resultados experimentales que la acetilcolina fue liberada en forma explosiva durante la precipitación del síndrome de abstinencia lo cual se hace todavía más probable cuando se observa la disminución de la intensidad del síndrome, al premedicar con sulfato de atropina, pues sabido es que el sulfato de atropina puede bloquear los receptores colinérgicos a nivel central. Por otro lado el efecto anticolinesterásico de la fisostigmina podría relacionarse con esta explosión colinérgica central por los resultados mortales que se obtuvieron al premedicar con esta droga; más aún, la tremorina con su efecto de elevación de la acetilcolina cerebral puede haber contribuido con su propio efecto farmacológico aunado al producido por la precipitación de la abstinencia para exagerar los síntomas de ésta.

RESUMEN

Grupos de ratas fueron adictas y hechas tolerantes a la morfina por la vía parenteral (700 mg/Kg/día); se les precipitó el síndrome de abstinencia con nalorfina (100 mg/Kg); se ideó un método simple de calificación de severidad del síndrome de abstinencia y se observó el efecto de la premedicación con fisostigmina, tremorina y sulfato de atropina sobre la intensidad del síndrome de abstinencia. Se observó que las primeras drogas empeoran inclusive en forma mortal la severidad del síndrome de abstinencia. En cambio el sulfato de atropina disminuye en forma significativa la severidad de tal síndrome lo que sugiere que el sistema colinérgico central juega un papel de primordial importancia dentro de los mecanismos que se llevan a cabo en los fenómenos fisiológicos y farmacológicos que dan lugar a los estados de adicción, tolerancia y dependencia físicas a los opiáceos.

REFERENCIAS

1. COHEN, M. J.; KEATS, A. S.; KRIVROY, W. & UNGAR, G. (1965): Effect of actionomyein D on morphine tolerance. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119, 381-384.
2. COX, B. M. & GINSBURG, M. (1969): Is there a relationship between protein synthesis and tolerance to analgesic drugs? In: Scientific Basis of Drug Dependence. pp. 77-85. Ed. Steinberg, Hannah. London: Churchill.

3. **CROSSLAND, J.** (1970): **Lewi's Pharmacology. Part II Humoral substances and mechanisms.** Edinburgh, E & S Livingstone.
4. **CROSSLAND, J. & SLATER, P.,** (1968): **The effect of some drugs on the "free" and "bound" acetylcholine content of rat brain** *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 33, 42-47.
5. **DENEAU, G. A.** (1969). **Psychogenic dependence in monkeys** In: *Scientific Basis of Drug Dependence.* Ed. Steinbergh, Hannah, pp. 199-207. London: Churchill.
6. **FRASER, H. F.** (1968): **Methods for assessing the addiction liability of opioids and opioid antagonists in man.** In: *The Addictive States, Chapter XIII.* Ed. Wikler, A. Williams & Wilkins, Baltimore.
7. **GUNNE, L. M.** (1963): **Catecholamines and 5-hydroxytryptamine in morphine tolerance and withdrawal.** *Acta Pysiol. Scand.* 58, Supp. 204, p. 5 91.
8. **HOLMSTEDT, B.** (1967): **Mobilization of acetylcholine by cholinergic agents.** *Ann. New York Acad. Sci.,* 144, 433-453.
9. **HOLMSTEDT, B., LUNDGREN, G. I. & SUNDWALL, A.** (1963): **Tremorine and atropine effects on brain acetylcholine.** *Life Sci.,* 10, 731-736.
10. **HUIDOBRO, F. & MAGGIOLO, C.,** (1956): **Studies on morphine IX-On the intensity of the abstinence syndrome to morphine, induced by daily injections of nalorphine in white mice.** *Arch. Int. Pharmacodyn.* 158, 97-112.
11. **JAFFE, J. H.** (1965): **Narcotic analgesics.** In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Chapter 15, p. 247-234. Eds. Goodman & Gilman.
12. **KAYMAKLAND, S. & WOODS, L. A.** (1956): **Nalorphine-induced "abstinence syndrome" in morphine tolerant albino rats.** *J. Pharmac. exp. Ther.,* 117, 112-115.
13. **KOLB, L. & HIMMELSBACH, K.** (1938): **Methods of study of the abstinence syndrome.** *J. Psych.,* 94, 759-799.
14. **KORNESTSKY, C. Y COCHIN, J.** (1964): **Evidence of tolerance to morphine in the mouse after injection of serum from morphine-tolerant rabbits.** *Fed. Proc.,* 23, p. 284.
15. **PEPEU, G.** (1963): **Effect of tremorine and some anti-Parkinson's disease drugs on acetylcholine in the rat brain.** *Nature,* 200, 895.
16. **SEEVERS, M. H. & DENEAU, G. A.** (1963): **Physiological aspects of tolerance and physical dependence.** In: *Physiological pharmacology, Vol. 1,* pp. 565-631. Eds. Root & Hofman. Academic Press.
17. **UNGAR, G. & COHEN, R.** (1966): **Induction of morphine tolerance by material extracted from brain of tolerant animals.** *Int. J. Neuropharmacol.,* 5, 183-192.
18. **WAY, E. L., LOH, H. H. & FU-HSIUNG SHEN** (1968): **Morphine tolerance, physical dependence and synthesis of brain 5-hydroxytryptamine.** *Science,* 162, 1290-1293.
19. **WIKLER, R., FRASER, H. F. & ISBELL, H.** (1953): **N-Allylnormorphine: Effects of single dosis and precipitation of acute "abstinence syndromes" during addiction to morphine, methadone or heroin in man. (Post addicts)** *J. Pharmac. exp. ther.,* 109, 8-20.