

# Algunas consideraciones sobre los mecanismos de producción de la tolerancia y dependencia física a los narcóticos.

Dr. José Luis Figueroa-Hernández\*

*“ El opio no era el paraíso de los exotistas que me habían pintado, sino la escapatoria de los explotados... Todos aquellos del fumadero eran pobres diablos...”*

*Pablo Neruda*

## I. Introducción

### 1. Antecedentes históricos

El mundo antiguo tenía conocimiento de la existencia del opio, palabra que deriva del griego y que significa jugo, y de su capacidad para actuar como “remedio”. Hacia el siglo I A.C. se encuentra referido por los egipcios en el papiro de Ebers. La primera referencia acerca del jugo de la adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto S. III A.C. y desde el siglo IV A.C. los sumerios lo manejaban como parte de su arsenal terapéutico.

En los primeros siglos de la era cristiana fueron los griegos y romanos (Hipócrates, Dioscorides) los que dominaron el conocimiento del opio, incluso Galeno lo utilizó como parte principal de su famosa “triacá”

Hacia la edad media (980-1037 D.C.), Avicena, médico árabe, mencionó el uso del opio para tratar las diarreas y se refiere la posibilidad de que haya muerto por una sobredosis, esto la señala como una de las primeras refe-

\* Profesor Titular de Farmacología  
Coordinador de prácticas de laboratorio  
Depto. de Farmacología, Fac. Medicina, U.N.A.M.

rencias acerca de su "peligrosidad"

Hacia el siglo IX D.C., los árabes llevaron el opio a China; posteriormente los chinos lo importaron de la India para usarlo contra la disenteria, uso que predominó hasta el S. XVIII.

Hacia el siglo XVI, los usos del opio que hoy son válidos se conocían en Europa y se atribuye a Paracelso (1493-1541), la elaboración del Láudano.

Durante el siglo XVII, la principal meta de la medicina Europea era aliviar el dolor más que conocer la causa del mismo, por lo que se difundió el uso del opio en diversos preparados (Sydenham). En 1700, el médico inglés John Jones previno contra un empleo "largo o excesivo" del Láudano por la posibilidad de efectos dañinos, los que pensó se debía a un "**Residuo o principio nocivo**" desconocido y presente en las preparaciones.

Probablemente la poca toxicidad relativa del opio, respecto de las grandes dosis que entonces se usaban, se debía en parte a la presencia de estas impurezas y a que era administrado por vía oral.

En China, a fines del siglo XVIII, los portugueses y la compañía inglesa de las indias orientales, importaron el opio para usarlo con fines más siniestros, basados en el conocimiento de su capacidad de producir dependencia, de tal forma que el fumar opio se hizo popular en el oriente, y aunque fracasaron algunos intentos del gobierno chino (1729, 1790, 1800) por controlar el abuso del opio, aún a costa de perder la guerra con Inglaterra (1840-1842) y de que en 1850 la cifra de toxicómanos llegaba a 2 millones y en 1878 rebasaba los 120 millones, tal práctica no pudo sobrevivir a la revolución socialista china de **Mao-Tse-Tung**.

En los albores del siglo XIX, dos acontecimientos ampliaron la posibilidad para el uso y abuso del opio; uno, el aislamiento y descripción por Serturmer (1803-1806) del principal alcaloide del opio, la Morfina que tomó su nombre de Morfeo, dios griego del sueño y otro la difusión del uso de la jeringa hipodérmica para la administración parenteral de fármacos, que permitió el uso de la morfina por

esta vía, en vez del "opio crudo".

Además de los acontecimientos anteriores, los E.U.A. señalan que en su problema de la adicción influyeron la presencia de trabajadores chinos fumadores de opio, el amplio uso del opio por los soldados durante la guerra civil y principalmente su disponibilidad ilimitada.

En 1874 se sintetizó la diacetilmorfina y en 1898 Dreser (introducido de la aspirina) la presentó con el nombre de heroína, lo que aumentó el problema de la adicción.

El gran riesgo que implica el uso de la morfina como analgésico, estimuló la búsqueda de fármacos con propiedades analgésicas importantes, sin que produzcan adicción, búsqueda que aún no termina.

Todo lo anterior llevó a los investigadores a el estudio sistemático de los efectos de la morfina, tanto en los animales de laboratorio como en el hombre, encontrándose que hay diferencia de especie en la susceptibilidad a la morfina; así mientras que en el gato, cabra y caballo produce excitación del sistema nervioso central, en el hombre, perro, rata y ratón produce depresión de tal sistema.

## 2. Efectos farmacológicos

En el hombre, los efectos farmacológicos son bastante amplios y muy variados, afectándose el funcionamiento de casi todo el organismo.

En el sistema nervioso central produce: analgesia, con liberación selectiva del dolor y no de otras modalidades sensoriales, somnolencia, disforia y euforia, cambio de humor, desinterés, confusión mental (apatía, letargia), dificultad para pensar y concentrarse, disminución de la actividad física.

En el aparato digestivo disminuye las secreciones biliar, pancreática y de ácido clorhídrico y la motilidad en general, con aumento del tono de la musculatura gastrointestinal y luego sigue un período de atonía.

En el aparato respiratorio, produce depresión respiratoria, central, disminuye el volumen minuto, incrementa el CO<sup>2</sup> en sangre y el

aire alveolar.

Afecta poco el aparato cardiovascular y el electroencefalograma, produce miosis y dosis elevadas producen convulsiones y rigidez, etc.

Es muy importante señalar que tras la administración repetida de opiáceos se ocasiona el desarrollo de dos fenómenos, la tolerancia y la dependencia física.

### 3. Tolerancia y dependencia física

Usualmente hay consenso en definir a la tolerancia como una disminución de los efectos farmacológicos, cuando se mantiene durante algún tiempo la misma dosis de un fármaco o bien cuando después de su uso repetido es necesario aumentar la dosis del fármaco para obtener el efecto inicial.

En el caso de los narcóticos; en los animales este efecto se muestra porque hay incremento en la  $DL^{50}$  para el efecto depresor respiratorio.

El desarrollo de la tolerancia es en distinto grado para cada efecto agonista (excepto para la miosis), se puede presentar agudamente tras la administración de una gran dosis o por grandes incrementos de la misma en cortos intervalos y después de la administración crónica de pequeñas cantidades, además existe tolerancia cruzada entre los miembros del grupo opiáceo.

El desarrollo de tolerancia a los narcóticos, siempre se acompaña de la aparición de dependencia física; ésta se refiere a un estado de alteración fisiológica producida por la administración repetida de un fármaco, que requiere de la administración continuada del mismo para evitar la aparición de un síndrome de carencia florido, estereotipado y característico para cada fármaco.

3.1. En el caso de los narcóticos se provoca la aparición de el síndrome de carencia por dos mecanismos, por suspensión brusca de la administración de un narcótico sin ser sustituido por otro, o bien cuando se impiden sus efectos por la administración de un fármaco antagonista, puro o no, de narcóticos como la Naloxona.

La característica esencial del estado de dependencia física a narcóticos es la necesidad fisiológica del narcótico, incluso el síndrome de carencia puede prevenirse o interrumpirse si se administra algún otro miembro de la clase opiácea.

Incluso se puede establecer el grado de dependencia física basándose en la intensidad de las manifestaciones del síndrome, entre más dependiente sea un sujeto más intenso será el síndrome y por supuesto dependerá también directamente del grado de tolerancia, del tiempo de uso, de la magnitud e intervalo entre las dosis, etc.

En el hombre es posible detectar dependencia física, a opiáceos de intensidad moderada después de la administración oral de 15 mg. c/6 Hrs./2 días (WIKLER, 1965) y sus manifestaciones aparecen 6 a 10 Hrs después de la interrupción del narcótico y son máximas en 48 Hrs., aproximadamente.

El síndrome se caracteriza por síntomas intencionales como: quejas, razonamientos, demandas, manipulaciones, simulaciones, y por síntomas y signos no intencionales como: lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, aumento de temperatura corporal, sueño agitado e intranquilo, insomnio y más agitación. Midriasis, anorexia, piel de gallina, inquietud, irritabilidad, temblor, bostezos violentos, estornudos, lagrimeo, coriza, debilidad y depresión acentuadas, náusea y vómito frecuentes, espasmos intestinales y diarrea.

Aumento de la frecuencia cardíaca, respiratoria y de la tensión arterial; en ocasiones colapso vascular, mialgias y dolor de huesos del dorso y de las extremidades, con espasmos musculares y palateo. Eyaculación en el hombre y orgasmo en la mujer, aumento de 17-cetoesteroides urinarios, leucocitosis. Pérdida de peso, deshidratación, cetosis y trastorno del equilibrio ácido-base-Jaffe (1978).

La severidad del síndrome de carencia y supuestamente de la dependencia, tiende a disminuir hacia las 72 hrs. aproximadamente, pero quedan algunos efectos residuales, debilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio,

malestar general y dolores musculares, cuya permanencia se prolonga durante algunas semanas. Himmselfach en 1942 expresó que la total recuperación fisiológica de la dependencia a morfina se obtiene después de transcurridos 6 meses de su interrupción.

El síndrome de carencia se reproduce de manera muy semejante al humano, en especies cercanas a él, como son los primates (*Macacus rhesus*) (Seevers, 1938). Sin embargo, porque son caros y de difícil manejo, y por tener gran mortalidad y escasa reproducción en cautiverio, el uso de estos animales no se ha generalizado.

Por el contrario, se ha generalizado ampliamente el uso de algunas especies como los roedores, que ofrecen claras ventajas, como es el hecho de ser más fáciles de manejar, reproducirse más en cautiverio, ser más económicos y, que en ellos se reproduce con cierta facilidad el síndrome de carencia.

Los primeros en describir detalladamente el síndrome de carencia a opiáceos en el ratón fueron, Maggiolo y Huidobro en 1961, tal síndrome consiste en: hipermotilidad, saltos, diarrea, pérdida de peso, micción, piloerección, etc.

### 3.2 Hipótesis acerca del origen de la tolerancia

Un problema fundamental en el estudio de los opiáceos fue el conocer o al menos tratar de establecer cual es el origen (causa o causas) de el estado tolerante-dependiente a los opiáceos y en particular a la morfina, que es el representante o prototipo del grupo.

El estado tolerante-dependiente a la morfina generalmente se considera como una consecuencia de una acción de contraadaptación a la administración repetida del fármaco.

Para explicar tal estado de farmacodependencia a morfina, se han propuesto varias teorías o hipótesis que tratan de elucidar el origen de la tolerancia y de la dependencia física, las que han merecido mayor atención para la tolerancia son:

a) Biodisponibilidad alterada (Paton, 1969);

- b) Factor inmunológico (Cochin y Kornetsky, 1964);
- c) Receptores (Collier, 1966) y enzimas (Collier 1968).
- d) Neurotransmisores: disminución de la liberación (Martin, 1968), o de la actividad por desuso o supersensibilidad (Collier, 1968), aumento de actividad de vías nerviosas alternas o secundarias.

#### a) Biodisponibilidad alterada.

Seevers y Deneau en 1963, refieren que Rossbach desde 1880 señaló que las diferencias farmacocinéticas entre los sujetos tolerantes y los no tolerantes pudieran explicar el fenómeno de la tolerancia.

Por otro lado, Axelrod en 1956, observó una disminución en la N-desmetilación de narcóticos por las enzimas microsomales hepáticas, él mismo en 1956 considera que las N-desmetilasas están íntimamente relacionadas al receptor morfínico en sistema nervioso central y que la interacción continua morfina-receptor y morfina-enzimas podría inactivar tanto al receptor como a las N-desmetilasas.

Adicionalmente, Beckett y Cols en 1956, proponen que el narcótico se absorbe a los microsomas, sitio donde se origina la forma N-desmetilada del opiáceo responsable de la respuesta.

Sin embargo, Way y Adler en 1960 demostraron que las diferencias metabólicas no son suficientes para atribuirles las diferentes respuestas farmacológicas observadas entre los sujetos tolerantes y no tolerantes, ya que encontraron que no hay paralelismo entre potencia analgésica y capacidad de la especie para N-demetilar, así como tampoco hay relación entre el tiempo de inicio y desaparición de la tolerancia y la N-desmetilación, además la inhibición de la N-desmetilación por morfina no es exclusiva para los opiáceos. Por lo tanto, esta teoría no tiene aceptación.

#### b) Factor inmunológico.

Cochin y Kornetsy en 1964 mencionaron que el suero de ratas y conejos tolerantes parece disminuir el efecto analgésico de la

morfina en el ratón normal. Pero que el suero del humano y de perros y monos tolerantes aumenta los efectos analgésicos de la morfina en el ratón y es depresor de la rata.

Por otro lado, Kliplinger y Clift en 1964 comunican que el "factor" del suero no es dializable, por lo que sugieren que es un polipéptido o una proteína de elevado peso molecular.

Asimismo, Ungar y Cohen en 1966 informaron que los extractos de cerebro de ratas y perros tolerantes confieren tolerancia cuando se inyecta a ratones.

Sin embargo, a pesar de que los resultados de los experimentos anteriores son antagónicos e inconsistentes, ya que no son producidos (Smith y Takemori en 1968), existe interés acerca del papel que puede desempeñar la síntesis de proteínas cerebrales en el fenómeno de la farmacodependencia (tolerancia).

Especie	Efecto	Parámetro
Ratón	Analgesia	Estímulos térmicos. Placa caliente (Eddy y Leimbach, 1953) Sacudida de la cola (D'Amour y Smith, 1941)
	Actividad Locomotora	Actividad automática de carrera Goldstein y Sheehan, 1969)
Rata	Temperatura	Disminución del efecto de morfina sobre temperatura corporal (Gunn, 1970)
	"Nadar"	Velocidad de nado (Cochin y Kornetsky, 1964)
	Cardiovascular	Tensión arterial y frecuencia cardíaca (Fennesy y Rattray, 1971)
	Actividad motora	Tasa metabólica y actividad motora (Martin y cols., 1963)
Perro	Varios	Tolerancia a respuestas vasopresoras, vómito, debilidad muscular, incoordinación y depresión de la actividad espontánea (Schmidt y Livingstone, 1933)
	Varios	Velocidad del pulso, frecuencia respiratoria, reflejo flexor y temperatura corporal en perros espinales (Martin y Eades, 1961; Martin y cols., 1974)

### c) Receptores y enzimas.

Collier en 1966 y Goldstein y Goldstein en 1968, han mencionado que las dos estructuras están implícitas en la tolerancia y dependencia física a narcóticos.

Smith en 1966 y Lo y Cols. en 1969, han utilizado como herramientas los inhibidores de la síntesis de proteínas (ISP), para estudiar

la tolerancia a opiáceos, incluso Cox y Osman en 1970 los han administrado por vía intracerebral y en pequeñas dosis, tratando de minimizar los efectos tóxicos de los ISP, ya que por éste hecho se duda de sus observaciones.

Por otro lado, varios autores (Orahovats, 1953 y Seevers en 1963 entre otros) mencionan que la interacción opiáceos-receptor es indispensable para que se desarrolle la tolerancia, basándose en la observación de que la administración simultánea de morfina antagonistas previene el desarrollo de tolerancia en ratas, monos y humanos (ver adelante en dependencia física).

Especie	Parámetro
Ratón	Frecuencia de saltos (Marshall y Graham Smith, 1971; Huidobro y Maggiolo, 1961; Marshall y Weinstock, 1968; Francis y Scheider, 1971)
Rata	Porcentaje de animales que saltan (Way y cols., 1969; Blasing y cols., 1973)
Rata	Diarrea, ptosis, palidez de las orejas, movimiento de deglución, rechinos de dientes intentos de escape y sacudidas de perro mojado (Way y cols., 1973). Hiperalgesia (Tilson y cols., 1973) Pérdida de peso (Aker y Brody, 1968)
Perro intacto	Análisis del síndrome de carencia valorando cada síntoma o signo en 4 grados, para análisis cuantitativo (Plant y Pierce, 1928; Tatum y cols., 1929; Eddy y Reid, 1934)
Perro espinal	Síndrome de carencia (Wikler y Frank, 1948; Wikler y Carter, 1953; Martin y Eades, 1964)
Primates	Cernimiento de analgésicos narcóticos para determinar su capacidad de producción dependencia física y caracteriza e identificar narcóticos (Seevers, 1936; Seevers y Deneau, 1963; Villarreal y Kargowski, 1974)

### d) Neurotransmisores.

Diversos autores han tratado de correlacionar las concentraciones tisulares de neurotransmisores, su liberación y las oscilaciones de ambos en el sistema nervioso central, con el desarrollo de tolerancia. Algunos de los neurotransmisores son: histamina (Schmidt y Livingstone en 1933), catecolaminas y serotonina (Way en 1971) y acetilcolina (Winstock en 1971). De las diversas opiniones destacan:

1) Exceso de acetilcolina (Patton, 1969). Winstock en 1971 demostró que la morfina disminuye la liberación de acetilcolina en el intestino y en el sistema nervioso central.

Patton sugiere, que entonces la acetilcolina se acumula paulatinamente en la terminación nerviosa, hasta que la proporción almacenada que se libera en un impulso es igual a la cantidad que se liberaba antes de dar la morfina, por lo que se efectúa una respuesta igual a la inicial (tolerancia). Kosterlitz y Waterfield en 1975 han rebatido experimentalmente esta teoría, sin embargo continúa interesando.

2) Supersensibilidad por desuso (Jaffe y Sharpless, 1968, 1969 y Collier, 1968) que experimentalmente no se ha relacionado a narcóticos.

La disminución gradual de la actividad o desuso, ocasiona supersensibilidad tisular a él o a los neurotransmisores excitadores normales, la que es proporcional al grado de bloqueo del impulso nervioso.

La tolerancia se produce cuando hay un equilibrio entre la supersensibilidad y la disminución de la liberación del transmisor.

3) Vías alternas o paralelas (Martin, 1968, 1970).

Los sistemas funcionales tienen vías paralelas de diferentes sensibilidades a fármacos, si una vía es deprimida por morfina la depresión persiste durante el tiempo que la morfina esté presente, lo que se traduce como dependencia física. La vía alterna aumenta su actividad para cumplir adecuadamente con la función (tolerancia).

Sin embargo, Martin expresa que la tolerancia se debe considerar para cada efecto de morfina y no colectivamente, porque la tolerancia es el resultado de la acción fisiológica combinada del organismo.

Excepto la hipótesis de la biodisponibilidad alterada en la que se considera una tolerancia por procesos farmacocinéticos, el resto son teorías que intentan explicar la llamada "tolerancia celular" o "tolerancia farmacológica" en la que no se incluye como posible explicación ningún proceso farmacocinético.

3.3 Por lo que respecta a las hipótesis para la dependencia física, excepto la primera que se mencionará adelante, todas en general postulan algún mecanismo de "contraadaptación" a las acciones agonistas de la morfina, lo que

ocasiona un estado de "hiperexcitabilidad" del sistema nervioso central, que se manifiesta al suspender la administración y los efectos de la morfina más o menos bruscamente. Aunque todas involucran diferentes estructuras orgánicas como las responsables del fenómeno y usan diferentes términos, una de estas teorías no excluye a las otras y la evidencia experimental que apoya a una con pequeñas modificaciones puede apoyar a otra; es decir difieren al nivel de explicación o mecanismo que se propone para aclarar el origen de los cambios de la contraadaptación, algunas de estas teorías son:

- a) Hipótesis de la acción dual (Tatum y cols., 1929);
- b) Hipótesis de los receptores (Collier, 1966, Wikler, 1972);
- c) Hipótesis de la participación de enzimas (Goldstein y Goldstein, 1968, Shuster, 1961);
- d) Hipótesis relacionadas con neurotransmisores (Himmelsbach, 1943, Jaffe, 1968, Martin, 1970).

#### A) Acción dual (Tatum y cols., 1929).

La dependencia física se debe a la ocupación más o menos prolongada de los receptores inductores de depresión (RID), lo que origina cambios adaptativos desconocidos, pero duraderos que ocasionan hiperexcitabilidad (síndrome de carencia). Esta teoría requiere que la morfina esté presente en el tejido nervioso durante el síndrome de carencia. Seevers en 1968 demostró que esto no es cierto, ya que se bloquea el desarrollo de dependencia física administrando simultáneamente morfina-antagonistas. Los receptores inductores de depresión también participan en el desarrollo de dependencia física. La hipótesis implica que los efectos estimulantes de opiáceos deberían ser cualitativamente similares y esto tampoco sucede. Seevers niega que el síndrome de carencia se deba a el efecto estimulante de morfina.

#### B) Hipótesis de los receptores.

1) Modificación a la teoría del receptor (Sakel, referida por Wikler, 1972).

Hay receptores en las neuronas negativas que normalmente son activadas por un neurotransmisor. La morfina se une al receptor y no lo activa, pero disminuye el número de combinaciones receptor-neurotransmisor (euforia) y desactiva la neurona; al mismo tiempo produce un estímulo biológico que forma nuevos receptores para el neurotransmisor por lo que se hiperexcitan las neuronas, necesiéndose más morfina para inactivar el exceso de receptores, esto se ha interpretado como tolerancia.

Al suspender bruscamente la administración de morfina, quedan receptores libres a los que se une el neurotransmisor y la neurona es hiperexcitada intensamente, lo que ocasiona el síndrome de carencia cuyas manifestaciones se prolongan hasta que se agotan los receptores en exceso.

## 2) Receptores silentes y funcionales (Collier, 1965, 1966).

El número de receptores silentes o funcionales puede aumentar o disminuir por exceso o déficit de una sustancia química, el aumento de receptores silentes o la disminución de receptores funcionales explica la tolerancia a fármacos que no producen dependencia física.

a. La ocupación por morfina de un receptor para un neurotransmisor excitatorio induce la formación de nuevos receptores para el neurotransmisor, lo que se interpreta como tolerancia, al suspender la administración de morfina y eliminarse la morfina que quedaba, desaparecen los receptores excedentes y en ese momento aparecen las manifestaciones del síndrome de carencia.

b. La morfina disminuye el abastecimiento de neurotransmisor excitatorio, lo que induce la formación de receptores para el neurotransmisor, esto significa tolerancia; al suspender la administración de morfina, el neurotransmisor regresa a lo normal antes que desaparezcan los nuevos receptores que se habían formado y por ello aparece el síndrome de carencia.

c. Wikler en 1972, dijo que la morfina aumenta el neurotransmisor inhibitorio endógeno y disminuye el número de recepto-

res, a esto se debe la tolerancia; al suspender la morfina disminuye la cantidad del neurotransmisor inhibitorio a lo normal antes de que los receptores regresen a la cantidad normal y por ello aparece el síndrome de carencia.

## C) Participación de enzimas.

1. Shuster en 1961, propone que la morfina actúa en dos sitios, en uno disminuye la síntesis o la acción de un neurotransmisor por lo que se produce analgesia, sedación, etc., y en el otro deprime la síntesis de enzima que sintetiza el neurotransmisor o reprimiendo la síntesis de una enzima que destruye al neurotransmisor, por lo que la morfina aumenta la síntesis de neurotransmisor, disminuyendo los efectos de la morfina (tolerancia); al suspender la administración de la morfina, la depresión y la represión cesan, quedando elevada la enzima sintetizante de neurotransmisor y por lo tanto el exceso del mismo que revierte los efectos de la morfina (síndrome de carencia).

2. Goldstein y Goldstein en 1968, proponen un sitio de acción de la morfina en que aumenta la enzima que sintetiza el neurotransmisor por dos mecanismos:

1. De represión por disminución del represor natural (el neurotransmisor) de la enzima sintetizadora.
2. Estabilización de la enzima sintetizadora del neurotransmisor contra su propio catabolismo.

## D) Neurotransmisores

Existen varias teorías que están relacionadas entre sí, estas son:

1. Hipersensibilida por desuso (Jaffe y Sharpley, 1968) analoga a la supersensibilidad por denervación, en la que se desarrolla hiperexcitabilidad latente de elementos postsinápticos nerviosos debido a que el fármaco bloquea continuamente, disminuyendo la actividad nerviosa en la sinapsis como resultado del efecto agonista de un fármaco en otra parte del cerebro.

Esto se apoya en que los tiempos de desarrollo de la hiperexcitabilidad latente durante la administración continua del fármaco y la dis-

minución de la hiperexcitabilidad después de suspenderlo concuerdan con los tiempos conocidos para el desarrollo de dependencia física y de los fenómenos de abstinencia, respectivamente.

También señalan que el síndrome de carencia es comparable a una hipersensibilidad por rebote dado que los signos están en relación con una función reprimida por el fármaco, por ejemplo:

Efecto farmacológico	Manifestación en el síndrome de carencia
Miosis	Midriasis
Disminución del reflejo flexor cruzado en animal espinal.	Hiperexcitable
Disminución del reflejo extensor cruzado en animal espinal.	Hiperexcitable

## 2. Teoría homeostática (Himmelsbach, 1943).

La morfina (estrés) en el hipotálamo modifica la homeostasis en el sujeto no tolerante, la que se restaura por ajustes homeostáticos, que aumentan desproporcionadamente con la repetición de morfina y se mantiene. Al suspender bruscamente la administración de morfina se pierde el equilibrio de los cambios contraadaptativos autonómicos y se manifiesta por el síndrome de carencia.

3. Disminución de la liberación de neurotransmisores en estructuras autonómicas periféricas (Paton, 1969). Si esto sucede también en el sistema nervioso, entonces tanto la tolerancia como la dependencia física y el síndrome de carencia pueden deberse a:

- a) Acumulación del neurotransmisor en exceso en la terminación nerviosa.
- b) Desarrollo de supersensibilidad en las estructuras sinápticas, como resultado de la denervación farmacológica.

4. Hipótesis de la redundancia farmacológica (sensibilización por desuso) señala que:

- a) Las funciones cerebrales tienen vías nerviosas primarias (normales) y redundantes.
- b) Ambas difieren en su sensibilidad a agentes químicos.
- c) Su actividad está sujeta a inhibición por

retroalimentación negativa a partir de los tejidos efectores.

- d) Si la vía primaria se bloquea selectiva y prolongadamente por fármacos, disminuye la actividad efectora tisular, disminuyendo tal inhibición por retroalimentación negativa de las vías redundantes, ocasionando aumento de su actividad o hipertrofia (tolerancia crónica).
- e) Si se quita el bloqueo de la vía primaria (abrupto o antagonistas) el efector recibe impulsos que le llegan de la vía primaria restablecida y de la vía redundante hipertrofiada, produciendo el síndrome de carencia que durará el tiempo que tarde en restablecerse la inhibición por retroalimentación negativa en ambas vías y en que disminuya la hipertrofia de la vía redundante.

Sin embargo, a pesar de las muchas investigaciones no se han dilucidado los mecanismos básicos de los cuales depende la tolerancia y dependencia física a los opiáceos y otros depresores generales del SNC.

Los modelos están basados en las observaciones de que la dependencia física se acompaña en general de tolerancia y de que los dos fenómenos surgen y se desvanecen aproximadamente con la misma velocidad.

En vista de estos hechos, algunos investigadores sostienen que deben tener un mecanismo de producción común (Goldstein y Goldstein, 1968; Jaffe y Sharpless, 1968; Martín, 1968; Shuster, 1961) y otros que se oponen y consideran que cada fenómeno tiene su propio mecanismo de producción, independiente del otro (Himmelsbach, 1943; Rodríguez y Villarreal, 1974; Seevers y Woods, 1953), y que por lo tanto, es posible separar los efectos de tolerancia y dependencia física.

De ser cierto esta posibilidad, permitirá obtener un analgésico incapaz de producir farmacodependencia a opiáceos.

## 3.4 Modelos animales para el estudio experimental de la tolerancia y la dependencia física a opiáceos.

Uno de los problemas que se afronta en la actualidad es la medición adecuada de la tole-

rancia y la dependencia física para tratar de establecer los mecanismos íntimos de producción de ambos fenómenos, por tal motivo se han desarrollado diversos procedimientos para medir ambos fenómenos (Aker y Brody, 1968; Marshall y Winstock, 1971; Rethy y cols., 1971; Rodríguez y cols., 1974, Seevers y Deneau, 1963, Seevers y Woods, 1953, Way cols., 1964, etc.).

La tolerancia y la dependencia física en roedores (ratón, rata y cobayo) se han inducido utilizando diferentes vías, métodos y frecuencia de administración del narcótico (inyección parenteral diaria, IM, I.P., I.V., ingestión oral en agua o alimentos, depósitos tisulares, pellets), tratando de minimizar la toxicidad respiratoria aguda y a la vez permitiendo un ingreso suficiente del narcótico para que se desarrolle rápidamente tolerancia y dependencia.

Para estudiar la tolerancia en el ratón se usan distintos parámetros: analgesia (**tail flick**), hipotermia, depresión respiratoria y estimulación de la actividad locomotora.

Para el estudio de la dependencia física generalmente se utiliza uno o varios síntomas del síndrome de carencia: pérdida de peso, frecuencia o incidencia de saltos, frecuencia en las sacudidas de "perro mojado", actividad locomotora, etc.

Algunos problemas son: 1) que no todos los animales presentan la misma sintomatología; 2) es más difícil cuantificar el síndrome abrupto, ya que es más prolongado y requiere mayor período de observación, por lo que se usa el síndrome provocado por antagonistas, que es rápido y explosivo, que parece ser una "condensación" del abrupto.

Uno de los primeros métodos fue propuesto por Maggiolo y Huidobro en 1961, quienes utilizando ratones encontraron lo siguiente:

1. Que con la administración de morfina crónica por vía parenteral (pellets) se desarrolla tolerancia tanto para sus efectos agonistas (analgesia, signo de Straub, exoftalmus, etc.), así como también para los efectos depresores de S.N.C. del éter etílico, pero no muestran ningún análisis cuantitativo.

2. Que si en los ratones morfinizados, se antagonizan sus efectos con la nalorfina, un antagonista de narcóticos, aparecía un síndrome de carencia intenso y rico en manifestaciones; desafortunadamente, los síntomas son tan variados que no les fue posible estandarizar el síndrome con la intención de establecer comparaciones.

En 1968, Aker y Brody emplearon otros procedimientos para estudiar la tolerancia y la dependencia física a morfina en la rata.

Para analizar la tolerancia utilizaron la analgesia; el procedimiento consistió en pinchar la cola de ratas normales y ratas crónicamente morfinizadas y encontró que en los dos grupos de animales aparecía la misma respuesta conductual.

Para medir la dependencia física, utilizó la pérdida de peso que aparece en los animales morfinizados, cuando la administración de morfina es sustituida por solución salina fisiológica. Encontró que la pérdida de peso se instala rápidamente y llega a ser máxima dentro de 48 a 72 hrs. después de la sustitución y que además es dosis-dependiente.

Con este procedimiento se tiene el inconveniente de no ser aplicable para todos los opiáceos, puesto que se pudo demostrar tolerancia y dependencia física a morfina y levorfanol, pero en cambio con la metadona, un congénere de la morfina, el desarrollo de tolerancia es lento y durante el síndrome de carencia la pérdida de peso se instala lentamente.

Por otro lado, los autores no muestran en sus resultados ningún análisis estadístico.

En 1969, Way y cols. desarrollaron un método cuantitativo para examinar simultáneamente la tolerancia y dependencia física a la morfina en el ratón, mediante dos procedimientos, la implantación subcutánea de pellets de morfina o por inyecciones I. M. repetidas de la misma.

La velocidad y grado de desarrollo de tolerancia la cuantificaron por determinar la dosis media efectiva (DE<sup>50</sup>) de morfina, por inhibir la sacudida de la cola del ratón (**tail-flick**) como respuesta cuantitativa a un estímulo térmico y se construyó una curva dosis res-

puesta, calculándose la  $DE^{50}$  por el método de Litchfield y Wilcoxon (1949).

La  $DE^{50}$  se duplica un día después del tratamiento y a los tres días se ha incrementado de 3 a 7 veces.

Tanto en el síndrome de carencia abrupto, como en el desencadenado por naloxona, la respuesta de saltos puede utilizarse como un índice para estimar el grado de dependencia física.

En el caso del síndrome abrupto, la incidencia de saltos es tiempo-dependiente, siendo la máxima respuesta 6-8 hs. después de extirpar el pellet.

La abstinencia abrupta se determinó colocando grupos de 4, 10 ó 20 ratones en una plataforma circular de 35 cm. de diámetro colocada a 70 cm. de altura y registrando el porcentaje de animales que saltan en un lapso de 15 minutos.

El grado de dependencia física lo examinaron graficando el porcentaje de respuestas **versus** tiempo y determinando el área bajo la curva.

En el síndrome precipitado por naloxona, el grado de dependencia física se examinó, en cualquier momento después de la implantación y sin remover el pellet de morfina, cuantificando la cantidad de naloxona necesaria para precipitar los saltos desde la plataforma anterior. Usando esta respuesta cuantitativa, la  $DE^{50}$  de naloxona fue determinada por el método de Litchfield y Wilcoxon (1949).

Dicen que la íntima relación entre la tolerancia y la dependencia física se indica por el hecho de que entre más tolerante es un ratón a la morfina, la dosis de naloxona necesaria para desencadenar el síndrome se vuelve progresivamente menor.

Si bien este es un método cuantitativo para examinar el desarrollo simultáneo de tolerancia y dependencia física a la morfina y por ello asumen que pudieran tener un mecanismo de producción común, tiene el inconveniente de que la medición la realizan en dos sistemas fisiológicos diferentes entre sí; para la tolerancia emplean un fenómeno conductual o sintomático como es el "dolor" que se considera la sacudida de la cola (tail-flick), como res-

puesta a un estímulo térmico, mientras que para la dependencia física, utilizan un signo del síndrome de carencia, la conducta saltatoria que es inducida solamente bajo ciertas condiciones y en grupos de 10-20 ratones, pero no individualmente. Este método es difícil de reproducir.

#### Referencias

Akera, T y Brody, TM: The addiction cycle to narcotics in the rat and its relation to catecholamines. *Biochem Pharmacol* 1968;17:675-688.

Axelrod, J: Possible mechanisms of tolerance to narcotic drugs. *Science*, 1956(a); 125:263.

Axelrod, J: The enzymatic N-demethylation of narcotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1956(b); 117:322.

Beckett, AH, Casy, AF y Harper, NJ: Analgesics and their antagonists: Some steric and chemical considerations. Part III. The influence of the basic group on the biological response. *J Pharm Exp Pharmacol* 1956; 8: 874.

Cochin, J y Kornetsky, C: Development and loss of tolerance to morphine in the rat after single and multiple injections. *J Pharmacol Exp Ther* 1964;145:1.

Collier, H O J: A general theory of drug dependence by induction of receptors. *Nature*, 1965;205:181.

Collier, H O J: Tolerance, physical dependence and receptors. *Adv Drug Res* 1966;3:171.

Collier, H O J: Supersensitivity and dependence. *Nature* 1968;220:228.

Cox, B M y Osman, O H: Inhibition of the development of tolerance to morphine in rats by drugs which inhibit ribonucleic acid or protein synthesis. *Br J Pharmacol* 1970;38:175.

Goldstein, A y Goldstein, D.B: Enzyme expansion theory of drug tolerance and physical dependence. In the *Addictive States*, ed. by A. Wikler, pp. 265-267. The Williams & Wilkins, Co. Baltimore, 1968.

Himmelsbach, CK: With reference to physical dependence. *Fed Proc* 1943;2:201-203.

Jaffe, JH: Adicción y abuso de los fármacos. En: *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 5a Ed. Goodman, L S y Gilman, A, Interamericana, México, D.F., 1978. páag. 240-251.

Jaffe, J H y Sharpless, S K: Pharmacological denervation supersensitivity in the central nervous system: A theory of physical dependence. In the *Addictive States*, ed. by A Wikler, pp. 226-246. The Williams & Wilkins, Co., Baltimore, 1968.

- Kiplinger, G F y Clift, J W: Pharmacological properties of morphine potentiating serum obtained from morphine tolerant dogs and men. *J Pharmacol Exp Ther* 1964;146:139.
- Kosterlitz, H W y Waterfield, A A: An analysis of the phenomenon of acute tolerance to morphine in the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1975(a);53:131.
- Litchfield, J T y Wilcoxon, F: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 1949;96:99-113.
- Loh, HH, Shen, F U y Way, E L: Inhibition of morphine tolerance and physical dependence development and brain serotonin synthesis by cycloheximide. *Biochem Pharmacol* 1969; 48:2721.
- Maggiolo, C y Huidobro, F: Administration of pellets of morphine to mice: Abstinence Syndrome. *Acta Physiol Latioam* 1961;11:70-78.
- Marshall, I y Winstock, M: Quantitative method for assessing one symptom of the withdrawal syndrome in mice after chronic morphine administration. *Nature* 1971;234: 223-224.
- Martin, W|R: A homeostatic and redundancy theory of tolerance to and physical dependence on narcotic analgesics. In *The Addictive States*, ed. by A. Wikler, pp. 206-225. The Williams & Wilkins, Co. Baltimore, 1968.
- Martin, W R: Pharmacological redundancy as an adaptive mechanism in the central nervous system. *Fed Proc* 1970; 29:12-18.
- Paton, W D M: A pharmacological approach to drug dependence and drug tolerance. En "Scientific Basis of Drug Dependence". (H. Steinberg, ed.), pp.31-47. Grune and Stratton. New York, 1969.
- Rethy, CR, Smith, C B y Villarreal, J E: Effects of narcotic analgesics upon the locomotor activity and brain catecholamine content of the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;176:472-479.
- Rodríguez R, Lujan M y Chorne R: Morphine dependence in the guinea pig ileum and its modification by p-chlorophenyl alanine. Sixth International Congress of Pharmacology. Helsinki, Finlandia, 1975;45.
- Rodríguez, R y Villarreal, J: Graded quantitation of morphine tolerance and dependence on the same physiological system in the mouse. Committee on problems of Drug Dependence. 1974;453-459.
- Schmidt, C F y Livingston, A E: the relation of dosage to the development of tolerance to morphine in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1933;47:443.
- SeEVERS, MH: Opiate addiction in the monkey. I. Methods of study. *J Pharmacol Exp Ther* 1936;56:147-165.
- SeEVERS, MH y Deneau, G A: Physiological aspects of tolerance and physical dependence. In *Physiological Pharmacology*, ed. by WS Root and FG Hoffman. Academic Press, New York, 1963;1:565-640.
- SeEVERS, MH y Woods, LH: The phenomena of tolerance. *Am J Med* 1953;14:546-557.
- SeEVERS, MH y Deneau, GA: A critique of the "dual action" hypothesis of morphine physical dependence. En: *The addictive States*. (A Wikler, ed). The Williams & Wilkins, Co. Baltimore, 1968;199-205.
- Shuster, L: Repression and de-repression of enzyme synthesis as a possible explanation of some aspects of drug action *Nature* 1961;189:314-315.
- Smith, SC y Takemori, AE: Lack of transfer of morphine tolerance by administration of rat cerebral homogenates. *Prod Soc Exp Biol Med* 1968;127:1167
- Smith, A, Karmin, M, Gavitt, J: blocking effects of puromycin, ethanol effects of puromycin, ethanol and chloroform on the development of tolerance to an opiate. *Biochem Pharmacol* 1966;15:1877.
- Stolerman, IP y Kumar, R: Preferences for morphine in rats: validation of an experimental model of dependence. *Psychopharmacology* 1970;17:137-150.
- Tatum, AL, SeEVERS, MH y Collins: Morphine addiction and its physiological interpretation based on experimental evidences. *J Pharmacol Exp Ther* 1929;36:447.
- Ungar, G y Cohe, M: Induction of morphine tolerance by material extracted from brain of tolerant animals. *Int J Neuropharmacol* 1966;5:183.
- Way, E L, Loh, HH y Shen, F: Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;167:1-8.
- Way, E L, Shen, J H: Catecholamines and 5-hydroxytryptamine. En: *Narcotic drugs*. *Biochemical Pharmacology* (Cluet, D. ed.), p. 229. Plenum Press. Nueva York, 1971;254.
- Wikler, A: Theories related to physical dependence. En: *Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence* (Mulé, S. J y Brill, H, eds.). CRC Press, Cleveland, 1972;359.