

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**MECANISMOS SEROTONERGICOS Y DEPENDENCIA
FISICA A LA MORFINA ***

RODOLFO RODRÍGUEZ, § † MIGUEL LUJÁN, ‡
RAFAEL CHORNÉ ‡ y ALFONSO E. CAMPOS ‡

Se llevaron a cabo una serie de experimentos con el propósito de evaluar cuantitativamente la dependencia física a la morfina en el íleo aislado de cobayo y de utilizar este modelo en el estudio de la influencia del pretratamiento con p-clorofenilalanina (PCPA) sobre el desarrollo de ese fenómeno.

En un primer grupo de experimentos se demostró que la administración crónica de morfina aumenta la sensibilidad del íleo aislado de cobayo a la naloxona. Se observó un aumento de la sensibilidad al antagonista de narcóticos del orden de 8 a 32 veces y un aumento, de 3 a 4 veces, en la magnitud de la respuesta. Por analogía con los resultados obtenidos en animales intactos, este aumento en la sensibilidad a la naloxona se consideró indicativo de dependencia física.

En la segunda serie de experimentos se encontró que la PCPA, en dosis que disminuyen ligeramente (11 por ciento) la concentración intestinal de 5-HT, redujo parcialmente la sensibilidad del íleo morfinizado a la naloxona. Por otro lado,

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 12 de noviembre de 1975.

§ Académico numerario.

† Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

dosis elevadas de PCPA, que disminuyen 40 por ciento los niveles intestinales de 5-HT, aumentaron los efectos provocados por la naloxona en el íleo narcotizado.

Finalmente, se demostró que el inhibidor de la síntesis de serotonina también produce un aumento de la sensibilidad a la naloxona en el intestino de cobayos no expuestos a la morfina.

Estos resultados confirman que el íleo de cobayo es útil en el estudio de los efectos crónicos de los opiáceos. Se informa por primera vez que la PCPA modifica la sensibilidad intestinal a la naloxona y se concluye que este fármaco no modifica sustancialmente el desarrollo de dependencia física a la morfina.

Se han postulado numerosas teorías para explicar la génesis de la farmacodependencia a los narcóticos.^{1, 2} El análisis experimental ha permitido descartar algunas de ellas y las que persisten sólo tienen carácter especulativo. La que ha merecido mayor atención y trabajo experimental, postula que la dependencia a narcóticos puede ser explicada por el cambio en el número de receptores para alguna sustancia endógena, inducido por el opiáceo.³ Esta hipótesis descansa en el concepto de receptor, propuesto inicialmente por Ehrlich,⁴ y en dos aspectos convencionales de la teoría del receptor: *a*) la interacción de las moléculas extrañas al organismo con algunos neurotransmisores. Se ha demostrado ampliamente que algunos fármacos pueden actuar privando a las células efectoras de la influencia de alguna sustancia endógena y que este efecto puede llevarse a cabo por ocupación del receptor o bien a través de inhibir la síntesis o la liberación de la sustancia endógena, y *b*) la inducción de receptores. Se postula que si un sistema funcional neuronal se desequilibra por exceso o por deficiencia del neurotransmisor se induce la formación de nuevos receptores encargados de contrarrestar esa distorsión. En base a estos conceptos, y para explicar el fenómeno de la dependencia, Collier postula que si un fármaco

interactúa con un sistema neuronal y disminuye la disponibilidad del neurotransmisor, se generará una respuesta orgánica que dará lugar a la formación de nuevos receptores activos para la sustancia endógena. Cuando desaparece el bloqueo, porque se suspenda la administración del fármaco, la sustancia endógena llegará a los receptores originales y a los receptores "inducidos", provocando una estimulación excesiva del sistema involucrado. El mismo autor señaló que la información disponible permitía suponer que algunas aminas biogénicas estaban involucradas en el mecanismo de dependencia a la morfina y consideró que la serotonina podría tener el papel más importante en el mismo. Los resultados de algunos estudios experimentales parecen confirmar la relación entre la serotonina y los mecanismos que generan la dependencia física a los narcóticos. Existe, sin embargo, una gran controversia respecto a la naturaleza de esta relación. Se ha demostrado que ni la administración aguda ni la administración crónica de morfina produce cambios significativos en los niveles cerebrales de serotonina de varias especies animales.⁵⁻¹¹ En los estudios realizados en perros se encontró que la administración crónica de morfina disminuye la eliminación urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético, el prin-

cipal metabolito de la serotonina, mientras que en los estudios realizados en ratas, se observó un aumento en la eliminación urinaria de este metabolito.⁸⁻¹¹ En 1968, Way y col.¹² informaron que en los animales crónicamente morfinizados el recambio cerebral de serotonina estaba aumentado a más del doble en relación con los animales testigo. En otra publicación señalaron que el aumento en la velocidad de síntesis cerebral del neurotransmisor se antagoniza con la administración previa de fármacos que inhiben la síntesis de proteínas¹⁰ por la administración concomitante de naloxona.¹¹ Ambos tratamientos parecen inhibir paralelamente el desarrollo de tolerancia y dependencia física. También se informó que la administración de p-clorofenilalanina (PCPA), un inhibidor de la síntesis de serotonina,¹³ inhibe claramente el desarrollo de tolerancia y reduce la magnitud de la dependencia física a la morfina.¹¹ Esta observación, sin embargo, no ha sido confirmada por otros investigadores.¹⁴⁻¹⁷

Por otro lado, desde hace más de 15 años se consideró la posibilidad de analizar el mecanismo de acción de los narcóticos en estructuras menos complejas que el sistema nervioso central. Paton, en 1957, fue el primero en utilizar el íleo de cobayo en el estudio del mecanismo de acción de la morfina. Este investigador demostró que la morfina, en concentraciones muy pequeñas (20-100 ng.), inhibe las contracciones y la liberación de acetilcolina inducidas por la estimulación eléctrica del íleo de cobayo.¹⁸ Posteriormente se demostró que en esta estructura el orden de potencia de los narcóticos para inhibir los efectos producidos por la estimulación eléctrica es muy similar al que se obtiene para sus efectos centrales,¹⁹ in-

cluida la analgesia, y que la respuesta a los narcóticos es estereoespecífica.²⁰ También se ha demostrado que los antagonistas de los narcóticos, especialmente los antagonistas puros, bloquean o revierten los efectos agonistas de los narcóticos²¹ y que en este tejido se desarrolla tolerancia a los efectos de la morfina.²² Estos hechos sugieren que las características farmacológicas de los receptores "morfínicos" del sistema neuronal de esta estructura son muy similares a las descritas para los receptores "morfínicos" que se localizan en el sistema nervioso central y justifican su empleo en el estudio de los mecanismos farmacológicos de los narcóticos.

Se han hecho pocos intentos para utilizar el íleo de cobayo en el estudio de los cambios que conducen al desarrollo de la dependencia física a narcóticos. En 1972, Ehrenpreis informó que el intestino de cobayo incubado con morfina responde con una contracción intensa a la administración de naloxona.²³ Recientemente, Villarreal y Dummer²⁴ comunicaron que la morfinaización continua *in vivo* por 48 horas produce dependencia física intestinal que se manifiesta por un aumento de la sensibilidad del intestino *in vitro* a la naloxona.

En base a estos antecedentes se decidió llevar a cabo una serie de estudios para analizar más a fondo la interacción de la morfina con los mecanismos serotoninérgicos, utilizando para ello el íleo de cobayo.²⁵ Se consideró que esta estructura, comparativamente menos compleja que el sistema nervioso central, que posee receptores "morfínicos" farmacológicamente similares a los de ese sistema, permitiría una disección más detallada del proceso y obtener resultados menos afectados por

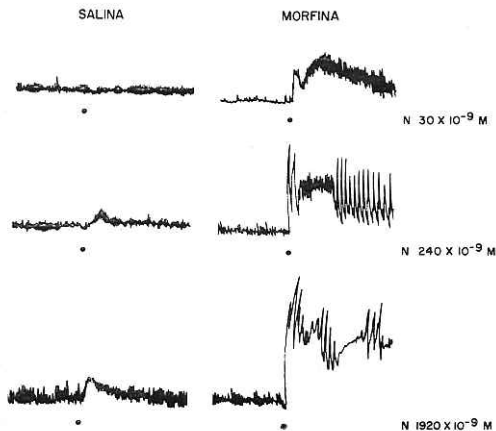
otras interacciones que se observan cuando se emplea el animal íntegro y que, desde luego, dificultan su interpretación.

Dependencia física a la morfina *in vitro*

Los experimentos se llevaron a cabo en cobayos de ambos sexos que pesaron de 300 a 700 g. Los animales fueron morfinizados con 10 inyecciones subcutáneas de 100 mg./Kg. del opiáceo, administradas a intervalos de aproximadamente 8 horas sin interrupción. Los animales control recibieron 10 inyecciones de solución salina. Se cortaron segmentos de 1.5 cm. que fueron colocados en cámaras que contenían una solución de Krebs glucosada, mantenida a 37°C. y burbujeada con una mezcla de O₂ y CO₂. Los segmentos fueron sometidos a una tensión inicial de 1 g. y la actividad espontánea y las respuestas a la administración de naloxona se registraron por medio de un transductor

Grass modelo FT-03. El grado de dependencia física se determinó por la magnitud del cambio en la sensibilidad a la naloxona, medida a través de las contracciones inducidas por el antagonista en el íleo de cobayo. Cada segmento de íleo fue utilizado para una sola determinación.

La administración crónica de morfina aumentó la sensibilidad del íleo *in vitro* a la naloxona (fig. 1). En los intestinos de los animales pretratados con solución salina, el antagonista de narcóticos produjo una contracción pequeña y de corta duración, mientras que en los intestinos de animales morfinizados produjo una contracción intensa, seguida de actividad desorganizada de larga duración. Estos dos efectos fueron dependientes de la dosis. Como puede observarse, la curva de dosis-respuesta de la naloxona en los intestinos morfinizados se desplazó a la izquierda de la curva obtenida en los intestinos de los animales control. La magnitud del cambio indica un aumento en la sen-



1 Respuestas a la naloxona. Los experimentos se llevaron a cabo dos horas después de la última administración de morfina o de solución salina; las marcas indican la adición de naloxona al baño. En estos experimentos, el baño contenía una solución de Krebs glucosada a una temperatura de 37°C.

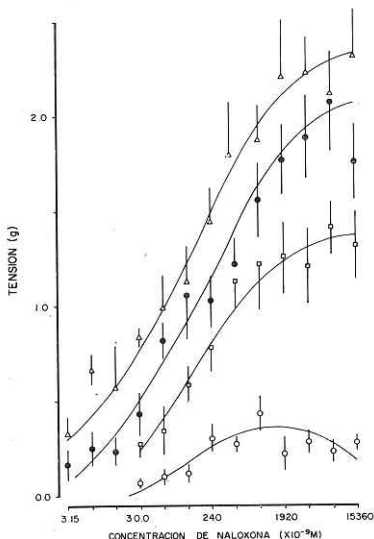
sibilidad a la naloxona del orden de 8 a 32 veces. También se observa un aumento, de 3 a 4 veces, de la respuesta máxima al antagonista.

Efecto de la PCPA sobre la dependencia física a la morfina

En la segunda serie de experimentos los animales fueron pretratados con p-clorofenilalanina en dosis de 100 y 400 mg./Kg., por tres días consecutivos. Al tercer día de administración del inhibidor de la síntesis de serotonina se iniciaron las administraciones de morfina y de solución salina de acuerdo al esquema anterior. El pretratamiento con p-clorofenilalanina modificó la sensibilidad del íleo morfínizado a la naloxona. Como puede observarse en la figura 2, la PCPA, en dosis que reducen 11 por ciento los niveles intestinales de serotonina, redujo de 2 a 4 veces la sensibilidad del íleo morfínizado a la naloxona. Por otro lado, en los intestinos morfínizados y pretratados con dosis elevadas de PCPA, que reducen un 40 por ciento las concentraciones intestinales de serotonina, la curva de dosis-respuesta a la naloxona se desplazó a la izquierda, indicando un aumento de sensibilidad de 2 a 3 veces.

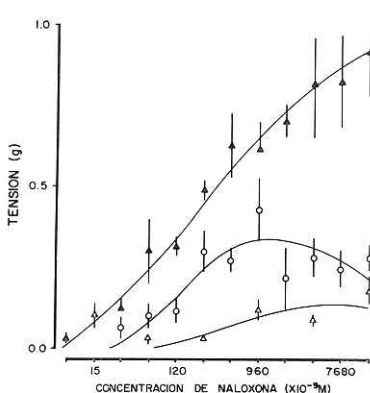
Efecto de la PCPA sobre la sensibilidad intestinal a la naloxona

Con el objeto de saber si la PCPA, por sí misma, modifica la sensibilidad intestinal a la naloxona, se llevó a cabo un tercer grupo de experimentos para establecer las curvas de dosis-respuesta a la naloxona en los animales pretratados con el depletor de serotonina pero no expues-



2 Dependencia física a la morfina en el íleo de cobayo e influencia del pretratamiento con PCPA. Se muestran las curvas de dosis-respuesta a la naloxona de animales pretratados con solución salina (○), con morfina (●), con 100 mg./Kg. de PCPA y morfina (□) y con 400 mg./Kg. de PCPA y morfina (△). Los puntos y las líneas verticales señalan la media de 6 observaciones $\pm$ el error estándar. Las abscisas representan las concentraciones de naloxona por litro; las ordenadas, las respuestas en términos de g. de tensión.

tos a la morfina. Como puede observarse en la figura 3, los intestinos de animales pretratados con dosis bajas de PCPA fueron menos sensibles a los efectos estimulantes de la naloxona que los intestinos de animales control. También se observa que las dosis elevadas de PCPA aumentaron la sensibilidad intestinal al antagonista. En ambos casos, la magnitud del desplazamiento de las curvas de dosis-respuesta fue relativamente similar al observado en



3 Cambios de la sensibilidad a la naloxona inducidos por la PCPA. Curvas de dosis-respuesta en animales pretratados con solución salina (○), con tres inyecciones de 100 mg./Kg. de PCPA (△) y con tres inyecciones de 400 mg./Kg. de PCPA (▲).

los intestinos de animales morfinizados y pretratados con PCPA.

Comentarios

Los resultados que aquí se informan demuestran que la morfización por 72 horas *in vivo* produce un aumento importante de la sensibilidad del intestino *in vitro* a la naloxona. Los segmentos de intestino de los animales morfizados fueron de 8 a 32 veces más sensibles a la naloxona, como lo demuestra el desplazamiento de la curva de dosis-respuesta a la izquierda. Este grado de supersensibilidad es muy similar al informado previamente por Villarreal y Dummer,²⁴ quienes también demostraron que el pretratamiento con levorfanol, pero no con dextrofrán y nalorfina, aumentan la sensibilidad del íleo a la naloxona.

Way y col.²⁶ fueron los primeros en sugerir que el aumento en la sensibilidad a la naloxona es una medida apropiada del grado de dependencia física a la morfina. Estos autores demostraron que la naloxona, en dosis hasta de 12 mg./Kg., no produce manifestaciones de carencia en los animales que no han tenido contacto con la morfina. Así mismo, que existe una relación inversa entre el tiempo de morfización y la dosis efectiva de naloxona para inducir el síndrome de carencia. Demostraron que la DE₅₀ de naloxona en los animales con morfización continua por 72 horas es aproximadamente 50 veces más pequeña que la DE₅₀ obtenida después de 3 horas de morfización. A partir de este informe, que ha sido confirmado por numerosos autores,^{15, 17, 27} el cambio en la sensibilidad a la naloxona se acepta ampliamente como el indicador más fiel de dependencia física a los opiáceos.

Los resultados que aquí se informan y los resultados de otros investigadores, que señalan que las características farmacológicas de los receptores del íleo de cobayo son esencialmente similares a las descritas para los receptores centrales, justifican el empleo de este modelo en el estudio de los efectos crónicos de los opiáceos.

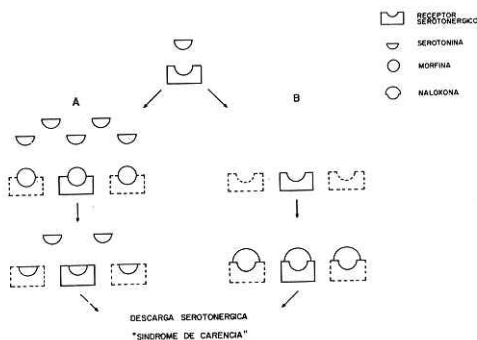
Ya se había señalado que Way y col.^{10, 11} observaron que la PCPA inhibe el desarrollo de dependencia física a la morfina en ratas y ratones pero que otros investigadores no habían confirmado este hallazgo. Los resultados de este estudio tampoco confirman la observación de ese grupo. En este trabajo se encontró que la PCPA, en dosis que disminuyen ligeramente la concentración intestinal de serotonina, reduce parcialmente el desarrollo de la dependencia física a la morfina; así

mismo, que la PCPA, en dosis suficientes para reducir la serotonina intestinal a 60 por ciento de sus valores normales, aumentó la magnitud de las manifestaciones de abstinencia inducidas por la naloxona en el íleo morfinizado.

En la medición de los efectos producidos por los fármacos sobre la dependencia física a la morfina, es muy importante distinguir entre un efecto que solamente modifica la respuesta del animal o tejido dependiente a la naloxona y aquella acción que está directamente relacionada con la génesis de este fenómeno. En estos experimentos se demuestra que la PCPA altera *per se*, la sensibilidad del intestino no morfinizado a la naloxona. La dirección y la magnitud del cambio observado fue gruesamente similar al que produjo el depletor de serotonina en el íleo morfinizado. Estos hallazgos permiten concluir que el pretratamiento con PCPA no modifica el desarrollo de la dependencia física a la morfina en el íleo de cobayo, y que sí altera la sensibilidad de este tejido a la naloxona. El aumento de la sensibilidad intestinal a la naloxona inducida por el pretratamiento con PCPA parece par-

ticularmetne interesante, ya que hasta ahora la hipersensibilidad al antagonista sólo se ha relacionado con el tratamiento crónico con narcóticos. El conocimiento actual sobre el mecanismo de acción de estos fármacos no permite una interpretación firme de estos resultados, por lo que sólo trataremos de especular sobre su posible significado.

En relación a la hipótesis planteada por Collier³ y en base a los datos experimentales disponibles, se puede pensar que la molécula de morfina posee las características físico-químicas que le permiten ocupar el receptor serotoninérgico y que el bloqueo continuo del mismo, generado por la administración repetida del opiáceo, induce la formación de receptores adicionales. Así mismo, que esta acción induce por retroalimentación un aumento en la síntesis del neurotransmisor.¹² La suspensión de la administración del opiáceo suspende el bloqueo del receptor, dando oportunidad al neurotransmisor de ocupar todos los receptores disponibles y producir una descarga serotoninérgica excesiva (fig. 4-A). Si en estas condiciones se readministra el narcótico, se bloquea el



4 Consultar texto.

receptor y desaparecen rápidamente las manifestaciones de carencia. Esta interpretación está basada también en el hecho de que la morfina parece tener mayor afinidad que la serotonina por el receptor serotoninérgico, ya que se informa que los neurotransmisores por sí mismos tienen una afinidad relativamente baja por sus receptores.²⁸

En el caso del síndrome de carencia precipitado por la administración de naloxona, puede postularse que la interacción crónica de la morfina con el receptor serotoninérgico, da lugar a cambios conformacionales en el mismo, que se traducen por una mayor afinidad del antagonista por el receptor y en un aumento de su actividad intrínseca. Esta mayor afinidad de la naloxona por el receptor serotoninérgico explicaría el "desplazamiento" de la morfina de ese sitio y la descarga serotoninérgica podría estar generada por la interacción del receptor con las moléculas de serotonina o con las moléculas de naloxona.

Uno de los aspectos más interesantes de esta hipótesis es que se considera al receptor serotoninérgico como mediador de los efectos morfínicos. Los farmacólogos tienen por costumbre hablar del receptor "atropínico", del receptor "morfínico" y de otros receptores, implicando la posibilidad de que algunos receptores orgánicos tengan la función primaria de interactuar con moléculas extrañas al organismo. Es más lógico suponer, como ya lo han señalado algunos autores,²⁹ que el receptor para una molécula extraña es realmente el receptor para una sustancia endógena con la cual la molécula extraña también interactúa. De tal manera que el llamado receptor "atropínico" es solamente el receptor para la acetilcolina. En el caso de

la morfina parece más razonable la hipótesis de que sus efectos se deriven de su interacción con el receptor "natural" para una sustancia endógena con la que comparte algunas propiedades físico-químicas que hacen posible la interacción farmacológica.

Por otro lado, y en relación con los resultados que aquí se informan, se puede suponer que la disminución en la cantidad total de neurotransmisor inducida por la PCPA da lugar a la formación de "nuevos" receptores serotoninérgicos con características conformacionales equivalentes a las que se producen con la administración crónica de morfina y que favorecen la interacción con la naloxona (fig. 4-B); así mismo, que en estas condiciones la naloxona manifiesta una mayor actividad intrínseca como pudo observarse en los registros de intestino aislado (fig. 1). Si se confirma que el pretratamiento con PCPA altera la sensibilidad del organismo íntegro a la naloxona, se establecerá una relación que, aunque indirecta, es más sólida entre los mecanismos serotoninérgicos y el fenómeno de dependencia física. En favor de esta relación también pueden argumentarse los resultados presentados por Schulz y Goldstein,³⁰ quienes demostraron que los intestinos de animales crónicamente morfinizados son aproximadamente 10 veces más sensibles al efecto estimulante de la serotonina y no modifican su sensibilidad a otros neurotransmisores. Estos autores, en línea con la hipótesis inicial,⁸ postularon que la tolerancia y la dependencia física a la morfina se deriva de un cambio en el número o en la sensibilidad intrínseca de los receptores serotoninérgicos.

Para terminar, debe señalarse que la mayor desventaja de la hipótesis descrita,

y de las variantes propuestas, es la de estar basadas en analogías y que el proceso de adaptación que postula no se ha demostrado en el sistema nervioso central. Sin embargo, los conceptos básicos en que descansa permiten orientar la investigación farmacológica sobre narcóticos en su aspecto más fundamental: el mecanismo de acción.

El doctor Rodolfo Rodríguez Carranza, es uno de los jóvenes científicos de reciente ingreso a la Academia.

Hizo los estudios profesionales en la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. y recibió su título en 1962 presentando una tesis titulada "Acción comparativa de diversos bloqueadores sobre la transmisión adrenérgica de la membrana nectitante". Desde estudiante se había interesado por las ciencias básicas y fue preceptor de farmacología y de bioquímica. Después pasó un año en los laboratorios de investigaciones terapéuticas de la empresa químico-farmacéutica Miles en el estado de Indiana, E.U.A. y más adelante tomó un curso de especialización, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York. Fue profesor de farmacología en la Facultad de Medicina y en la Facultad de Química y tiene todavía una cátedra con calidad de titular en la División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina.

Ha publicado 24 trabajos originales la mayor parte de ellos en revistas extranjeras, ha dado conferencias como ponente oficial en varios congresos nacionales de ciencias fisiológicas y colabora con la sección de farmacología de la Revista de la Facultad de Medicina con trabajos de divulgación sumamente útiles. Pertenecce a dos sociedades nacionales y a dos extranjeras de ciencias básicas de la medicina.

REFERENCIAS

1. Dole, V. P.: *Biochemistry of addiction*. Ann. Rev. Biochem. 39:821, 1970.
2. Shuster, L.: *Tolerance and physical dependence*. En: *Narcotic drugs: Biochemical pharmacology*. Clouet, D. H. (Ed.). Nueva York-Londres, Plenum Press, 1971, p. 408.
3. Collier, H. O. J.: *A general theory of the genesis of drug dependence by induction of receptors*. Nature. 205:181, 1965.
4. Ehrlich, P.: *Chemotherapeutics: scientific principles, methods, results*. Lancet. 2:445, 1913.
5. Grune, L. M.: *Catecholamines and 5-hydroxytryptamine in morphine tolerance and withdrawal*. Acta Physiol. Scand. 58(Supl.):204, 1, 1963.
6. Brodie, B. B.; Shore, P. A. y Pletscher, A.: *Serotonin-releasing activity limited to rauwolfia alkaloids with tranquilizing actions*. Science. 123:992, 1956.
7. Cochin, J. y Axelrod, J.: *Biochemical and pharmacological changes in the rat following chronic administration of morphine, nalorphine and normorphine*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 175:105, 1959.
8. Barlett, A. L.: *The 5-hydroxytryptamine content of mouse brain and whole mice after treatment with some drugs affecting the central nervous system*. Brit. J. Pharmacol. 15: 140, 1960.
9. Maynert, E. W.; Klingman, G. I. y Kajl, H. K.: *Tolerance to morphine. II. Lack of effects on brain 5-hydroxytryptamine and γ -aminobutyric acid*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 135:296, 1962.
10. Loh, H. H.; Shen, F. y Way, E. L.: *Inhibition of morphine tolerance and physical dependence and brain serotonin synthesis by cycloheximide*. Biochem. Pharmacol. 18:2711, 1969.
11. Shen, F. H.; Loh, H. H. y Way, E. L.: *Brain serotonin turnover in morphine tolerant and dependent mice*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 175:427, 1970.
12. Way, E. L.; Loh, H. y Shen, F. H.: *Morphine tolerance, physical dependence and synthesis of brain 5-hydroxytryptamine*. Science. 162: 1290, 1968.
13. Koe, B. K. y Weissman, A.: *p-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 154:499, 1966.
14. Marshall, I. y Grahame-Smith, D. G.: *Unchanged rate of brain 5-hydroxytryptamine synthesis during chronic morphine treatment and failure of p-chlorophenylalanine to attenuate a withdrawal syndrome in mice*. Nature. 228:1206, 1970.
15. Maruyama, Y.; Hayashi, G.; Smiths, S. E. y Takemori, A. E.: *Studies on the relationship between 5-hydroxytryptamine turnover in mice*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 178:20, 1971.
16. Schwartz, A. E. y Eidelberg, E.: *Role of biogenic amines in morphine dependence*. Life Sci. 9:613, 1970.
17. Cheney, D. L. y Goldstein, A.: *The effect of p-chlorophenylalanine on opiate-induced running, analgesia, tolerance and physical dependence in mice*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 177: 309, 1971.
18. Paton, W. D. M.: *The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coxially stimulated*

- guinea-pig ileum. Brit. J. Pharmacol. 11:119, 1957.
19. Gyang, E. A.; Kosterlitz, H. W. y Lees, G. M.: *The inhibition of autonomic neuroeffector transmission by morphine-like drugs and its use as screening test for narcotic-analgesic drugs.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 248:231, 1964.
 20. Cox, B. M. y Weinstock, M.: *The effect of analgesic drugs on the release of acetylcholine from electrically stimulated guinea-pig ileum.* Brit. J. Pharmacol. 27:81, 1966.
 21. Kosterlitz, H. W. y Watt, A. J.: *Kinetic parametrs of narcotic agonists and antagonists with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone).* Brit. J. Pharmacol. 33:266, 1968.
 22. Goldstein, A. y Schulz, R.: *Morphine-tolerant longitudinal muscle strip from guinea-pig ileum.* Brit. J. Pharmacol. 48:655, 1975.
 23. Ehrenpreis, S.; Light, I. y Schonbuch, G. H.: *Use of the electrically stimulated guinea-pig ileum to study potent analgesics.* En: *Drug addiction: Experimental aspects.* Singh, J. M.; Miller, H. y Lal, H. (Eds.). Nueva York, Futura, 1972, p. 319.
 24. Villarreal, J. y Dummer, G. E.: *Separation of the dependence-producing actions from the direct actions of narcotics on guinea-pig ileum.* Fed. Proc. 32:688, 1973.
 25. Rodríguez, R.; Luján, M. y Chorné, R.: *Morphine dependence in the guinea-pig ileum and its modification by p-chlorophenylalanine.* Sixth International Congress of Pharmacology. Helsinki, Finlandia, 1975, p. 82.
 26. Way, E. L.; Loh, H. y Shen, F.: *Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 167:1, 1969.
 27. 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, p. 453.
 28. Snyder, S. H.: *Neurotransmitter and drug receptors in the brain.* Biochem. Pharmacol. 24:1371, 1975.
 29. Collier, H. O. J.: *Tolerance, physical dependence, and receptors.* En: *Advances in drug research.* Harper, N. J. y Simmonds, A. B. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1966, p. 171.
 30. Schulz, R. y Goldstein, A.: *Morphine tolerance and supersensitivity to 5-hydroxytryptamine in the myenteric plexus of the guinea-pig.* Nature. 244:168, 1973.

COMENTARIO OFICIAL

EFRAÍN G. PARDO *

Dentro del interés general que define el doctor Rodríguez del fenómeno de dependencia física a los narcóticos y su posible modulación por el uso de fármacos, el presente trabajo aporta información pertinente a cuatro problemas distintos:

1. La interpretación de los cambios en sensibilidad a la naloxona que resultaron de la administración de p-clorofenilalanina en tejidos sin antecedentes de contacto previo con morfina.
2. El antagonismo al desarrollo de dependencia que pudiera ejercer la p-clorofenilalanina.

3. La participación de la serotonina y sus receptores en la dependencia.
4. La propiedad del modelo de íleo de cobayo al estudio de la dependencia a los narcóticos en el animal íntegro.

Los datos que presenta el autor tienen especial interés porque derivan de una técnica cuidadosa que da gran solidez a las conclusiones de tipo cuantitativo. Así, no queda duda de que son reales los cambios de sensibilidad a la naloxona que produce la p-clorofenilalanina, ni de que son opuestos en niveles diferentes de dosis del compuesto. Aunque interesantes de por sí, ningún dato apoya el que estos cambios guarden relación con el fenómeno de dependencia a la morfina, incluso en su definición estrecha, aplicada al íleo de cobayo.

* Académico numerario.

Pudieran los cambios de sensibilidad resultar de alteraciones en la disponibilidad de la serotonina, pero se ofrecen también otras posibilidades. En todo caso, no fue la finalidad del trabajo analizar a fondo estos cambios.

No es sorprendente que no se haya encontrado antagonismo entre la p-clorofenilalanina y el desarrollo de sobresensibilidad a la naloxona después del contacto con la morfina. El antagonismo de esta sustancia al desarrollo de la dependencia en ratas, comunicada por un grupo de investigadores,¹ no ha sido confirmada satisfactoriamente,² ni se han aducido razones válidas para que tal antagonismo pudiera producirse.

La posible participación de la serotonina y de sus receptores en la tolerancia física a los narcóticos ha sido postulada con base en la importancia de la amina en funciones del organismo que son afectadas por la morfina.^{3, 4, 5} y con base en acciones de la morfina sobre el metabolismo de la serotonina.^{6, 7} Los datos presentados en este trabajo son generalmente compatibles con un mecanismo serotoninérgico en la sobresensibilidad del ileo de cobayo a la naloxona y con la explicación mecanicista que hace el autor, mas no aportan evidencia de que el proceso postulado sea real ni excluyen otras explicaciones para el fenómeno.

El problema de mayor interés que surge de la consideración de los datos presentados es el que se refiere al significado del modelo del ileo de cobayo en la dilucidación del fenómeno clásico de dependencia a los narcóticos. Ya el uso del término "dependencia" para referirse a las circunstancias en que son predecibles fenómenos fisiológicos indeseables después de la no administración de un narcótico a un sujeto habituado, presupone una conclusión sobre el mecanismo operante en el fenómeno de carencia. Cuando se encontró que ciertos análogos químicos de los narcóticos podían provocar,

al administrarse al animal habituado, conjuntos sintomáticos parecidos a los que resultan de la supresión del narcótico y se postuló que la sensibilidad de un sujeto al antagonista era indicativo de dependencia física, se comenzó a utilizar el término "dependencia" para describir el estado mismo de sobresensibilidad, una extensión ya rebuscada. Se ha dado un paso adicional en el proceso de alejamiento, cuando se produce un estado de sobresensibilidad al antagonista en un tejido aislado, por contacto previo con un narcótico y se propone que esa sobresensibilidad, sin la existencia de respuesta demostrable a la carencia del narcótico, defina un estado de dependencia. Sería ir todavía más lejos el suponer que la sensibilización al antagonista, producida ahora por una sustancia cualquiera, se considerara también como paradigma del estado de dependencia. El autor ha sido cauto en no proponer esta interpretación.

Es probable que en el futuro tengamos oportunidad de reconsiderar alguna extensión del presente trabajo. Por ahora, me permito felicitar al autor y agradecerle su primera presentación como miembro de esta honorable Academia.

REFERENCIAS

1. Way, E. L.; Loh, H. H. y Shen, F.: *Science*, 162:1290, 1968.
2. Cheney, D. L. y Goldstein, A.: *J. Pharmac. Exper. Therap.* 177:309, 1971.
3. Way, E. L.: *Fed. Proc.* 31:113, 1972.
4. Collier, H. O. J.: *Nature*. 205:181, 1965.
5. Collier, H. O. J.: *Pharmacology and the future of man*. Proc. 5th Int. Congr. Pharmacology. Vol. 1, Karger, Basilea, 1973, pp. 65-76.
6. Shen, F.; Loh, H. H. y Way, E. L.: *J. Pharmac. Exper. Therap.* 175:427, 1970.
7. Maruyama, Y.; Hayashi, G.; Smits, S. E. y Takenori, A. E.: *J. Pharmac. Exper. Therap.* 178:20, 1971.

CRANEOTOMIAS EN LA ERA PREASEPTICA

Para que en las lesiones traumáticas primitivas sin fractura, hundimiento o existencia de cuerpo extraño, haya indicación del trépano, es necesario que los accidentes paralíticos o de compresión sean persistentes o se aumenten.

Cuando después de una lesión traumática de la cabeza, sobrevienen accidentes paralíticos localizados, que se presentan mucho tiempo después del traumatismo sin que quede ninguna cicatriz ni señal del lugar ofendido, la intervención quirúrgica es de regla, y debe aplicarse el trépano guiado por los datos que suministra el conocimiento del grupo de músculos paralizados y los de la topografía cráneoencefal. Guadalajara, Enero 6 de 1880. (Arce, Fortunato: *Dos observaciones; a propósito de las localizaciones cerebrales*. GAC. MÉD. MÉX. 15:388-94, 1880.)