

SINDROME DE APNEAS DEL SUEÑO (MUERTE SUBITA DEL RECIEN NACIDO): EVALUACION FARMACOLOGICA DE LA HIPOTESIS OPIOPEPTIDERGICA

*SIMÓN BRAILOWSKY
 + GILDARDO VALENCIA
 + + MARIO SHKUROVICH
 + + + FEDERICO GUERRERO-MUÑOZ
 **MARIO VILLAREJO-DÍAZ
 ***MIGUEL LUJÁN-ESTRADA

RESUMEN

La teofilina se ha usado con éxito en neonatología para el tratamiento sintomático del Síndrome de Apneas del Sueño (SAS). Buscando un modelo experimental de este cuadro, estudiamos las interacciones de la xantina con un depresor respiratorio conocido: la morfina.

Los efectos tipo naloxona (antagonista de los narcóticos) de la teofilina en preparaciones *in vivo* e *in vitro* nos condujeron a ensayar este fármaco en el SAS. La administración de hasta 3 mg. de naloxona en 3 sujetos apnéicos no mostró cambios significativos a nivel de la frecuencia respiratoria y cardíaca.

Se discute la posible existencia de un error congénito de los opiáceos endógenos (endorfinas) en el SAS.

Palabras Clave: Síndrome de Apnea del Sueño,
 Síndrome de muerte súbita, naloxona, endorfinas, teofilina.

SUMMARY

Theophylline has been used successfully in the symptomatic treatment of the sleep apnea syndrome (SAS). In developing an animal model to study SAS, we analyzed the interactions of the xanthine with morphine, a well-known respiratory depressant.

Animal experiments *in vivo* and *in vitro* showed an antagonist effect of theophylline on the narcotic. These findings prompted us to try naloxone, an opiate antagonist, in SAS. Doses up to 3 mg I.V. administered over a 10 min. period did not induced significant changes in respiratory or cardiac frequency in three apneic infants, using polygraphic recording. A possible role of endogenous opiates (endorphins) in SAS is discussed.

Key words: Sleep apnea syndrome,
 Sudden infant death syndrome, naloxone, endorphins, theophylline.

*Profesor titular de farmacología, Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

+ Jefe del Servicio de Neonatología, Instituto Nacional de Pediatría, (DIF).

+ + Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría, (DFI).

+ + + Jefe de la Unidad de Neurofarmacología, Departamento de Farmacología, Universidad de Panamá, Panamá.

**Anestesiólogo adscrito al Servicio de Anestesiología, Depto. de Anestesiología, Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", I.M.S.S.

Profesor titular de Farmacología, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

***Profesor e Investigador de tiempo completo, Jefe del Laboratorio de Psicofarmacología, Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Trabajo Recibido del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Recibido: 30 de junio de 1985. Aceptado: 25 de julio de 1985.

Sobretiros: Miguel Luján Estrada. Laboratorio de Psicofarmacología, Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

INTRODUCCION

Las alteraciones del ritmo respiratorio en el recién nacido ocurren generalmente durante el sueño y su presencia se asocia con un mayor riesgo para la presentación del llamado Síndrome de Muerte Súbita del Infante — SIDS — (en inglés).¹

El registro poligráfico en pacientes de riesgo muestra frecuentemente apneas, ya sea prolongadas (de más de 12 segundos) o cortas y frecuentes. En cualquier caso, estos niños pueden considerarse en estado de hipoxia crónica; de aquí la importancia de detectar y tratar en forma temprana estos casos.¹

Desde hace varios años, nuestro grupo ha confirmado los efectos benéficos de la teofilina en estos pacientes tanto a nivel de la respiración como de la organización de las fases del sueño.²

Buscando desarrollar un modelo animal en el cual investigar los mecanismos implicados tanto en el Síndrome de Apneas del Sueño (SAS) como en el SIDS, estudiamos las interacciones de la teofilina con un depresor respiratorio bien conocido, la morfina. Nuestros resultados en varios modelos farmacológicos mostraron un efecto protector de la xantina a los efectos agudos y crónicos del opiáceo.³

Estos experimentos animales apoyaban nuestra hipótesis del origen central del SAS, y de la posible participación de grupos neuronales localizados en el tallo cerebral que sintetizan, liberan y/o son afectados por las llamadas "endorfinas", polipéptidos presentes normalmente en el cerebro que muestran efectos tipo morfina al ser administrados exógenamente, específicamente, analgesia y depresión respiratoria.^{4,6}

Por otra parte, a pesar de que la teofilina se ha venido usando con éxito en el SAS, posee efectos colaterales, sobre todo a nivel cardiovascular, que hacen deseable un sustituto menos tóxico.⁷

Habiendo confirmado el efecto antagonista de la teofilina a los efectos laterales de la morfina, y establecido la semejanza de éste con el de la naloxona — el antagonista "específico" de los opiáceos — decidimos ensayar este fármaco en recién nacidos con SAS. La baja toxicidad de la naloxona, así como su efecto estimulante respiratorio en hijos de madres que han recibido narcóticos⁸ constituyen argumentos adicionales.

MATERIAL Y METODO

Se solicitó a los padres su aprobación por escrito para este estudio y se les informó también de los posibles riesgos que podría implicar el procedimiento. El protocolo fue aprobado por nuestro Departamento de investigación clínica.

Los pacientes fueron seleccionados por la presencia de apneas de más de 12 segundos y/o de más de 20 ap-

neas de más de 5 segundos en una hora de registro descartando los casos que presentaban otro tipo de patología (i.e. infecciosa, cardiovascular, etc.)

La técnica de registro fue la habitual para estudios polisomnográficos en lactantes: electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG), electrooculograma (EOG), electrocardiograma (ECG) y la frecuencia respiratoria obtenida por medio de un termistor nasal.⁹

Estas variables, así como la conducta, se evaluaron cada 20 segundos, siguiendo un protocolo desarrollado en nuestro Servicio.¹⁰

Por lo menos 2 horas antes del inicio del registro se instaló una venoclisis antecubital y se efectuó un examen clínico neurológico completo; se colocaron los electrodos (discos de oro de 6 mm. de diámetro, los cuales se fijaron sobre la superficie de la piel con material adhesivo) y se inició el registro. Una hora después del alimeto se administraron volúmenes semejantes de solución salina y/o naloxona a una concentración de 0.4 mg/ml (Narcanti) en momentos en que se presentaban apneas y/o respiración periódica. Los evaluadores de los registros poligráficos ignoraban el orden de las administraciones.

RESULTADOS

Nuestros resultados no mostraron cambios significativos en 3 neonatos seleccionados utilizando dosis totales hasta de 3 mg de naloxona en los siguientes parámetros; frecuencia respiratoria, duración de las apneas y/o de la respiración periódica y de la frecuencia cardíaca. No se valoraron los ciclos de sueño y sus fases dado que no contábamos con suficientes registros control, factibles sólo en condiciones estables y en pacientes de bajo riesgo.

La administración posterior de teofilina produjo el control del cuadro apnéico, dándose de alta los pacientes del Servicio de Neonatología del Instituto poco tiempo después, sin haber detectado ningún cambio clínico en relación con pacientes que no habían recibido naloxona.

DISCUSION

Los efectos de los antagonistas opiáceos sobre la respiración son consecuencia de 4 modos de acción:¹¹ (1) en la intoxicación aguda por morfina, la acción primaria de la naloxona es antagonizar competitivamente las acciones de la morfina sobre los centros respiratorios; (2) los antagonistas pueden PER SE estimular la respiración antagonizando los opioides endógenos cerebrales; (3) algunos antagonistas pueden estimular la respiración como consecuencia de su actividad agonista sobre los receptores SIGMA₂; (4) los antagonistas de los narcóticos pueden estimular la respiración como una consecuencia de la precipitación de un síndrome de abstinencia en

sujetos aguda o crónicamente dependientes a los opiáceos. El empleo de nalorfina, levalorfan y naloxona en el tratamiento de la depresión respiratoria está bien establecido. Un uso especial es la reversión de la depresión respiratoria asociada con la neuroleptoanalgesia en anestesiología.

Otros usos clínicos de la naloxona en el tratamiento de la depresión respiratoria están todavía en etapa experimental. Recientemente, Santiago y cols.¹² reportaron que la naloxona a dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa estimula la respiración en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) al producir un aumento de la respuesta en los pacientes al incremento de la resistencia del flujo aéreo, y sugieren que las endorfinas pueden estar relacionadas en la respuesta al stress crónico en los pacientes con EPOC. En hombres sanos la naloxona no altera la función respiratoria. Butland y cols.¹³ no pudieron demostrar que la naloxona (0.4, 4.0 y 10 mg/kg IV) afectara la saturación arterial de bióxido de carbono o la ventilación pulmonar en 3 pacientes con EPOC. Estos resultados podrían apoyar la posición de Fleetham y cols.¹⁴ de que los opioides endógenos no son el factor mayor en el control de la respiración en el hombre o en pacientes con EPOC. Sin embargo, se ha sugerido que la hiper-reactividad producida por los antagonistas opiáceos es una consecuencia de la resensibilización de los centros respiratorios frente a niveles elevados de CO_2 en la sangre. Esto ha sido recientemente observado que la naloxona aumenta la sensibilidad de los centros respiratorios al CO_2 , medida por la capacidad de respuesta respiratoria en ratas no anestesiadas y en conejos anestesiados. Esto sugiere que la naloxona exhibe sus efectos a través de un antagonismo de los mecanismos de retroalimentación negativos de los opioides endógenos.

Nuestros resultados, aunque negativos, son importantes desde el punto de vista teórico y, esperamos, estimulantes para los profesionales expuestos a este problema. Brandt y cols.¹⁵ encontraron recientemente un caso de encefalomielopatía necrotizante (síndrome de Leigh) en un paciente de 8 meses de edad, que presentaba crisis de inconciencia, hipotermia, miosis, apnea y cianosis, cuadro que se acompañaba de niveles elevados de endorfinas en líquido cefaloraquídeo y en el tejido cerebral analizado post-mortem por medio de radio-inmunoensayo; la administración de naloxona en este caso

produjo una remisión del cuadro casi total, aunque de breve duración y reproducible en 4 de 7 intentos, particularmente cuando la inyección se realizaba inmediatamente después del inicio de la inconciencia y de la apnea.

Por otra parte, Harper y cols.¹⁶ reportaron una alteración en la secuencia temporal en que se suceden las diferentes fases del sueño en neonatos a riesgo para el SIDS (hermanos de víctimas de este síndrome), sugiriendo que en estos niños existe una tendencia a permanecer dormidos o, alternativamente, que sus mecanismos del despertar se hallan alterados.

Takashima y cols.¹⁷ encontraron cambios degenerativos en el área del complejo nuclear del tracto solitario, región implicada tanto en la generación y control de la respiración como en la fenomenología bioeléctrica del sueño de movimientos oculares rápidos, fase en la que las disrritmias cardíacas y respiratorias ocurren normalmente.¹⁸

A nivel experimental, Florez y Mediavilla¹⁹ indujeron depresión respiratoria reversible con naloxona al administrar encefalina intracerebralmente, en gatos; finalmente, nuestros experimentos en diferentes modelos de estudio de narcóticos mostraron efectos tipo naloxona de la teofilina.³ Pensamos que tanto el SAS como el SIDS son entidades multifactoriales en las que participa todo el organismo en mayor o menor grado; sin embargo, si pudiéramos detectar el sistema o sistemas que se involucran causalmente al inicio del cuadro, podríamos correlacionar su índice de actividad (v. gr. niveles séricos anormales de endorfinas, encefalinas o algún otro neurohumor) con el riesgo de presentación de SAS y/o SIDS.

El grave problema de no poder reconocer tempranamente a posibles víctimas de estos síndromes no se ha resuelto, por lo que se requiere de más estudios que enfoquen el problema desde el aspecto preventivo. Se necesita un número mayor de pacientes con características similares en los cuales ensayar dosis mayores del antagonista o su administración prolongada en lugar de aguda, para lo cual debemos conocer la historia natural del sueño normal y patológico del niño. Por otro lado, debido a que la naloxona tiene una vida media plasmática de aproximadamente 60 minutos en voluntarios sanos,²⁰ otra alternativa puede ser la administración de antagonistas de los narcóticos de acción prolongada y eficaces por vía oral como la naltrexona.

REFERENCIAS

1. SHANNON D C, KELLY D H: *SIDS and near-SIDS*. N Engl J Med 1982; 306:959-956 y 1022-1028.
2. SHKUROVICH M, UGARTECHEA J C, JURADO E, ROJAS RAMIREZ J A, DRUCKER COLIN R R: *The effects of theophylline on the sleep apnea syndrome*. Sleep Res 1976; 5:188.
3. BRAILOWSKY S, GUERRERO MUÑOZ F, LUJAN M, SHKUROVICH M: *Morphine-theophylline interaction: antagonism or facilitation?* Brit J Pharmacol 1982; 73:887-892.

4. KOSTERLITZ H W, HUGHES J: *Peptides with morphine-like action in the brain*. Brit J Psychiat 1977; 130:298-304.
5. SNYDER S H: *Opiate receptors in the brain*. N Engl J med 1977; 296:266-271.
6. CON B M, BRAIZMAN E R: *Physiological functions of endorphins*. Malick J B, Bell R M, eds.: Endorphins New York: Dekker Inc, 1982; pp. 113-198.
7. RALL T W: *Central nervous system stimulants. The xanthines*. In: Godman Gilman A, Goodman L S, Gilman A, eds: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6 a ed. New York: MacMillan Publ Co Inc, 1980; pp. 592-607.
8. WIENER P C, HOGG M I, ROSEN M: *Effects of naloxone on pethidine-induced neonatal depression. Part I. Intravenous naloxone*. Brit Med J 1977; 2:228-229.
9. ANDERS T, ENDE R, PARMELEE A: *A Manual of standard terminology, techniques, and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness on new born infants*. 1a. ed. Los Angeles, UCLA Brain information Service/BRI Publ. 1972.
10. BRAILOWSKI S, SALAS J, PROSPERO O, ARCEO, SHKUROVICH M: *Análisis poligráfico y conductual del sueño en el lactante*. Comunicación en el XXII Cong. Nal. de Ciencias Fisiológicas, Aguascalientes, Ags. Agosto 1979.
11. MARTIN W R: *Opioid antagonists*. Pharmacological Reviews. 1967; 19:463-521.
12. SANTIAGO T V: *Endorphins and the control of breathing. Ability of naloxone to restore flow-resistive load compensation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1981; 1190-1195.
13. Butland R J A, Woodcock A A, Gross E R and Geddes D M: *Endogenous opioids (endorphins) and the control of breathing*. N Engl J Med 1981; 305:1096.
14. Fleetham J A, Clarke H, Dhingra S, Chernick V and Anthonisen, N R: *Endogenous opiates and chemical control of breathing in humans*. Am Rev Resp Dis 1980; 121:1045-1049.
15. BRANDT N J, TERENIUS L, JACOBSEN B B, KLINKEN L, NORDIUS A, BRANDT S V COLS: *Hyper-endorphin syndrome in a child with necrotizing encephalomyelopathy*. N Engl J Med 1980; 303:914-916.
16. HARPER R M, LEAKE B, HOFFMAN H, WALTER D O, HOFFENBROUWERS T, HODGMAN J, STERMAN M B: *Periodicity of sleep states in infants at risk for the sudden infant death syndrome*. Science 1982; 213:1030-1032.
17. TAKASHIMA S, ARMASTRONG D, BECKER L, BRYAN C: *Cerebral system gliosis and vasculature*. Ann Neurol 1978; 4:257-262.
18. CHIERNIACK N S: *Respiratory dysrhythmias during sleep*. N Engl J Med 1982; 305:325-330.
19. FORES J, MEDIAVILLA A: *Respiratory and cardiovascular effects of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem*. Brain Res 1977; 138:585-590.
20. NGAI S H, BERKOWITZ B A, YANG J C, ET AL: *Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: Basis for its potency and short duration of action*. Anesthesiology, 1976; 44:398-403.