

EFFECTO DE LA NALBUFINA SOBRE LOS COMPONENTES TEMPRANOS Y TARDIOS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

*RAÚL CASTAÑEDA
**RICARDO SÁNCHEZ
*ANGELA DÁVILA
***MARCOS VELASCO

RESUMEN

Se estudia el efecto de la nalbufina sobre la amplitud y latencia de los componentes tempranos y tardíos de los potenciales evocados auditivos, con el objeto de poder establecer su mecanismo de acción electrofisiológico. Se estudiaron 30 pacientes adultos, siguiendo un procedimiento simple ciego y dos paradigmas farmacológicos diferentes con tres condiciones cada uno: 1. Control inicial (C), solución salina isotónica (S) y control final (C'). 2. C, nalbufina (N) y C'. Los potenciales evocados y otras variables clínicas y electrofisiológicas se registraron 5 a 10 minutos después de S y N, y el C' se registró 90 minutos después. La nalbufina disminuyó significativamente la amplitud de los componentes tardíos P150 y P300 (indicadores electrofisiológicos del proceso de atención selectiva), y no afectó los componentes tempranos PI y PV (indicadores electrofisiológicos del proceso de sensación). Se concluye que el efecto de la nalbufina es predominantemente extralemniscal, afectando estructuras ricas en receptores específicos y relacionados con el proceso de atención selectiva, con poco o ningún efecto sobre estructuras lemniscales relacionadas con la etapa de sensación.

Palabras clave: Analgésicos narcóticos. Antagonistas morfínicos. Potenciales evocados auditivos.
Atención selectiva. Nalbufina.

SUMMARY

The effect of nalbuphine on the amplitude and latency of the auditory evoked potentials in trying to determine its electrophysiological mechanism of action is evaluated in this paper. The study included 30 adult patients, following a single blind method and two different pharmacological paradigms with three consecutive conditions each: 1. Initial control (C), saline solution (S) and final control (C'). 2. C, Nalbuphine (N) and C'. The evoked potentials as well as other clinical and electrophysiological parameters were recorded from 5 to 10 minutes after S and N, and C' was recorded 90 minutes afterwards. It was observed that nalbuphine decreased significantly the amplitude of the late components P150 and P300 (which are the electrophysiological parameters related with the process of selective attention) without affecting the early components PI and PV (which are the electrophysiological parameters of the process of sensation). It was concluded that the effect of nalbuphine is predominantly extralemniscal, acting on structures containing a rich amount of specific receptors and related to the process of selective attention, with slight or no effect on lemniscal structures in connection with the phase of sensation.

Key words: Narcotic analgesics. Morphine Antagonists. Auditory evoked potentials. Nalbuphine.

Recientemente Velasco y col.^{1, 2} estudiaron el efecto del Fentanyl (agonista morfínico puro) y la naloxona (antagonista morfínico puro) sobre los componen-

tes tempranos y tardios de los potenciales evocados auditivos (PsEA), encontrando que el fentanyl disminuía, mientras que la naloxona aumentaba la amplitud de los

*Profesor adjunto de Anestesiología.

**Profesor titular de Anestesiología.

***Investigador en Neurofisiología.

Trabajo recibido de la División de Neurofisiología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional.

Recibido: 30 de agosto de 1986. Aceptado: 28 de septiembre de 1986.

Sobretiros: Raúl Castañeda. Pastorelas núm. 14. Colina del Sur. México 01430, D.F

componentes tardíos P150 y P300. Concomitantemente, el fentanyl aumentó, y la naloxona disminuyó el umbral espacial en la punta del dedo y palma de la mano. En contraste, ninguno de estos fármacos afectó los componentes tempranos de los PsEA, ni los umbrales al dolor y audición, por lo que se concluyó que el efecto de estos compuestos se relaciona más con el proceso de atención-percepción al estímulo (mediado por un sistema extrallemniscal córtico-retículo-cortical) que con el de sensación (mediado por un sistema lemniscal específico).

Para nuestro conocimiento, ningún estudio sistemático de fármacos agonistas-antagonistas morfínicos sobre los diferentes componentes de los PsEA se ha realizado en el hombre.

Es de esperarse, que el efecto de este grupo de fármacos (agonistas-antagonistas) sobre los componentes tardíos P150 y P300 auditivos sea menor que el de los agonistas y antagonistas puros.

La presente investigación estudia el efecto del clorhidrato de nalbufina (agonista-antagonista morfínico) sobre los componentes tempranos (PI y PV) y tardío (P150 y P300) de los PsEA.

MATERIAL Y METODO

Después de obtener la aprobación del Comité sobre Experimentación Humana y consentimiento informado, se estudiaron 30 pacientes adultos, 12 hombres y 18 mujeres, con una edad promedio de 36 ± 7 años y un peso de 59 ± 3 Kg., y sin ningún indicador clínico y de laboratorio de enfermedad renal, hepática o neurológica. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el primer grupo (15 pacientes) recibió nalbufina, y el segundo grupo (15 pacientes) recibió solución salina isotónica.

La nalbufina (508.0 $\mu\text{mol/kg}$) y la solución salina se inyectaron IV a través de un catéter implantado previamente, siguiendo un procedimiento simple ciego y dos

paradigmas diferentes con tres condiciones consecutivas cada uno:

Paradigma 1: Control inicial (C), solución salina isotónica (S) y control final (C') Paradigma 2: C, nalbufina (N) y C'.

Los potenciales evocados y las otras variables clínicas y electrofisiológicas se registraron 5 a 10 minutos después de la inyección IV de S y N, y el C' se registró 90 minutos después. Los parámetros usados para la estimulación y registro de los PsEA son presentados en el cuadro I. El P300 se obtuvo utilizando los mismos parámetros de estimulación y registro descritos por Donchin³ y Squires y col.⁴ La prueba consiste básicamente en discriminar tonos diferentes de acuerdo a su intensidad (altos = 80 dB y suaves = 50 dB) y probabilidad (frecuentes = 0.9 y raros = 0.1) de una serie de 600 tonos grabados al azar. Dando instrucciones al paciente para que esté atento (contando) a los tonos altos o suaves pero raros, ignorando los tonos frecuentes. Los P300 se registraron en el vértex (CZ) referido a las apófisis mastoides, promediando 64 respuestas a los tonos altos y raros (improbables).

Los cambios en la percepción al dolor, topognosis y audición, fueron valorados por las pruebas del pin prick (agudo o romo), umbral espacial (discriminación entre dos puntos) y el umbral auditivo, respectivamente.

También se valoró el efecto de la nalbufina sobre la frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial media, y frecuencia del EEG.

El análisis estadístico de los datos incluyó los valores absolutos (media \pm desviación estándar) de la amplitud (μV) y latencia (mseg) de los potenciales evocados, umbral espacial (mm), umbral auditivo (dB), frecuencia cardíaca y respiratoria (/min.), presión arterial media (mmHg) y frecuencia del EEG (/seg.) determinados durante el control inicial C (cuadro II) e incrementos de esos valores entre las condiciones consecutivas de los di-

CUADRO I
PARAMETROS USADOS PARA EL REGISTRO DE LOS PsEA*

	PI-PV	P50-P150	P300
ESTIMULACION			
Estímulo	Clicks filtrados	Clicks filtrados	Clicks filtrados
Intensidad	65 dB	65 dB	80 Y 50 dB
Duración	0.06 mseg	0.06 mseg	0.06 mseg
Frecuencia	8/seg	1/seg	1/seg
REGISTRO			
Sitio	Vértex - lóbulo auricular contralateral		Vértex - masoides
Resistencia interelectrodo	1,500 - 3,000 ohms	1,500 - 3,000 ohms	10,000 - 15,000 ohms
Filtros	100 - 3,000 Hz	1 - 1,500 Hz	1 - 1,500 Hz
Sensibilidad	$\pm 25 \mu\text{V}$	$\pm 50 \mu\text{V}$	$\pm 50 \mu\text{V}$
Tiempo de barrido	20 mseg	500 mseg	500 mseg
Repeticiones por promedio	2048	256	64

*Estos son los parámetros empleados por la División de Neurofisiología, Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional, I.M.S.S. utilizando una Nicolet MED 80.

ferentes paradigmas. El contraste de las diferencias se hizo por análisis de la varianza (ANOVA) para una clasificación única y ANOVA jerarquizado de dos niveles.

RESULTADOS

Cambios en los potenciales evocados. La nalbufina disminuyó la amplitud de los componentes tardíos P300 y P150 de los PsEA (figuras 1 Y 2). Este cambio en la

CUADRO II

VALORES ABSOLUTOS (MEDIA + DESVIACION ESTANDAR) DE VARIOS PARAMETROS DURANTE EL CONTROL INICIAL (C), CONSIDERANDO DOS PARADIGMAS DIFERENTES

		Paradigma 1 (n = 15)	Paradigma 2 (n = 15)
COMPONENTES			
P300	Amplitud (uV)	18.5 + 4.6	30.0 + 4.2
	Latencia (mseg)	307.0 + 14.0	328.0 + 12.0
P150	Amplitud (uV)	28.5 + 4.6	32.8 + 2.8
	Latencia (mseg)	156.2 + 5.4	179.0 + 16.6
P50	Amplitud (uV)	4.3 + 0.5	6.5 + 0.9
	Latencia (mseg)	54.0 + 4.2	52.0 + 3.0
PV	Amplitud (uV)	0.8 + 0.2	0.7 + 0.03
	Latencia (mseg)	8.0 + 0.0	7.0 + 0.2
PI	Amplitud (uV)	0.2 + 0.02	0.2 + 0.08
	Latencia (mseg)	2.1 + 0.1	2.2 + 0.1
EVALUACION DE LOS PACIENTES			
Umbral espacial (mm)			
	Dedo	3.2 + 0.1	2.6 + 0.2
	Palma	8.8 + 0.8	6.6 + 0.2
	Antebrazo	31.6 + 7.3	24.3 + 0.3
	Brazo	41.3 + 5.2	55.6 + 7.8
Dolor (+)			
		15/15	15/15
Umbral auditivo (dB)			
		5.2 + 0.2	4.8 + 0.1
Pulso (·min)			
		70.8 + 4.2	68.8 + 3.2
PAM (mm Hg)			
		77.7 + 2.9	77.8 + 4.0
Respiración (·min)			
		18.0 + 1.6	16.7 + 0.6
EEG (c·seg)			
		9.0 + 0.1	9.8 + 0.1

(+) Detección correcta de la prueba de pin prick.

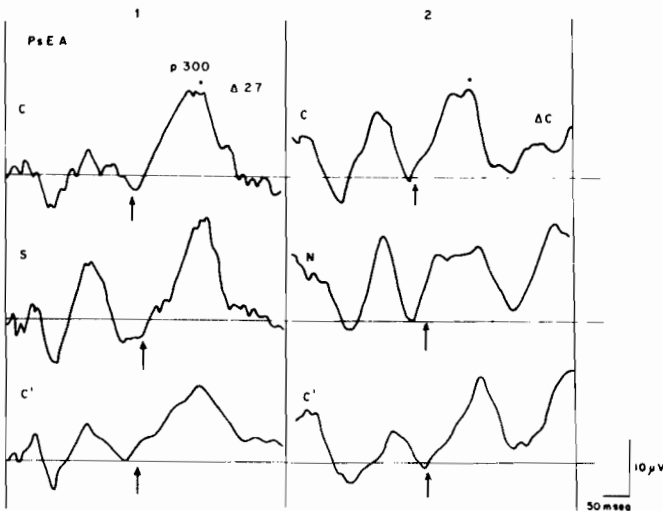


Figura 1. Cambios en la amplitud del potencial auditivo P300 registrado en CZ de dos pacientes diferentes bajo dos paradigmas farmacológicos diferentes con tres condiciones consecutivas cada uno: Paciente delta 27 (paradigma 1): Control inicial (C), solución salina (S) y control final (C'). Paciente delta 6 (paradigma 2): C, nalbufina (N) y C'. La amplitud del P300 fue determinada desde el pico del componente N210 (marcado con una flecha) hasta la amplitud máxima del P300.

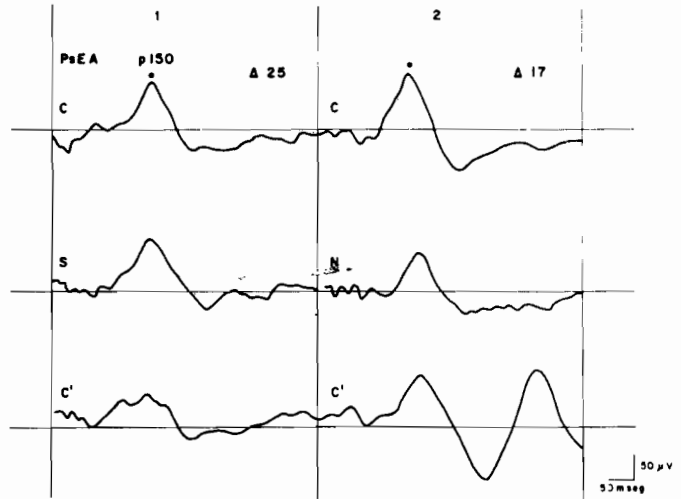


Figura 2. Cambios en la amplitud del potencial auditivo P150 registrado en CZ de dos pacientes diferentes. Los paradigmas y condiciones son los mismos que en la figura 1.

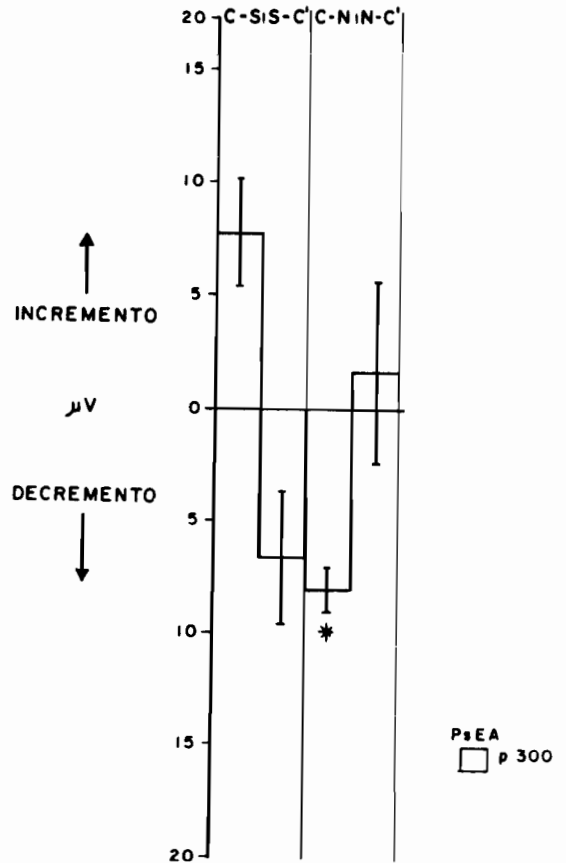


Figura 3. Efecto de la solución salina (S) y nalbufina (N) sobre la amplitud del potencial auditivo P300 en el grupo total de pacientes, bajo dos paradigmas farmacológicos diferentes: Paradigma 1: C a S y S a C'. Paradigma 2: C a N y N a C'. Columnas rayadas = efecto de la droga. Columnas blancas = recuperación. Media ± desviación estándar de los incrementos de una condición a la siguiente. Cambio significativo ($p < 0.05$) en pacientes bajo nalbufina (C a N) en relación a su control previo (C). + Cambio significativo ($p < 0.05$) en pacientes bajo nalbufina (C a N) en relación a aquellos bajo solución salina (C a S).

amplitud fue significativo en relación al control inicial (C) en los mismos pacientes, y bajo solución salina (S) en diferentes pacientes (figuras 3 y 4).

En contraste, ningún cambio sistemático se encontró

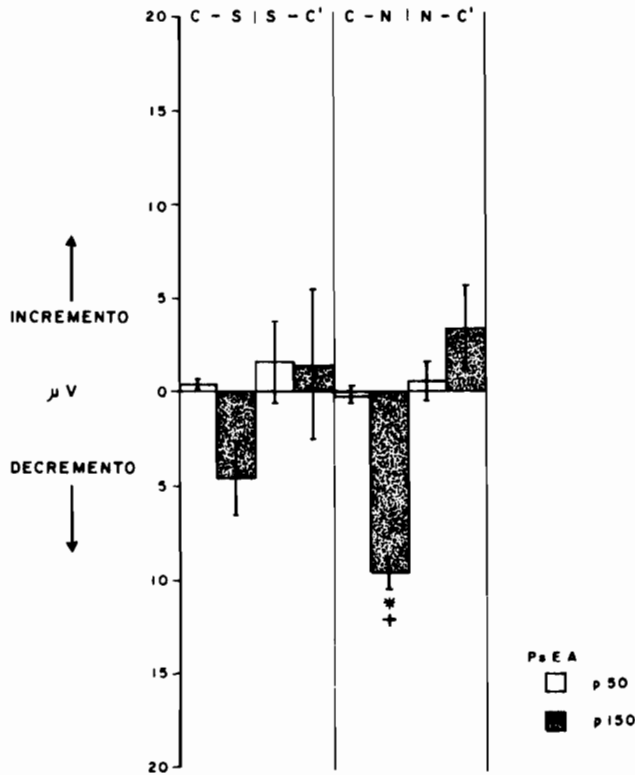


Figura 4. Efecto de la solución salina (S) y nalbufina (N) sobre la amplitud de los componentes P50 y P150 de los AEP en el grupo total de pacientes. Los paradigmas, descripción y significancia de los cambios son los mismos que en la figura 3.

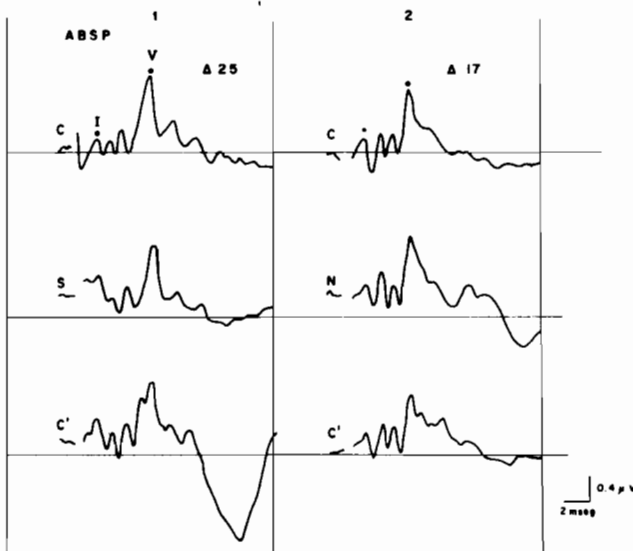


Figura 5. Cambios en la amplitud de los componentes PI y PV de los ABSP registrados en CZ de dos pacientes diferentes. Los pacientes, paradigmas y condiciones son los mismos que en la figura 2.

en la amplitud y latencia de los componentes PI y PV de los ABSP (figuras 5 y 6).

Cambios en la sensación somática y auditiva y otros parámetros. La evaluación de la sensación somática reveló que el umbral espacial en la punta del dedo y palma de la mano aumentó bajo la nalbufina en los pacientes donde la amplitud de los componentes P300 y P150 fue significativamente disminuida. Estos cambios en la punta del dedo y palma de la mano fueron significativos comparados con el control inicial (C) en los mismos pacientes, y con S en diferentes pacientes (figura 7).

En contraste, ningún cambio sistemático se encontró en la evaluación del dolor (pin prick) y audición (umbral auditivo) durante los diferentes paradigmas y condiciones. También se encontraron cambios no significativos en la frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial media y frecuencia del EEG después de la administración de la nalbufina.

DISCUSION

Generadores neurales y significado electrofisiológico de los diferentes componentes de los PsEA. Velasco y col.⁵⁻⁸ estudiaron la naturaleza de los componentes tempranos y tardíos de los PsEA en el hombre, encontrando que los componentes tempranos se relacionan con la activación del lemnisco lateral, mientras que los componentes tardíos dependen de la activación de un sistema

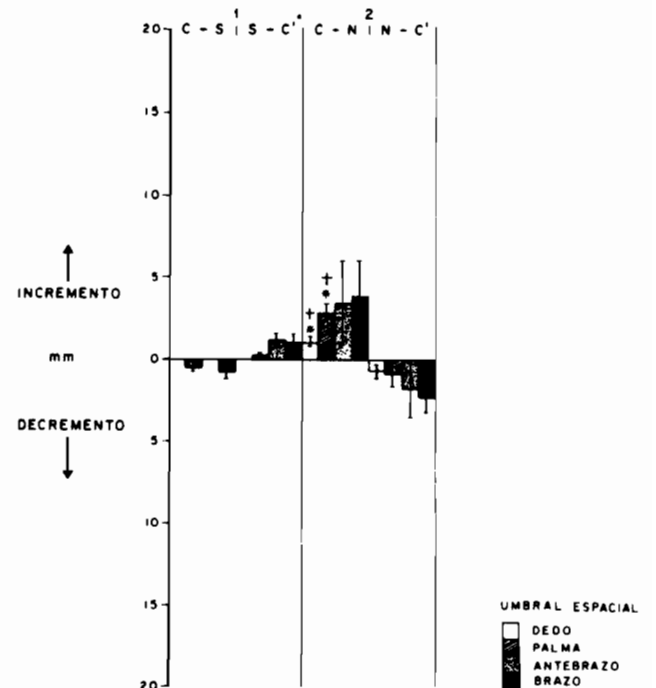


Figura 6. Cambios en la amplitud de los componentes PI y PV de los ABSP en el grupo total de pacientes. Los paradigmas y descripción son los mismos que en la figura 3.

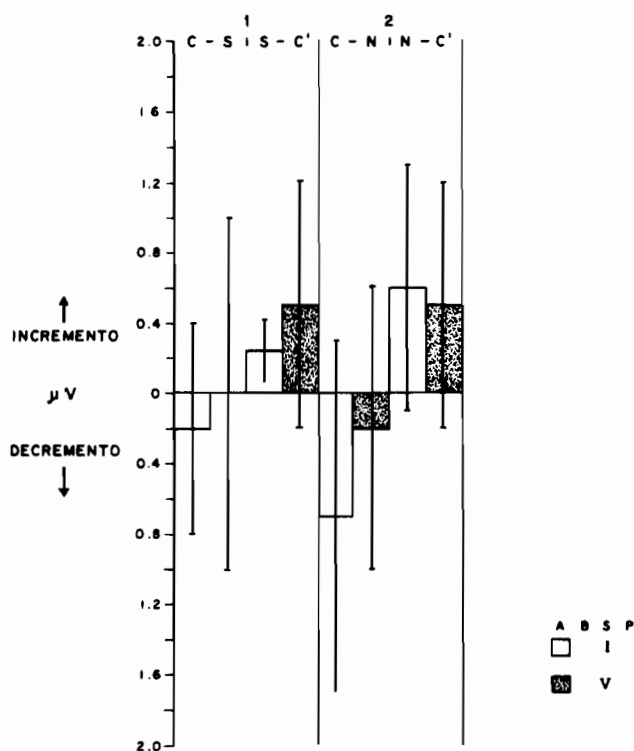


Figura 7. Efecto de la solución salina (S) y nalbuphina (N) sobre el umbral espacial en la punta del dedo, palma de la mano, antebrazo y brazo en el grupo total de pacientes. Los paradigmas, descripción y significancia de los cambios son los mismos que en la figura 3.

extralemniscal inespecífico (cortico-retículo-cortical).

Los componentes más tempranos de los PsEA (latencia < 20 msec.) se relacionan con la función auditiva subcortical específica y se denominan potenciales auditivos del tallo cerebral (ABSP) y de acuerdo con los estudios de Moller y col.⁹ y Achor y Starr^{10, 11} el componente PI se origina en el nervio acústico y el PV en el colículo inferior y cuerpo geniculado medial.

Los componentes de latencia intermedia (20 a 50 msec.) se relacionan con la función auditiva cortical, y Greenberg y Ducker¹² los clasifican en primarios, a los que se originan en el área sensorial primaria (P20), y en secundarios, a los que se originan en áreas de asociación (P50).

Los componentes de latencia tardía (> 100 msec., P150 y P300), de acuerdo con los estudios de Knight y col.^{13, 14} y Desmedt y Debecker,¹⁵ tienen generadores subcorticales que involucran estructuras límbicas y son modulados por la región prefrontal.

Hillyard y col.^{16, 17} y Velasco y col.² proponen que los componentes tardíos P150 y P300 son indicadores electrofisiológicos de dos estados consecutivos del proceso de atención selectiva.

El P150 está relacionado a un estado temprano de atención, en el que el cerebro admite todos los estímulos sensoriales para un canal atendido. El P300 está relacionado a un estado subsecuente de atención en el que la información sensorial es comparada con patrones o modelos memorizados, para seleccionar estímulos que faciliten el reconocimiento de signos relevantes específicos.

Distribución de receptores opiáceos. Se han descrito varios subtipos de receptores opiáceos, para los que existen agonistas y antagonistas específicos. Martin y col.¹⁸ demostraron la existencia de tres subpoblaciones de receptores: mu, kappa y sigma, para los que la morfina, etilcetociclazocina y SKF10047 son los agonistas prototipo respectivamente. Después, Lord y col.¹⁹ apoyan la existencia de un cuarto subtipo de receptor, al que denominaron delta, y cuyo agonista específico es la d-alaa₂-d-leu₅-encefalina. Más recientemente Wüster y col.²⁰ propusieron la existencia de un quinto receptor opiáceo, el receptor epsilon, cuyo ligando endogeno es la beta-endorfina.

La distribución de receptores opiáceos en el sistema nervioso central no es uniforme, existen diferencias significativas en la densidad y subtipo entre una área y otra. Goodman y col.²¹ reportan que aquellas áreas del SNC que se relacionan directamente con el proceso antinociceptivo contienen principalmente receptores mu, mientras que las estructuras del sistema límbico contienen principalmente receptores delta y kappa.

EFECTO DE LA NALBUFINA

De acuerdo con los estudios de Magruder y col.^{22, 23} y DiFazio y col.²⁴ la nalbuphina, y en general todos los fármacos agonistas-antagonistas, interactúan principalmente con los receptores kappa, con menos efectos sobre los otros subtipos de receptores opiáceos.

De acuerdo con el origen neural y el significado electrofisiológico de los diferentes componentes de los PsEA, podemos decir que la nalbuphina al interactuar con sus receptores específicos, tiene un efecto predominantemente extralemniscal que involucra estructuras subcorticales que incluyen al sistema límbico, cuya densidad de receptores opiáceos es significativamente más alta que las láminas I, III y V de la corteza frontal y temporo-parietal, y las estructuras subcorticales comprendidas en la vía lemniscal específica, lo cual explica el poco efecto de este fármaco sobre los componentes tempranos de los PsEA.

Se concluye que la nalbuphina afecta los dos estados consecutivos del proceso de atención selectiva, más que el proceso de sensación.

RECONOCIMIENTOS:

Los autores expresan su agradecimiento al Ing. Xavier Almanza por su trabajo sobre programación y electrónica, y al Sr. Alfredo Olvera por su trabajo técnico.

REFERENCIAS

1. VELASCO M, VELASCO F, CASTAÑEDA R, SANCHEZ R: *Effect of fentanyl and naloxone on human somatic and auditory-evoked potential components*. Neuropharmacology, 1984; 23:359.
2. VELASCO M, VELASCO F, CASTAÑEDA R, LEE M: *Effect of fentanyl and naloxone on the P300 auditory potential*. Neuropharmacology, 1984; 23:931.
3. DONCHIN E: *Event-related potentials: A tool in the study of human information processing*. En: Begleiter, H., ed. Evoked brain potentials and behavior. Plenum Press, 1979. Pág. 13.
4. SQUIRES K C, DONCHIN E, HERNING H I, MCCARTHY G: *On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1977; 42:1.
5. VELASCO M, VELASCO F, ALMANZA X, COATS A C: *Subcortical correlates of the auditory brain stem potentials in man: Referential EEG responses*. Int J Neurosci, 1981; 15:241.
6. VELASCO M, VELASCO F, ALMANZA X, COATS A C: *Subcortical correlates of the auditory brain stem potentials in man: Bipolar EEG and multiple unit activity and electrical stimulation*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1982; 53:133.
7. VELASCO F, VELASCO M, CEPEDA C, MUÑOZ H: *Wakefulness-sleep modulation of early and late components of cortical and subcortical somatic evoked potentials in man*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1980a; 48:64.
8. VELASCO M, VELASCO F, OLVERA A: *Effect of task relevance and selective attention on components of cortical and subcortical potentials in man*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1980b; 48:377.
9. MOLLER A R, JANNETTA P, BENNETT M: *Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: New insights into the origin of brain-stem evoked potentials (BSEPs)*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1981; 52:18.
10. ACHOR L J, STARR A: *Auditory brainstem responses in the cat: I. Intracranial and extracranial recordings*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1980; 48:154.
11. ACHOR L J, STARR A: *Auditory brainstem responses in the cat: II. Effects of lesions*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1980; 48:174.
12. GREENBERG P R, DUCKER B T: *Evoked potentials in the clinical neurosciences*. J Neurosurg 1982; 56:1.
13. KNIGHT T R, HILLYARD A S, WOODS L D, NEVILLE J H: *The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potential in man*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1980; 50:112.
14. KNIGHT T R, HILLYARD A S, WOODS L D, NEVILLE J H: *The effects of frontal cortex lesions on event-related potentials during auditory selective attention*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1981; 52:571.
15. DESMEDT E J, DEBECKER J: *Slow potential shifts and decision P350 interactions in task with random sequences of near-threshold clicks and finger stimuli delivered at regular intervals*. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1979; 47:671.
16. HILLYARD S A, HINK R F, SCHWENT V L, PICTON T W: *Electrical signs of selective attention in the human brain*. Science, 1973; 182:177.
17. HILLYARD S A, PICTON T W, REGAN D: *Sensation, perception and attention: Analysis using ERPs*. En: Callaway E., et al, eds. Event-related brain potentials in man. Acad Press, 1978. Pág. 223.
18. MARTIN W R, EADES C G, THOMPSON J A, HUPPLER R E, GILBERT P E: *The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog*. J Pharmacol Exp Ther, 1976; 197:517.
19. LORD J A H, WATERFIELD A A, HUGHES J, KOSTERLITZ H W: *Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors*. Nature 1977; 267:495.
20. WUSTER M, SCHLZ R, HERZ A: *The direction of opioid agonists towards mu, delta and epsilon receptors in the vas deferens of the mouse and the rat*. Life Sci, 1980; 27:163.
21. GOODMAN R R, SNYDER S H, KUCHAR M J, YOUNG W S: *III. Differentiation of delta and mu opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography*. Proc Natl Acad Sci USA, 1980; 77:6239.
22. MAGRUDER R M, CHRISTOFFORETTI R, DiFAZIO C A: *Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride*. Anesthesiol Rev 1980; 7:25.
23. DiFAZIO C A, MOSCICKI C J, MAGRUDER R M: *Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats*. Anesth Analg 1981; 60:629.
24. MAGRUDER R M, DELANEY D R, DiFAZIO C A: *Reversal of narcotic-induced respiratory depression with nalbuphine hydrochloride*. Anesthesiol 1982; 9:34.