

INFORME PRELIMINAR SOBRE LA EXPRESION DE LA TOLERANCIA MORFINICA EN LAS RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS DE LATENCIA MEDIA

H. Pérez y L. Fernández

Dirección de Neurociencias, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 24 de julio de 1985

ABSTRACT. The effect of chronic administration of morphine on the middle latency evoked responses was studied in two monkeys implanted with chronic scalp electrodes. It was observed that morphine produces abolition of the complex Po-Na and that tolerance was produced to this effect. Tolerance was also developed to the analgesic and catatonic effects of the drug. These preliminary results suggest a participation of the opiate systems of the brain in the modulation of the middle latency auditory evoked responses.

RESUMEN. Se estudió el efecto de la administración crónica de morfina sobre las respuestas evocadas auditivas de latencia media en dos monos implantados con electrodos crónicos en el cráneo. Se observó que la morfina produce una abolición del complejo Po-Na, efecto al cual se produjo tolerancia. Concomitantemente, también se produjo tolerancia a los efectos analgésicos y catatónicos de la droga. Estos resultados preliminares sugieren la participación de los sistemas opiáceos del cerebro en la modulación de las respuestas evocadas auditivas de latencia media.

INTRODUCCION

Los potenciales evocados son la respuesta eléctrica del cerebro o de algunas de sus áreas o estructuras ante un estímulo físico sensorial externo. Dicha respuesta eléctrica se caracteriza por su relación temporal fija con el estímulo¹. Las respuestas de latencia media de los potenciales evocados auditivos aparecen entre 10 y 50 ms después de la presentación de un estímulo acústico. Los componentes de las respuestas evocadas auditivas de latencia media (REALM) están formados por una serie de ondas negativas y positivas alternas que aparecen inmediatamente después de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. Tales ondas han sido denominadas²: No (8 a 10 ms), Po (11 a 13 ms), Na (16 a 25 ms) y Pa (25 a 35 ms).

En los últimos años se ha prestado mucha atención al estudio del significado funcional y diagnóstico de las REALM³. Una forma de abordar este problema es influir en las características paramétricas de estos potenciales mediante procedimientos conductuales y farmacológicos o a través de su combinación. En experimentos preliminares realizados en el laboratorio se ha encontrado que estos potenciales son muy sensibles al efecto de diversos psicofármacos, entre éstos algunos opiáceos como la morfina y el fentanil. Por la importancia fisiológica y fisiopatológica de los sistemas opiáceos del cerebro en el estudio de las enfermedades neuropsiquiátricas⁴, se ha considerado de interés profundizar en los efectos de la morfina sobre las REALM.

Es razonable suponer que en todo sistema biológico donde se encuentre una respuesta a la morfina, si dicha respuesta se debe a una interacción de la droga con sus receptores específicos, la misma debe ser susceptible de modificarse por el fenómeno de tolerancia. Como es sabido, la tolerancia ha sido definida como el desplazamiento de la curva dosis-efecto de una droga durante su

administración repetida. La tolerancia a los efectos de una droga sobre una variable conductual o fisiológica dosis-dependiente puede ser la expresión de una adaptación farmacológica, de cambios en la biodisponibilidad y de adaptaciones conductuales compensatorias⁵. Se reconoce que la tolerancia a los opiáceos es esencialmente farmacológica, ya que ocurre en una variedad de especies y sistemas biológicos, órganos aislados, grupos celulares *in vivo* o *in vitro*, etcétera⁶⁻⁹. Por el cúmulo de investigaciones existentes acerca de la tolerancia morfínica¹⁰⁻¹³, el estudio de ésta, junto a otras manipulaciones farmacológicas, en relación con las REALM, puede contribuir a entender el significado funcional y diagnóstico de estas últimas.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron dos monos verdes (*Ceropithecus aethiops*) implantados crónicamente con electrodos epidurales y subdurales. La implantación de los electrodos se realizó bajo anestesia barbitúrica (pentobarbital 30 mg/kg im), durante la cual los huesos del cráneo fueron expuestos para la colocación de los electrodos. Estos se fijaron a un conector y se cubrieron con acrílico dental. Como macroelectrodos se utilizaron tornillos de acero inoxidable de 1,5 mm de diámetro. Como electrodos subdurales se utilizaron semimicroelectrodos de nícrón aislados con tonoplast. Para los objetivos del presente trabajo se utilizaron macroelectrodos corticales.

Durante los experimentos los monos se mantuvieron en sillas de restricción. Los experimentos se realizaron en una cámara anecoica y atenuadora de sonido que a la vez cumplía las funciones de jaula de Faraday. Como estímulo auditivo se utilizaban chasquidos, los cuales eran recibidos por el animal mediante audifonos (Ashidavoz ST-12). Los registros de las REALM fueron obtenidos

nidos por sumatoria de 1 800 presentaciones del estímulo en una computadora analógica CAT-400C, después de amplificada la señal en factor de 30 000, por un amplificador biofísico RB-5 Nihon Kohden, con un ancho de banda de 53 a 1 000 Hz. El tiempo de análisis fue de 31,25 ms. Los potenciales se imprimieron en un registrador X-Y conectado a una computadora.

Administración de la droga. La morfina se administró en forma de clorhidrato (Medexport, URSS) disuelta en solución salina isotónica (NaCl 0,9%) y utilizando la vía subcutánea.

Para caracterizar el efecto de la morfina sobre las REALM ambos monos recibieron 4 dosis de 10 mg/kg de morfina con intervalos de 4 d. Dos semanas después se comenzó el experimento de tolerancia administrando una dosis diaria de 10 mg/kg durante 16 d consecutivos en cada mono. En todos los experimentos las REALM se registraron antes y 15; 30; 45 y 60 min después de cada inyección.

TABLA I
Efecto analgésico y catatónico de la administración diaria de 10 mg/kg de morfina sc

| Tiempo (d) | Analgésia | | Catatonía | |
|------------|-----------|-----|-----------|-----|
| | M1 | M2 | M1 | M2 |
| 1 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 2 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 3 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 4 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 5 | +++ | +++ | ++ | ++ |
| 6 | +++ | +++ | ++ | ++ |
| 7 | +++ | ++ | ++ | ++ |
| 8 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 9 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 10 | ++ | + | + | + |
| 11 | ++ | + | + | + |
| 12 | + | + | + | + |
| 13 | + | - | + | + |
| 14 | - | - | + | - |
| 15 | - | - | - | - |
| 16 | - | - | - | - |

+++ Ausencia de respuesta al estímulo nociceptivo y permanencia por más de 3 min en postura no fisiológica

++ Discreta respuesta al estímulo nociceptivo y permanencia por menos de 3 min en postura no fisiológica

+ Respuesta completa al estímulo nociceptivo, aceptación de la manipulación con retirada inmediata a la posición normal

- Respuesta al estímulo nociceptivo con excitación y agresividad. Negativa a la manipulación, con o sin agresividad

M1, M2 monos 1 y 2

Exploración de la conducta. Se realizó una observación grosera de la conducta, teniendo en cuenta sólo la analgesia y la catatonía. La analgesia se exploró pinchando con una aguja hipodérmica las extremidades del mono.

Para explorar la catatonía se hacía extracción de las extremidades y se les colocaban en una posición normalmente incómoda para el animal. Se siguieron los criterios expresados en la Tabla I.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestra el efecto de la morfina sobre las REALM 30 min después de la inyección, en ambos monos (M1 y M2), cuando se administró con intervalos de 4 d. El efecto más importante que se observa es una tendencia hacia el aplanamiento del complejo Po-Na, posiblemente a expensas de una reducción de la onda Na. Este efecto se acompaña de un discreto aumento en la amplitud de Pa, sobre todo en el M1.

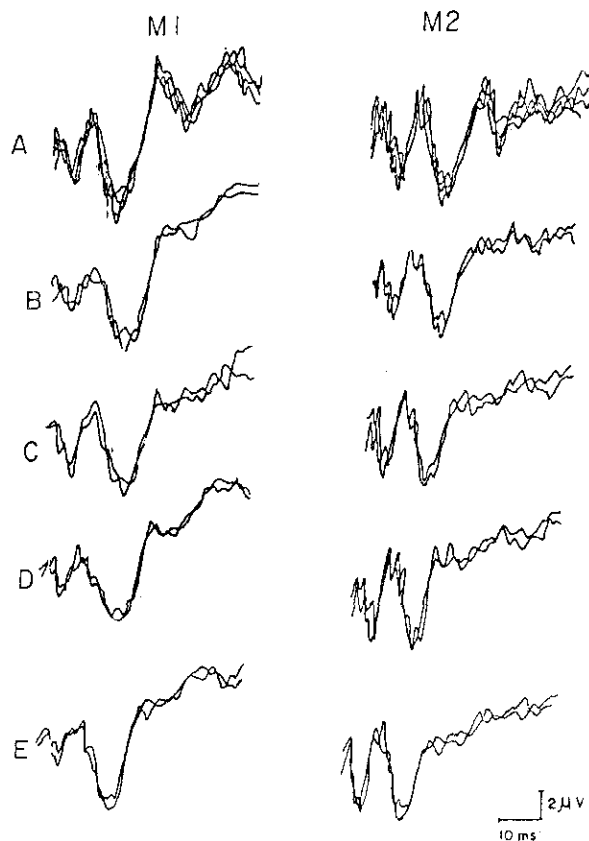


Fig. 1. Efecto de la morfina sobre las respuestas evocadas auditivas de latencia media. Administración de 4 dosis de morfina (10 mg/kg sc), con intervalos de 4 d. Superposición de todos los registros sin droga correspondientes a los diferentes días (A), primera dosis (B); segunda dosis (C); tercera dosis (D) y cuarta dosis (E). La gráfica recoge sólo los registros realizados 30 min después de las inyecciones. Obsérvese el aplanamiento del complejo Po-Na

Durante la administración diaria de morfina el efecto sobre el complejo Po-Na fue siendo cada vez menor, hasta llegar a desaparecer alrededor del décimo día. Entre los décimo cuarto y décimo sexto días en el M1 se observó una tendencia hacia un incremento en la amplitud de Po, observándose que, a diferencia de los registros sin droga, el pico de Po se encuentra por encima del de Pa (Fig. 2).

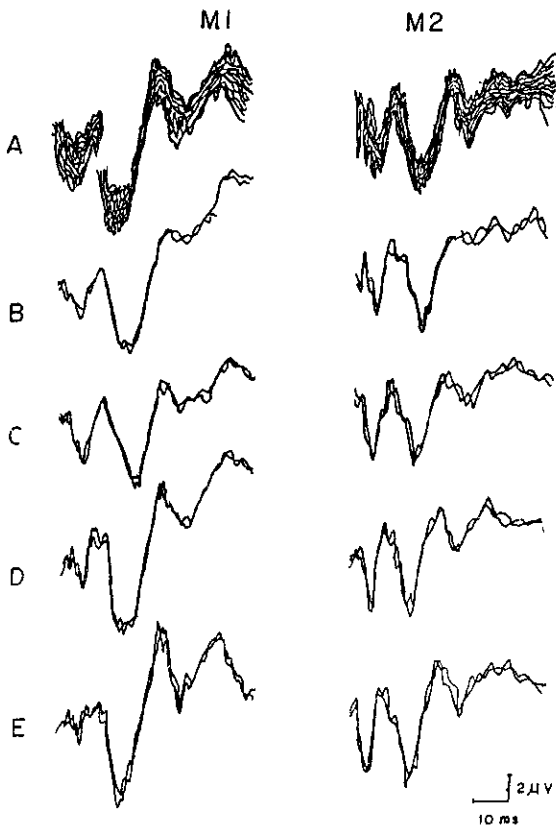


Fig. 2. Efecto de la administración diaria de morfina (10 mg/kg sc) sobre las respuestas evocadas auditivas de latencia media, durante 16 d consecutivos. Superposición de los 16 controles (A); primer día (B); quinto día (C) décimo día (D) y décimo sexto día (E). La gráfica recoge sólo los registros realizados 30 min después de las inyecciones

En las figuras 3 y 4 se puede comparar el efecto de la morfina a diferentes momentos después de la inyección, el primero y último días del experimento. En estas figuras parece estar ausente el efecto depresor de la morfina sobre el complejo Po-Na el último día. Para el primer día no se observa tampoco este efecto a los 15 min después de la inyección, lo cual es un resultado esperado debido a la lenta absorción subcutánea de la droga.

En correspondencia con los resultados señalados, en la Tabla I se muestra la pérdida gradual tanto del efecto analgésico como del efecto catatónico de la morfina durante los 16 d de administración de la droga.

DISCUSION

Los resultados preliminares aquí descritos demuestran que las REALM son notablemente afectadas por la morfina, lo cual se manifiesta fundamentalmente por una tendencia al aplanamiento del complejo Po-Na, efecto al cual se desarrolló tolerancia durante la administración repetida de la droga.

Es importante señalar que en las diferentes etapas del experimento se pudo observar una correspondencia entre los efectos electrofisiológicos y conductuales de la morfina, lo cual se puede resumir de la forma siguiente:

aplanamiento notable del complejo Po-Na durante la etapa de analgesia y catatonia profundas (del primero al quinto día); disminución del efecto sobre Po-Na acompañada de efectos analgésicos y catatónicos discretos (del quinto al décimo día) y ausencia del efecto depresor sobre Po-Na con ausencia absoluta de analgesia y catatonia (del décimo al décimo sexto día).

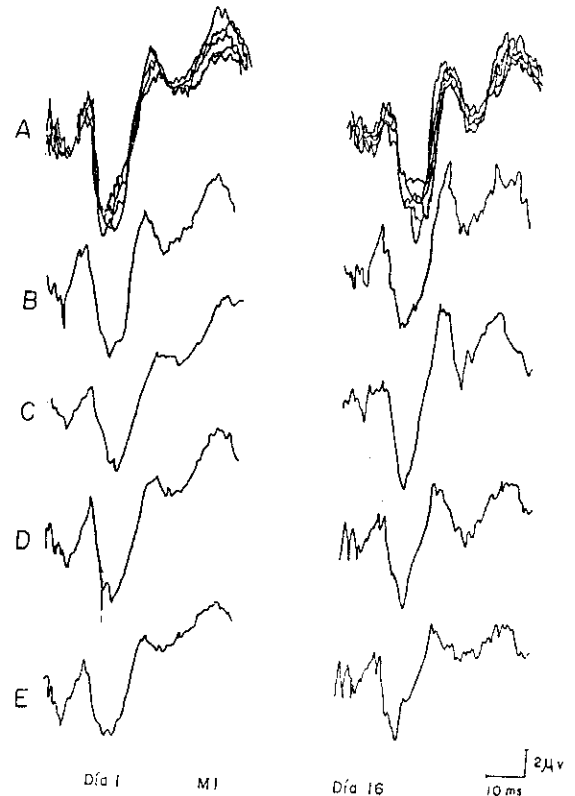


Fig. 3. Efecto de la morfina (10 mg/kg sc) sobre las respuestas evocadas auditivas de latencia media, el primero y último días de su administración diaria durante 16 d consecutivos. Control (A); a los 15 min (B); a los 30 min (C); a los 45 min (D) y a los 60 min (E) después de la inyección, en M1

La posibilidad de producir tolerancia a los efectos de la morfina sobre los componentes Po y Na de las REALM es una fuerte evidencia acerca de la participación de los receptores opiáceos y de los opioides endógenos en la regulación neuroquímica subyacente a estas respuestas evocadas, teniendo en cuenta que para otras acciones de la morfina —por ejemplo, acción anticolinérgica— no se ha descrito el fenómeno de tolerancia.

CONCLUSIONES

Los resultados preliminares descritos en este trabajo sugieren la importancia de los receptores opiáceos del cerebro en la modulación de las respuestas evocadas auditivas de la latencia media.

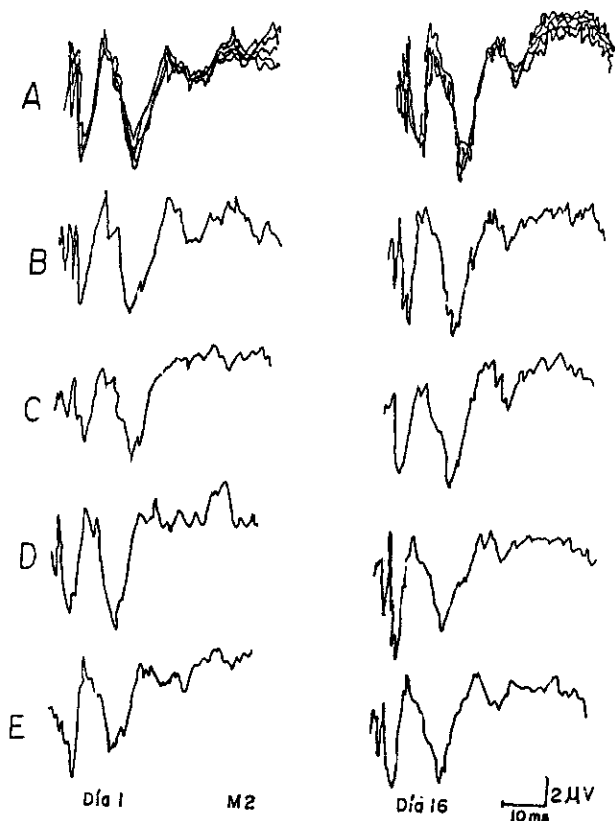


Fig. 4. Efecto de la morfina (10 mg/kg sc) sobre las respuestas evocadas auditivas de latencia media, el primero y último días de su administración diaria durante 16 d consecutivos. Control (A); a los 15 min (B); a los 30 min (C) a los 45 min (D) y a los 60 min (E) después de la inyección, en M2

Los resultados, indican además que algunos de los componentes de las respuestas evocadas auditivas pudieran reflejar los estados funcionales del cerebro relacionados con el control de la sensibilidad a los estímulos nociceptivos y con alteraciones de la conducta motora durante los estados catatónicos de las psicosis.

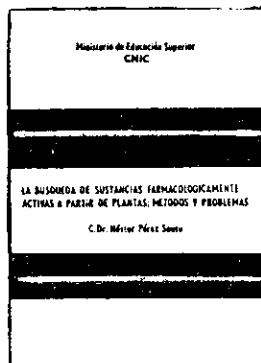
BIBLIOGRAFIA

1. Khachaturian Z. S. *Brain Res.*, 14, 589, 1969.
2. Picton T. W., Hillyard S. A., Krausz H. I. and Galambos R. *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 36, 179, 1974.
3. Buchwald T. S., Hinnan C., Norman R. J. and Brown K. A. *Brain Res.*, 205, 91, 1981.
4. Kastin A. J., Olson R. D., Schally A. V. and Coy D. H. *Life Sciences*, 25, 401, 1979.
5. Wagner C. C., Cardner J., Tsigas D. J. and Masters D. B. *Drug and Alcohol dependence*, 13, 225, 1984.
6. Manner G., Foldes F. F., Kuleba M. and Deery A. M. *Experientia*, 30, 137, 1974.
7. Yamamoto H. A., Harris R. A., Loh H. H. and Way E. L. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 19, 71, 1976.
8. Llorens C., Martre M. P., Baudry M. and Schwartz J. C. *Nature* 274, 603, 1978.
9. Sprague G. L. and Takemori A. E. *Life Sciences*, 23, 2491, 1978.
10. Manner G., Foldes F. F., Kuleba M. and Deery A. M. *Experientia*, 30, 137, 1974.
11. Tzeng S. F. and Ho I. K. *Prog. Neuro-Psychopharmac.*, 2, 55, 1978.
12. Urca G., Nahin R. L. and Liebeskind J. C. *Brain Res.*, 176, 202, 1979.
13. Faris P. L., Mc Laughlin C. L., Baile C. A. and Olney J. W. *Science*, 226, 1215, 1984.

PUBLICACIONES

En la obra se sumarizan aspectos tales como: criterios empleados en la selección de plantas para estudios ulteriores, partes de la planta a analizar, formas más empleadas en la preparación de extractos para estudios farmacológicos, la utilidad de los fraccionamientos químicos, los métodos del análisis químico-estructural. Se trata además, la importancia y los problemas del tamizaje farmacológico de extractos vegetales, sus diferentes enfoques y requisitos.

Consta de 37 páginas, 33 referencias bibliográficas y 6 tablas.



Editorial CENIC

Avenida 25 y calle 158, Cubanacán, Playa
Apartado Postal 6880 y 6990
Teléf. 21-8066. Ciudad de La Habana, Cuba
Telex: 51-1582 CNICA CU