

11262
1 ej 1



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores**

**EFFECTO DEL FENTANYL Y NALOXONA SOBRE LOS COMPONENTES
TEMPRANOS Y TARDIOS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS**

T E S I S

Que presenta el Médico Anestesiólogo

RAUL CASTAÑEDA TRUJILLO

**Para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS**

México, D. F.

1986

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

Se ha estudiado el efecto de varios morfínicos sobre los potenciales evocados somatosensoriales [PeES] y auditivos [PeEA], con el objeto de establecer los mecanismos neurofisiológicos del estado analgésico. Así, Chin y Domino¹ reportan que la morfina [2-10 mg/Kg, IV] aumenta la amplitud de los PeES registrados en varios núcleos talámicos; también Burke y Dafny² describen que la morfina [10-50 mg/Kg, IV] aumenta la amplitud de los PeEA registrados en estructuras dopaminérgicas subcorticales. Por el contrario, McKenzie y Beechey³ encontraron que la morfina [2-6 mg/Kg, IV] y la petidina [2-7 mg/Kg, IV] deprimen la amplitud de los PeES registrados en áreas periféricas del cerebro medio; así mismo Dafny y Burke⁴ encontraron que la morfina [10 mg/Kg, IV] deprime la amplitud de los PeEA registrados en el núcleo caudado. Estudiando el efecto de otros agonistas morfínicos puros Grundy⁵,⁶ reporta que la meperidina [0.1 mg/Kg, IV] y el fentanyl [5 mcg/Kg, IV] aumentan la amplitud y latencia del componente específico primario [P30-P100] de los PeES registrados en cuero cabelludo [S1], y de acuerdo con Szara⁷ no afectan los componentes más tempranos de los PeEA registrados en el vértex [CZ]. Por otro lado, Dafny y Burke²,⁴ reportan que la naloxona [1 mg/Kg, IV] revierte el efecto de la morfina sobre los PeES y PeEA, mientras que Buchsbaum⁸ encuentra que la naloxona [2 mg/Kg, IV] tiene un efecto propio bidireccional, aumentando o disminuyendo la amplitud de los PeES, de acuerdo con la sensibilidad al dolor. En relación al efecto

de morfínicos agonistas-antagonistas, Chin y Domino¹ describen que la nalorfina [2 mg/Kg, IV] revierte el efecto de la morfina sobre los PaES, y Straw y Mitchell² encontraron que la nalorfina [2-8 mg/Kg, IV] y la pentazocina [2-8 mg/Kg, IV] disminuyen la amplitud de los PaES registrados en la sustancia gris periacueductal.

De acuerdo con estos antecedentes, podemos plantear que los resultados reportados son inconsistentes y aún contradictorios si consideramos el efecto de morfínicos que pertenecen a un mismo grupo, lo cual puede deberse a que en la mayoría de los casos no se alcanzó una concentración tisular efectiva y uniforme para los efectos estudiados.

Nosotros suponemos que cuando se alcanza una concentración tisular efectiva se debe observar un efecto consistente y unidireccional, cuyas características dependerán del grupo de morfínicos que estamos considerando.

La presente investigación estudia los efectos del fentanyl [agonista morfínico puro] y la naloxona [antagonista morfínico puro] sobre los componentes tempranos y tardíos de los PaEA, con el objeto de establecer algunas correlaciones neurofisiológicas con la distribución de receptores opiáceos en las estructuras que se han propuesto como generadores neurales de los diferentes componentes de los PaEA.

MÉTODOS

Después de obtener la aprobación del Comité para Investigación Clínica y el consentimiento informado se estudiaron 110 pacientes adultos, 60 hombres y 50 mujeres, con una edad promedio de 38 ± 7 años y un peso de 69 ± 3 Kg, y sin ningún indicador clínico y de laboratorio de enfermedad renal, hepática o neurológica. Los pacientes fueron divididos en tres subgrupos: un primer subgrupo recibió fentanyl [60 pacientes], un segundo subgrupo recibió naloxona [34 pacientes] y un tercer subgrupo recibió solución salina isotónica [16 pacientes].

El fentanyl [9.46 nmol/Kg], naloxona [5.50 nmol/Kg] y solución salina fueron inyectados intravenosamente a través de un catéter previamente implantado, y siguiendo un procedimiento simple ciego y tres paradigmas farmacológicos con tres condiciones consecutivas cada uno:

Paradigma 1: Control inicial [C], solución salina isotónica [S] y control final [C']. Paradigma 2: C, fentanyl [F] y C'. Paradigma 3: C, naloxona [N] y C'.

Los potenciales evocados y las otras variables clínicas y electrofisiológicas se registraron 5 a 10 minutos después de la inyección de S, F y N, y el C' se registró 30 a 40 minutos después.

Los parámetros usados para la estimulación y registro de los componentes tempranos [PI y PV], intermedios [P50] y tardíos [P150 y P300] de los PaEA se presentan en el Cuadro I. El P300 se obtuvo utilizando los mismos parámetros de estimula-

ción y registro, así como la prueba, descritos por Donchin¹⁰ y Squires y col.¹¹. La prueba consiste en discriminar sonidos de la misma frecuencia pero diferentes en intensidad [intensos = 80 dB y suaves = 50 dB] y probabilidad [frecuentes = 0.9 y raros = 0.1] de una serie de 600 sonidos grabados previamente al azar. Dando instrucciones al paciente para que cuente los sonidos intensos o suaves pero raros y reportando este número después de cada prueba.

Los P300s se registraron en el vértex referido a ambas epófisis mastoides, promediando en una computadora 61 a 64 respuestas a sonidos intensos y raros [potencial atento], e igual número de respuestas a sonidos suaves y frecuentes [potencial inatento].

La amplitud del P300 fue determinada desde el pico del componente N120 hasta la amplitud máxima del P300 [pico P3b]. La latencia se midió desde la presentación del estímulo hasta el pico P3b. El área se calculó superponiendo el potencial atento con el inatento, y estimando mediante planimetría la superficie contenida entre ambos potenciales.

La concentración tisular efectiva de los fármacos en estudio se determinó indirectamente por sus efectos sobre el diámetro pupilar, frecuencia cardiaca y respiratoria, presión arterial media [PAM] y frecuencia del electroencefalograma [EEG]. Los cambios en la sensación al dolor, topognosis y audición fueron evaluados con la prueba del "pin prick" [agudo o romo], umbral espacial [discriminación entre dos puntos] y el umbral auditivo, respectivamente.

El análisis estadístico de los datos incluyó los valores absolutos [media \pm desviación estándar] de la amplitud [μV], área [cm^2] y latencia [ms] de los potenciales evocados, cuentes omitidas de los sonidos intensos y raros en la prueba del P300, umbral espacial [mm], frecuencia cardíaca y respiratoria [/ min], PAM [$mm Hg$] y frecuencia del EEG [c/seg] determinados durante el control inicial [Cuadro II] e incrementos de esos valores entre las condiciones consecutivas de los diferentes paradigmas. El contraste de las diferencias se hizo por análisis de la varianza [ANOVA] para una clasificación única y ANOVA jerarquizado de dos niveles¹².

RESULTADOS

Cambios en los potenciales evocados.

Los efectos del fentanyl y la naloxona sobre el P150 fueron opuestos en todos los casos. Por el contrario, el fentanyl disminuyó la amplitud del P300 en todos los casos; mientras que la naloxona tuvo una respuesta bidireccional en relación con la amplitud y el área del P300, y la precisión de los pacientes para contar los sonidos intensos y raros durante la prueba del P300 en el control inicial, por lo que el subgrupo 3, fué dividido a su vez en dos subgrupos: [NS] naloxona sobre los P300 pequeños y [NL] naloxona sobre los P300 grandes:

Pacientes con P300 pequeños [S]: Potenciales P300 con pequeña amplitud [$13.9 \pm 0.9 \mu\text{V}$] y área [$2.73 \pm 0.59 \text{ cm}^2$] y larga latencia [$351.0 \pm 4.0 \text{ msec}$]. Los pacientes mostraron baja precisión para contar los sonidos [cuentas omitidas = 6.2 ± 2.0].

Pacientes con P300 grandes [L]: Potenciales P300 con gran amplitud [$34.6 \pm 3.1 \mu\text{V}$] y área [$6.53 \pm 0.67 \text{ cm}^2$] y corta latencia [$320.0 \pm 14.0 \text{ msec}$]. Los pacientes mostraron alta precisión para contar los sonidos [cuentas omitidas = 1.1 ± 0.4]

[Cuadro II].

El fentanyl disminuyó la amplitud y el área del P150 y P300 en todos los casos, sin afectar su latencia. Por otro lado, la naloxona aumento la amplitud y el área del P150 en todos los casos, y la de los P300S, con disminución de su latencia; y disminuyó la amplitud y el área de los P300L, sin afectar su latencia [figuras 1 y 2]. Estos cambios sobre la amplitud, área y

latencia fueron significativos en relación a C en los mismos pa-
cientes, y bajo S en diferentes pacientes (Figuras 3, 4 y 5).
En contraste, ningún efecto significativo se encontró sobre la
amplitud y latencia de PI, FV y P50 de los PsEA (Figuras 6 y 7).

Cambios en el rendimiento de los pacientes y topografía

El fentanyl aumentó el umbral espacial y el número de cuentas
omitidas durante la prueba del P300 en todos los casos. Por el
contrario, la naloxona disminuyó el umbral espacial en todos
los casos, y el número de cuentas omitidas durante la prueba
del P300 en los individuos con P300S pero no con P300L. Estos
cambios fueron significativos en relación a C en los mismos pa-
cientes, y bajo S en diferentes pacientes (Figuras 8 y 5).

Cambios en la evaluación del dolor, audición y los otros paráme- tros.

Ningún cambio sistemático se encontró en la sensación del dolor
y audición durante los diferentes paradigmas y condiciones.

El fentanyl disminuyó el diámetro pupilar y la frecuencia respi-
retoria en todos los casos. Estos cambios fueron significativos
en relación a C en los mismos pacientes, y bajo S en diferentes
pacientes.

También se encontraron cambios no significativos y transitorios
en la frecuencia cardíaca, PAM y frecuencia del EEG después de
la administración del fentanyl.

DISCUSION

Generadores neurales y significado electrofisiológico de los diferentes componentes de los PsEA.

Velasco y col.¹³⁻¹⁶ 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 extralemniscal inespecífico [córtico-retículo-cortical].

Los componentes más tempranos de los PsEA [latencia menor que 20 msec] se relacionan con la función auditiva subcortical específica y se denominan potenciales auditivos del tallo cerebral [ABSPs], y de acuerdo con los estudios de Møller y col.¹⁷ y Achor y Starr^{18, 19} el componente P1 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 Ducker²⁰ 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 [mayor que 100 msec, P150 y P300], de acuerdo con los estudios de Knight y col.²¹⁻²³, y Desmedt y Debecker²⁴ tienen generadores subcorticales que involucran estructuras límbicas y son modulados por la región prefrontal.

Hillyard y col.^{25, 26}, y Velasco y col.²⁷ 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 subsiguiente 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. Martín y col.²⁸ demostraron la existencia de tres subpoblaciones de receptores: μ , κ y σ , para los que la morfina, etilcetozacina y SKF10047 son los agonistas prototipo respectivamente. Después Lord y col.²⁹ apoyan la existencia de un cuarto subtipo de receptor, al que denominaron delta, y cuyo agonista específico es la d-al₂-d-leu₅-encefalina. Más recientemente Wüster y col.³⁰ propusieron la existencia de un quinto receptor opiáceo, el receptor epsilon, cuyo ligando endógeno es la beta-endorfina.

La distribución de receptores opiáceos en el SNC no es uniforme, existen diferencias significativas en la densidad y subtipo entre un área y otra. Goodman y col.³¹ reportan que aquellas áreas del SNC que se relacionan directamente con el proceso antinociceptivo contienen principalmente receptores μ , mientras que

las estructuras del sistema límbico contienen principalmente receptores delta y kappa; y que los receptores mu y delta tienen mayor afinidad por los agonistas morfínicos puros, mientras que los receptores kappa por los morfínicos agonistas-antagonistas. Por otro lado, la afinidad de los receptores opiáceos en general, es mucho mayor para los antagonistas puros que para los agonistas.

Sistema opioide endógeno y atención selectiva.

Mason y Fibiger³² han demostrado que la noradrenalina es el neurotransmisor involucrado en el proceso de atención selectiva, proponiendo que la actividad neuronal en el haz noradrenérgico dorsal ascendente funciona como un filtro funcional en la selección de estímulos relevantes e irrelevantes, y que este filtro es común a las diferentes modalidades sensoriales. Por otro lado, Starke y col.³³ han demostrado que la actividad noradrenérgica central es modulada a su vez, por el sistema opioide endógeno [SOE], encontrando que la activación de receptores opiáceos presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina, mientras que la naloxona previene o revierte este efecto, facilitando la liberación de noradrenalina.

Efecto de los agonistas y antagonistas morfínicos puros.

El fentanyl disminuyó la amplitud del P150 y P300 en todos los casos, y aumento el número de cuentas omitidas durante la prueba del P300, lo cual electrofisiológicamente y clínicamente puede interpretarse como una disminución de las dos etapas consecutivas del proceso de atención selectiva. Estos efectos pueden relacionarse con la acción inhibitoria que tienen los agonistas

morfínicos sobre la actividad del sistema noradrenérgico central [haz dorsal] y áreas del cerebro anterior que reciben proyecciones ascendentes desde este sistema, y que incluyen estructuras del sistema límbico tradicionalmente relacionadas con el proceso de atención, y por lo tanto, con la génesis del P150 y P300.

La naloxona aumentó la amplitud del P150 en todos los casos, y tuvo un efecto bidireccional sobre la amplitud y latencia del P300, por un lado, aumentó la amplitud y disminuyó la latencia de los P300S, y disminuyó el número de cuentas omitidas durante la prueba del P300; por otro lado, disminuyó la amplitud y no afectó la latencia de los P300L, y no afectó el número de cuentas omitidas durante la prueba del P300. El aumento en la amplitud y disminución en la latencia y número de cuentas omitidas, puede interpretarse electrofisiológicamente y clínicamente como un mejoramiento en el proceso de atención; mientras que la disminución en la amplitud de los P300L, sin cambios en la latencia y el número de cuentas omitidas puede interpretarse como una disminución en la segunda etapa del proceso de atención selectivo. En términos generales, los efectos de la naloxona sobre el proceso de atención selectiva, se deben a una facilitación en la actividad del sistema noradrenérgico central y áreas del cerebro anterior que se relacionan con el estado de atención y génesis del P150 y P300.

Este tipo de respuesta bidireccional a la naloxona, también fue observada por Buchsbaum y col.^{8, 34} al estudiar el efecto de esta droga sobre la percepción del dolor y PaES, encontrando au-

mento en la percepción del dolor y amplitud de los PaES con disminución en su latencia, en individuos clasificados como "insensibles" al dolor; mientras que no afectó la percepción del dolor, ni la amplitud y latencia de los PaEE, en individuos considerados como "sensibles" al dolor. Estos resultados están de acuerdo con la teoría de Watkins y Mayer³⁵ según la cual, el grado de desarrollo del SOE guarda relación con la experiencia nociceptiva previa. Así, los individuos que tienen una mayor experiencia nociceptiva, alcanzan un grado mayor de desarrollo en su SOE, con aumento en el número de receptores opiáceos y en los niveles de endorfinas, y a este grupo corresponderían los individuos clasificados como "insensibles" al dolor. En contraste, los individuos que tienen poca experiencia nociceptiva, alcanzan un grado menor de desarrollo en su SOE, con una menor densidad de receptores opiáceos y niveles más bajos de endorfinas, y a este grupo corresponderían los individuos "sensibles" al dolor. La naloxona manifiesta efectos antagonistas más importantes en los individuos que han alcanzado un mayor desarrollo en su SOE.

Por otro lado, el hecho de que el fentanyl y la naloxona no afecten a los componentes PI, PV y P50 (tempranos e intermedios) nos habla de la poca o nula influencia que tiene el SOE sobre la génesis de dichos componentes, y que como hemos anotado en capítulos anteriores, se relacionan con la activación de la vía lemniscal específica (lateral) y el área cortical sensorial primaria.

Es necesario hacer hincapie que la atención selectiva opera co-

mo un filtro funcional común a las diferentes modalidades sensoriales, y en este caso a la audición y al dolor. De tal forma que los cambios observados a nivel de la percepción auditiva se pueden extender a la percepción dolorosa. En nuestro estudio por razones metodológicas no se realizó ninguna prueba de percepción al dolor sino que solamente se estudió la etapa de sensación mediante la prueba del "pin prick".

En conclusión, el fentanyl al interactuar con receptores opiáceos presinápticos en el sistema noradrenérgico central, inhibe la actividad de este sistema, lo que se manifiesta por una disminución en la amplitud del P150 y P300, que son los indicadores operacionales del proceso de atención selectiva. En contraste, el efecto de la naloxona sobre el proceso de atención, se relaciona con una facilitación en la actividad del haz noradrenérgico dorsal ascendente, y la manifestación de este efecto, depende del grado de desarrollo del SOE.

RESUMEN

Se estudia el efecto del fentanyl [agonista morfínico puro] y la naloxona [antagonista morfínico puro] sobre la amplitud y latencia de los componentes tempranos y tardíos de los potenciales evocados auditivos [P_{AE}A]. El fentanyl [9.46 nmol/Kg], naloxona [5.50 nmol/Kg] y solución salina isotónica fueron inyectados intravenosamente a través de un catéter previamente implantado, y siguiendo un procedimiento simple ciego y tres paradigmas farmacológicos diferentes con tres condiciones consecutivas cada uno: 1. Control inicial [C], solución salina [S] y control final [C']. 2. C, fentanyl [F] y C'. 3. C, naloxona [N] y C'.

1.- El fentanyl disminuyó la amplitud y el área de los P150 y P300 en todos los casos, sin afectar su latencia. Al mismo tiempo, aumentó el umbral especial y el número de cuentas omitidas durante la prueba del P300.

2.- La naloxona aumentó la amplitud del P150 en todos los casos, y aumentó la amplitud y disminuyó la latencia de los P300 pequeños [S]; mientras que disminuyó la amplitud sin afectar la latencia de los P300 grandes [L]. Concomitantemente, disminuyó el umbral especial en todos los casos, y el número de cuentas omitidas durante la prueba del P300 de los pacientes con P300S pero no con P300L.

3.- En contraste, no se encontraron cambios significativos en la amplitud y latencia de los componentes P1, PV y P50; ni en la evaluación del dolor y audición en todos los casos.

4.- El fentanyl disminuyó el diámetro pupilar y la frecuencia respiratoria; y ocasionó cambios no significativos en la frecuencia cardiaca, presión arterial media y frecuencia del EEG. Se concluye que el fentanyl al interactuar con sus receptores específicos afecta las dos etapas consecutivas del proceso de atención selectiva por una inhibición en la actividad del sistema noradrenérgico central y áreas del cerebro anterior relacionadas con la génesis de los P150 y P300. Por el contrario, la naloxona facilita la actividad del sistema noradrenérgico central y la dirección de su respuesta depende del grado de desarrollo del sistema opioide endógeno.

Cuadro I. Parámetros usados para el registro de los P₀EA*.

| | PI-PV | P50-P150 | P300 |
|----------------------------|---|------------------|--------------------|
| ESTIMULACION | | | |
| Estímulo | Clicks filtrados | Clicks filtrados | Clicks filtrados |
| Intensidad | 85 dB | 65 dB | 90 y 50 dB |
| Duración | 0.06 msec | 0.06 msec | 0.06 msec |
| Frecuencia | 8/seg | 1/seg | 1/seg |
| REGISTRO | | | |
| Sitio | Vértex - lóbulo auricular contralateral | | Vértex - mastoides |
| 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 | +25 μ V | \pm 50 μ V | \pm 50 μ V |
| Tiempo de barrido | 20 msec | 500 msec | 500 msec |
| 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.

Cuadro II. Valores absolutos [media \pm desviación estándar] de varios parámetros durante el control inicial [C], considerando tres paradigmas diferentes: 1. Salina, 2. Fentanyl, 3. Naloxona S [pacientes con P300 pequeños] y naloxona L [pacientes con P300 grandes].

| | | Paradigma 1 Salina (n = 16) | Paradigma 2 Fentanyl (n = 60) | Paradigma 3 Naloxona S (n = 17) | | Naloxona L (n = 17) |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|------------------|--------------------------|
| COMPONENTES | | | | | | |
| P300 | Amplitud ₂ [uV] | 18,5 \pm 3,1 | 26,7 \pm 2,5 | 13,9 \pm 0,9 | 34,6 \pm 3,1 | |
| | Area [cm] | 4,3 \pm 0,7 | 5,8 \pm 0,7 | 2,7 \pm 0,5 | 6,5 \pm 0,6 | |
| | Latencia [mseg] | 307,0 \pm 14,0 | 328,0 \pm 12,0 | 351,0 \pm 4,0 | 320,0 \pm 14,0 | |
| P150 | Amplitud [uV] | 28,5 \pm 4,6 | 32,8 \pm 2,8 | 30,6 \pm 3,2 | 35,0 \pm 6,6 | |
| | Latencia [mseg] | 156,2 \pm 5,4 | 179,0 \pm 16,6 | 154,0 \pm 6,2 | 157,0 \pm 9,3 | |
| P50 | Amplitud [uV] | 4,3 \pm 0,5 | 6,5 \pm 0,9 | 7,0 \pm 1,9 | 6,2 \pm 1,2 | |
| | Latencia [mseg] | | | | | |
| PV | Amplitud [uV] | 0,8 \pm 0,2 | 0,7 \pm 0,1 | 0,8 \pm 0,1 | 0,8 \pm 0,1 | |
| | Latencia [mseg] | 9,0 \pm 0,0 | 7,0 \pm 0,2 | 8,1 \pm 0,3 | 8,3 \pm 0,2 | |
| PI | Amplitud [uV] | 0,2 \pm 0,02 | 0,2 \pm 0,08 | 0,2 \pm 0,06 | 0,2 \pm 0,04 | |
| | Latencia [mseg] | 2,1 \pm 0,1 | 2,2 \pm 0,1 | 2,0 \pm 0,2 | 2,3 \pm 0,2 | |
| EVALUACION DE LOS PACIENTES | | | | | | |
| Cuentas omitidas [No.] | | 1,6 \pm 0,7 | 2,8 \pm 0,5 | 6,2 \pm 2,0 | 1,1 \pm 0,4 | |
| Umbral espacial [mm] | | | | | | |
| | Dedo | 3,2 \pm 0,1 | 3,2 \pm 0,1 | 3,2 \pm 0,1 | 3,2 \pm 0,1 | |
| | Palma | 8,8 \pm 0,8 | 8,3 \pm 0,6 | 8,6 \pm 0,6 | 11,4 \pm 1,0 | |
| | Antebrazo | 31,6 \pm 7,3 | 20,8 \pm 2,3 | 24,2 \pm 4,8 | 22,2 \pm 5,7 | |
| | Brazo | 41,3 \pm 5,2 | 31,6 \pm 2,4 | 33,0 \pm 2,4 | 35,7 \pm 6,3 | |
| Dolor (+) | | 16/18 | 60/60 | 17/17 | 17/17 | |
| Umbral auditivo [dB] | | 5,2 \pm 0,2 | 4,8 \pm 0,1 | 4,9 \pm 0,1 | 4,3 \pm 0,1 | |
| Pulso [/min] | | 70,8 \pm 4,2 | 77,8 \pm 4,9 | 77,2 \pm 5,2 | 68,6 \pm 2,9 | |
| PAH [mm Hg] | | 77,7 \pm 2,9 | 82,3 \pm 3,2 | 85,2 \pm 2,2 | 84,5 \pm 2,9 | |
| Respiracion [/min] | | 18,0 \pm 1,6 | 17,0 \pm 1,0 | 16,7 \pm 1,3 | 17,6 \pm 1,1 | |
| EEG [c/seg] | | 9,0 \pm 0,1 | 9,3 \pm 1,0 | 9,7 \pm 0,2 | 9,6 \pm 0,1 | |

(+) Detección correcta de la prueba del "pin prick"

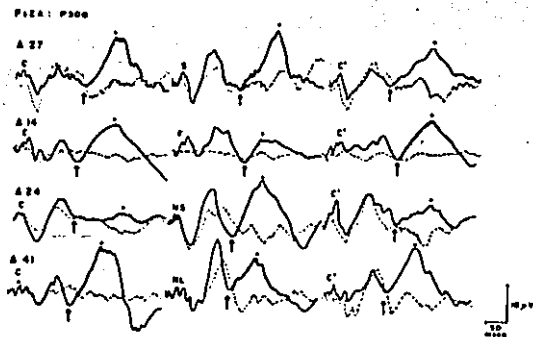


Fig. 1. Cambios en la latencia, amplitud y área del potencial auditivo P300 registrado en el vértex de cuatro pacientes diferentes bajo tres paradigmas farmacológicos con tres condiciones consecutivas cada uno: Paciente delta 27 (paradigma 1): Control inicial [C], solución saline [S] y control final [C']. Paciente delta 14 (paradigma 2): C, fentanyl (F) y C'. Pacientes delta 24 y 41 (paradigma 3): C, naloxona [NS ó NL] y C'. Gráfica continua = potencial atento, Gráfica discontinua = potencial inatento. La latencia del potencial P300 fué determinada midiendo el tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y cuando el P300 alcanza su máxima amplitud [marcado con un punto negro]. La amplitud del P300 fué determinada desde el pico del componente N210 [marcado con una flecha] hasta la amplitud máxima del P300. El área del P300 [área rayada] se determinó por planimetría como la diferencia en áreas entre los potenciales atento e inatento.

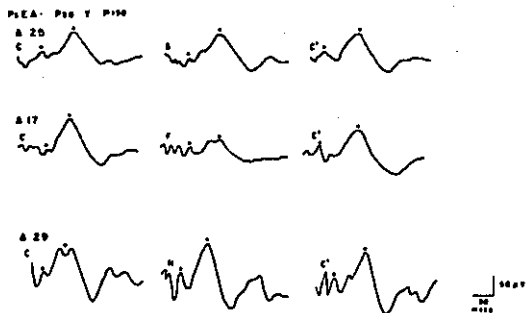


Fig. 2. Cambios en la amplitud de los componentes P50 y P150 (marcados con puntos negros) de los PsEA registrados en el vértex de tres pacientes diferentes bajo tres paradigmas farmacológicos con tres condiciones consecutivas cada uno: Paciente delta 25 (paradigma 1): Control inicial (C), solución salina (S) y control final (C'). Paciente delta 17 (paradigma 2): C, fentanyl (F) y C'. Paciente delta 29 (paradigma 3): C, naloxona (N) y C'.

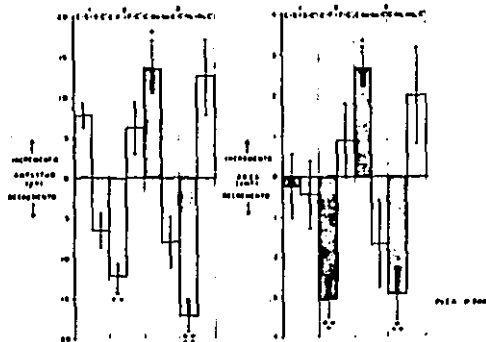


Fig. 3. Efecto de la solución salina [S], fentanyl [F] y naloxona [N] sobre la amplitud y área del potencial auditivo P300 en el grupo total de pacientes bajo tres paradigmas farmacológicos diferentes: Paradigma 1: C a S y S a C', paradigma 2: C a F y F a C', paradigma 3: C a NS [naloxona sobre P300 pequeños] y NS a C', C a NL [naloxona sobre P300 grandes] y NL a C'. Columnas rayadas = efecto de la droga. Columnas blancas = recuperación. Media \pm desviación estándar de los incrementos de una condición a la siguiente. * y ** Cambio significativo [$p < 0.05$ y 0.01] en pacientes bajo fentanyl [C a F] y naloxona [C a N] en relación a su control previo [C]. + y ++ Cambio significativo [$p < 0.05$ y 0.01] en pacientes bajo fentanyl [C a F] y naloxona [C a N] en relación a aquellos bajo solución salina [C a S].

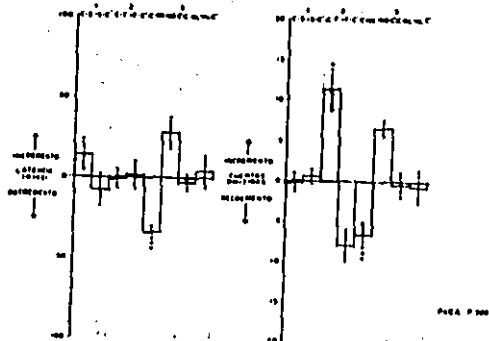


Fig. 4. Efecto de la solución salina [S], fentanyl [F] y naloxona [N] sobre la latencia del potencial auditivo P300 y cuentas omitidas de los tonos altos y raros durante la prueba del P300 en el grupo total de pacientes. Los paradigmas, descripción y significancia de los cambios son los mismos que en la figura 3.

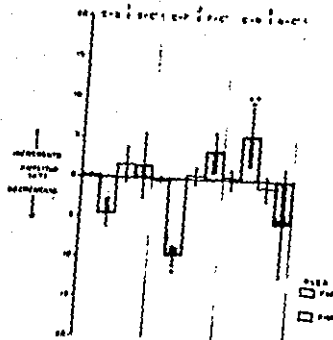


Fig. 5. Efecto de la solución salina (S), fentanyl (F) y naloxona (N) sobre la amplitud de los componentes P50 y P150 de los PseEA en el grupo total de pacientes bajo tres paradigmas farmacológicos diferentes: Paradigma 1: C a S y S a C', paradigma 2: C a F y F a C', paradigma 3: C a N y N a C'. Columnas rayadas = efecto de la droga. Columnas blancas = recuperación. Media \pm desviación estándar de los incrementos de una condición a la siguiente. La significancia de los cambios es la misma que en la Figura 3.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

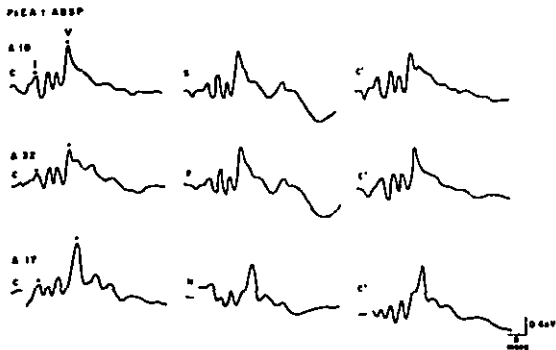


Fig. 6. Cambios en la amplitud de los componentes PI y PV (marcados con un punto negro) de los ABSP registrados en el vértex de tres pacientes diferentes bajo tres paradigmas farmacológicos con tres condiciones consecutivas cada uno: Paciente delta 18 (paradigma 1): Control inicial (C), solución salina (S) y control Final (C'). Paciente delta 32 (paradigma 2): C, fentanyl (F) y C'. Paciente delta 17 (paradigma 3): C, naloxona (N) y C'.

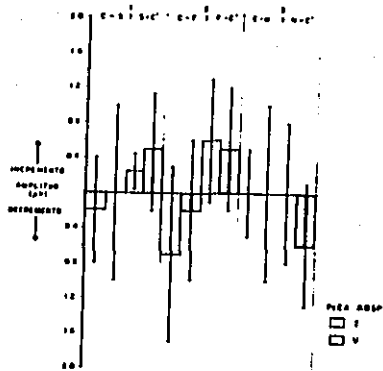


Fig. 7. Efecto de la solución salina (S), fentanylo (F) y naloxona (N) sobre la amplitud de los componentes FI y PV de los ABSP en el grupo total de pacientes. Los paradigmas y descripción son los mismos que en la figura 5.

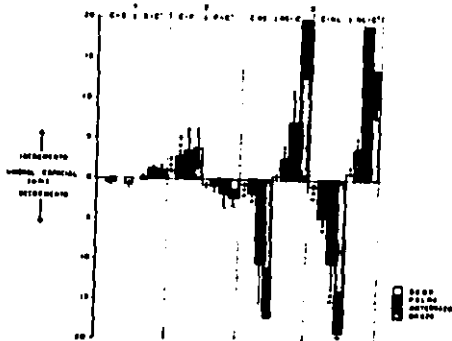


Fig. 8. Efecto de la evolución salivaria [S], fentanyl [F] y naloxona [N] sobre el umbral especial en el dedo, palma, antebrazo y brazo, en el grupo total de pacientes. Los parámetros, descripción y significancia de los cambios son los mismos que en la figura 3.

BIBLIOGRAFIA

1. Chin, M.J.; Domino, F.E.: Effects of morphine on brain potentials evoked by stimulation of the tooth pulp of the dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1961; 132: 74.
2. Burke, F.T.; Dafny, N.: Naloxone and morphine effects on sensory-evoked responses. *Neuropharmacology*, 1977; 16: 681.
3. McKenzie, S.J.; Beechey, R.N.: The effects of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the midbrain of the cat, and their relevance to analgesia. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1962; 14: 501.
4. Dafny, N.; Burke, F.T.: Neurophysiological changes in caudate nucleus and substantia nigra following morphine treatment. *Neuropharmacology*, 1976; 15: 547.
5. Grundy, L.B.; Brown, H.R.: Meperidine enhances somatosensory cortical evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1980; 50: 177P.
6. Grundy, L.B.; Brown, H.R.; Berilla, A.J.: Fentanyl alters somatosensory cortical evoked potentials. *Anesth Analg*, 1980; 59: 544.
7. Samra, K.S.; Lilly, J.D.; Rush, L.N.; Kirsh, M.M.: Fentanyl anesthesia and human brain-stem auditory evoked potentials. *Anesthesiology*, 1984; 61: 261.
8. Buchsbaum, S.M.; Davis, C.G.; Bunney, E.W.: Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects. *Nature*, 1977; 270: 620.

9. Straw, N.R.; Mitchell, L.C.: The effects of morphine, pentobarbital, pentazocine and nalorphine on bioelectrical potentials evoked in the brain stem of the cat by stimulation of the tooth pulp. *J Pharmacol Exp Ther*, 1964; 146: 7.
10. 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.
11. Squires, K.C.; Donchin, E.; Hering, R.I.; McCarthy, G.: On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related-potential components. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1977; 42: 1.
12. Sokal, R.R.; Rohlf, J.F.: *Introducción a la bioestadística*. España, Editorial Reverté, S.A., 1980.
13. Velasco, M.; Velasco, F.; Almenza, X.; Coats, A.C.: Subcortical correlates of the auditory brain stem potentials in man: Referential EEG responses. *Int J Neuroscience*, 1981; 15:241.
14. Velasco, M.; Velasco, F.; Almenza, 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.
15. Velasco, F.; Velasco, M.; Cepeda, C.; Muñoz, N.: Wakefulness-sleep modulation of early and late components of cortical and subcortical somatic evoked potentials in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1980a; 48: 64.

16. 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.
17. 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.
18. Achor, L.J.; Starr, A.: Auditory brainstem responses in the cat: I. Intracranial and extracranial recordings. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1980; 48: 154.
19. Achor, L.J.; Starr, A.: Auditory brainstem responses in the cat. II. Effects of lesions. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1980; 48: 174.
20. Greenberg, P.R.; Duckner, B.T : Evoked potentials in the clinical neurosciences. *J Neurosurg*, 1982; 56:1.
21. 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.
22. 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.
23. Knight, T.R.: Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* [En Pressa].

24. 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.
25. Hillyard, S.A.; Hink, R.F.; Schwent, U.L.; Picton, T.W.: Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 1973; 182: 177.
26. 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.
27. Velasco, M.; Velasco, F.; Castañeda, R.; Lee, M.: Effect of fentanyl and naloxone on the P300 auditory potential. *Neuropharmacology*, 1984; 23: 931.
28. 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 nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1976; 197: 517.
29. Lord, J.A.H.; Waterfield, A.A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H.W.: Endogeneous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature [Lond.]*, 1977; 267:495.
30. Wüster, M.; Schulz, 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.

31. Goodman, R.R.; Snyder, S.M.; Kuher, 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.
32. Mason, T.S.; Fibiger, C.H.: Noradrenaline and selective attention: a review of the model and the evidence. Life Sci, 1980; 27: 617.
33. Taube, D.H.; Borowski, E.; Endo, T.; Starke, K.: Enkephalin: a potential modulator of noradrenaline release in rat brain. Eur J Pharmacol, 1976; 38: 377.
34. Buchsbaum, S.M.; Davis, C.G.; Nabor, D.; Rey, D.: Opiates, opiate antagonists, endorphins, and the somatosensory evoked potentials. Psychopharmacology Bull, 1981; 17: 107.
35. Watkins, R.L.; Meyer, J.D.: Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. Science, 1982; 216: 1185.