

Efectos respiratorios de la naloxona

M.º E. Carreira-Monteiro y J. Jiménez-Vargas *

Departamento de Investigaciones Fisiológicas, C.S.I.C.
Universidad de Navarra
31080 Pamplona (España)

(Recibido el 22 de noviembre de 1984)

M.º E. CARREIRA-MONTEIRO and J. JIMENEZ-VARGAS. *Respiratory Effects of Naloxone*. Rev. esp. Fisiol., 41, 187-194. 1985.

The respiratory effects of naloxone ($200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) on dogs, was studied measuring the parameters breath rate, inspiratory volume, breath minute volume, inspiratory time, total time of cycle, inspiratory volume/inspiratory time ratio, and inspiratory time/total time of cycle ratio. The statistical study was made by using the analysis of variance. Naloxone increases all the parameters studied as well as the response to CO_2 while it decreases inspiratory time. The results suggest that there are opioid neurons in the respiratory centre. The blockade of the opioid receptors by naloxone almost explains the respiratory effects observed.

Key words: Endogenous opioids, Naloxone, Respiratory control.

Los efectos respiratorios de la naloxona han sido objeto de diversas investigaciones. Según la mayoría de los trabajos experimentales, estimula la respiración (4, 8, 12, 15, 19, 21, 23) y aumenta la respuesta al CO_2 (1). Sin embargo, algunos no encuentran efecto en la experimentación (13) ni en adultos normales (2, 9, 14, 24), aunque se han observado cambios en situaciones patológicas (18, 22). Diversos autores concluyen que los opioides endógenos ejercen acción depresiva sobre el control de la respiración (5, 10, 12, 21), que sería como una

modulación inhibitoria tónica (6, 15, 16). El efecto túsígeno de la naloxona sugiere la existencia de neuronas de carácter opioide en el centro respiratorio (3). Revisiones farmacológicas recientes acerca de la naloxona (17, 20) señalan aspectos que merecen estudio. Hay resultados concordes pero también discrepantes que reclaman un mejor conocimiento de su acción farmacológica respiratoria. Además, en los trabajos sobre la acción respiratoria central de este fármaco apenas se ha tenido en cuenta la teoría del generador inspiratorio acoplado a un interruptor de la inspiración (7). Esto da mayor interés a la obtención de nuevos datos susceptibles de estudio de acuerdo con esa hipótesis, que quizá podría com-

* A quien debe dirigirse toda la correspondencia.

pletarse suponiendo la existencia de neuronas intercalares de carácter opioide en relación con cada uno de los componentes de este mecanismo central.

Material y métodos

Se emplearon 50 perros, anestesiados con tiopental sódico intravenoso a la dosis inicial de $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, manteniendo un nivel muy superficial de narcosis, que se consideró por completo comparable a la situación del animal recuperado de la anestesia.

Se registraron, en polígrafo Beckman, las siguientes gráficas: neumotacograma (NTG), presión pleural (PPI), electromiograma abdominal (EMGA), ECG y presión arterial. Por medio de dos neumotacógrafos de Fleisch, con un dispositivo de dos válvulas, se registró por separado la inspiración y la espiración, obteniendo el volumen inspirado por integración. El EMGA integrado se tomó como índice, aunque no cuantitativo, de la actividad muscular espiratoria.

A partir de los trazados gráficos, se determinaron los siguientes datos: frecuencia respiratoria (FR), volumen inspirado (V_i), volumen minuto respiratorio (V_m), tiempo de la inspiración (T_i) y tiempo total del ciclo (T_t). Se determinaron los cocientes V_i/T_i y T_i/T_t . Los cambios de V_i/T_i , permaneciendo invariable T_i/T_t —varíe o no la frecuencia—, pueden tomarse como índice de efecto predominante en la actividad inspiratoria central.

El estudio estadístico se hizo por análisis de la varianza, ANOVA 2.

Resultados

Efecto de la naloxona en respiración espontánea. — Una vez obtenidos los registros control se inyectó naloxona (clorhidrato) en inyección i.v., en 30 seg.

Con $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, los parámetros que representan el efecto sobre la ventilación experimentaron algún cambio, pero no significativo. La dosis de $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, produjo cambios estadísticamente significativos: aumento de FR, V_i , V_m y V_i/T_i con disminución de T_i , sin cambio significativo de la relación T_i/T_t (figura 1.3 y 4; tabla I.1). La naloxona produce aumento de actividad espiratoria que, aunque no se haya cuantificado, es apreciable (fig. 1.4).

El efecto alcanzó un máximo en 3 a 4 min, empezando a disminuir entre los 15 a 20 min. Pasada esta fase, los datos son discrepantes y, a veces, hasta se observó depresión respiratoria.

Naloxona y respuesta al CO_2 . — Después de un primer ensayo con CO_2 al 5 % en O_2 , en circuito abierto, con el sistema de dos válvulas, durante 7 min, seguido de un intervalo de 15 min respirando aire, se inyectó naloxona ($200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) y a los 5 min se repitió la respiración con la misma mezcla de CO_2 que en la prueba anterior. Los datos utilizados en el análisis del efecto del CO_2 en cada una de las pruebas corresponden a los trazados obtenidos inmediatamente antes y 5 min después del comienzo de la respiración en CO_2 (figura 1.1 y 2; 3 y 5).

Los datos del efecto de la naloxona se tomaron de las gráficas registradas inmediatamente antes de la inyección, y 3 min después (fig. 1.3 y 4).

La comparación del efecto de la naloxona con el efecto del CO_2 , partiendo de los valores medios de V_i , T_i y FR (tabla I.1 y 2), demuestra que la naloxona influye menos en la actividad inspiratoria y más en la frecuencia respiratoria.

La naloxona ($200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) aumenta la respuesta al CO_2 . Los diversos aspectos de la correlación entre naloxona y CO_2 se estudian por el análisis comparativo de grupos de datos (tabla I).

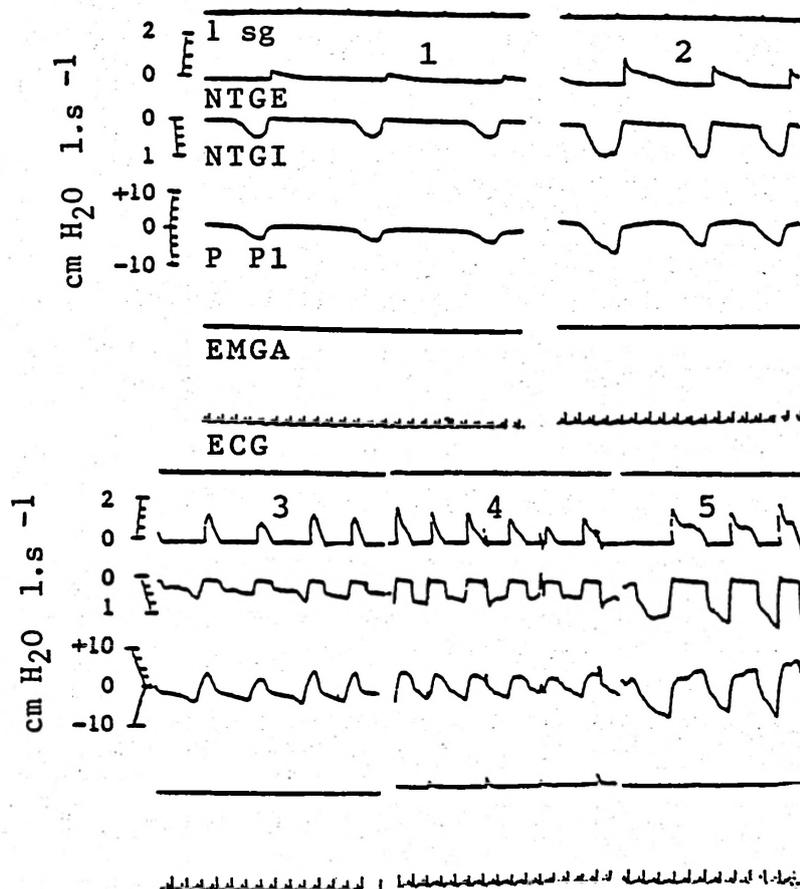


Fig. 1. Efecto de la inyección i.v. de naloxona en relación con la respuesta al CO_2 . NTGE, neumotacograma espiratorio. NTGI, neumotacograma inspiratorio. PPI, presión pleural. EMGA, electromiograma abdominal. ECG, electrocardiograma. 1) Respiración tranquila de control antes de CO_2 . 2) A los 5 minutos de respiración en CO_2 . 3) Respiración tranquila inmediatamente anterior a la inyección de naloxona. 4) A los 3 minutos de la inyección de $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de naloxona. 5) A los 5 minutos de CO_2 , habiendo empezado la respiración en CO_2 a los 8 minutos de la inyección de naloxona.

El CO_2 antes de la administración de naloxona, en situación de reposo, aumenta V_m , principalmente a expensas de aumento de V_i , sin cambio apreciable de FR; T_i y T_i/T_t tienen tendencia a aumentar, pero el cambio no es significativo; V_i y V_i/T_i aumentan (fig. 1.2; tabla I.2). Todo esto sugiere que el CO_2 influye principalmente sobre el mecanismo del control central de la inspiración.

La naloxona, después de la primera prueba con CO_2 y de 15 min respirando aire, produjo los cambios ya descritos (fig. 1.4; tabla I.1).

El CO_2 a los 5 min de la inyección de naloxona aumentó V_m con respecto al solo efecto de la naloxona, por aumento de V_i , a pesar de que la FR disminuye con relación al aumento que había provocado la naloxona (fig. 1.5; tabla I.3).

Tabla I. Efecto de la naloxona en respiración espontánea y en la respuesta al CO₂.
 1) Efecto de la naloxona en respiración espontánea. 2) CO₂ antes de naloxona. 3) CO₂ más naloxona comparativamente con naloxona.
 4) CO₂ más naloxona comparativamente con CO₂. 5) CO₂ más naloxona comparativamente con el control inicial.

Valores medios (\bar{x})						
	FR (r · min ⁻¹)	Vi (ml)	Vm (l · min ⁻¹)	Ti (s)	Vi/Ti	Ti/Tt
1)	** 63,00 → 74,0	** 104,50 → 140,00	** 6,4 → 10,36	** 0,62 → 0,47	** 217,0 → 394,00	0,56 → 0,53
2)	* 50,00 → 51,0	** 115,00 → 203,00	* 5,6 → 9,90	0,68 → 0,71	** 214,0 → 463,00	0,44 → 0,48
3)	* 67,55 → 60,7	** 143,45 → 206,55	** 9,8 → 11,83	0,50 → 0,58	390,6 → 395,15	0,49 → 0,47
4)	** 50,00 → 60,0	196,00 → 207,00	* 9,0 → 12,00	** 0,71 → 0,58	** 286,0 → 395,00	0,48 → 0,47
5)	62,00 → 60,0	** 106,50 → 205,00	** 6,5 → 11,80	** 0,62 → 0,94	** 216,0 → 379,00	0,50 → 0,48

* p < 0,05; ** p < 0,01.

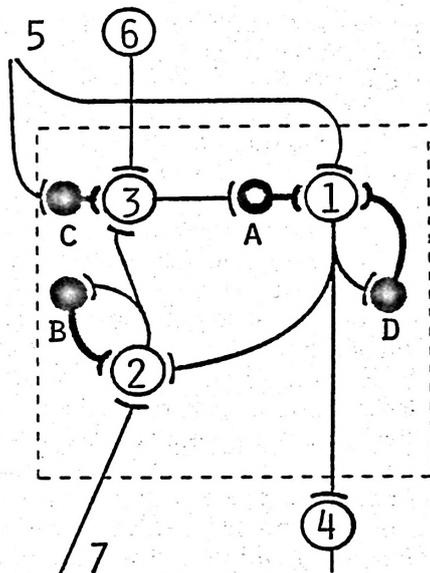


Fig. 2. Representación esquemática de la posible situación de las neuronas opioides en el centro respiratorio.

La neurona 1 representa el integrador inspiratorio que descarga rítmicamente sobre motoneuronas inspiratorias, 4. La neurona 3 representa el interruptor de la actividad inspiratoria del integrador. La neurona 2 sería estimulada rítmicamente por el integrador y, a su vez, estimularía el interruptor. La neurona A se supone inhibidora de transmisor no opioide, y las B, C y D, inhibidoras opioides. Las neuronas inhibidoras B y D se comportarían como amortiguadoras de las neuronas 2 y 1 respectivamente. La neurona C, intercalada en la vía aferente de los quimiorreceptores, inhibiría el interruptor de la inspiración. El integrador inspiratorio recibe fibras aferentes de quimiorreceptores, 5, cuyas descargas estimularían la actividad inspiratoria. Las vías aferentes de quimiorreceptores también establecerían conexiones sinápticas excitadoras de la neurona C, inhibidora del interruptor. El interruptor sería estimulado por neuronas del complejo parabraquial y núcleo de Koelliker, 6. Fibras aferentes de receptores pulmonares de tensión, 7, terminarían en sinapsis excitadoras de la neurona 2.

Por otra parte, la naloxona produce un cambio en la respuesta al CO_2 que se caracteriza por aumento de V_m debido

a aumento de FR, con un mínimo aumento de V_i . T_i se acorta y V_i/T_i aumenta. La relación T_i/T_t no cambia (fig. 1.2 y 5; tabla I.4). La diferencia de la respuesta en las dos condiciones que se comparan sugiere que la naloxona acelera el mecanismo interruptor de la inspiración.

El efecto de CO_2 más naloxona se ha valorado también tomando como referencia los datos obtenidos al comienzo de los trazados, inmediatamente antes de la primera prueba con CO_2 , es decir, respiración tranquila en reposo en el animal recuperado de la anestesia. Estos datos se compararon con los obtenidos en la fase final, a los 8 min de la inyección de naloxona, y cuando llevaba 5 min respirando CO_2 (fig. 1.1 y 5; tabla I.5). El resultado es un aumento significativo de V_i y V_i/T_i , lo que representa que el aumento de V_m en estas condiciones depende esencialmente de la activación del integrador inspirador central.

Discusión

Los efectos de la naloxona, tanto en respiración espontánea como sobre la respuesta al CO_2 , sugieren que hay neuronas de naturaleza opioide distribuidas por el centro respiratorio, según hipotéticamente se representan en la figura 2. Al abordar el análisis de los resultados, se ha tenido en cuenta la teoría del control respiratorio de Euler (7). Otros autores han interpretado los efectos respiratorios de los opiáceos, siguiendo las mismas bases teóricas (15). Dando por supuesto que el efecto depende esencialmente de un bloqueo de sinapsis inhibidoras opioides del centro respiratorio (fig. 2), una posible explicación sería la siguiente.

En condiciones normales, el estímulo de quimiorreceptores por CO_2 provocaría dos descargas en paralelo, produciendo dos efectos que se sumarían: estimu-

lación de la neurona 1 del integrador inspiratorio; y, además, inhibición de la neurona 3 del interruptor. Así se podría explicar que, al aumentar la concentración de CO₂, aumente Vi, sin cambiar FR (tabla I.2). Las inspiraciones de más volumen y más rápidas, por efecto de la naloxona (tabla I.1), se explicarían suponiendo un bloqueo de la neurona C, que suprimiría una inhibición del interruptor, y también un bloqueo de la neurona B, que eliminaría un amortiguador de las descargas excitadoras del interruptor, que así alcanzaría el nivel de descarga necesario para terminar la inspiración en un tiempo más breve. El bloqueo de la neurona D, amortiguadora de las descargas aferentes de quimiorreceptores sobre la neurona 1, permitiría, sin cambio en la intensidad de la estimulación de quimiorreceptores, un aumento de volumen inspiratorio.

La respuesta respiratoria al CO₂ bajo la acción de la naloxona, con respecto a la respuesta al CO₂ de control, podría atribuirse a un predominio cuantitativo de la acción del fármaco sobre el mecanismo interruptor de la inspiración por supresión de una inhibición —neurona C—, facilitando el efecto sobre FR, con escasa influencia sobre Vi. Posiblemente el nivel de CO₂ después de naloxona, cuando se inicia la prueba con CO₂ al 5 %, es bajo debido a la hiperventilación previa, por lo cual se acusaría menos el efecto estimulante inspiratorio del CO₂.

En cuanto al efecto del CO₂ después de naloxona comparativamente con el control inicial, posiblemente al comienzo de la prueba después de naloxona el nivel de CO₂ es más bajo de lo normal, es decir, habría menor efecto inhibitor del interruptor, por lo que se acusaría menos el efecto activador de la naloxona.

Los datos expuestos indican que la naloxona afecta a todos los componentes del mecanismo inspiratorio, postulado por la teoría del generador central (7),

pero no bastan para precisar diferencias cuantitativas en lo que se refiere a su acción sobre cada uno de los grupos neuronales. La conclusión que se puede formular, de acuerdo, por otra parte, con lo observado en un trabajo anterior (3), es que las neuronas opioides se encuentran formando circuitos de feed back corto en relación con los diversos niveles del mecanismo inspiratorio central. Hay, sin embargo, algún aspecto, como es el aumento de actividad espiratoria, nada fácil de explicar según el esquema de la indicada teoría. Para dilucidar este problema no bastan los datos expuestos, y serían necesarias nuevas investigaciones orientadas a precisar la conexión del generador central con las neuronas que controlan la actividad espiratoria. Finalmente, no se puede descartar la posible influencia de la naloxona sobre transmisores opiáceos a nivel de receptores periféricos del control de la respiración.

Resumen

Se estudia en perro el efecto de la naloxona (200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ i.v.) sobre la respiración, determinando los siguientes parámetros: frecuencia respiratoria, volumen inspirado (Vi), volumen minuto respiratorio, tiempo de la inspiración (Ti), tiempo total del ciclo (Tt); Vi/Ti, y Ti/Tt. El estudio estadístico por análisis de la varianza, Anova 2, muestra que la naloxona produce aumento de los tres primeros parámetros estudiados y de la relación Vi/Ti, con disminución del tiempo de la inspiración, y aumenta también la respuesta al CO₂.

Bibliografía

1. BEUBLER, E.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **311**, 199-203, 1980.
2. BUTLAND, R. J. A., WOODCOCK, A. A., GROSS, E. R. y GEDDES, D. M.: *N. Engl. J. Med.*, **305**, 1096, 1981.
3. CARREIRA-MONTEIRO, M.^a E. y JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **41**, 43-47, 1985.

4. CHERNICK, V. y CRAIG, R. J.: *Pediat. Res.*, **15**, 654, abstr. 1267, 1981.
5. DENAVIT-SAUBIE, M., CHAMPAGNAT, J. y ZIEGLANSBERGER, W.: *Brain Res.*, **155**, 55-57, 1978.
6. ELDRIDGE, F. L. y MILLHORN, D. E.: *Ann. Rev. Physiol.*, **43**, 121-135, 1981.
7. EULER, C. von: *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, **55**, 1647-1659, 1983.
8. FARBER, J. P. y MALTBY, M. A.: *Respir. Physiol.*, **41**, 279-287, 1980.
9. FLEETHAM, J. A., CLARKE, H., DHINGRA, S., CHERNICK, V. y ANTHONISEN, N. R.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, **121**, 1045-1049, 1980.
10. FLOREZ, J. y MEDIAVILLA, A.: *Brain Res.*, **138**, 585-590, 1977.
11. FLOREZ, J., PAZOS, A., HURLE, M. A. y MEDIAVILLA, A.: *Trends Pharmacol. Sci.*, **4**, 470-472, 1983.
12. GRUNSTEIN, M. M., HAZINSKI, T. A. y SCHLUETER, M. A.: *J. Appl. Physiol.*, **51**, 122-130, 1981.
13. HAZINSKI, T. A., GRUNSTEIN, M. M., SCHLUETER, M. A. y TOOLEY, W. H.: *J. Appl. Physiol.*, **50**, 713-718, 1981.
14. KAGAWA, S., STAFFORD, M. J., WAGGENER, T. H. y SEVERINGHAUS, J. W.: *J. Appl. Physiol.*, **52**, 1030-1034, 1982.
15. LAWSON, E. E., WALDROP, T. G. y ELDRIDGE, F. L.: *J. Appl. Physiol.*, **47**, 1105-1111, 1979.
16. LONG, W. A. y LAWSON, E. E.: *Respir. Physiol.*, **51**, 119-129, 1983.
17. MARTIN, W. R.: *Pharmacol. Rev.*, **35**, 285-323, 1984.
18. MICHIELS, T. M., LIGTH, R. W. y MAHUTTE, C. K.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, **128**, 823-826, 1983.
19. MOSS, I. R. y SCARPELLI, E. M.: *J. Appl. Physiol.*, **47**, 527-531, 1979.
20. MUELLER, R. A., LUNDBERG, D. B. A., BREESE, G. R., HEDNER, J., HEDNER, T. y JONASON, J.: *Pharmacol. Rev.*, **34**, 255-285, 1982.
21. POKORSKI, M. y LAHIRI, S.: *J. Appl. Physiol.*, **51**, 1533-1538, 1981.
22. SANTIAGO, T. V., REMOLINA, C., SCOLES, V. y EDELMAN, N. H.: *N. Engl. J. Med.*, **304**, 1190-1195, 1981.
23. SOWELL, J. G., BOWEN, S. R. y CARPENTER, F. G.: *Fed. Proc.*, **38**, 681, 1979.
24. WILLER, J. C., BOUREAU, F., DAUTHIER, C. y BONORA, M.: *Neuropharmacology*, **18**, 469-472, 1979.

