

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA. AREA DE PSICOBIOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

CAMBIOS INDUCIDOS EN LOS EFECTOS DE LA CLORPROMACINA  
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CUANDO ES ASOCIADA  
A BIPERIDENO O CLOMIPRAMINA

\* Navarro C., Pérez Raya, M.D.<sup>1</sup>, Risco S., Cabo, J. y Jiménez J.

RESUMEN

La aplicación de distintos test de conducta, así como el estudio del efecto hipotérmico en las asociaciones de clorpromazina con fármacos correctores de los efectos secundarios de la misma (antiparkinsonianos y antidepresivos tricíclicos) muestra una clara disminución del efecto depresor de la clorpromacina acompañado de un incremento en el efecto hipotérmico de la misma.

SUMMARY

The administration of a battery of behavioral tests along with a study of the hypothermal effects of associations of chlorpromazine and drugs given to offset its side-effects (i.e. antiparkinsonians and tricyclic antidepressants) reveal an evident decrease in the depressant effects of chlorpromazine together with enhanced hypothermal effects.

**Key words:** *Clorpromacina, Biperideno, Clomipramina, Conducta, Asociaciones de clorpromacina.*

INTRODUCCION.

La clorpromacina se puede considerar como el fármaco tipo o patrón dentro de los neurolépticos al cual se refieren las actividades de los nuevos fármacos activos en este sentido.

Ahora bien, si por una parte los neurolépticos ejercen un efecto beneficioso en el tratamiento de múltiples disturbios mentales entre los que destaca la esquizofrenia, no podemos olvidar la serie de efectos secundarios que pueden aparecer fundamentalmente en el caso de tratamientos prolongados. Dicho efectos, entre los que destacan disturbios en el sistema extrapiramidal, que se traducen en la aparición de un Parkinson iatrogénico, así como la posibilidad, en determinados casos, de la aparición de estados depresivos en los pacientes tratados con fenotiacinas, motivan la asociación a la medicación clorpromacínica o relacionada, de fármacos antiparkinsonianos así como de antidepresivos tricíclicos.

Este hecho hace que nos cuestionemos la posible modificación de la actuación de la clorpromacina al ser asociada a sustancias de alguno de los dos grupos farmacológicos antes mencionados.

#### MATERIAL Y METODO.-

Los animales de experimentación han sido ratas o ratones según el test aplicado. Se han utilizado ratas Wistar hembras de un peso de  $175 \pm 10$  g, para los siguientes test: comportamiento general, reflejos condicionados e hipotermia. Ratones Swiss albinos de un peso de  $30 \pm 2,5$  g, se han empleado en las siguientes técnicas: test de tracción, rota-rod y curiosidad. En todos los casos se han utilizado tres lotes de 10 animales cada uno: 1) Blanco (sin tratamiento), 2) Control (tratados con clorpromacina) y 3) Problema (tratados con la asociación motivo de estudio).

Dichas asociaciones han sido: Clorpromacina + biperideno (antiparkinsonianos) y clorpromacina + clomipramina (antidepresivo tricíclico).

Las dosis administradas han sido:

	<u>En ratas</u>	<u>En ratones</u>
Clorpromacina sola	$\frac{4 \text{ mg/Kg}}$	$\frac{6 \text{ mg/Kg}}{(1)}$
Clorpromacina	4 mg/Kg	6 mg/Kg
+	+	+
Biperideno	0.9 mg/Kg	1.3 mg/Kg (11)
Clorpromacina	4 mg/Kg	6 mg/Kg
+	+	+
Clomipramina	9 mg/Kg	13 mg/Kg (11)

En todos los casos los fármacos se han administrado intraperitonealmente en un volumen de 2 ml (ratas) y 0.1 ml (ratón).

Los animales han sido mantenidos en ayunas durante las 24 h. anteriores al desarrollo de la experiencia, disponiendo de agua ad libitum.

Para el estudio de la acción tranquilizante así como de la hipotermia se ha seguido la metodología que a continuación se describe:

## A) ACCION TRANQUILIZANTE.

*Comportamiento general.*- El grado de afectación de los distintos parámetros considerados (quietud, indiferencia, sueño, relajación muscular, ptosis parpebral, pérdida de motilidad espontánea y pasividad), se realiza por simple observación, sin mediar maniobra alguna, con la excepción de la pasividad (8) (9).

Los resultados se expresan como siguen: Comportamiento normal (N) corresponde al animal inquieto, curioso, despierto, manteniendo abierto sus párpados, sus músculos presentan un cierto grado de contracción y su actividad motora es la normal. Si estos parámetros se encuentran alterados, le damos la puntuación que va desde (+), valor mínimo hasta (+++), pasando por el valor intermedio (++) . La comparación de los resultados se ha realizado por el test de la Chi-cuadrado.

*Test de tracción.*- Se ha realizado mediante la técnica de Courvoisier (4) (6).

Los resultados vienen expresados por el % de animales, sobre un total de 10, que han superado la prueba en menos de 5 segundos. La experiencia se ha desarrollado a los 30 y 60 minutos de administrado el fármaco o asociación correspondiente. La comparación de medias se ha realizado por el método de la Chi-cuadrado.

*Test de la chimenea.*- Se ha seguido la técnica propuesta por (13).

Los resultados vienen expresados por el % de animales, sobre un total de 10, que superan la prueba en menos de 20 segundos. La comparación de medias se ha realizado por el método de la Chi-cuadrado.

*Rota-rod. Método de Dunhara y Miya.* (7) (14).- Se ha valorado la resistencia a la fatiga en los animales de experimentación.

La fatiga viene expresada en función del número de vueltas que son capaces de resistir los animales. Los resultados están expresados por el % de variación en el número de vueltas que resisten durante el tiempo que dura la experiencia. La comparación de medias se ha realizado por Análisis de la varianza.

*Reflejos condicionados.*- Se ha seguido el método de la rata trepadora o reacción condicionada de fuga, propuesto por Raynaud (10).

Los resultados vienen expresados en el % de animales, sobre un total de 10, que presentan abolición de reflejos condicionados en los tiempos que se indican. La comparación de medias se ha realizado por la Chi-cuadrado.

*Test de la curiosidad.*- Se ha seguido el método descrito por Boisier y Simon (3).

Los resultados se expresan por el % de disminución de la curiosidad a los 30 y 60 minutos del comienzo de la experiencia. La comparación de medias se ha efectuado mediante el análisis de la varianza.

*Potenciación del sueño barbitúrico.*- Se ha cronometrado el tiempo de sueño que inducen los fármacos objeto de estudio cuando previamente se ha administrado un barbitúrico (Pentobarbital sódico) (12).

Los resultados vienen expresados por el % de potenciación del sueño que induce el barbitúrico, calculado por la fórmula:

$$\% \text{ P.S.B.} + \frac{T_{FB} - T_B}{T_B} \times 100$$

siendo:  $T_{FB}$  = Tiempo medio del sueño inducido por el barbitúrico cuando se ha administrado previamente el fármaco o asociación motivo del estudio.

$T_B$  = Tiempo medio del sueño inducido por la administración del barbitúrico.

La comparación de medias se ha realizado mediante el análisis de la varianza.

## B) ACCION HIPOTERMICA

Se ha seguido la técnica descrita por Colot (2) (5).

Los resultados se expresan por la disminución de la temperatura rectal, en los animales de experimentación, a lo largo de las 6 horas que dura la experiencia. La comparación de estos resultados se ha llevado a cabo mediante el análisis de la varianza.

## RESULTADOS

a) *Comportamiento general.*- Como se aprecia en la Tabla I, las dos asociaciones estudiadas presentan diferencias significativas en todos los parámetros considerados al compararlos con la dosis de fármaco patrón.

b) *Test de tracción.*- Los resultados obtenidos en el test de tracción (Tabla II) ponen de manifiesto que la asociación Clorpromacina + bip (Kg + 0,13 mg/Kg) presenta diferencias significativas respecto a la actuación de la Clorpromacina (6 mg/Kg) a los 30 y 60 min. de su administración.

La asociación Clorpromacina + Clomipramina solo presenta diferencias significativas a los 60 min.

En ambas asociaciones se observa una disminución del efecto producido por el fármaco patrón (Clorpromacina a 6 mg/Kg) de una manera significativa.

c) *Test de la chimenea.*- Frente a esta técnica sólo se aprecian diferencias significativas respecto a los resultados obtenidos con el fármaco patrón en la asociación Clorpromacina + biperideno a los 60 min. de su administración; observándose en este caso una disminución del efecto depresor mostrado por la clorpromacina. (Tabla III).

d) *Rota-rod.*- Al asociar biperideno a la clorpromacina (Tabla IV) vemos que en las tres primeras horas de la administración provoca una disminución del efecto depresor de la clorpromacina. Disminución que a partir de la 4.<sup>a</sup> hora lo anula totalmente.

La asociación Clorpromacina + Clomipramina se muestra con un efecto depresor menor que la clorpromacina sola a lo largo de toda la experiencia.

e) *Reflejos condicionados.*- (Tabla IV). La asociación clorpromacina + bi-

TABLA I

## Comportamiento general.

Fármacos	Quiétude	Indiferencia	Sueño	Relajación muscular	Ptosis parpebral	Ausencia movimiento	Pasividad	Pérdida de actividad espontánea
Blanco	N (0/10) ++	N (0/10) ++	N (0/10) ++	N (0/10) ++	N (0/10) ++	N (0/10) ++	N (0/10) ++	N (0/10) ++
Clorpromazina	(10/10)	(10/10)	(10/10)	(10/10)	(10/10)	(10/10)	(10/10)	(10/10)
Clorpromazina + Biperideno	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***
Clorpromazina + Clomipramina	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***	N (0/10)***

(1) Número de animales sobre un total de diez, que se comportan igual que con la clorpromazina.

\*  $p < 0,1$     \*\*  $p < 0,05$     \*\*\*  $p < 0,01$ .

TABLA II

TEST DE TRACCION. Número de animales sobre un total de 10, que superan el test en un tiempo inferior a 5 segundos.

Fármacos	30 min.	60 min.
Blanco	(10/10)	(10/10)
Clorpromazina	(5/10)	(2/10)
Clorpromazina + Biperideno	(9/10)	(10/10)**
Clorpromazina + clomipramina	(8/10)	(7/10)*

1  $p < 0.1$     \*\*  $p < 0.05$     \*\*\*  $p < 0.01$

TABLA III

TEST DE LA CHIMENEA. Número de animales sobre un total de 10, que superan el test en un tiempo inferior a 20 segundos.

Fármacos	30 min.	60 min.
Blanco	(10/10)	(10/10)
Clorpromazina	(6/10)	(0/10)
Clorpromazina + Biperideno	(7/10)	(7/10)***
Clorpromazina + clomipramina	(6/10)	(1/10)*

1  $p < 0.1$     \*\*  $p < 0.05$     \*\*\*  $p < 0.01$

TABLA IV

ROTAROD. Porcentaje de variación en el número de vueltas durante el tiempo que dura la experiencia.

Fármacos	30 min	1 h.	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Blanco	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Clorpromazina	99,2%	99,1%	99,7%	99,7%	99,6%	99,1%	98,3%
Clorpromazina + Biperideno	44,1%*	22,5%**	60,5%***	59,4%***	-0,56%***	2,26%***	-30,9%***
Clorpromazina + Clomipramina	84,7%***	78,1%***	62,4%***	68,5%**	62,7%*	56,9%***	5,44%***

1 p<0.1    \*\*p<0.05    \*\*\*p<0.01

TABLA V

REFLEJOS CONDICIONADOS.- Número de animales sobre un total de 10, que presentan abolición del reflejo condicionado.

Fármacos	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Blanco	(0/10)	(0/10)	(0/10)	(0/10)	(0/10)	(0/10)
Clorpromazina	(5/10)	(8/10)	(8/10)	(10/10)	(8/10)	(8/10)
Clorpromazina + Biperideno	(0/10)**	(0/10)***	(0/10)***	(0/10)***	(0/10)***	(0/10)***
Clorpromazina + Clomipramina	(0/10)**	(0/10)***	(2/10)**	(5/10)**	(0/10)***	(0/10)***

\* p<0,1    \*\* p<0,05    \*\*\* p<0,01.

perideno (4 mg/Kg + 0,9 mg/Kg) no muestra abolición de los reflejos condicionados a lo largo de la experiencia, a diferencia de lo que ocurre con el fármaco patrón.

La asociación clorpromacina + clomipramina (4 mg/Kg + 9 mg/Kg) solo muestra abolición de reflejos a la 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> hora del comienzo de la experiencia, provocando una disminución del efecto depresor del fármaco.

f) *Test de la curiosidad.*- Como se aprecia en la Tabla VI, sólo la asocia-

TABLA IV

ROTAROD. Porcentaje de variación en el número de vueltas durante el tiempo que dura la experiencia.

Fármacos	30 min	1 h.	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Blanco	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Clorpromazina	99,2%	99,1%	99,7%	99,7%	99,6%	99,1%	98,3%
Clorpromazina + Biperideno	44,1%*	22,5%**	60,5%***	59,4%***	-0,56%***	2,26%***	-30,9%***
Clorpromazina + Clomipramina	84,7%***	78,1%***	62,4%***	68,5%**	62,7%*	56,9%***	5,44%***

1 p<0.1    \*\*p<0.05    \*\*\*p<0.01

TABLA V

REFLEJOS CONDICIONADOS.- Número de animales sobre un total de 10, que presentan abolición del reflejo condicionado.

Fármacos	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Blanco	(0/10)	(0/10)	(0/10)	(0/10)	(0/10)	(0/10)
Clorpromazina	(5/10)	(8/10)	(8/10)	(10/10)	(8/10)	(8/10)
Clorpromazina + Biperideno	(0/10)**	(0/10)***	(0/10)***	(0/10)***	(0/10)***	(0/10)***
Clorpromazina + Clomipramina	(0/10)**	(0/10)***	(2/10)**	(5/10)**	(0/10)***	(0/10)***

\* p<0,1    \*\* p<0,05    \*\*\* p<0,01.

perideno (4 mg/Kg + 0,9 mg/Kg) no muestra abolición de los reflejos condicionados a lo largo de la experiencia, a diferencia de lo que ocurre con el fármaco patrón.

La asociación clorpromacina + clomipramina (4 mg/Kg + 9 mg/Kg) solo muestra abolición de reflejos a la 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> hora del comienzo de la experiencia, provocando una disminución del efecto depresor del fármaco.

f) *Test de la curiosidad.*- Como se aprecia en la Tabla VI, sólo la asocia-

TABLA VI

TEST DE LA CURIOSIDAD.- Porcentaje de disminución de la curiosidad a los 30 y 60 min. tras la administración de los fármacos.

Fármacos	30 min.	60 min.
Blanco	0%	0%
Clorpromazina	47,5%	67,8%
Clorpromazina + Biperideno	32,3%	52,5%
Clorpromazin + Clomipramina	46,5%	18,6%**

\*  $p < 0,1$     \*\*  $p < 0,05$     \*\*\*  $p < 0,01$ .

TABLA VII

POTENCIALIZACION DEL SUEÑO BARBITURICO.- Porcentaje de potencialización del sueño barbitúrico.

Fármacos	% BS
Blanco	0
Clorpromazina	78,7
Clorpromazina + Biperideno	70,8
Clorpromazina + Clomipramina	55,1**

\*  $p < 0,1$     \*\*  $p < 0,05$     \*\*\*  $p < 0,01$ .

TABLA VIII

HIPOTERMIA.- Porcentaje de disminución de la temperatura corporal tras la administración de los fármacos.

Fármacos	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Blanco	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Clorpromazina	2,28%	2,48%	2,02%	1,705%	0,72%	0,66%
Clorpromazina + Biperideno	4,65%*	2,14%	1,5%	1,37%	1,37%	0,71%
Clorpromazina + Clomipramina	5,68%***	3,58%	3,12%	2,99%	2,54%*	1,49%

\*  $p < 0,1$     \*\*  $p < 0,05$     \*\*\*  $p < 0,01$ .

ción clorpromacina + clomipramina, a los 60 min., presenta diferencia con relación a la clorpromacina, observándose una disminución del efecto depresor mostrado por este fármaco cuando se administró en solitario.

g) *Potenciación del sueño barbitúrico.*- De las asociaciones ensayadas, la clorpromacina + clomipramina (6 mg/Kg + 1,3 mg/Kg) es la que presenta diferencias significativas respecto al fármaco patrón, produciéndose una disminución de la potencialización del sueño barbitúrico. (Tabla VII).

h) *Acción hipotérmica.*- Las dos asociaciones estudiadas provocan, a los 60 min. de comenzada la experiencia, un aumento de la acción hipotérmica de la clorpromacina. A lo largo del resto de la experiencia, las dos asociaciones muestran una acción similar a la del fármaco patrón, si exceptuamos la hipotermia producida por la asociación clorpromacina + clomipramina a la 5.<sup>a</sup> h. de la experiencia. (Tabla VIII).

## DISCUSION GENERAL.

La administración conjunta tanto de clorpromacina + biperideno como de clorpromacina + clomipramina ha dado como resultado una clara disminución del efecto depresor mostrado por la clorpromacina en solitario.

En efecto, así se desprende de la consideración de los resultados obtenidos en la ejecución de los test correspondientes a: comportamiento general, tracción y chimenea, medida de la resistencia a la fatiga (rota-rod) e incluso en la abolición de los reflejos condicionados en el cual se observa la persistencia del reflejo de huida cuando la clorpromacina se administra asociada tanto al biperideno como a la clomipramina, siendo en este sentido el biperideno más activo que la clomipramina.

En lo relativo a la potencialización del sueño inducido por barbitúricos, la asociación a la clorpromacina del biperideno no modifica el efecto de la clorpromacina administrada en solitario; sin embargo dicho efecto es menor cuando lo que se asocia a la clorpromacina es la clomipramina.

Semejantes comportamientos se observan en relación a la disminución de la curiosidad.

Si bien en todos los test anteriormente considerados, la asociación a la clorpromacina de biperideno o de clomipramina provoca una disminución del efecto depresor de la clorpromacina, en lo referente a la acción hipotérmica se observa un incremento de la misma.