

MODIFICACIONES DEL EFECTO BLOQUEANTE ALFA
DE LA CLORPROMAZINA EN ASOCIACIONES
CON DIVERSOS DEPRESORES DEL S.N.C.

J. Jiménez, C. Navarro, M.D. Pérez Raya, A. Zarzuelo, J.M. Duarte y J. Cabo

RESUMEN

En el presente trabajo se estudian las modificaciones en el efecto bloqueante alfa de la clorpromazina (efecto secundario), al asociarla con perfenazina (neuroléptico fenotiazínico), con clotiapina (análogo estructural de la clorpromazina) y diazepam (ansiolítico), utilizando como modelo experimental conducto deferente de rata. Se llega a la conclusión que éstos tres fármacos al asociarlos a la clorpromazina incrementan el efecto bloqueante alfa de la misma al utilizar como agonista, la adrenalina, en el sentido de modificar su ED_{50} .

SUMMARY

The alpha blocking effects of chlorpromazine (secondary effect) when associated to perphenazine (a phenothiazine neuroleptic), clothiapine (a structural analogue of chlorpromazine) and diazepam (and anxiolytic) were studied in rat vas deferens preparations. Results showed that all three drugs, when associated with chlorpromazine, enhanced the alpha blocking effects of the latter when adrenaline was used as the agonist, as shown by the rise in the ED_{50} of chlorpromazine.

INTRODUCCION

La gran incidencia de alteraciones mentales tales como neurosis, psicosis y otros disturbios psicopatológicos, han hecho que existan una gran variedad de fármacos de diferentes tipos, que se utilizan para el tratamiento de las mismas. Estos fármacos se pueden clasificar de una forma general como neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas...) y ansiolíticos, en el que las benzodiazepinas constituyen el ejemplo más importante.

En trabajos anteriores de nuestro Departamento (1), se estudió los efectos que producían en una batería de técnicas activas sobre el SNC de una serie de éstos fármacos asociados, comparándolos con la actividad que presenta sola la clorpromazina. Datos que nos indicaron que existía un sinergismo en cuanto a los efectos depresores de la acción de la clorpromazina al asociarla con perfenazina, clotiapina y diazepam. En éste trabajo pretendemos comprobar si la asociación de éstos fármacos modifica o no el efecto bloqueante alfa de la clorpromazina, ya que el bloqueo de los receptores alfa es uno de los efectos secundarios más patentes en la utilización de este tipo de fármacos en clínica.

MATERIAL Y METODOS.-

El efecto bloqueante alfa se ha estudiado mediante las modificaciones de las curvas dosis-efecto de la adrenalina en el conducto deferente de rata.

Los conductos deferentes provienen de ratas macho Wistar, tras sacrificio y desangrado total, se les extraen los conductos colocándolos en un baño de órganos de 25 ml, conteniendo solución de Krebs a 31°C, aireada con carbógeno (95 % O₂, 5 % CO₂) y sometidos a una tensión inicial de 1g. La composición de la solución de Krebs en (mM) es ClNa 119, CO₃HNa 25, D-glucosa 11.1, ClK 4.7, Cl₂Ca 2.5, PO₄ H₂ K 1.2, SO₄Mg 1.1. Las contracciones se registran con ayuda de un traductor isométrico conectado a un polígrafo Dynograph Beckman tipo 411.

La adrenalina produce una contracción del conducto deferente por estimulación de los alfa adrenoceptores postsinápticos. Para el cálculo de las curvas dosis-respuesta se sigue el método de Van Rossum (2) y se realizan por la adición cada 45 sg al baño de órganos, de concentraciones crecientes de agonista, sin lavado intermedio, hasta conseguir el efecto máximo. Después de registrar dos curvas control (agonista solo) similares, una cantidad determinada de antagonista (clorpromazina, perfenazina, clotiapina y diazepam) se añaden al baño, 5 min antes de la realización de una nueva curva acumulativa. Entre dos experiencias consecutivas se espera 15 min de reposo.

Los resultados se expresan en porcentaje de la contracción máxima y mediante la DE₅₀.

RESULTADOS Y DISCUSION.-

1) Asociación clorpromazina + perfenazina. En la tabla I, se indican las modificaciones en la DE_{50} y E_{max} de la adrenalina en presencia de clorpromazina, perfenazina y la asociación clorpromazina + perfenazina. Al comparar los resultados obtenidos por la clorpromazina sola y asociada a la perfenazina, vemos como existen unas modificaciones sustanciales en cuanto al comportamiento bloqueante alfa.

TABLA I

Modificaciones de las curvas dosis-efecto de la adrenalina (DE_{50} y E_{max}) en conducto deferente de rata, tras la administración de clorpromazina, perfenazina y la asociación de clorpromazina + perfenazina (n=8).

	Dosis μ M Clorpromazina	Dosis μ M Perfenazina	E_{max}	DE_{50}
	0.25	—	107.9 \pm 12.1	15.4 \pm 2.5
	0.5	—	90.5 \pm 12.5	30.1 \pm 7.0
	1.0	—	77.2 \pm 7.8*	33.8 \pm 8.2
	2.0	—	58.8 \pm 15.3**	36.2 \pm 9.1
Adrenalina	—	0.19	107.6 \pm 28.9	13.2 \pm 4.5
(0.54 μ M-279.8 μ M)	—	0.39	113.7 \pm 27.8	21.4 \pm 4.9
	—	0.79	126.5 \pm 33.1	28.3 \pm 7.7
	0.06	0.15	122.6 \pm 0.1**	18.8 \pm 5.5
	0.12	0.15	121.9 \pm 10.3	27.9 \pm 11.7
	0.25	0.15	123.3 \pm 11.4	46.7 \pm 12.3*

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

La clorpromazina sola presenta un antagonismo frente a las contracciones producidas por la adrenalina en el sentido de disminuir el efecto máximo sin modificar significativamente la DE_{50} , sin embargo al asociarlo a la perfenazina el E_{max} de la adrenalina no disminuye, incluso aumenta (a la dosis de 0.06 μ M de clorpromazina + 0.15 μ M de perfenazina), pero sí que se modifica sustancialmente la DE_{50} de la adrenalina (15.4 \pm 2.5 a 0.25 μ M de clorpromazina + 46.7 \pm 12.3 a 0.25 μ M de clorpromazina + 0.15 μ M de perfenazina).

Por todo ello pensamos que al asociar la perfenazina a la clorpromazina (a las dosis ensayadas por nosotros) aumentaría el antagonismo de éste último sólo en su aspecto de modificar la DE_{50} del agonista.

2) Asociación clorpromazina + clotiapina. En la tabla II, se indican los resultados obtenidos con ésta asociación, comprobando que la misma modifica

TABLA II

Modificaciones de las curvas dosis-efecto de la adrenalina (DE_{50} y E_{max}) en conducto deferente de rata, tras la administración de clorpromazina, clotiapina y la asociación de clorpromazina + clotiapina (n=8).

	Dosis μ M Clorpromazina	Dosis μ M clotiapina	E_{max}	DE_{50}
	0.25	————	107.9 \pm 12.1	15.4 \pm 2.5
	0.5	————	90.5 \pm 12.5	30.1 \pm 7.0
	1.0	————	77.2 \pm 7.8*	33.8 \pm 8.2
	2.0	————	58.8 \pm 15.3**	36.2 \pm 9.1
Adrenalina	————	0.93	79.4 \pm 8.6*	16.2 \pm 4.3
(0.54 μ M–279.8 μ M)	————	1.86	51.2 \pm 10.4**	21.8 \pm 7.4
	————	3.72	35.9 \pm 7.1**	30.6 \pm 15.1
	0.06	1.16	87.4 \pm 1.8**	25.3 \pm 6.6*
	0.12	1.16	83.9 \pm 4.5*	27.2 \pm 3.8**
	0.25	1.16	71.3 \pm 7.7*	33.4 \pm 4.2**

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

TABLA III

Modificaciones de las curvas dosis-efecto de la adrenalina (DE_{50} y E_{max}) en conducto deferente de rata, tras la administración de clorpromazina, diazepam y la asociación de clorpromazina + diazepam (n=8).

	Dosis μ M Clorpromazina	Dosis μ M Diazepam	E_{max}	DE_{50}
	0.25	————	107.9 \pm 12.1	15.4 \pm 2.5
	0.5	————	90.5 \pm 12.5	30.1 \pm 7.0
	1.0	————	77.2 \pm 7.8*	33.8 \pm 8.2
	2.0	————	58.8 \pm 15.3**	36.2 \pm 9.1
Adrenalina	————	0.7	82.0 \pm 6.7	22.6 \pm 9.8
(0.54 μ M–279.8 μ M)	————	1.4	69.1 \pm 0.5**	22.3 \pm 5.6
	————	2.8	48.5 \pm 12.6	19.7 \pm 4.0
	0.06	1.4	101.6 \pm 15.7	15.9 \pm 1.4
	0.12	1.4	94.8 \pm 15.9	21.4 \pm 3.1
	0.25	1.4	82.2 \pm 15.6	38.6 \pm 1.6**

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

tanto los E_{max} como la DE_{50} . Las modificaciones en el E_{max} se pueden justificar en base a la actividad individual de la clotiapina, sin embargo las modificaciones de la DE_{50} del agonista, sí nos indican un claro sinergismo entre éstos dos fármacos, ya que se obtienen valores de la DE_{50} de la adrenalina similares en presencia de la clorpromazina a las dosis de $1.0 \mu M$ que con la asociación de $0.25 \mu M$ de clorpromazina más $1.16 \mu M$ de clotiapina, dosis a las que éstos fármacos individualizados no modifican la DE_{50} del agonista.

3) Asociación clorpromazina + diazepam. En la tabla III, se indican los resultados obtenidos con la clorpromazina, diazepam y la asociación clorpromazina + diazepam. Estos resultados nos muestran como al asociar la clorpromazina con el diazepam, se incrementa el efecto bloqueante alfa de la misma, en este sentido podemos comprobar que se obtienen modificaciones similares tanto en la DE_{50} como en el E_{max} de la adrenalina en presencia de $1.0 \mu M$ de clorpromazina sola, que con $0.25 \mu M$ de clorpromazina asociada a $1.4 \mu M$ de diazepam.

Por tanto podemos resumir que estos tres fármacos, al asociarlos con la clorpromazina incrementan el efecto bloqueante alfa de la clorpromazina al utilizar como agonista la adrenalina, en el sentido de modificar su DE_{50} .

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pérez Raya, MD.; Risco, R.; Navarro, C.; Jiménez, J. Cabo, J.; Pharmaceutica Acta Helvetiae (en prensa).
- (2) Van Rossum.; Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 229-230 (1963).