

III

POSIBLES ANALOGIAS ENTRE LA SEROTONINA Y EL MALEATO DE QUIPAZINA¹

DRES. EFRAÍN G. PARDO,^{2,3} ENRIQUE HONG,³ LAWRENCE
F. SANCILIO⁴ Y ROBERTO VARGAS^{2,3}

Con el objeto de establecer la posible similitud entre las acciones biológicas de la quipazina y las de la serotonina, se estudió el efecto de ambas sustancias sobre diversas estructuras. Se encontró que la quipazina indujo contracción de los músculos lisos del útero de rata, de la aorta de conejo y de la tráquea y el íleo de cobayo; también produjo broncoconstricción en el cobayo, edema local en la rata, aumento de temperatura en el conejo, y estimulación del sistema nervioso central en el gato. Es bien conocido que todas estas acciones son producidas por la serotonina, o por un precursor de ella, el 5-hidroxitriptofano. Adicionalmente se encontró que tanto la contracción del útero de rata y de la aorta de conejo como la broncoconstricción en el cobayo, el edema local en la rata y la reacción de furia en el gato, inducidas por la quipazina, se antagonizaron por la administración previa de sustancias antiserotonínicas, como la metisergida, la ci-proheptadina y el BOL-148.

En el íleo de cobayo, la acción estimulante de la quipazina fue antagonizada parcialmente por la morfina, y no se modificó por la metisergida. Este hallazgo sugiere que la quipazina, al igual que la serotonina, actúa sobre los receptores D y M del íleo de cobayo.

Los resultados de este trabajo confirman la semejanza entre las acciones farmacológicas de la quipazina y las de la serotonina.

En vista de la duración de los efectos de la quipazina, que tal vez se relaciona con el hecho de que el compuesto no es sustrato de la monoamino oxidasa, se sugiere que sea considerada como "sustancia serotonínica de acción prolongada". (Gac. Méd. Méx. 99: 758, 1969).

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 12 de julio de 1967.

² Académico numerario.

³ Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.

⁴ Therapeutics Research Laboratory, Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Ind. Dirección actual: A. H. Robbins Co. Inc., Richmond, Va.

EN EL CURSO de una de las presentaciones anteriores, se describió un patrón de acción del maleato de quipazina sobre diversos músculos lisos semejante al que resulta de la aplicación de serotonina a estos mismos tejidos. Se señaló también que las acciones ute-

rinas de la quipazina habían sido antagonizadas por la metisergida. Estos hechos sugirieron que la substancia pudiera obrar como agonista en tejidos ricos en receptores serotoninícos. La estructura química de la quipazina no permite predecir una acción de este tipo, pero si consideramos al núcleo quinolínicó como núcleo indólico expandido por un carbono, se hacen aparentes relaciones con la serotonina misma o con otras substancias indólicas que son antagonistas de la serotonina o que producen efectos centrales semejantes a los que pueden obtenerse con dosis elevadas de la quipazina, tales como la metisergida, la reserpina, la harmina, la bufotenina, la etriptamina, la psilosina, la dietilamida del ácido lisérgico, y la dietilamida del ácido bromolisérgico. Además, los efectos estimulantes del compuesto estarían de acuerdo con la hipótesis de acción serotoniníca, si consideramos que la depresión del sistema nervioso central que sigue a la administración de reserpina se supone, cuando menos en parte, debida al agotamiento de la amina en estructuras cerebrales.

En vista de lo anterior, se consideró de interés explorar más a fondo las posibles analogías farmacológicas entre el compuesto sintético y la serotonina, estableciéndose como criterios para la valoración de la hipótesis la confirmación de las acciones mencionadas en músculos lisos de diversas estructuras, y la definición de antagonismo por diversas de las substancias con conocido efecto antiserotoniníco a las acciones de la quipazina en distintas estructuras sensibles

al mediador químico. Pareció prudente analizar, adicionalmente, la influencia de la quipazina misma sobre las acciones de la serotonina. En una comunicación reciente aparecen algunos aspectos de estos estudios comparativos.¹

El efecto estimulante de la quipazina y de la serotonina se comprobó en diversas preparaciones aisladas. Así, ambas substancias produjeron contracción del segmento de útero de rata, de la tira de aorta de conejo, del segmento de íleo de cobayo y de la tira espiral de tráquea de cobayo. La magnitud de las respuestas fue proporcional a la concentración de quipazina o serotonina en el baño (Fig. 1). La distinta inclinación de las curvas de dosis respuesta a una y otra substancia, que pudieron deberse a diferencias en las constantes de disociación de los complejos agonista-receptor,^{2, 3} no permitieron hacer juicios satisfactorios de potencia relativa.

Adicionalmente, se demostró que la inyección local de quipazina, a semejanza de lo que ocurre con serotonina,⁴ produjo edema en la pata de la rata, y que el compuesto quinolínicó aumentó la resistencia pulmonar a la distensión en el cobayo sometido a respiración artificial constante (preparación de Konzett y Rössler⁵). Asimismo, se encontró que la administración endovenosa de quipazina en el conejo producía aumento en la temperatura, semejante al que se puede obtener por la administración, en la misma especie y en condiciones experimentales apropiadas, de un precursor de la serotonina, el 5-hidroxitriptofano.⁶

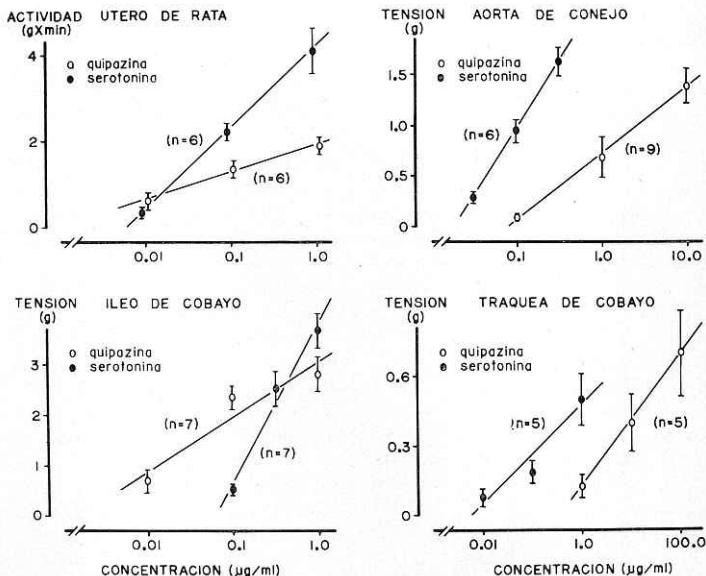


FIG. 1. Acción comparativa de la quipazina y la serotonina en el segmento uterino de rata, la tira de aorta de conejo, el segmento de íleo de cobayo y la tira de tráquea de cobayo. Las curvas de dosis respuesta con quipazina y con serotonina se construyeron con las medias del número de experimentos que se indica en cada caso. Las líneas verticales corresponden a los errores estándar. Las abscisas representan las concentraciones de quipazina y de serotonina; las ordenadas las respuestas en término de actividad, expresadas en $g \times min$ durante 5 min para el útero de rata, y en términos de g de tensión para las otras estructuras.

Se confirmó también el antagonismo de la metisergida a la acción de la quipazina en el músculo liso de útero de rata. La metisergida a una concentración baja (0.1 ng/ml), antagonizó las respuestas del segmento aislado de útero a diversas concentraciones de quipazina (Fig. 2). El que el antagonismo casi completo a concentraciones bajas de quipazina fuera parcialmente superado por la concentración más alta, su-

giere un bloqueo de tipo competitivo y apoya la hipótesis de la acción de ambas sustancias sobre el mismo receptor.

Un antagonismo semejante pudo observarse en otras estructuras sensibles a la quipazina. Así, la metisergida, antagonizó significativamente el efecto broncoconstrictor de la quipazina en el cobayo (Fig. 3) y la acción estimulante de esta sustancia en la tira de aorta de conejo (Fig. 4). En esta última prepa-

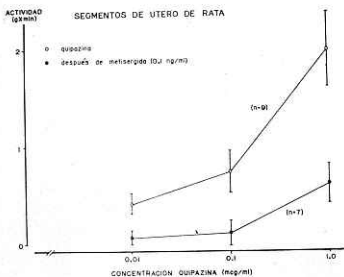


FIG. 2. Influencia de la metisergida sobre las respuestas del segmento de útero de rata a la quipazina. Las curvas de dosis respuesta a la quipazina fueron construidas con la media del número de experimentos que se indica. Los círculos vacíos representan las respuestas controles a la quipazina; los círculos llenos a respuestas a quipazina en presencia de 0.1 ng/ml de metisergida. Otros detalles, como en la Fig. 1.

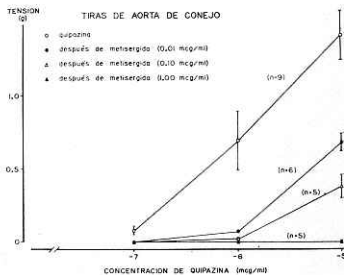


FIG. 4. Efecto de la metisergida sobre las respuestas de tira de aorta de conejo a la quipazina. Las curvas de dosis respuesta a la quipazina fueron construidas con la media del número de experimentos que se indica. Los experimentos fueron realizados en ausencia de metisergida (o) y en presencia de esta sustancia a concentraciones de 0.01 mcg/ml (●), 0.1 mcg/ml (Δ) y 1.0 mcg/ml (▲). Otros detalles, como en la Fig. 1.

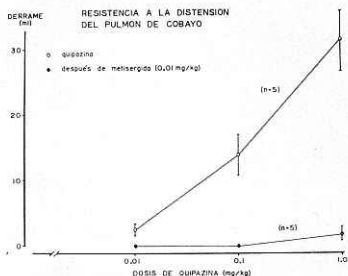


FIG. 3. Influencia de la metisergida sobre el aumento de resistencia a la distensión pulmonar del cobayo inducida por quipazina. Se muestran las respuestas a diversas dosis de quipazina en 5 cobayos normales (o) y en 5 animales pretratados con una inyección endovenosa de 0.01 mg/kg de metisergida (●). Las líneas verticales corresponden a los errores estándar. Las abscisas representan las dosis intravenosas de quipazina; las ordenadas, el aumento de resistencia a la distensión del pulmón, expresada en términos del derrame de aire en ml de los pulmones sometidos a respiración artificial a un volumen constante.

ración, el antagonismo ejercido por la metisergida fue proporcional a la concentración a la que se aplicó.

Explorando la influencia de otros antiserotonínicos sobre las acciones de la quipazina, se encontró que en la rata el pretratamiento con BOL-148, la dietilamida del ácido bromolisérgico, produjo un antagonismo claro del edema local provocado por la inyección subplantar de quipazina, en comparación con la respuesta observada en animales que no recibieron el agente antiserotonínico (Fig. 5).

Adicionalmente a los datos anteriores, se ha encontrado que los efectos centrales de la quipazina pueden también ser suprimidos por la ciproheptadina, sustancia de conocida acción antiserotonínica.

Ahora bien, se sabe que algunas ac-

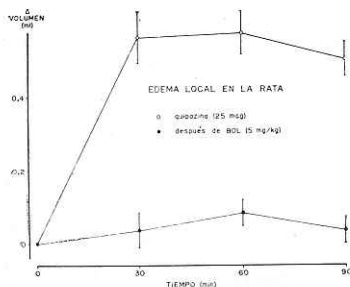


FIG. 5. Influencia del BOL-148 sobre el edema de la pata de la rata inducido por quipazina. Cada punto representa la media de seis animales; las líneas verticales indican los errores estándar. Se muestra el curso temporal del edema producido por la inyección subplantar de 25.0 mcg. de quipazina en ratas normales (○) y en animales pretratados con 5.0 mg/kg de BOL-148 (●). Las abscisas representan el tiempo después de la inyección de quipazina; las ordenadas, el aumento local de volumen.

ciones de la serotonina no son interrumpidas por los antagonistas clásicos, pero sí por la morfina, aplicándose el calificativo de receptores "M" de la serotonina a los que participan en estas respuestas.⁷ El ileo de cobayo responde con contracción tanto a la quipazina como a la serotonina, y los efectos de ambas sustancias son claramente antagonizados por la morfina, más no son modificados o lo son en pequeño grado por la metisergida (Fig. 6). Esto representa una analogía más entre la quipazina y la serotonina.

Los experimentos llevados a cabo para analizar la posibilidad de que la quipazina antagonizara los efectos de la serotonina mostraron que, si bien era posible inducir alteraciones en las respuestas de la serotonina por administra-

ción previa de la quipazina en diversas estructuras, estas respuestas sólo se disminuían significativamente con concentraciones o dosis de quipazina que por sí tenían acción intensa sobre la estructura estudiada. Se concluyó que el pequeño antagonismo producido por estas dosis altas debía considerarse como ejemplo de taquifilaxia cruzada, situación que no es rara entre dos agonistas que obran en el mismo grupo de receptores.

Todo lo anterior confirma la hipótesis de una estrecha analogía en las acciones farmacológicas de la droga nueva y del mediador químico. Atendiendo a los parámetros de duración de acción de la quipazina y al hecho de que este compuesto no es sustrato de la monoamino oxidasa, se ofrece la tentación de calificar al compuesto nuevo como sustancia serotoninica de larga acción. Esta sugestión recibiría fuerte apoyo si se demostrara paralelismo claro entre las acciones de una y otra sustancia sobre el sistema nervioso central. Desafortunadamente, la administración intravenosa de la serotonina no se sigue de alteraciones significativas de la conducta o del patrón electroencefalográfico. Sin embargo, esto probablemente se debe a que la amina administrada penetra pobremente al sistema nervioso central,⁸ y tiene vida media muy corta.⁹ Es probable que la búsqueda de analogías a este nivel tenga que llevarse a cabo en animales con depresión en la actividad de monoamino oxidasa, a los que se administren dosis altas de los precursores de la serotonina. De terminar confirmándose la hipótesis sugerida,

ILEO DE COBAYO

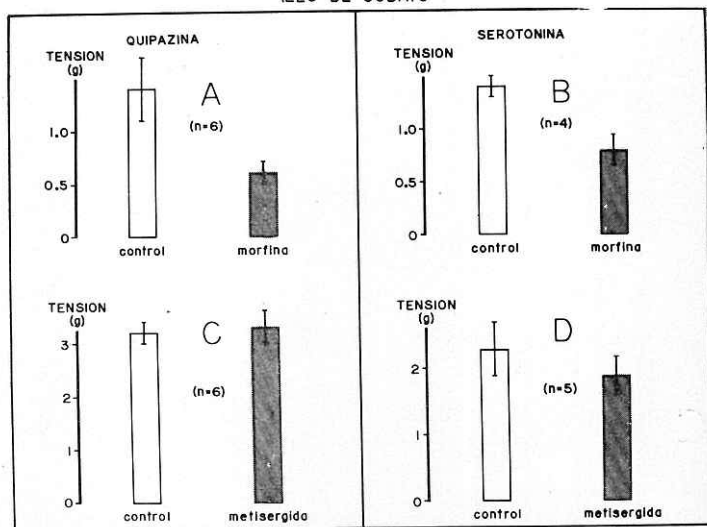


FIG. 6. Influencia de la morfina y la metisergida sobre las respuestas de segmentos de íleo de cobayo a quipazina y a serotonina. Las barras vacías representan la media de las respuestas del íleo a 0.1 mcg/ml de quipazina (A y C) o de serotonina (B y D). Las barras sombreadas, la media de las respuestas a las mismas substancias en presencia de 1.0 mcg/ml de morfina (A y B) o de metisergida (C y D). El número de experimentos se indica en cada segmento de la gráfica. Las líneas verticales corresponden a los errores estándar. Las ordenadas representan las respuestas expresadas en g de tensión.

la quipazina, además de las posibles aplicaciones que pueden o no encontrarse en la terapéutica, constituirá seguramente un instrumento valioso en la mejor definición de las acciones biológicas de la serotonina. En la actualidad, se continua el esfuerzo por analizar con mayor profundidad el problema planteado.

REFERENCIAS

1. Hong, E.; Sancilio, L. F.; Vargas, R. y Pardo, E. G.: *Similarities between the pharmacological actions of quipazine and serotonin*. Europ. J. Pharmacol., 6: 276, 1969.
2. Pardo, E. G. y Magaña, J. L.: *Theoretical consideration regarding the nature of dose response relationships*. Bol. Inst. Estud. Med. Biol. Méx., 17: 91, 1959.
3. Pardo, E. G., Hong, E. y Le Lorier, J.: *Autoinhibition in rabbit aortic strips after epinephrine*. J. Pharmacol. Exper. Therap., 157: 303, 1967.
4. Rowley, D. A. y Benditt, E. P.: *5-Hydroxytryptamine and histamine as mediators of the vascular injury produced by agents which damage mast cells in rats*. J. Exptl. Med., 103: 399, 1956.
5. Konzett, H. y Rössler, R.: *Versuchsordnung zu Untersuchungen an der*

- Bronchialmuskulatur*. Arch. Exp. Path. Pharmac., 195: 71, 1940.
6. Garattini, R. y Valzelli, L.: *Serotonin*. Amsterdam. Elsevier Publishing Company. 1965, p. 208.
 7. Gaddum, J. H. y Picarelli, Z. P.: *Two kinds of tryptamine receptor*. Brit. J. Pharmacol., 12: 323, 1957.
 8. Axelrod, J. e Inscoc, J.: *The uptake and binding of circulating serotonin and the effect of drugs*. J. Pharmacol. Exper. Therap., 141: 161, 1963.
 9. Udenfriend, S. y Weissback, H.: *Turnover of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in tissues*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97: 748, 1958.

IV

COMENTARIO FINAL¹DR. ROBERTO VARGAS²

CONSIDERO conveniente enfocar el presente comentario a la posible importancia del compuesto cuyas acciones se han descrito en los trabajos anteriores.

En primer lugar, deben mencionarse las aplicaciones de esta droga como un instrumento de investigación.

El hecho de que la quipazina haya mostrado una peculiar actividad sobre estructuras bien definidas en el sistema nervioso central, abre la posibilidad de su uso para la disección cuidadosa del manejo de información sensorial, de los procesos funcionales de algunas porciones del sistema límbico y de los mecanismos de la epilepsia temporal.

Por otra parte, el hecho de que el maleato de quipazina parezca ejercer su acción a través de la ocupación de receptores serotoninícos podría permitir

estudiar mejor algunos aspectos de las pobremente conocidas funciones fisiológicas de la serotonina.

En apoyo de esta posibilidad debe mencionarse que la sustancia se distribuye ampliamente en el organismo, que pasa bien la barrera hematoencefálica y que sus efectos son de más larga duración que los de la serotonina.

También es interesante referirse a los posibles usos de este compuesto en la medicina, sin olvidar que la búsqueda de aplicaciones terapéuticas presenta dificultades iguales o mayores a las de la búsqueda de acciones en el animal experimental. Es conveniente recalcar que la actividad en el hombre puede predecirse con sólo baja certidumbre de los resultados de experimentos en animales. No obstante lo anterior, haré especulación acerca de estas aplicaciones.

Es posible que el efecto ocitócico, el primero que se descubrió, tenga sólo interés limitado. El hecho de que la oci-

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 12 de julio de 1967.

² Académico numerario, Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.