

Dopamina cerebral en ratas tratadas con drogas psicosedantes y anestésicos

ANGEL LERDO DE TEJADA,
ELVIRA S. DE LERDO DE TEJADA,
MERCEDES ESPINOSA,
ALFREDO CORTES y
JOSEFINA SANCHEZ-RESENDIZ

Se estudiaron los cambios en la concentración de dopamina (DA) cerebral en 101 ratas Wistar sometidas a la acción de drogas neurolépticas y anestésicas. De las primeras se estudiaron reserpina y clorpromazina y de las segundas, tiopental sódico, éter etílico, metoxifluorano y Br-Cl-trifluoroetano. Los neurolépticos produjeron disminución importante de la DA cerebral, en tanto que con los anestésicos no se observaron cambios significativos. Al parecer la reducción en la DA cerebral guarda relación con el estado de sedación y no corresponde a depresión inespecífica del sistema nervioso central.

CLAVES: Dopamina cerebral, neurofármacos, anestésicos.

Recibido: 17 de octubre de 1983.

Aceptado: 16 de noviembre de 1983.

Angel Lerdo de Tejada y Josefina Sánchez-Reséndiz. Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud. Instituto Politécnico Nacional.

Angel Lerdo de Tejada, Elvira S. de Lerdo de Tejada y Mercedes Espinosa. División de Nutrición. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Alfredo Cortés. División de Cirugía Experimental. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hay evidencia de que existe relación entre la concentración cerebral de dopamina (DA) y el grado de agresividad de un animal. En gatos privados de sueño durante una semana se observó aumento notable tanto en la DA cerebral como en la agresividad.¹ Se ha visto que en la rata los agonistas de la DA aumentan la agresividad inducida por falta de sueño y descargas eléctricas en las patas.^{2,3}

En un trabajo previo se estudiaron seis grupos de animales con agresividad progresivamente creciente: hamsters, ratas Wistar, ratones Balb, ratones CD-1, ratones CD-1 aislados durante diez días y sementales CD-1. La concentración de DA cerebral en estos distintos grupos aumentó progresivamente conforme aumentaba la agresividad de los animales desde 413 ± 8 ng/g en los hamsters hasta 5042 ± 719 ng/g en los sementales CD-1.⁴

Con tal antecedente se estudió si existe una correlación cuantitativa entre DA cerebral y sedación como la observada entre esta neurohormona y la agresividad. Como un paso inicial se consideró conveniente investigar si dosis farmacológicamente equivalentes de drogas neurolépticas producían descensos comparables en la DA cerebral de la rata. También se pensó que sería útil conocer si este posible descenso está relacionado con la sedación o refleja una depresión inespecífica del sistema nervioso central. Para ello se estudió el efecto de cantidades funcionalmente equivalentes de cuatro anestésicos generales que actúan por mecanismos diferentes.

Material y métodos

Se estudiaron 101 ratas macho de cepa Wistar, cuyos pesos variaron entre 200 y 250 g. Los animales se dividieron en seis grupos de peso y edad homogéneos. Cada uno de estos grupos contaba con sus propios testigos en número similar a los animales tratados. A dos de estos grupos se les administraron drogas neurolépticas y a los cuatro restantes diferentes agentes anestésicos. Las drogas neurolépticas usadas fueron reserpina, que se administró por vía intraperitoneal a la dosis de 5 mg/kg y clorpromazina, que se aplicó por vía intramuscular a la dosis de 7.5 mg/kg. Los animales testigo recibieron un volumen de solución salina similar a la del fármaco empleado y administrado por la misma vía. Los anestésicos empleados fueron: tiopental sódico, éter etílico, metoxifluorano y Br-Cl-trifluoroetano. El tiopental se administró por vía intraperitoneal a la dosis de 30 mg/kg. Los otros agentes anestésicos se dieron por inhalación, teniendo a todo un grupo de ratas en una cámara de vidrio acondicionada especialmente para el caso. La concentración de éter fue de 2 por ciento en oxígeno y los de metoxifluorano y Br-Cl-trifluoroetano de uno por ciento en oxígeno. Todos los animales fueron muertos por decapitación. El sacrificio se llevó al cabo una hora después de la administración de las drogas neurolépticas y en el caso de los anestésicos, una hora después de que las ratas perdieron el reflejo de defensa al dolor cutáneo. Los cerebros se extrajeron y congelaron inmediatamente después de la muerte del animal. Se homogenizaron con 5 ml de ácido tricloroacético al 10 por ciento y a 4°C; se centrifugaron los homogenizados y el precipitado se lavó dos veces con el mismo ácido. La determinación de dopamina se llevó al cabo por el procedimiento de Carlsson y Waldeck.⁵ Los resultados se expresan en μmol por gramo de tejido fresco, siguiendo el Sistema Internacional de Unidades, recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Como el uso de este sistema es relativamente nuevo en nuestro medio, también se incluyen entre paréntesis las unidades tradicionales (ng/g).

Resultados

El valor promedio de DA cerebral fue de 2.78 ± 0.16 $\mu\text{mol/g}$ (424 ± 24 ng/g) en las ratas que recibieron reserpina, lo que representa un descenso de 27 por ciento en comparación con los testigos, que mostraron una media de 3.77 ± 0.32 $\mu\text{mol/g}$ (578 ± 49 ng/g) (cuadro 1). Esta diferencia fue estadísticamente significativa con $P < 0.01$. El grupo al que se le administró clorpromazina tuvo un promedio de 2.82 ± 0.24 $\mu\text{mol/g}$ (432 ± 37 ng/g); la disminución observada fue de 26 por ciento en relación a los testigos, que mostraron cifras de 3.80 ± 0.40 $\mu\text{mol/g}$ (583 ± 62 ng/g) ($P < 0.05$). Los diferentes anestésicos empleados dieron lugar a cambios moderados en la DA cerebral, que no tuvieron significación estadística (cuadro 1). Dos de los anestésicos, el tiopental y el Br-Cl-trifluoroetano, elevaron la DA cerebral, mientras que con los otros dos, éter y metoxifluorano, se observó descenso.

Comentarios

Dosis farmacológicamente equivalentes de dos neurolépticos⁶ produjeron niveles de sedación y de descenso en la concentración de DA cerebral muy parecidos, pese a que los fármacos empleados fueron de estructura química y mecanismos de acción diferentes. La reserpina es un derivado de la rauwolfia, conocido como depletor neuronal de catecolaminas,⁷⁻⁹ mientras que la clorpromazina es un derivado de la fenotiazina que parece modificar selectivamente la respuesta de los receptores dopaminérgicos.¹⁰⁻¹²

A la vista de los cambios producidos por estas drogas neurolépticas y dado que con los diferentes anestésicos estudiados no se observaron cambios significativos en la DA cerebral, puede deducirse que la disminución en la dopamina cerebral guarda relación con el estado de sedación y no corresponde a una depresión inespecífica del sistema nervioso central.

Cuadro 1. Dopamina cerebral en ratas tratadas con drogas psicosedantes y anestésicos.

Grupo	Núm. de animales	Promedio \pm error estándar $\mu\text{mol/g}$	Promedio \pm error estándar ng/g	P
I. Testigo reserpina	10	3.77 \pm 0.32	578 \pm 49	< 0.01
	10	2.78 \pm 0.16	424 \pm 24	
II. Testigo clorpromazina	10	3.80 \pm 0.40	583 \pm 62	< 0.05
	10	2.82 \pm 0.24	432 \pm 37	
III. Testigo tiopental sódico	9	3.88 \pm 0.14	595 \pm 21	> 0.6
	9	4.08 \pm 0.33	625 \pm 50	
IV. Testigo éter etílico	9	3.26 \pm 0.38	500 \pm 58	> 0.5
	9	2.83 \pm 0.43	434 \pm 66	
V. Testigo metoxifluorano	6	2.98 \pm 0.29	457 \pm 45	> 0.9
	7	2.77 \pm 0.27	424 \pm 41	
VI. Testigo trifluoroetano	6	2.98 \pm 0.26	457 \pm 40	> 0.4
	7	3.52 \pm 0.38	539 \pm 59	

REFERENCIAS

- Hernández Peón, R.; Serrano, P.A.; Drucker, R.; Ramírez, A. y Chávez, B.: *Brain catecholamines and serotonin in sleep deprivation*. *Physiol. Behav.* 4: 659, 1969.
- Tufik, S.: *Changes of response to dopaminergic drugs in rats submitted to REM-sleep deprivation*. *Psychopharmacology* 72: 257, 1981.
- Baggio, G. y Ferrari, F.: *Role of brain dopaminergic mechanisms in rodent aggressive behavior: influence of (+/-) N-n-propyl-norapomorphine on three experimental models*. *Psychopharmacology* 70: 63, 1980.
- Lerdo de Tejada, A.; Espinosa, M.; Fuentes, J.; Cortés, A. y Sánchez Reséndiz, J.: *Catecolaminas cerebrales en animales de diferente agresividad*. *GAC. MED. MEX.* 120: 25, 1984.
- Carlsson, A. y Waldeck, A.: *A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine)*. *Acta Physiol. Scand.* 44: 293, 1958.
- Baldessarini, R.J.: *Drugs and the treatment of psychiatric disorders*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6a. ed. Gillman, A.G.; Goodman, L.S. y Gillman, A. (Eds.). Nueva York, Macmillan, 1980, p. 397.
- Häggendal, J. y Dahlström, A.: *The recovery of the capacity for uptake-retention of 3H noradrenaline in rat nerves after reserpine*. *J. Pharm. Pharmacol.* 24: 565, 1972.
- Pfeffer, R.I.; Mosimann, W.F. y Weiner, N.: *Time course of the effect of reserpine administration on tyrosine hydroxylase activity in adrenal glands and vasa deferentia*. *Exp. Ther.* 193: 533, 1975.
- Norn, S. y Shore, P.A.: *Failure to affect tissue reserpine concentration by alteration of adrenergic nerve activity*. *Biochem. Pharmacol.* 20: 2133, 1971.
- Barchas, J.D.; Berger, P.A.; Matthyse, S. y Wyatt, R.J.: *The biochemistry of affective disorders and schizophrenia*. En: *Principles of psychopharmacology*. Nueva York, Academic Press, 1978, p. 105.
- Fielding, S. y Lal, H.: *Behavioral actions of neuroleptics*. En: *Handbook of Psychopharmacology*. Vol. 6. Nueva York, Plenum Press, 1978, p. 91.
- Baldessarini, R.J.: *The "neuroleptic" antipsychotic drugs. I. Mechanisms of action*. *Postgrad. Med.* 63: 108, 1979.