

II

EFECTOS DEL MALEATO DE QUIPAZINA SOBRE
EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL¹DRES. CARLOS GUZMÁN-FLORES^{2, 3} Y MANUEL ALCARAZ^{2, 4}

En el presente trabajo se describen las alteraciones conductuales inducidas por el maleato de quipazina y los posibles mecanismos cerebrales involucrados en la integración de dicho patrón conductual. Dosis de 10 mg/kg de peso de quipazina producen en el gato un comportamiento de atención orientado a la esfera visual y crisis de furia con ataque dirigido hacia este mismo campo sensorial. Además, durante los períodos de intercrisis los animales muestran actitudes catatónicas. En los gatos intactos las crisis de furia se presentan espontáneamente y no es posible provocarlas por ningún tipo de estimulación aferente. Sin embargo, cuando se interrumpe en los mismos animales la información visual, los estímulos acústicos son capaces de producir la reacción de furia, que en este caso, se manifiesta orientada hacia la esfera sensorial auditiva. Se dan pruebas experimentales de que la quipazina actúa conjuntamente sobre el complejo amigdalino y sobre el sistema de integración de la percepción visual. Finalmente se plantea la hipótesis de que la respuesta conductual provocada por las drogas psicotrópicas, está condicionada por la organización anatómica y funcional correspondiente al individuo a quien se administran. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 747). 1969).

EN EL ESTUDIO farmacológico general de la quipazina Hong y Pardo¹ observaron que dosis altas producían cambios notables en la conducta de los gatos. Este hecho nos llevó a realizar un

estudio sistemático de dichas alteraciones conductuales, investigando además su correlación con los cambios electrográficos de las distintas estructuras nerviosas probablemente involucradas en la integración del patrón conductual. Para estimar cualitativa y cuantitativamente las alteraciones de conducta, se empleó la técnica de fotografía seriada que consiste en tomar una fotografía a

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

² Académico numerario.

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.

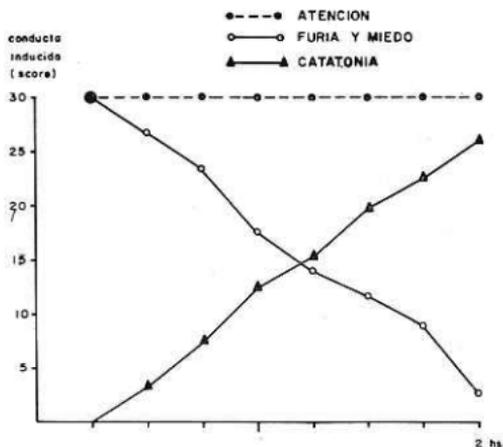
⁴ Unidad de Investigaciones Cerebrales, Instituto Nacional de Neurología, S.S.A.

intervalos de tiempo fijo que en este caso fueron de 30 segundos durante un periodo de 2 horas a partir del momento en que se administró la droga. Este procedimiento permite estudiar detalladamente los distintos componentes de la conducta y asimismo, considerando la persistencia de una misma actitud en la serie de fotografías, es posible adscribir a cada actitud un valor determinado.

Dosis del orden de 10 mg/kg de peso de quipazina producen en el gato una actitud de atención orientada hacia la esfera visual, que se aprecia en la fotografía seriada por movimientos de búsqueda de la cabeza y los ojos, exoftalmos y midriasis (actitud I). Produce además, reacción de furia que puede estimarse por la expresión facial, movimientos de ataque, protrusión de las uñas, arqueo del lomo y piloerección (actitud II). La reacción de furia se presenta en crisis, y durante los periodos de intercrisis los animales adoptan posiciones forzadas que semejan cata-tonia (actitud III). La estimación relativa de las 3 actitudes señaladas se hizo contando el número de fotografías que presentaban los signos característicos de cada una de ellas, mediante lo cual fue posible determinar el curso temporal de los diversos efectos (Fig. 1). La actitud de atención persistió las dos horas de observación. La actitud de furia alcanzó su máxima intensidad durante los 15 minutos subsiguientes a la administración de la droga, y posteriormente disminuyó en forma progresiva para desaparecer dos horas más tarde. La actitud en mante-

ner posiciones forzadas del cuerpo de tipo catatónico, siguió un curso inverso a la curva de la reacción de furia y alcanzó su valor máximo dos horas después de administrada la droga. Estos cambios conductuales inducidos por la quipazina fueron perfectamente reproducibles de un animal a otro y muy constantes en su intensidad y duración, hecho que destaca la utilidad de la droga en el estudio fisiológico de los mecanismos que intervienen en la integración de los patrones conductuales. Su valor como instrumento de disección farmacológica de los circuitos neuronales ya ha sido comprobado en diversos experimentos que posteriormente describiremos.

El patrón de conducta inducido por la quipazina sugiere de inmediato que la droga puede estar actuando sobre los centros motores de la expresión de furia (hipotálamo y regiones anteriores mesencefálicas) o bien sobre los centros de integración de las influencias aferentes y de la expresión emocional (sistema límbico). Se sabe, por otra parte, que la quipazina tiene una acción enérgica de activación sobre la musculatura lisa,¹ hecho que llevó a plantear la hipótesis de que la reacción de furia fuese una consecuencia de la acción de los impulsos aferentes desagradables originados en el territorio visceral. Sin embargo, Salas y colaboradores,² describieron que en el encéfalo aislado de gato, la quipazina produce expresión facial de furia (Fig. 2). En las preparaciones de este tipo quedan desconectados del cerebro los impulsos aferentes somáticos y viscerales del cuerpo.



ATENCIÓN



FURIA

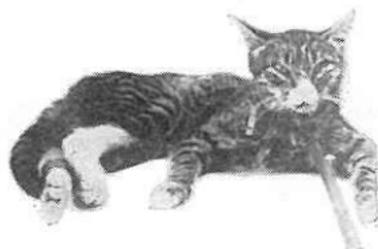


CATATONIA

FIG. 1. Efecto de la quipazina sobre la conducta del gato. Los cambios conductuales del gato inducidos por la inyección endovenosa de 10.0 mg/kg de quipazina se estudiaron por medio de fotografías seriadas tomadas con intervalos de 30 segundos durante dos horas después de la administración del compuesto. Las tres actitudes de conducta observadas fueron atención, furia y catatonía. Estas actitudes se ejemplifican en la parte inferior de la figura. En la actitud de atención, los animales fijan la vista hacia un punto en el espacio y presentan midriasis y exoftalmos. La actitud de furia se manifiesta por una expresión facial de furia, protrusión de uñas, piloerección y midriasis; estas alteraciones conductuales son dirigidas hacia el campo visual. La actitud de catatonía se manifiesta por posiciones estereotipadas forzadas del cuerpo y cuello del animal que se mantienen por períodos prolongados.

En la parte superior de la figura se muestra una gráfica del curso temporal de los fenómenos conductuales. Las abscisas corresponden al tiempo después de la administración de la quipazina y las ordenadas al score de cada actitud por períodos de 15 minutos. Se puede notar que la furia alcanza los valores más altos al principio del experimento y decrece progresivamente, mientras que en el caso de la catatonía, se observa un fenómeno temporal inverso. La actitud de atención persiste durante las dos horas de observación.

A



B



C



D



FIG. 2. Efectos de la quipazina en la preparación encéfalo aislado de gato. En las preparaciones de este tipo se secciona la médula espinal a nivel de la primera vértebra cervical. De este modo se desconectan del cerebro los aferentes viscerales y somáticos del cuerpo y se mantiene al cerebro en condiciones funcionales adecuadas. La fotografía A se tomó antes de administrar al animal 10 mg/kg de peso de quipazina y B, C y D, después de la inyección de esta dosis de drogas. Obsérvese en estas últimas fotografías la expresión facial de furia del animal.

En consecuencia, estos experimentos señalan que en el mecanismo de la reacción de furia no están involucrados en forma determinante los impulsos aferentes de origen visceral. De acuerdo con los mismos autores la posibilidad de un efecto directo sobre el hipotálamo se descarta en virtud de que en el animal decorticado, la quipazina no produce crisis espontáneas de furia y de ser cierta la acción directa de la droga sobre el hipotálamo, las crisis de furia

deberían de incrementarse en este tipo de preparaciones.² Basados en el conocimiento de que el complejo amigdalino interviene definitivamente en la integración de la conducta de agresividad y de las reacciones emocionales, Salas y colaboradores,² estudiaron los efectos de la quipazina en animales con lesión bilateral de dicha estructura nerviosa. Bajo estas condiciones experimentales la droga no provocó crisis espontáneas de furia y los animales sólo

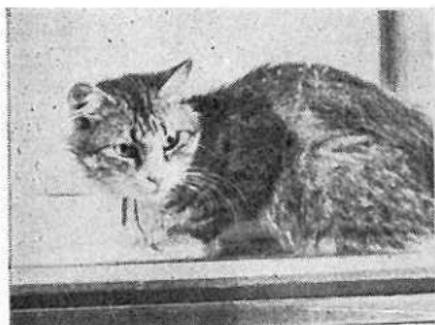
presentaron movimientos estereotipados. A partir de estos datos es posible señalar que la quipazina actúa predominantemente sobre los sistemas neuronales del complejo amigdalino que, como ya fue dicho, constituye un sistema de integración de la agresividad y de las reacciones emocionales.

La reacción de furia inducida por la quipazina tiene características peculiares que la hacen diferente de la reacción de falsa furia presente en el animal hipotalámico, así como de la reacción de furia provocada en los animales por estímulos o situaciones agresivas. En contraste a lo que ocurre en la reacción de falsa furia del animal hipotalámico, la furia inducida por la droga es aparentemente intencionada y está dirigida hacia el campo visual, se presenta espontáneamente en crisis y no es posible provocarla por ningún tipo de estimulación aferente. Difiere, por otra parte, de la reacción de furia normal, en que, como ya se dijo, se presenta espontáneamente y sin que exista ningún estímulo de tipo agresivo al que pudiera ser atribuida. Tomando en consideración que la quipazina produce una actitud de atención hacia la esfera visual y furia dirigida hacia el mismo campo, se estudió la participación de los impulsos aferentes visuales en la integración del patrón conductual inducido por la droga. El estudio se realizó en 3 grupos de preparaciones. I) Gatos íntegros a los cuales se les colocaron lentes oscuros de contacto con el propósito de interrumpir la información aferente visual. II) Animales con lesión del colículo superior para interrumpir la de-

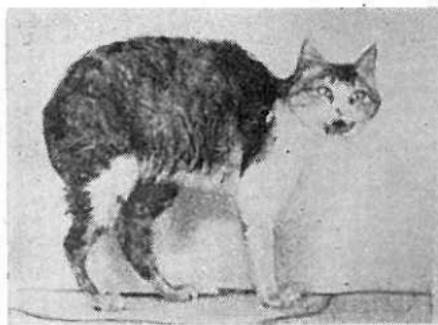
rivación de los impulsos aferentes visuales al sistema reticular facilitador ascendente. III) Animales con lesión de la corteza visual para interrumpir los sistemas de retroalimentación que controlan la integración de la información visual. En los tres grupos de preparaciones la administración de quipazina provocó resultados muy semejantes, es decir, los animales presentaron un comportamiento de atención y búsqueda y actitudes catatónicas, pero en ningún caso se observó reacción de furia (Fig. 3). Estos resultados señalan que la acción de la quipazina sobre el complejo amigdalino no basta por sí sola para producir la reacción de furia y que para la integración de este patrón de conducta se requiere además, la participación de la información visual.

En los experimentos anteriores, la conducta de los animales con interrupción de la información visual se estudió en una cámara sonoamortiguada y con iluminación constante. Bajo estas condiciones los animales no recibían información a través de los telerreceptores y aunque mostraron la actitud de atención y búsqueda así como actitudes catatónicas, no presentaron en cambio reacción de furia. Por otra parte, cuando los animales íntegros tienen la reacción de furia inducida por la quipazina, no se observa ninguna respuesta a la estimulación auditiva. Sin embargo, en los animales con lesión de la corteza visual y bajo los efectos de la droga, los estímulos acústicos aplicados al azar provocaron intensa reacción de furia orientada hacia la fuente sonora con

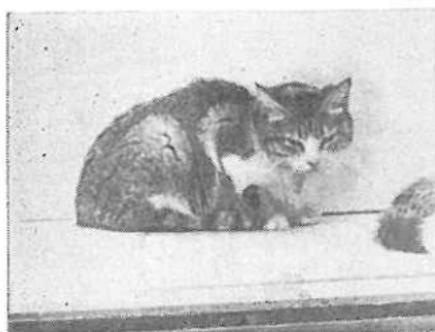
A



B



C



D

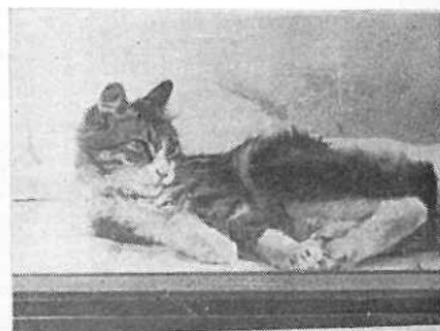


FIG. 3. Efectos de la quipazina en un gato al que posteriormente se le lesionaron los colículos superiores. En A se muestra el animal intacto antes de administrarle la droga. En B se observa la actitud de atención hacia la esfera visual y la expresión facial de furia que presenta el animal después de haberle administrado 10 mg/kg de peso de quipazina. La fotografía C fue tomada después de la lesión de los colículos superiores y D, después de la inyección de la misma dosis de droga. Nótese que en este último caso el animal no presentó la expresión facial de furia.

actitud general de ataque dirigida hacia ella. El curso temporal de esta reacción fue muy semejante al que sigue la reacción de furia que, orientada hacia la esfera visual, se presenta en los animales íntegros bajo los efectos de la droga.

A nuestro juicio los hallazgos anteriores revisten gran interés en el conocimiento de los mecanismos de acción de las drogas en general y en particular

de las drogas psicotrópicas. Hemos visto que dosis iguales de quipazina administradas a la misma especie animal, producen distintas reacciones preponderantes. Los animales íntegros muestran una conducta de furia espontánea orientada hacia la esfera visual, con indiferencia absoluta a los estímulos del medio ambiente. En los animales con lesión de la corteza visual la reacción de furia inducida por la droga, es pro-

vocada por la estimulación acústica y se manifiesta orientada hacia la esfera auditiva. Finalmente, en ausencia de estimulación aferente, la droga produce actitudes catatónicas intensas. Dentro de la propia especie, cuando se administra la misma droga a individuos, en los cuales no podemos determinar el estado anatómico y funcional del sistema nervioso central, es posible que los efectos de la droga sean distintos y variables de un caso a otro. Estas observaciones nos llevaron a explorar los efectos de la quipazina en animales cuyo estado funcional del cerebro fuera difícil de identificar empleando los métodos convencionales de la exploración neurofisiológica.

Los focos epileptógenos inducidos experimentalmente en gatos, tienden a involucionar a tal grado que unas semanas después del establecimiento del foco no es posible apreciar ningún signo electrográfico o conductual que nos indique su existencia. De acuerdo con los criterios establecidos, el resultado de la exploración de estos animales sería considerarlos como aparentemente sanos no obstante la existencia real de alteraciones sutiles en el sistema límbico. Los efectos de la quipazina en este grupo de animales se pusieron de manifiesto por una actitud de atención orientada a la esfera visual y reacción de furia dirigida hacia el mismo campo. Este cuadro conductual fue muy semejante al que produce la droga en los animales intactos. Sin embargo, no se observaron actitudes catatónicas y dicho cuadro sólo persistió una hora después de administrada la droga. Además,

transcurrido este tiempo, los animales presentaron movimientos compulsivos de masticación y lameteo, marcha en círculo y otros signos descritos como automatismos que a su vez caracterizan un cuadro de epilepsia temporal. En estos resultados se aprecia nuevamente la diferencia de acción de una droga dependiendo del estado funcional en que se encuentra el sistema nervioso central.

Hasta aquí hemos descrito los cambios conductuales que en diversas condiciones experimentales produce la quipazina. A continuación trataremos de establecer la posible correlación de dichos patrones conductuales con el registro de la actividad eléctrica cerebral. Dosis de 10 mg/kg de peso de quipazina producen en el cerebro del gato una actividad eléctrica hipersincrónica de alto voltaje cuya frecuencia varía de 4 a 7 ciclos por segundo. Esta actividad se manifiesta en los registros correspondientes a la corteza visual, áreas corticales de asociación, formación reticular mesencefálica y complejo amigdalino (Fig. 4). La estimulación luminosa cambia el ritmo hipersincrónico de la corteza visual a una frecuencia de 5 ciclos por segundo (Fig. 5). La estimulación auditiva no modifica el ritmo de la actividad eléctrica inducida por la droga y la estimulación somática establece una mayor sincronización de dicha actividad. En los animales con lesión de los colículos superiores, el ritmo hipersincrónico no se presenta en las áreas corticales visuales (Fig. 5) y sólo se manifiesta en el complejo amigdalino y en la formación reticular.

CONTROL

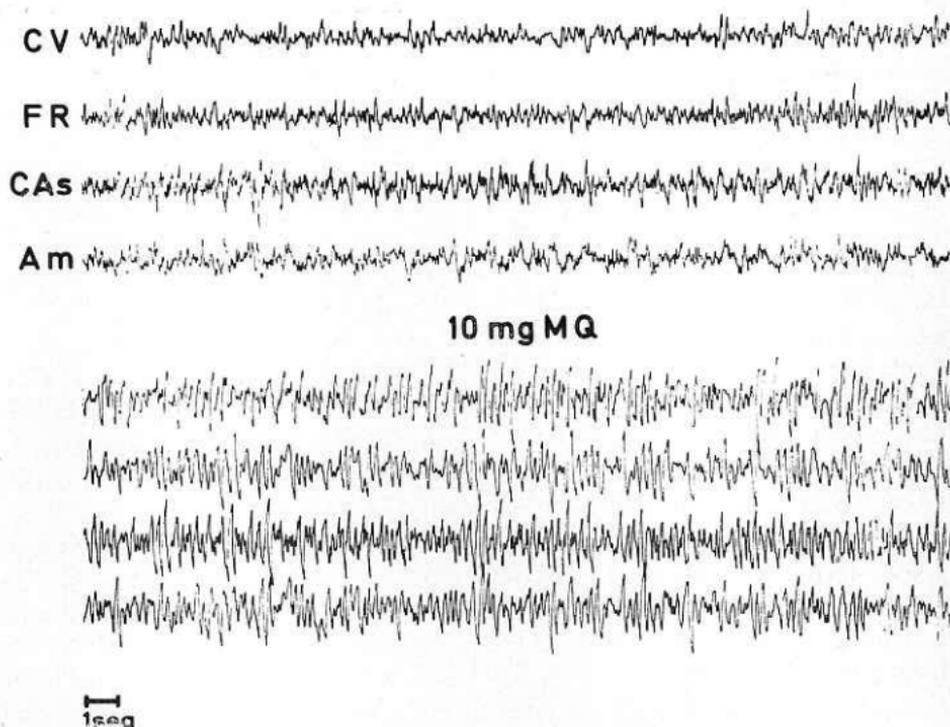


FIG. 4. Cambios electrográficos inducidos por la quipazina. En los trazos superiores se presenta el registro control de la actividad eléctrica correspondiente a la corteza visual (CV), formación reticular (FR), corteza de asociación (CAs) y complejo amigdalino (Am). Los trazos inferiores corresponden a las mismas derivaciones después de haberse administrado 10 mg/kg de peso de quipazina. Obsérvese en este caso el incremento de amplitud y la hipersincronía de la actividad eléctrica que sigue una frecuencia de 4 a 7 ciclos por segundo. La presencia del ritmo hipersincrónico en todas estas estructuras indica su participación en la integración de los cambios conductuales inducidos por la quipazina.

Además, en estos mismos animales los estímulos acústicos se vuelven efectivos para cambiar la actividad rítmica del complejo amigdalino haciéndola más sincrónica.

En el gato íntegro el ritmo hipersincrónico inducido por la droga presenta características muy semejantes en el núcleo amigdalino, corteza visual, formación reticular y áreas de asociación, siendo su correlación conductual la ac-

titud de atención hacia la esfera visual y reacción de furia orientada a este mismo campo aferente. Con este solo hecho y considerando que el gato es genéticamente un animal visual, podría pensarse que la acción de la quipazina se ejerce directamente sobre el sistema visual específico y que al alterarse el sistema de control de las distintas esferas sensoriales, tendería a exagerarse la información visual que por naturale-

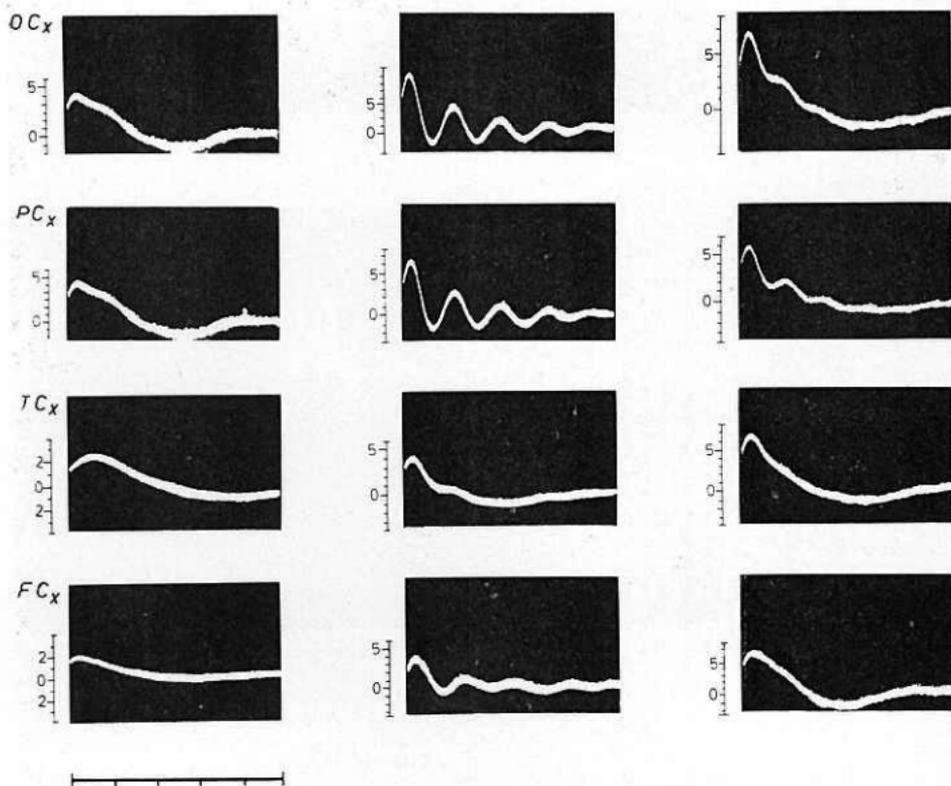


FIG. 5. Análisis de autocorrelación de la actividad eléctrica cerebral. En la primera columna se ilustra el control de los correlogramas correspondientes a la actividad eléctrica de las áreas corticales, visual (OCx), parietal (PCx), temporal (TCx) y frontal (FCx). La ausencia de ondulaciones rítmicas en estos registros indica que en la frecuencia de la actividad electroencefalográfica analizada no existe coherencia. En la segunda columna se muestran los correlogramas de las mismas áreas del cerebro bajo los efectos de la quipazina y en presencia de estimulación rítmica luminosa. Bajo estas condiciones el correlograma de la corteza visual presenta marcadas ondulaciones rítmicas que se atenúan progresivamente y que señalan la existencia de una actividad eléctrica hipsincrónica de 5 ciclos por segundo que se extiende hasta la corteza parietal. Esta actividad es menos aparente en la corteza frontal y no se manifiesta en la corteza temporal. En la tercera columna se ilustran los efectos de la lesión del colículo superior sobre la actividad de las mismas áreas corticales bajo los efectos de la droga. Obsérvese que dicha lesión impide la presencia del ritmo hipsincrónico que se hizo notorio en el caso anterior. El tiempo de análisis fue de 1 segundo en una muestra electroencefalográfica de 10 minutos.

za es preponderante en el gato. En apoyo a esta posibilidad existe el dato de que bajo los efectos de la droga, los potenciales visuales evocados en la corteza visual específica y en las áreas de asociación incrementan su amplitud

(Fig. 6). Las respuestas evocadas en el núcleo amigdalino por los estímulos luminosos aumentan de amplitud y en cambio los potenciales auditivos evocados en esta misma estructura casi no se modifican o tienden a atenuarse.³ Ade-

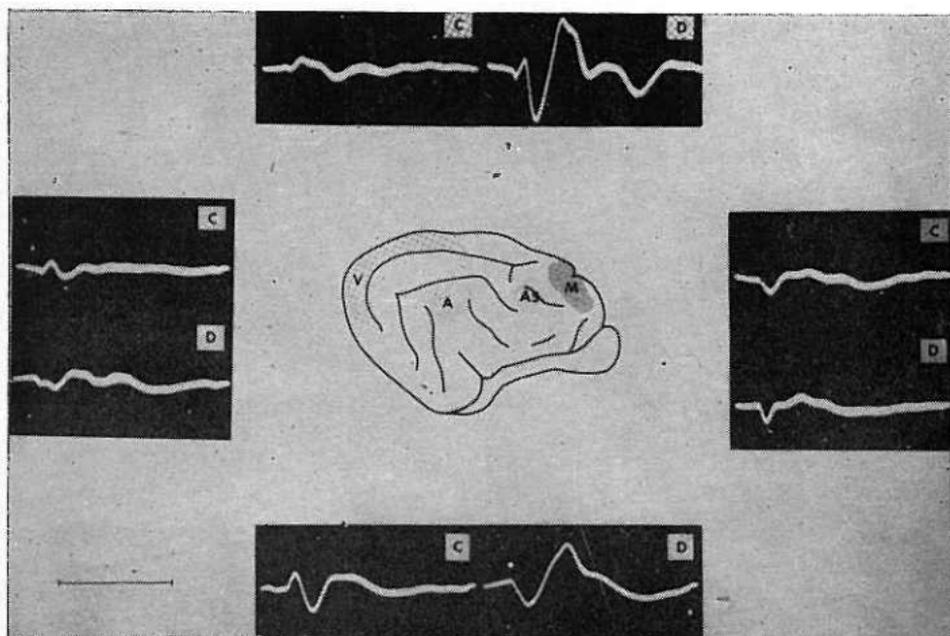


FIG. 6. Efectos de la quipazina sobre los potenciales evocados. En los 4 registros C indica la respuesta control y D la misma respuesta después de la administración de 10 mg/kg de peso de quipazina. En el registro superior se representan los potenciales evocados por estímulos luminosos en la corteza visual y en el inferior, las respuestas evocadas por los estímulos luminosos en la corteza de asociación. A la izquierda se muestran los potenciales evocados por estímulos acústicos en la corteza auditiva y a la derecha, las respuestas evocadas por estímulos somáticos en la corteza sensitivo motora. La marca corresponde a 500 mseg. Nótese que bajo los efectos de la quipazina se incrementa notablemente la amplitud de todos los componentes de las respuestas evocadas en la corteza visual y en la corteza temporal y que, por el contrario, los efectos de la droga no modifican de modo importante la amplitud de los potenciales evocados en la corteza auditiva y en la corteza sensitivo motora.

más, todas las áreas del cerebro relacionadas con los impulsos visuales presentan el ritmo hipsincrónico. Sin embargo, hemos visto que cuando se interrumpen las conexiones de la vía visual específica con el sistema multisensorial que controla la información aferente, el ritmo hipsincrónico desaparece de la corteza visual y persiste en el complejo amigdalino. Estos hechos indican que la quipazina no actúa directamente sobre la vía visual específica, ya que los impulsos aferentes que

transitan por esta vía no son facilitados en la corteza cerebral cuando se interrumpen dichas conexiones. En el animal íntegro la droga no modifica la transmisión de los impulsos aferentes de origen auditivo, lo que puede apreciarse por la ausencia de la actividad hipsincrónica y el pequeño decremento de las respuestas evocadas en el área cortical de representación auditiva. No obstante, cuando se interrumpe la vía visual, la información auditiva es capaz de alterar el sistema de integración de

la información aferente. En estas circunstancias aparece la actividad hiper-sincrónica en el área cortical auditiva, los potenciales evocados en esta estructura incrementan su amplitud y los estímulos acústicos se vuelven efectivos para modificar la sincronización de la actividad eléctrica cerebral. En forma simultánea los animales presentan reacción de furia orientada hacia la fuente de origen de los estímulos acústicos.

En este estudio, la correlación entre la actividad eléctrica cerebral y la conducta, se ajusta perfectamente y nos permite establecer un esquema bastante preciso de los mecanismos cerebrales alterados por la quipazina. Esta droga actúa directamente sobre el complejo amigdalino dando origen a la reacción de furia por la distorsión sensorial que produce al modificar indirectamente el funcionamiento de las estructuras ner-

viosas que integran el sistema de control de la transmisión aferente. Además, la acción de la droga produce efectos diferentes en el sistema de integración de la reacción de furia, dependiendo del estado funcional en que se haya colocado el sistema nervioso así como del predominio de la información sensorial que llega a éste.

REFERENCIAS

1. Hong, E. y Pardo, E. G.: *On the pharmacology of 2-(1 piperazinyl) quinoline*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 153: 259, 1966.
2. Salas, M.; Cervantes, M. y Guzmán-Flores, C.: *Mechanism of action of quipazine maleate on the central nervous system*. Bol. Inst. Estud. Med. Biol. Méx., 24: 191, 1966.
3. Salas, M.; Cervantes, M. y Guzmán-Flores, C.: *The action of quipazine maleate on afferent and association systems of the brain*. Bol. Estud. Méd. Biol. Méx., 25: 119, 1968.