

MODIFICACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL POR ADMINISTRACION INTRACEREBRAL DE AMINAS SIMPATICOMIMETICAS

DR. RUPERTO ESCALERAS

Laboratorios "IJE" y Universidad Central, Quito

Desde que Feldberg y Sherwood¹, en 1953, describieron la técnica para la administración intra-cerebral de drogas, en el gato no anestesiado, a través de una cánula implantada en forma permanente en el ventrículo lateral, numerosos trabajos experimentales se han llevado a cabo para obtener informaciones sobre la fisiología y farmacología del sistema nervioso central²⁻⁴.

Halcy y McCormick⁵, posteriormente, perfeccionaron un método para la inyección intra-ventricular de drogas en ratones no anestesiados. La sencillez del procedimiento y la posibilidad de utilizar pequeños animales de experimentación sin necesidad de adecuaciones instrumentales complicadas, han convertido a esta técnica en el método más adecuado para la investigación de mecanismos de acción y efectos a nivel del sistema nervioso central. Uno de los aspectos más importantes en este sentido es el relacionado con la estimulación directa de los centros reguladores de la temperatura corporal, localizados en el hipotálamo.

La administración intra-ventricular de piretogeninas produce una significativa elevación térmica proporcional a la dosis utilizada. En tales circunstancias se ha podido evaluar con apreciable exactitud la actividad antipirética de aquellas drogas que tienen esta propiedad farmacodinámica⁶⁻¹⁰.

Otras investigaciones confirman la posible intervención de receptores adrenérgicos y colinérgicos en el mecanismo de regulación de la temperatura corporal. Brittain¹¹ encontró que la noradrenalina administrada intra-ventricularmente en el ratón producía hipotermia, en tanto que por vía subcutánea, daba alza térmica. La hipotermia noradrenalínica podía ser antagonizada por la imipramina y otras drogas antidepressivas.

Cowell y Davey¹² confirmaron la dualidad del efecto térmico de la noradrenalina dependiente de la vía de administración y, en base a otros resultados experimentales, sugirieron que el antagonismo con las drogas antidepressivas no se lleva a cabo en los cen-

tros nerviosos termoreguladores, sino a nivel periférico.

Friedman y Jaffe³, luego de administrar por vía intra-peritoneal picocarpina y otras drogas colinoceptivas, encontraron una marcada hipotermia que fue antagonizada por la escopolamina. Este hecho sugiere que la acetilcolina, sea por acción central o periférica, inhibe la producción y la conservación del calor con la consiguiente disminución de la temperatura corporal.

Lomax y Foster administraron a la rata derivados imidazólicos, tipo nalazolina, tanto por vía intra-ventricular como intra-peritoneal; en el primer caso registraron hipertermia, en tanto que en el segundo, hipotermia. La hipertermia de origen central, supuestamente debida a hiperpolarización de las neuronas del centro termoregulador, fue antagonizada por la tolazolina, droga alfa bloqueante adrenérgica.

El presente trabajo tuvo por objeto, verificar comparativamente las modificaciones sobre la temperatura corporal, por administración subcutánea o intra-ventricular de la adrenalina, de la noradrenalina y del isoproterenol, drogas que tienen diversa selectividad por los receptores alfa y beta adrenérgicos. Por otro lado, se hizo una valoración cuantitativa del efecto hipotérmico de la clorpromazina tanto en el animal intacto como en el tratado simultáneamente con cada una de las catecolaminas señaladas anteriormente.

MATERIALES Y METODOS

Fueron utilizados ratones blancos, entre 18 y 21 gm. de peso. Se emplea-

ron indistintamente machos y hembras por no haberse comprobado diferencias entre ellos, confirmando las observaciones de otros autores⁴. Previamente a la realización de la prueba los animales fueron mantenidos por 12 horas en la temperatura ambiental de la sala de trabajo (19 ± 2, 1°C.) con suficiente disponibilidad de agua y alimento. Dos horas antes, fueron colocados individualmente en pequeñas cajas de plástico, con varios orificios para mantener una adecuada ventilación en su interior.

La inyección subcutánea se efectuó en la región dorsal posterior del animal. La administración intra-ventricular se hizo mediante la técnica des-

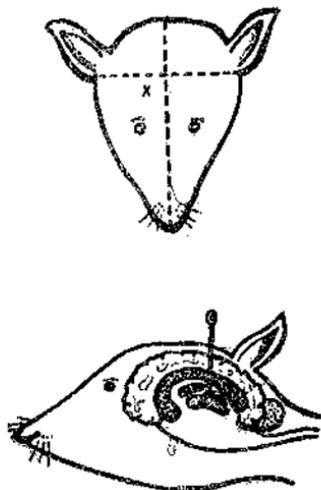


Fig. 1.—Localización del sitio anatómico para la inyección intraventricular de drogas en el ratón.

crita por Haley y McCormick³ con algunas modificaciones (Fig. 1). La inyección se llevó a cabo en un punto situado a 1 mm. por fuera de la línea media rostral y a 2 mm. por debajo de la línea transversal que une las bases auriculares. Se utilizó una jeringuilla de tuberculina acoplada a una aguja Nº 24 especialmente adecuada para limitar la profundidad máxima de inserción a 2,5 mm. El animal fue inmovilizado en un aparato de sujeción y la penetración de la aguja fue completamente perpendicular al plano de la cáscara cerebral. El volumen de administración fue en todos los casos de 0,02 ml. Las drogas utilizadas fueron diluidas en solución salina, excepto la noradrenalina que se disolvió en solución salina dextrosada al 5%.

Se verificó la exactitud de la inyección intra-ventricular, administrando en un grupo control 0,02 ml. de tinta china. La observación macroscópica e histológica reveló presencia de este material en los dos ventrículos laterales, en el tercero y en el cuarto ventrículos y ocasionalmente en el trayecto de penetración de la aguja.

La temperatura rectal fue registrada mediante un teletermómetro modelo 43 TD (Yellow Springs Instrument Co. Inc.) con un termistor 9545-C60 Y. S.

1. La profundidad de inserción del termistor fue de 1 cm. y antes de cada determinación fue convenientemente lubricado con aceite de vaselina.

Se efectuaron dos tomas de temperatura, con intervalos de una hora antes de la iniciación del experimento para

familiarizar al animal con la manipulación que la técnica requiere.

Se señaló como temperatura **basal** o de **control**, aquella que se registró al momento de la administración de las drogas. Luego se tomó la temperatura a los 15, 30, 45, 120 minutos, 5 y 6 horas y se establecieron los desvíos de los valores obtenidos con respecto a la temperatura basal. La suma de los desvíos registrados a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos se denominó **Índice Térmico o Índice de Temperatura**⁶⁻¹⁰. No se incluyeron en este índice los valores correspondientes a las 5 y 6 horas porque, en la mayor parte de los casos, luego de este tiempo, se constató un retorno a la temperatura basal o inicial.

Cada una de las dosis de las drogas y para cada vía de administración se investigó en grupos de 15 ratones por lo menos. Los resultados se expresan en promedio de este número de animales.

Las drogas utilizadas fueron las siguientes: adrenalina clorhidrato, noradrenalina bitartrato (Levofed), isoproterenol (Isorelin) y clorpromazina (Largactil). Las concentraciones expresadas se refieren a las sales correspondientes.

RESULTADOS

Se efectuaron tres series de ensayos en cada uno de los cuales se empleó tanto la vía de administración subcutánea como la intra-ventricular.

1) Efecto de la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

- 2) Efecto de la clorpromazina.
 - 3) Efecto de la asociación de la clorpromazina con cada una de las aminas simpaticomiméticas señaladas anteriormente.
- 1) Efecto de la adrenalina, de la noradrenalina y del isoproterenol.

A. TIEMPO CURSO DE LA RESPUESTA TERMICA:

Por vía subcutánea las tres drogas: adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, cada una de ellas ensayada en varias dosis, produjeron aumento de la temperatura corporal. Este aumento

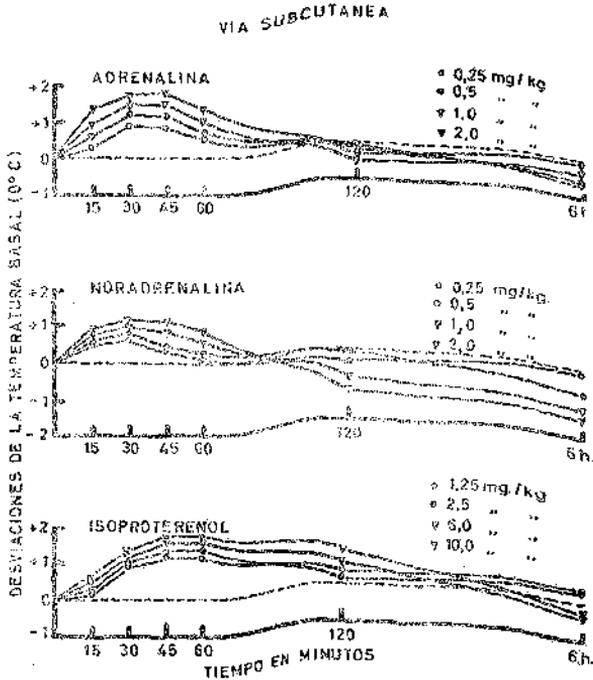


Fig. 2.—Tiempo-curso de los cambios de temperatura rectal, luego de la administración de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, por vía SUBCUTANEA en ratones no anestesiados.

Cada punto corresponde al promedio de 15 determinaciones. Abscisa: tiempo en minutos. Ordenada: desviaciones observadas con respecto a la temperatura normal registrada antes de la administración de las drogas.

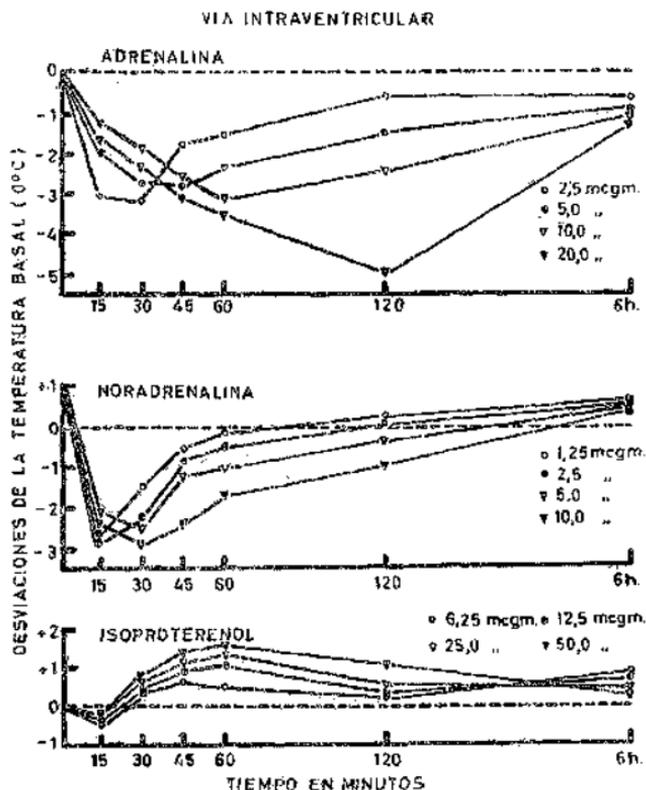


Fig. 3.—Tiempo-curso de los cambios de temperatura rectal, luego de la administración de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, por vía INTRAVENTRICULAR, en ratones no anestesiados.

Abscisa y ordenada: como en la Fig. 2.

fue evidenciado por las desviaciones positivas con respecto a la temperatura basal o de control. Los picos máximos de hipertermia se observaron entre los 30 y 45 minutos después de la administración de la droga y el retorno de la temperatura basal se observó entre los

90 y 120 minutos. Luego de este período hay una fase de hipotermia, más evidente en el caso de la noradrenalina (desvíos hasta de -2°C). Esta fase fue menos marcada con el isoproterenol (desvíos hasta de $-0,5^{\circ}\text{C}$). Fig. 2.

En cambio, por vía intra-ventricular

las mismas drogas, y así mismo en diferentes dosis, produjeron **disminución** de la temperatura corporal, excepto el isoproterenol que produjo aumento. Fig. 3.

Dependiendo de la dosis el máximo efecto hipotérmico de la adrenalina y de la noradrenalina se observó entre los 15 y 30 minutos. En el caso del isoproterenol luego de una fase hipotérmica inicial (desvíos de -0.2 a -0.5°) el pica máximo de hipertermia se produjo a los 60 minutos. Fig. 3.

B. RELACION DOSIS-EFECTO:

Para la obtención de datos cuantitativos que permitan una evaluación adecuada de las modificaciones térmicas producidas por las diferentes drogas, resultó impracticable la curva que representa el tiempo-curso del fenómeno (figuras 2 y 3). Por tal motivo se adoptó el índice de temperatura o índice térmico que, con este mismo objetivo, ha sido utilizado por otros autores⁹⁻¹⁰.

Vía subcutánea: La hipertermia producida por la adrenalina, noradrenalina

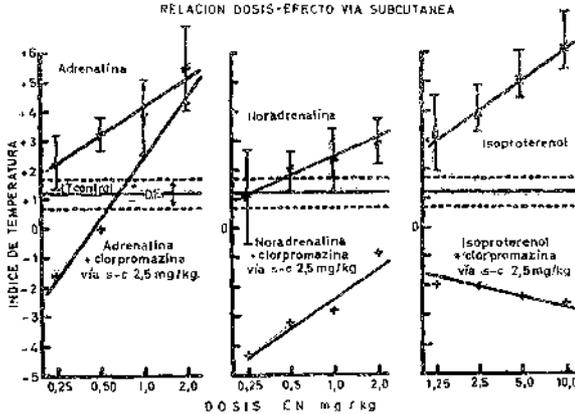


Fig. 4.—Relación dosis-efecto de las modificaciones de la temperatura rectal en ratones no anestesiados, por administración subcutánea de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

Influencia de la clorpromazina (2.5 mg/kg., vía subcutánea), sobre cada una de las curvas de relación dosis-efecto.

Abscisa: Log de las dosis en mg/kg.

Ordenada: Índice de temperatura.

e isoproterenol demostró ser proporcional a la dosis administrada; es decir, que mayor fue la elevación térmica a medida que se aumentó la dosis de las drogas. Tabla I.

Correlacionando el índice de temperatura con el logaritmo de la dosis, se encontró una relación de carácter lineal dentro de los límites de dosis seleccionadas para cada droga. Fig. 4.

Vía intra-ventricular: Tanto la hipotermia de la adrenalina y de la noradrenalina, como la hipotermia producida por el isoproterenol, fueron también proporcionales a las dosis empleadas. Los índices de temperatura correspondientes a cada droga constan en la Tabla I. La correlación entre el índice de temperatura y el logaritmo de la dosis, muestra una relación lineal de

carácter negativo para el caso de la adrenalina y de la noradrenalina, y de carácter positivo para el isoproterenol. Fig. 5.

2) Efecto de la clorpromazina.

La clorpromazina administrada en diferentes dosis, tanto por vía subcutánea como por vía intra-ventricular, produjo hipotermia. El tiempo-curso del fenómeno representado en la Fig. 6 demuestra que por vía intra-ventricular el máximo efecto hipotérmico se produjo entre los 45 y 120 minutos, según la dosis con retorno a la normalidad después de 6 horas. En cambio, por vía subcutánea y con las dosis de 5 y 10 mg/kg. la hipotermia fue mayor y el efecto se prolongó hasta después de

TABLA I

INDICES DE TEMPERATURA CORRESPONDIENTES A VARIAS DOSIS DE ADRENALINA, NORADRENALINA E ISOPROTERENOL, ADMINISTRADAS POR VÍA SUBCUTÁNEA Y POR VÍA INTRAVENTRICULAR

D r o g a	Vía subcutánea		Vía intraventricular	
	Dosis mg/kg	Índice temperatura ± D. E.	Dosis mg/kg	Índice temperatura ± D. E.
Control	—	+ 1.2 ± 0.5	—	+ 1.2 ± 0.5
	0.25	+ 2.2 ± 0.9	2.5	— 10.0 ± 0.7
Adrenalina	0.50	+ 3.2 ± 0.5	5.0	— 11.1 ± 0.5
	1.00	+ 4.0 ± 1.2	10.0	— 12.0 ± 1.5
	2.00	+ 5.7 ± 1.4	20.0	— 13.3 ± 1.2
	0.25	+ 1.1 ± 1.6	1.5	— 4.2 ± 0.8
Noradrenalina	0.50	+ 1.9 ± 0.7	2.5	— 5.7 ± 1.2
	1.00	+ 2.3 ± 1.1	5.0	— 7.2 ± 1.3
	2.00	+ 2.9 ± 0.8	10.0	— 9.9 ± 1.1
	1.25	+ 3.2 ± 1.3	6.25	+ 1.1 ± 0.8
Isoproterenol	2.50	+ 4.0 ± 0.7	12.50	+ 2.0 ± 0.9
	5.00	+ 5.1 ± 0.9	25.00	+ 3.2 ± 1.5
	10.00	+ 6.3 ± 0.8	50.00	+ 4.2 ± 1.3

TABLA II

INDICES DE TEMPERATURA CORRESPONDIENTES A VARIAS DOSIS DE CLORPROMAZINA (VIA SUBCUTÁNEA Y VIA INTRA-VENTRICULAR) Y A LAS ASOCIACIONES DE CLORPROMAZINA CON ADRENALINA, NORADRENALINA E ISOPROTERENOL

Dosis	Via subcutánea		Via intraventricular	
	Dosis mg/kg	Índice Temper.	Dosis mcgm/ratón	Índice Temper.
Clorpromazina	1.25	— 6.0	2.5	— 15.6
	2.5	— 7.9	5.0	— 19.1
	5.0	— 9.7	10.0	— 20.1
	10.0	— 10.8	20.0	— 23.1
Adrenalina + clorpromazina (s-c) 2,5 mg/kg	0.25	— 1.7	2.5	— 13.9
	0.5	+ 0.2	5.0	— 16.2
	1.0	+ 2.8	10.0	— 18.1
	2.0	+ 4.7	20.0	— 19.8
Noradrenalina + Clorpromazina (s-c) 2,5 mg/kg	0.25	— 4.5	1.25	— 9.6
	0.5	— 3.5	2.5	— 12.6
	1.0	— 2.8	5.0	— 13.7
	2.0	— 1.1	10.0	— 17.2
Isoproterenol + Clorpromazina (s-c) 2,5 mg/kg	1.25	— 1.9	6.25	— 13.2
	2.5	— 2.1	12.5	— 9.5
	5.0	— 2.5	25.0	— 5.8
	10.0	— 2.8	50.0	— 3.0

las 6 horas de duración del experimento.

El índice de temperatura establecido para cada uno de las dosis por las dos vías de administración fue siempre de carácter negativo (Tabla II) y presentó una correlación lineal también de carácter negativo con respecto al logaritmo de la dosis. Fig. 7.

3) Efecto de las asociaciones de la clorpromazina con la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

Mediante ensayos previos se seleccionó la dosis de clorpromazina de 2,5

mg/kg de peso, por vía subcutánea, que tiene un índice de temperatura de 7.9 y que presenta el máximo efecto hipotérmico a los 120 minutos con recuperación casi completa a las 6 horas. Esta dosis fue administrada simultáneamente con cada una de las dosis de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol utilizadas en la primera parte de este trabajo.

Los índices de temperatura obtenidas en cada una de estas asociaciones, constan en la Tabla II.

Considerando, en primer lugar, la vía subcutánea, se observó que la clorpromazina produjo un evidente anta-

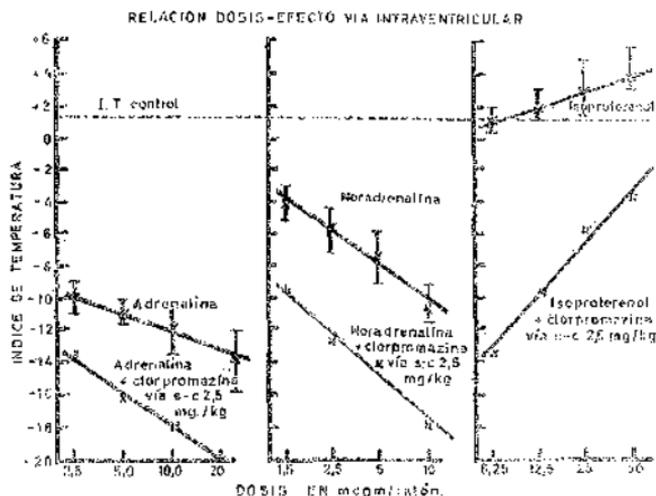


Fig. 5.—Relación dosis-efecto de las modificaciones de la temperatura rectal en ratones no anestesiados, por administración intraventricular de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

Influencia de la clorpromazina (2.5 mg/kg. vía subcutánea) sobre cada una de las curvas de relación dosis-efecto.

Ábscisa y ordenada: como en la Fig. 4.

gonismo al efecto hipertérmico de la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol. Este antagonismo se tradujo por una marcada disminución de los índices de temperatura correspondientes a cada una de las dosis. La correlación entre el índice de temperatura y el logaritmo de la dosis, muestra una relación lineal, desplazada hacia abajo y a la derecha, en forma no paralela a las curvas de control.

Con respecto a la vía intra-ventricular, la clorpromazina aumentó el grado de hipotermia adrenalínica y noradrenalínica. Los índices de temperatura son significativamente inferiores

a los de control. Tabla II. Las respectivas curvas de relación dosis-efecto, también se hallan desplazadas hacia abajo, demostrando una potenciación del efecto hipotermizante de la adrenalina y la noradrenalina. En el caso del isoproterenol, cuyo efecto en la serie de control fue más bien de aumento de la temperatura, la clorpromazina produjo un antagonismo a dicha hipertermia. Los índices de temperatura son también inferiores y por tanto están desplazados hacia abajo, aunque conservan un cierto grado de paralelismo con respecto a la curva dosis respuesta de control.

DISCUSION

Para la evaluación cuantitativa de las modificaciones de la temperatura corporal producidas por drogas o pirógenos bacterianos se han preconizado varias técnicas que siguen, en general, los delineamientos básicos señalados por Borison¹⁴. Las ratas y los ratones han sido poco utilizados con este propósito, por considerarse que la respuesta térmica en estos animales, especialmente tratándose de pirógenos bacterianos, presenta grandes variaciones

y resultados contradictorios. Winter y Nuss¹⁵ demostraron que tales variaciones son únicamente artificios de técnica, ya que con un adecuado registro de la temperatura, tanto en la fase de control como durante la realización del experimento, la rata presenta, del mismo modo que el hombre, el perro y el conejo, una hipertermia evidente y significativa luego de la administración de pirógenos por vía intraperitoneal o intravenosa.

El procedimiento seguido en el presente trabajo, utilizando ratones como

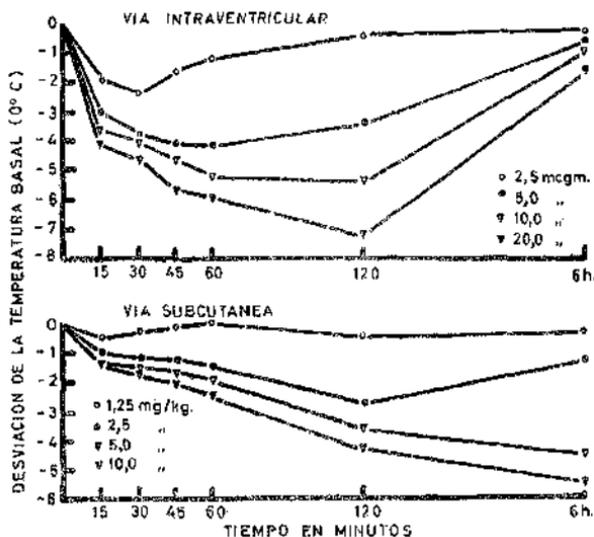


Fig. 6.—Tiempo-curso de los cambios de temperatura rectal por administración intraventricular y subcutánea de clorpromizina. Eborisa y ovideada: Como en la Fig. 2.

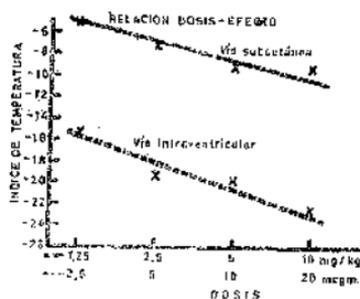


Fig. 7.—Relación dosis-efecto de las modificaciones de la temperatura rectal por administración intravenoculada y subcutánea de clorpromazina.

Abscisa y Ordenada: Como en la Fig. 4.

animales de experimentación, que es el mismo empleado por otros autores para este tipo de investigaciones^{6, 10-12}, ha demostrado ser razonablemente exacto, y por tanto, adecuado para la evaluación cuantitativa de las modificaciones térmicas producidas por drogas. Más aún, en ciertos casos, la sensibilidad de estos animales es equivalente a la que se observa en clínica terapéutica, como sucede con las drogas antitérmicas-analgésicas que son capaces de antagonizar la hiperpirexia producida por administración intracerebral de pirógenos bacterianos, en dosis equivalentes a las empleadas en pacientes humanos¹.

Varios autores, de acuerdo con investigaciones efectuadas en ratones, han señalado la posible intervención de receptores tanto adrenérgicos^{1, 12, 13} como colinérgicos¹⁴, a través de sus mediadores químicos específicos, en el mecanismo de regulación de la tempe-

ratura corporal. La respuesta térmica puede ser referida a aumento o disminución, según la naturaleza de la droga y la vía de administración utilizada.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, y considerando en primer lugar la vía subcutánea, cada una de las tres aminas simpaticomiméticas estudiadas: adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, produjo una hipertermia proporcional a la dosis administrada y de corto tiempo de duración.

Es conocido el hecho de que la adrenalina, cuando aumenta su concentración en el plasma aumenta la glucogenólisis, disminuye la secreción de insulina y, consecuentemente, determina una hiperglicemia que se acompaña de aumento en la utilización periférica de la glucosa¹⁵. Estos fenómenos metabólicos implican una mayor producción de calor que se traduce por aumento de la temperatura corporal. Otros trabajos^{16, 17}, no sólo que han confirmado este mismo efecto para la noradrenalina y el isoproterenol, sino que además han determinado que el aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos libres y de glucosa se lleva a cabo por estimulación de receptores beta adrenérgicos y que, por consiguiente, pueden ser antagonizados competitivamente por drogas bloqueantes beta adrenérgicos como el isoproterenol¹⁷.

Con estos antecedentes, puede suponerse que el aumento de temperatura producida por administración sub-

cutánea de estas drogas, se debe a un mecanismo periférico referido a estimulación de receptores beta adrenérgicos; tanto más, que el orden de potencia selectiva frente a tales receptores¹⁶, es el mismo observado en cuanto al efecto hipertérmico registrado en estos ensayos: isoproterenol, adrenalina y noradrenalina. Resultados preliminares que están en fase de realización utilizando propranolol, droga bloqueante beta adrenérgica, parecen confirmar esta aseveración.

Las modificaciones de la temperatura, cuando estas mismas drogas se administraron por vía intraventricular fueron diferentes: la adrenalina y la noradrenalina produjeron hipotermia en tanto que el isoproterenol determinó una ligera hipotermia, cuya relación dosis-efecto no fue significativa con respecto a la curva de control. La hipotermia noradrenérgica ha sido también confirmada por otros autores^{11, 12}.

Con relación al mecanismo y sitio de acción de las drogas administradas directamente en el ventrículo lateral, hay divergencia de criterios. Cashing⁶ sostiene que, en virtud de las pequeñas dosis que se utilizan (volumen máximo de 0,02 ml) y la rapidez con que aparece el efecto, la acción de la droga debe ser directa sobre los centros termoreguladores localizados en el hipotálamo. En cambio, otros autores como Cowell y col.¹² han demostrado que, aunque la droga se deposite directamente en el ventrículo lateral, sin embargo, una buena parte de ella

escapa al torrente sanguíneo y, en consecuencia, el efecto es preponderantemente periférico.

Analizando los resultados obtenidos luego de la administración intraventricular de cada una de las 3 aminas simpaticomiméticas estudiadas, se observó que la noradrenalina fue más potente que la adrenalina en cuanto al efecto hipotérmico. El isoproterenol, en cambio, produjo una hipertermia de pequeña magnitud comparada con la que se obtuvo por vía subcutánea. Considerando que el orden de potencia estimulante de los receptores alfa adrenérgicos es: noradrenalina, adrenalina o isoproterenol¹³, es posible entonces suponer que la estimulación de estos receptores a nivel del sistema nervioso central, sea el principal mecanismo por el cual estas drogas producen hipotermia luego de su administración intraventricular. El isoproterenol, por su parte, siendo una droga esencialmente estimulante beta-adrenérgica, produce más bien hipertermia.

Es posible que una parte de las drogas administradas intraventricularmente, escape al torrente circulatorio periférico, en donde, por su efecto estimulante de receptores beta adrenérgicos, según se señaló anteriormente, debe producir hipertermia. De todas maneras, el efecto final sería el resultado de un balance entre la hipotermia central y la hipertermia periférica. La primera predomina en el caso de la noradrenalina y la adrenalina, drogas principalmente alfa estimulantes; en el caso del isoproterenol hay predominio de hipertermia, por su escasa poten-

oía frente a receptores alfa y su mayor selectividad frente a receptores beta.

La clorpromazina produjo hipotermia al ser administrada tanto por vía subcutánea como por vía intraventricular, siendo el efecto más intenso en este último caso, a pesar de las pequeñas dosis utilizadas, con relación a la vía subcutánea. El efecto hipotérmico de esta droga, se debe a la acción de factores centrales y periféricos. A nivel central la clorpromazina inhibe directamente el centro regulador térmico localizado en el hipotálamo, por lo que el animal tiende a equilibrar su temperatura con la del medio ambiente, convirtiéndolo en poiquilotermo¹⁸. Los factores periféricos dependen de las varias acciones farmacodinámicas que tiene esta droga sobre otros sistemas orgánicos, tales como hipotensión arterial, vasodilatación periférica e hiperglicemia que en este caso se acompaña de disminución o interferencia en la utilización periférica de la glucosa¹⁹.

Asociando la clorpromazina, a la adrenalina, a la noradrenalina y el isoproterenol, se obtuvieron índices de temperatura mucho más bajos que los correspondientes a cada una de las drogas por separado, tanto en lo relativo a la vía subcutánea, como a la intraventricular. En consecuencia, hubo un desplazamiento de las curvas de dosis-respuesta hacia la zona de hipotermia. Pero este desplazamiento no fue estrictamente paralelo con respecto a las curvas de control, demostrando con ello que tanto el sinergismo (para la hipotermia central adrenalínica y nor-

adrenalínica) como el antagonismo (para la hipertensión periférica en los casos restantes) no fueron de carácter competitivo²¹, lo que significa que se llevaron a cabo por mecanismos diferentes a los que corresponden a cada una de las tres drogas consideradas aisladamente.

RESUMEN

Varios trabajos experimentales han demostrado que algunas drogas o sustancias químicas producen modificaciones de la temperatura corporal cuando son administradas por vía intraventricular. Utilizando ratones de 18 a 21 gm. se estudió comparativamente, por vía subcutánea e intraventricular, el efecto de la adrenalina, de la noradrenalina y del isoproterenol.

Por vía subcutánea, estas 3 drogas produjeron hipertermia, en tanto que por vía intraventricular, produjeron hipotermia, excepto el isoproterenol que dio alza térmica. En todos los casos se observó una evidente relación dosis-efecto y el pico máximo de hipertermia o de hipotermia, se produjo entre los 45 y 60 minutos. El retorno a la temperatura basal se constató después de 6 horas de la administración de la droga.

La clorpromazina, tanto por vía subcutánea como intraventricular, produjo hipotermia. Administrada simultáneamente, en dosis de 2,5 mg/kg. por vía subcutánea, con cada una de las aminas simpaticomiméticas estudiadas, modificó los efectos característicos de

éstas, antagonizando la hipertermia y potencializando la hipotermia.

En base a los resultados obtenidos se discute el posible mecanismo de acción para cada una de las drogas según la vía de administración empleada.

SUMMARY

Some experimental works have demonstrated that several drugs injected into the brain ventricles produce modifications of the body temperature. In the present work it was studied the thermic changes produced by catecholamines administered intraventricularly as well as subcutaneously. In addition it was studied the combined effect of catecholamines and chlorpromazine.

Epinephrine, norepinephrine and isoproterenol administered by subcutaneous route produced hyperthermia, but by intraventricular administration only isoproterenol produced the same effect, the other two mediators produced the reversed effect namely hypothermia. In each series of experiences a clear dose-effect relationship was observed finding that the pick of effect is gotten between 45 and 60 minutes after drug administration. Temperature came back to the normal level in about six hours.

Chlorpromazine by either way of administration produced hypothermia. When it was administered at the dose of 2.5 mg/kg subcutaneously, at the same time that the catecholamines, antagonized the hyperthermia effect of epinephrine and norepinephrine and

potentiated the hypothermia effect of isoproterenol.

The possible mechanism of action of the catecholamines, specially of those producing antagonistic effects according to the way of administration is discussed.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 FELDBERG, W. and SHERWOOD, S. L.: A permanent cannula for intraventricular injections in cats. *J. Physiol.*, 120: 3, 1955.
- 2 FELDBERG, W.: Behavioral changes in the cat after injection of drugs into the cerebral ventricle. *Proc. Assoc. Research Nervous & Mental Dis.*, 36: 401, 1958.
- 3 GADDUM, J. H. and VOGT, M.: Some central actions of 5-hidroxytryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharmacol.*, 11: 175, 1956.
- 4 DASGUPTA, S. R. and HALEY, T. J.: Intraventricular administration of reserpine and its metabolites to conscious cats. *Brit. J. Pharmacol.*, 12: 529, 1967.
- 5 HALEY, T. J. and McCORMICK, W. G.: Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. *Brit. J. Pharmacol. & Chemother.*, 12: 12, 1967.
- 6 CASHIN, C. and HEADING, C. E.: The assay of anti-pyretic drugs in mice, using intracerebral injection of pyrogenins. *Brit. J. Pharmacol.*, 3: 148, 1968.
- 7 WINTER, Ch. A., FISLEY, E. A. and NUSS, G. W.: Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-

- o 3-acetic acid. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **141**: 369, 1963.
- 8 WINDER, C. V., WAX, J., SCOTT, L. and col.: Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive properties of N-(2,3-XYLYL) anthranilic acid (Mefenamic acid). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **137**: 405, 1962.
- 9 SIETHI, U. K. and BORISON, H. L.: Central pyrogenic action of *Salmonella typhosa* lipopolysaccharide injected into the lateral cerebral ventricle in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **130**: 411, 1960.
- 10 WINTER, CH., and NUSS, G.: Pyretogenic effects of bacterial lipopolysaccharide and the assay of antipyretic drugs in rats. *Toxicol. & Appl. Pharmacol.*, **5**: 247, 1963.
- 11 BRITAIN, R. T.: The intracerebral effects of noradrenaline and its modification by drugs in the mouse. *J. Pharm. & Pharmacol.*, **18**: 621, 1963.
- 12 COWELL, P. and DAVEY, M. J.: The reversal of the central effects of noradrenaline by antidepressant drugs in mice. *Brit. J. Pharmacol.*, **34**: 159, 1968.
- 13 FRIEDMAN, J. M. and JAFFE, J. H.: A central hypothermic response to pilocarpine in the mouse. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **167**: 34, 1969.
- 14 BORISON, H. L.: Evaluation of drug activities; *Pharmacometrics*, ed. Laurence, D. R. & Bacharach, A. L., 1st ed., Vol 2, pp. 505-506
- 15 HARPER, H. A.: Metabolismo de los carbohidratos. *Manual de Química Fisiológica*. Ed. El Manual Moderno S. A., México 11 D. F., pág. 190, 1965
- 16 ILAVEL, R. J.: Catecholamines in Lipid Pharmacology. Ed. R. Paoletti, Pergamon Press, New York, 1964.
- 17 NAKANO, J., KUSAKARI, T. and BERRY, J. L.: Effects of propranolol on the circulatory changes and mobilization of free fatty acids caused by isoproterenol. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **164**: 120, 1966.
- 18 GREEN, A. F. and BOURA, A. J. A.: Depressants of peripheral sympathetic nerve function. Evaluation of drug activities; *Pharmacometrics*. Academic Press, New York, p. 369, 1964.
- 19 JARVIK, M. E.: Drugs used in the treatment of psychiatric disorders. Ed: Goodman, L. S., & Gilman, A.: *The Pharmacological basis of therapeutics*, Momillan Co., New York, 3rd ed., p. 159, 1965.
- 20 JORI, A. and CARRARA, M. C.: On the mechanism of the hyperglycaemic effect of chlorpromazine. *J. Pharm. & Pharmacol.*, **18**: 623, 1966.
- 21 ARBENS, E. J., and SIMONIS, A. M.: A molecular basis for drug action. *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**: 137, 1964.