

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVIII

31 DE AGOSTO DE 1955

NUMERO 4

## REVISIONES DE CONJUNTO

### MECANISMO DE ACCION DE LA CLORPROMAZINA (45-60 R. P. Largactil).

J. VARGAS ROMERO.

(Extraído de la Memoria de "Assistan Etranger", de la Universidad de París. Centre Psychiatrique Sainte-Anne. Clínica de la Facultad de Medicina. Profesor: J. DELAY.)

Todos los intentos que se han hecho para poner en reposo el sistema nervioso vegetativo irritado, a todos los niveles, central y periférico, han visto el fracaso sucesivo, incluso con la introducción de los gangliopléjicos.

En terapéutica psiquiátrica venimos asistiendo a la expansión creciente de métodos muy diversos con el fin de interrumpir la propagación de las excitaciones del sistema nervioso simpático; uno de estos métodos, la *hibernoterapia farmacodinámica*, método terapéutico derivado de la técnica de LABORIT (1952), LABORIT, HUGUENARD y ALLUAUME (1951-52) emplean los neuropléjicos (medicamentos dotados de una acción esencialmente sobre el encéfalo y sobre las células efectorias "no nerviosa"), derivados de la fenotiazina, como componentes del "cocktail lítico", para exaltar la acción de los anestésicos generales. Este método, como todos sabemos, tiene por efecto la puesta en reposo del sistema neurovegetativo a todos los niveles: central y periférico.

Otra técnica utilizada es la denominada generalmente *Cura de Sueño* (Cure de Sommeil de los franceses), aunque la denominación de *cura por el sueño* se adapta más a los fines que se propone este método terapéutico. Esta técnica, inspirada en la escuela suiza y en los trabajos rusos de la Escuela Reflexologista Pavloviana, el efecto del sueño hay que buscarlo forzosamente. El producir un sueño prolongado, de más o menos duración, que va de la somnolencia a la narcosis, y donde la Clorpromazina es empleada como potencializador de los somníferos.

En la Clínica Universitaria de Sainte-Anne de Maladies Mentales et de l'Encéphale (París), bajo la dirección del profesor J. DELAY, se emplea un

sólo medicamento neuropléjico, el 45-60 R. P. o Clorpromazina (denominación común adoptada por la Comission du Codex).

La técnica consiste, en su base, en el empleo exclusivo, prolongado y continuo del método derivado de la hibernoterapia llamado *Cure Neuroplégique*, donde la inhibición del sistema neurovegetativo es más o menos profunda y sin modificación del metabolismo, al mismo tiempo que se evita el peligro de toda asociación medicamentosa, siempre difícil de prever y, por otra parte, no se buscan los efectos del sueño, ya que éste aparece como secundario.

Nuestro trabajo está basado en tratar de explicar el mecanismo de acción de la Clorpromazina basándonos en hechos experimentales y clínicos. Pero, sobre todo, es el efecto de la droga sobre el electroencefalograma, cuyo estudio detallamos en otra comunicación (\*).

En nuestro estudio electroencefalográfico concluimos que la Clorpromazina no modifica las características del trazado y que la disminución de amplitud observada está en proporción con la simpatoplejia creada, probablemente debida a una acción inversora de los efectos de la adrenalina. Las modificaciones bioeléctricas observadas dependen del estado de conciencia del sujeto y del estado patológico del cerebro. Asimismo, comprobamos que no ejerce acción alguna sobre las manifestaciones bioeléctricas de tipo epiléptico. No cambia el ritmo del sueño, que es comparable al producido durante el sueño fisiológico.

Sabemos que la Clorpromazina es el *clorhidrato de cloro-3-(dimetilamino-3-propil) 10 fenotiazina*. Comportándose al mismo tiempo como simpaticolítico y vagolítico, es débilmente antihistamínico, igual que su acción anticolinérgica. Es débilmente espasmolítico y fuertemente adrenolítico.

La acción inversante de los efectos periféricos de la adrenalina es muy poderosa. Esta acción sobre las diversas manifestaciones adrenérgicas del sistema neurovegetativo periférico le confieren un gran interés, manifestándose sobre la presión arte-

(\*) Acción de la clorpromazina sobre el electroencefalograma. *Actas Luso-Esp. de Neurol. y Psiquiat.* (en prensa).

rial, la toxicidad, tanto de la adrenalina como de la noradrenalina, así como sobre la vasodilatación local. BRUNAUD, M., BRUNAUD, S. y DECOURT (1953) explican el efecto sobre la adrenalino-secreción por la acción directa sobre las células adrenalinógenas de las suprarrenales, independientemente de toda influencia nerviosa.

No tiene acción gangliopléjica, como frecuentemente se le atribuye, como han demostrado DECOURT, BRUNAUD, M. y S. (1953 a) sobre la secreción salival.

Su acción sobre los centros nerviosos se manifiesta por los efectos sedativos, hipnóticos y anticonvulsivantes; asimismo, interviene en el mecanismo de la termorregulación y su acción antipirética e hipotermizante es muy eficaz, de la misma manera que su acción antiemética.

Su acción potencializadora es manifiesta, comportándose de la misma manera con los barbitúricos, anestésicos, hipnóticos y analgésicos.

La acción vegetativa periférica tiende a oponerse a los reflejos vegetativos de irritación, provocando una acción depresiva del tono general de los tejidos.

Su acción hipotermizante es, según TARDIEU (1954): "... el 45-60 R. P. hace descender la temperatura interna, al mismo tiempo que provoca una vasodilatación periférica". Esta acción hipotermizante la explican DECOURT (1953 a), DECOURT, BRUNAUD, M. y S. (1953 b) como dependiente de su acción "narcobiótica". En efecto, esta acción es sensiblemente la misma cuando la temperatura ambiente es superior, igual o inferior, a la temperatura central normal de los homotermos.

POCIDALO, CATHALA e HIMBERT (1952) han demostrado, en sus experiencias sobre perros, que las fuertes dosis del producto pueden realizar una verdadera "simpatectomía química total".

Podemos resumir la acción farmacodinámica de la Clorpromazina, con respecto a las dosis utilizadas en terapéutica, en dos funciones principales:

- 1.ª Acción inversora de los efectos periféricos de la adrenalina.
- 2.ª Acción inhibitoria sobre las formaciones reticulares bulbo-meso-diencefálicas, principalmente sobre la parte aferente-ascendente de este importante sistema de control.

El problema en el momento actual está en apreciar a qué nivel se sitúa la acción central del fármaco.

El mecanismo de acción de la droga es bastante complejo y probablemente múltiple. La acción de este cuerpo en el encéfalo no ha sido aún precisada. Ha dado lugar a hipótesis las más variadas y contradictorias o complementarias. La cuestión hasta el momento se presenta bastante compleja.

Vamos a reseñar algunas de las teorías escogidas de un conjunto de autores que han estudiado la cuestión y a nuestro parecer las más interesantes.

Los autores soviéticos, promotores de la *cura por el sueño* en los procesos viscerales de origen cerebral (medicina psicósomática, denominación que no admiten los autores rusos), en las psiconeurosis y en otros muchos procesos, fundados en la teoría reflexologista de PAVLOV y de su escuela, y muy especialmente sobre la teoría córticovisceral de BIKOW; la supresión de las causas de excitación sensorial y el sueño prolongado tienen por resultado la puesta en reposo de la corteza.

BRISSET y GACHKEL (1951), en el estudio analítico

co del libro dedicado al Centenario del Nacimiento de Pavlov, dicen que "... las excitaciones que provienen del mundo exterior: emociones, shock traumático, infecciones, etc., pueden hacer el papel de excitantes, "condicionamiento" en el sentido pavloviano".

En la influencia del sistema nervioso central sobre el comportamiento visceral y a la inversa, los influjos viscerales sobre la corteza y entre ésta y el hipotálamo, que regula la vida vegetativa y visceral, interviene el tálamo, encargado de la emoción e íntimamente en relación con la corteza del control emocional.

La corteza, normalmente analiza las excitaciones previa "parada" talámica. En ciertos casos, este control es incapaz de realizarse; pues bien, esta respuesta de los centros subcorticales a la "señal emocional", resulta conforme a la doctrina pavloviana, cada vez más violenta y por estímulos cada vez más débiles, de donde las reacciones subcorticales se van encadenando hasta llegar a los trastornos viscerales (enfermedad psicósomática).

Por tanto, lo que se proponen los autores rusos con su terapéutica es mejorar las condiciones córtico-subcorticales, eliminando funcionalmente la corteza afectada (agotada) y permitiendo una regulación de las formaciones subcorticales.

La acción central del producto podría ser explicada, al decir de LASSNER (1952), por una "... interrupción sináptica entre la corteza y el diencéfalo, realizando una especie de "lobotomía farmacodinámica", interrumpiendo las conexiones córtico-basales, que provocarían la puesta en reposo de los centros superiores". Esta hipótesis es seductora, pero nada ha permitido aún sostenerla.

FOLLIN y SOUBRIER (1953) dicen que el 45-60 R. P. tiene una acción inhibitoria sobre la corteza cerebral, y es esta acción la más remarcable y la más interesante en psiquiatría.

LABORIT, basándose esencialmente sobre los trabajos de REILLY, lleva a cabo su "hibernación artificial" con el propósito de inhibir las reacciones irritativas neuroendocrinas del organismo como consecuencia de la agresión. El empleo de su "cocktail lítico" tiene por fin la "desconexión" del sistema neurovegetativo irritado a todos los niveles, central y periférico.

DELAY, DENIKER y TARDIEU (1953) han propuesto la hipótesis de shock neurovegetativo central, coincidiendo con la fase inicial de la "neuroplejía", y seguido de un largo período de reposo nervioso. Basados en que toda acción de alguna importancia sobre el sistema autónomo provoca un shock, y éste es quizá el caso de la droga en cuestión, cuando ella es inicialmente empleada a fuertes dosis.

Como podemos apreciar, la teoría cortical de los rusos y la teoría neurovegetativa de los franceses no son opuestas del todo; la corteza se comporta como los centros neurovegetativos: el sueño no es más que la participación de los centros subcorticales. El estado de "hibernación" provocaría la disolución de la conciencia en el estado de vigilia, así como la anestesia sensorial; pero la "hibernación fármaco-dinámica" no tiene en cuenta los efectos hipnóticos, conservando, sin embargo, ciertas características biológicas de la "hibernoterapia".

Resumiendo, en la "hibernoterapia" la acción neurovegetativa es innegable, mientras que la acción cortical aparece, al menos clínicamente, como secundaria.



TERZIAN (1952-54), basándose en los descubrimientos de la Neurofisiología moderna y en el examen electroencefalográfico de los enfermos sometidos a la administración aislada o asociada a los barbitúricos de la Clorpromazina, termina afirmando que los efectos del producto representan las manifestaciones en los dominios sensoriales y vegetativos, en particular correspondiente a una depresión farmacológica de la sustancia reticular bulbo-meso-diencefálica.

HIEBEL, BONVALET y DELL (1953-54), que han estudiado los efectos centrales de la Clorpromazina, utilizando para ello técnica electrofisiológica, explican por tres mecanismos sinérgicos y distintos los efectos centrales: Una acción depresora sobre la excitabilidad directa y refleja de la sustancia reticular. Una supresión de la acción activadora de la adrenalina; por último, un "desenmascaramiento" de la acción inhibidora, ejercida sobre la sustancia reticular por los aferentes barosensibles sinocarotídeos. Es decir, el Largactil acciona sobre todos los mecanismos responsables de la actividad y de las variaciones de la actividad de la sustancia reticular.

DECOURT (1953 b) explica el mecanismo de acción basado sobre el efecto "narcobiótico", muy poderoso del producto; él dice: "Que esta acción "narcobiótica" se manifiesta obligatoriamente muy poderosa sobre el conjunto de células cuando este conjunto celular está dispuesto en "serie". Esta acción se ejerce, sobre todo, en las formaciones de "sistema complejo", que están colocadas en "redcillas", y en particular sobre las formaciones neuronales que sirven de intermediario entre el sistema nervioso y la hipófisis."

Es sabido, por los estudios de CASTAIGNE (1952), que la Clorpromazina tiene la propiedad de "bloquear la reactividad de la hipófisis a las agresiones", de donde el efecto nocivo es transmitido por vía nerviosa.

En este ligero resumen hemos visto que tanto las teorías que se basan en la experimentación como aquellas que lo hacen en hechos clínicos y electroencefalográficos dan un papel preponderante al diencefalo, mejor dicho, al sistema diencefalo-hipofisario.

Para explicar nuestro punto de vista vamos a reseñar brevemente las funciones psíquicas del diencefalo. Asimismo, daremos una breve nota sobre la sustancia reticular, cuyo estudio viene dominando la Neurofisiología moderna. Sobre la organización anatomoclínica de la sustancia reticular ha sido el tema base de nuestra tesis doctoral.

Es bien sabido que los centros neurovegetativos cerebrales, y muy especialmente de la base del cerebro, desempeñan un importante papel en la emoción, el miedo, la ansiedad, excitación, etc., mientras que la función de la corteza es esencialmente intelectual: la función de la base es esencialmente afectiva.

El diencefalo, que tiene un papel preponderante en la regulación del sistema vegetativo, función de una tal importancia que esta pequeña zona de la base puede ser considerada como el cerebro neurovegetativo o, en otros términos, el centro que regula las actividades del sistema nervioso simpático.

Las afecciones de los instintos y de la afectividad: la manía, melancolía, por ejemplo, indican trastornos orgánicos del funcionamiento de la base del cerebro; la existencia de lesiones en el sistema diencefalo-hipofisario da origen a las perturbaciones

del humor, cuya sintomatología clínica se manifiesta principalmente por trastornos del ritmo del sueño, del instinto sexual, sed y hambre, modificaciones del peso corporal, etc.; en fin, todo un conjunto de manifestaciones neurovegetativas y extrapiramidales. Existe, pues, toda una serie de manifestaciones neurovegetativas en las psicosis tímicas, testimonio del desequilibrio vago-simpático, caracterizadas por las manifestaciones circulatorias, respiratorias, pupilares, vasomotoras, secretoras, térmicas, etcétera.

Podemos sistematizar las funciones psíquicas del diencefalo, siguiendo a DELAY (1946), alrededor de tres funciones principales: Una regulación de las oscilaciones de la vigilia y sueño. Una regulación de los instintos y, por último, una regulación del humor. Es decir, el diencefalo será por tanto un verdadero "regulador de la conciencia".

Es sobre todo el hipotálamo, o sea la zona subyacente a los núcleos centrales, al tálamo y en estrecha relación de proximidad a los centros neurovegetativos y de los centros de la mímica emocional. Pues bien, es el hipotálamo quien tiene la acción más remarcable sobre el humor; en los dos sentidos, hipo e hipertimia. En la patogenia de la manía, los trastornos de la zona hipotalámica juegan un papel muy importante, como todas las reacciones fisiológicas de la emoción; dependen esencialmente de los centros de la base y especialmente de la región hipotalámica, tal como ha demostrado la experimentación neurofisiológica, los hechos dados por la neurocirugía, así como los resultados obtenidos por la convulsivoterapia. La emoción, ha escrito CANON (1927), "... resulta de la acción y de la interacción de la corteza sobre el tálamo", y DELAY (1951) añade "sobre el hipotálamo".

Por los trabajos de ROUSSY y MONSINGER (1934-36-46) sabemos que gracias al importante papel que juegan las numerosas conexiones hipofiso-hipotalámicas, hasta tal punto que constituyen un todo indisociable. Estos autores han insistido sobre la existencia de una "neuroregulación hipofisaria refleja", de donde las vías neuronales de asociación son muy numerosas, complejas y variadas; estas conexiones íntimas no son solamente anatómicas, sino también fisiológicas y probablemente biológicas. Por tanto, vemos que la correlación entre la hipófisis y sus centros de inervación son a doble dirección; lo mismo que los centros excito-secretorios diencefálicos actúan sobre el funcionamiento hipofisario, de igual forma las secreciones glandulares hipofisarias ejercen una acción constante sobre los centros diencefálicos.

Es difícil de disociar netamente el papel de la hipófisis y el diencefalo, sobre todo la función hipofiso-hipotálamo, constituyendo, pues, un verdadero "complejo neuroglandular", como le llama el profesor DELAY, de donde se deduce que el papel de cada uno de los elementos forman un todo indisociable y forzosamente hay que considerar su funcionamiento como un todo común.

#### SUSTANCIA RETICULAR.

La sustancia reticular, o formaciones reticulares, está formada por masas de neuronas que se extienden en forma de "playa" entre los diversos núcleos y fascículos del diencefalo y tronco cerebral y que es la continuación del fascículo antero-lateral de la médula.

Las formaciones reticulares, topográfica y fun-

cionalmente no han sido descritas hasta hace pocos años, gracias sobre todo a las investigaciones de MAGOUN, MORUZZI, RHINES y DELL, cuyas publicaciones vienen dominando la literatura neurofisiológica a partir de 1944.

Es un sistema interconectado, formado por fibras de asociación longitudinales, oblicuas o transversales. Constituye un conjunto fuertemente anastomosado que le da el aspecto de "redcilla", que ha servido para denominarlo, y que se encuentra entremezclado con la sustancia fundamental. Estas vías asociativas son cortas, formadas principalmente por dendritas. Es un sistema de convergencia de vías aferentes y eferentes, teniendo relaciones particulares con los sistemas específicos ascendente y descendente (sensorial, motor y visceral).

Pero si desde el punto de vista anatómico descriptivo resulta prácticamente imposible delimitar este sistema, no ocurre lo mismo desde el punto de vista fisiológico, ya que constituye un sistema individualizado. Es decir, su anatomía corresponde a su fisiología.

Por consiguiente, la sustancia reticular está constituida no por los núcleos vegetativos propiamente dichos, sino por grupos neuronales confundidos con el resto de la sustancia fundamental bulbo-mesodiencefálica y sin demarcación topográfica posible.

La distribución topográfica de la sustancia reticular ha sido posible limitarla por su fisiología; sin embargo, existen núcleos que le son propios, es decir, donde la aglomeración neurónica adquiere un espesor considerable de células exclusivamente de tipo reticular o al menos así son denominados y aislados; por ejemplo, el núcleo reticulado de Betcherew, el núcleo central de la calota, el núcleo reticulado hipotalámico de Roussy y Monsinger, etcétera.

Actualmente el dominio de la sustancia reticular se extiende al tálamo, donde forma la sustancia reticular talámica, que ocupa sobre todo la superficie externa y la superficie vecina al núcleo caudal; pero la masa más importante se encuentra en la parte mediana, agrupándose el núcleo reticulado propiamente dicho y los núcleos intralaminares.

#### FISIOLOGÍA.

En su conjunto, el sistema reticular representa la vía final común, ascendente y descendente, a través del cual, y gracias a sus ramificaciones colaterales, las vías específicas pueden hacer una importante acción generalizada.

Esta acción de generalización es, desde el punto de vista fisiológico, su principal característica, manifestándose en los dominios *motor*, *sensitivo* y *vegetativo*.

Con las técnicas electrofisiológicas se abre una nueva era a la investigación anatómica y funcional de los núcleos de la base del cerebro. El principio de estas técnicas es la de registrar gráficamente, en las diferentes zonas del sistema nervioso, los potenciales eléctricos provocados por estimulación de un receptor periférico, poniéndose en evidencia estas proyecciones directas, indirectas y reflejas. Demostrándose las relaciones funcionales estrechas entre regiones que parecen sin ligazón anatómica.

#### MOTILIDAD.

Existen zonas del tronco cerebral y diencefalo capaz de influir sobre toda la actividad motora. Así,

al estimular eléctricamente el tronco cerebral, pone en evidencia un área bulbar capaz de *inhibir* la actividad motriz producida tanto por vía refleja como de origen cortical (MAGOUN, 1944-48-50). Se ejerce a partir del bulbo hacia la médula e inhibe particularmente los reflejos e incluso los reflejos vegetativos (BACH, 1948).

La acción de *facilitación* de los reflejos se hace, sobre todo, a nivel de las formaciones reticulares talámicas (hipo y subtálamo), pero no en área bulbar, que es inhibitoria (RHINES y MAGOUN, 1946).

Sobre la *sensibilidad* y los *estados de conciencia*, la sustancia reticular controla las funciones de *sueño-vigilia* y la *vigilancia*. Por este mecanismo de "alerta" hace dirigir nuestra atención sobre los estímulos exteriores.

MAGOUN y su escuela (1949) localizan el centro regulador de las funciones sueño-vigilia a nivel de las formaciones reticulares hipotalámicas, es decir, en la parte ascendente.

En el dominio *vegetativo* controla las acciones simpáticas de masas que acompañan todo acrecentamiento de la vigilancia en la lucha por la existencia del organismo; esta zona corresponde a la parte más ventral y anterior de este sistema.

Las experiencias de electrofisiología sobre la sustancia reticular ponen de manifiesto una doble acción: *sincronización* y *desincronización*.

La estimulación eléctrica a baja frecuencia (6-8 c./s.) de las formaciones reticulares talámicas hace aparecer ondas de gran amplitud en una gran parte de cerebro. Estas respuestas son registradas a nivel de las proyecciones corticales que constituyen el sistema de proyección talámico difuso. Una vez que el primer choque de estimulación ha pasado, la respuesta se regulariza, se *sincroniza*. Este sincronismo es comparable al hipersincronismo lento del hombre que se produce en ciertos estados (ondas lentas y amplias de la hipoglicemia, sueño, hiperventilación de los niños, etc.).

La estimulación de la sustancia reticular del tronco cerebral tiene diferentes efectos al producido en las formaciones talámicas. En esta zona se suprime la actividad sincrónica espontánea, por ejemplo, el ritmo alfa. No ejerce acción sobre los "puntos". Esta *desincronización* producida adquiere un aspecto plano a las frecuencias rápidas, sobre la cual una nueva excitación puede ser posible.

Resumiendo: La estimulación de la sustancia reticular provoca, según el lugar que excite, diferentes tipos de reacciones: bien una desincronización, tronco cerebral, o una sincronización, formaciones talámicas.

Hay que hacer notar que en la misma región donde MORUZZI y MAGOUN (1949) localizan el poder de mantener el tono electrogenético cerebral, de regular el sincronismo y desincronismo de asociaciones neuronales, es la misma zona donde se le viene a dar un papel en la génesis del "tonus psíquico".

Por tanto, podemos concluir diciendo que la sustancia reticular bulbo-meso-diencefálica desempeña un importante papel de correlación entre la vida sensitivo-sensorial, por un lado, y la vida vegetativa y extrapiramidal, por otro, pero sobre todo tiene una predominancia funcional vegetativa.

Por todo lo anteriormente expuesto, no resulta difícil comprender los efectos de la Clorpromazina sobre los trastornos psíquicos de la región hipotalámica, ya que en clínica vemos los resultados favorables del producto sobre los estados maniáticos, la



ansiedad, estados confusionales, etc. Es decir, todos los síndromes donde interviene esta región son bien influenciados por el medicamento. Pero aún hay más: nosotros conocemos los efectos hipnógenos del fármaco y ya hemos hablado de que el hipotálamo interviene en la regulación de las oscilaciones de vigilia y sueño.

Es bien sabido que el sueño es un proceso de inhibición coordinado, que es reversible, que procura al organismo nuevas fuerzas y una energía renovada. Esta inhibición hipnógena "desengancha" las neuronas cerebrales. El sueño natural, como dice P. CHAUCHARD (1942-1953), es el resultado de la supresión de la actividad funcional del centro regulador de las cronaxias neurónicas o "centro de la subordinación". Dormir es perder la subordinación de sus neuronas.

Hace ya tiempo que se viene hablando de que el centro del sueño se encuentra alrededor del acueducto de Sylvius y del tercer ventrículo: el centro del sueño en la parte posterior y el centro de la vigilia anterior a éste.

La regulación hipnótica depende de un centro situado en el diencefalo, y precisando aún más, en la parte anterior del hipotálamo, un centro hipnótico, o más exacto, un centro de vigilia. Nos debemos contentar por el momento actual con admitir que hay en esta región un dispositivo regulador de las funciones de vigilia y sueño. Es muy difícil de precisar si en realidad existe un centro del sueño o de la vigilia, o bien si la excitación del centro activa o inhibe.

La escuela de MAGOUN dice que el sueño puede ser considerado como dependiente de una disminución de la actividad del sistema reticular ascendente, activador y desincronizador, establecido del bulbo al tálamo.

El sueño será, pues, un fenómeno negativo, resultante de la depresión del centro regulador, lo que permite el reposo del cerebro; la vigilia, un fenómeno positivo, una función activa, que traduce la puesta en marcha del centro y, por consecuencia, la actividad cortical. En realidad, el centro del sueño será, pues, un centro de la vigilancia.

Sabemos que las relaciones entre la corteza y el "centro regulador" no son en sentido único; si el "sistema regulador" acciona sobre la corteza, ésta puede hacerlo también sobre el centro.

Asimismo sabemos que durante el sueño existe una predominancia del parasimpático sobre el ortosimpático, que es por consiguiente el sistema de la vigilia.

Por tanto, deducimos que esta inhibición cortical durante el sueño es de origen hipotalámico y por las vías de conexión llevarán a la corteza todas las excitaciones emocionales y vegetativas; si el centro está en reposo, la corteza se desinteresa y duerme; dicho con otras palabras: el sueño será una inhibición cortical de origen diencefálico.

Esta acción sobre la corteza del centro hipnótico la podemos muy bien explicar por el método de los reflejos condicionados de la escuela pavloviana: sobre la inhibición de los "analizadores corticales". El hábito de dormir durante la noche ha creado de por sí—por intuición—una suerte de reflejos condicionados: la oscuridad, el silencio, poner en reposo al organismo, el cierre de los párpados, etc., etcétera, "condicionarian" (en el sentido pavloviano) el centro hipnótico. Lo comprobamos en el sueño diurno, que tiene un menor relajamiento muscular y

visceral, lo que origina que sea menos reposante y regenerador; si no es habitual, es preciso algunas semanas para invertir el ritmo.

Por la Escuela Cronaximétrica de LAPICQUE (1934) sabemos que durante el sueño natural las cronaxias de las neuronas corticales es el resultado de la supresión de la actividad funcional del centro regulador de las cronaxias, situado en la base del cerebro.

Durante el sueño fisiológico estas cronaxias son altas, iguales e invariables, mientras que en el estado de vigilia son diferenciadas y fluctuantes. Estos fenómenos de cronaxia están en estrecha relación con las variaciones del quimismo celular; sabemos que tanto los depresores como los hipnóticos frenan la actividad química neurónica y que esta acción es más poderosa en la base del cerebro.

Teniendo en cuenta todo lo que llevamos dicho hasta el momento, podemos explicar la acción central de la Clorpromazina por varios mecanismos, muy variados de por sí, complejos y al mismo tiempo sinérgicos.

1.º Basados en los conocimientos anatomoclínicos y en la experimentación electro-neuro-fisiológica sobre las formaciones reticulares bulbo-mesodiencefálicas, podemos afirmar que la acción de la Clorpromazina se ejerce sobre este sistema de una forma inhibitoria que podemos resumir en tres apartados:

a) Deprimiendo de una forma neta las respuestas de la sustancia reticular a las excitaciones extero-interoceptivas sin llegar a provocar una narcosis, es decir, disminuyendo el nivel del estado de vigilia o de conciencia, como queramos llamarle.

b) Inhibiendo el nivel de la actividad motriz, o sea, disminuyendo la capacidad de respuesta a la sustancia reticular facilitatriz.

c) El efecto antiadrenalínico del fármaco podemos explicarlo por su acción inhibitoria sobre el tonus simpático (hipotálamo-posterior). Asimismo, su acción sobre la termogénesis sería debida a una acción vegetativa central, que nos sirve para comprender las hipotermias que vemos en clínica, bajo la acción de la droga, mejor que asimilar a una "hibernación" mecanismo fisiológico específico de ciertos homotermos.

Resumiendo, la acción de la Clorpromazina sobre la sustancia reticular se ejercerá, por su poderosa acción inhibitoria, sobre toda agresión que ponga en juego, al mismo tiempo y de una forma intensa, el sistema de la vida de relación y el sistema simpático. Es decir, "frena" las respuestas del organismo a las excitaciones intero-extero-ceptivas.

2.º Por la acción inhibitoria sobre el quimismo neurónico, propiedad que tienen todos los depresores, la Clorpromazina tiene unos efectos depresivos poderosos. Esta acción hace equalizar las cronaxias, por su acción directa sobre el quimismo neurónico, haciendo desaparecer el estado patológico creado por la desarmonía cronaximétrica, que muy bien podría explicarse por la teoría de la "disolución-reconstrucción" de DELMAS-MARSALET (1946), es decir, los efectos inhibitorios del fármaco destruirían el "edificio anormalmente creado".

3.º Por la acción inhibitoria sobre los reflejos condicionados. Es bien sabido la complejidad de las vías de asociación que permiten la existencia de un reflejo condicionado y que ciertas etapas necesitan obligatoriamente pasar por formaciones de tipo reticular. Así, un reflejo condicionado obliga a la

puesta en actividad de un gran número de neuronas, muy superior a las necesarias para un reflejo simple, lo que explica el porqué de la acción inhibitoria del producto para inhibir los reflejos condicionados a dosis inferiores a aquellas que son capaces de inhibir los reflejos simples. Aún hay más a este respecto. Sabemos por SIVADJIAN (1953) que los simpaticolíticos inhiben los reflejos condicionados y la Clorpromazina es un simpaticolítico de acción demostrada.

4.º La Clorpromazina suprime los efectos activadores centrales de una "descarga" simpática periférica (adrenalina-hipertensión), disminuyendo la receptividad humoral central y al mismo tiempo frenando las respuestas circulatorias periféricas a la adrenalina.

Si hacemos un estudio comparativo de las conclusiones anteriormente expuestas con aquellas otras conclusiones que nos ha dado el estudio electroencefalográfico, vemos que concuerdan, o mejor dicho, que las modificaciones bioeléctricas que origina el fármaco pueden ser interpretadas como dependientes de la acción del centro de la electrogénesis cerebral, que se encuentra en las formaciones reticulares mesodiencefálicas. Así, por ejemplo:

a) La disminución de la amplitud del ritmo de base está en proporción con la caída de la presión arterial, cuya explicación es comprensible por la acción inversora de la adrenalina, demostrada por la Neurofisiología y todos los autores de acuerdo.

b) Los trazados de ritmos alterados, pertenecientes a enfermos de psiconeurosis, donde el diencefalo participa de forma constante, que vemos organizarse correlativamente a los efectos curativos del fármaco.

c) La incapacidad de inhibición a los estímulos sensoriales, que se traduce, como hemos visto, por la aparición de "puntas" funcionales en el vertex. Comprobando su desaparición una vez que los efectos inhibitorios de la Clorpromazina han actuado eficazmente.

d) La respuesta motriz a los estímulos, que se presenta durante el sueño, sin traducción de signos eléctricos, la podemos explicar por una interrupción a nivel subtalámico de los estímulos debido a la acción depresora del fármaco sobre los centros subcorticales.

e) La aparición de ritmo rápido, más abundante durante la prueba de la hiperpnea, y de una forma constante en la región rolandica, y aún más abundante durante el sueño inducido que en el sueño fisiológico. Esta aumentación de la frecuencia es debida al fármaco, ya que no se presenta en el trazado de control, y cuya etiología hay que buscarla en la acción subcortical de la droga.

Diversos autores han señalado el origen diencefálico del ritmo rápido; así, por ejemplo, tenemos:

MORISON y BASSETT (1945) han señalado una actividad rápida de 14 ciclos por segundo en los animales decorticados.

LENNOK y COOLIDGE han podido apreciar la desaparición del ritmo rápido después de practicada la lobotomía.

MEYER, HAYNE y KNOTT (1949) dicen que el ritmo rápido que se presenta durante el sueño se inscribe en el tálamo y cuerpo estriado antes que su aparición en la corteza.

FAURE (1948) ha empleado las derivaciones basales, que le permiten identificar los ritmos del sueño, antes que las derivaciones corticales.

Otro punto de apoyo tenemos para explicar la acción de la Clorpromazina sobre el sistema diencefalo-hipofisario. Para ello nos basamos en los efectos negativos del fármaco sobre la corteza, el síndrome alucinatorio, trastorno de la personalidad, así como su negatividad sobre el fenómeno epiléptico, como hemos podido comprobar en nuestro estudio electroencefalográfico, conjuntamente con otros autores que han empleado el Largactil asociado o no a barbitúricos en la sedación de crisis epilépticas; así, por ejemplo: DAVID, BENDA y KLEIN (1953) en Francia. BENASSI y CECACCHI (1953), SANGUINETI, NEGRI y LARICCHIA (1953) en Italia, etcétera. Existiendo un acuerdo unánime en admitir que el fármaco no ejerce acción sobre la zona epiléptogena.

#### CONCLUSIONES.

La explicación del mecanismo de acción de la Clorpromazina ha dado lugar a numerosas teorías en donde la *acción central* del fármaco no deja lugar a dudas.

Basados en el estudio anatomoclínico de la sustancia reticular bulbo-meso-diencefálica y en los hallazgos electroencefalográficos, creemos que la *acción central* de la Clorpromazina es debida a su actividad *depresiva subcortical*, ejerciendo su acción *inhibitoria* sobre la sustancia reticular del tronco cerebral y diencefalo, sobre todo en la parte aferente-ascendente (hipotálamo posterior) de este importante sistema de control.

La *acción central* también se manifiesta egalizando la *desarmonia cronaximétrica* creada por el estado patológico diencefálico. Por su doble acción sobre los *reflejos condicionados*: directamente, por su poder inhibitorio sobre éstos, e indirectamente, por su poder simpaticolítico. Asimismo, la acción *inversante de la adrenalina*.

#### BIBLIOGRAFÍA

- BACH, L. M. N.—Fed. Proc., 7, 4, 1948.  
 BENASSI, P. y CECACCHI, G.—Rev. de Neurol., 23, 535, 1953.  
 BRISSET, CH. y GACHKEL, V.—Presse Méd., 7, 465, 1951.  
 BRUNAUD, M., BRUNAUD, S. y DECOURT, PH.—Cont. Rend. Soc. Biol., 7 nov. 1953.  
 CANNON, W. B.—Amer. J. Psychol., 39, 106, 1927.  
 CASTAIGNE, A.—Soc. Méd. Pharm. de Toulouse, 1 julio 1952.  
 CHAUCHARD, P.—Rev. Scientifique, 424, nov.-dic., 1942.  
 CHAUCHARD, P.—Presse Univ. de France. Edit., 9, 44, 1953.  
 DAVID, M., BENDA, PH. y KLEIN, F.—Presse Méd., 61, 971, 1953.  
 DECOURT, PH.—Thérapie, 8, 846, 1953 a.  
 DECOURT, PH.—Rev. de Pathol. Gén. et Comp., 653, 1580, 1953 b.  
 DECOURT, PH., BRUNAUD, M. y BRUNAUD, S.—Soc. de Biol., 17 oct. 1953 a.  
 DECOURT, PH., BRUNAUD, M. y BRUNAUD, S.—Soc. Biol., 17 octubre 1953 b.  
 DELAY, J.—Presse Univ. de France. Edit., 18, 85, 1946.  
 DELAY, J.—Presse Univ. de France. Edit., 18, 1951.  
 DELAY, J. y DENIKER, P.—Journées Thérapeutiques de Paris, pág. 97. Edit. G. Doin & Cie., 1953.  
 DELAY, J., DENIKER, P. y TARDIEU, Y.—Presse Méd., 1.165, 1953.  
 DELL, P.—Journ. de Physiol., 44, 471, 1952.  
 DELMAS MARSALET, P.—Electrochocs et thérapeutiques nouvelles en Neuro-Psychiatrie. Edit. Baillière, 1946.  
 FAURE, H.—Rev. Neurol., 80, 619, 1948.  
 FOLLIN, S. y SGBRIER, P.—Ann. Médic. Psychol., 3, 403, 1953.  
 HIEBEL, G., BONVALLET, M. y DELL, P.—Rev. Neurol., 5, 419, 1953.  
 HIEBEL, G., BONVALLET, M. y DELL, P.—Sem. des Hop., 37, 2.346, 1954.  
 LABORIT, H.—Reaction organique a l'agression et choc, 175. Masson & Cie. Paris, 1952.  
 LABORIT, H., HUGUENARD, P. y ALLUAUME, R.—Presse Méd., 1.329, 1951.  
 LABORIT, H., HUGUENARD, P. y ALLUAUME, R.—Presse Méd., 13-II-52, 206, 1952.



- LASSNER, J.—Anesthésie et Analgésie, 9, 3, 1952.  
LAPICQUE, L.—La machine nerveuse, Edit. Flammarion, Paris, 1943.  
LENNOX, M. A. y COOLIDGE, E.—Arch. Neurol. Physiol., 62, 150, 1949.  
MAGOUN, H. W.—Science, 100, 549, 1944.  
MAGOUN, H. W.—Amer. Lect. Serv. núm. 9. Springfield, III, in Charles C. Thomas, pág. 59, 1948.  
MAGOUN, H. W.—Physiol. Rev., 30, 459, 1950.  
MAGOUN, H. W. y RANSON, S. N.—Jour. Neurophysiol., 1, 39, 1938.  
MAGOUN, H. W. y RHINES, R.—Jour. Neurophysiol., 9, 165, 1946.  
MAGOUN, H. W. y RHINES, R.—Spacity. The stretch-reflex and extra-pyramidal systems. Springfield, III, Ch. Thomas.  
MEYERS, R., HAYNE, R. y KNOT, J.—IV Cong. Inter. de Neurol. Paris, 1949.  
MORISON, R. S. y DEMPSEY, E. W.—Amer. Jour. Physiol., 135, 281, 1942.  
MORUZZI, G.—Proc. XVII, Inter. Physiol. Congress, 114-115, Oxford, 1947.  
MORUZZI, G.—Problems in cerebellar physiology, 116. Springfield, III, Ch. Thomas, 1950.  
MORUZZI, G.—Minerva Med., 43, 455, 1952.  
MORUZZI, G. y MAGOUN, H. W.—EEG and Clinical Neurophysiol., 1, 455, 1949.  
PAVLÓV, I. P.—Les réflexes conditionnels. Edit. Félix Alcant, Paris, 1932.  
POCICALO, J. J., CATHALA, H. P. e HIMBERT, J.—Cont. Rend. Soc. Biol., 8, 3 marzo 1952.  
ROUSSY, G. y MONSIEGNER, M.—Presse Méd., 79, 1,521, 1936.  
ROUSSY, G. y MONSIEGNER, M.—Rev. Neurol., 1, 848, 1934.  
ROUSSY, G. y MONSIEGNER, M.—Traité de Neuro-Endocrinologie, Edit. Masson & Cie. Paris, 1946.  
RHINES, R. y MAGOUN, H. W.—Jour. Neurophysiol., 9, 219, 1946.  
SANGUINETI, L., NEGRI, V. y LARICCHIA, R.—Rev. di Neurol., 23, 513, 1953.  
SIVADJIAN, J.—Cont. Rend. Soc. Biol., 114, 8,368. (Citado DÉCOURT en Thérapie, 6, 846, 1953).  
TARDIEU, G.—Presse Méd., 15, 317, 1954.  
TERZIAN, H.—Ress. di Neurol. Vegetativa, 4, 211, 1952.  
TERZIAN, H.—Sem. des Hop., 14, 838, 1954.  
VARGAS ROMERO, J.—Actas Luso-Españolas de Neur. y Psiqu., 2, 106, 1954 a.  
VARGAS ROMERO, J.—Effet de la Chlorpromazine (45-60 R. P.) sur l'électroencéphalogramme. Memoire pour le Titre d'Assistan Etranger. Facultad de Medicina de Paris, 1954 b.  
VARGAS ROMERO, J.—Anatomía funcional de las formaciones reticulares del tronco cerebral y diencefalo. Derivaciones clínicas y su comprobación mediante la electroencefalografía. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de Madrid, 1955 a.  
VARGAS ROMERO, J.—Actas Luso-Españolas de Neurol. y Psiqu. (en prensa), 1955 b.

## ORIGINALES

### ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA ACCION ANABOLICA PROTEICA DE LA TESTOSTERONA

J. M. DE GANDARIAS (\*), A. SOLOAGA  
y J. M. RECIO.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas.  
Instituto Español de Fisiología y Bioquímica.  
Agregación de Fisiología Humana. Prof.: E. ROMO.  
Valladolid.

Considerando la influencia indudable que las hormonas sexuales ejercen sobre el metabolismo proteico, son muchos los investigadores que han abordado este asunto.

En los últimos años, KOCHAKIAN (1950), KOCHAKIAN y BEALL (1950), EISENBERG y GORDAN (1950) y BARNES y cols. (1954), para no citar otros que los más sobresalientes, han lanzado publicaciones con los resultados de sus experiencias en ratas, destacando como un detalle característico en los trabajos de los citados autores la ganancia en peso de los animales inyectados con testosterona, así como una marcada retención de nitrógeno.

Como la generalidad de los experimentadores estudió el aumento de peso y la excreción de nitrógeno urinario, decidimos nosotros, aceptando "a priori" sus conclusiones, dosificar las proteínas en la sangre, músculos, hígado y bazo de ratas adultas de ambos sexos después de inyectarlas dosis variables de propionato de testosterona: Testovirón Schering (\*\*).

(\*) Ex British Council Scholar.  
(\*\*) Los autores desean manifestar su gratitud al Departamento Científico de la Casa Schering, y especialmente al doctor ALBARRACIN, por las muestras de Testovirón que les fueron facilitadas, así como por las atenciones recibidas.

### MATERIAL Y MÉTODOS.

Hemos realizado los trabajos experimentales con ratas blancas adultas, de más de seis semanas, con un peso comprendido entre los 180 gr. y los 300 gr., sometidas a la misma alimentación. Las hembras, separadas previamente de los machos desde un mes y medio antes de comenzar la investigación, para asegurarnos que todas estaban vacías. Dividimos a los animales en varios lotes: a) Ratas machos testigos. b) Ratas hembras testigos. c) Grupo de siete ratas machos a las que se inyectaba cada segundo día, y hasta un total de cuatro inyecciones, diversas cantidades de Testovirón Schering, que se indican en las tablas, y, finalmente, otro grupo, d), integrado por siete ratas hembras, inyectadas con el mismo preparado, siguiendo unas normas semejantes a las citadas en el apartado anterior.

Antes de comenzar el estudio experimental se anotó el peso de los animales utilizados en los diversos grupos. Más tarde, y cada segundo día, se repitieron las pesadas en todos los animales empleados: testigos e inyectados de ambos sexos. A los dos días de practicada la última inyección de testosterona, se sacrificó a las ratas, inmediatamente después de registrar su peso, y se recogieron las siguientes muestras: sangre total, para estimación de proteínas séricas, así como trozos de unos 200 mg. de peso de hígado, bazo y músculos. De estos tejidos se eligieron pequeñas porciones de diafragma y músculos de las extremidades, formándose un fondo común de unos 200 mg. de músculos.

Las proteínas séricas fueron dosificadas con ayuda del refractómetro y con el proceder de GREENBERG (1924).

El análisis proteico cuantitativo del hígado, bazo y músculos se realizó por el método de Kjeldahl, usando el semimicro, e indirectamente se averiguó a partir del nitrógeno estimado.

Los detalles expuestos más arriba y los resultados obtenidos se condensan en las siguientes tablas: