medigraphic Artemisa en línea

Rev. Mex. Anest
1995;18:109-114
© Soc. Mex. Anest., 1995

Aportación Experimental

El Droperidol Interactúa con Receptores Serotonérgicos y Adrenoceptores α- Cardiovasculares

Rosa A. Bobadilla[*1], Enrique F. Castillo[*1], Ignacio Valencia[1], Carlos Castillo[‡1], Enrique Hong[§2]**

RESUMEN

En este trabajo se investigó si los receptores cardiovasculares de la serotonina (5-HT) son antagonizados por el droperidol. Los efectos de este fármaco sobre la vasopresión y el cronotropismo positivo obtenidos con la infusión intravenosa de noradrenalina (NA; 1 μg.kg-^{1}.min-^{1}), angiotensina II (1 μg.kg-^{1}.min-^{1}) y quipazina (100 μg.kg-^{1}.min-^{1}) se estudiaron en ratas desmeduladas. El droperidol (0.01 - 1 mg.kg-^{1}, i.v.) revirtió los efectos presores de la NA y la quipazina en forma dependiente de la dosis. El pretratamiento con propranolol, bromofeniramina o atropina (1 mg.kg-1, i.v.; cada uno), no previno los efectos del neuroléptico. Por otra parte, el droperidol no modificó la respuesta presora de la angiotensina II, ni el cronotropismo de las drogas estudiadas. Se observó que los efectos inhibitorios del droperidol (DI_{50} 141 μg/kg; LC 105-191) y de la ketanserina (DI_{50} 110 μg/kg; LC 91-132) sobre la vasopresión de la quipazina, son similares; sin embargo, esta última no fue modificada por la prazosina. Estos resultados indican una interacción del droperidol con los receptores vasculares 5-HT, y confirman su capacidad para bloquear α-adrenoceptores.

Palabras clave: -adrenoceptores, hipotensión, droperidol, receptores 5-HT, ratas desmeduladas y descerebradas.

SUMMARY
DROPERIDOL INTERACTIONS WITH SEROTONERGIC AND CARDIOVASCULAR α ADRENOCEPTORS

The purpose of the present study was to determine whether the peripheral serotonergic receptors contribute to explain the cardiovascular effects of droperidol. The effects of droperidol on the pressor or chronotropic responses elicited by continuous intravenous infusion of either noradrenaline (NA;1μg.kg^{-1}.min^{1}), angiotensin II (1 μg.kg^{-1}.min^{-1}) on the serotonergic agonist quipazine (100 g.kg^{-1}.min^{-1}) were studied in pithed rats. Droperidol (0.01μ to 1 mg.kg^{-1} i.v.) reversed the pressor effects of both NA or quipazine in a dose-related manner. Intravenous pretreatment with propranolol, brompheniramine or atropine (1 mg.kg^{-1}; each) did not alter droperidol depressive effects. On the other hand, neither the pressure response to angiotensin II nor the chronotropic effects of pressor drugs were significantly affected by droperidol. In other experiments, similar hypotensive effects of droperidol (ID_{50} 141 μg/kg; CL 105-191) and the selective 5-HT_2 blocker ketanserine (ID_{50} 110 μg/kg; CL 91-132) on quipazine-induced pressor responses, were obtained; however, no significative change was observed with prazosin (α_1-selective blocker). These results confirm that droperidol-induced hypotension can be attributed to its α-adrenergic blocking properties, and suggest a potential interaction of droperidol with serotonin at the level of vascular receptors.

*Médico Cirujano, Maestro en Ciencias. Profesor Titular. **QFB, Maestro en Ciencias. Profesor Asociado. ‡Médico Cirujano, Doctor en Ciencias. Profesor Titular. Jefe del Departamento de Fisiología y Farmacología. §Médico Cirujano, Doctor en Ciencias. Profesor Titular. Jefe del Departamento de Farmacología y Toxicología.
[1]Departamento de Fisiología y Farmacología de la Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional (IPN), y [2]Sección de Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacología y Toxicología, CINVESTAV, I.P.N.
Correspondencia: Rosa Amalia Bobadilla. Plan de San Luis y Díaz Mirón, Col. Casco de Sto. Tomás. C.P. 11340 México D.F. México.

Key words: α-adrenoceptors, 5-HT-receptors, droperidol, hypotension, pithed rats.

El neuroléptico droperidol se usa en algunos procedimientos anestésicos. Este fármaco se combina con el fentanyl para producir neuroleptoanalgesia, o neuroleptoanestesia si se añade óxido nitroso a esta combinación[1].

Es sabido que muchas de las drogas que se usan en anestesia son capaces de producir depresión cardiovascular. Particularmente, la administración intravenosa del droperidol frecuentemente ocasiona una reducción en la presión arterial[2-3]. Este efecto ha sido atribuido a una vasodilatacion arteriolar secundaria a un bloqueo parcial α_1-adrenérgico[1,4-7]. Sin embargo, no se ha elucidado si el droperidol posee efectos cardiovasculares directos adicionales.

Hay evidencia de que varios neurolépticos, además de su reconocida capacidad para bloquear a los receptores de la dopamina, son capaces de unirse a los receptores de la serotonina (5-HT) en el sistema nervioso central[8-10,12]. Adicionalmente, los neurolépticos han mostrado actividad bloqueadora de la serotonina en el útero aislado, la vena yugular, la traquea y los pulmones[9,13,14]. Por su parte, el droperidol ha sido capaz de prevenir el broncoespasmo provocado por la serotonina en el cobayo[15,16].

Las observaciones previas indican la potencial interacción del droperidol con la serotonina en relación con los receptores 5-HT periféricos. El propósito del presente trabajo fue estudiar si los receptores cardiovasculares de la serotonina son antagonizados por el droperidol en las ratas desmeduladas y descerebradas.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio fue realizado de acuerdo con los lineamientos institucionales para la experimentación animal. Previa anestesia con éter etílico, las ratas Wistar machos (250-320 g) fueron vagotomizadas bilateralmente en la región cervical y sus traqueas se canularon para permitir respiración asistida (aire ambiental; 2 ml/100g, 50 ciclos/min) por medio de una bomba ventilatoria BioScience (Sheerness, Kent, England). Posteriormente, las ratas se descerebraron y desmedularon usando un estilete de acero inoxidable, introduciéndolo al través de la órbita ocular y el *foramen magnum* hacia el canal espinal. La arteria carótida y ambas venas femorales fueron disecadas en cada animal. El registro de la presión sanguínea en la arteria carótida se hizo mediante una cánula conectada a un transductor Statham P 23 DC, el cual se acopló a un polígrafo Grass 7D. La frecuencia cardiaca fue evaluada mediante la integración de la señal de la presión sanguínea, utilizando un cardiotacómetro 7 P44. Antes de iniciar la fase de administración de los fármacos, se estableció un periodo mínimo de 30 minutos para estabilizar la preparación. Las drogas presoras se infundieron continuamente al través de la vena femoral izquierda utilizando una bomba con jeringa Cole Palmer (Chicago, Illinois, U.S.A.), mientras que la administración de los fármacos en estudio se efectuó en la vena femoral derecha.

Los siguientes protocolos experimentales se realizaron en diferentes grupos de ratas descerebradas y desmeduladas:

Análisis del efecto hipotensivo del droperidol.
Protocolo 1. Los animales recibieron una infusión intravenosa continua de clorhidrato de l-noradrenalina (NA; 1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), del agonista serotonérgico maleato de quipazina (100 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) o de angiotensina II (1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) con el objeto de incrementar la presión sanguínea y así poder observar y analizar los efectos hipotensivos inducidos por el droperidol. Solamente se usó un fármaco vasopresor por cada animal estudiado; una vez que la respuesta presora se hubo estabilizado (meseta), se obtuvieron las relaciones dosis respuesta para el droperidol inyectándolo en dosis crecientes (0.01-1 $mg.kg^{-1}$) a intervalos determinados por el tiempo de obtención del efecto máximo con cada una de las dosis.

Protocolo 2. Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente (protocolo I), se realizaron experimentos con otros grupos de ratas descerebradas y desmeduladas en presencia de cada uno de los antagonistas selectivos elegidos para este estudio (maleato de bromofeniramina, antihistamínico H_1; sulfato de atropina, antagonista muscarínico; clorhidrato de dl-propranolol, antagonista β-adrenérgico). En estos experimentos, 15 minutos antes del inicio de la infusión de la droga presora NA (1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) o quipazina (100 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), se les administró intravenosamente a cada uno de los animales uno de los siguientes tratamientos (pretratamientos): solución salina (1 ml/kg), propranolol (1 mg/kg.), bromofeniramina (1 mg/kg.) o atropina 1 mg/kg.). Posteriormente, en cada caso, durante la meseta de la droga presora, se obtuvo la correspondiente curva dosis-respuesta para el droperidol.

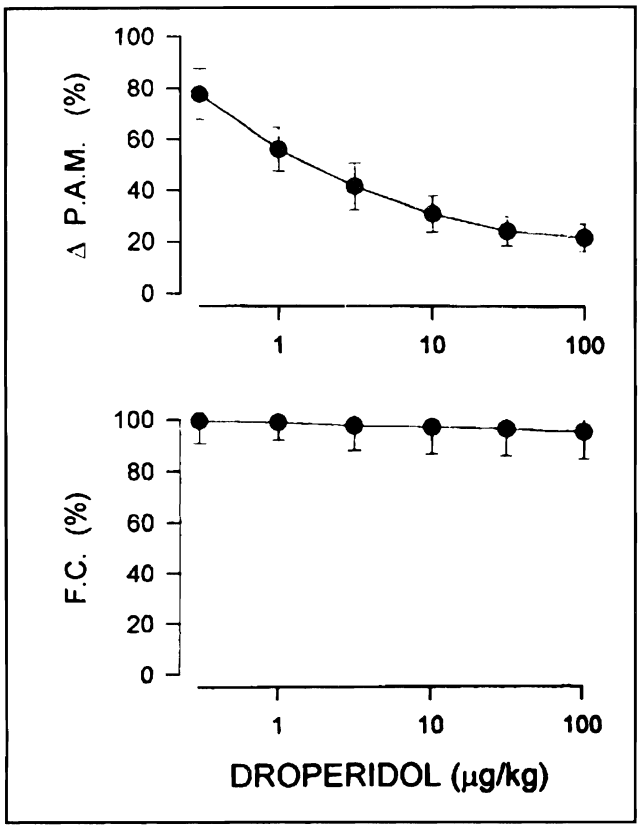

Figura 1. Los efectos del droperidol sobre la presión arterial media (PAM; gráfica superior) y la frecuencia cardiaca (FC; gráfica inferior) en ratas descerebradas y desmeduladas infundidas continuamente con noradrenalina (NA; 1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, i.v.). Cada punto representa la media DSM de seis experimentos. Los datos se expresan porcentualmente en relación con el efecto máximo obtenido con la NA (control). En la gráfica superior, todos los puntos experimentales (círculos llenos) son significativamente diferentes (Prueba de Dunett; $p < 0.05$) comparados con el control (no mostrado). En la gráfica inferior no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los valores medios de los tratamientos (círculos llenos y el control (no mostrado).

Las dosis elegidas de los antagonistas fueron suficientes para inhibir de un 70 a 100 %, un cambio en la presión arterial media de 40 a 55 mm Hg producido por el agonista correspondiente (datos no mostrados).

Elucidación del tipo de receptor activado por la quipazina.

Protocolo 3. Dos grupos adicionales de ratas se usaron para analizar, respectivamente, la participación de los receptores 5-HT_2 y α_1-adrenérgicos en las respuestas presoras provocadas por la quipazina. En ambos grupos, las ratas fueron infundidas continuamente con quipazina y, una vez que las respuesta presora alcanzó su estado estable, se administraron dosis crecientes de prazosina (antagonista α_1-adrenérgico; 10-310 $\mu g.kg^{-1}$, i.v.) o ketanserina (antagonista 5-HT_2; 10 - 310 $\mu g.kg^{-1}$, i.v.), a intervalos determinados por el tiempo de obtención del efecto máximo con cada una de las dosis. Solo uno de estos fármacos se estudió en cada animal.

Análisis de Resultados

Los efectos sobre la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardiaca (FC) se expresan como un porcentaje de los correspondientes valores máximos obtenidos, respectivamente, con la infusión de la noradrenalina, la quipazina o la angiotensina II. Las dosis de los fármacos que produjeron una reducción a la mitad del máximo efecto obtenido con la dosis administrada de cada una de las drogas presoras, se midieron a partir de las curvas dosis-respuesta y se reportan como dosis inhibitorias 50 (DI_{50}) con límites de confidencia del 95% (CL) (31). Se usaron de seis a ocho animales por grupo experimental; cada animal una única vez. Los datos numéricos representan la media ± la desviación estándar de la media (DSM). Los datos se analizaron por medio del análisis de variancia (ANOVA), seguidos de la prueba de Dunnett para comparar medias de grupos[17,18]. En todas las comparaciones un valor de $P < 0.05$ se consideró significativo.

Fármacos

Las soluciones de los siguientes fármacos fueron preparadas para cada experimento: clorhidrato de l-noradrenalina, clorhidrato de dl-propranolol, maleato de dl-bromofeniramina, sulfato de atropina, angiotensina II (Sigma Chemical Company; St. Louis, MO, U.S.A.), clorhidrato de prazosina (Pfizer Inc., New York, NY, U.S.A.), dimaleato de quipazina (Research Biochemical Inc., Natick, MA, U.S.A.), tartrato de ketanserina y dehidrobenzperidol (Droperidol, Jansenn Pharmaceutical, Beerse, Belgium).

Las soluciones iniciales y las correspondientes diluciones se hicieron con solución salina al 0.9 %. Para disolver el droperidol o la prazosina, se añadió, respectivamente, ácido tartárico al 2% o dimetil-sulfóxido al 1% a la solución inicial. Rutinariamente, se hicieron controles con solución salina y los solventes orgánicos mencionados para determinar sus efectos. Así, para cada uno de los experimentos llevados a

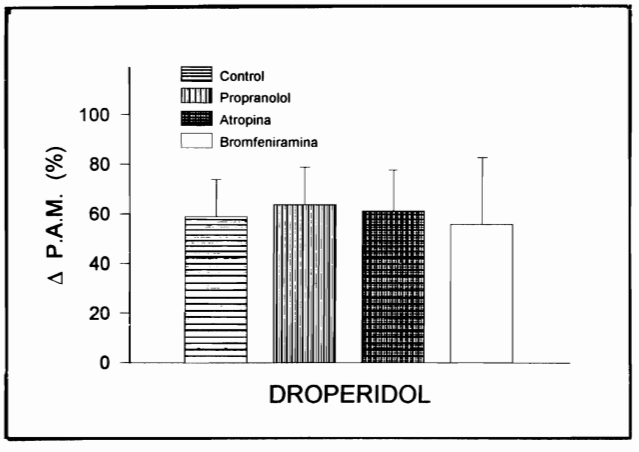

Figura 2. Los efectos de los pretratamientos con bromofeniramina, atropina, propranolol (1 mg.kg^{-1}, i.v; cada uno) y solución salina (1 ml/kg, i.v; control) sobre el efecto hipotensivo producido por el droperidol (310 μg.kg^{-1}, i.v.) en las ratas descerebradas y desmeduladas infundidas contínuamente con noradrenalina (NA, 1 μg.kg^{-1}.min^{-1}, i.v.). Los datos se expresan como un porcentaje del máximo efecto presor obtenido con la NA y representan la media ± DSM de seis experimentos. Las diferencias entre los valores medios de los diferentes grupos de pretratamiento no fueron estadísticamente significativas (ANOVA; P= 0.130).

cabo, un control se desarrolló en paralelo, en animales diferentes, aplicando los solventes (1 ml/kg.) con el mismo curso temporal que los fármacos en estudio. No se encontraron efectos significativos atribuibles a los solventes mencionados.

RESULTADOS

Los efectos del Droperidol sobre las respuestas presoras producidas por la NA.

Las ratas descerebradas y desmeduladas infundidas intravenosamente con noradrenalina (1 μg.kg^{-1}.min^{-1}) mostraron un incremento máximo en la PAM de 127.33 ± 5.71 mm Hg y en la FC de 139.17 ± 5.58 latidos/min. El droperidol redujo la PAM en forma dependiente de la dosis (fig.1, gráfica superior). No obstante, el aumento en la FC obtenido con la NA se inhibió mínimamente con el droperidol (fig. 1, gráfica inferior). Los efectos del droperidol sobre la presión sanguínea, pero no aquellos sobre la frecuencia cardiaca, fueron significativamente diferentes de los correspondientes valores de los controles (fig. 1).

Los pretratamientos con bromofeniramina, atropina y propranolol (1 mg.kg^{-1}; cada uno) no modificaron los efectos hipotensivos del droperidol (fig. 2).

Los efectos del Droperidol, la Ketanserina y la Prazosina sobre las respuestas presoras producidas por la Quipazina.

Los resultados obtenidos con las ratas descerebradas y desmeduladas infundidas con quipazina (100 μg.kg^{-1}.min^{-1}) se muestran en la figura 3. El incremento máximo en la PAM fue de 84.83 ± 5.71 mm Hg. El droperidol ocasionó una disminución en la PAM, dependiente de la dosis, aunque se necesitaron dosis mayores que la usadas en las ratas infundidas con NA. También, de forma similar a los resultados observados en el grupo de animales infundidos con NA, los efectos hipotensivos del droperidol no fueron modificados por la bromofeniramina, la atropina o el propranolol (datos no mostrados). Asimismo, el droperidol no afectó significativamente los efectos de la quipazina sobre la FC (datos no mostrados). Por otra parte, los efectos hipotensivos del droperidol (DI_{50} 141 μg/kg.; LC 105-191) y del antagonista selectivo 5-HT_2, ketanserina (DI_{50} 110 μg/kg.; LC 91-132), sobre la respuestas vasopresoras producidas por la quipazina, fueron similares. Sin embargo, estas últimas no fueron modificadas significativamente por el bloqueador selectivo α_1-adrenérgico, prazosina (fig. 3).

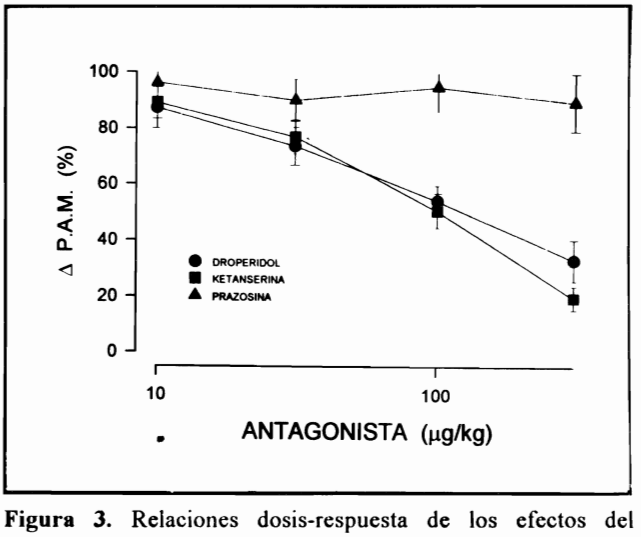

Figura 3. Relaciones dosis-respuesta de los efectos del droperidol, la ketanserina y la prazosina en las ratas descerebradas y desmeduladas perfundidas contínuamente con quipazina (100 μg.kg^{-1}.min^{-1}, i.v.). Los datos mostrados corresponden a la media ± DSM de seis experimentos y se expresan porcentualmente en relación con el efecto máximo obtenido con la quipazina. Aunque no están señalados, todos los puntos por debajo del 85% en las ordenadas, son estadísticamente diferentes de los respectivos controles (Método de Dunnett; $p< 0.05$).

Los efectos del droperidol sobre las respuestas presoras producidas por la Angiotensina II.

El droperidol, en el mismo intervalo de dosis usado en los experimentos previamente mencionados, no modificó los efectos presores producidos por la angiotensina II. Los valores de los incrementos máximos en la PAM fueron 98.17 ± 4.61 mmHg antes del droperidol y de 91.30 ± 1.54 mmHg después del droperidol (1 $mg.kg^{-1}$). La diferencia no fue significativa ($p > 0.05$).

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que el droperidol actúa directamente en el aparato cardiovascular. Los efectos hipotensivos de este fármaco en las ratas descerebradas y desmeduladas, pueden ser atribuidos preferentemente a una reducción en la resistencia periférica, ya que la observada disminución en la FC fue moderada (no significativa). Es poco probable que un efecto inotrópico negativo inespecífico pudiera explicar estos resultados, debido a que el droperidol no modificó los efectos presores provocados por la angiotensina II. No obstante, el diseño de nuestros experimentos no nos permite descartar esta explicación alternativa.

El efecto hipotensivo producido por el droperidol no fue mediado por receptores de la histamina (H_1), de la acetilcolina o β-adrenérgicos, como lo sugiere el hecho de que la bromofeniramina, la atropina y el propanolol no lo modificaron con dosis que claramente bloquearon a sus respectivos agonistas selectivos en nuestros estudios control (ver métodos). De otra forma, el droperidol fue capaz de antagonizar las respuestas presoras de la NA y la quipazina pero no las de la angiotensina II, lo cual sugiere que su actividad puede estar mediada por receptores serotonérgicos y α-adrenérgicos.

De hecho, el efecto hipotensivo provocado por el droperidol en ratas descerebradas y desmeduladas infundidas con NA, concuerda con su propiedad bloqueadora α-adrenérgica descrita previamente[1,17-20] Análogamente, la disminución de la presión sanguínea provocada por el droperidol en las ratas descerebradas y desmeduladas infundidas con el agonista serotonérgico quipazina, así como la similitud de este efecto del droperidol con el del agente bloqueador selectivo 5-HT_2 ketanserina sobre la misma respuesta presora (los valores de las DI_{50} para el droperidol y la ketanserina no difieren significativamente), apoyan fuertemente la capacidad del droperidol para interactuar con receptores cardiovasculares 5-HT; probablemente del tipo 5-HT_2 que ha sido relacionado con los efectos contráctiles vasculares y presores de los agonistas serotonérgicos [19-21]. Cabe mencionar que la falta de participación de adrenoceptores α_1 en las respuestas presoras de la quipazina o, propiamente, en la reversión de la respuesta presora de la quipazina por el droperidol, queda manifiesta con la relación dosis-respuesta establecida, para la prazosina, en la que no se observó cambio alguno de la acción presora de la quipazina (fig. 3).

Consideramos nuestros resultados interesantes debido a que la información acerca de la actividad de los compuestos neurolépticos sobre los receptores periféricos 5-HT es escasa. Particularmente, no encontramos información relacionada con los efectos del droperidol sobre los receptores cardiovasculares 5HT. Los resultados obtenidos en el presente estudio, aunados a aquellos que muestran que el droperidol previene el broncoespasmo provocado por la serotonina en el cobayo[15,16], contribuyen a demostrar la habilidad de este neuroléptico para interactuar con los receptores serotonérgicos periféricos.

En concusión, los presentes resultados muestran que el droperidol posee efectos depresores directos cardiovasculares. En nuestras condiciones experimentales, en la actividad hipotensiva de este neuroléptico parecen participar receptores α-adrenergicos y serotonérgicos periféricos.

Reconocimientos

Los autores desean agradecer al Dr. JL. Chavarria por su amable asistencia en la preparación del manuscrito. También, damos las gracias a los señores Gerardo Rivera y Juan D. Cardenas por su eficaz asistencia técnica.

REFERENCIAS

1. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthesia. In:Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8ª Ed. New York: Pergamon Press, 1990. Pag. 285-310.
2. Whitwam JG, Russel WJ. The acute cardiovascular changes and adrenergic blockade by droperidol in man. *Br J Anaesth* 1971; 43: 581-591.
3. Graves, CL, Downs HN, Browne AB. Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of Innovar, fentanyl and droperidol in man. *Anesth Analg* 1975; 54: 15-23.
4. Yelnosky J, Katz R, Dietrich EV. A study of some of the pharmacological actions of droperidol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 6: 37-47.
5. Muldoon SM, Janssens WJ, Verbewen TJ. Alpha adrenergic blocking

properties of droperidol on isolated blood vessels in dogs. *Br J Anaesth* 1977; 49: 211-216.

6. Van Jueten JM, Reneman RS, Janssen PA. Specific alpha adrenoreceptor blocking effect of droperidol on isolated smooth muscles. *Eur J Pharmacol* 1977; 44: 1-8.
7. Balagny D, Gauzit R, Marty J, Couderc E, Levron JC, Desmonts JM. Effects of droperidol on sympathetic activity and baroreflex control of heart rate in humans. *Anesthesiology* 1987, 67: 473-476.
8. Leysen JE, Gommeren W, Laduron PM. Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 307-316.
9. Leysen JE, Niemegeers CJE, Tollenaere JP, Laduron PM.Serotoninergic component of neuroleptic receptors. *Nature* 1978; 272: 168-171.
10. Leysen JE. Review on neuroleptic receptors: specificity and multiplicity of in vitro binding related to pharmacological activity. In: Usdin E, Dahl S, Gram L, Ligsaerde 0, eds. Clinical pharmacology in psychiatry, neuroleptic and antidepressor research. New York: Macmillan, 1981:35-62.
11. Ortmann R, Bishoff S, Radeke E, Buech 0, Delini-Stula A. Correlation between different measures of antiserotonin activity of drugs. Study with neuroleptics and serotonin receptor blockers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1982; 321:265-270.
12. Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of (3H)5-hydroxytryptamine, (3H)lysergic acid diethylamide and (3H)spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 687-689.
13. Cohen ML, Carpenter R, Schenk K, Wittenauer L, Mason N. Effect of nitrendipine, diltiazem, trifluoperazine and pimozide on serotonin ($5HT_2$) receptor activation in the rat uterus and jugular vein. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 238: 860-867.
14. Selin WM, Bloomquist MA, Cohen ML, Fleish JEI. Serotonin induced pulmonary responses in perfused guinea pig lung: evidence for 5-HT. receptors mediated pulmonary vascular and airway smooth muscle constriction. *Pulmonary Pharmacol* 1988; 1: 93-99.
15. Gentil B, Maquin-Mavier I, Lienhart A, Harf A. Droperidol prevents serotonin induced bronchospasm in the guinea pig. *Anesth Analg* 1991; 72: 612-615.
16. Takeda J, Masuda J, Fukushima K. Droperidol prevents serotonin-induced bronchospasm, pulmonary hypertension and intrapulmonary shunt (letter) *Anesth Analg* 1992;74: 316.
17. Tallarida, RJ, Murray J. Pharmacologic Calculations. New York: Springer-Verlag, 1981.
18. Steel, RGD, Torrie, JH. Principles and Procedures of Statistics. A Biometrical Approach. New York: McGraw Hill, 1985.
19. Cohen ML, Fuller RW, Wiley KS. Evidence for $5HT_2$ receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther 1981*; 218: 421-425.
20. Peroutka, SJ. Vascular serotonin receptors. *Biochem Pharmacol* 1984;33: 2349-2351.
21. Houston DS, Vanhoutte PM. Serotonin and the vascular system: role in health and disease, and implications for therapy. *Drugs* 1986;31:149-163.