

## COMUNICACION CORTA

# EFFECTO DE LA CLOROPROMACINA SOBRE EL EEG COMPUTARIZADO EN RATAS

C.L. Alemán y L. Galán

Dirección de Neurociencias, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 31 de agosto de 1988

## INTRODUCCION

Por regla general no es posible medir los efectos de los fármacos sobre el EEG solamente por análisis visual, ya que a menudo los cambios que se producen son de difícil detección.

Un importante avance en el estudio de los efectos de los diferentes fármacos sobre el EEG lo ha constituido el uso de métodos computarizados que permiten cuantificar los cambios en la actividad eléctrica cerebral.

En la caracterización del efecto de las drogas psicotrópicas sobre el EEG los métodos cuantitativos más usados se han basado en la utilización del espectro de potencia.<sup>1</sup> Además estos métodos permiten la aplicación de técnicas estadísticas que proporcionan información más precisa del EEG.

En el presente trabajo se utilizaron las Medidas Espectrales de Banda Ancha, las cuales analizan al EEG en el dominio de la frecuencia, partiendo de la consideración de que este es un proceso estocástico y estacionario.

Las MEBA fueron introducidas por Petersen y col.<sup>2</sup> siendo posteriormente modificadas por John y colaboradores.<sup>3</sup> Estas medidas se basan en un conjunto de poderes absolutos que expresan energía en cada banda de frecuencia clásica:  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales conforman el EP para cada derivación.

En este trabajo se estudió a través de este método, el efecto de tres dosis de cloropromacina sobre el EEG de ratas implantadas, crónicamente con el objetivo de caracterizarlo en las condiciones experimentales seleccionadas.

Fueron utilizadas 10 ratas machos albinas de la cepa Wistar de 250 a 300 g de peso corporal, las que fueron implantadas crónicamente con electrodos de acero inoxidable. Estos consistieron en secciones de agujas hipodérmicas # 23, de aproximadamente 3 mm de largo las cuales fueron colocados en regiones frontales, centrales y parietales izquierda y derecha. Se llevó a cabo un montaje monopolar utilizando la oreja como referencia.

Los registros se realizaron 30 min después de cada inyección intraperitoneal utilizando agua destilada para el control y las diluciones de la droga en una relación volumen/peso de 2,5 mL/kg.

Las dosis utilizadas fueron de 1; 5 y 15 mg/kg. A cada animal se le aplicó primero la inyección control, pasados 30 min se realizó el registro y con posterioridad se le administraron sucesivamente en la misma sesión experimental las tres dosis de la droga, alternándola con su registro respectivo. De esta forma cada animal constituyó su propio control.

El equipo que se utilizó para los registros del EEG fue el MEDICID-03M, los amplificadores de este sistema tienen una ganancia de 10 000 y un ancho de banda de 0,3 a 30 Hz. Un conversor analógico digital transformó la señal electroencefalográfica en puntos discretos. La actividad digitalizada se presentó en una pantalla en segmentos de 256 puntos consecutivos con una frecuencia de muestreo de 10 ms. Se obtuvieron 24 segmentos libres de artefactos con una duración de 2,56 s cada uno, lo que hace un total de 1 min del EEG.

Fuera de línea se aplicó la transformada rápida de Fourier, obteniéndose las matrices de varianza y covarianza a partir de las cuales se calcularon las MEBA según describieron John y colaboradores.<sup>4</sup> Estas medidas fueron calculadas para las bandas de frecuencia siguientes:  $\delta$  (1,5 a 3,5 Hz),  $\theta$  (3,5 a 7,5 Hz),  $\alpha$  (7,5 a 12,5 Hz),  $\beta$  (12,5 a 19,0 Hz) y total (1,5 a 19,0 Hz).

Las medidas Poder Absoluto (PA), Poder Relativo (PR), Frecuencia Media (FM), Relación de Energía (RE) y Coherencia (C) fueron comparadas mediante el test de muestras apareadas dependiente de Wilcoxon, encontrándose diferencias significativas en la FM y en el PR.

Las diferencias observadas entre los controles y la primera, segunda y tercera dosis en la FM, se muestran en la Tabla I, siendo más significativas para la segunda y tercera dosis en las frecuencias más lentas  $\delta$  y  $\theta$ , así como en la banda  $\alpha$ . El sentido de las diferencias encontradas consistió en una disminución de la FM al ser administrada la droga.

**TABLA I**  
Frecuencia media

	F3	F4	Control vs dosis			
			C3	C4	P3	P4
primera						
$\delta$				**		
$\theta$						
$\alpha$	**			**	**	**
$\beta$						
total						
segunda						
$\delta$	**	**		**		
$\theta$			**	**	**	**
$\alpha$	**	**	**	**	**	**
$\beta$				**		
total						
tercera						
$\delta$	**	**	**		**	**
$\theta$			**	**	**	**
$\alpha$	**	**	**	**		**
$\beta$						
total	**			**	**	**

\*\*altamente significativos  
p < 0,05

En la Tabla II se presentan las diferencias entre las distintas dosis, siendo sólo significativas las correspondientes a la banda  $\theta$ .

En la Tabla III aparecen los resultados de la comparación establecida con los valores obtenidos en el PR entre el control y las tres dosis de la droga, cuyas diferencias son más significativas hacia las frecuencias más lentas cuando se compara el control con la dosis más alta.

En general, cuando se establece la comparación entre los controles y las tres dosis de cloropromacina, teniendo en cuenta que la droga fue administrada acumulativamente, se aprecia un efecto aditivo que se manifiesta en un enlentecimiento general del EEG; cuando se comparan las dosis entre sí se observa que la banda  $\theta$  es la que presenta mayor velocidad de cambio.

En la figura 1 se muestran los espectros de frecuencia típicos para cada una de las derivaciones, así como el espectro y la coherencia generalizados,<sup>3</sup> ambos obtenidos del registro correspondiente a una rata control, así como, bajo los efectos de las tres dosis de cloropromacina sucesivamente.

**TABLA II**  
Frecuencia media

	F3	F4	C3	C4	P3	P4
primera vs segunda dosis						
$\delta$			**	**	**	**
$\theta$						
$\alpha$						
$\beta$						
total						
primera vs terceradosis						
$\delta$			**	**	**	**
$\theta$						
$\alpha$						
$\beta$						
total				**	**	
segunda vs tercera dosis						
$\delta$			**	**		
$\theta$					**	**
$\alpha$						
$\beta$						
total					**	**

\*\*altamente significativa  
p < 0,05

**TABLA III**  
Poder relativo

	F3	F4	Control vs dosis		P3	P4
			C3	C4		
primera						
$\delta$	**					
$\theta$	**	**				
$\alpha$						
$\beta$						
total						
segunda						
$\delta$						
$\theta$	**	**	**			
$\alpha$						
$\beta$					**	
total						
tercera						
$\delta$	**	**	**	**		
$\theta$	**	**	**	**		
$\alpha$	**					**
$\beta$						**
total	**	**	**	**		

\*\*altamente significativo  
p < 0,05

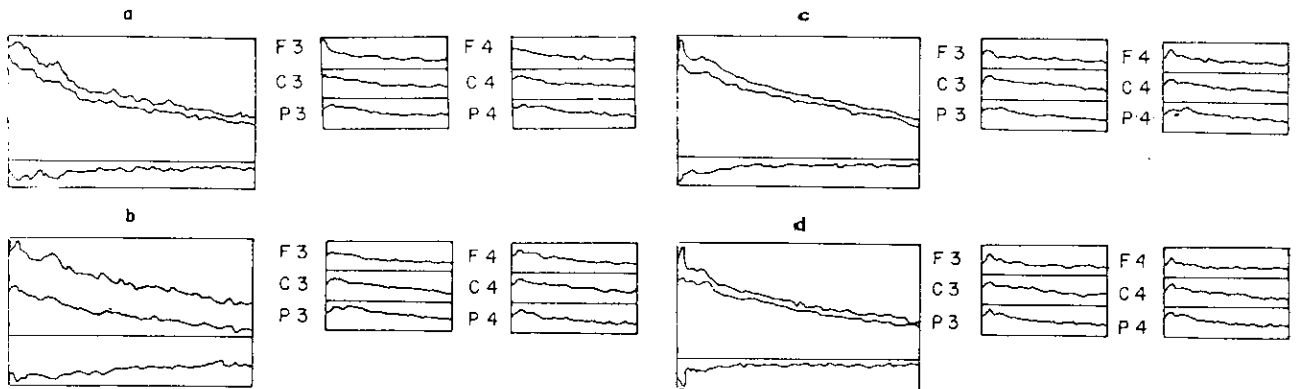


Fig. 1. Izquierda: espectro y coherencia generalizados; derecha: espectros de potencia por derivación  
a: Espectros de potencia control b: espectros de potencia primera dosis, 1 mg/kg c: espectros de potencia segunda dosis, 5 mg/kg d: espectros de potencia tercera dosis, 15 mg/kg

Nótese cómo el pico de energía que se observa en las frecuencias  $\delta$  y  $\theta$  es mayor en la medida que aumenta la dosis en comparación con el espectro obtenido del registro control. Además, se puede apreciar un incremento en la coherencia generalizada coincidente con este pico.

Los resultados del presente estudio se corresponden con los descritos por otros autores al caracterizar los efectos de dicho fármaco sobre el EEG, tanto en estudios realizados en ratas,<sup>5</sup> como en investigaciones en humanos normales<sup>6-9</sup> lo que avala la validez de la metodología empleada.

Estos datos difieren de los obtenidos por Alemán y col.<sup>10</sup> al caracterizar el efecto de tres dosis de diazepam sobre el EEG de ratas crónicamente implantadas, lo que sugiere la utilidad del método en la distinción de los efectos farmacológicos de ambas drogas; no obstante, ya que entre ambos diseños existen algunas modificaciones en cuanto al esquema de administración del diazepam y la clorpromacina respectivamente, una réplica de los experimentos en condiciones idénticas para ambos psicofármacos, permitiría encontrar una afirmación definitiva en dicho sentido.

## BIBLIOGRAFIA

1. Itil T.M. (ed) Psychotropic drugs and the human EEG. Ed. S. Karger, A.G. Basel, New York, 1974.
2. Petersen I., Eeg O. and Hagne I. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 21, 613, 1965.
3. John E.R. and Thatcher R.W. Functional Neuroscience Volume 2, Neurometrics: Clinical Applications of Quantitative Electrophysiology. Hillsdale: Lawrence Erlbaum 1977.
4. John E.R., Princep L., Ahn H., Fridman J. and Kaye H. *Science*, 210, 1 255, 1980.
5. Dimpfel W. and Decker H. *Neuropsychology* 12, 188, 1984.
6. Andermann K. and Fink M. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 15, 133, 1963.
7. Itil T.M. *Progress in Neurobiology* 20, 185, 1983.
8. Itil T.M. *Dis. Nerv. Syst.* 33, 557, 1972.
9. Borenstein P. and Cujo P. Psychotropic Drugs and the Human EEG/Modern Problems of Pharmacopsychiatry, vol 8, 1-21 T.M. Itil Ed., S. Karger, A.G. Basel.
10. Alemán C.L., Virués T., Pérez-Saad H. Estudios Avanzados en Neurociencias, editores Álvarez A. y Valdés M. Editorial del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, julio, 1987.