



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Psicología

"INFLUENCIAS AMBIENTALES EN LA ADMINISTRACION
DE SUSTANCIAS PSICOTROPICAS Y EN LA QUIMICA
CEREBRAL"

T E S I S

Que para obtener el Grado de
MAESTRO EN PSICOLOGIA
P r e s e n t a

VICTOR / CORRAL VERDUGO

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Arturo Cardona, por su valiosa colaboración en el desarrollo del diseño experimental; en este mismo sentido, a Jorge Palacios, Marcela Miranda y Julián Sánchez.

A Víctor Colotla y Carlos Contreras, por sus sugerencias para la implementación de la investigación tema central de esta tesis; a Matilde Valencia, Víctor Uriarte y Alfonso Salgado, por sus comentarios en la revisión del borrador.

A Daniel Zarabozo, por su apreciable apoyo en el trabajo de análisis estadístico, y

A Roberto Díaz, por el diseño de las gráficas y dibujos de este trabajo.

A SARAI

INDICE

	Pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCION.....	3
SECCION I: INFLUENCIAS AMBIENTALES SOBRE LOS EFECTOS DE LA ADMINIS TRACION DE PSICOFARMACOS Y LA QUIMICA CEREBRAL	
Introducción.....	6
Química cerebral.....	6
Modificación de los efectos de psicofármacos por el ambiente.....	8
Estudios en ambientes sociales.....	8
Factores etnoculturales.....	10
Programas de condicionamiento.....	12
Efecto placebo.....	13
Temperatura.....	15
Patrón oscuridad-iluminación.....	15
SECCION II: EFECTOS DE LA RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO SOBRE LAS AL TERACIONES EN LA MOTRICIDAD PRODUCIDAS POR EL HALOPERIDOL EN RATAS	
Introducción.....	17
Sujetos.....	17
Material.....	19
Procedimiento.....	20
Tratamiento de datos procedentes del registro.....	21
Tratamiento estadístico.....	22
Resultados.....	22
Conclusiones.....	36
Discusión.....	37
APENDICE I: NEUROTRANSMISION DOPAMINERGICA	
Introducción.....	44
Historia.....	45
Metabolismo de la dopamina.....	46
Biosíntesis.....	46
Degradación.....	47
Almacenamiento del neurotransmisor.....	49

Liberación.....	49
Recaptura.....	50
Interacción con el receptor y eventos postsinápticos.....	51
Regulación GABAérgica.....	52
El papel de la acetilcolina.....	53
Efectos de los fármacos sobre la actividad dopaminérgica.....	54
Anatomía y funciones de los sistemas dopaminérgicos en el SNC.	
Los sistemas dopaminérgicos.....	61
Sistema dopaminérgico nigroestriado.....	62
Sistema mesocortical.....	62
Sistema tubero-infundibular.....	63
Sistema incerto hipotalámico.....	64
Sistema retinal.....	64
Sistema del bulbo olfatorio.....	65
Sistema periventricular.....	65
Sistema caudal medular.....	65
APENDICE II: FARMACOS NEUROLEPTICOS	
Historia.....	66
Familias químicas de compuestos psicotrópicos.....	68
Sustancias neurolépticas.....	69
Efectos sobre los sistemas dopaminérgicos.....	70
Efectos sobre los sistemas colinérgicos, histaminérgicos y a-	
drenérgicos.....	74
Clasificació de fármacos NLP.....	77
Reserpina y derivados.....	77
Tioxantenos y fenotiazinas.....	78
Butirofenonas.....	80
Otros fármacos antipsicóticos.....	83
REFERENCIAS.....	84

RESUMEN

Con la finalidad de observar las posibles influencias que ejerce la restricción de movimiento sobre los efectos motores producto de la administración de haloperidol, se utilizaron cincuenta y seis ratas machos de la cepa Wistar, divididas en cuatro grupos: a) Grupo Control de controles (ratas normales); b) Grupo Control restricción (animales normales confinados en cajas de 10 x 5 x 5 cms.); c) Grupo Control haloperidol (dividido en tres lotes de ratas que recibieron dosis diferentes del fármaco, diariamente, durante tres semanas) y, d) Grupo haloperidol restricción (dividido en tres lotes de ratas que recibieron dosis diferentes del fármaco, diariamente y, que, además, fueron confinadas a restricción de movimiento, a lo largo de este período).

El objetivo de este estudio se centró en la exploración de las posibles interacciones entre esta condición ambiental y el efecto del psicofármaco, estudiadas como un modelo experimental de alteración motora extrapiramidal, bajo la expectativa de que la restricción de movimiento pudiera incrementar el efecto de alteración motora producido por la administración del haloperidol.

Con este fin, se tomaron medidas del peso corporal, de la distancia recorrida en sesenta segundos y del análisis de la huella de la marcha; este último comprendió las medidas de longitud del paso, apertura entre extremidades y el seno del ángulo de desplazamiento.

Los resultados mostraron que la restricción de movimiento y la administración de haloperidol, aisladamente no afectaron el peso corporal de los animales en el experimento; no obstante, la combinación de estas dos variables produjo de crementos visibles en el peso.

La distancia recorrida se ve decrementada por la administración del fármaco llegando a producir inmovilidad completa (akinesia) con la dosis mas alta (1 mg/kg). Sin embargo, el factor restricción de movimiento no produce alteraciones, por sí solo, a este nivel.

El análisis de la huella de la marcha muestra que el haloperidol produce de crementos en la longitud del paso e incrementos en la amplitud del mismo, al igual que incrementos en el ángulo de desplazamiento. La restricción de movimien-

to no altera la longitud del paso, pero si produce incrementos en la apertura entre extremidades y en el ángulo de desplazamiento.

La combinación de los factores restricción de movimiento y administración de haloperidol produce los efectos de alteración en la marcha mas prominentes, debido, al parecer, a un proceso de sumación de efectos.

I N T R O D U C C I O N

La definición del concepto Farmacología "...el estudio de los efectos de sustancias químicas en la materia viviente" no incluye la mención de los factores ambientales que modifican la respuesta de los organismos ante la administración de un fármaco dado.

En el campo de la Psicofarmacología, es decir, el de las sustancias que modifican la actividad del sistema nervioso, la importancia de los factores ambientales ha sido demostrada por los resultados producidos por las variables sociales (Siegel, 1976), la nutrición (Prescott, 1975), las variables físicas (Vesel, 1977) los factores etnoculturales (Murphy, 1972), los programas de condicionamiento (Tiphany y Baker, 1981), entre otros, los cuales alteran los efectos de un determinado fármaco.

Se han emprendido estudios similares en la determinación de los efectos de las variables ambientales sobre los efectos del daño cerebral y la recuperación de funciones perdidas por éste. Entre muchos otros, Rosenzweig y cols. (desde 1969) y Greenough y cols (1976) han investigado los efectos del medio ambiente "enriquecido", "estándar" y "seminatural" sobre el funcionamiento normal y anormal del cerebro en animales de laboratorio, concluyendo que la primera y la última condición son favorables para el desarrollo normal y, probablemente para la recuperación del daño cerebral.

Moore (1980), por otro lado, enfatiza la importancia de la estimulación ambiental en la recuperación o en la evolución del daño cerebral.

Alcaraz (comunicación personal) ha propuesto que la restricción de movimiento una condición extremadamente opuesta a la condición "enriquecida" de Rosenzweig y cols., podría incrementar los efectos del daño cerebral motor. Esta condición, junto con la privación sensorial y la atención incrementada por parte de los familiares, quizá imposibilite la recuperación de las funciones motoras a pacientes que -- han sufrido alguna lesión cerebral.

Todos estos datos avalan la importancia de los factores ambientales sobre las funciones normales o modificadas del cerebro, ya sea por lesión cerebral, corroborada anatómicamente, o por disfunción cerebral, la cual puede ser producto de la administración de fármacos.

El trabajo central presentado aquí, demuestra que la restricción de movimiento altera la ejecución de la marcha de animales normales, es decir, los sujetos se desplazan con pasos anómalos. Si la condición de restricción de movimiento se agrega a la situación de administración de un fármaco neuroléptico*, los efectos motores nocivos de esta sustancia se ven empeorados; lo que, al parecer, habla de una influencia negativa por parte de la restricción, cuando se combina con la administración del fármaco.

Se seleccionó al haloperidol por ser éste un fármaco típico de la familia de los neurolépticos (antipsicóticos), siendo a su vez los neurolépticos sustancias prototipos de la cada vez mas amplia familia de compuestos psicofarmacológicos. Además, el haloperidol recibe un amplio uso en el tratamiento psiquiátrico, y, en ocasiones se ve combinado con la restricción de movimiento, en el tratamiento de pacientes agresivos o maníacos. El haloperidol posee un mecanismo de acción consistente en el bloqueo de los receptores postsinápticos a la dopamina (Andén, 1976 ; Argiolas y cols., 1979) produciendo el subsecuente efecto de falla en las funciones reguladas por este neurotransmisor, entre las que se encuentran acciones reguladoras extrapiramidales.

Tomando estas consideraciones como base, la presente tesis inicia con una revisión de los efectos de diversas situaciones ambientales sobre la modificación de la actividad de psicofármacos; entre estas situaciones se mencionan los ambientes sociales, las variables etnoculturales, los programas de condicionamiento y las variables físicas, entre otras.

Para continuar, se expone el trabajo experimental, centro de esta comunicación ofreciendo al final una discusión referida a los resultados de la investigación y a la posible relevancia de ésta, en conjunción con aquellas de mayor trascendencia expuestas a lo largo de esta obra.

El trabajo ofrece además una sección de apéndices, el primero de los cuales está dedicado a la neurotransmisión dopaminérgica, incluyendo una somera descripción de la estructura, funciones, y distribución en el sistema nervioso, de la dopamina; tópicos que, si bien no se encuentran en su mayoría involucrados en el de-

*Neuroléptico: medicamento capaz de producir lentitud psicomotriz, indiferencia emocional, mejoría en los síntomas psicóticos y parkinsonismo.

sarrollo del tema principal de la tesis, bien podrían ser objeto de consulta para los interesados en este campo. De igual manera, se incluye otro apéndice para la descripción de las sustancias neurolépticas, entre las que se clasifica el haloperidol, sus familias químicas, sus efectos sobre las neuronas dopaminérgicas y de otros neurotransmisores y por último, sobre la conducta en general.

S E C C I O N I

INFLUENCIAS AMBIENTALES SOBRE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE PSICOFARMACOS Y LA QUIMICA CEREBRAL.

Introducción

La función del sistema nervioso es reactiva a los eventos ambientales, contra lo que pudiera suponerse (de hecho se suponía hasta hace algunos años), el cerebro modifica su estructura anatómica y su fisiología, en respuesta a los eventos del medio, en una relación de reciprocidad.

Una gran cantidad de datos avala esta afirmación: entre ellos, los relacionados a la influencia ambiental sobre el desarrollo cerebral (Hubel y Wiesel, 1970; Harlow y cols., 1972; Singer, 1979; Blakemore y cols., 1979); sobre la plasticidad cerebral iniciada ante el daño anatómico (Chow y Steward, 1972; Moore, 1980; Schwartz, 1964; Wall, 1980); y la anatomía y fisiología de los animales normales (Rosenzweig y cols. 1972; Finger, 1978; Greenough, 1976; Walsh, 1981).

Química cerebral

La influencia también es notoria en el aspecto neuroquímico. Rosenzweig y cols. (1961), encontraron diferencias en la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en la corteza cerebral de ratas expuestas a situaciones de resolución de problemas con grados de dificultad diferentes. Esta diferencia en la actividad enzimática también fué notoria cuando se compararon muestras de cerebros de ratas que habían estado expuestas a tres condiciones ambientales distintas: una condición enriquecida (CE), una colonia estándar (cE) y un medio empobrecido (ME). La condición enriquecida consistió en cajas grandes (76 x 76 x 45 cms.) de laboratorio, en donde eran colocados grupos de diez a doce animales del mismo sexo; la caja contenía seis objetos ("juguetes") que eran cambiados diariamente, de un total de veinticinco. En la colonia estándar se colocaban tres ratas juntas, en una caja de 21 x 34 x 20 cms. Para el medio empobrecido se utilizó una caja de tamaño estándar, en donde se colocaba a una sola rata. En esta investigación se midió, además, la actividad de la colinesterasa.

En comparación con las ratas de la CE, la actividad de la AChE mostró un incre--

mento en los sujetos del ME, después de ochenta días de estar sometidos a estos ambientes diferentes. En contraste, la actividad de la colinesterasa fué superior en los animales del medio enriquecido (Rosenzweig y cols., 1972). Sin embargo, esas diferencias pudieron deberse a incrementos en la concentración de células gliales, --mas que a cambios en las neuronas propiamente dichas (Rosenzweig, 1980).

Prosiguiendo con esta línea, Rosenzweig y Bennett (1978) encontraron diferencias en el análisis de RNA y DNA de ratas expuestas a la condición enriquecida y al medio empobrecido. La concentración de estos ácidos nucleicos, medida en la corteza cerebral (occipital), resultó ser superior en los animales de la CE. El incremento de RNA y DNA en la corteza de estas ratas sugiere una actividad cerebral modificada, como consecuencia de la experiencia enriquecida (Rosenzweig, 1980).

Por otro lado, Geller y cols. (1965) no encontraron diferencias en el análisis total de los cerebros de ratas en CE y ME, haciendo mediciones de serotonina, dopamina, y 5-HTPdecarboxilasa y glutamatodecarboxilasa, sin embargo los sujetos de la condición empobrecida mostraron un patrón de incremento en la norepinefrina, en la actividad de la transaminasa del riñón y el peso adrenal; datos indicativos de una posible reacción de stress. Morimoto (1970) encuentra una diferencia similar de norepinefrina, en una muestra combinada de hipotálamo y núcleo caudado, sin embargo los niveles de noradrenalina en otras regiones del encéfalo fueron mayores en los animales de la CE. Respecto a este neurotransmisor, Friedman y Walker (1968) observan un ritmo circadiano en el cerebro medio y en el núcleo caudado de la rata, en el cual las mas altas concentraciones de la amina ocurren durante la fase oscura.

Respecto a un último neurotransmisor, Lal y cols. (1972) reportan que las concentraciones de GABA difieren significativamente en dos grupos de ratas criadas en ambientes sociales distintos: un ambiente socialmente enriquecido y un ambiente de privación social (semejante a la CE y al ME de Rosenzweig y cols, respectivamente); en esta investigación, el grupo socialmente enriquecido muestra mas altas concentraciones de GABA cerebral, en comparación al grupo con privación social; este resultado --probablemente refleja alteraciones del grupo ME en sus niveles de activación nerviosa (Lal y cols., 1972)

MODIFICACION DE LOS EFECTOS DE PSICOFARMACOS POR EL AMBIENTE

La importancia del contexto en el cual se administra una droga ha cobrado importancia hasta hace relativamente pocos años. Para muchos clínicos e investigadores, la relación entre ambiente y los efectos de sustancias psicoactivas se limita a los efectos tóxicos (teratogénesis, intoxicación, etc.) o a interacciones con otras sustancias, como alcohol y tabaco. Las características del momento histórico e individual del sujeto que recibe una droga determinada, son raramente tomadas en cuenta (Brailovsky, 1980).

Los textos de mayor difusión en Farmacología no dejan espacio para la discusión de este problema. Goodman y Gillman(1982), por ejemplo, al respecto de los factores que modifican los efectos y la dosis de los fármacos, mencionan los errores de medicación y cumplimiento por parte de los pacientes, a lo que dedican una extensa discusión; además, como otros factores mencionan: el peso corporal, volumen de distribución, edad, sexo, vía de administración, horario (comidas, sueño), índice de eliminación, tolerancia, variables fisiológicas, factores patológicos, factores genéticos; es decir, solo variables relacionadas al propio sujeto. A pesar de la extensión y calidad de la obra, al hacer mención a una variable ambiental utilizan solo un párrafo para hacer una breve descripción de los tipos de placebo (puros e impuros).

Aunque los factores ambientales físico-químicos, tales como humedad, presión y radiación atmosférica y temperatura, pueden ocasionar alteraciones en los efectos de la administración de sustancias psicotrópicas, en esta sección presentaremos preferencialmente una revisión de aquellos factores mas bien relacionados con aspectos de interacción social, diferencias etnoculturales, restricción y enriquecimiento ambiental; variables de gran significancia psicofisiológicas, sin olvidar, por supuesto -- que los efectos de los primeros factores son importantes en la modificación de los efectos farmacológicos.

ESTUDIOS EN AMBIENTES SOCIALES

El efecto que tiene la condición social sobre diversos agentes psicoactivos ha sido objeto de estudio desde hace varias décadas.

La anfetamina ha sido una droga de uso preferencial en este tipo de investigaciones. Walker (1972) demuestra que esta sustancia causa mayor efecto en animales agrupados en una caja (ratas congregadas) que en animales aislados, colocados individualmente en cajas con dimensiones idénticas a las de las ratas congregadas. Los resultados de este trabajo muestran que la DL₅₀ de la anfetamina es de seis a diez veces mas tóxica en los animales agrupados, en contraste a los aislados. Datos similares son reportados por Clark y cols. (1967) y Chance (1946) anteriormente, sin que la causa para este fenómeno se conozca; aunque ciertas evidencias (Moore y Lariviere, 1964) indican que la toxicidad de la anfetamina, en esas condiciones se relaciona con la depleción de la noradrenalina cerebral y cardíaca, debido a los factores ambientales estressantes. Mennear y Rudzik (1968), por su parte, reportan que la alfametil-m-tirosina, el metaraminol, la alfa metiltirosina y la reserpina, todos a--gentes que depletan a la norepinefrina, son capaces de proteger a las ratas congregadas contra el efecto tóxico de la d-anfetamina.

Por otro lado, el efecto estimulante de la anfetamina, medido en actividad exploratoria y locomoción espontánea, es incrementado por la previa deprivación social (Lal y cols., 1972).

En un estudio con otros psicofármacos, Lal y cols. (1972) encuentran un decremento en la duración de la narcosis producida por el hexobarbital, el pentobarbital el hidrato de cloral y el barbital, en ratas expuestas previamente a un ambiente de deprivación social. La reducción en la magnitud del efecto fué mayor con el hexo--barbital y menor con el barbital.

El mismo autor reporta que el efecto de la clorpromazina en la respuesta de evitación condicionada, previamente aprendida, fué reducida por la privación de interacción social en las cajas de los roedores. En estos casos, al parecer, el am--ambiente de privación social incrementa la sensibilidad a los fármacos depresores del sistema nervioso central*, mientras que, en el caso de la anfetamina, la sensibilidad se incrementa.

La influencia ambiental sobre la conducta de ratas en desarrollo que recibie--ron 6-hidroxi dopamina (6-OHDA) cuando neonatas, fué estudiada por Pearson y cols. - (1980), trabajando con un modelo experimental de hiperkinesia. Los autores observan

* Fármacos que inhiben la activación nerviosa; produciendo somnolencia, inactividad y disminución de los niveles de conciencia y la respuesta de alertamiento conductual por ejemplo, los barbitúricos.

que se produce menor actividad motora y mejor ejecución de una tarea de evitación en las ratas sometidas a la 6-hidroxi-dopamina en su etapa neonatal y criadas con ratas normales (tratadas solo con vehículo), que aquellos animales sometidos a la misma situación de los primeros, pero, criados con otras ratas de condición semejante, es decir, bajo el efecto degenerativo inicial de la 6-OHDA.

Este modelo pudiera proveer una alternativa no farmacológica para el tratamiento de la hiperkinesia, empleando manipulación ambiental.

En otro trabajo, Freedman y Villeneuve (1981), después de determinar el umbral y el nivel de la respuesta ante el reforzamiento por estimulación cerebral - en catorce ratas, no encontraron inicialmente diferencias en estos parámetros (umbral y nivel de respuestas) entre sujetos criados en medio enriquecido o empobrecido. Sin embargo, la administración subsecuente de dextroanfetamina o escopolamina, en intervalos de una semana, decrementó notoriamente el umbral e incrementó - el grado de respuesta en los sujetos del ambiente enriquecido, en contraste con aquellos del medio empobrecido.

Para terminar esta breve revisión podemos recalcar el efecto de las variables sociales con un ejemplo familiar: el efecto del alcohol ingerido en sociedad, contra el mismo, ingerido en el aislamiento. El efecto estimulante y euforizante de esta sustancia se potencializa por la dinámica de grupo. Heimann (1972) supone -- que existe una interacción entre el efecto del psicotrópico y esta dinámica, en el sentido de que, un individuo bajo los efectos del alcohol, puede influenciar - incluso a otros que no lo están; y, en relación al ambiente creado en torno a la ingesta del etanol, el cual potencializa estos efectos. Esta interacción ambiente-fármaco podría generalizarse a los efectos de otras sustancias, por ejemplo, la ma rihuana.

FACTORES ETNOCULTURALES

Que el factor genético modifique el efecto de los psicofármacos (ver Goldberg y cols., 1966) no impresiona al sentido común. Las diferencias en sexo y en raza - propician efectos diferenciales en la administración de psicofármacos (Goodman y Gillman, 1982; Goldberg y cols., 1966). Mas impresionantes son las diferencias re

sultantes de variaciones etnoculturales.

Las variaciones etnoculturales no solo se manifiestan en el aspecto farmacológico. En un estudio aún no reportado (Gamaliel Del Real, comunicación personal), se encuentran diferencias significativas en ciertos aspectos de la personalidad de indios coras de la sierra nayarita. Por ejemplo, la escala de esquizofrenia del MMPI se encuentra alta en los coras "normales", en contraste con la media de los sujetos mexicanos. Es de esperarse, entonces, que la introducción de psicofármacos produzca efectos de amplias diferencias entre estos indios y otros individuos de culturas diferentes.

En una interesante revisión de Murphy (1972), se muestra la existencia de diferencias significativas en las reacciones a drogas psicotrópicas en enfermos pertenecientes a diversos grupos étnicos y culturales. Un caso referido por Denber y cols. (1961) reporta que la administración de butirilperazina (un derivado fenotiacínico) produce efectos significativamente más pronunciados a pacientes alemanes, en contraste con neoyorquinos; los primeros mostraron un alivio más notorio de su padecimiento mental, menos pronunciamiento de éste y más efectos secundarios extrapiramidales que los americanos tratados con la misma dosis.

Desde los primeros años de tratamiento con haloperidol, se observó que la dosis requerida para alcanzar un efecto similar, variaba de país a país. Denber y collard (1962) notaron que una dosis diez veces más fuerte que la empleada en Bélgica, fallaba en producir efectos en pacientes psicóticos norteamericanos.

Pareciera ser, según la impresión de ciertos psiquiatras, que en América del norte las dosis de fenotiacinas requieren ser más fuertes que en Europa, para lograr efectos similares (Murphy, 1972).

Diferencias similares se observan cuando se compara a pacientes asiáticos (chinos, malayos e indonesios) contra europeos y norteamericanos. Los primeros muestran una reacción más rápida ante un cierto número de fármacos psicotrópicos administrados (Murphy, 1972). El mismo autor reporta distintos efectos de la administración del derivado fenotiacínico trifluoperazina, entre dos grupos indonesios distintos: los minangkabau y los sundaneses, además de un grupo de chinos. Entre otros resultados se muestra, por ejemplo, que los minangkabau tardan más tiempo en mostrar los efectos antidelirantes y antiexcitatorios de la droga, en comparación con los otros dos gru-

pos. En los chinos la excitación disminuye mas rápidamente, aunque los minangkabau pierden mas rápidamente otros signos, excepto, como se dijo, los delirios y la excitación.

Mas que aspectos de tipo genético, estos resultados parecen demostrar que el factor cultural influencia las reacciones del cerebro ante la injerencia farmacológica a la que se le somete.

PROGRAMAS DE CONDICIONAMIENTO

El punto de vista tradicional con respecto a los factores que modifican el efecto de un determinado fármaco, olvida la posibilidad del condicionamiento, entrando en conflicto con las evidencias de investigación conductual.

Esta divergencia es notoria, por ejemplo, en el problema de la tolerancia a los fármacos. Puede definirse "tolerancia a una droga" como la reducción de los efectos de ésta, debida a una administración repetida (Tiffany y Baker, 1981).

Para ciertos experimentadores y teóricos, la sola exposición al fármaco es necesaria y suficiente para adquirir tolerancia ante éste (Goldstein, 1975, por ejemplo). En contraste, las teorías conductuales admiten que la tolerancia puede ser afectada por otros eventos, aparte de la droga misma, de tal forma que la exposición a la droga es una condición necesaria, pero no suficiente para la adquisición de tolerancia (Krasnegor, 1978).

Una muestra de que la última aproximación puede ser la mas válida la constituyen los experimentos de Siegel (1975, 1979), quien demuestra que un cambio en las condiciones ambientales, cuando administra morfina a ratas, puede causar la reaparición de una respuesta analgésica en los animales que habían desarrollado tolerancia Siegel y cols., (1979), demuestran tambien que la tolerancia a los efectos letales de altas dosis de morfina es sensible a los procedimientos de extinción.

Tiffany y Baker (1981) muestran resultados similares en una serie de experimentos en los cuales las ratas, a las que se les había administrado morfina en sus cajas habituales, desarrollaron mayor tolerancia al efecto analgésico de la droga, que aquellas a las que se les expuso a un nuevo ambiente.

Siguiendo esta línea, Poulos y cols. (1981) han probado los efectos del cambio

contextual sobre la tolerancia hacia la anfetamina en ratas. En uno de sus experimentos, la tolerancia al efecto anoréxico de la d-anfetamina fué sustancialmente - disminuída en un medio ambiente no asociado previamente con la administración de la droga. Los animales que recibieron la droga bajo la misma condición, invariablemente incrementaron gradualmente su consumo de leche, a diferencia de aquellas que la recibieron en el ambiente nuevo, las cuales desarrollaron menor tolerancia, con sumiendo mas bajas cantidades de alimento.

En este mismo sentido, la tolerancia al efecto cataléptico del haloperidol -- puede afectarse en un ambiente no asociado con la administración de la droga. Poulos y Hinson (1982) reportan que el cambio en las condiciones de iluminación, cuando se administraba este neuroléptico, produjo la disminución de la tolerancia a la catalepsia (medida en tiempo de duración del efecto) en ratas. Los animales a los cuales no se les introdujo este cambio, desarrollaron tolerancia.

Otros autores reportan efectos similares de modificación en la tolerancia a e tanol (Hinson y Siegel, 1980; Manfield, 1980), barbitúricos (Cappell y cols., 1981) y cocaína (Woolverton y Schuster, 1978).

Por otro lado, la administración de morfina produce respuestas de incremento en la actividad locomotriz. Mucha, Volkoviskis y Kalant (1981) demostraron que la inyección de 5 mg/Kg de morfina a ratas colocadas en un campo abierto produce un - incremento de su actividad locomotriz, comparadas con animales que recibieron la misma dosis de droga en su caja habitación, o con ratas que reciben solución salina en el campo abierto.

Otras evidencias surgen con programas de conducta en interacción con la administración de fármacos. McKearney (1974) demostró que la clorpromazina aplicada a monos ardilla en un programa de intervalo fijo (IF) disminuye la respuesta del programa bajo el que se trabaja. Sin embargo, el efecto de la droga se modifica al in troducir a los animales en un programa múltiple, en el que, además del componente IF, mantenido por un reforzador (alimento), se presenta otro componente en el que - la conducta se mantiene por la presentación de un choque eléctrico. El efecto de la clorpromazina manifiesta un incremento moderado de las respuestas en el programa de intervalo.

Colotla y cols. (1980) observaron una ejecución diferencial en ratas expuestas

a varias dosis de thinner, bajo dos distintos programas de condicionamiento: uno de razón fija, y el otro de reforzamiento diferencial, siendo mas sensitivo el primero (RF) a los efectos del tóxico.

Valencia-Flores (1982) encontró un efecto de superreactividad a la anfetamina, inducido por programas de reforzamiento (reforzamiento múltiple) en ratas, manifestándose en disminuciones drásticas del peso corporal; efecto que no se manifiesta ni con dosis únicas comparables a las utilizadas en esta investigación, ni con la administración crónica de dosis ocho veces mayores.

Todos estos datos demuestran que el ambiente es capaz de modificar los efectos de un fármaco, y aunque no se conocen datos que avalen la generalización de estos resultados en humanos, es sugestivo suponer que las condiciones bajo las que éstos se administran psicofármacos - (esto es, el ritual que desarrollan a la hora de ingerir un medicamento o droga) van a influir en los efectos de estas sustancias.

EFECTO PLACEBO

Los resultados de la administración de un fármaco en un gran porcentaje son producto de su simple aplicación y, además, de la sugestión que puede derivarse de las palabras o actitudes del médico o quien la prescriba.

Uno de los problemas fundamentales que surgen a la hora de evaluar un nuevo fármaco se refiere a la dificultad de distinguir entre efectos "reales" (se podría decir "las propiedades reales") y los efectos placebo. Un caso extremo de efecto placebo podría ser la "muerte vudú" practicada en el Caribe, y de cuyas características trata un artículo de Walter Cannon (1942).

En un experimento notable, Reed y Witt (1968) evaluaron el efecto de una motivación específica de grupo sobre la acción del LSD. En este experimento se requirió de dos estudiantes universitarios, a los -

cuales se les confinó en una habitación oscura y se les dijo que iba a realizarse con ellos una investigación de los efectos de ciertos medicamentos sobre las funciones visuales. El sujeto A recibió en esta condición una pequeña dosis de LSD; el sujeto B, un placebo. Durante las horas siguientes, los dos sujetos experimentaron experiencias psicóticas comparables y características de la acción de la droga.

Tras comentar con los estudiantes que su reacción había sido -- producida por un efecto placebo (en los dos casos), se procedió a una segunda sesión, en la cual el sujeto A recibió esta vez el placebo y el sujeto B la dosis de LSD. La observación de los sujetos mostró que ninguno de los dos experimentó efectos psicodislépticos (si acaso, un poco de fatiga). Estos resultados enfatizan la importancia del estado de predisposición, influenciado por el contexto, sobre -- los efectos de un psicofármaco, tan potente incluso como el del caso referido, el que podría generalizarse a los de otros psicodislépticos de uso común (marihuana, peyote, hongos alucinógenos, etc.).

OTROS FACTORES AMBIENTALES

TEMPERATURA

Los cambios en esta condición pueden modificar drásticamente el efecto o la potencia de un psicofármaco; ejemplo representativo de este caso lo ofrece el trabajo de Muller y Vernikos-Danellis (1970)- los cuales reportan que, debido a la disminución de la temperatura ambiental, de veintidos grados centígrados a quince grados, la toxicidad de la anfetamina disminuye marcadamente en ratones a los que se les administró esta sustancia.

PATRON OSCURIDAD-ILUMINACION

Shevings y cols. (1968) reportan que la mortalidad de ratas tratadas con d-anfetamina es superior durante la fase oscura de un ciclo de iluminación programado. En este estudio no se consideraron -- factores como privación, enriquecimiento social o alguna otra manipulación ambiental. En este mismo sentido, Walker (1972) encuentra que la mayor toxicidad para esta misma droga ocurre también en la fase - oscura, en ratas congregadas o aisladas.

S E C C I O N I I

E F E C T O S D E L A R E S T R I C C I O N D E M O V I - M I E N T O S O B R E L A S A L T E R A C I O N E S E N L A M O T R I C I D A D P R O D U C I D A S P O R E L H A L O P E R I D O L E N R A T A S .

La restricción de movimiento puede considerarse como un factor ambiental de escaso o nulo estudio, dentro del marco de influencia que el contexto ejerce sobre las funciones cerebrales.

En este apartado se describirá un experimento acerca de los efectos de este factor sobre las alteraciones motoras producto de la administración de haloperidol. El objetivo fundamental de este estudio se centró en la investigación de las interacciones entre la restricción de movimiento y los efectos del haloperidol, explorados como un modelo experimental de alteración motora extrapiramidal, partiendo de datos que señalan modificación de los efectos de psicofármacos por influencias ambientales (ver sección anterior), y de los efectos nocivos que produce la exposición de organismos normales o con lesión cerebral a contextos de restricción sensorial (Heron, -- 1957; Moore, 1980).

El diseño de investigación ha hecho énfasis especial en la medición de las variables conductuales en estudio, considerando que los sistemas de registro son escasos y limitados (una buena revisión de registros conductuales puede obtenerse de la lectura de Bindra , 1961; Shettleworth, 1975; Silverman, 1978, por ejemplo) y de relevancia fundamental para la categorización de los efectos de la intervención farmacológica.

M E T O D O

Sujetos

Cincuenta y seis ratas blancas de la cepa Wistar, con un peso

promedio de 430 gramos y una edad aproximada de seis meses; todas machos, distribuidas en los siguientes grupos:

1.- Grupo control de controles (n=7): sin intervención experimental alguna.

2.- Grupo control-restricción (n=7): sometido a restricción de movimiento, sin intervención experimental adicional.

3.- Grupo control-haloperidol: dividido en tres lotes de siete sujetos cada uno, recibiendo dosis diferentes de haloperidol.

4.- Grupo haloperidol-restricción: dividido en tres lotes de siete sujetos cada uno, recibiendo dosis diferentes de haloperidol y sometidos a restricción de movimiento, al mismo tiempo.

La Tabla I representa la distribución de los animales dentro del experimento.

GRUPO	N	DOSIS	RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO
1.- CONTROL DE CONTROLES	7	ninguna	No
2.- CONTROL-RESTRICCIÓN	7	ninguna	Sí
3.- CONTROL-HALOPERIDOL:			
a)Control-haloperidol 1	7	.1 mg/Kg	No
b)Control-haloperidol 2	7	.5 mg/Kg	No
c)Control-haloperidol 3	7	1 mg/Kg	No
4.- HALOPERIDOL-RESTRICCIÓN			
a)Haloperidol-restric. 1	7	.1 mg/Kg	Sí
b)Haloperidol-restric. 2	7	.5 mg/Kg	Sí
c)Haloperidol-restric. 3	7	1 mg/Kg	Sí

TABLA I.- Distribución de los sujetos en el diseño experimental.

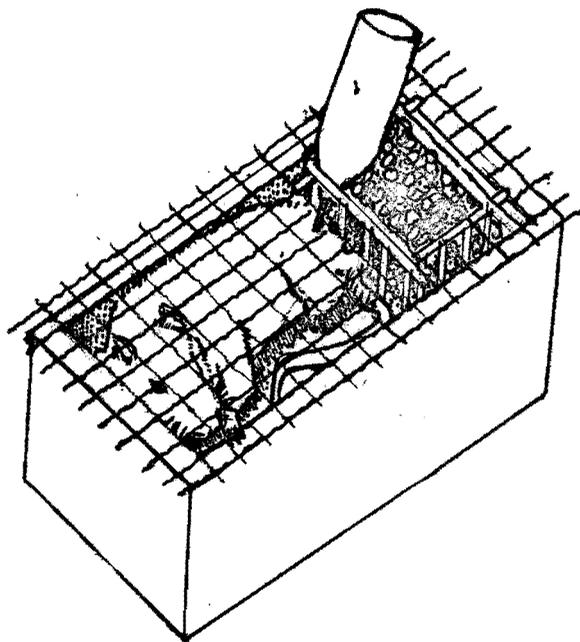


Fig. I EL AMBIENTE DE RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO .

Material

Para este diseño se emplearon cajas de laboratorio tamaño estándar y cajas de restricción de movimiento construídas con las siguientes dimensiones: 5 x 10 x 10 cms., abiertas en su lado superior, el cual queda en contacto con la rejilla-tapa de cajas estándar, dentro de las cuales estas cajas de restricción eran colocadas; en el interior de este espacio restringido se disponía de agua y alimento (La Fig. 1 muestra una caja de restricción de movimiento). Además se utilizaron cajas de tamaño estándar construídas de material acrílico y forradas con algodón y franela, como material aislante, las que se utilizaron en el transporte de los animales, del bioterio al laboratorio; se utilizaron jeringas de cinco mililitros de capacidad y un autoclave para las sesiones de inyección del fármaco, además de haloperidol (Haldol, 5 mgs.).

Se utilizó el siguiente equipo para la medición de los efectos de las condiciones experimentales:

a) Un sistema de registro del desplazamiento de los animales, consistente en un pantógrafo: uno de sus extremos se colocaba sobre la cabeza del animal, cuando era medido, y el otro estaba unido a una plumilla que se desplazaba sobre un rollo de papel en movimiento, dando como resultado una onda sinusoidal, la cual refleja el desplazamiento del sujeto. El uso de este sistema ha sido reportado por Solano-Flores (1981). La Fig. 2 muestra una representación de este método.

b) Un segundo sistema de medición requirió del uso de un corredor con dimensiones de 1 metro x 30 x 8 cms., construído de madera, con uno de sus lados de vidrio para permitir la observación por parte del experimentador. La base de este corredor fué ocupada por tiras de papel blanco en las cuales los animales imprimían la huella de su marcha, después de que sus patas eran entintadas. La base de este registro se encuentra en las comunicaciones de Mülle

90

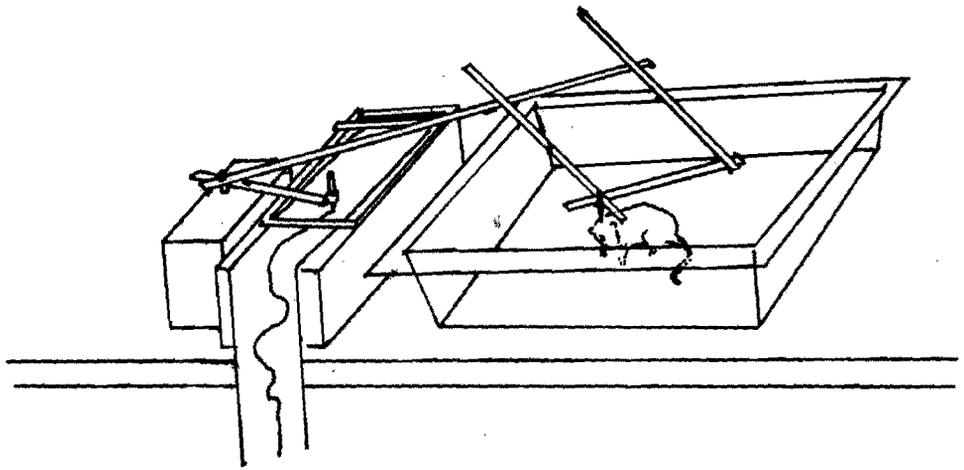


Fig. 2 MEDICION DEL DESPLAZAMIENTO CON EL PANTOGRAFO .

nix y cols. (1975) y Newby-Schmidt y Norton (1975), tal sistema se empleó en este trabajo con algunas modificaciones.

c) Por último, se hizo necesario el uso de una balanza para las mediciones del peso de los sujetos. La finalidad de este registro era la de disponer de un control, entre otros, de la salud de los animales; las variaciones en esta variable se contrastaron entre los distintos grupos.

Procedimiento

Todos los animales pasaron por una situación inicial de habituación al manejo experimental de tres días, seguida por una línea base como control, de una semana, que consistió en la entrada a las condiciones de medición expuestas arriba; las ratas fueron pesadas y se tomaron registros diarios de su ingestión de líquidos y alimentos, así como una revisión de su estado general de salud. Este período se continuó con la situación experimental en la que, cada una de las ratas del grupo 2 ingresó a la condición de restricción de movimiento* confinándoseles en sus cajas donde solo disponían de espacio suficiente para alimentarse, beber y girar sobre el cuerpo, permaneciendo en esta situación durante veintidós días. En este tiempo los animales fueron pesados y aseados diariamente, el aseo incluía la limpieza diaria de las cajas de restricción. El grupo 3, dividido en tres lotes (ver Tabla I), recibió a partir del inicio de este período experimental, inyecciones diarias de haloperidol; la dosis fué asignada arbitrariamente, iniciando con un valor semejante al de la dosis promedio que reciben los pacientes humanos (Goodman y Gillman, 1982), la cual fué inyectada al lote 1. Así, el lote 1 recibió .1 mg/Kg del fármaco; el lote 2, .5 mg/Kg y

* En realidad debiera hablarse con propiedad de un estado de "restricción del desplazamiento", dado que la caja permitía movimientos limitados de la cabeza y el cuello, imposibilitando el cambio de ubicación del cuerpo en total.

el lote 3, 1 mg/Kg. Esta situación se prolongó por veintiún días siendo la hora de inyección la misma, todos los días, a partir - de la cual se esperaban tres horas para el registro ya menciona- do.

El grupo 4, también dividido en tres lotes de siete sujetos cada uno, recibió el mismo tratamiento farmacológico del grupo - anterior, pero además fué confinado a la situación de restricción de movimiento durante las tres semanas que duró este período a lo largo del cual los sujetos de este grupo solo eran retirados de - las cajas de restricción aproximadamente cinco minutos por la ma- ñana, mientras se pesaban, se aseaba la caja y se les inyectaba; y otros otros treinta minutos, a mediodía, durante el transporte al laboratorio y las sesiones de medición, las cuales se efectua- ban cuatro veces por semana.

TRATAMIENTO DE LOS DATOS PROCEDENTES DEL REGISTRO:

1.- Medición del desplazamiento

En este sistema se analizaron datos de las pendientes del - trazo resultante de las huellas del pantógrafo, las cuales arroja- ron datos de la DISTANCIA recorrida (magnitud vertical y horizon- tal de ña pendiente, respectivamente, considerando el valor de la reducción del pantógrafo y la velocidad del papel sobre el que se imprime el trazo) comparándose las diferencias que pudiesen resul- tar entre las distintas condiciones experimentales. El tiempo de de registro para cada sujeto fué de sesenta segundos por sesión , cuatro días por semana, sumando un total de doce sesiones de medi- ción (ver Fig. 3).

2.- Análisis de la huella de la marcha

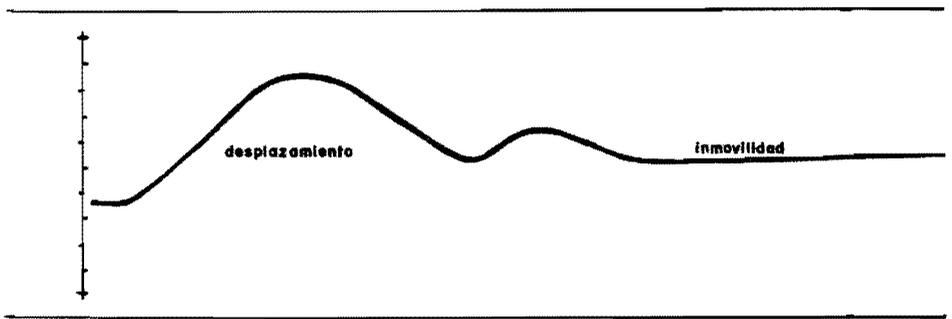


Fig. 3 - MEDIDA DEL ANALISIS DEL DESPLAZAMIENTO .

En este sistema de registro se analizaron la LONGITUD DEL PA SO (línea A de la Fig. 4), la APERTURA ENTRE EXTREMIDADES (línea B de la Fig. 4) y el SENO DEL ANGULO DE DESPLAZAMIENTO (θ en la Fig. 4), este último resultante de las líneas que van de un paso al siguiente contralateral y al siguiente ipsilateral, con el fin de observar una posible marcha a saltos, desplazamientos laterales anómalos de algún miembro, o cualquier otra alteración. Al igual que en el sistema anterior se tomaron registros cuatro días por semana, sumando doce en total. Los resultados muestran la huella de la marcha del miembro posterior izquierdo.

3.- Peso

A este respecto se siguió el tratamiento tradicional de comparación entre grupos. Los registros de peso corporal se efectuaron diariamente.

TRATAMIENTO ESTADISTICO

Para la comparación de los resultados obtenidos a partir de las mediciones de desplazamiento y del análisis de la huella de la marcha, se empleó el Análisis de Varianza (ANVAR) de dos factores en grupos al azar, el cual comprendió una matriz compuesta por las combinaciones de las condiciones experimentales, a partir del factor restricción de movimiento y el factor dosis de haloperidol.

Se aceptó un nivel de significancia de $p < 0.05$ en todas las comparaciones.

RESULTADOS

a) Peso

La figura 5 muestra las medias del peso corporal en los dis--

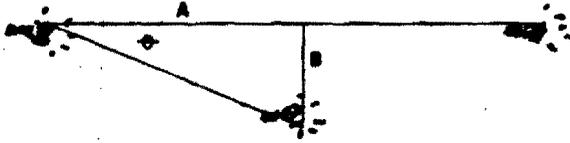


Fig. 4.- Medidas del análisis de la huella de la marcha. A = longitud del paso, B = apertura entre extremidades, θ = seno del ángulo de desplazamiento.

tintos grupos experimentales a lo largo de esta investigación. En la Fig. 5-a se aprecian las diferencias de esta variable entre el grupo control de controles (abajo, línea entrecortada) y el grupo control-restricción de movimiento (arriba, línea continua).

Los animales del primer grupo incrementaron semana tras semana su peso corporal, desde 404 grs. en el inicio del experimento, hasta 424 grs., al final de éste. El grupo de ratas sometidas a restricción de movimiento bajó en promedio diez gramos la primera semana de estar expuesto a esta condición, tras la cual se observa una tendencia a mantenerse en esta medida.

En la Fig. 5-b se comparan las tendencias seguidas por las medias de los grupos que recibieron la administración de haloperidol, sin ninguna otra intervención. La línea de abajo representa las mediciones del grupo que recibió .1 mg/Kg del fármaco; la línea intermedia la de aquél que recibió .5 mg/Kg y la de arriba la del grupo al que se le administraron 1 mg/Kg. En los dos primeros casos se aprecia un ligero incremento del peso corporal durante las tres semanas de registro (de 402 a 407 grs. y de 409 a 415 -- grs.). El grupo que recibió la dosis mas alta (1 mg/Kg) muestra un decremento durante las dos primeras semanas (de 450 a 432 grs.) el cual cesa, para estabilizarse durante los últimos siete días del experimento.

Las medias del peso corporal de los grupos que recibieron la administración de haloperidol y además el confinamiento a la situación de restricción de movimiento se aprecian en la Fig. 5-c. En este caso, las medias del grupo que recibió .1 mg/Kg. del fármaco se muestran en la línea intermedia, las del grupo que recibió .5 mg/Kg. se localizan en la parte de abajo y las medias de aquel que recibió 1 mg/Kg, en la parte superior. En todos los casos se observa una tendencia al decremento de peso. El grupo que recibió la dosis mas baja cambió su media de 437 a 417 grs. durante las 2 primeras semanas de tratamiento, para estabilizarse en la última.

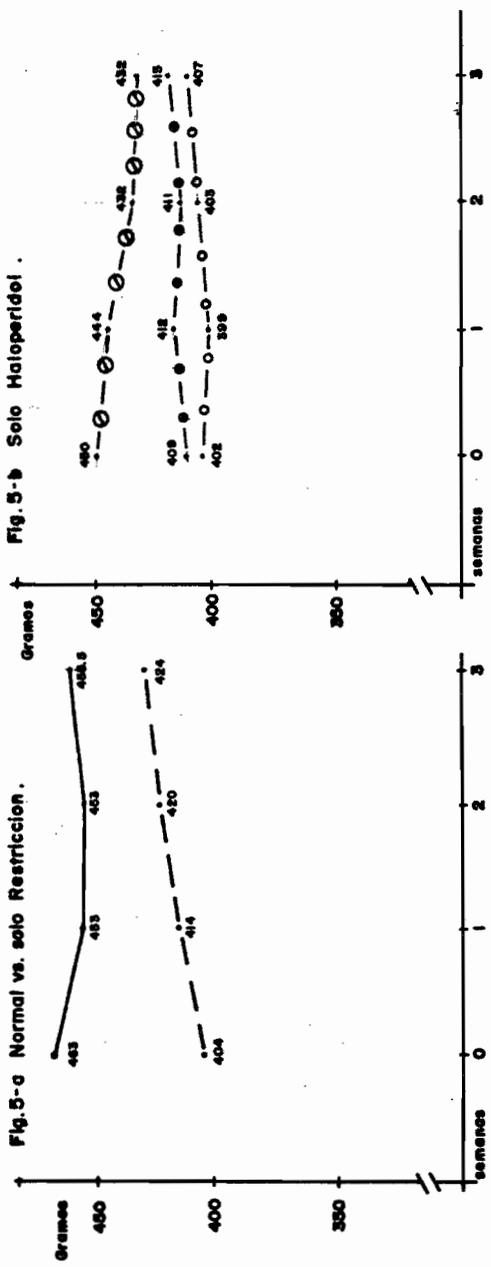


Fig. 5-b Solo Haloperidol.

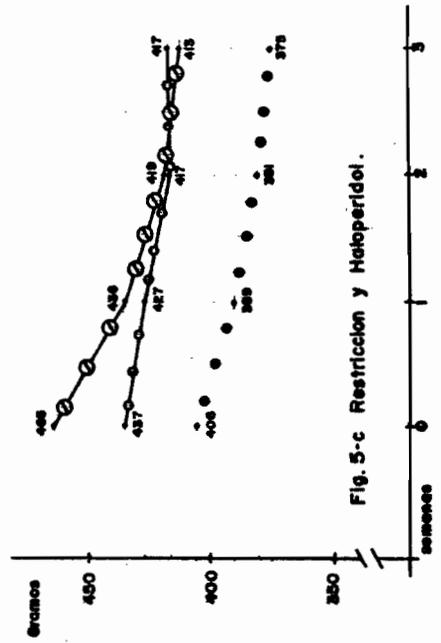
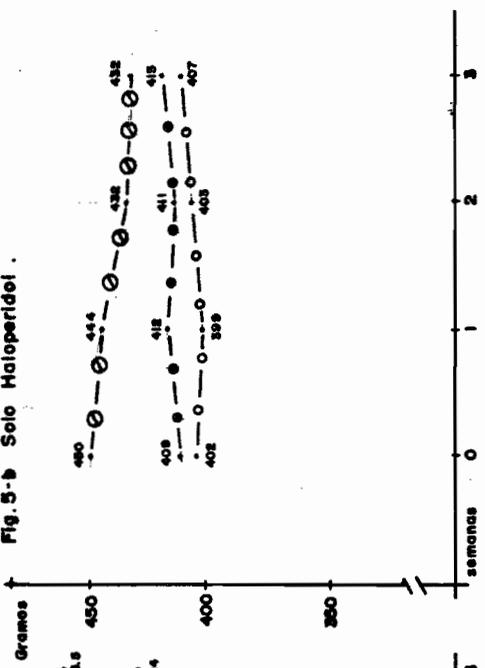


Fig. 5-c Restriccion y Haloperidol.

SIN INTERVENCION ADICIONAL
 RESTRICCION DE MOVIMIENTO
 O O O O O O O O O O
 Dosis 1 mg / kg
 ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●
 Dosis 5 mg / kg
 ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙ ⊙

FIG. 5 EFECTOS DE LA RESTRICCION DE MOVIMIENTO Y LA ADMINISTRACION DE HALOPERIDOL SOBRE EL PESO CORPORAL.

Los dos grupos restantes, sin embargo, no mostraron esta tendencia, continuando a la baja hasta el último día de la investigación (de 437 a 413 grs. en el grupo con .5 mg/Kg y de 465 a 413 grs. para el grupo con 1 mg/Kg).

b) Desplazamiento

La distancia promedio (en centímetros) recorrida por los animales durante sesenta segundos de registro, en las distintas condiciones experimentales, se observa en la tabla II.

No se captan diferencias significativas entre el grupo control de controles (150.346 cms) y el grupo control-restricción (123.640 cms). El análisis de la fuente de varianza entre el factor restricción de movimiento-no restricción de movimiento no muestra efectos significativos de la primera variable sobre la ejecución en el desplazamiento de los sujetos experimentales ($p(F) = 0.4866$). El factor dosis produce alteraciones significativas a un nivel de $p(F) < 0.0001$, mostrándose los mayores efectos en aquellos grupos que recibieron 1 mg/Kg de haloperidol (control haloperidol y haloperidol - restricción), promediando ambos cero centímetros de distancia recorrida. Los grupos control y restricción que recibieron .5 mgs/Kg del fármaco muestran una media de 7.127 y 14.570 cms., respectivamente ; por último los grupos con la dosis mas baja (.1 mgs/Kg) recorrieron 26.570 cms. (sólo haloperidol) y 21.187 cms. (haloperidol mas restricción).

La verificación estadística de la interacción de los factores A x B (restricción de movimiento por dosis de haloperidol) no muestra potencialización de los efectos de la dosis del fármaco por la restricción, en el desplazamiento ($p(F) = 0.4907$).

TABLA II
 EFECTOS DE LA RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO
 SUMADOS A LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE EL DESPLAZAMIENTO
 (DISTANCIA RECORRIDA EN 60 SEGUNDOS).

GRUPO	DOSIS	N	$\bar{X} \pm E.S.$ (cms)
Control de Controles	-----	7	150.346 \pm 22.242
Control Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	26.570 \pm 7.888
Control Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	7.127 \pm 2.919
Control Haloperidol 3	1mg/Kg	7	0.000 \pm 0.000
Control Restricción de Movimiento	-----	7	123.640 \pm 24.716
Haloperidol Más Restricción 1	.1mg/Kg	7	21.187 \pm 5.132
Haloperidol Más Restricción 2	.5mg/Kg	7	14.570 \pm 5.145
Haloperidol Más Restricción 3	1mg/Kg	7	0.000 \pm 0.000

FUENTES DE VARIANZA	F	p(F)
1.- Factor A (restricción)	0.49	= 0.4866
2.- Factor B (dosis)	46.99	< 0.0001
3.- Interacción A x B	0.73	= 0.4907

c) Análisis de la huella de la marcha

En la tabla III se muestran las medias de los grupos experimentales en relación a la LONGITUD DEL PASO. No existen diferencias significativas entre el grupo control de controles y el grupo control restricción (19.868 y 20.257 cms, respectivamente). La dosis de haloperidol disminuye progresivamente la longitud del paso en los siguientes grupos; los animales que recibieron .1 mg/Kg de fármaco promediaron 19.224 cms (solo haloperidol) y 17.718 cms (haloperidol mas restricción). La disminución es mas notoria en los grupos con .5 mgs/Kg de la sustancia, los cuales muestran medias de 16.982 cms. (solo haloperidol) y 16.617 cms (haloperidol y restricción), para terminar con los animales a los que se les administró 1 mg/Kg y cuyas medias son de 15.519 cms (solo haloperidol) y 16.492 cms (haloperidol y restricción). Las fuentes de varianza muestran que el factor restricción (Factor A) no produce efectos significativos sobre la longitud del paso ($p(F) = 0.8117$); el factor dosis (Factor B), en cambio, sí los produce ($p(F) < 0.0001$), no encontrándose interacción significativa entre los factores A x B, cuya $p(F) = 0.3958$. Los datos en gráfica se observan en la Fig. 6.

La tabla IV muestra las medias de estos mismos grupos en la variable dependiente APERTURA ENTRE EXTREMIDADES. El factor restricción de movimiento produce alteraciones en los patrones de esta variable, lo mismo que la dosis del fármaco. El grupo control de controles promedia 3.682 cms. y el grupo control-restricción muestra un incremento a 3.989 cms. Los animales que recibieron .1 mg/Kg del psicotrópico en el grupo control haloperidol promediaron 3.914 cms. de apertura entre extremidades; con esta misma dosis -- los sujetos del grupo haloperidol y restricción producen una media de 4.198 cms. Los animales a los que se les administró .5 mg/Kg -- del fármaco muestran medias de 4.037 cms (solo haloperidol) y de -

TABLA III

EFFECTOS DE LA RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO
 SUMADOS A LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE LA LONGITUD DEL PASO

GRUPO	DOSIS	N	$\bar{X} \pm E.S.$ (cms)
Control de Controles	-----	7	19.868 \pm 0.359
Control de Restricción	-----	7	20.257 \pm 0.414
Control de Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	19.224 \pm 0.698
Restricción Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	17.718 \pm 0.477
Control Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	16.982 \pm 0.994
Restricción Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	16.617 \pm 1.323
Control Haloperidol 3	1mg/Kg	7	15.519 \pm 0.576
Restricción Haloperidol 3	1mg/Kg	7	16.492 \pm 0.664

FUENTES DE VARIANZA	F	p(F)
1.- Factor A (restricción)	0.06	= 0.8117
2.- Factor B (dosis)	11.53	< 0.0001
3.- Interacción A x B	1.01	= 0.3958

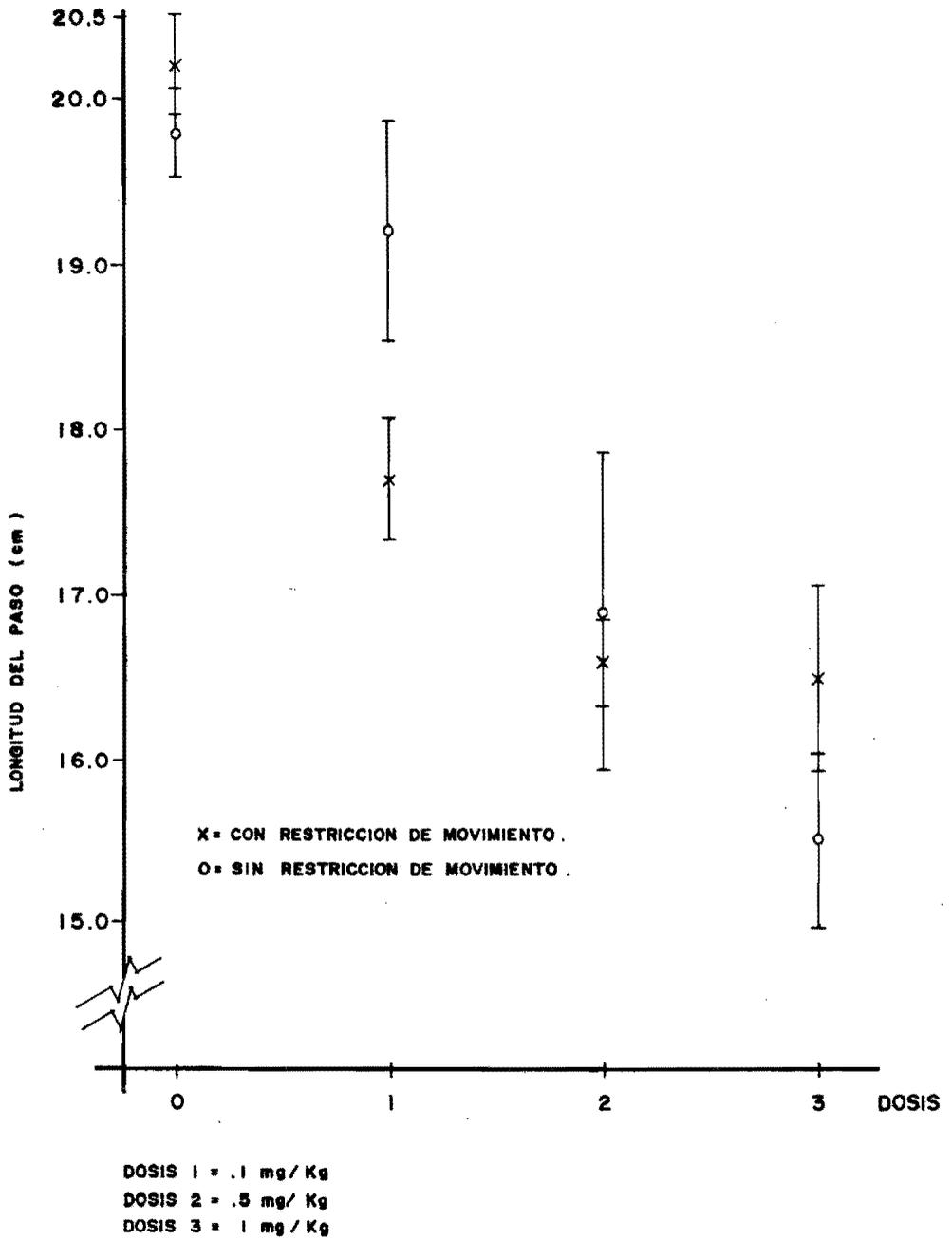


Fig. 6 EFECTOS DE LA RESTRICION DE MOVIMIENTO Y LA ADMINISTRACION DE HALOPERIDOL SOBRE LA LONGITUD DEL PASO .

4.545 cms (solo haloperidol) y 5.089 (haloperidol mas restricci3n).

El factor restricci3n de movimiento afecta significativamente la amplitud del paso a los animales que fueron expuestos a esta -- condici3n ($p(F) = 0.0003$), tambi3n la dosis del f3rmaco altera esta variable ($p(F) < 0.0001$). No hay, sin embargo, indicios de potenciaci3n de los efectos del haloperidol por la restricci3n de movimiento, solo de sumaci3n de efectos; la interacci3n de A x B muestran una $p(F) = 0.7490$. Los datos en gr3fica se observan en la Figura 7.

Por 3ltimo, la Tabla V exhibe las medias de el SENO DEL ANGULO DE DESPLAZAMIENTO de los diferentes grupos experimentales.

El factor restricci3n de movimiento afecta significativamente esta variable, igualmente la dosis del f3rmaco. La media del grupo control de controles es 0.338 y la del grupo control restricci3n es 0.380. Estas medidas se van incrementando a medida que el factor dosis va aumentando, y cuando 3sta se va sumando al factor restricci3n de movimiento. Los grupos que recibieron .1 mg/Kg de haloperidol muestran medias de 0.393 (solo haloperidol) y 0.446 (haloperidol mas restricci3n); para terminar con los grupos que recibieron 1 mg/Kg , que muestran medias de 0.513 (solo haloperidol) y de 0.559 (haloperidol mas restricci3n).

Las fuentes de varianza muestran que el factor restricci3n de movimiento (Factor A) produce alteraciones significativas en el seno del 3ngulo de desplazamiento ($p(F) = 0.0021$) y de una manera -- mas notoria las produce el factor dosis (Factor B) con una $p(F) < 0.0001$.No existe interacci3n entre los factores A x B ($p(F) = --- 0.9914$).

Los datos en gr3fica, al respecto de las modificaciones en esta variable, se observan en la Fig. 8.

TABLA IV

EFFECTOS DE LA RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO

SUMADOS A LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE LA APERTURA ENTRE EXTREMIDADES

GRUPO	DOSIS	N	$\bar{X} \pm E.S. (cms)$
Control de Controles	-----	7	3.682 \pm 0.123
Control restricción	-----	7	3.989 \pm 0.092
Control Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	3.914 \pm 0.166
Restricción Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	4.198 \pm 0.151
Control Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	4.037 \pm 0.117
Restricción Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	4.542 \pm 0.194
Control Haloperidol 3	1mg/Kg	7	4.545 \pm 0.111
Restricción Haloperidol 3	1mg/Kg	7	5.089 \pm 0.189

FUENTES DE VARIANZA	F	p(F)
1.- Factor A (restricción)	15.49	= 0.0003
2.- Factor B (dosis)	16.36	< 0.0001
3.- Interacción AxB	0.41	= 0.7490

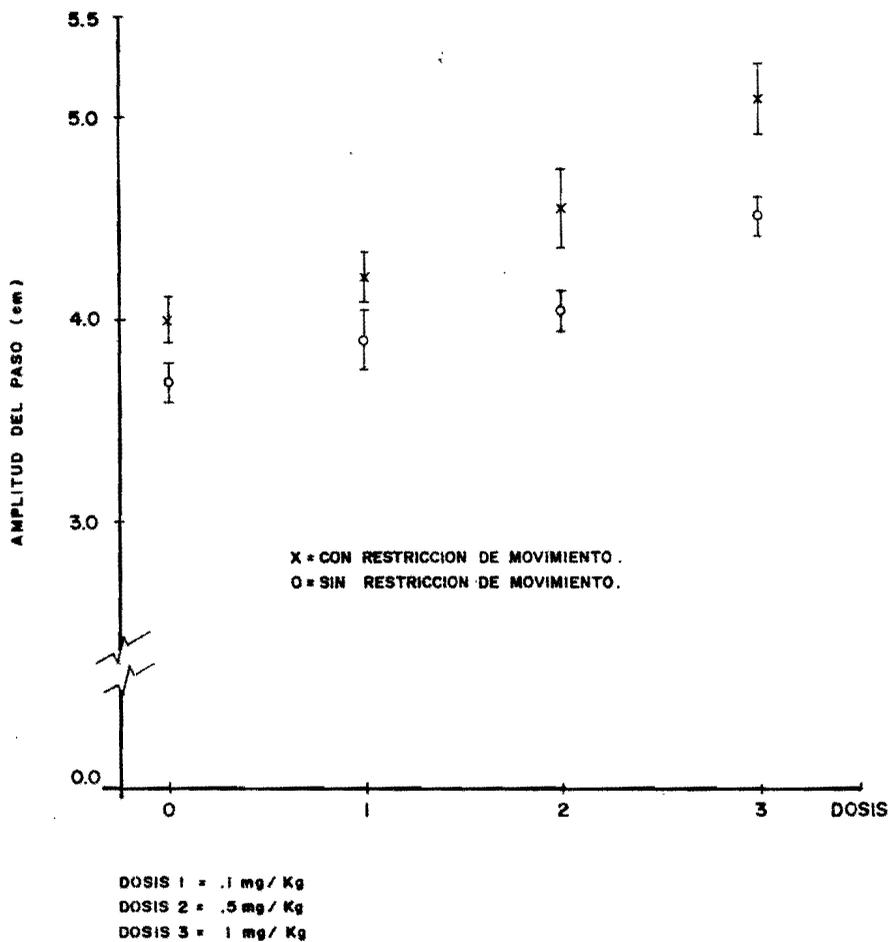


Fig. 7 EFECTOS DE LA RESTRICION DE MOVIMIENTO Y LA ADMINISTRACION DE HALOPERIDOL SOBRE LA APERTURA ENTRE EXTREMIDADES .

TABLA V

EFFECTOS DE LA RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO
 SUMADOS A LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE EL SENO
 DEL ANGULO DE DESPLAZAMIENTO.

GRUPO	DOSIS	N	$\bar{X} \pm E.S.$
Control de Controles	-----	7	0.338 \pm 0.010
Control Restricción	-----	7	0.380 \pm 0.007
Control Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	0.393 \pm 0.024
Restricción Haloperidol 1	.1mg/Kg	7	0.446 \pm 0.022
Control Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	0.455 \pm 0.031
Restricción Haloperidol 2	.5mg/Kg	7	0.508 \pm 0.032
Control Haloperidol 3	1mg/Kg	7	0.513 \pm 0.013
Control Haloperidol 3	1mg/Kg	7	0.559 \pm 0.013

FUENTES DE VARIANZA	F	p(F)
1.- Factor A	10.60	= 0.0021
2.- Factor B	26.48	< 0.0001
3.- Interacción A x B	0.03	= 0.9914

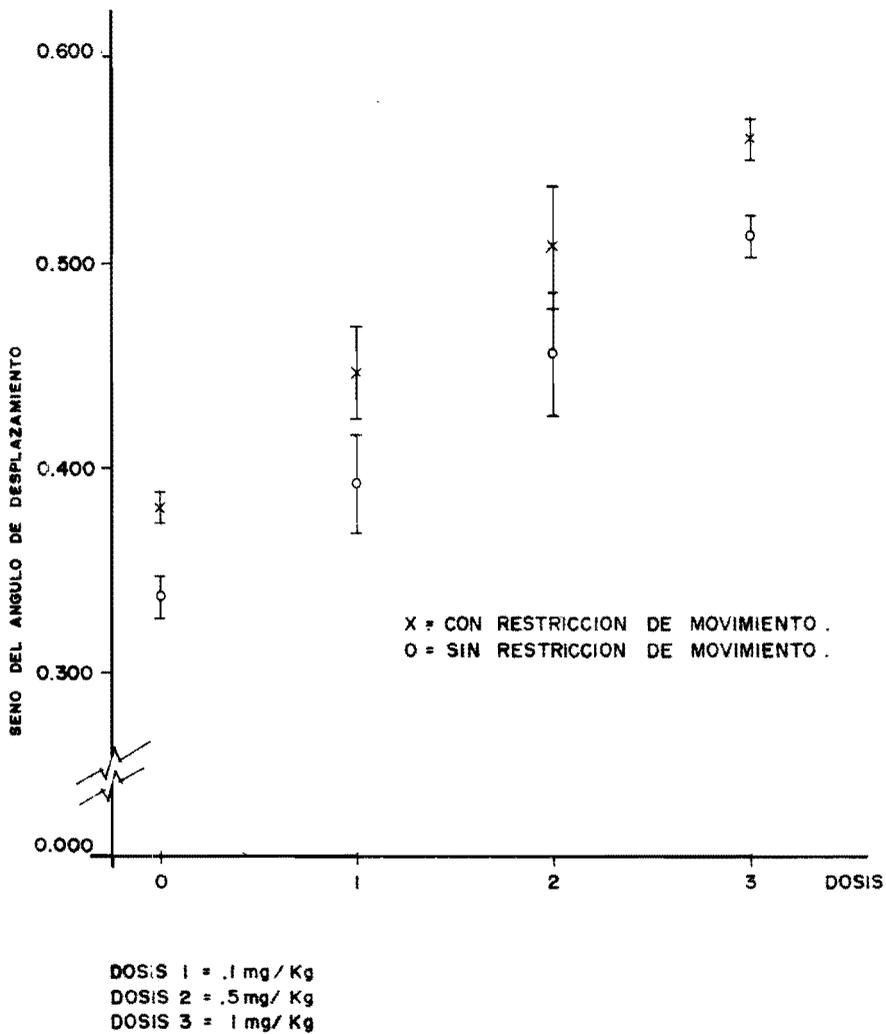


Fig. 8 EFECTOS DE LA RESTRICCIÓN DE MOVIMIENTO Y LA ADMINISTRACIÓN DE HALOPERIDOL SOBRE EL SENO DEL ANGULO DE DESPLAZAMIENTO .

CONCLUSIONES

A partir del trabajo de revisión presentado en esta tesis y de los resultados experimentales aquí tratados, podemos concluir:

a) Los efectos de los psicofármacos dependen, en medida variable, de su mecanismo de acción, del estado del sujeto que los reciben pero, además, del contexto en el que estas sustancias se administran.

b) El haloperidol, un medicamento neuroléptico, altera los patrones normales de motricidad a las ratas cuando se administra durante tres semanas, en dosis similares o superiores a las que reciben en condiciones terapéuticas pacientes humanos. Estas alteraciones son sensiblemente captadas por sistemas de medición de desplazamiento y análisis de la huella de la marcha.

c) La restricción de movimiento en un período de tres semanas también altera la motricidad normal de las ratas, pero solo en el aspecto de la locomoción medida en la huella de la marcha, sin modificar significativamente la cantidad de distancia desplazada por los animales.

d) La restricción de movimiento aunada a la administración de haloperidol produce los efectos de alteración motriz más pronunciados en los animales experimentales. Al parecer, a los efectos nocivos en la locomoción producidos por el haloperidol, se suman los efectos de alteración motora similares producidos por la restricción de movimiento.

D I S C U S I O N

El objetivo de este trabajo consistió en el estudio de la combinación de la restricción de movimiento y la administración de haloperidol, explorada como un modelo experimental de alteración motora extrapiramidal.

Los datos expuestos páginas atrás demuestran que no existen interacciones entre los factores de restricción de movimiento y dosis de haloperidol es decir, bajo ninguna de las circunstancias en las que los sujetos fueron medidos la restricción potencializó los efectos del psicofármaco; una interacción de este tipo se encuentra, por ejemplo, cuando se mezclan alcohol y barbitúricos. Sin embargo, los efectos aislados de la restricción al parecer se suman a los provocados por el efecto del haloperidol.

Al analizar los datos del peso presentados aquí, es necesario puntualizar lo siguiente: Originalmente los datos de peso corporal de los animales no estaban considerados como variable dependiente a medir, en función de la exposición a las variables experimentales; esta medida era solo considerada como control (un correlato, entre otros, de la salud general de los sujetos); debido a esto, los animales ingresaron a la línea base con diferencias de peso, por ejemplo los del control-restricción eran 60 grs. mas pesados en promedio que los del grupo control de controles. Esta variación, sin embargo no es lo suficientemente drástica como para producir diferencias en los patrones de la marcha en sujetos normales (ver Mullenix y Norton, 1975).

Las tendencias que sigue el peso en los distintos grupos, después de ingresar a las condiciones experimentales nos indujeron a mostrar estos datos, originados en forma de serendipity, y presentarlos como meros indicios de probables modificaciones debidas a la la exposición de las variables experimentales. Sin embargo, es ne-

cesario replicar este registro, empleando animales que ingresen a la línea base con un peso corporal similar.

El peso corporal de los organismos bajo estudio en esta investigación no se vió afectado en la condición de restricción de movimiento, durante las tres semanas en las que los sujetos del grupo control-restricción se vieron sometidos a esta situación. Tampoco se observan alteraciones notorias en aquellos grupos que recibieron la administración de haloperidol bajo las tres distintas dosis, si acaso, el grupo al que se le inyectó el fármaco a una dosis muy alta (1 mg/Kg) mostró bajas en el peso los primeros catorce días; no obstante, la última semana este grupo estabiliza su peso corporal. En contraste con estos datos, todos los grupos que recibieron la administración de haloperidol y además confinados a la situación de restricción de movimiento exhibieron notables bajas de peso a lo largo del período de intervención experimental. Puede resumirse que la situación de restricción de movimiento y la variable administración de haloperidol de una manera aislada no repercutieron en alteraciones del peso corporal; al parecer la suma de los dos factores posibilita esta alteración.

En vista de estos resultados, meros indicios de alteraciones --mas significativas, proponemos un estudio mas largo y detallado de las posibles modificaciones en los patrones de ingesta de alimentos y líquidos, bajo las condiciones de restricción de movimiento y administración de haloperidol; quizá estas variables subyacen a los resultados aquí expuestos. A este respecto, algunos datos avalan la --postulación de un mecanismo dopaminérgico involucrado en el control de las respuestas apetitivas (ver Phillips y Nikaido, 1975, por ejemplo). La alteración de este sistema dopaminérgico, por medios farmacológicos, podría explicar la baja del peso; queda sin embargo, el --campo abierto a la búsqueda de estas modificaciones, si es que se --presentan.

Al respecto de las respuestas motoras, la distancia recorrida por los animales en sesenta segundos de medición se ve afectada significativamente por la dosis del fármaco en estudio. Los resultados muestran un notable decremento en la cantidad de centímetros recorridos, conforme se incrementa el valor de la dosis administrada ; los sujetos que reciben la dosis mas alta exhiben una notoria akinesia (ausencia de movimiento) durante el tiempo de registro. No existen, sin embargo, alteraciones producidas por la restricción, a este nivel, de donde puede concluirse que la restricción de movimiento no afecta, por sí sola, el desplazamiento medido en distancia recorrida por las ratas en este estudio.

El efecto de disminución de la actividad motora producido por el haloperidol puede explicarse como una inhibición del "output" de las neuronas del tálamo ventrolateral (VL), las cuales se constituyen en estructuras básicas para la producción del movimiento volitivo (Evarts, 1980). La actividad del tálamo VL depende en buena parte de aferencias estriatales (además de las cerebelosas) que constituyen campos de proyección dopaminérgicos. El bloqueo de los receptores a la dopamina por parte del haloperidol produce desinhibición de interneuronas colinérgicas estriatales, las que, en condiciones normales se encuentran inhibidas por la DA. Como resultado de esta desinhibición la acetilcolina excita a las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado, las cuales liberan GABA sobre el tálamo VL, inhibiendo el disparo de este centro sobre la corteza motora, produciendo bradicinesia o akinesia (Richelson, 1980) como la observada en los animales del experimento reportado aquí (para mayores detalles de este modelo explicativo ver el apéndice II de esta tesis).

Si la cantidad de desplazamiento no se ve afectada por el factor restricción de movimiento, la calidad de la marcha si muestra alteraciones. Las dosis de haloperidol producen acortamiento del paso, incrementos en la apertura entre extremidades e incrementos en

el seno del ángulo de desplazamiento. La restricción de movimiento, por otro lado, no afecta la longitud del paso, pero sí produce incrementos en la apertura entre extremidades y en el seno del ángulo de desplazamiento. En resumen puede describirse el efecto de la restricción de movimiento sobre la marcha como aquel en el que el sujeto se desplaza con pasos de longitud normal aunque con aperturas anómalas de los miembros traseros. La suma de los factores restricción de movimiento y administración de haloperidol produce modificaciones notorias en la marcha, posibilitando que las alteraciones producto de la inyección del fármaco se vean empeoradas por la confinación a la situación de restricción

En un intento de explicar las alteraciones en la apertura entre extremidades y en el seno del ángulo de desplazamiento por acción de la droga podemos enfocar nuestra atención en la actividad reguladora dopaminérgica nigroestriatal sobre el tono muscular.

La administración de haloperidol interfiere con este mecanismo modulador produciendo rigidez (Andén, 1976; Argiolas y cols., 1979) y, sucesivamente aperturas anómalas de las extremidades. La interrupción de la actividad dopaminérgica nigroestriatal por medios farmacológicos produce decrementos en la actividad de las motoneuronas gamma de la médula espinal, elementos clave para la regulación normal del tono muscular, dicho decremento se acompaña de incrementos en la excitabilidad de las motoneuronas alfa, las cuales al aumentar sus disparos producen contracción muscular excesiva (Steg, 1964). Al parecer, el control superior de la actividad gamma se relaciona con la función moduladora dopaminérgica.

Por otro lado, la falta de trabajos relacionados con la restricción de movimiento sólo nos permite suponer que las alteraciones producto de esta variable se relacionan con el fenómeno de atrofia neuromuscular, quizá debido a la disminución del trabajo muscular. Es del conocimiento general - resultado empírico - que la falta de uso

produce alteraciones a músculos y además, a cualquier componente corporal (este efecto puede generalizarse incluso a sistemas no biológicos, un automóvil abandonado durante un período largo funcionará difícilmente). Sin embargo, se requieren medidas finas, por ejemplo electrofisiológicas, para sistematizar y hacer objetiva esta observación.

Tratando de establecer relaciones entre los efectos de las variables experimentales pueden compararse las modificaciones en el desplazamiento y la marcha medida en el análisis de la huella.

La distancia recorrida durante el tiempo de registro se ve sensiblemente disminuída por efecto del fármaco; la disminución va desde 150.346 cms. en el grupo control hasta 26.570 cms. en el grupo que recibió la dosis mas baja. Las medidas del análisis de la huella de la marcha también se alteran por el fármaco, aunque no tan drásticamente. Por ejemplo, la apertura entre extremidades se modifica de 3.682 cms. en el grupo control de controles a 3.91 cms. en el grupo que recibió .1 mg/Kg de haloperidol y a 4.545 cms. en el que recibió la dosis mas alta. La diferencia entre las alteraciones en la distancia recorrida y las producidas por la droga en la huella de la marcha quizá se deban a que en la primera variable (distancia recorrida) los valores alcanzados por los animales normales son mucho mas grandes y amplios que los logrados cuando imprimen su huella en el corredor. Por otro lado, una apertura de extremidades de mas de 7 cms. imposibilita muy probablemente la locomoción, cuando la rata es incitada a realizarla, mientras que en el registro de desplazamiento en el pantógrafo el animal puede moverse o no hacerlo, cuando es medido.

Por otro lado, las dosis empleadas en este experimento fueron asignadas arbitrariamente a los animales, sin embargo los resultados sugieren el empleo de dosis en escala logarítmica para efectos de comparación con otros estudios y otras drogas, en un estudio pos

terior . A este respecto, los datos muestran una gran diferencia en el registro de desplazamiento (Tabla II) entre la distancia recorrida por los animales normales y la que alcanzaron los sujetos que recibieron la dosis mas baja - ejemplo al que nos referimos en la página anterior - Sería conveniente, en lo futuro, probar dosis menores a las empleadas y observar los resultados.

Poco se ha experimentado con el factor restricción de movimiento, si bien ha sido discutido y comprobado que un fenómeno similar, la privación sensorial, ocasiona serios déficits en personas normales (Heron, 1957; Harlow, 1959) y en pacientes con diversos trastornos (Moore, 1980). En el campo clínico se realizan discusiones tendientes a la búsqueda de alternativas para la ambientación de enfermos a los que los cánones terapéuticos clásicos prescriben situaciones de tranquilidad y aislamiento (Moore, 1980). Sin embargo y aunque la restricción de movimiento se presenta en muchas ocasiones ligada a la privación sensorial, la primera situación se contempla como ajena al objeto de estudio de los factores que imposibilitan o retardan los resultados del tratamiento clínico.

Nuestra investigación se centró en el problema de las alteraciones motoras producto del tratamiento farmacológico con un solo tipo de sustancia. Quedan, sin embargo, por estudiar la mayor parte de la gama de efectos nocivos que este fármaco produce y su relación con la situación restrictiva, condición que, para desgracia de un buen número de pacientes con trastornos mentales - especialmente de aquellos con componentes maniacos y agresivos- reviste especial problema por la frecuencia con la que se ven sometidos a ella (v.g. la camisa de fuerza, entre otras) además del tratamiento farmacológico, dentro del cual el haloperidol cuenta como psicotrópico de preferencia por los terapeutas involucrados en el tratamiento de estos problemas.

La ausencia de literatura referida a la restricción de movi--

miento nos impide ampliar la discusión tendiente a establecer correlaciones entre mecanismos psicofisiológicos y efectos. Al respecto de estas correlaciones y el estudio de las influencias ambientales en la fisiología y anatomía cerebral se recomiendan los excelentes trabajos de revisión de Walsh y Cummins (1975), Greenough (1976) y Walsh (1981).

Para concluir, quisiéramos hacer énfasis en la necesidad de la implementación de mas estudios a nivel de laboratorio, en los que la restricción de movimiento estuviese involucrada, tanto en lo que se refiere a su combinación con el uso de fármacos de aplicación común, así como con los del daño cerebral o de alteraciones a cualesquiera de los sistemas de la economía corporal cuyo tratamiento obligue a la confinación restrictiva. De manera básica se requiere el estudio de los efectos de la restricción de movimiento a largo plazo sobre el organismo normal.

Quizá el sistema nervioso requiera del funcionamiento completo de sus eferencias y busque mecanismos para la eliminación de las trabas que lo impidan. El trabajo con modelos experimentales de restricción de movimiento deberá responder algunos aspectos de estas posibilidades.

A P E N D I C E S

A P E N D I C E I

NEUROTRANSMISION DOPAMINERGICA

Introducción

Desde hace algunas décadas, el conocimiento de la estructura celular de la neurona ha dado a suponer que funciona como célula secretora. A partir de este hecho se han sumado una gran cantidad de esfuerzos para la identificación de sustancias que actúen como neurotransmisores, es decir, como "secreciones neuronales" cuya liberación es la expresión de la actividad neuronal, inducida por la despolarización de la terminal nerviosa.

En este sentido, se han identificado y propuesto varias sustancias cuya actividad neurofuncional ha sido observada, y de las cuales se sospecha un posible papel neurotransmisor; entre ellas: la acetilcolina (desde 1920), la sustancia P (1931), la noradrenalina (1946), el ácido gamma amino butírico (1950), la 5-hidroxitriptamina (a media dos de este siglo), poco después, algunos aminoácidos: la glicina, el glutamato, la taurina, la histamina (un derivado del aminoácido histidina), y en fechas mas recientes un grupo de polipéptidos llamados genéricamente endorfinas y encefalinas (Cooper, Bloom y Roth, 1977; Snyder, 1981; Iversen, 1981).

Dada la naturaleza de este trabajo, en la sección presente solo habremos de referirnos en detalle a la estructura y a las funciones del neurotransmisor dopamina (DA), una catecolamina cuyo papel ha sido estudiado extensamente.

Historia

La presencia de dopamina en el cerebro fué reportada inicialmente por Montagu (1957) y confirmada posteriormente por Carlsson y cols. (1958); estos últimos demostraron también que la reserpina vaciaba el contenido de la amina en el encéfalo y que la DOPA podía reabastecerlo, sugiriendo además que la DA pudiera tener un papel independiente en la función cerebral.

En 1959, Bertler y Rosengreen, y ese mismo año Carlsson, advirtieron que aproximadamente un ochenta por ciento de la dopamina cerebral se concentra en los ganglios basales, de manera especial en el núcleo caudado y en el putamen, es decir, el cuerpo estriado.

Las enzimas involucradas en el metabolismo de la dopamina, la tirosinhidroxilasa, la DOPAdecarboxilasa y la dopamina-b-oxidasa, fueron aisladas a finales de la década de los 50's y principios de los 60's (Cooper, Bloom y Roth, 1977).

En 1966, Hornykiewicz demuestra deficiencias notables del neurotransmisor en el cuerpo estriado de pacientes parkinsonianos a los que se les había practicado la autopsia, confirmando con este dato la sugerencia de Carlsson sobre la participación de la dopamina en la disfunción extrapiramidal.

Para principios de la década de los 70's se habían descrito tres sistemas dopaminérgicos en el sistema nervioso central: el sistema nigroestriado (Ungerstedt, 1971), el sistema mesolímbico (Ungerstedt, 1971) y el sistema tuberoinfundibular (Fuxe, 1964), cuya descripción permitió la manipulación farmacológica y por ende, el entendimiento del papel del neurotransmisor, cuyo conocimiento hasta la fecha ha sido agrandado notablemente con la descripción de nuevos sistemas, descubiertos a partir de la mitad de la década pasada y con el desarrollo de técnicas de identificación "in vivo" de la amina, sus metabolitos y enzimas relacionados a su síntesis y degradación.

METABOLISMO DE LA DOPAMINA

Biosíntesis

La dopamina (dihidroxifeniletilamina) es un compuesto orgánico de la familia química de las catecolaminas, las cuales contienen un núcleo catecol (un anillo bencénico con dos hidroxilos sustituidos en posición adyacente) y un grupo amino. Inicia su vía biosintética a partir del aminoácido aromático tirosina, el cual a su vez se deriva de otro aminoácido: la fenilalanina, este último es adquirido en la alimentación y sus mayores depósitos se localizan en el hígado.

La conversión de fenilalanina a tirosina se realiza gracias a la enzima fenilalaninahidroxilasa, la cual hidroxila al aminoácido esencial (Fernstrom y Wurtman, 1978). La tirosina se encuentra normalmente en la circulación en una concentración de $5 \text{ a } 8 \times 10^{-5} \text{ M}$. Es captada en la sangre y concentrada dentro del encéfalo y en tejidos con inervación simpática mediante un mecanismo de transporte activo (Cooper, Bloom y Roth, 1977). A partir de este momento, la tirosina puede ser transformada en dopamina, noradrenalina (NE), epinefrina (E) o cualquier otra catecolamina, dependiendo de la vía metabólica que determine la enzima que la tome como sustrato. Así, puede convertirse en epinefrina, teniendo como precursor a la norepinefrina, o en adrenalina, a partir del precursor sinefrina (Barbeau, 1972; Kuschinsky y Lüllman, 1973).

La tirosina es hidroxilada (recepción de un grupo -OH) por la enzima tirosinhidroxilasa y convertida a dihidroxifenilalanina ---- (DOPA) (Carlson, 1982; Axelrod, 1979)

La tirosinhidroxilasa posee un grado elevado de especificidad para su sustrato; es decir, oxida solamente al aminoácido L-tirosina, aunque, en muy pequeño grado puede hacerlo también con la L-fe-

nilalanina. Su actividad es de cien a mil veces inferior a la de las enzimas DOPAdecarboxilasa y dopamina-b-oxidasa, constituyendo al parecer, la etapa limitante de la velocidad de formación de DA y NE en el cerebro (Levitt y cols., 1965). Este hecho es de primordial importancia para el tratamiento farmacológico de la hipertensión, el cual actúa bloqueando la síntesis de noradrenalina en este paso de limitación de la velocidad de síntesis (Levitt y col 1965).

Tras la hidroxilación de la tirosina y su conversión a DOPA esta última es decarboxilada (segregación del grupo -COO) por la enzima DOPAdecarboxilasa, formándose la dopamina (Bartholini y cols., 1972; Bachelord, 1975). La persistencia de esta enzima, en algunas porciones del cuerpo estriado posibilita que la L-DOPA, administrada a pacientes que padecen parkinsonismo, pueda ser convertida a DA y con esto mitigar algunos de los signos del síndrome. A últimas fechas se ha supuesto que el sitio de acción de esta enzima pudiera localizarse en interneuronas no aminérgicas; así, la L-DOPA exógena podría incrementar las concentraciones de dopamina en el cuerpo estriado, después de una casi total destrucción del sistema dopaminérgico nigroestriado (Melamed y cols., 1980).

El metabolismo de la DA prosigue con su transformación a noradrenalina, mediando esta reacción la enzima dopamina-b-oxidasa. La NE a su vez puede ser transformada en adrenalina, por intervención de la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa (Bartholini y cols., 1972; Bachelord, 1975; Carlsson, 1982). La Fig. 9 muestra esquemáticamente la síntesis de estas catecolaminas.

Degradación

Las enzimas monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltrans-

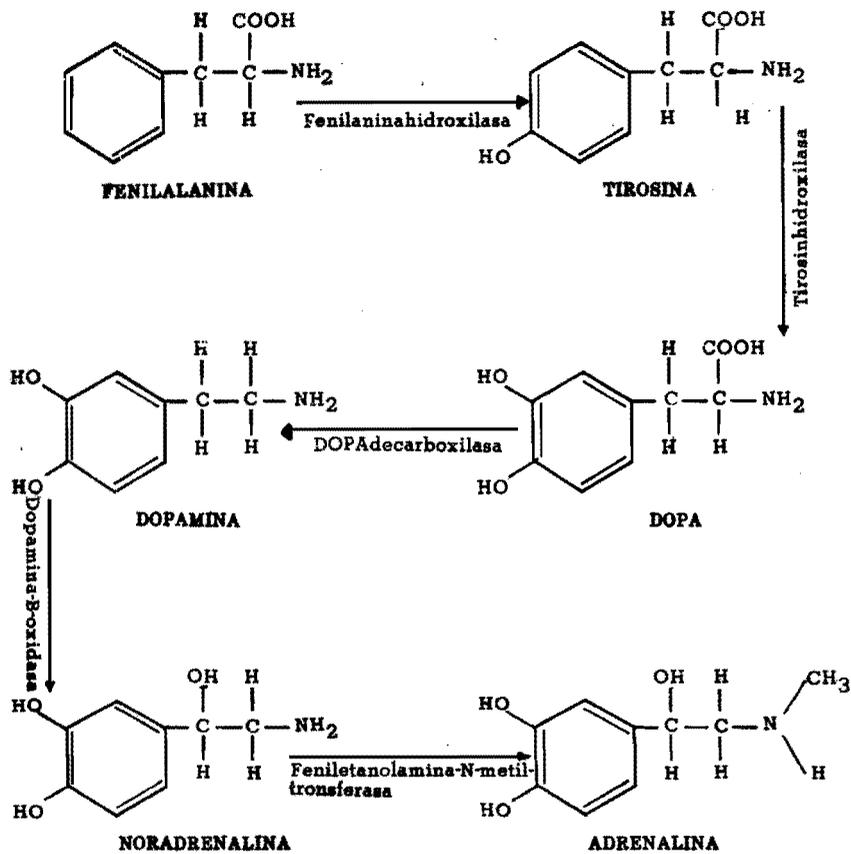


Fig. 9. VIA SINTETICA DE LA FORMACION DE CATECOLAMINAS

ferasa (COMT) son principalmente las sustancias que degradan a la DA.

La MAO, una proteína ligada a las partículas celulares, convierte a las catecolaminas en sus aldehídos correspondientes, los cuales son metabolizados casi siempre por oxidación, convirtiéndose en ácidos. La monoaminooxidasa se localiza fundamentalmente en la membrana exterior de las mitocondrias. Aunque su mayor concentración se ubica fuera de la célula, al parecer la MAO del interior de la neurona es la principal responsable de la degradación de catecolaminas. Específicamente, actúa sobre la DA en el espacio intersticial, convirtiéndola en ácido dihidroxifenilacético - (DOPAC) (Cooper y cols., 1977; Argiolas y cols., 1979).

La enzima COMT, descubierta por Axelrod en 1957, se encuentra en el citoplasma de la mayoría de los tejidos de los animales en particular en el riñón y en hígado; en el sistema nervioso central y en órganos de inervación simpática. Esta enzima es relativamente inespecífica y puede metabolizar al DOPAC, formando el ácido homovanílico (HVA), el metabolito principal de la dopamina (Aschcroft, 1969).

Almacenamiento del neurotransmisor

La DA se encuentra almacenada en vesículas, las cuales contienen adenosín trifosfato (ATP) en una relación molar catecolaminas/ATP de aproximadamente 4/1 (Cooper, Bloom y Roth, 1977). Estas vesículas contienen además enzimas, entre ellas la ATPasa, la DOPAdecarboxilasa y la dopamina-b-oxidasa. Su función incluye el almacenamiento, protección y recaptura del neurotransmisor (Cooper Bloom y Roth, 1977).

Liberación

La liberación del neurotransmisor parece seguir un proceso de exocitosis. Tras la llegada de un impulso nervioso a la terminal presináptica, se produce un cambio en la combinación de las proteínas de la membrana neuronal, alterando su permeabilidad al Ca^{++} y a otros iones, los cuales pasan al interior de la célula. El influjo de iones Ca^{++} es el principal estímulo para la movilización de catecolaminas; las vesículas que las contienen se ponen en contacto con la membrana presináptica para vaciarse y soltar al neurotransmisor al espacio sináptico (Fuxe, 1978). Se han realizado mediciones "in vivo" de la liberación de DA con métodos de perfusión que emplean cánulas de doble vía ("push-pull cannula", en inglés), colocadas en algunas estructuras nerviosas que contienen neuronas dopaminérgicas, como la substantia nigra (Nicolson y cols., 1979a, 1979b; Gonon y cols., 1978).

Recaptura

En las sinapsis catecolaminérgicas ha sido demostrada la existencia de un sistema de recuperación del neurotransmisor por la porción presináptica, después de que éste ha sido liberado ante una estimulación apropiada.

Al parecer intervienen en este proceso dos mecanismos: uno de recaptura desde el líquido extracelular hasta el fondo móvil citoplasmático y otro, desde el fondo móvil citoplasmático hasta el fondo móvil intragranular (vesículas). Se ignora el mecanismo del primer sistema, si bien se conoce el efecto de algunos fármacos -- que lo bloquean (ver apartado de farmacología en este mismo apéndice). El sistema de recuperación desde el fondo móvil axoplásmico al fondo móvil intragranular es activado por ATP y el ión Mg (Goodman y Gillman, 1982).

El proceso de recuperación del neurotransmisor produce por su

mecanismo la inactivación de esta sustancia, impidiendo su encuentro con el receptor postsináptico.

Interacción con el receptor y eventos postsinápticos

Tras la liberación del neurotransmisor, éste alcanza a los receptores de la célula blanco, en el caso de no ser recapturado o metabolizado por la MAO y la COMT. La unión neurotransmisor-receptor produce la activación de la enzima adenilciclase sensible a la dopamina. La adenilciclase activada actúa sobre el ATP en el citoplasma postsináptico y lo desfosforila, convirtiéndolo en adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico); esta molécula actúa como un "segundo mensajero" en la porción postsináptica (el primer mensajero fué el propio neurotransmisor), si no es inhibida por una enzima: la fosfodiesterasa.

El AMP cíclico actúa sobre la enzima proteinkinasa, uniéndose a una subunidad inhibidora de ésta y provocando un cambio de la forma de la subunidad, de tal manera que se disocia del resto de la enzima -la subunidad catalítica-. Esta forma catalítica activa transfiere entonces un grupo fosfato del ATP a un sustrato proteico de la membrana, el cual modifica su forma de manera tal que permite el flujo de determinados iones a través de los poros que perforan la membrana y altera la excitabilidad eléctrica de la célula (Axelrod, 1979; Nathanson y Greengard, 1980; Richelson, 1980)

Al respecto de los receptores a la dopamina, se postula que existen al menos dos tipos, uno que se liga a la adenilciclase sensible a la dopamina (receptores D-1) y otro que no lo hace (receptores D-2) (Iversen, 1981). La significancia fisiológica de estos receptores dopaminérgicos no ha sido bien establecida. Datos recientes sugieren que los receptores D-2 se encuentran involucrados en los efectos motores y endócrinos de pacientes parkinsonianos.

La dopamina en bajas concentraciones es un agonista en los receptores D-2 y en más altas concentraciones en los D-1 (Schacter y cols., 1980; Richelson, 1980).

Regulación GABAérgica

En fechas recientes se ha sugerido que el neurotransmisor putativo ácido gamma aminobutírico (GABA) podría jugar un rol en la regulación nerviosa en la cual se involucran los sistemas dopaminérgicos.

Existen evidencias de que una vía GABAérgica, empleando sistemas de retroalimentación, regula la liberación de dopamina en el neostriado, de manera tal que los incrementos de DA en este sistema son seguidos por la activación de un sistema GABAérgico que modularía a las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra, las cuales serían controladas en su actividad sobre las terminales neostriatales. La activación GABAérgica participaría así en la regulación del "output" neural de los ganglios basales (Gale, 1980)(ver Fig 8). Se ha propuesto que un mecanismo GABAérgico similar pudiera regular la liberación de DA en el sistema mesolímbico. Stevens (1980) reporta que la administración de bicuculina, un poderoso bloqueador del GABA, en el área ventral tegmental de gatos estudiados en conducta libre, produce alucinaciones, catalepsia y espigas epilépticas, entre otros signos que han sido relacionados con la actividad dopaminérgica mesolímbica.

El control GABAérgico en el caso del sistema nigroestriatal podría explicar la atenuación de los efectos de la diskinesia tardía, inducida por la hiperactividad dopaminérgica, empleando fármacos benzodiacepínicos, es decir, agonistas del GABA (Singh y cols., 1980).

El efecto de la estimulación GABAérgica parece ocurrir, en par

te, a través de la modulación de las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra, y en parte, independientemente de los sistemas - que manejan DA (Singh y cols., 1980; Gale, 1980).

El papel de la acetilcolina (ACh)

Parte de los síntomas del parkinsonismo (producto de la depleción de dopamina) son resultado de la actividad de vías colinérgicas excitatorias que terminan en los ganglios basales (ver Fig. 11) Estas predominan cuando el control inhibitorio de las vías dopaminérgicas nigroestriatales se pierde. Debido a ésto, en el control del parkinsonismo se utilizan fármacos anticolinérgicos de acción central (Goodman y Gillman, 1982). Se ha sugerido además que los anticolinérgicos bloquean la recaptación de DA por las terminales nerviosas en el cuerpo estriado, dando por consiguiente una mayor cantidad de neurotransmisores disponibles para los receptores (Coyle y Snyder, 1969).

Otras interacciones colinérgicas-dopaminérgicas son solo visibles con la manipulación farmacológica; debido a ésto, las trataremos en mayor detalle en la sección dedicada a las sustancias neurolépticas (Apéndice II; en especial ver la influencia de la ACh en el mecanismo de recambio dopaminérgico afectado por las butirofenonas).

EFFECTOS DE LOS FARMACOS SOBRE LA ACTIVIDAD DOPAMINERGICA

Una gran cantidad de drogas puede modificar las funciones reguladas por la DA; la interferencia puede afectar algunos de los pasos de la vía biosintética del neurotransmisor, su degradación, o su encuentro con los receptores. De la misma forma, algunos fármacos pueden alterar la actividad dopaminérgica indirectamente, actuando sobre los procesos postsinápticos puestos en marcha por el encuentro de la DA con el receptor.

A continuación presentaremos algunas de estas interacciones.

1.- Captación del precursor

Hasta la fecha no se conocen sustancias que bloqueen o incrementen la captación de tirosina por el cuerpo neuronal (Cooper, -- Bloom y Roth, 1977).

2.- Tirosinhidroxilasa

La alfa-metil-p-tirosina (AMPT) es un potente inhibidor de la enzima tirosinhidroxilasa, con lo que la formación de DOPA y, consecuentemente, de dopamina y NE, se interrumpe. El fármaco se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, debido a su efecto bloqueador de la síntesis de noradrenalina.

La administración de esta sustancia provoca cuadros moderados de depresión endógena por su interferencia con la función dopaminérgica; deprime la manía e incrementa la depresión a pacientes ya deprimidos (Schildkraut, 1975); además, la AMPT produce decrementos en la conducta social de macacos en una situación de vida grupal, incluyendo una disminución de la iniciativa social, de los gestos y el ataque (Redmond y cols., 1971).

3.- DOFAdecarboxilasa

La actividad de esta enzima puede reducirse mediante la producción de deficiencias de vitamina B₆ (Piridoxina) en los animales, sin embargo, por lo general esta deficiencia no causa la disminución del contenido de la amina y demás catecolaminas en los tejidos. Otros inhibidores potentes de esta decarboxilasa tienen muy poco efecto sobre la cifra endógena de catecolaminas en los tejidos orgánicos (Cooper, Bloom y Roth, 1977).

4.- Dopamina-b-oxidasa

Esta enzima puede ser inhibida por una amplia gama de compuestos, entre ellos la D-cisteína, la L-cisteína, el glutathion, el mercaptoetanol y la coenzima A. El efecto inhibitorio de estas sustancias se puede revertir administrando N-etilmaleimida. El disulfiram, un agente quelante del cobre, inhibe a la dopamina-b-oxidasa "in vivo" e "in vitro", con lo que, al ser administrado produce una reducción de la NE y una elevación de la dopamina en el encéfalo. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, la DA que no ha sido convertida a NE no se acumula en gran cantidad y por lo tanto no incrementa su actividad, debido a que es rápidamente desaminada por la MAO (Cooper, Bloom y Roth, 1977).

5.- Almacenamiento

La reserpina (RSP), un alcaloide de la planta rawolfia serpentina y la tetrabenacina, un derivado de la RSP, actúan vaciando las vesículas que contienen dopamina; esta misma acción la ejercen sobre la NE y la serotonina, con lo que el neurotransmisor se expone a la degradación enzimática y su concentración disminuye.

La administración de RSP produce parkinsonismo (Steg, 1967 ; Bartholini y cols., 1972).

6.- Liberación

Las anfetaminas y la amantadina actúan incrementando la liberación de DA, desplazándola de la porción presináptica (Cooper y cols., 1977; Goodman y Gillman, 1982). Las anfetaminas son análogos estructurales de las catecolaminas y caen en la categoría general de simpaticomiméticos (Aghajanian, 1975); la amantadina es un fármaco utilizado en el alivio sintomático del parkinsonismo (Uriarte, 1978).

7.- Recaptura

Las anfetaminas pueden inhibir este proceso, con lo que el número disponible de neurotransmisores para interactuar con el receptor se incrementa (Goodman y Gillman, 1982). Algunos fármacos anticolinérgicos como la benzotropina, son también inhibidores potentes de la recaptura (Coyle y Snyder, 1969), por lo que son utilizados para disminuir los signos extrapiramidales del parkinsonismo (Goodman y Gillman, 1982).

De igual manera, el mecanismo de los antidepresivos tricíclicos (AT), la imipramina por ejemplo, consiste en la interferencia del mecanismo de recaptura de DA, posibilitando un incremento en la función reguladora del estado anímico, posiblemente mediado por la dopamina (Aghajanian, 1975).

8.- Degradación enzimática

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) bloquean la de-

saminación oxidativa (degradación) de la DA y demás catecolaminas, incrementando su concentración. Entre estas sustancias se encuentran la fenelcina y la isocarboxida, utilizadas en el tratamiento de la depresión, debido a su capacidad de elevar, por estos medios los niveles de dopamina decrementados en este estado anímico (Urrarte, 1978). Los IMAO, sin embargo, son menos efectivos que los AT y su uso ha sido limitado por la ocurrencia de efectos colaterales de índole cardiovascular serios (Aghajanian, 1975).

La enzima COMT, a su vez puede ser inhibida por el pirogalol o derivados de la tropolona. En la mayor parte de los tejidos con inervación simpática esta inhibición no produce potenciación significativa del impulso nervioso, aunque sí en el tejido vascular, lo que conduce a la prolongación significativa de la respuesta ante la estimulación nerviosa.

Tanto los IMAO como los inhibidores de la COMT no son utilizados en el tratamiento del parkinsonismo (Goodman y Gillman, 1982).

9.- Interacción con los receptores

La unión de DA con el receptor postsináptico puede ser impedida por sustancias que compiten con el neurotransmisor por la ocupación de la membrana postsináptica. Algunos fármacos como las fenotiacinas (clorpromazina, tioridazina), las butirofenonas (haloperidol, pimozide) y los derivados del tioxanteno (clorprotixeno, tioxixeno), conocidos genéricamente como "neurolépticos" (NLP), compiten con la DA por el sitio del receptor; al alcanzarlo lo inactivan, impidiendo la transmisión del impulso nervioso (Nyback y Sedvall, 1976; Richelson, 1980). La administración de estas sustancias es utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis, y produce, colateralmente, parkinsonismo en los seres humanos, debido al bloqueo del sistema dopaminérgico nigroestriado (Delay, 1957

Nyback y cols., 1973; Crow y Gillbe, 1974; Andén, 1976).

Por otro lado, la apomorfinina parece ser un estimulante efectivo de los receptores dopaminérgicos con sitio de acción pre y post sinápticos, produciendo excitación conductual (Cooper, Bloom y --- Roth, 1977).

El cis-flupentixol, un agente antipsicótico, es antagonista efectivo de los receptores D-1 en el cuerpo estriado; la bromocriptina posee un efecto antagonista o agonista (dependiente de la dosis) sobre los receptores D-1 en tejidos animales. Los efectos motores y endócrinos de la L-DOPA, el lisuride y, además, de otros antagonistas dopaminérgicos, pueden ser atribuidos a la acción de estas drogas sobre los receptores D-2 (Schacter y cols., 1980). Los inhibidores de la fosfodiesterasa (ver renglones abajo), incluida la cafeína, tienen poco o nulo efecto sobre el parkinsonismo, debido a su relación con el proceso postsináptico iniciado por la adenilciclase sensible a la DA, la cual, según parece no guarda relación con los procesos de regulación motora y hormonal dopaminérgicos (Schacter y cols., 1980).

10.- Eventos postsinápticos

Las prostaglandinas, dependiendo del tejido, aumentan la síntesis o degradación del AMP cíclico; estas sustancias pueden cambiar la sensibilidad de la adenilciclase que se liga a los receptores de la dopamina en los ganglios simpáticos, impidiendo la elevación del AMP cíclico, dentro de un posible sistema de modulación sináptica local (Sears y cols., 1973).

Algunas sustancias como las metil xantinas (cafeína, teofilina, teobrimina) son inhibidoras competitivas de la enzima fosfodiesterasa, produciendo como resultado de esta inhibición, una mayor activación por parte del AMP cíclico, y de ahí su efecto esti-

mulante (Nathanson y Greengard, 1980; Goodman y Gillman, 1982).

11.- Degeneración de neuronas dopaminérgicas

La 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), una neurotoxina selectiva puede destruir las neuronas dopaminérgicas de los sistemas nigroestriado y mesocortical (mesolímbica); el sistema tuberohipofisiario parece ser insensible a la acción de esta sustancia, la cual no tiene utilidad terapéutica, aunque su uso es de gran ayuda en la implementación de modelos experimentales de alteraciones producto de deficiencias neurales mediadas por la DA y la NE (Ungerstedt, 1968, 1973; - Fuxe, 1978; Schallert y cols., 1978a, 1978b; Ormond y Van Hartesveldt, 1979).

12.- Dopamina como fármaco

La dopamina inyectada no produce efectos centrales debido a -- que no atraviesa la barrera hematoencefálica; debido a ésto se utiliza su precursor, la L-DOPA, cuando se requiere nivelar las concentraciones de DA disminuídas en el sistema nervioso central.

Los efectos de la dopamina inyectada por vía intravenosa, se -- manifiestan mas bien en la actividad vegetativa: disminución de la resistencia periférica y vasodilatación mesentérica renal. La amina además incrementa el caudal sanguíneo renal, la filtración glomerular, el flujo de orina y la excreción de sodio. Aumenta el gasto cardíaco, aunque propicia poco cambio en la presión arterial o la frecuencia cardíaca (Goodman y Gillman, 1982).

La figura 10 presenta un esquema resumido de los efectos de distintos fármacos sobre la actividad dopaminérgica.

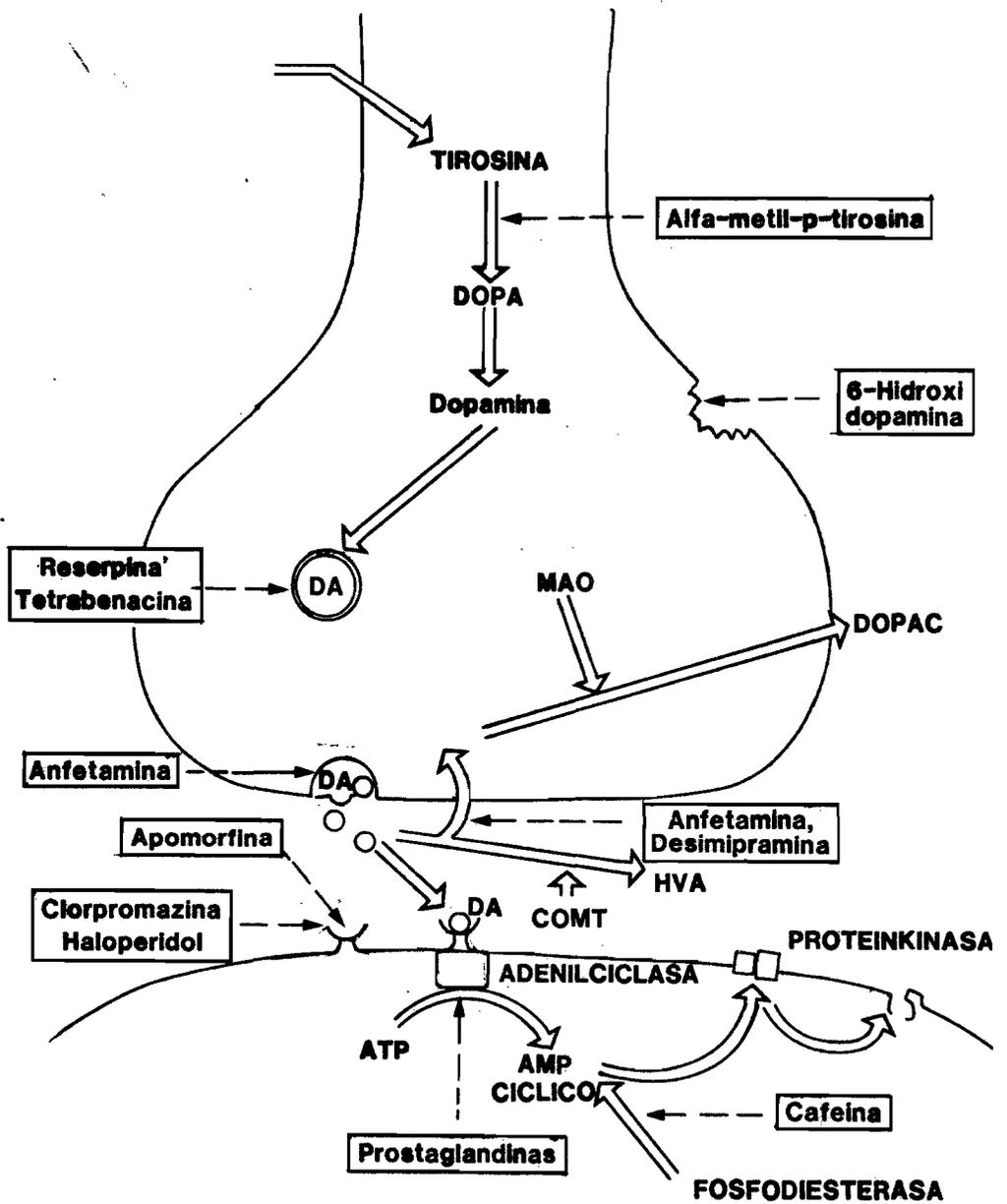


Fig.10. INTERFERENCIA FARMACOLOGICA DE LA REGULACION DOPAMINERGICA

ANATOMIA Y FUNCIONES DE LOS SISTEMAS DOPAMINERGICOS EN EL SNC

De los tres sistemas dopaminérgicos descritos hasta 1971, el número se ha elevado a ocho en la actualidad.

De la clasificación antigua formaban parte los siguientes -- sistemas:

- 1.- El sistema nigroestriado, originado en los cuerpos celulares - de la pars compacta de la substantia nigra, con sus terminales en el núcleo caudado y el putamen (Ungerstedt, 1971).
- 2.- El sistema mesolímbico, originado en el área ventral tegmental del mesencéfalo, terminando en algunas estructuras del sistema límbico (Ungerstedt, 1971).
- 3.- El sistema tubero-infundibular, originado en el núcleo arcuato y la eminencia media, en el hipotálamo, con sus axones que se extienden hacia el infundíbulo de la glándula pituitaria (Fuxe, 1964)

A éstos hay que agregar los sistemas los sistemas retinal, incerto hipotalámico, periventricular, del bulbo olfatorio y caudal - medular, que, aunque desconocidos en función, han sido identificados en morfología.

LOS SISTEMAS DOPAMINERGICOS

Los sistemas neuronales de la DA se localizan principalmente - en el mesencéfalo superior y en el diencefalo; son mas complejos en su anatomía, mas diversos en su localización y función aparente y - mas numerosos en términos de neuronas, en comparación con los otros sistemas catecolaminérgicos. Los sistemas dopaminérgicos difieren - anatómicamente desde los sistemas de neuronas sin axones y con proyecciones restringidas, hasta los sistemas con arborizaciones axonales extensas. La principale diferencia morfológica entre los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos es que los primeros parecen ser

sistemas "locales" con proyecciones altamente especificadas, organizados topográficamente (Moore y Bloom, 1978).

Los ocho sistemas pueden ser descritos de la siguiente manera:

1.- Sistema dopaminérgico nigroestriado

Los cuerpos celulares de este sistema se encuentran en la pars compacta de la substantia nigra, predominantemente, aunque también en menor grado en el área ventral tegmental mesencefálica. Las fibras que emergen de estos cuerpos se unen en la porción ventromedial abajo del núcleo rojo, formando un haz que asciende a través del tegmento medial, entrando en el diencéfalo en el campo prerrubral y en la parte dorsal del área hipotalámica lateral. Posteriormente entran en la cápsula interna y se distribuyen en la porción dorsal de ésta, para después proyectarse y distribuirse en el núcleo caudado y en el putamen (Ungerstedt, 1971; Noback y Demarest, 1980, Stevens, 1980)

El contenido de DA en el neostriado de pacientes parkinsonianos está notablemente reducido, en asociación con la patología de la pars compacta de la substantia nigra de dichos pacientes; ésto hace suponer que este sistema posee una función de control motor extrapiramidal, ya que su destrucción propicia la aparición de signos anómalos de esta índole, como akinesia, temblor y rigidez; entre otros (Hornykiewicz, 1966; McGeer y McGeer, 1976; McGeer y McGeer, 1980; Kety, 1980; Moyer, 1983).

2.- Sistema mesocortical

Los cuerpos celulares de este sistema se localizan en el área ventral tegmental del mesencéfalo y en la substantia nigra, proyectan

do axones que atraviesan el tegmento mesencefálico, para ascender con las neuronas nigroestriatales en cuatro grandes mazos de fibras, las cuales se distribuyen en el isocórtex (frontal medial, cingulado anterior, entorrinal y perirrinal) y el allocórtex (bulbo olfatorio, corteza piriforme, área septal, núcleo accumbens, complejo amigdalóide) (Moore y Bloom, 1978, Noback y Demarest, 1980). Mas recientemente se han identificado terminales de este sistema en el núcleo caudado ventral, hipotálamo, núcleo talámico medial, habénula lateral, porciones mediales del tegmento mesencefálico, sustancia gris central y locus caeruleus (Stevens, 1980).

Este sistema corresponde al denominado "dopaminérgico mesolímbico", aunque algunos autores no están de acuerdo con esta denominación (Moore y Bloom, 1978, por ejemplo). A este sistema se le ha asignado tradicionalmente un papel en las funciones mentales (Stawars y cols., 1976) y, recientemente, en los procesos cognitivos (Simon y cols., 1980). Se postula que algunos disturbios psicológicos, como la esquizofrenia, la psicosis o la manía, puedan deberse a alteraciones de la función dopaminérgica en estas áreas y, a diferencia del sistema nigroestriado, las alteraciones serían efecto de la hiperactividad de la DA. Se piensa además que el sitio de acción de las drogas antipsicóticas sea sobre componentes de este sistema (Lee y Seeman, 1980, Richelson, 1980, Iversen, 1981).

3.- Sistema tubero-infundibular

Sus cuerpos celulares se localizan en el núcleo arqueado del hipotálamo, de dónde proyectan axones prosiguiendo medialmente a la zona pálida de la eminencia media.

La porción anterior del núcleo arqueado proyecta hacia la pars intermedia de la pituitaria; en esta porción, los axones continúan

hacia la eminencia media y atraviesan el tallo de la pituitaria, para alcanzar el lóbulo neurointermedio (Moore y Bloom, 1978; No back y Demarest, 1980).

Este sistema es insensible a la acción destructora de la 6-hidroxidopamina, la cual ha demostrado efectos degenerativos sobre las neuronas de los dos anteriores sistemas dopaminérgicos - (Ormond y Van Hartesveldt, 1979; Fuxe, 1978). Las neuronas infundibulares cumplen un papel en el control hipotalámico-hipofisario hormonal (Fuxe, 1978).

4.- Sistema Incerto-hipotalámico

Los cuerpos celulares de este sistema se localizan principalmente en la zona incerta y en el núcleo periventricular del hipotálamo, terminando en la zona incerta medial y en las áreas hipotalámicas anterior y dorsal; constituyendo un sistema esencialmente intradiencefálico, al cual se le atribuye una función reguladora neuroendócrina, distante de ser demostrada (Moore y Bloom, 1978).

5.- Sistema Retinal

Coloca sus cuerpos celulares en la porción interior de la capa interna de la retina, de donde se mandan proyecciones a la capa plexiforme externa (Moore y Bloom, 1978). Dowling y Ehrlinger (1975) han sugerido que las células dopaminérgicas interplexiformes representan neuronas intrarretinales centrífugas que reciben impulsos de las células amacrinas, terminando sobre las células horizontales.

6.- Sistema del bulbo olfatorio

Este sistema coloca sus células de origen en las neuronas periglomerulares y sus campos terminales en las células mitrales glomerulares del bulbo olfatorio. Se desconoce su función hasta el momento (Moore y Bloom, 1978).

7.- Sistema periventricular

Los cuerpos celulares de este sistema dopaminérgico se localizan principalmente en la sustancia gris periacueductal y periventricular, desde la médula oblongada hasta el tercer ventrículo rostral, desde donde mandan axones relativamente cortos que proyectan predominantemente en la sustancia gris periventricular y periacueductal, cerca de las células de origen (Moore y Bloom, 1978). Además, se han descrito vías hacia el tectum, área pretectal, el tálamo y posiblemente el área septal (Lindvall y Björklund, 1974). La función de este sistema no ha sido descrita.

8.- Sistema caudal medular

Este sistema es un componente de las células medulares dorsales en la región del núcleo del tracto solitario y del núcleo motor dorsal del vago. La rproyección de estas células es desconocida, lo mismo su función, aunque su identidad como neuronas dopaminérgicas parece ser segura por la especificidad a la inmunohistoquímica; si bien, debe ser confirmada por otros métodos (Moore y Bloom, 1978).

A P E N D I C E I I

F A R M A C O S N E U R O L E P T I C O S

La Psicofarmacología comprende el estudio de los efectos de diversas sustancias sobre la actividad del sistema nervioso. Se ha calculado que el número de compuestos psicotrópicos asciende a más de mil quinientos, cuyo empleo se ha aumentado desde 1950. En la presente sección haremos referencia a este tipo de fármacos, haciendo especial énfasis en las sustancias neurolépticas, las cuales afectan la función reguladora de la dopamina y las demás catecolaminas.

Historia

Desde épocas tan remotas como la del año 2737 a. de C. se conocían los efectos de la ingestión de ciertas plantas sobre la conducta (Grinspoon, 1979). Algunas culturas como la India, la China y las civilizaciones del norte de Africa utilizaban la marihuana como sustancia embriagadora, por esas fechas; los indios del nuevo mundo (apaches, mezcaleros, etc.) ingerían el peyote y los aztecas --- cierto tipo de hongos alucinógenos, mucho antes de la llegada de los europeos -- (Barron y cols., 1979).

Pero no es hasta el siglo XIX que se empieza a sistematizar el conocimiento de los efectos de las sustancias psicoactivas y a proponer su uso en la terapéutica. De los primeros fármacos estudiados se pueden señalar el hashish (1845), la cocaína (propuesta por Sigmund Freud para usos curativos, alrededor de 1875), el barbital - cuya acción depresora fué conocida en 1902 - y la rawolfia serpentina, de cuyo primer informe trata una comunicación de Sen y Bosé en 1931 (Goodman y Gillman, 1982; Singh, 1972).

En esta década de los 30's se utilizan por primera vez el choque insulínico el pentilentretazol y la anfetamina, el primer fármaco de síntesis que brindó un modelo de psicosis.

En 1943, Hofmann ingiere voluntariamente una pequeña dosis de dietilamida del ácido lisérgico (LSD) para experimentar sus efectos. Sus resultados apoyaron la idea sobre las posibles causas de ciertas enfermedades mentales, la -- cual supone que el origen de estos padecimientos se encuentra en la actividad fuera de control de algunas sustancias en el cerebro.

En 1949 se informa por primera vez de los efectos del litio en el trata-- miento de la manía y en 1950 se sintetiza la clorpromazina (CPZ), un derivado fenotiacínico, cuyo primer uso, dado por Laborit en 1950, es el de potenciali-- zador de anestésicos.

Delay y Deniker en 1952 hicieron el primer informe sobre el tratamiento - de enfermedades mentales con CPZ. En 1953, Lehman y Hanrahan publican los re-- sultados del uso de la clorpromazina en el tratamiento de la excitación psico-- motora. En estudios clínicos posteriores se advirtió que su acción mas impor-- tante se encontraba en el tratamiento de estados psicóticos (Farge, 1972).

En 1953 Delay acuña el término "neuroléptico", el cual denota a aquel me-- dicamento capaz de producir lentitud psicomotriz, indiferencia emocional, mejo-- ría en los síntomas psicóticos y parkinsonismo (rigidez, akinesia y temblor -- muscular, principalmente).

En 1954, con el uso del meprobamato se inicia el estudio de los fármacos ansiolíticos (Goodman y Gillman, 1982); ese mismo año, Kline informa que la ra wolfia serpentina o la reserpina son útiles en el tratamiento de los padeci-- mientos psicóticos.

En 1956 se emplea por primera vez el término "Psicofarmacología" (Delay y Thillier, 1956) y, en 1958, Kuhn descubre el efecto antidepresor de la imipra-- mina, un fármaco antituberculoso. La iproniacida, introducida en ese año, pron-- to se identificó como agente inhibidor de la monoaminooxidasa y se probó su e-- fecto antidepresor (Goodman y Gillman, 1982). El clordiacepóxido, la primera de las benzodiacepinas, utilizada en el tratamiento de la ansiedad se introdujo - en 1957.

En el año de 1958 Jenssen descubre las propiedades antipsicóticas del ha-- loperidol, un fármaco de la familia química de las butirofenonas; de manera si

milar, se encuentra que los efectos del tioxanteno y sus derivados son análogos a los del haloperidol (Petersen, 1958) con lo que se dispone, a partir de esa fecha, de nuevos tipos de sustancias antipsicóticas.

Con base en estos descubrimientos se inicia una nueva era dentro del campo de la Farmacología, con una extensión rápida de la investigación y con ella, nuevos descubrimientos que incrementan el conocimiento de los efectos de diversas clases de compuestos químicos, cuya utilidad se plasma en la clínica y en el laboratorio.

FAMILIAS QUIMICAS DE COMPUESTOS PSICOTROPICOS

Delay (1969) divide a los diversos agentes psicotr6picos en tres clases:

- 1.- Grandes medicamentos psiquiátricos
- 2.- Tranquilizantes menores
- 3.- Agentes sintomáticos

El grupo de los grandes medicamentos psiquiátricos comprende a los neurolépticos, los antidepresivos y los "reguladores del humor" (de los que el litio es el prototipo). Su actividad es de las mas complejas en el tratamiento de desórdenes mentales y generalmente su uso no entraña peligro de abuso ni de farmacodependencia (Deniker, 1972; Goodman y Gillman, 1982).

El segundo grupo comprende a los fármacos clásicos de acción sedativa, llamados tranquilizantes modernos en Francia y tranquilizantes menores por los norteamericanos. Sus acciones son menos agudas y mas regulares, sin embargo su uso no está exento de efectos euforizantes y puede conducir al abuso de la automedicación (Deniker, 1972; B.N.D.D., 1983)

El tercer grupo comprende a los hipnóticos, por un lado y a los estimulantes, por otro. Los últimos sobre todo pueden provocar abuso en su administración, lo que puede llevar a la producción de efectos psicodislépticos, como ocurre en el caso de las anfetaminas (Deniker, 1972, B.N.D.D.)

SUSTANCIAS NEUROLEPTICAS

Bajo esta clasificación se comprende a una serie de compuestos eficaces - para el tratamiento sintomático de las psicosis. Su uso engloba el tratamiento de la esquizofrenia, las psicosis orgánicas y la fase maníaca de los padecimientos maniacodepresivos; además, ocasionalmente la depresión o la ansiedad grave (Goodman y Gillman, 1982).

En un nivel bioquímico, la búsqueda del sitio de acción de las drogas anti psicóticas incluyó, en el pasado, a investigaciones sobre respiración celular - (transporte de electrones y fosforilación), fosfolípidos y una significativa variedad de sistemas enzimáticos. En la mayor parte de estos sistemas se han visto algunos efectos de la acción neuroléptica, pero , debido a las altas concentraciones de droga necesarias para provocarlos, la relevancia de tales cambios en función de los efectos conductuales ha sido rechazada. Así, la atención prestada a la relación del metabolismo general y el mecanismo de acción de estos -- fármacos ha sido removida; en lugar de ésto, la atención se ha centrado en los neurotransmisores (Aghajanian, 1975).

Siguiendo con esta última posibilidad, Horn y Snyder (1971), utilizando mediciones de cristalografía de rayos X, determinaron que las fenotiacinas, un tipo de NLP, son similares a la conformación estructural de la dopamina y de la NE. Esta similitud no es patente cuando se comparan las fórmulas estructurales bidimensionales.

La semejanza entre los neurolépticos y la DA refuerza la hipótesis sobre el mecanismo de acción de estos fármacos. Según esta idea, los NLP, a excepción de la reserpina y sus análogos, actúan bloqueando a las aminas cerebrales, en especial a la dopamina, impidiendo que esta sustancia alcance a su receptor en la membrana postsináptica; en este sitio los NLP ocupan el lugar del receptor , pero no lo activan; ésto ocasiona que la regulación de las funciones controladas por el neurotransmisor se vean interrumpidas (Maggi y cols., 1977; Richelson, 1980).

En principio, un NLP era definido en base a sus propiedades terapéuticas y

cuerpo estriado; a su vez, ésto ocasiona la liberación de GABA (de acción inhibitoria) la cual proyecta hacia el tálamo, principalmente a los núcleos ventrolaterales (VL) y a la substantia nigra. Los impulsos inhibitorios hacia el tálamo quizá ocasionen la bradicinesia parkinsoniana, dado que esta estructura es una pieza clave para la producción del movimiento volitivo. La proyección GABAérgica hacia la substantia nigra se haría sobre interneuronas también GABAérgicas, cuyas proyecciones sobre las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta resultarían en una desinhibición de estas últimas, con el consecuente incremento de la función- en este caso, compensadora- (Richelson, 1980; Evars, 1980). El tratamiento del parkinsonismo, con sus signos de hipoactividad, rigidez y temblor muscular, incluye por lo tanto la administración de agentes anticolinérgicos que bloquean a los receptores de la ACh muscarínicos del cuerpo estriado, y además, agonistas dopaminérgicos como la L-Dopa o la amantadina (Andén, 1972; Snyder, 1976; Uriarte, 1978).

La aparición de diskinesia tardía se explica por un fenómeno inverso al anterior. Debido al bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos estriatales por los NLP, los receptores a la DA desarrollan supersensitividad, incrementando la inhibición sobre las interneuronas colinérgicas, las cuales interrumpen la excitación que libera GABA sobre las neuronas que proyectan al tálamo. La desinhibición de estas neuronas talámicas propicia la aparición del síndrome hiperkinético de la diskinesia tardía (Singh y cols., 1980; Richelson, 1980). Por otro lado, las neuronas GABAérgicas estriatales no liberadas por la acción excitatoria de la ACh, no proyectarán ya su acción inhibitoria sobre las neuronas GABAérgicas nigrales, las que, al estar desinhibidas ejercen su acción inhibitoria sobre la liberación de DA por las neuronas de la pars compacta, en un intento de disminuir la función dopaminérgica incrementada; se postula que sobre este sistema ejercen su mecanismo de acción las benzodia-

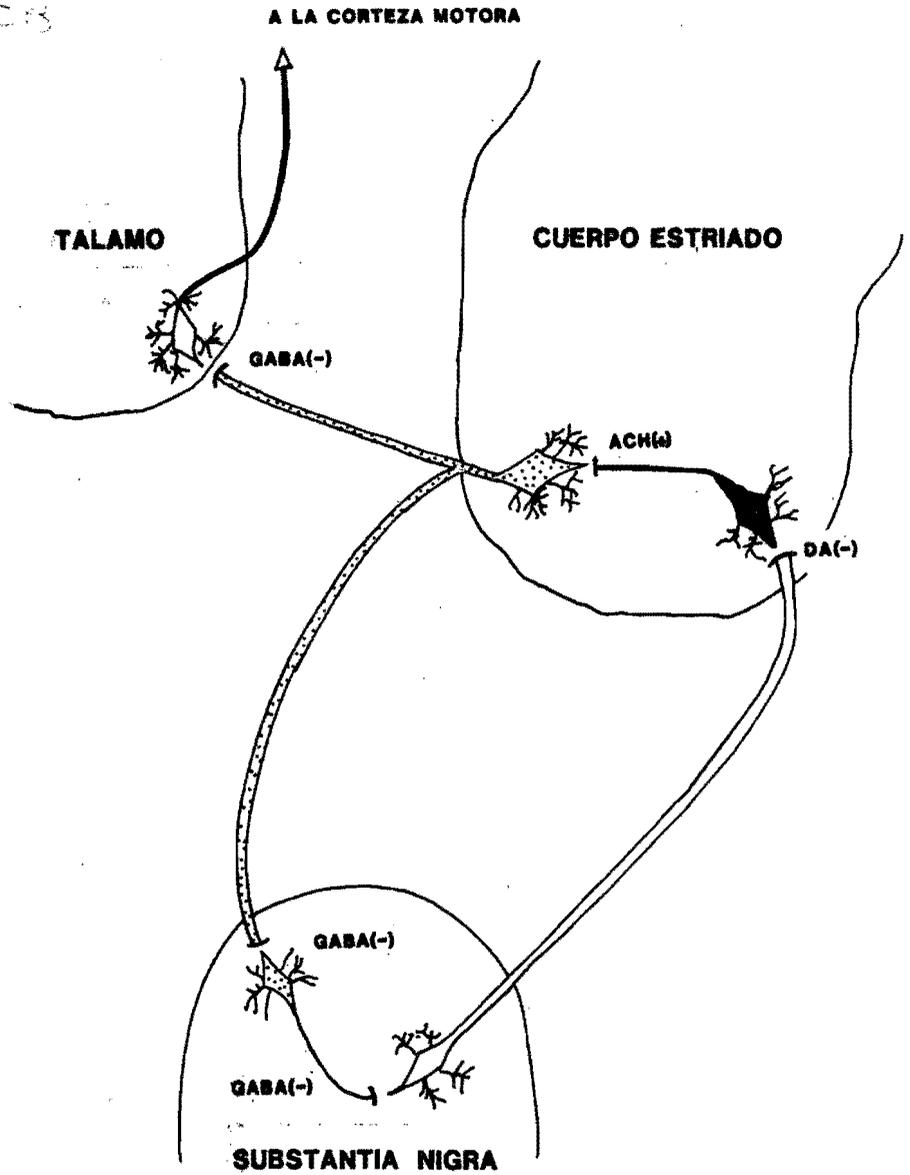


Fig.11. INTERCONEXIONES DOPAMINERGICAS GABAERGICAS Y COLINERGICAS EXTRAPIRAMIDALES

cepinas, agonistas GABAérgicos, cuya administración produce la atenuación de la diskinesia tardía (Singh y cols, 1980; Stevens, 1980) Sin embargo, otras explicaciones adicionales deben ser tomadas en cuenta para el entendimiento de ambos fenómenos patológicos, por ejemplo la desensibilización colinérgica después de una excitación a largo plazo debida al bloqueo DAérgico o, también el efecto anticolinérgico de una buena parte de los NLP (Ver Richelson, 1980, para mayores detalles de estos procesos).

A nivel del sistema mesocortical un NLP actuaría como antipsicótico, tomando como base las evidencias que postulan que la dopamina, en conjunción con otras aminas cerebrales se encuentra involucrada en este tipo de afecciones, y el hecho de que esta sustancia se concentre de manera significativa en el sistema límbico, el cual se ve también involucrado en los padecimientos psicóticos. Así, el bloqueo a los receptores postsinápticos de este sistema dopaminérgico provocaría la disminución de la función alterada y con ello la disminución de la excitación y de los síntomas psicóticos (Crow y Gillbe, 1974; Frederickson y Richelson, 1979).

A otro nivel, los neurolépticos tienen efecto sobre la relación hipotálamo-hipofisiaria, el cual se manifiesta como un incremento en la secreción de prolactina, inhibida en condiciones normales por la dopamina. De esta forma, el bloqueo NLP puede ocasionar galactorrea (Andén, 1976; Frederickson y Richelson, 1979).

Debido al planteamiento del efecto bloqueador de los NLP sobre los receptores monoaminérgicos, el interés en demostrar esta posibilidad ha llevado a su investigación y al descubrimiento de fenómenos bioquímicos adicionales, producto de la administración de NLP.

La utilización de drogas neurolépticas marcadas radioactivamente demuestra su localización en la membrana postsináptica. El [³H] haloperidol y el [³H] espiroperidol han sido rastreados y localizados en los sitios probables del receptor en sistemas dopaminérgicos.

cos, entre otros, el cuerpo estriado (Creese, 1978); evidencias de este tipo apoyan fuertemente la teoría del efecto bloqueador NLP.

Un efecto inmediato de la inactivación de estos fármacos sobre el receptor postsináptico se manifiesta sobre el fenómeno de recambio, el cual se ve incrementado notablemente. En esta condición, al liberarse las vesículas que contienen al neurotransmisor no encuentran la membrana postsináptica, siendo metabolizados en el medio intercelular, ya sea por la MAO o la COMT. La carencia de dopamina dispara un incremento en la cantidad del neurotransmisor que, al ser liberado es destruido nuevamente por la MAO o la COMT, ante la imposibilidad de alcanzar a los receptores (Nybäck, Wiesel y Sedvall, 1973). El incremento en la producción de la amina produce, al ser degradada, grandes cantidades de su metabolito, el HVA (Stawars y cols., 1975; Andén, 1976; Nieoullon, 1977). (ver la Fig. 12).

En fechas más recientes se ha propuesto la existencia de un mecanismo distinto al expuesto líneas arriba, para la actuación de los NLP sobre la DA y su recambio, el cual incluye la postulación de la existencia de "autorreceptores", esto es, receptores a la DA en el propio cuerpo celular (García-Muñoz y cols., 1977; Skirboll y cols., 1979; García-Buñuel, 1980), aunque, de cualquier manera, para nuestros intereses, el hecho fundamental estriba en el conocimiento de la acción bloqueadora de los NLP sobre los mecanismos de regulación dopaminérgicas.

Efectos sobre los receptores colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos.

Los neurolépticos no solo antagonizan con los receptores de la DA; también lo hacen con los receptores colinérgicos muscarínicos, con los receptores H_1 y H_2 de la histamina y con los adrenérgicos. La potencia del antagonismo puede constituirse en un in

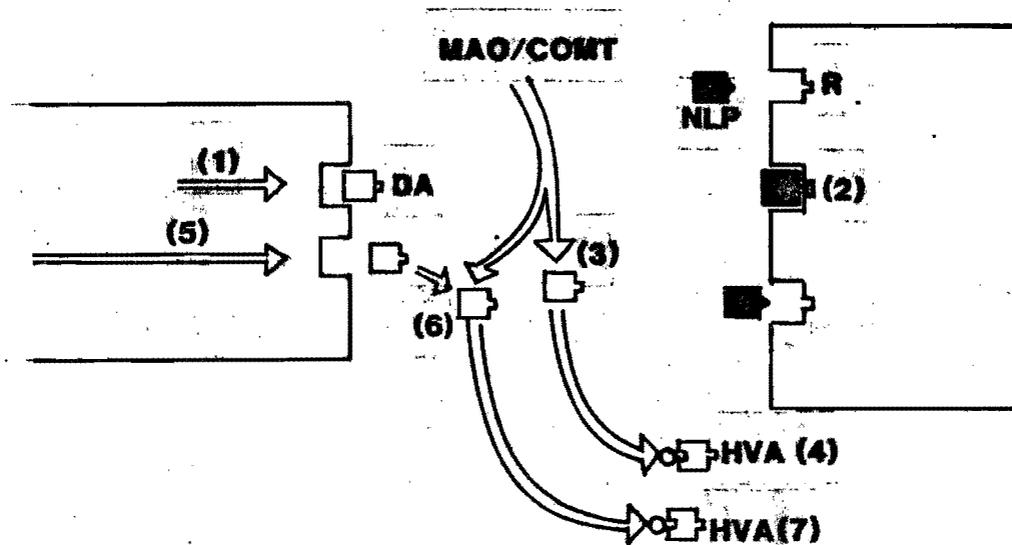


Fig. 12. Los neurolépticos (NLP), debido a su parecido estructural con la dopamina (DA) liberada de la porción postsináptica (1), ocupan el sitio del receptor (R) postsináptico, sin activarlo (2). Las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT) degradan a la DA al no interactuar ésta con el receptor (3), convirtiéndolo en ácido homovanílico (HVA) (4). La carencia de DA en la porción postsináptica dispara un incremento de la cantidad del neurotransmisor (5), que, al ser liberado, es degradado nuevamente (6) produciendo grandes cantidades de HVA (7).

dice predictivo de la aparición de ciertos efectos colaterales producidos en animales o pacientes a los que se les administran NLP.

La histamina produce diferentes efectos en varios tipos de células y probablemente cumple una función neurotransmisora (Cooper, Bloom y Roth, 1977). Esta amina biogénica aparentemente causa sus efectos por la activación de dos receptores diferentes (H_1 y H_2) los cuales se distinguen por su sensibilidad diferencial a agonistas y antagonistas. Los receptores H_1 median reacciones anafilácticas y alérgicas, mientras que los receptores H_2 intervienen en la estimulación de las secreciones gástricas (Richelson, 1980). Los receptores H_1 al ser activados tienen un efecto estimulante del SNC y en ocasiones depresor (Goodman y Gillman, 1982).

La acetilcolina, a su vez, posee dos tipos de receptores: muscarínicos y nicotínicos. Los receptores colinérgicos de los órganos efectoros del sistema nervioso autónomo son muscarínicos, en el sistema nervioso central se encuentran ambos tipos de receptores. La médula espinal contiene receptores nicotínicos (Carlson, 1982).

La noradrenalina posee también dos receptores: alfa y beta. Los receptores alfa median la contracción del músculo liso (como el de los vasos sanguíneos, elevando así la presión sanguínea cuando son estimulados), los receptores beta incrementan las contracciones musculares y relajan los músculos lisos de los bronquios y los intestinos. También existen receptores alfa y beta en el SNC (Carlson 1982).

La activación de los receptores colinérgicos muscarínicos o de los receptores H_1 de la histamina produce la formación de guanosín monofosfato cíclico (GMP cíclico)- al igual que la activación de los receptores dopaminérgicos resulta en la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico) -. Ciertas evidencias sugieren que los efectores para estos receptores consisten en canales de Ca^{++} , los cuales se abren mediante la activación del receptor. El influjo resultante del calcio dentro de la célula estimula la síntesis de GMP

cíclico, mediada por la enzima guanilciclase (análoga a la adenilciclase sensible a la dopamina) (Nathanson y Greengard, 1980).

A partir de estos datos se ha encontrado que los NLP ocasionan efectos antihistamínicos. Probablemente la sedación, la confusión mental y la depresión sean efecto del bloqueo a los receptores H_1 y H_2 . Otros fármacos antihistamínicos no NLP ocasionan efectos similares (Goodman y Gillman, 1982).

Por otro lado, el bloqueo a los receptores colinérgicos muscarínicos ocasiona glaucoma, resequedad de la boca, cambios en el ritmo cardíaco, etc. Por último, los efectos anti-alfa-adrenérgicos se manifiestan en cambios en la tensión arterial y en la taquicardia -refleja (Richelson, 1980).

CLASIFICACION DE FARMACOS NLP

Los NLP actualizados en terapéutica pertenecen principalmente a cinco familias químicas:

- Reserpina y derivados.
- Fenotiazinas.
- Tioxantenos.
- Butirefenonas.
- Dibenzodiacepinas.

Reserpina y derivados

La RSP es el principal alcaloide de la rawolfia y el mas potente; sus principales efectos son el sedante, tranquilizante e hipotensor marcado. Produce efectos colaterales similares a los de los NLP de otras familias químicas, aunque los efectos extrapiramidales no son tan marcados (Uriarte, 1978). El interés sobre esta sustancia parece ser mas bien histórico en la actualidad, debido a su ba-

jo valor antipsicótico comparado a los otros NLP; solo en raras ocasiones se utiliza para este fin terapéutico, en especial cuando los pacientes no toleran otra clase de antipsicóticos (Goodman y Gillman, 1982).

El mecanismo de acción de esta sustancia y drogas similares parece consistir en una interferencia en el proceso de acumulación de las aminas contenidas en las terminales presinápticas, vaciando a estas sustancias de las vesículas que las contienen, mientras -- que el HVA, metabolito de la DA y el ácido 5-hidroxiindolacético -- (5-HIAA), el principal metabolito de la serotonina, tienden a incrementarse como resultado de la acción de las enzimas MAO y COMT sobre estos neurotransmisores (Bartholini y cols., 1972).

Entre este tipo de NLP se utilizan la raíz rawolfia serpentina, la reserpina y la tetrabenacina, varios derivados biosintéticos y otros alcaloides de la planta, aunque estos últimos no tienen un gran uso (Goodman y Gillman, 1982).

La estructura química de la reserpina se muestra en la figura 13.

Tioxantenos y fenotiazinas

Los tioxantenos poseen el mismo mecanismo de acción, efectividad clínica y contraindicaciones similares a los derivados de la fenotiazina, por lo que serán mencionados juntos en este mismo apartado.

La clorpromazina, una droga prototipo de esta clase de compuestos, produce efectos intensos sobre la actividad fisiológica y mental, incluyendo disminución de la presión arterial, taquicardia, menor secreción salival, miosis y disminución de la frecuencia respiratoria; los pacientes que la reciben permanecen sentados, mostrando indiferencia a los objetos que les rodean (Goodman y Gillman, 1982). El síndrome psicológico ocasionado por este medicamento y --

que se caracteriza por lentitud psicomotriz, tranquilidad emocional e indiferencia afectiva fué llamado "síndrome neuroléptico" por Delay y Deniker (1952).

Con el uso de técnicas histoquímicas se ha demostrado que la clorpromazina (CPZ), al igual que otras drogas NLP aumentan el índice de recambio de DA en el sistema límbico y el cuerpo estriado, lo cual parece probar que el sitio de acción de estos fármacos se encuentra en estos sistemas. La intensidad del recambio dopaminérgico puede ser bloqueada por fármacos antiparkinsonianos y anticolinérgicos en el sistema nigroestriado, pero no en el sistema límbico (Andén, 1972), lo cual explica los efectos antiparkinsonianos de estas últimas drogas y la no interferencia de ellas con el efecto antipsicótico central de la CPZ y otros NLP.

La fenotiazina posee una estructura química de tres anillos, en la cual dos anillos de benceno están unidos por un átomo de azufre y uno de nitrógeno. Si en lugar de este átomo de nitrógeno se coloca uno de carbono, el compuesto es un tioxanteno (ver fig. 13). Las sustituciones usuales ocurren en las posiciones 2 y 10 de la estructura básica de estos compuestos y la diferencia en estas sustituciones modifica las características específicas de cada preparado, como su potencia antipsicótica, su capacidad de provocar efectos laterales, etc. (Goodman y Gillman, 1982).

Entre los tioxantenos podemos citar al cloroprotixeno y al clorhidrato de tiotixeno (Goodman y Gillman, 1982).

Las fenotiazinas, a su vez, se dividen en base a su clasificación química en :

- a) Compuestos de cadena alifática
- b) Derivados fenotiacínicos con cadena piperidínica y
- c) Derivados fenotiacínicos con cadena piperacínica (Pöldinger y Schmidlin, 1966).

Los compuestos con cadena alifática son los derivados de este grupo que presentan mayor sedación, hipotensión, dermatitis y con--

vulsiones, comparados con el resto de las fenotiazinas. Son utilizados sobre todo en brotes psicóticos agudos acompañados de agresividad, agitación y trastornos del sueño. Entre estos compuestos se encuentran la acepromacina, la levomepromacina y la clorpromazina, entre otros (Uriarte, 1978; Wagemaker y Lippmann, 1980).

Los derivados fenotiacínicos con cadena piperidínica presentan, con su administración, la mayor patología retiniana como efecto colateral, cuando se administran en grandes cantidades y por tiempo prolongado. Se utilizan sobre todo en tratamientos crónicos o en psicosis con pocos síntomas productivos. Son fármacos de este grupo: la periacicina, la pipiotiacina y la tiotidacina (Uriarte, 1978; Richelson, 1980).

Los derivados piperacínicos poseen una acción mas rápida que -- las fenotiazinas de cadena alifática, aunque menos potente. Se usan principalmente en el tratamiento de esquizofrénicos crónicos (terapia de sostén), produciendo efectos extrapiramidales con mayor frecuencia, en comparación con los demás compuestos fenotiacínicos. Son medicamentos de este tipo: el decanoato de fulfenacina, la perfenacina y la tioproperacina (Uriarte, 1978; Richelson, 1980).

Butirofenonas

A pesar de las diferencias estructurales químicas de estos compuestos en relación a las fenotiazinas (ver fig. 13), los efectos de la administración de butirofenonas son muy parecidos a los NLP fenotiacínicos. En el ser humano normal, estos efectos son especialmente similares a los de las fenotiazinas piperacínicas. Las butirofenonas poseen acción antipsicótica muy potente y son los fármacos que han demostrado mayor utilidad en el tratamiento de la manía (Goodman y Gillman, 1982).

El mecanismo de acción de estas drogas también afecta el recambio dopaminérgico ya explicado anteriormente; las concentraciones de

DA, sin embargo, no se ven afectadas probablemente debido a una activación de los NLP de este tipo sobre la tirosinhidroxilasa, o a un mecanismo de acción que va de los receptores a los estimuladores (Maggi y cols.; Argiolas y cols., 1979). La naturaleza de este mecanismo parece ser de índole colinérgica. La administración de antagonistas de la ACh como la escopolamina, la atropina y el ditrán, por vía intraperitoneal, bloquea el aumento de HVA producido en el cuerpo estriado por la acción de los NLP. La atropina reduce el aumento de HVA, sin modificar las concentraciones de DA, lo cual indica una reducción del recambio de catecolaminas (Snyder, 1976). Por otro lado, la administración intraventricular de atropina produce un incremento del HVA en los núcleos de la base sin modificar las concentraciones de la DA cerebral y sin que ésto sea efecto de la inhibición de la recaptura de la DA a nivel del cuerpo estriado, ya que la inyección de la droga en esta estructura no modifica las concentraciones del ácido homovanílico o de dopamina, sugiriendo este último dato un segundo mecanismo colinérgico: una inhibición que regula la actividad de las neuronas nigroestriatales, de tal manera que ambos sistemas (uno inhibidor y el otro estimulador) regulan el recambio de la DA en las neuronas del sistema nigroestriado (Nybäck, Wiesell y Sedvall, 1973; Cooper, Bloom y Roth, 1977).

Las butirofenonas y probablemente todos los NLP pueden ocasionar supersensitividad de los receptores, después de un bloqueo crónico de éstos. Gianutsos y cols. (1978) observaron que tras la administración crónica de haloperidol - una butirofenona - las ratas bajo experimentación exhibían una actividad locomotriz espontánea incrementada cuando se les administraba anfetamina; dicha actividad era superior a la que desarrollaban los sujetos con la simple administración de anfetamina.

Este tipo de evidencias muestra que las butirofenonas, los NLP en grupo y algunas sustancias neurotóxicas, pueden incrementar la sensibilidad de los receptores de la DA cuando las concentraciones del

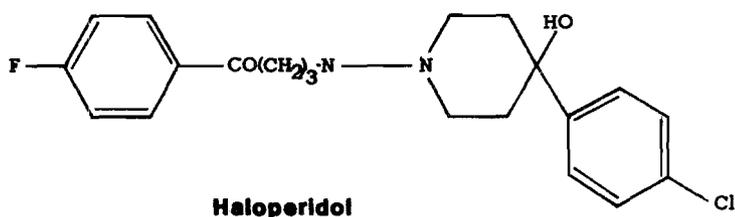
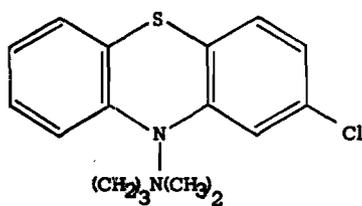
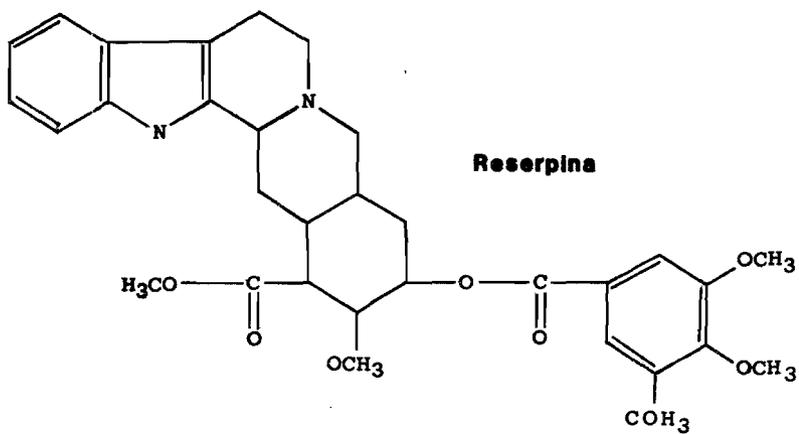


Fig.13. ESTRUCTURAS QUIMICAS DE ALGUNOS COMPUESTOS NLP

neurotransmisor son disminuídas por medio de la administración crónica de estos fármacos.

Algunos medicamentos de la clase de las butirofenonas son el haloperidol, el penfluridol, el pimozide y la pipamperona-fluoropamida (Uriarte, 1978).

Otros fármacos antipsicóticos

La clozapina, un compuesto dibenzodiazepínico, tiene efectos antipsicóticos en el ser humano y aunque no cumple con todos los requisitos para ser considerada como un NLP (no produce efectos extrapiramidales tan agudos como los otros compuestos), en la práctica puede ser incluida en este grupo (Goodman y Gillman, 1982).

La clozapina aumenta el índice de recambio de la dopamina cerebral, en especial sobre el sistema límbico, en donde su actuación es mayor, en comparación con la que efectúa sobre el cuerpo estriado (Andén y Stock, 1973). Estas características de especificidad hacen de la clozapina un agente de gran utilidad en el tratamiento de las psicosis, a reserva de sus efectos tóxicos hematológicos, por hoy su único inconveniente (Richelson, 1980).

REFERENCIAS

- Aghajanian, G.K.: Basic neuropharmacology. En: American Handbook of Psychiatry. Ed. S. Arieti. Basic Books Inc. N.Y., 1975 vol. 6: 411-426.
- Andén, N.E.: Dopamine turnover in the corpus striatum and the limbic system after treatment with neuroleptic and anti-acetylcholine drugs. J. Pharm. Pharmac. 24: 905-906. 1972.
- Andén, N.E., Stock, G.: Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. J. Pharm. Pharmac. 25: 346-348. 1973.
- Andén, N.E.: The interaction of neuroleptic drugs with striatal and limbic dopaminergic mechanisms. Ac. Physiol. Scand. - 220: 217-225. 1976.
- Argiolas, A., Fadda, F., Melis, M., Gessa, G.: Haloperidol increases DOPAC in the substantia nigra but not in the ventral tegmental area. Li. Sci. 24: 2279-2284. 1979.
- Aschcroft, G.W.: Studies in cerebral amines metabolism. Proc. Roy. Soc. Med. 62: 1109-1101. 1969.
- Axelrod, J.: Neurotransmisores. En Psicología Fisiológica, Selecciones de Scientific American. H. Blume ediciones, Madrid, 1979. 227-236.
- Bachelord, S.: Brain Biochemistry. Chapman and Hall, 1975. 150-160.
- Barrón, F., Murray, E.J., Bunell, S.: Las drogas alucinógenas. En: Psicología Fisiológica. Selecciones de Scientific American. H. Blume Ediciones, Madrid. 1979. 243-251.
- Barbeau, A.: Rol of dopamine in the nervous system. Proc. 3rd. Int. Congr. neuro-genet. & neuro-Ophtalm. Bruselas, 1970.

- Bartholini, G., Tissot, R., Pletscher, A.: Modification de la fonction dopaminergique extrapyramidale par des drogues neurotropes. Confrontations psychiatriques, No. 9: 77-106, 1972.
- Bertler, A., Rosengren, E.: Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. Experientia. 15; 10-11. - 1959.
- Bindra, D.: Components of general activity and the analysis of behavior. Psychol Rev., 68: 205-215
- Blakemore, C., Garey, L.J., Vital-Durand, F.: Developmental plasticity in the monkey visual system. En: Neural Growth & Differentiation. Eds. E. Meisami y B. Brazier. Raven Press, N.Y. 1979. 311-329.
- Boissier, J.R.: Toxicité des médicaments psychotropes. Confrontations psychiatriques. 9: 123-143. 1972
- Brailovsky, S.: Neuropharmacological aspects of brain plasticity. En Recovery of function: Theoretical considerations for brain injury rehabilitation. Ed. P. Bach-y-Rita. Hans Huber Publ. Berna. 187-224. 1980.
- Cannon, W.: Voodoo Death. Am. Antrop. 44: 169-181. 1942
- Cappell, H., Roach, C., Poulos, C.X.: Pavlovian control of cross-tolerance between pentobarbital and ethanol. Psychopharmacology. 74: 54-57. 1981.
- Carlson, N.R.: Fisiología de la conducta. C.E.C.S.A. México. 1982. 87-88.
- Carlsson, A.: The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. Pharmac. Rev 11: 490-493. 1959.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., Waldeck, B.: On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. Science. 127: 471. 1958

- Clark, W.C., Blackman, H.J., Preston, J.E.: Certain factors in aggregated mice d-amphetamine toxicity. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 170: 350-363. 1967.
- Colotla, V.A., Lorenzana-Jiménez, M., Rodríguez, R.: Toward a behavioral Toxicology of paint thinner. Neurobehav. Toxicol. 2: 31-36. 1980.
- Cooper, J., Bloom, F., Roth, R.: Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. Edit. El manual moderno. México. 1977.
- Corral-Verdugo, V.: Efectos de la administración intracraneal de clorpromazina en ratas. Tesis de licenciatura. Fac. de Psicología, UNAM. 1981. 27-33.
- Coyle, J.T., Snyder, S.H.: Antiparkinsonian drugs: Inhibition of dopamine uptake in the corpus striatum as a possible mechanism of action. Science. 166: 899-901. 1969.
- Creese, I.: Receptor binding as a primary Drug Screening device. En: Neurotransmitter Receptor Binding. Ed. H.I. Yamamura y cols. Raven Press, N.Y. 1978. 141-165.
- Crow, T.J., Gillbe, P.: Brain dopamine and behavior. J. Psychiat. Res. 2: 163-172. 1974.
- Chance, M.R.A.: Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 87: 214-219. 1946.
- Chow, K.L., Steward, D.L.: Reversal of structural and functional effects of long-term visual deprivation in cats. Exper. Neurol. 34: 409-433. 1972.
- Delay, J., Thillier, J.: Psychiatrie experimentale et psychopharmacologie. Sem. des Hosp. 32, 62: 1-7. 1956.
- Delay, J., Deniker, P.: Caracteristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. En: Psychotropic Drugs. El sevier, Amsterdam. 1957. 485-150.
- Delay, J., Boissier, J.R., Deniker, P. y cols.: Troubles biochimiques cerebraux et maladies mentales. A propos de la

- "pink spot". L'Encephale. 58(4): 360-376. 1969.
- Denber, H.C.B y cols.: Wirkungsunterschiede von butyrylperazin bei einer amerikanischen und deutschen patientengruppe. -- Med. Exper. 5: 271-279. 1961.
- Denber, H.C.B., Collard, J.: Differences de bioreactivité au halopéridol entre deux groupes de psychotiques, américain et européen. Acta. Neurol. Belg. 62: 577-588. 1962.
- Deniker, P.: Psychopharmacologie et pharmaco-psychiatrie. Confrontations psychiatriques. 9: 9-29. 1972
- Dowling, J.E., Ehringer, B.: Synaptic organization of the amine-containing interplexiform cells of the goldfish and cebus monkeys retinas. Science. 188: 270-273. 1975.
- Evarts, E.V.: Brain control of movement: possible mechanisms of functional reorganization. En: Recovery of function: Theoretical considerations for brain injury rehabilitation Ed. P. Bach-y-Rita. Hans Huber Publ. Berna. 1980. 173-187.
- Egan, G.F.: Lewis, S.C., Scala, R.A.: Experimental design for Animal Toxicity Studies. En Experimental and Clinical Neurotoxicology. Eds. P.S. Spencer y H.H. Schaumburg. William & Wilkins. Baltimore. 1980. 709-725.
- Farge, D.: Familles chimiques des produits psychotropes. Confrontations psychiatriques. 9: 31-53. 1972.
- Fernstrom, J.D., Wurtman, R.J.: Nutrición y encéfalo. En: Los alimentos. Selecciones de Scientific American. H. Blume Ediciones, Madrid. 1978. 103-111.
- Finger, S. (Ed.) Recovery from brain damage. Plenum Press. N.Y. 1978 p. 423
- Frederickson, P.F., Richelson, E.: Dopamine and schizophrenia: a review. J.Clin.Psychol. 40: 261-264. 1979.
- Freedman, N., Villeneuve, D.: Drug-potentiated differential rearing effects on brain stimulation reward. Bull. Psychon.Soc

- 176(6): 275-278. 1981.
- Friedman, A.H., Walker, C.A.: Rat brain amines, blood histamine and glucose levels in relationship to circadian changes in sleep induced by pentobarbital sodium. J. Physiol.202: 133-147. 1978.
- Fuxe, K.: Cellular localization of monoamines in the median eminence and infundibular stem of some mammals. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 61: 710-724. 1964.
- Fuxe, K.: The position of dopamine among the biogenic amines with -- neurotransmitter function. Triangle. 17. 1. 1978.
- Gale, K.: Chronic blockade of dopamine receptors by antischizophrenic drugs enhances GABA binding in substantia nigra. - Nature. 283: 569-570. 1980.
- García-Muñoz, M., Nicolau, N.M., Tilloch, I.F. y cols.: Feed-back -- Loop or output pathway in striato-nigral fibres? Nature. 265, 559a: 363-365. 1977.
- García-Buñuel, L.: Dopamine Auto-and postsynaptic receptors: possible interference by Gallamine. Science. 209 (8): 720 . 1980.
- Gardos, G., Cole, J.P.: Overview: Public Health Issues in Tardive -- Dyskinesia. Am. J. Psychiatry. 137:776-781. 1980.
- Geller, E., Yuwiler, A., Zolman, J.F.: Effects of environmental complexity on constituents of brain and liver. J. Neurochem. 12: 949-955, 1965.
- Gianutsos, G., Hynes, M.D., Drawbaugh, R., Harbans, H.: Similarities and contrasts between the effects of amphetamine and a pomorphine in rats chronically treated with haloperidol. Prog. Neuro-psychopharm.2(2): 161-167. 1978.
- Goldberg, S.C. y cols.: Sex and race difference in response to drug treatment among schizophrenics. Psychopharmacologia.9: 31-47. 1966.

- Goldstein, D.B.: Physical dependence on alcohol in mice. Feder. Proc. 34: 1953-1961. 1975.
- Gonon, F., Cespuglio, R., Ponchon, J., y cols.: Neurochemie: Mesure electrochimique continue de dopamine realisee in vivo dans le neostriatum du rat. C.R. Acad. sc. Paris. 286: 1203-1206. 1978.
- Goodman, L., Gillman, A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica Ed. interamericana. México, sección 2. 1982
- Greenough, W.T.: Enduring brain effects of differential experience and training. En: Neural mechanisms of learning and memory. Eds. M.R. Rosenszweig y E.L. Bennett. MIT Press, Cambridge. 1976. 255-278.
- Greenough, W.T., Fass, B., DeVoogd, T.: The influence of experience on recovery following brain damage in rodents: Hypothesis based on developmental research. En: Environments as therapy for brain dysfunction. Eds. R.N. Walsh y W.T. Greenough. Plenum Press, N.Y. 1976. 10-50
- Grinspoon, L.: Marihuana. En: Psicología Fisiológica. Selecciones de Scientific American. H. Blume Ediciones, Madrid, 243-251. 1979.
- Harlow, H.F.: Love in infant monkeys. Sci. Am. 200: 68-74. 1959.
- Harlow, H.F., Gluck, J.P., Suomi, S.J.: Generalization of behavioral data between nonhuman and human animals. Am. Psychologist. 27: 709-716. 1972.
- Heimann, H.: Fondements théoriques et modeles explicatifs de l'action des psychotropes. Confrontations psychiatriques. 9: 187-206. 1972.
- Heron, W.: The pathology of boredom. Sci. Am. 200: 68-74. 1959.
- Hinson, R., Siegel, S.: The contribution of pavlovian conditioning to ethanol tolerance and dependence. En: Alcohol tolerance and dependence. Eds. H. Rigter y J.C. Crabbe. El

- sevier, Amsterdam. 1980.
- Horn, A.S., Snyder, S.H.: Clorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlates with antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. Proc. Natl. Acad Sci.68: 2325-2328. 1971.
- Hornykiewicz, O.: Dopamine and brain function. Pharmacol. Rev.18: 952-964. 1966.
- Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in the kittens. J. Physiol.27: 709-716. 1970.
- Iversen, L.L.: Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic -- neurotransmission. Brit. J. Pharmacol.41: 571. 1971.
- Iversen, L.L.: Química del cerebro. En El cerebro. Libros de Investigación y Ciencia. Edit. Labor. Barcelona. 1981. -- 85-97.
- Jenssen, P.A.T.: First International Meeting. Estocolmo. 225.25 -- aout. 7: 371. 1961.
- Keith, H., Brodie, H., Sack, R.L.: Promising directions in psychopharmacology. En American Handbook of Psychiatry. Ed S. Arieti. Basic Books Inc. N.Y. 1975. 532-551.
- Kety, S.S.: Enfermedades cerebrales. En: El cerebro. Libros de Investigación y Ciencia. Edit. Labor. Barcelona. 1981. 170-178.
- Krasnegor, N.A.: Introduction. En: Behavioral Tolerance: Research and treatment implications. (National Institute of Drug Abuse Research Monograph, No. 18). Washington. 1978.
- Kuschinsky, G., Lüllman, H.: Manual de Farmacología. Edit. Marín. Barcelona. 1973.
- Lal, H., DeFeo, J.J., Pitterman A. y cols.: Effects of prolonged - social deprivation or enrichment on neuronal sensiti

- vity for CNS depressants and stimulants. En: Drug addiction: Experimental Pharmacology. Eds: J.M. Singh L. Miller y H. Lal. Futura Publishing Co. N.Y. 1972. 225-265.
- Lee, T., Seeman, P.: Elevation of brain neuroleptic/Dopamine receptors in schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 137: 191-197. 1980.
- Lehmann, H.E., Hanrahan, G.E.: Chlorpromazine, a new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. A. M.A. Archs. Neurol. Psychiatry. 71: 227-257, 1954.
- Levitt, M., Spector, S., Sjoerdsma, A., Udenfriend, S.: Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea pig heart. J. Pharmacol. exp. ther. 148: 1-8. 1965.
- Lindvall, U., Björklund, A.: The glyoxylic acid fluorescence histochemical method: A detailed account of the methodology for the visualization of catecholamine neurons. Histochem. Cytochem. 39: 97-127. 1974.
- Maggi, A., Cattabeni, F., Bruno, F., Racagni, G.: Haloperidol and clozapine: specificity of action on GABA in the nigro-striatal system. Brain Research. 155: 130-135. 1978.
- Mansfield, J.G., Cunningham, C.L.: Conditioning and extinction of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in rats. J. Comp. & Physiol. Psychol. 94: 962-969. 1980.
- McGeer, P.L., McGeer, E.G.: Enzymes associated with metabolism of catecholamines, acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington Chorea. Of. Neurochemistry. 26: 65-76. 1976
- McGeer, P.L., McGeer, E.G.: The control of movement by the brain. Trends in Neuroscience. Nov.: 3-4. 1980.

- McKearney, J.W.: Effects of d-amphetamine, morphine and chlorpromazine on responding under fixed-interval schedules of food presentation or electric shock presentation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 190: 141-153. 1974
- Melamed, E., Hefti, F., Wurtman, R.J.: Nonaminergic striatal neurons convert exogenous L-DOPA to Dopamine in parkinsonism. Ann. Neurol. 8(6) 558-562 1980.
- Mennear, J.H., Rudzik, A.D.: The effect of alpha methyl meta tyrosine on the dose lethality curve of d-amphetamine in aggregated mice. Life Sci. 7: 213-218. 1968.
- Montagu, K.A.: Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. Nature. 180: 244-245. 1957.
- Moore, K.E., Lariviere, E.W.: Effects of stress and d-amphetamine on rat brain catecholamines. Biochem. Pharmacol. 13: 1098-1100. 1964.
- Moore, J.: Neuroanatomical considerations relating to recovery of function following brain injury. En: Theoretical considerations for brain injury rehabilitation. Ed.: P. Bach-y-Rita. Hans Huber Publishers, Berna . 1980. 9-90.
- Moore, R.Y., Bloom, R.: Central Catecholamine Neuron Systems. Anatomy and Physiology of the dopamine systems. Ann. Rev. Neurosci. 1: 129-169. 1978.
- Moyer, K.E.: Neuroanatomía. Editorial Interamericana, México. 1983. 168-169.
- Mucha, R.F., Volkoviskis, C., Kalant, H.: Conditioning increases in locomotor activity produced with morphine as an unconditioned stimulus and the relation of conditioning to acute morphine effect and tolerance. J. Comp. & Physiol Psychol. 95(2): 351-362. 1981.
- Mullenix, P., Norton, S., Culver, B.: Locomotor Damage in rats after X-Irradiation In Utero. Exper. Neurol. 48: 310-324. 1975.
- Muller, P.J., Vernikos-Danellis, J.: Effect of environmental temperature on the toxicity of caffeine and dextroamphetamine in mice. J. Pharmacol. - Exp. Ther. 171: 153-158. 1970.
- Murphy, H.B.: Psychopharmacologie et variations ethno-culturelles. Confrontations psychiatriques. 9: 163-185. 1972.

- Nathanson, J.A., Greengard, P.: "Segundos mensajeros" en el cerebro .
En: El Cerebro. Libros de Investigación y Ciencia. Edit Labor, Barcelona. 1981. 98-111.
- Newby-Schmidt, M.B., Norton, S.: Detection of subtle effects on the locomotor ability of the chicken. Neurobehav. Toxicol - Teratol. 3: 45-48. 1980.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., Leviel, V., Glowinsky, J.: Effects of the unilateral nigral application of dopaminergic drugs on the in vivo release of dopamine in the two caudate nuclei of the cat. Eur. J. Pharmac. 53: 289-296. 1979.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., Glowinsky, J.: An adaptation of the push-pull cannula method to study the in vivo release of --- [³H] tyrosine in the cat caudate nucleus: Effect of various physical and pharmacological treatments. J. Neuropharm. 28: 819-829. 1979.
- Noback, C., Demarest, R.: Sistema nervioso humano. Fundamentos de neurobiología. McGraw Hill. México. 1980. p. 211.
- Nybäck, H., Wiesel, F.A., Sedvall, G.: Receptor regulation of dopamine turnover. Front. in Cat. Res. 601-604. 1973.
- Nybäck, H., Sedvall, G.: Effects of neuroleptics on striatal dopamine synthesised from ¹⁴C-Tyrosine. Pharmac. Ther. B.2:49-63. 1976.
- Ormond, D.L., Van Hartesveldt, C.: Functional development of dopamine receptors in the rat forebrain. Pharmac. Bioch. and behav 10: 855-860. 1979.
- Palacios-Venegas, J.J., Corral-Verdugo, V., Miranda-Rodríguez, M., Varela-Romero, C.: Modelos experimentales de daño cerebral . Acta Psicológica Mexicana. 1(1): 25-41. 1981.
- Pearson, D.E., Teicher, M.H., Sharwitz, B.A., Cohen, D.J., y cols.: Environmental influences on body weight and behavior in developing rats after neonatal 6-hydroxydopamine. Science. 209 (8): 715-717. 1980.

- Petersen, P.V. y cols.: Arzneim Forsch. 8:395. 1958
- Politis, M.J., Schaumburg, H.H., Spencer, P.S.: Neurotoxicity of selected chemicals. En: Experimental and Clinical Neurotoxicology. Eds. P.S. Spencer y H.H. Schaumburg. Williams and Wilkins. Baltimore. 1980. 613-630.
- Poulos, C.X., Hinson, R.: Pavlovian Conditional Tolerance to haloperidol Catalepsy: Evidence of Dynamic Adaptation in the dopaminergic system. Science. 218: 419-492. 1982.
- Phillips, A.G., Nikaido, R.S.: Disruption of Brain-stimulation-induced feeding by dopamine receptor blockade. Nature. 258: - 750-751. 1975.
- Poulos, C.X., Wilkinson, D.A., Cappell, H.: Homeostatic regulation and Pavlovian Conditioning in Tolerance to Amphetamine-Induced Anorexia. J. Comp. Physiol Psychol. 95(5): 735-746 . 1981.
- Pöldinger, W., Schmidlin, A.: Index Psychopharmacorum. Verlag Hans Huber. Berna. 1966. 29-39.
- Prescott, J.W., Read, M.S., Coursin, D.B.(Eds.): Brain function and -- malnutrition: Neuropsychological Method of assesment. John Willey and Sons. N.Y. 1975. p. 440.
- Redmond, D.E., Maas, J.W., Kling, A. y cols.: Changes in primate social behavior after treatment with alpha-methyl-para-tyrosine. Psychosom. Med. 33: 97-113. 1971
- Reed, C.F., Witt, P.N.: Factors contributing to unexpected reactions - in two human drug-placebo experiments. Conrontations psy chiatriques. 8:57-68. 1968.
- Richelson, E.: Neuroleptics and neurotransmitter receptors. Psychiatr. Ann. 10, 11:21-40. 1980.
- Riege, W.H., Morimoto, H.: Effects of chronic stress and differential environments upon brain weights and biogenic amine levels in rats. J. Comp.& Physiol. Psychol. 71: 396-404. 1970. .

- Rosensweig, M.R., Krech, D., Bennett, E.L.: Heredity, environment, - brain biochemistry and learning. En: Current Trends in Psychological Theory. Univ. of Pittsburgh Press. 1961 . 87-110.
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L.: Effects of differential environments on brain weights and enzyme activities in gerbils, rats and mice. Dev. Psychobiol. 2, 87-95. 1969.
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L.: Cerebral changes in rats exposed individually to an enriched environment. J. Comp. Physiol Psychol. 80: 304-313. 1972.
- Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L.: Experiential influences on brain anatomy and brain chemistry in rodents. En: Studies on the development of behavior and the nervous system. G. Gottlieb. Ed. Academic Press. N.Y. 1978. 289-327.
- Rosenzweig, M.R.: Animal models for effects of brain lesions and for rehabilitation. En: Theoretical considerations for brain injury rehabilitation. P. Bach-y-Rita. Ed. Hans - Huber Publishers. Berna. 127-172. 1980.
- Sears, M.L., Neufeld, A.H., Jampol, L.M.: Prostaglandins. Invest. Opth 12: 161. 1973.
- Schallert, T., Wishaw, I., Ramírez, V., Teitelbaum, P.: Compulsive, abnormal walking caused by anticholinergics in akinetic, 6-hydroxydopamine treated rats. Science. 199: 1461-1463. 1978a
- Schallert, T., Wishaw, I., Ramírez, V., Teitelbaum, P.: 6-hydroxydopamine and anticholinergic drugs. Science. 202: 1215-1317. 1978b.
- Schildkraut, J.J.: Depression and biogenic amines. En: American Handbook of Psychiatry. Ed. S.Arieti. Basic Books Inc. 1976. vol 6. 461-487.
- Schwartz, S.: Effect of neonatal cortical lesions and early environmental factors on adult rat behavior. J.Comp. Physiol.Psychol. 57: 72-77. 1964.

- Schacter, M., Bédard, P., Debono, A.G. y cols.: The role of D-1 and D-2 receptors. Nature. 286: 157-159. 1980.
- Scholomskas, A.J.: An old side effect revisited: Visual hallucinations Psychiatr. Ann. 10(11): 47-59. 1980.
- Seheving, L.E., Vedral D.f. Pauly, J.E.: Daily circadian rhythms in -- rats to d-amphetamine sulfaty: effect of binding and -- continuous illumination on the rythm. Nature. 219: 621-622. 1968.
- Siegel, S.: Morphine analgesic tolerance: its situation specificity - supports a pavlovian conditioning model. Science. 193 : 323-325. 1976.
- Siegel, S.: Evidence from rats that morphine tolerance is a lerned -- response. J. Comp. & Physiol. Psychol. 89: 498-506. 1975
- Siegel, S., Hinson, R.E., Krank, M.D.: Modulation of tolerance to the lethal effects of morphine by extinction. Behav. & neural Biol. 25: 257-262. 1979.
- Simon, H., Scatton, B., LeMoal, M.: Dopaminergic A10 neurons are invol-- ved in cognitive functions. Nature. 286: 150-151. 1980
- Shettleworth, S.J.: Reinforcement and the organization of behavior in golden hamsters: hunger, environment and food reinfor--- cement. J. Exp. Psychol: Animal Behavior Processes. 104: 56-87. 1975.
- Silverman, P.: Animal behavior in the laboratory. Pica Press., N.Y. -- 1978.
- Singh, J.M.: Factors affecting the development of tolerance to pento-- barbital and thiopental: En:Drug Addiction:Experimental Pharmacology. Eds. J.M. Singh, L. Miller y H. Lal., Futu-- ra Publishing Co. N.Y. 1972. 235-246.
- Skirboll, L.R., Grace, A.A., Bunney, P.S.: Dopamine Auto-and Postsynap-- tic Receptors: Electrophysiological Evidence for diffe-- rental sensitivity to dopamine agonists. Science 206: 80-82. 1979.

- Singer, W.: The role of matching operations between pre and postsynaptic activity in Experience-dependent modifications of visual cortex functions. En: Neural Growth and Differentiation. Eds. E. Meisami y M. Brazier. Raven - Press. N.Y. 1979. 295-310.
- Singh, M.M., Nasrallah, H.A., Lal, H. y cols.: Treatment of tardive dyskinesia with diazepam: indirect involvement of limbic, possibly GABA-ergic Mechanisms. GABA neurotransmission. Br. Res. Bull. 5(2): 673-680. 1980.
- Snyder, S.H.: Los receptores de los opiáceos y sustancias opiáceas endógenas. En: El Cerebro. Libros de Investigación y Ciencia. Barcelona. 1981.154-169.
- Snyder, S.H.: Action of anticholinergic drugs on striatal dopamine. Pharmac. Ther. B. 2: 65-70. 1976.
- Solano-Flores, G.: Model for the continuous description of motion - and position. Percept. Mot. Sk. 53: 43-48. 1981.
- Steven, P., Marangos, P. y cols.: The benzodiazepine-GABA-chloride - ionophore receptor complex: common site of minor tranquilizer action. Biol. Psychiatr. 16(3): 213-229.1981
- Stawars, R.J. y cols.: on the significance of the increase in homo Vanillic Acid (HVA) caused by antipsychotic Drugs in corpus striatum and limbic forebrain. Psychopharmacologia. 43(2): 125-130. 1975.
- Stevens, J.R.: Dopamine regulation in the mesolimbic system: The GABA connection. GABA neurotransmission. Br. Res. Bull. 5(2) 231-236. 1980.
- Steg, G.: Efferent muscle control in rigidity. Ac. Physiol. Scand. 61: 1-53. 1964.
- Tiffany, S.T., Baker, T.B.: Morphine tolerance in rats: congruence with a pavlovian paradigm, J. Comp. & Physiol. Psychol. 95(5): 747-762. 1981.

- Tyler, R., Tyler, K.: Animal Models (Parkinson's Disease). En: Cu---
rrent Neurology. Eds. Tyler y Dawson. Houghton Mifflin
Profesional Publ. 1978. 142-165.
- Ungerstedt, U.: 6-hydroxydopamine induces degeneration of central mo
noamine neurons. Eur. J. Pharmac. 5: 107-110. 1968.
- Ungerstedt, U., Ljunberg, T., Steg., Behavioral, Physiological and -
Neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced
degeneration of the nigrostriatal dopamine system. Act
Physiol. Scand. (suppl. 367) 82: 69-93. 1971.
- Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the
rat brain. Act. Physiol. Scand. Suppl. 367. 1. 1971.
- Ungerstedt, U., Avemo, A., Avemo, E.: Animal models of parkinsonism.
Adv. Neurol. 3: 257-21. 1973.
- Uriarte, V.: Psicofarmacología. Editorial Trillas., México. 1978.
- Valencia-Flores. M.: Superreactividad a la anfetamina inducida por -
programas de reforzamiento. Tesis de maestría. Fac. de
Psicología, UNAM. 1981.
- Vesell, E.S.: Genetic and environmental factors affecting drug dispo
sition in man. Clin. Pharm. & Ther. 22: 659-679. 1977.
- Wall, P.D.: Mechanisms of plasticity of connection following damage
in adult mammalian nervous system. En: Recovery of fun
tion: Theoretical consideraions for brain injury reha
bilitation. Ed: P. Bach-y-Rita. Hans Huber Publ. Berna .
1980. 91-105.
- Waehrens, J., Gerlach, J.: Bromocriptine and imipramine in endogenous
depression: a double-blind controlled trial in outpa--
tients. J. Affect. disord. 3(2) 193-202. 1981.
- Wagemaker, H., Lipmann, S.B.: The selection of lithium responders. -
Psychiatr. Ann. 10, 11: 41-46. 1980.
- Weiss, B.: Long-Term Behavioral Consequences of exposure to drugs and
pollutants. En: Alcohol, drugs, and brain damage. Ed. JG
Rankin. Research Foundation of Ontario. 1975. 71-79.

- Walker, Ch.A.: Twenty-four rhythms of DL-Amphetamine in isolated and aggregated mice. En: Drug addiction: Experimental pharmacology. Eds. J.M. Singh, L. Miller y H. Lal. Futura Publishing. Co. N.Y. 1972. 247-253.
- Walsh, R.N., Cummins, R.A.: Mechanisms mediating the production of environmentally induced brain changes. Psychological bulletin. 82 (6): 986-1000. 1975.
- Walsh, R.: Effects of environmental complexity and deprivation on brain Anatomy and Histology. A review. Intern. J. Neurosciences. 12: 33-51. 1981.
- Woolverton, W.R., Shuster, C.R.: Behavioral Tolerance to cocaine. En: Behavioral Tolerance.: Research and treatment implications (Nat. Institute on Drug Abuse Research Monograph. No, 18) Washington . 1978.