

7011 130



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

TRES MODELOS EXPERIMENTALES DE CATALEPSIA EN RATA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: PSICOLOGO PRESENTA: JOSE DE JESUS SANCHEZ ORTIZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE ANTONIO GALINDO M. DIRECTOR DE LA FACULTAD: DR. JUAN JOSE SANCHEZ S.

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

indice_

Resumen	1
Capitulo 1	
Definiciones y algunas consideraciones nosologicas y clinicas	1.1
Estupor catatonico	1.1
Excitacion catatonica	1.2
Capitulo 2	
Bases anatomicas y fisiologicas de la catalepsia; el sistema extrapiramidal (ganglios basales)	2.1
Capitulo 3	
La dopamina como neurotransmisor importante en el fenomeno cataleptogenico	3.1
Biosintesis de la dopamina	3.1
La Dopamina en la enfermedad de Parkinson	3.3
Capitulo 4	
La serotonina como neurotransmisor en la catalepsia	4.1
Biosintesis de la serotonina	4.1
Mecanismos de accion	4.2
Efectos de la serotonina en el SNC	4.2
Antagonistas de la serotonina	4.3
Hipotesis	5.1
Metodo	6.1
Resultados	7.1
Discucion	7.3

Bibliografia	B.1
APENDICES	
Apendice A	
Los neurolepticos o los antipsicoticos (cloropromacina) como inductor de catalepsia	A.1
Apendice B	
La cloropromacina y la dopamina	B.1
Apendice C	
Neuroquimica del fenomeno cataleptogenico	C.1
Efectos de la motilidad posibles mecanismos neurologicos	C.2
Activacion conductual de los opiaceos	C.3
La akinesia	C.4
Apendice D	
La dopamina en los ganglios basales	D.1
Peptidos opioides en los ganglios basales	D.2
Apendice E	
Otros farmacos inductores de catalepsia la morfina y la fenilciclidina	E.1
La morfina	E.1
Receptores opiaceos en los ganglios basales	E.4
Apendice F	
La Fenilciclidina	F.1
Estudios etofarmacologicos	F.2
Conducta operante	F.3
Alteracion en la liberacion y metabolismo de los neurotransmisores	F.3
Receptores de la fenilciclidina	F.3
Alteraciones en la actividad neuronal	F.4

RESUMEN

El presente estudio se realizo para comparar tres modelos de catalepsia en rata; modelo 1) determinar la dosis respuesta para la cloropromacina y el haloperidol; modelo 2) aplicacion de neurotoxinas: acido kainico, paracloroanfetamina y 3-acetilpiridina; modelo 3) la aplicacion de estas neurotoxinas mas la paracloroanfetamina en todos los casos para depletar serotonina. Estos modelos fueron estudiados para determinar cual es el tratamiento idoneo para ser utilizado en el estudio de la catalepsia, con este proposito se sometieron a las ratas a cuatro diferentes pruebas, para determinar la presencia o ausencia de la catalepsia, tambien se evaluaron diferentes signos neurologicos (como el salto, la abduccion de patas, la asimetria postural, la ataxia, la rigidez y la akaticia) para caracterizar otras alteraciones asociadas a dicho fenomeno cataleptogenico. El estudio se realizo con tres diferentes tipos de tratamiento, en el primer grupo de ratas se le administro unicamente la Cloropromacina (25 mg./kg. i.p.), o el Haloperidol (2 mg./kg. i.p.), en el segundo grupo se administro un pretratamiento con neurotoxinas, tales como: Acido kainico (2.5 mg./kg. i.p.), Paracloroanfetamina (2.5 mg./kg. i.p.) y 3-Acetilpiridina (65 mg./kg. i.p.) mas Cloropromacina (25 mg./kg. i.p.) en todos los casos, a un tercer grupo se le administraron las neurotoxinas mencionadas arriba, y a las 24 horas despues se le inyecto Paracloroanfetamina (PCA) (2.5 mg./kg. i.p.), con el fin de depletar las terminaciones nerviosas de la serotonina (5HT) y por ultimo se le administro el Haloperidol (2 mg./kg. i.p.), para evocar la catalepsia.

Los resultados fueron los siguientes: 1).- Con el analisis de la correccion de la chi cuadrada, se encontro que si hay diferencia estadistica significativa entre los tratamientos dos y tres, en las pruebas de equilibrio, madera, y buda, a si como tambien en la catalepsia, pero no se encontro diferencia estadistica significativa en la prueba de rejilla y en la muerte, 2).- Con el analisis de la chi cuadrada se encontro que no hay diferencia estadistica significativa entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento dos, 3).- No hay diferencia estadistica significativa entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento 3, asi como tambien en la catalepsia y muerte, 4).- Con el analisis de la prueba exacta de Fisher se observo que con el pretratamiento de 3-Acetilpiridina + PCA, si hay diferencia estadistica significativa en la prueba de equilibrio.

Por lo anterior concluimos, que el pretratamiento con 3-Acetilpiridina + PCA es el mas adecuado, para el estudio de la catalepsia en rata, y se plantea la posibilidad de emplear este estudio para determinar las alteraciones neuroquimicas y morfologicas, que se encuentran con dicho tratamiento.

CAPITULO I -
DEFINICIONES Y ALGUNAS CONSIDERACIONES NOSOLOGICAS Y CLINICAS

La catalepsia es un estado de inmovilidad o de retencion involuntaria de los miembros u otras partes del cuerpo, con diversos grados de resistencia al moverlos, se puede observar esta conducta en esquizofrenicos, histericos y en estados hipnoticos.

Esto debe distinguirse de la cataplejia, que es un brusco y transitorio ataque de debilidad muscular, con perdida de conciencia o sin ella.

Aparte de la ya descrita, hay otros tipos de catalepsia, una de estas es el tipo catatonico, que se caracteriza por fases de estupor o de excitacion, en las cuales el negativismo y el automatismo son rasgos prominentes.

Puede haber alternancia entre periodos de poca actividad o de inmovilidad, y lapsos de actividad excesiva y explosiva. No obstante, con frecuencia un episodio catatonico presente a lo largo de su evolucion solo una fase, ya sea de estupor o de actividad excesiva y desorganizada.

Por otra parte, puede haber una mezcla de sintomas que suelen interpretarse como caracteristicos de una u otra fase.

La edad en que con mas frecuencia aparece este trastorno, es entre los 15 y 25 anos.

De los diversos tipos de esquizofrenia, la catatonía es la que con mayor frecuencia tiene un principio agudo y va precedida de una experiencia emocional dolorosa que la precipita. El pronostico respecto a una recuperacion con reintegracion de la personalidad, despues de un episodio catatonico, es mas favorable que otros tipos de esquizofrenias, aunque el tipo catatonico tiende a transformarse en estados que se acercan al tipo hebefrenico o al paranoide, con una desorganizacion permanente de la personalidad.

ESTUPOR CATATONICO

Esta fase a menudo va precedida de depresion, incomodidad o agitacion emocional acumulada. El enfermo no comunica su estado de animo y sus reacciones se caracterizan por una falta de interes, preocupacion, pobreza emocional y elucubraciones oniricas; su rostro

tiene un aspecto semejante a una mascara y a menudo mantiene los ojos cerrados. Puede mantenerse de pie casi inmovil, y rara vez cambia su posicion a lo largo del dia, en la piel de sus pies se crean edemas. Se opone a cualquier esfuerzo que se haga para cambiar sus actitudes, a menudo forzadas y peculiares que ha adoptado y que puede mantener durante meses. En ocasiones, las manifestaciones fisicas de la catatonía muestran algunos puntos de similitud con la acinesia y la rigidez del Parkinsonismo. Se puede presentar rigidez o flexibilidad, estado en el que el paciente no inicia movimientos espontaneos, si no que mantiene las posturas en las que pasivamente se deja colocar. Debido a la obediencia automatica, el enfermo efectua a veces, cualquier instruccion verbal, no importa cual absurda o peligrosa sea. No trata de esquivar movimientos que atentan contra su persona, aunque no da indicios de percibir lo que sucede a su alrededor, el paciente en realidad registra los hechos de su ambiente, y cuando comienza hablar hace un relato sorprendente de lo sucedido.

Despues de un periodo en extremo variable, el enfermo puede salir lentamente o a veces subitamente de esa profunda inhibicion generalizada. En ocasiones, la rigidez y el negativismo desembocan en respuesta a estímulos afectivos.

EXCITACION CATATONICA

Se caracteriza por actividad motora agresiva y desorganizada, no se acompaña de expresion emocional y los estímulos externos no la modifican; en apariencia esta conducta no tiene finalidad y por lo general es estereotipada.

De todos los esquizofrenicos, el catatonico excitado es el que con mas frecuencia muestra una conducta impulsiva e impredecible, sin advertencia previa o sin causa aparente, en forma subita agrede a un observador inofensivo, destruye su ropa, permanece desnudo e ignora toda limpieza excretoria.

El negativismo habitualmente es acentuado, el fluir del habla varia desde el mutismo hasta una verborrea que sugiere fuga de ideas. Es frecuente que el enfermo adopte posturas bizarras y que manifieste amanerismos, estereotipias y muecas. Esta conducta puede deberse a alucinaciones visuales y auditivas aterradoras, el paciente puede mostrarse insomne.

La prueba de la catalepsia, es comunmente utilizada en las pruebas de los laboratorios como un indicador de la actividad neuroleptica de los farmacos antipsicoticos.

Los agentes mas utilizados para producir la catalepsia son los neurolepticos y los opiaceos, los cuales inducen inmovilidad en las ratas.

CATALEPSIA 1.3

Sin embargo no hay acuerdo, en la definicion de catalepsia y catatonía inducida en rata. Mientras unos dicen que la catatonía no puede ser diferenciada de la catalepsia, otros dicen que son fenomenos diferentes. Por ejemplo Costall y Naylor (1974), dice que la catatonía es un estado de inmovilidad con rigidez y la catalepsia es un estado de inmovilidad con flacidez producida por los neurolepticos. Esta diferenciación se puede deber tambien, a las lesiones producidas en el cerebro y a la interacción del farmaco.

CAPITULO II - BASES ANATOMICAS Y FISIOLOGICAS DE LA CATALEPSIA; EL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL (GANGLIOS BASALES)

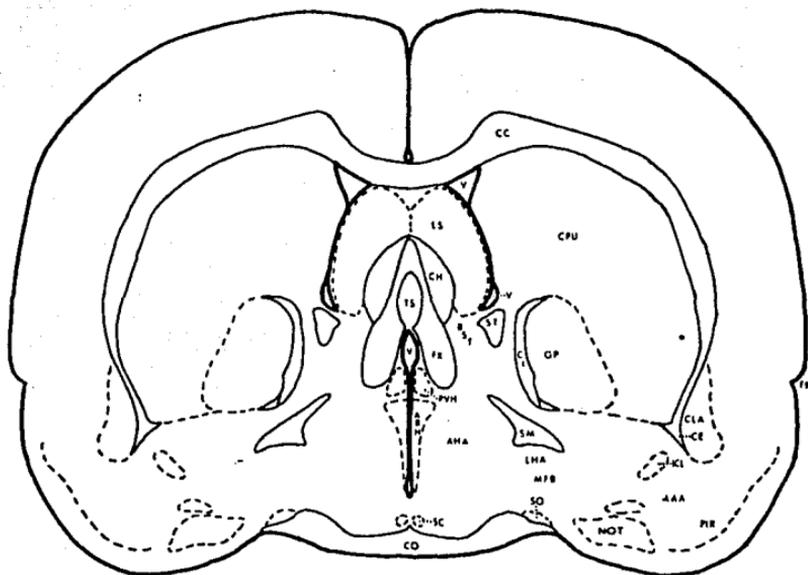
Diferentes estudios han sugerido que los ganglios basales en especial la sustancia negra y el nucleo estriado tienen una gran relevancia en la catalepsia inducida por diferentes farmacos (neurolepticos y opeaceos), es por eso que los describiremos en este capitulo.

No hay acuerdo aun, acerca de que es lo que constituye el sistema extrapiramidal. En general, puede decirse que consta de los ganglios basales y de ciertas porciones de la corteza cerebral. Hablando con mas claridad, incluyen las estructuras motoras y las neuronas que proveen funciones motoras, a parte de las correspondientes al haz piramidal. La porcion ganglionar basal esta formado por el cuerpo estriado (caudado y putamen), el globus palido y la sustancia negra, a ellos se anade muchas veces el nucleo rojo, el cuerpo subtalamico y el cerebelo, las zonas corticales correspondientes al sistema extrapiramidal no estan bien definidas.

Los nucleos estriado, caudado y lenticular o putamen, representan los principales centros efectores motores del paleoencefalo, (dibujo 1). El cuerpo estriado se reagrupa en dos subcentros; nucleo caudado y lenticular o putamen. Basandose en sus conexiones anatomicas, su funcion y su origen embriologico, se ha dividido al nucleo estriado en dos masas denominadas; pallidum o paleostriatum, que contiene dos nucleos internos; el lenticular y el neostriatum, constituido por el nucleo caudado y el nucleo externo del lenticular o putamen. En el lenguaje anatomico, se dice pallidum por paleostriatum y estriatum por neostriatum,

En los vertebrados inferiores, estos nucleos dependen del bulbo olfatorio, que es un cerebro primitivo. Cuando en su ascenso evolutivo las vias de la sensibilidad corporal y las vias sensoriales, excepto el olfato, alcanzan el nivel del presentecefalo y constituyen el paleoencefalo sensitivo o talamo, este se relaciona con los nucleos estriado, que son estructuras efectoras del cerebro olfatorio y se les anexiona parcialmente, constituyendo con ellos un centro superior sensitivo motor.

En los mamiferos, estas estructuras se han desarrollado mas, dado que en ellos las vias de la sensibilidad, tras haber sobrepasado el nivel del paleoencefalo de los reptiles, llegan al telencefalo, lo cual da lugar a la formacion del neoencefalo, centro de la sensibilidad consciente y de la motricidad voluntaria. No obstante, la corteza cerebral, no se reserva la totalidad de la funcion motora, sino que deja a los nucleos estriado, sus antiguas funciones como centro, de actividades automaticas que se asocian a la actividad consciente.



Dibujo 1. En este dibujo se muestra la situación anatomica del estriado y del globus pallidus en la rata. CPU=caudado putamen y GP=globus pallidus, tomado de Pellegrino, Pellegrino y Cushman (1979).

Las relaciones del núcleo estriado con el talamo y la corteza, proporcionan la demostración, de esta función, las aferencias de los núcleos estriado son dobles, paleocencefalicas con el talamo y neocencefalicas con la corteza cerebral. Las aferencias paleocencefalicas estan aseguradas por las fibras talamoestriadas que proceden del núcleo centro mediano y de los núcleos intralaminares, las estructuras mas antiguas del talamo, llegan al estriado (núcleo caudado y putamen) tras atravesar la capsula interna.

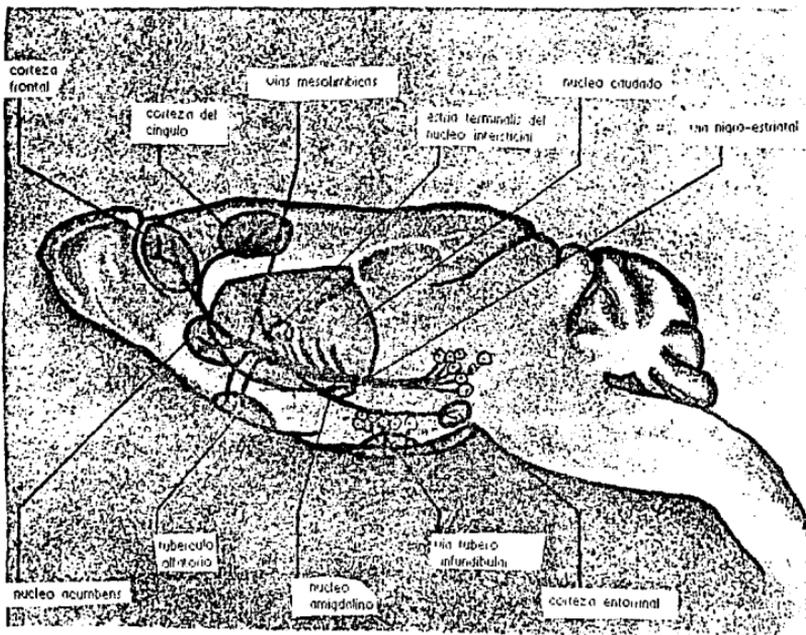
Las aferencias corticales se originan en la corteza sensitiva y motora, y descienden a traves de la sustancia blanca del hemisferio, hasta el núcleo caudado y putamen, asegurando de este modo la asociación de las motricidades voluntaria e involuntaria.

Las vias optoestriatales terminan indiferentemente en una u otra de estas masas grises, que a su vez, estan unidas entre si por neuronas putapalidales e intrapalidales. Por el contrario, las vias eferentes del pallidum y del estriado tienen otro destino.

Las fibras que salen del estriado, esto es del núcleo caudado y del putamen, terminan en el pallidum, que es el unico centro eferente (dibujo 2).

Las fibras eferentes del pallidum forman dos fasciculos: uno ventral, el asa lenticular, que surge de los tabiques medulares que dividen la parte interna del núcleo lenticular y dorsal, el fasciculo lenticular, que emerge de la cara superior y de la punta del pallidum. El asa y el fasciculo lenticulares se unen y rodean por delante a la capsula interna, para alcanzar la region subtalamica. En tanto que, una parte de sus fibras se dirigen hacia los núcleos vegetativos del hipotalamo (fasciculo palido-hipotalamico), asegurando la interrelacion vegetativa del núcleo estriado durante el movimiento, y otras suben hasta el talamo optico (fasciculo talamico), la mayor parte se dispersan en direccion a los diferentes núcleos subtalamicos, como a la zona incerta, al núcleo subtalamico, al núcleo rojo y a la sustancia negra, constituyendose de esta forma los denominados campos subtalamicos de Forel. Los cuales estan integrados como siguen: el campo H2, esta representado por el fasciculo lenticular, que llega a la region subtalamica, el campo H1, por el fasciculo talamico, y el campo H, por las fibras destinadas al núcleo rojo.

Las vias eferentes del paleoestriatum gobiernan los centros motores y por lo tanto se pueden considerar como el origen principal de las vias extrapiramidales subcorticales. Por el contrario, el estriado tiene muy escasas conexiones directas con las vias subcorticales. En cambio, por sus neuronas que lo unen al palido, es evidente que controle la accion de este. La clinica corrobora este concepto, Lhermitte, lo describe como sigue: "El palido, núcleo mas



Dibujo 2. Algunos tractos dopaminérgicos en el cerebro de ratona (representación sagital).

antiguo y unico que esta en directa conexion con los pisos subyacentes, gobierna el tono y la coordinacion de los movimientos automaticos elementales, por ello su destruccion se acompaña de rigidez muscular, como en el Parkinsonismo, de acinesia y de falta de coordinacion en los movimientos".

El estriado nucleo mas reciente y colocado como una derivacion del circuito paleoencefalico, controla al nucleo palido ejerciendo sobre el una accion inhibitora. Si se destruye, disminuye el tono y aparecen movimientos desordenados, caracteristicos de la enfermedad de corea y atetosis.

Se admite que el nucleo palido y el estriado tienen un origen embriologico distinto, el primero procede del diencefalo, el cual se separa secundariamente con las fibras de la capsula interna; por el contrario, el estriado representa una porcion del telencefalo, una parte engrosada de la corteza (ganglio basal), de esta manera, entendemos mejor por que el palido (paleoestriatum) se desarrollo antes que el estriado (noestriatum), y como este ultimo ejerce un efecto inhibitor, sobre el centro diencefalico propiamente efector.

CAPITULO III - LA DOPAMINA COMO NEUROTRANSMISOR IMPORTANTE EN EL FENOMENO CATALEPTOGENICO

LA DOPAMINA

Una de las teorías más aceptadas en la inducción de catalepsia, es la del aumento de la Dopamina (DA), en el núcleo estriado y sustancia negra, producida por diferentes fármacos (opaecos y neurolepticos) es así que la DA es un neurotransmisor muy importante en la aparición de esta.

La dihidroxifeniletilamina o dopamina y sus productos metabólicos, noradrenalina o norepinefrina, y adrenalina o epinefrina son compuestos orgánicos del grupo de las catecolaminas (se les dice así ya que contienen un núcleo catecol y un grupo amino).

La dopamina se halla en el sistema nervioso central de los mamíferos, no solo como precursor de la norepinefrina si no que representa más del 50% del contenido total de las catecolaminas en el sistema nervioso central. Las concentraciones más altas de dopamina se hallan en el núcleo caudado o putamen, en el núcleo estriado y en el tubérculo olfatorio. Hay evidencias que sugieren que este agente puede desempeñar un papel importante en las funciones extrapiramidales por encontrarse en grandes cantidades en los ganglios basales. La dopamina también se encuentra en el ganglio cervical superior, donde parece desempeñar otro papel diferente del de ser precursor de la norepinefrina.

El ganglio cervical tiene cuando menos tres poblaciones diferentes de neuronas: colinérgicas, noradrenergicas y unas pequeñas neuronas intensamente fluorescentes llamadas PIF, estas neuronas parece ser que contienen a la dopamina. El significado funcional de estas células aun es desconocido, aunque se ha sugerido que la dopamina liberada por estas interneuronas es la responsable de la hiperpolarización del ganglio.

Biosíntesis de la dopamina

Las catecolaminas son sintetizadas en el encefalo, en las células cromafines, en los nervios y en los ganglios simpáticos a partir de su aminoácido precursor, la tirosina, mediante una secuencia de reacciones enzimáticas, esto fue postulado por Blaschko en 1939 y confirmadas por Nagatsu y col., en 1964, con la demostración de que la enzima tirosina hidroxilasa interviene en la conversión de L-tirosina a L-dopa. Este aminoácido precursor se encuentra normalmente en la circulación sanguínea, es captado y concentrado dentro del encefalo y quizás en otros tejidos, con innervación simpática mediante un mecanismo de transporte activo. Una vez que se encuentra en el interior de las neuronas periféricas, la tirosina

sufre una serie de transformaciones químicas que conducen a la formación de la norepinefrina, o en el encefalo en el cual se transformara en norepinefrina, dopamina o epinefrina dependiendo, de si, se encuentre la feniletanolamina N-metiltransferasa o la dopamina-beta-hidroxilasa.

En resumen, la síntesis de cualquier transmisor puede requerir de una sola etapa catalizada por una enzima (como en el caso de la acetilcolina) o hasta tres etapas como es el caso de la norepinefrina, que es la vía de síntesis final del sistema dopaminérgico, es decir; la biosíntesis dopaminérgica se da como sigue: el material inicial es el aminoácido tirosina, que es absorbido por el pie terminal de la neurona desde la circulación sanguínea, la tirosina se convierte, por acción de la tirosina hidroxilasa, en la sustancia intermedia L-dopa una segunda enzima, la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, convierte a la L-dopa en dopamina, y una tercera enzima, la dopamina beta-hidroxilasa convierte a la dopamina en norepinefrina (dibujo 3).

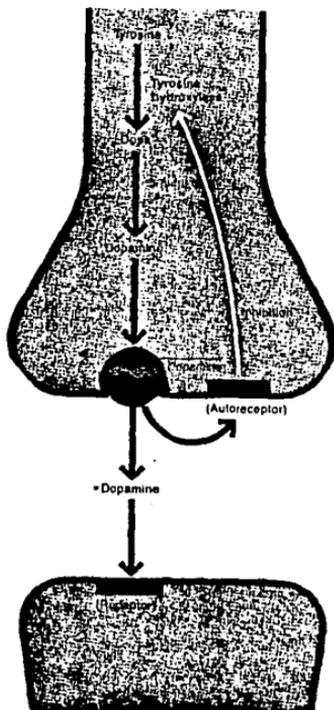
El mecanismo mediante el cual el aumento de la actividad neuronal acelera la síntesis del transmisor, continúa siendo desconocido. Hay numerosas hipótesis que explican este fenómeno entre estas están: primero que la norepinefrina y la dopamina pueden inhibir a la tirosina hidroxilasa *in vitro*, y la reducción de estas aminas en un pequeño grupo de interneuronas estratégicamente situadas y en íntima asociación con la enzima, pudieran estimular la actividad de la tirosina hidroxilasa. Por lo tanto, el producto final de esta reacción, la norepinefrina o dopamina, podrían actuar como inhibidor efectivo de la enzima que es el factor limitante de su velocidad de biosíntesis.

Una segunda hipótesis dice que el aumento de la actividad neuronal podría aumentar de manera directa la cantidad de la enzima proteica (tirosina hidroxilasa), ya sea por el incremento de la síntesis de la tirosina hidroxilasa o mediante la inhibición de la eliminación o destrucción de esta enzima.

Una tercera hipótesis dice que la actividad neuronal podría resultar de la liberación de una hormona local que influye sobre la actividad enzimática.

La cuarta hipótesis dice que el flujo de iones que ocurre durante el estímulo nervioso podría aumentar la actividad enzimática mediante un efecto alostérico que daría como resultado un cambio conformativo de la molécula de la proteína enzimática.

Quinta la actividad neuronal podría alterar la captación de la tirosina en algún sitio específico en donde, en forma selectiva sería convertida en L-dopa.

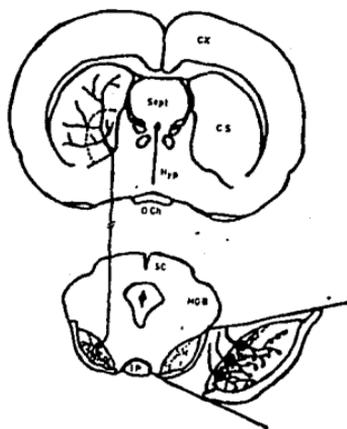


Dibujo 3. Acción neurotransmisora de la dopamina (DA) y su receptor, que generalmente está acoplado a la adenilato ciclasa.

La dopamina en la enfermedad de Parkinson

Se suele aceptar que los síntomas de la enfermedad de Parkinson son el resultado de la degeneración de un grupo de neuronas que se encuentran en la sustancia negra, situada en la base del cerebro, y cuyas fibras se proyectan sobre los ganglios basales (dibujo 3A). Estas neuronas secretan el neurotransmisor dopamina en los pies terminales de sus fibras, su degeneración reduce la cantidad de dopamina disponible y por lo tanto no es capaz de entrar en contacto con los receptores de las células postsinápticas situadas en los ganglios basales. En consecuencia, las células postsinápticas receptoras empiezan a funcionar anormalmente y provocan los síntomas característicos del Parkinsonismo: temblores, rigidez y una demora en la iniciación del movimiento, aunque en el cerebro de los pacientes, la dopamina está casi agotada, al parecer no están dañados los receptores de la dopamina, situados en los ganglios basales. El tratamiento para esta enfermedad es administrar levodihidro:ifenilalanina (L-dopa), que es el aminoácido precursor de la dopamina. Cuando se administra L-dopa oralmente, penetra en el torrente sanguíneo y es transportado hasta el cerebro en donde se absorbe y se transforma en dopamina (el neurotransmisor dopamina no puede penetrar el cerebro desde la sangre).

De esta manera la dopamina recién elaborada, puede actuar como un activador, que estimula los receptores de dopamina de los ganglios basales. La L-dopa al ser capaz de compensar la falta de dopamina endógena, puede eliminar alguno de los síntomas de la enfermedad.



Dibujo 3A. Vía dopaminérgica nigroestriatal, los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas, están confinadas en la porción compacta de la sustancia negra. CS=cuerpo estriado, SN=sustancia negra, c=porción compacta de la sustancia negra, r=porción reticulada de la sustancia negra.

CAPITULO IV - La Serotonina como neurotransmisor en la catalepsia

Los neurolepticos, y los opiaceos (pero no los colinergicos) inducen catalepsia que es atenuada por lesiones en el rafe o por el bloqueo de la transmision de la serotonina (5HT). La influencia de la transmision de la 5HT depende de los neurolepticos usados. La sustancia negra parece ser una estructura importante en el contenido de la 5HT y ademas un inductor de la catalepsia inducida por neurolepticos. La destruccion de la inervacion de la 5HT en la sustancia negra, hace decrecer la catalepsia provocada con flufenazina.

Por otra parte la serotonina o 5-hidroxitriptamina, es un neurotransmisor que tiene la propiedad de producir contraccion en el musculo LISO. A mediados del siglo XIX, los cientificos descubrieron una sustancia que aparecia en el suero de la sangre coagulada, y no fue, sino hasta el siglo XX que los cientificos de la clinica Cleveland, lograron aislar esta sustancia que producia hipertencion, a esta sustancia aislada de la sangre le llamaron serotonina. Por la misma epoca, en Italia hallaron una sustancia que se encontraba en concentraciones elevadas en las celulas enterocromafines de la mucosa intestinal, a esta sustancia le llamaron enteramina. Posteriormente ambas sustancias fueron cristalizadas y se demostro que eran identicas a la 5-hidroxitriptamina. La naturaleza indologica de esta molecula, comparte mucha semejanza con la droga LSD, (la interaccion de una con otra, puede ser demostrada en preparaciones in vitro en el musculo liso).

Quando se aislo por primera vez la 5-hidroxitriptamina, en el sistema nervioso central de los mamiferos, aparecio la hipotesis de que algunas enfermedades mentales podrian deberse a anomalias bioquimicas en su sintesis, esta manera de pensar se extendio aun mas cuando se demostro que la reserpina disminuia los depositos de 5-HT, en el encefalo y se observo una depresion conductual profunda.

Biosintesis de la serotonina (5-HT)

La primera etapa en la biosintesis de la serotonina, es la captacion del amonoacido triptofano, el cual constituye el substracto primario para la sintesis. El plasma del triptofano, proviene primordialmente de la dieta, y la supresion del triptofano, que se adquieren en los alimentos, pueden hacer que disminuyan en forma considerable las cifras de serotonina en el encefalo. Ademas un proceso activo de captacion, facilita la penetracion del triptofano en el interior de las neuronas y esta entrada puede ser afectada por otros aminoacidos como la fenilalanina, esto es debido a que los niveles del triptofano tienen una variacion ritmica diaria y parece ser que esta variacion de sus concentraciones, pudieran influir sobre

la velocidad de su síntesis en el sistema nervioso.

La siguiente etapa es la hidroxilación del triptófano, en la posición del carbono 5 (C-5), para formar el 5-hidroxitriptófano (5HTP), la enzima responsable de esta reacción es la del triptófano hidroxilasa, la cual está en bajas concentraciones en la mayor parte de los tejidos, incluyendo el encefalo.

Después de dicho paso, la 5-HTP es descarboxilada, y se forma la serotonina 5-HT, (dibujo 4).

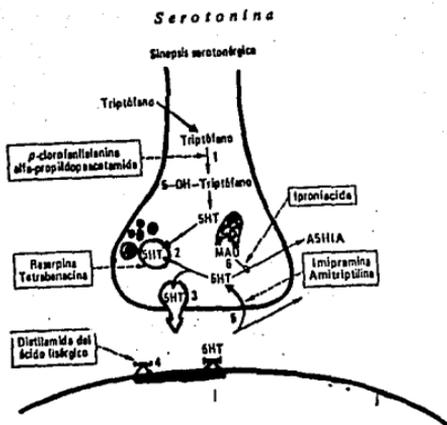
Mecanismo de acción

La serotonina realiza numerosas acciones y como en el caso de la histamina, hay numerosas diferencias farmacológicas, de acuerdo a la especie, por lo cual, es difícil hacer generalizaciones. De los estudios con antagonistas selectivos y de los resultados de los experimentos de fijación en los tejidos, parece ser que las acciones de la serotonina son mediadas por receptores localizados sobre las membranas de las células blanco. Se han identificado, dos subconjuntos de receptores para la serotonina a los cuales se les nombraron como 5-HT₁ y 5-HT₂. La mayor parte de los receptores periféricos de la serotonina en plaquetas y músculo liso, parecen ser del tipo 5-HT₂. Pero ambos tipos han sido localizados en el cerebro.

Las acciones de la serotonina sobre las células nerviosas y musculares, se acompañan por cambios, en la permeabilidad de la membrana a iones como el sodio, potasio y calcio y al acoplamiento estímulo secreción de las células enterocromafines y esto se asocia con el aumento en el influjo de calcio. La contracción o relajación del músculo liso causado por la serotonina se acompaña a menudo por elevaciones del monofosfato de guanosina cíclica (GMPC) o del monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), pero no es claro el significado de la asociación entre los nucleótidos cíclicos y la serotonina.

Efectos de la serotonina en el sistema nervioso central

En el sistema nervioso, la serotonina al igual que la histamina, es un potente estimulador de las terminaciones nerviosas sensoriales del dolor y comezón y se considera causante de algunos de los síntomas producidos por las picaduras de insectos, además es un activador poderoso de las terminaciones quimiosensibles, localizadas en el lecho vascular coronario. La activación de las terminales



Dibujo 4. Sinapsis serotoninérgica; 1.- síntesis enzimática, 2.- almacenamiento, 3.- liberación, 4.- interacción de los receptores, 5.- recaptación, y 6.- monoaminoxidasa (MAO).

nerviosas vagas aferentes se asocia con el reflejo de los quimiorreceptores (reflejo de Bezold-Jarisch). Esta respuesta refleja es una triada que consiste en bradicardia, hipotension e hiperventilacion. La bradicardia es mediada por impulsos vagales y motores hacia el corazon y puede ser bloqueada por la atropina, la hipotension es una consecuencia de la disminucion del gasto cardiaco que resulta de la bradicardia, la hiperventilacion es mediada por un aumento masivo de impulsos, desde el centro respiratorio y no es afectado por la atropina.

Antagonistas de la serotonina

Las acciones de la serotonina, al igual que las de la histamina, pueden ser antagonizadas en diferentes formas. Tal antagonismo puede ser utilizado en enfermos con tumores carcinoides y en otros padecimientos.

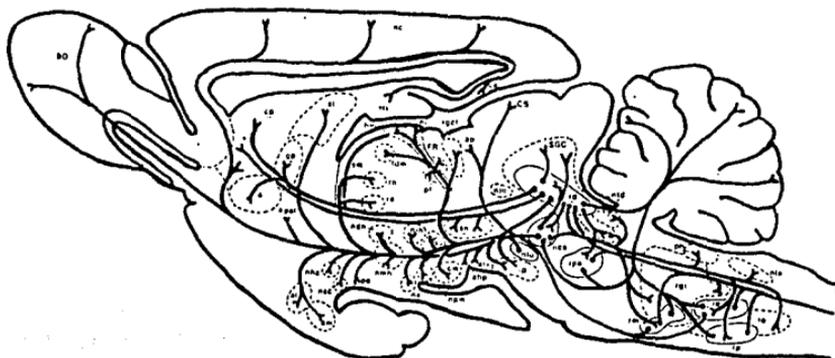
La sintesis de la serotonina puede ser inhibida por la p-clorofenilalanina y la p-cloroanfetamina. Sin embargo estos agentes, son demasiado toxicos para su uso general. El almacenamiento de la serotonina puede inhibirse por el empleo de la reserpina, pero los efectos simpaticoliticos de este medicamento y las concentraciones altas de serotonina circundantes que resultan de su liberacion, impiden su empleo en el carcinoma. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores es la unica solucion disponible para la limitacion terapeutica de los efectos de la serotonina.

La ciproheptadina y cierto numero de medicamentos experimentales, han sido identificados como agentes bloqueadores competitivos de los receptores de la serotonina. Los alcaloides del cornezuelo del centeno, se han descrito como agonistas parciales del receptor de la serotonina. La Ciproheptadina (pericactin) es semejante a los agentes antihistaminicos fenotiacinicos, en su estructura quimica y tiene acciones potentes de bloqueo hacia los receptores H1. Las acciones de la ciproheptadina son previsibles a partir de sus afinidades por los receptores H1, de la histamina y de la serotonina, esto hace que prevengan los efectos sobre el musculo lizo de ambas aminas, pero no tiene efecto sobre la estimulacion de la secrecion gastrica por la histamina.

Sus efectos anticolinergicos son importantes y produce sedacion.

Otro agente antagonista es la cetanserina, que esta en etapa de experimentacion, tiene cierta selectividad para los receptores de la 5-HT2 y no se le ha descubierto accion bloqueadora para los receptores 5-HT1.

La mayoria de las vias de la 5-HT se originan, en las neuronas de la region del rafe o de la linea media del puente, y en el tallo encefalico superior (dibujo 4A). La 5-hidroxitriptamina esta contenida en fibras sin mielina que inervan a la mayoria de las regiones del



Dibujo 4A. Algunas proyecciones ascendentes y descendentes del núcleo del rafe. cp=núcleo caudado putamen, gp=globus pallidus, sn=sustancia negra, rd=rafe dorsal, rm=rafe magnus, ro=rafe obscuro, rp=rafe pallidus y rpo=rafe pontis.

sistema nervioso central, pero la densidad de la inervacion varia. En muchas de las zonas del SNC, la serotonina tiene una potente accion inhibitoria, y esta se asocia con una hiperpolarizacion de la membrana que puede deberse a un incremento de la conductancia del potasio.

Por lo general, el efecto global de la 5-hidroxitriptamina, sobre la transmision de impulsos es tambien inhibitor. Existen especulaciones respecto a la posible intervencion de las vias serotoninergicas, en las alucinaciones inducidas por el LSD, ya que este compuesto puede antagonizar las acciones perifericas de la 5-Hidroxitriptamina. Sin embargo, el LSD no parece ser un antagonista, de la serotonina en el sistema nervioso central ya que se observo, la conducta tipica de las ratas, destruyendo los nucleos del rafe e inyectando LSD.

Otras funciones reguladoras que se han propuesto para las neuronas que contienen, serotonina incluyen el sueno, la temperatura, el apetito, el control neuroendocrinico y diversas conductas motoras.

HIPOTESIS GENERALES

1.- Las estructuras extrapiramidales son las mas directamente involucradas en la catalepsia inducida por la Clorpromacina o el Haloperidol.

2.- El sistema serotoninergico, ejerce una influencia excitadora sobre los centros generadores (sustancia negra y estriado), para producir la catalepsia inducida por la Clorpromacina o el Haloperidol.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Ho.- No hay diferencia estadística significativa en el comportamiento de las ratas, entre los grupos tratados con Clorpromacina y su pretratamiento correspondiente (modelo 2), y el Haloperidol y su pretratamiento correspondiente (modelo 3), en las pruebas cataleptogenicas, (rejilla, equilibrio, madera y buda).

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa en el comportamiento de las ratas, entre los grupos tratados con Clorpromacina y su pretratamiento correspondiente (modelo 2), y el Haloperidol y su pretratamiento correspondiente (modelo 3), en las pruebas cataleptogenicas, (rejilla, equilibrio, madera y buda).

Ho.- No hay diferencia estadística significativa en el comportamiento de las ratas, entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento utilizado con Clorpromacina (modelo 2).

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa en el comportamiento de las ratas, entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento utilizado con Clorpromacina (modelo 2).

Ho.- No hay diferencia estadística significativa en el comportamiento de las ratas, entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento utilizado con Haloperidol (modelo 3).

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa en el comportamiento de las ratas, entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento utilizado con Haloperidol (modelo 3).

Hipotesis 5.2

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento con Clorpromacina (modelo 2), y la catalepsia en las ratas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento con Clorpromacina (modelo 2), y la catalepsia en las ratas.

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento con Haloperidol (modelo 3), y la catalepsia en las ratas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento con Haloperidol (modelo 3), y la catalepsia en las ratas.

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, solución salina y el pretratamiento con solución salina + PCA, en las pruebas cataleptogénicas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, solución salina y el pretratamiento con solución salina + PCA, en las pruebas cataleptogénicas.

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, Acido Kainico y el pretratamiento con Acido Kainico + PCA, en las pruebas cataleptogénicas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, Acido Kainico y el pretratamiento con Acido Kainico + PCA, en las pruebas cataleptogénicas.

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, Paracloroanfetamina (PCA) y el pretratamiento con Paracloroanfetamina + Paracloroanfetamina, en las pruebas cataleptogénicas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, Paracloroanfetamina (PCA) y el pretratamiento con Paracloroanfetamina + Paracloroanfetamina, en las pruebas cataleptogénicas.

Hipotesis 5.3

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, 3-Acetilpiridina y el pretratamiento con 3-Acetilpiridina + PCA, en las pruebas cataleptogénicas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el pretratamiento con, 3-Acetilpiridina y el pretratamiento con 3-Acetilpiridina + PCA, en las pruebas cataleptogénicas.

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento usado con Clorpromacina (modelo 2) y la muerte de las ratas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento usado con Clorpromacina (modelo 2) y la muerte de las ratas.

Ho.- No hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento usado con Haloperidol (modelo 3) y la muerte de las ratas.

Hi.- Si hay diferencia estadística significativa, entre el tratamiento usado con Haloperidol (modelo 3) y la muerte de las ratas.

METODO

Se utilizaron (68) ratas wistar macho, con un peso de 250 a 300 grs., alimentadas ad libitum y mantenidas en un ciclo de iluminacion artificial de 7 a 19 horas en un ambiente con temperatura y humedad constante.

Farmacos utilizados:

Clorhidrato de clorpromacina (SmithKline-French) Largatil
 Haloperidol (Janssen) Haldol
 Acido Kainico (sigma)
 3-Acetilpiridina (sigma)
 Paracloroanfetamina (sigma)
 Nicotinamida (sigma)

Evaluacion conductual:

Se dividió a las ratas en 3 grupos; grupo 1.- Dosis-respuesta (tabla 1 y 2); grupo 2.- Aplicacion de neurotoxinas (tabla 1a); grupo 3.- Deplecion de 5HT (tabla 1b). A su vez estos grupos fueron dividieron en subgrupos de n=4, ver tablas (1a y 1b), para ser inyectadas con el agente farmacologico correspondiente, inmediatamente despues se les realizo una serie de pruebas para determinar la presencia o ausencia de la catalepsia, simultaneamente se realizaron observaciones para medir algunos signos neurologicos como el salto, la abduccion de patas, la asimetria postural, la ataxia, la rigidez, y la akatisia, ver (tabla P1).

El material que se utilizo y la descripción de las pruebas se dan a continuacion:

Para determinar la presencia o la ausencia de la catalepsia se utilizaron: 1).- En la prueba de madera, un bloque de madera con una altura de 16 cms. y de 10 x 8 cms de base, 2).- En la prueba de rejilla, una malla de alambre colocada en un angulo de 60 grados, 3).- En la prueba de equilibrio dos marcos de alambre con un diametro de 2 mm y una altura de 16 cms. y a una distancia uno del otro de 20 cms aproximadamente dependiendo del peso y tamaño de la rata, 4).- En la prueba de buda 2 extremidades cruzadas y la posicion de sentada.

Descripcion de las pruebas:

Prueba de rejilla.- Las ratas fueron colocadas una por una en una malla de alambre, inclinada a 60 grados. Si la rata mantenía la posición impuesta en la malla durante 10 seg., la prueba era calificada como presente (uno) o como ausente (cero), foto A.

Prueba de equilibrio.- Se colocaban a las ratas, horizontalmente, agarrando cada marco con sus extremidades superiores o inferiores respectivamente, si la rata mantenía la posición impuesta durante 10 seg. la prueba era calificada con presente (uno) y ausente (cero), foto B.

Prueba de la madera.- Se colocaban a las ratas, una por una, en el bloque de madera, agarrándose con sus extremidades superiores por la parte superior del bloque, si la rata mantenía la posición impuesta durante 10 seg. la prueba era calificada como presente (uno) y ausente (cero), fotos C y D.

Prueba de buda.- Se colocaban a las ratas, en posición sentada con sus 2 extremidades superiores cruzadas, si permanecía en dicha posición durante 10 seg., la prueba era calificada como presente (uno) y ausente (cero), foto E.

Para propósitos estadísticos fue considerada una calificación de 2, si las ratas presentaban catalepsia (al menos 3 pruebas positivas) y no catalepsia (al menos 2 pruebas positivas).

En la medición de los signos neurológicos se calificó a estos como presente (uno) o ausente (cero), estas calificaciones se obtuvieron observando a las ratas durante las pruebas.

La definición de estos signos neurológicos se dan a continuación:

Salto.- Si el animal separa de la superficie de la mesa, sus cuatro extremidades en forma espontánea.

Abducción de patas.- Si el animal separa de su cuerpo alguna extremidad, alejándola de la línea media imaginaria que divide su cuerpo.

Asimetría postural.- Si el animal presente una postura inadecuada relacionada con su línea media imaginaria que divide su cuerpo.



Foto 1. En esta fotografía se muestra a una rata colocada sobre una rejilla, la cual muestra inmovilidad durante un periodo de 10 segundos, por lo cual se califico como positiva la prueba de rejilla.



Foto 2. En esta fotografia se muestra a una rata colocada sobre dos varillas paralelas, la cual muestra inmovilidad durante un periodo de 10 segundos, por lo cual se califico como positiva la prueba de equilibrio.



Fotos 3 y 4. En estas fotografías se observa como la rata mantiene la postura impuesta durante un lapso de 10 seg., con lo cual se califico como positiva la prueba de madera.

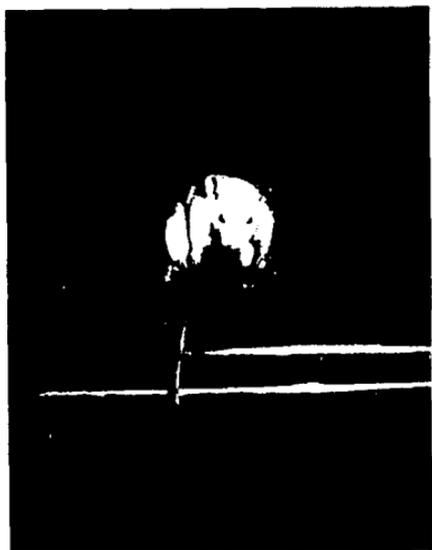


Foto 5. En esta fotografía se observa como la rata mantiene la postura impuesta durante un lapso de 10 seg., con lo cual se califico como positiva la prueba de tuda.

Ataxia.- Si el animal no coordina sus movimientos de orientacion y locomotor perdiendo el equilibrio.

Rigidez.- Perdida del movimiento de los musculos con aumento de la tension muscular, oponiendo resistencia a los movimientos que se le realicen.

Akatisia.- Movimientos involuntarios acompanados de temblor muscular.

Descripcion de los modelos

Modelo 1) dosis-respuesta.- Cada animal fue inyectado intraperitoneal con el tratamiento que le correspondio (Cloropromacina o Haloperidol), segun la asignacion aleatoria que se hizo, y se formaron grupos de n=4 ratas para cada dosis, ver tabla (1 y 2), las curvas dosis-respuesta fue evaluada segun el metodo de Probit de Gaddum, Bliss y Finney, asi como la dosis efectiva media (DE50). Solo la DE50 fue utilizada en los animales pretratados con neurotoxinas y con la deplecion de serotonina.

Modelo 2) Neurotoxinas.- Se asignaron a las ratas aleatoriamente a los diferentes tratamientos, ver tabla (1a).

Despues de las 24 horas de aplicado el pretratamiento se administro la cloropromacina o la solucion salina segun el caso, inmediatamente eran sometidas a las diferentes pruebas y observadas durante 2 horas en intervalos de 15 minutos.

Modelo 3) Deplecion de serotonina.- Se asignaron a las ratas aleatoriamente a los diferentes pretratamientos como en el modelo anterior ver tabla (1b), y 24 horas despues, era administrada la paracloroanfetamina o la solucion salina segun el caso, 2 horas despues de la aplicacion de la paracloroanfetamina se administro el haloperidol.

Los datos se obtuvieron utilizando un protocolo ver tabla (P1), en donde se evaluaron los signos neurologicos y las pruebas cataleptogenicas, se califico tanto a los signos neurologicos como a las pruebas como presente (uno) y ausente (cero).

Se realizo un analisis estadistico utilizando la correccion de chi cuadrada, para determinar la significancia de las diferencias entre las pruebas cataleptogenicas y los tratamientos, y la prueba exacta de Fisher, para determinar la significancia de las diferencias entre cada pretratamiento.

OBJETIVOS Y METAS

- 1.- Determinar la dosis efectiva media (DE50), para producir catalepsia en la rata, con la Cloropromacina o el Haloperidol
- 2.- Comparar la catalepsia inducida por la Cloropromacina o el Haloperidol, en ratas sin lesion y con lesion, en distintas estructuras del cerebro.
- 3.- Establecer la forma de participacion del sistema serotoninergico en la catalepsia inducida por la Cloropromacina o el Haloperidol.

TREATAMIENTO	DOSES	VIA	No.
CLOROPROMACINA	12.5 mg/kg	ip.	4
	25 mg/kg	ip.	4
	50 mg/kg	ip.	4
	100 mg/kg	ip.	4

Tabla 1. Curva dosis respuesta utilizada en el modelo (2) Cloropromacina.

HALOPERIDOL

TRATAMIENTO	DOSES	VIA	Re.
HALOPERIDOL	1. mg/kg	ip.	4
	2. mg/kg	ip.	4
	2.5 mg/kg	ip.	4
	5. mg/kg	ip.	4
	10. mg/kg	ip.	4

Tabla 2. Curva dosis respuesta utilizada en el modelo (3) Haloperidol.

CLOROPROMACINA

TRATAMIENTO	DOSES	VIDA	Nº.
solucion salina	0.1 ml/100 gr	ip.	4
acido lincico	2.5 mg/kg	ip.	4
paracetoloresulfetamina	2.5 mg/kg	ip.	4
l-actilpiridina	65 mg/kg	ip.	4
+			
nicotinsida	150 mg/kg	ip.	4

Tabla 1a. Dosis utilizadas en el modelo (2)
Cloropromacina.

HALOPERIDOL

TRATAMIENTO	DOSIJA	VIA	No.
solucion salina + paraleroanfetamina	0.1 ml/100 gr 2.5 mg/kg	ip. ip.	4
acido kolinico + paraleroanfetamina	2.5 mg/kg 2.5 mg/kg	ip. ip.	4
paraleroanfetamina + paraleroanfetamina	2.5 mg/kg 2.5 mg/kg	ip. ip.	4
β -acetilpiridina + nicotinaida + paraleroanfetamina	65 mg/kg 150 mg/kg 2.5 mg/kg	ip. ip. ip.	4

Haloperidol Tabla 1b. Dosis utilizadas en el modelo (3)

Rotón _____ CEPA _____ Peso _____

SEXO _____ FARMACO _____

HORA DE INYECCION _____ DOSIS _____ VIA _____

PRETRATAMIENTO _____ FECHA _____

CONDUCTAS :	15'	30'	45'	60'	90'	120'	Observaciones
S A L T O							
ABDUCCION DE PATAS							
ASIMETRIA POSTURAL							
A T A X I A							
R I G I D E Z							
A K A T I S I A							
PRUEBAS :	15'	30'	45'	60'	90'	120'	Observaciones
R E J I L L A							
EQUILIBRIO							
M A D E R A							
B U D A							

CONVULSIONES _____ MUERTE _____

LABORATORIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGIA, INN FECHA: _____

Tabla Pl.- protocolo en donde se registraron, los signos
neurologicos y las pruebas

RESULTADOS

Se calculo la dosis efectiva media (DE50), para los farmacos CLOROPROMACINA y HALOPERIDOL, para producir CATALEPSIA la cual fue medida con las pruebas de: REJILLA, EQUILIBRIO, MADERA Y BUDA. Asi para la cloropromacina la DE50 fue de 25 mg/kg (i.p.), la cual produjo un estado de inmovilidad en las ratas, asi como diferentes signos neurologicos como: EL SALTO, LA ABDUCCION DE PATAS, LA ATAXIA Y La AKATICIA (tabla 1c). Para el haloperidol la DE50, fue de 5.0 mg/kg (i.p.) el cual produjo INMOVILIDAD TONICA, ASI COMO LOS SIGNOS NEUROLOGICOS ABDUCCION DE PATAS, ATAXIA Y AKATICIA (tabla 1c). Por otra parte con la distribucion de frecuencias se observa que en el modelo Experimental 2 (Cloropromacina), estan presentes las pruebas de rejilla y equilibrio, no asi las pruebas de madera y buda, asi como tampoco la catalepsia, y la muerte (Fig. 1f). En el modelo experimental 3 (Haloperidol) hay presencia de las pruebas de rejilla, madera y buda asi como tambien la catalepsia, mientras que no hay presencia de la prueba de rejilla y de la muerte (Fig. 2f). En nuestros resultados encontramos ciertas diferencias en la subceptibilidad de las ratas a la PCA, ya que a dosis de 2.5 mg/kg, evocamos el sindrome conductual completo, como lo describen Trulson y Jacobs (1979), y efectos letales a mayores dosis. Se ha reportado que el ACIDO KAINICO, en animales produce efectos parecidos a la EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL, ya que es un potente excitador de las neuronas del sistema limbico. Nosotros encontramos que la CLOROPROMACINA revierte la hiperactividad que produce el A.K., inyectada inmediatamente despues del tratamiento. Los cambios conductuales producidos por el A.K., dentro de los primeros 10 minutos, despues de la inyeccion, incluian SACUDIDAS DE PERRO MOJADO, PILO ERECCION, SALIVACION EXCESIVA, Y AUMENTO DE LA ACTIVIDAD MOTORA ESPONTANEA, estas manifestaciones conductuales son conocidas como el SINDROME SEROTONINERGICO y es producido por el aumento de la serotonina. Por otra parte la CLOROPROMACINA, ASI COMO EL HALOPERIDOL REVERTIERON ESTOS EFECTOS, parece ser que es por el BLOQUEO DE LA SEROTONINA EN EL SISTEMA NIGROESTRIADO O EN EL SISTEMA LIMBICO. Una inyeccion con (65 mg/kg i.p.) de 3-ACETILPIRIDINA produce en 24 horas signos de ATAXIA, RIGIDEZ MUSCULAR Y CATALEPSIA asi como danos en la medula oblongada y en las fibras trepadoras del cerebello. En la tabla 3 se observa, que con el analisis estadistico de la CHI CUADRADA las pruebas de equilibrio, madera y buda, la hipotesis alterna se acepta ya que estas pruebas obtuvieron una P menor a .01

con 1 gl, POR LO TANTO SE DICE, QUE SI HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA ENTRE EL MODELO 2 Y EL MODELO 3, EN LAS PRUEBAS DE EQUILIBRIO, MADERA Y BUDA, ASI COMO TAMBIEN EN LA CATALEPSIA YA QUE SE ENCONTRO UNA P DE .006 CON 1 GL. Por otra parte NO se encontro diferencia estadística significativa entre el modelo 2 y el modelo 3, en la prueba de rejilla y en la muerte de las ratas. En la tabla 4 se observa que con el analisis estadístico de la CORRECCION DE LA CHI CUADRADA, tanto en las pruebas de rejilla, equilibrio, madera, y buda, así como en la catalepsia y en la muerte, se acepta la hipótesis nula ya que en todos los casos se encontro una P mayor a .01, por lo que se dice, que NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS PRUEBAS CATALEPTOGENICAS Y LOS PRETRATAMIENTOS CON SOLUCION SALINA, ACIDO KAINICO (a.k.), PARACLOUROANFETAMINA (pca), Y 3-ACETILPIRIDINA (3-ap), MAS EL AGENTE CATALEPTOGENICO CLOROPROMACINA, QUE FUE APLICADO EN TODOS LOS CASOS (MODELO 2). En la tabla 5 se observa que en las pruebas de rejilla, equilibrio, madera, y buda, así como en la catalepsia y en la muerte, NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS PRUEBAS CATALEPTOGENICAS Y LOS TRATAMIENTOS CON, SOLUCION SALINA + PCA, PCA+PCA, Y 3-ACETILPIRIDINA + PCA, MAS HALOPERIDOL COMO AGENTE CATALEPTOGENICO, ya que se encontro una P mayor a .01 con 1 gl, (modelo 3).

También se hizo un analisis estadístico con la PRUEBA DE LA PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER, entre los pretratamientos con la neurotoxina unicamente y la neurotoxina mas la depletacion de la serotonina con PCA. Se encontro que en las pruebas de rejilla, equilibrio, madera y buda, así como en la catalepsia y en la muerte, NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA, ENTRE LOS PRETRATAMIENTOS CON SOLUCION SALINA Y CLOROPROMACINA COMO INDUCTOR DE CATALEPSIA Y SOLUCION SALINA + PCA Y HALOPERIDOL COMO INDUCTOR DE CATALEPSIA ya que se encontro en todos los casos una prueba exacta de Fisher (PEF) mayor a .05 (tabla 6).

En los pretratamientos con acido kainico + cloropromacina y acido kainico + pca + haloperidol, se encontro que en las pruebas de rejilla, equilibrio, madera y buda, así como en la catalepsia, NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA ENTRE LOS DOS PRETRATAMIENTOS, YA QUE SE ENCONTRO UNA PEF MAYOR A .05, (tabla 7).

En la tabla 8 se ve que en las pruebas de rejilla, equilibrio, madera, y buda así como también en la catalepsia y en la muerte, la PEF es mayor a .05 por lo que se concluye, que NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA ENTRE LOS PRETRATAMIENTOS CON PCA + CLOROPROMACINA Y PCA + PCA Y HALOPERIDOL.

En la tabla 9 se observa que en los pretratamientos con 3-ACETILPIRIDINA + CLOROPROMACINA y 3-ACETILPIRIDINA + PCA + HALOPERIDOL las pruebas de rejilla, madera y buda así como en la catalepsia, y en la muerte, se encontro que NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA, ENTRE LOS PRETRATAMIENTOS DE 3-ACETILPIRIDINA + CLOROPROMACINA Y 3-ACETILPIRIDINA + PCA + HALOPERIDOL, por otra parte en la PRUEBA DE EQUILIBRIO SE ENCONTRO QUE SI HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA ENTRE ESTOS DOS PRETRATAMIENTOS.

Comparando cada uno de los pretratamientos de los 2 modelos experimentales (Cloropromacina y Haloperidol) se observa que en el pretratamiento con solución salina + PCA + Haloperidol hay mayor presencia de las pruebas de rejilla, madera y buda así como también en

la catalepsia, pero con el pretratamiento de solucion salina + Cloropromacina hay presencia solo en la prueba de equilibrio (Fig. 3f).

Con el pretratamiento de Acido Kainico + PCA + Haloperidol, hay mayor presencia de las pruebas de rejilla, madera y buda, asi como tambien en la catalepsia, pero con el pretratamiento de Acido Kainico + Cloropromacina solo se presenta la prueba de equilibrio (Fig. 4f). Con el pretratamiento de PCA + Cloropromacina se encontro mayor respuesta en las pruebas de rejilla y equilibrio, mientras que con el pretratamiento de PCA + PCA + Haloperidol, hay mayor respuesta en las pruebas de madera y buda asi como en la catalepsia y en la muerte, lo que nos indica que este tratamiento es letal para las ratas (Fig. 5f).

Con el pretratamiento de 3-Acetilpiridina + Cloropromacina se encontro mayor presencia de las pruebas de rejilla y equilibrio, pero con el pretratamiento de 3-Acetilpiridina + PCA + Haloperidol, hay mayor presencia de las pruebas de madera y buda asi como tambien en la catalepsia y en la muerte, lo que nos indica que este tratamiento tambien es letal para las ratas (Fig. 6f). Por lo tanto concluimos que nuestras hipotesis generales se aceptan y decimos que las estructuras extrapiramidales son las mas directamente involucradas en la catalepsia inducida por la Cloropromacina y el Haloperidol. y el sistema serotoninergico, ejerce una influencia excitadora sobre los centros generadores (sustancia negra y estriado) para producir la catalepsia.

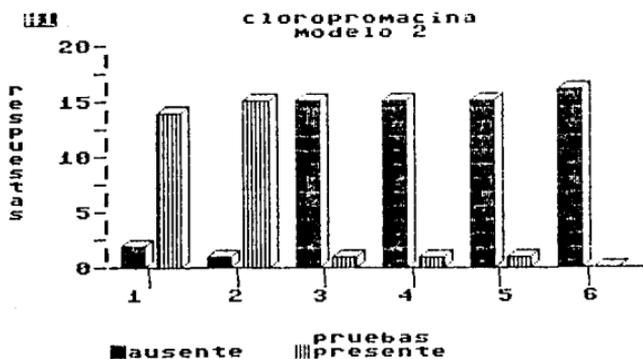
DISCUSION

La administracion de CLOROPROMACINA O HALOPERIDOL, produce en las ratas, un cuadro conductual casi indiferenciable uno del otro, como se ha descrito ampliamente en diferentes reportes. La catalepsia y los signos neurologicos observados, demuestran una relacion dependiente a la dosis, asi mismo es interesante destacar que la diversidad de los signos neurologicos reflejan un MECANISMO Y/O SITIO DE ACCION COMUN, para estos neurolepticos. Por otra parte es bien conocido la actividad cataleptogenica que produce la cloropromacina y el haloperidol ya que estan intimamente relacionados con la disminucion del funcionamiento del sistema dopaminergico en el sistema nervioso central. En los ultimos anos se han descubierto, los agonistas selectivos de los autoreceptores dopaminergicos, 3-fenil-nn-propil-piperidinas; 3PPP, que tienen efectos conductuales semejantes a los neurolepticos, a excepcion de los signos extrapiramidales (catalepsia). Esto ultimo es explicado por Carlsson (1982), en base a que los mecanismos dopaminergicos de la via nigro estriatal y mesolimbica difieren en que esta ultima, los sistemas de retroalimentacion negativos estan muy poco desarrolladas o casi no existen y bajo estas condiciones la eficiencia de los autoreceptores dopaminergicos se exagera, por lo que se ejerce una mayor inhibicion en dichas neuronas. Sin embargo por un lado nuestros resultados confirman que en la catalepsia inducida por la cloropromacina y el haloperidol, la via mesolimbica no participa en la induccion de esta, ya que las lesiones de dichas estructuras (tratamiento con A. K.), no modifican la catalepsia inducida por estos 2 neurolepticos, por otro lado la via nigro estriatal, participa

directamente en la induccion de la catalepsia, aun en condiciones en que los sistemas de retroalimentacion de dicha via sean afectados. Diferentes estudios han demostrado que las lesiones producidas por la 3-Acetilpiridina, son asociadas a cambios en el nivel de cierto amino acidos, en dichas regiones del SNC, (MCBride 1978 y Nadi 1977), tambien se han reportado lesiones en la oliva inferior, nucleo hipogloso, nucleo ambiguo, sustancia negra y nucleo dorsalis del rafe mesencefalico. Con la administracion de 150 (mg/kg i.p.) de NICOTINAMIDA hay un bloqueo de los efectos de la 3-Acetilpiridina en diferentes estructuras menos en la SUSTANCIA NEGRA. La habilidad de la NICOTINAMIDA PARA BLOQUEAR LOS EFECTOS DE LA 3-AP, SE CREE QUE ES POR LA INCORPORACION DE LA ENZIMA OXIDO REDUCTASA DE L-ALANINA (NAD), Jolicoeur y col. (1982). Por otra parte la CLOROPROMACINA Y EL HALOPERIDOL revertio el efecto de la RIGIDEZ en el pretratamiento con 3-AP esto se puede deber al bloqueo de la SEROTONINA en la sustancia negra. Ademas los resultados obtenidos despues del tratamiento con (3-AP+PCA), hace evidente que la participacion de otros sistemas de neurotransmisores, son importantes para la manifestacion de la catalepsia. En este caso en particular, el sistema serotoninergico que proviene de los nucleos del rafe mesencefalico y parecen estar directamente involucrados en este fenomeno. Por lo tanto es necesario evaluar la participacion de otros sistemas, para poder plantear un modelo que explique en forma integral el fenomeno cataleptogenico inducida por neurolepticos. Por otra parte EN EL SEGUNDO MODELO se puede evidenciar algunas diferencias, en la manifestacion de los signos neurologicos asociados a la catalepsia inducida por la cloropromacina o el haloperidol. En el caso del pretratamiento con PARACLORDANFETAMINA (pca), es interesante destacar que la CONDUCTA DE SALTO DESAPARECE EN TODOS LOS PRETRATAMIENTOS A LOS QUE SE LE APLICÓ esta, este signo posiblemente involucra algun MECANISMO SEROTONINERGICO, ya que es bien conocido el efecto de deplecion de la serotonina producida por la PCA. Hay muchas evidencias que sugieren que los efectos conductuales que produce la PCA cuando se administra en animales, son mediados por un INCREMENTO DE LA LIBERACION DE LA SEROTONINA EN EL CEREBRO, por ejemplo algunos autores han reportado que la PCA, produce un deficit de aprendizaje de escape, cuando se utiliza dosis en el rango de 0.2 a 5 (mg/kg), y un síndrome conductual excitatorio es inducido a mayores dosis de 5 a 10 (mg/kg). Ambos efectos son eficazmente prevenidos con antagonistas de la serotonina, (Trulson y Jacobs 1979). Por lo tanto creemos que el pretratamiento con 3-Acetilpiridina + nicotinamida y la deplecion de la serotonina con PCA, es el modelo mas adecuado para estudiar los mecanismos serotoninergicos en la induccion de la catalepsia.

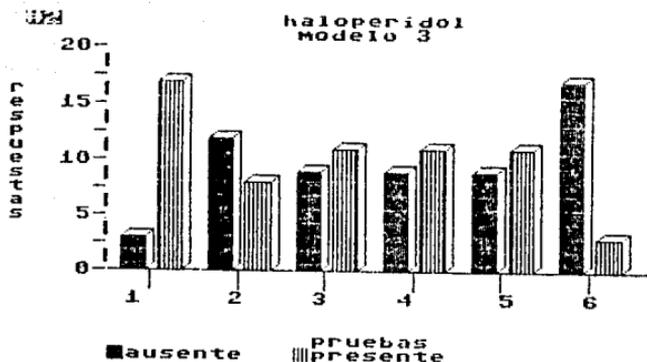
GRUPOS		TRATAMIENTO	SIGNOS NEUROLOGICOS					
			SALTO	A. PATAS	A. POST	ATAXIA	RIGIDEZ	AKATICIA
MODELO 1	CZA vs HALO	CLORPROMACINA	+	+	-	+	-	+
		HALOPERIDOL	-	+	-	+	-	+
MODELO 2	neurotoxina	Solucion s. + CZA	+	+	-	+	-	+
		3-AP+nicotinamida + CZA	+	+	-	-	-	-
		paracloroanfetamina + CZA	-	+	-	+	-	+
		acido kainico + CZA	+	+	-	-	-	-
MODELO 3	deplecion de serotonina	SOLUCION SALINA + PARACLOROANFETAMINA	-	+	+	-	-	-
		ACIDO KAINICO + PARACLOROANFETAMINA	-	+	-	+	-	+
		PARACLOROANFETAMINA + PARACLOROANFETAMINA	-	+	-	+	-	+
		3-Acetilpiridina + Nicotinamida + Paracloroanfetamina	-	+	+	+	-	+

Tabla Ic.- Signos neurologicos encontrados en los diferentes tratamientos, (+) presente y (-) ausente.



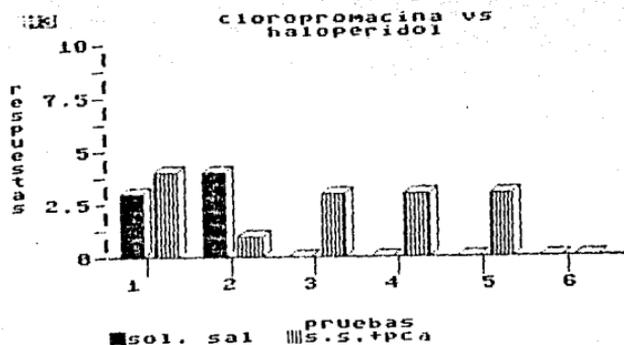
P 1/1	AUSENTE	PRESENTE
1	2	14
2	1	15
3	15	1
4	15	1
5	15	1
6	16	0

Figura 1f.- Distribución de frecuencias totales, obtenidas en el modelo (2) cloropromacina, en donde se observa la presencia o ausencia de las respuestas en las pruebas de 1) Rejilla; 2) Equilibrio; 3) Madera; 4) Buda, así como también en la 5) Catalepsia y en la 6) Muerte.



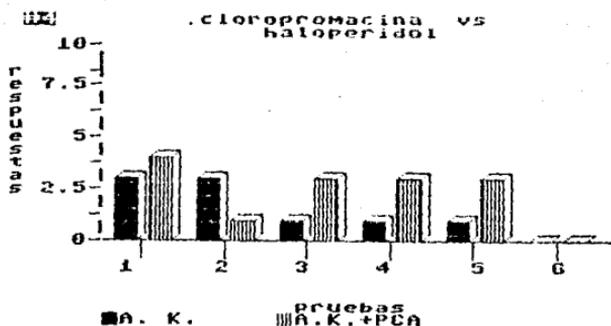
P	1/1 AUSENTE	PRESENTE
1	3	17
2	12	8
3	9	11
4	9	11
5	9	11
6	17	3

Figura 2f.- Distribucion de frecuencias totales, obtenidas en el modelo (3) Haloperidol, en donde se observa la presencia o ausencia de las respuestas en las pruebas de 1) Rejilla; 2) Equilibrio; 3) Madera; 4) Buda, asi como tambien en la 5) Catalepsia y en la 6) Muerte.



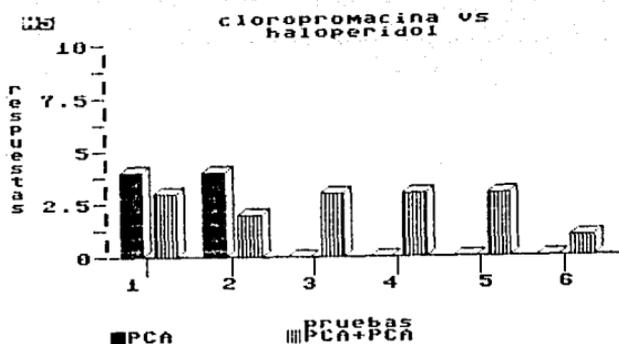
P	1/1 SOL. SAL	S.S.+PCA
1	3	4
2	4	1
3	0	3
4	0	3
5	0	3
6	0	0

Figura 3f.- Distribucion de frecuencias obtenidas con la comparacion de los pretratamientos, de solucion salina modelo (2) y solucion salina + Paracloroanfetamina modelo (3) utilizando las pruebas de 1) Rejilla; 2) Equilibrio; 3) Madera; 4) Buda; asi como tambien determinando la presencia o ausencia de la 5) Catalepsia y de la 6) Muerte.



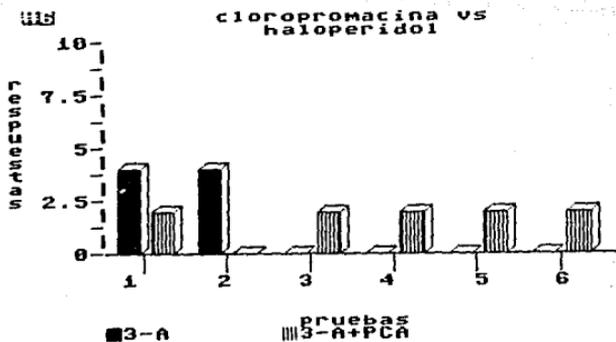
P	1/1 a. k.	a.k.+pca
1	3	4
2	3	1
3	1	3
4	1	3
5	1	3
6	0	0

Figura 4f.- Distribucion de frecuencias obtenidas con la comparacion de los pretratamientos, de Acido Kainico modelo (2) y Acido kainico + Paracloroanfetamina modelo (3) utilizando las pruebas de 1) Rejilla; 2) Equilibrio; 3) Madera; 4) Buda; asi como tambien determinando la presencia o ausencia de la 5) Catalepsia y de la 6) Muerte.



P 1/1 pca	pca+pca
1	4
2	4
3	0
4	0
5	0
6	0

Figura 5f.- Distribucion de frecuencias obtenidas con la comparacion de los pretratamientos, de Paracloroanfetamina modelo (2) y Paracloroanfetamina + Paracloroanfetamina modelo (3) utilizando las pruebas de 1) Rejilla; 2) Equilibrio; 3) Madera; 4) Buda; asi como tambien determinando la presencia o ausencia de la 5) Catalepsia y de la 6) Muerte.



P	1/1 3-a	3-a+pca
1	4	2
2	4	0
3	0	2
4	0	2
5	0	2
6	0	2

Figura 6f.- Distribucion de frecuencias obtenidas con la comparacion de los pretratamientos, de 3-Acetilpiridina modelo (2) y 3-Acetilpiridina + Paracloroanfetamina modelo (3) utilizando las pruebas de 1) Rejilla; 2) Equilibrio; 3) Madera; 4) Buda; asi como tambien determinando la presencia o ausencia de la 5) Catalepsia y de la 6) Muerte.

CLOROPROMAZINA VS HALOPERIDOL

Prueba	χ^2	gl	prob.
rejilla	0.000	1	1.00
equilibrio	8.92	1	0.002
madera	7.43	1	0.006
buda	7.43	1	0.006
cataplexia	7.43	1	0.006
muerte	1.02	1	0.311

P menor a .01

Tabla 3.-

Se observa que en la prueba de equilibrio la chi cuadrada fue igual a 8.92 con 1 gl y una $P=0.002$, por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna es decir, si hay diferencia estadística significativa entre los grupos tratados con cloropromazina y haloperidol en las pruebas de equilibrio, madera y buda, así como también en la catalepsia. Por otra parte no se encontró diferencia estadística significativa en la prueba de rejilla y en la muerte.

MODELO (2) CLOROPROMACINA

PRUEBA	n	gl	prob.
rejilla	2.28	3	.5153
equilibrio	3.20	3	.3618
madera	3.20	3	.3618
buda	3.20	3	.3618
catalepsia	3.20	3	.3618
muerte	---	-	----

P menor a .01

Tabla 4.- Se observa que en las pruebas cataleptogenicas (rejilla, equilibrio, madera y buda), asi como en la catalepsia y en la muerte, la hipotesis nula se acepta ya que en todos los casos se tiene una P mayor a .01, por lo tanto, no hay diferencia estadistica significativa entre las pruebas cataleptogenicas y el tratamiento con solucion salina, acido kainico, PCA y 3-acetilpiridina mas el agente cataleptogenico Cloropromacina.

MODELO (3) HALOPERIDOL

PRUEBA	n	gl	prob.
rejilla	6.27	4	.17
equilibrio	9.58	4	.04
madera	6.86	4	.14
buda	6.86	4	.14
cataplexia	6.86	4	.14
muerte	6.27	4	.17

P menor a .01

Tabla 5.- Se observa que en las pruebas para determinar la presencia o ausencia de la catalepsia (rejilla, equilibrio, madera y buda), así como en la catalepsia y en la muerte, la hipótesis nula se acepta ya que en todos los casos se tiene una P mayor a .01, por lo tanto, no hay diferencia estadística significativa entre las pruebas cataleptogénicas y los pretratamientos con solución salina + PCA, ácido kainico + PCA, PCA+PCA, y 3-acetilpiridina + PCA, más la aplicación de haloperidol en todos los pretratamientos como agente cataleptogénico.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

SOLUCION SALINA
 05
 SOLUCION SALINA + PCA

PRUEBA	P. EXACTA DE F.
rejilla	.5000
equilibrio	.07143
madera	.07143
buda	.07143
cataplexia	.07143
muerte	----

P.P. menor a .05

Tabla 6.- Se observa que en las pruebas para determinar la presencia o ausencia de la catalepsia (rejilla, equilibrio, madera y buda), así como también en la catalepsia y en la muerte, hay una prueba exacta de Fisher mayor a .05, por lo que se acepta la hipótesis nula, que nos dice que no hay diferencia estadística significativa entre el tratamiento con solución salina y clorpromacina y solución salina + PCA + haloperidol.

ACIDO KAINICO
 US
 ACIDO KAINICO + PCA

PRUEBA	P. EXACTA DE F.
rejilla	.5000
equilibrio	.24286
madera	.24286
buda	.24286
cataplexia	.24286
muerte	-----

P.N.F. menor a .05

Tabla 7.- Se observa que en las pruebas para determinar la presencia o ausencia de la catalepsia (rejilla, equilibrio, madera y buda), así como también en la catalepsia y en la muerte la prueba exacta de Fisher es mayor a .05, por lo que se acepta la hipótesis nula que nos dice que no hay diferencia estadística significativa entre el pretratamiento con ácido kainico + clorpromacina y ácido kainico + PCA + Haloperidol.

PARALOROPAMFETAMINA
 15
 PARALOROPAMFETAMINA + PCA

PRUEBA	P. EXACTA DE F.
rejilla	.5000
equilibrio	.21429
madera	.07143
buda	.07143
catalepsia	.07143
muerte	.5000

P.I.P. menor a .05

Tabla 8.- Se observa que en las pruebas para determinar la presencia o ausencia de la catalepsia (rejilla, equilibrio, madera y buda), así como también en la catalepsia y en la muerte, la prueba exacta de Fisher es mayor a .05, por lo que se concluye que no hay diferencia estadística significativa entre los tratamientos de PCA + cloropromacina y PCA + PCA + Haloperidol.

3-ACETILPIRIDINA
US
3-ACETILPIRIDINA + PCA

PRUEBA	P. EXACTA DE F.
rejilla	.21429
equilibrio	.01429
madera	.21429
buda	.21429
cataplexia	.21429
muerte	.21429

P.L.F. menor a .05

Tabla 9.- Se observa que en la prueba de equilibrio, hay una prueba exacta de Fisher de .014, por lo que se acepta la hipótesis alterna que nos dice, que si hay diferencia estadística significativa en la prueba de rejilla entre los tratamientos 3-acetilpiridina + cloropromacina y 3-acetilpiridina + PCA + haloperidol. Por otra parte en las pruebas de rejilla, madera y buda, así como también en la catalepsia y en la muerte se acepta la hipótesis nula que nos dice que no hay diferencia estadística significativa entre los tratamientos con 3-acetilpiridina + cloropromacina y 3-acetilpiridina + PCA + haloperidol ya que la prueba exacta de Fisher es mayor a .05.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Aghajanian G. K., Foote W. E. and Sheard M. H., Action of psychotogenic drugs on single midbrain Raphe neurons. THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (1979), 171:178-187
- 2.-Aghajanian G. K., Haigler H. J. and Bloom E., Lysergic acid diethylamide and serotonin: direct actions on serotonin, containing neurons in rat brain. LIFE SCIENCES (1972) 11:615-622
- 3.-Ahtee Lusa and Kaariainen Ilpo, The effect of narcotic analgesics on the homovanillic acid content of rat nucleus caudatus. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1973) 22:206-208
- 4.-Anden N.E. and Johnels, Effect of local application of apomorphine to the corpus striatum and to the nucleus accumbens on the reserpine-induced rigidity in rats. BRAIN RES. (1977) 133:368-389.
- 5.-Arbilla S., and Langer S., Morphine and beta-endorphin inhibit release of noradrenaline from cerebral cortex but not of dopamine from rat striatum. NATURE, LONDON. (1978) 271: 559-561
- 6.-Atweh S.T. and Kuhar M. J., Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain III. The telencephalon. BRAIN RES. (1977) 134:393-405
- 7.-Bevan A. John, Fundamentos de farmacologia. SEGUNDA EDICION, HARLA (1982) Mexico, D.F.
- 8.-Biggio G., Casu M., Borda M. G., DiBello C., and Gessa G.L., Stimulation of dopamine synthesis in caudate nucleus by intrastriatal enkephalins and antagonism by naloxone. SCIENCE, (1978) 200:552-554.
- 9.-Bloom Floyd, Segal D., Ling N., and Guillemin R., Endorphins: profound behavioural effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. SCIENCE (1976) 194:630-632

- 10.-Carlsson Arvid, The search for new monoamergic receptor agonists. PROCEEDING OF THE 24th SCANDINAVIAN COPENHAGEN (1982) 34-37
- 11.-Childers S.R., Schwarcz R., Coyle J.T., and Snyder S.H. Radioimmunoassay of enkephalins: levels of methionine and leucine-enkephalin in morphine-dependent and kainic acid-lesioned rat brains in. Advances in Biochemical Psychopharmacology (Costa E. and Trabucchi M. eds) vol. 18:161-173. REVEN PRESS, New York.
- 12.-Cooper R. J., Bloom E. Floyd, Rath H. R.. Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. SEGUNDA EDICION, MANUAL MODERNO (1977) Mexico, D.F.
- 13.-Corsini Giovanni U., Pintus Stefano, Chivch Chuang C., Weiss Joseph and Kopin Irwin J., 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) Neurotoxicity in mice is enhanced by pretreatment with diethylthiocarbamate. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1985) 19:127-128
- 14.-Costall B., and Naylor R. J., On catalepsy and catatonia and the predictability of the catalepsy test for neuroleptic activity. PSYCHOPHARMACOLOGIA (1974) 34:233-241
- 15.-Cuello A.C. and Paxinos G. Evidence for a long leu-enkephalin striopallidal pathway in rat brain. NATURE, LONDON (1978) 271:178-180
- 16.-Dahlström Annica and Luxe Kjell, Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. ACTA PHYSIOLOGICA SCANDINAVICA SUPPLEMENTUM 247. (1965) 64:5-36
- 17.-Delmas A., Vias y centros nerviosos. SEPTIMA EDICION. TORAY-MASSON (1981) BARCELONA ESPANA.
- 18.-Desclin J.C. Histological evidence supporting the inferior olive as the major source of cerebellar climbing fibers in the rat. BRAIN RES. (1974) 77:365-384

19.-Desclin J.C. and Escubi J. Effects of 3-acetylpyridine on the central nervous system of the rat, as demonstrated by silver methods. BRAIN RES. (1974) 77:349-363

20.-Dill R. E., and Costa E., Behavioural dissociation of the enkephalinergic system of nucleus accumbens and nucleus caudatus. NEUROPHARMACOLOGY (1977) 16:323-326

21.-Di Chiara G., Vargiu L., Porceddu M.L., Longoni R., Mulas A. and Gessa G.L. Indirect activation of the DA system as a possible mechanism for the stimulatory effects of narcotic analgesics. In: ADVANCES IN BIOCHEMICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, (Costa E. and Gessa G.L. eds.), (1977) 16:571-575. RAVEN PRESS N.Y.

22.-Di Chiara G., Porceddu M.L., Morelli M., Mulas A. and Gessa G.L. Evidence for GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. BRAIN RES. (1979) 176:273-284

23.-Eccles C. John, El cerebro. SEGUNDA EDICION. INTERAMERICANA (1975) MEXICO, D.F.

24.-Elde R., Hokfelt T., Johansson O. and Terenius L. Immunohistochemical studies using antibodies to leu-cine-enkephalin: initial observations on the nervous system of the rat. (1976) NEUROSCI. 1:349-351.

25.-Ezrin Waters C., Muller P., and Seeman P. catalepsy induced by morphine or haloperidol: Effects of apomorphine and anticholinergic drugs. CAN. J. PHYSIOL. PHARMACOLOGY (1976) 54:516-518

26.-Freye E. and Kuschinsky, K. Effects of fentanyl and droperidol on the dopamine metabolism of the rat striatum. PHARMACOLOGY (1976) 14:1-7

27.-Galindo Morales J. A., Diaz J. A. y Barragan L. A., Acciones centrales de la fenilciclídina. Avances en el mecanismo de accion de

farmacos. Ed. MASSON (1984) 85-95 Mexico, D.F.

28.-Gale K., Hong J.S. and Guidotti A. Presence of substance P and GABA in separate striatonigral neurons. BRAIN RES. (1977) 136:371-375

29.-Goldstein A. and Ghazarossian V.E. Immunoreactive dynorphin in pituitary and brain. PROC. NATN. ACAD. SCI. U.S.A. (1980) 77:6207-6210

30.-Groppe S., and Kuschinsky K., Stimulation and inhibition of serotonergic mechanisms in rat brain: alterations of morphine effects on striatal dopamine metabolism and on motility. NEUROPHARMACOLOGY (1975) 14:659-664

31.-Groves P.M., Wilson C.J., Young S.J. and Rebec G.V. Self-inhibition by dopaminergic neurons. SCIENCE N.Y. (1975) 190:522-529

32.-Havemann U., and Kuschinsky K., Neurochemical aspects of the opioid-induced catatonia. NEUROCHEMISTRY (1982) 4:199-215

33.-Havemann U., and Kuschinsky K. Further Characterization of opioid receptors in the striatum mediating muscular rigidity in rats. NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMACOL (1981) 317:321-325

34.- Havemann U., Winkler M., Genc E. and Kuschinsky K. Opioid receptors in the caudate nucleus can mediate EMG recorded rigidity in rats. NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMACOL (1980) 313:139-144

35.-Hughes H., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A. and Morris H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. NATURE LONDON (1975) 258:577-579

36.-Hjorth S., Carlsson A., Wikstrom H., Lindberg p., Sanchez D., Hackzell U., Arvidsson L. E., Svensson U., and Nilsson J. L. G., 3PPP; a new centrally acting DA-receptor agonist with selectivity for autoreceptors. LIFE SCIENCES (1981)28:1225-1238

37.-Iwamoto E.T. Locomotor activity and antinociception after putative mu, kappa and sigma opioid receptor agonist in the rat: influence of dopaminergic agonist and antagonists. J. PHARMACOL EXPER. THER. (1981) 217:451-460

38.-Iwamoto E.T. and Way E.L. Circling behaviour and stereotypy induced by intranigral opiate microinjections. J. PHARMACOL EXPER. THER. (1977) 203:347-359

39.-Jacobs L. Barry and Gelperin Alan. Serotonin neurotransmission and behavior. THE MIT PRESS CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS (1981)

40.-Jacquet Yasuko F. and Marks Neville, The C-fragment of B-lipotropin: an endogenous neuroleptic or antipsychotogen. SCIENCE (1976) 194:632-634

41.-Jolicoeur F. B., Barbeau C. M., and Michele G., Influence of nicotinamide on neurobehavioral effects of 3-acetylpyridine. LE JORNAL CANADIEN DES SCIENCES NEUROLOGIQUES (1982)9:175-178

42.-Katzung G. Bertram, Farmacologia Basica y Clinica. Ed. El manual moderno (1984) Mexico

43.-Kim J.S., Hassler R., Hang P. and Paick K.S. Effect of frontal cortex ablation on striatal glutamic acid level in rat. BRAIN RES. (1977) 132:370-374

44.-Klemm W. R., Evidence for a Cholinergic role in haloperidol induced catalepsy. PSYCHOPHARMACOLOGY (1985)85:139-14

45.-Kuschinsky K. and Hornykiewicz O. Morphine catalepsy in the rat: relation to striatal dopamine metabolism. EUR. J. PHARMAC. (1972) 19:119-122

46.-Klemm W. R., Experimental Catalepsy: Influences of cholinergic transmission in restraint induced catalepsy. EXPERIENTIA BIRKHAUSER VERLAG (1983) 39:228-230

47.-Lader Malcolm, Introduction to psychopharmacology. A SCOPE PUBLICATION UPJOHN (1980)

48.-Langwinski Romuald, and Fidecka Sylwia, Central action of narcotic analgesics IX participation of serotonin in the development of tolerance to cataleptogenic effects of morphine in rats. POL. J. PHARMACOL (1981) 33:437-444

49.-Lord J.A., Waterfield A., Hughes J. and Kosterlitz H. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. NATURE LONDON. (1977) 267:495-499

50.-Meyers H. Frederick, and Jawetz Ernest, Farmacologia clinica. QUINTA EDICION, MANUAL MODERNO (1982) MEXICO, D.F.

51.-McBride W.J., Rea M.A. and Nadi N.S. Effects of 3-acetylpyridine on the levels of several amino acids in different CNS regions in the rat. NEUROCHEM RES. (1978) 3:793-801

52.-Mehler William R., The basal ganglia circa 1982. A REVIEW AND COMMENTARY APPLIED NEUROPHYSIOLOGY (1981) 44:261-290

53.-Moroni F., Cheney D., Feralta E. and Costa E. Opiate receptor agonists as modulators of gama-aminobutyric acid turnover in the nucleus caudatus, globus pallidus and substantia nigra of the rat. J. PHARMAC. EXPER. THER. (1978) 207:870-877

54.-Murrin L.C., Coyle J.T. and Kuhar M.J. Striatal opiate receptors: pre- and postsynaptic localization. LIFE SCI. (1980) 27:1175-1183

55.-Nadi N.S., Kanter D., McBride W.J. and Aprison M.H. Effects of 3-acetylpyridine on several putative neurotransmitter amino acids in the cerebellum and medulla of the rat. J. NEUROCHEM (1977) 28:661-662

56.-Neff N.H., Parenti M., Gentleman S. and Olanas M.C. Modulation of dopamine receptors by opiates in: Apomorphine and other dopaminomimetics. VOL. 1 BASIC PHARMACOLOGY (Gessa G.L. and Corsini G.U. eds) RAVEN PRESS N.Y. (1981)

57.-Nicoillon A., Cheramy A. and Glowinski J. Release of dopamine in both caudate nuclei and both substantia nigral in response to unilateral stimulation of cerebellar nuclei in the cat. BRAIN RESEARCH (1978) 48:143-152

58.-O Shaughnessy D., Gerber G.J., Damage induced by systemic kainic acid in rats is dependent upon seizure activity, a behavioral and morphological study. NEUROTOXICOLOGY (1986) 7:187-202

59.-Ossowska K., Wadzony K., and Wolfarth S., The role of the gaba mechanisms of the globus pallidus in mediating catalepsy, stereotypy and locomotor activity. PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR (1984) 21:825-831

60.-Pert A. and Sivit C. Neuroanatomical focus for morphine and enkephalin-induced hypermotility. NATURE LONDON (1977) 265:645-647

61.-Pollard H., Llorens C., Bonnet J., Costentin J. and Schwartz J. Opiate receptors on mesolimbic dopaminergic neurons. NEUROSCI. LETT. (1978) 7:295-299

62.-Rackham A. Opiate-induced muscle rigidity in the rat: effects of centrally acting agents. NEUROPHARMACOLOGY (1980) 19:855-859

63.-Rodriguez Carranza Rodolfo, Vademecum Academico de Medicamentos tomo 1 y 11 (1984) UNAM

64.- Sasane H. A., Perez-Cruet J., Di Chiara G., Tagliamonte A., Tagliamonte P., and Gessa G.L. Evidence that methadone blocks dopamine receptors in the brain. JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY (1972) 17:1953-1957

- 65.-Simantov R. and Snyder S.H. Brain pituitary opiate mechanisms: pituitary opiate receptor binding, radioimmunoassays for methionine enkephalin and leucine enkephalin, and 3 H-enkephalin interactions with the opiate receptors in: Opiates and endogenous opioid peptides (Kosterlitz, H.W. eds) (1976) 41-48 ELSEVIER/NORTH HOLLAND AMSTERDAM.
- 66.-Simantov R., Kuhar M.J., Uhl G.R. and Snyder S.H. Opioid peptide enkephalin-immunohistochemical mapping in rat central nervous system. PROC NATN. ACAD. SCI. USA (1977) 74:2167-2171
- 67.-Smith Grahame, and Cowen P.J. PSYCHOPHARMACOLOGY I. Ed. EXCERPTA MEDICAL (1983)
- 68.-Snider Stuart R., and Snider Ray S. Phenytoin and cerebellar lesions, similar effects on cerebral catecholamine metabolism. ARCH. NEUROL. (1977) 34:162-167
- 69.-Snyder Solomon H., The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY (1978) 135:645-652
- 70.-Soubrie P., Reisine T. D., and Glowinski. Functional aspects of serotonin transmission in the basal ganglia: A review and in vivo approach using the push-pull cannula technique. NEUROSCIENCE (1984) 13:605-625
- 71.-Stinus L., Koob G.F., Ling N., Bloom F.E. and Le Moal M. Locomotor activation induced by infusion of endorphins into the ventral tegmental area: evidence for opiate-dopamine interaction. PROC. NATN. ACAD. SCI. USA (1980) 77:2323-2327
- 72.-Trulsson E. and Jacobs B.L. Alterations of serotonin and LSD receptor binding following repeated administration of LSD. LIFE SCI. (1979) 24:53-62
- 73.-Tseng L.F., Wei E.T., Foh H.H., and Li Choh Hao. B-endorphin: central sites of analgesia, catalepsy and body temperature changes in rats. THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (1980)

214:328-332

74.-Turski L., Havemann U. and Kuschinsky K. Evidence for functional interactions of morphine in substantia nigra and striatum in relation to muscular rigidity in rats. NEUROSCI. LETT. (1982) 28:291-296

75.- Wand P., Kuschinsky K. and Sotang K.H. Morphine induce muscular rigidity in rats. EUR. J. PHARMAC. (1973) 24:189-193

76.-Watkins Linda R., Frenk Hanan, Miller Julius and Mayer David J. Cataleptic effects of opiates following intrathecal administration. BRAIN RES. (1984) 299:43-49

77.-Wauquier A., Niemegeers C.J. and Lal H. Differential antagonism by naloxone of inhibitory effects of haloperidol and morphine on brain self-stimulation. PSYCHOPHARMACOLOGY. (1974) 37:303-310

78.-Westerink B.H. and Korf J. Comparison of effects of drugs on dopamine metabolism in the substantia nigra and the corpus striatum of rat brain. EUR. J. PHARMAC. (1976) 40:131-136

79.-Winkler M., Havemann U. and Kuschinsky K. Unilateral injection of morphine into the nucleus accumbens induces akinesia and catalepsy, but no spontaneous muscular rigidity in rats. NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMACOL (1982) 318:143-147

APENDICE A

LOS NEUROLEPTICOS O
ANTIPSIKOTICOS (CLOROPROMACINA), COMO INDUCTOR DE CATALEPSIA

En la antigüedad, ninguna forma aceptable de tratamiento medicamentoso, existía para tratar a la esquizofrenia hasta principios de la década de los cincuenta, cuando tanto la reserpina como la cloropromacina aparecieron casi simultáneamente. Esta última había sido desarrollada como un antihistamínico y la reserpina como un agente antihipertensivo.

Observaciones fortuitas de las propiedades sedantes de la cloropromacina revolucionaron la práctica institucional de la terapia psiquiátrica, ya que esto abrió el campo para la utilización de fármacos en el tratamiento de enfermedades mentales. El éxito de la cloropromacina como sedante, condujo a la introducción de numerosos derivados fenotiacínicos, que en la práctica clínica fueron utilizados como depresores.

La terminología empleada en este campo, ha producido mucha confusión, ya que se ha utilizado muchos términos para nombrarlos, pero el más común es el de neurolepticos, connotando la capacidad de estos agentes para afectar a los diversos sistemas del cerebro, incluyendo la propiedad de producir trastornos del movimiento, otra terminología usada es el de antipsicótico, ya que son utilizados principalmente en la esquizofrenia, el término tranquilizantes mayores ha caído en desuso, ya que originaba confusión con otros grupos de medicamentos y en lo particular con los tranquilizantes menores (actualmente denominados sedantes hipnóticos), con los cuales tienen solo una ligera similitud.

El descubrimiento de los medicamentos antipsicóticos y el resultado de muchas investigaciones, han propuesto que la predisposición genética es una condición necesaria pero no siempre, suficiente como causa de los trastornos psicóticos. También se piensa que la anomalía sobreviene principalmente, pero no en forma exclusiva en la hiperactividad de las vías dopaminérgicas del cerebro, particularmente en el sistema dopaminérgico mesolímbico frontal.

Por otra parte, se descubrió que la cloropromacina y los antipsicóticos en general, controlaban aspectos de la esquizofrenia, pero producían efectos colaterales indeseables en la actividad motora, se observaban reacciones dísticas agudas después de haber terminado la terapia con los antipsicóticos. También hay conductas de akatisia y parkinsonismo que aparecen después de una semana de haber terminado el tratamiento. Con el suministro continuo de la cloropromacina, algunos enfermos desarrollaron hipersensibilidad de sus receptores

dopaminergicos, especialmente en el sistema nigroestriado, lo cual conduce a la manifestacion clinica llamada diskinesia tardia, caracterizada por movimientos coreoatetoides que son similares a los asociados con la enfermedad de Huntington. Parece ser que este cambio ocurre por un mecanismo compensatorio contra el bloqueo de los receptores dopaminergicos.

Las acciones farmacologicas y bioquimicas indican que la cloropromacina debe denominarse, antagonista de la dopamina, ya que es probable que el bloqueo de los receptores postsinapticos de dopamina en el sistema mesolimbico del cerebro explique su habilidad para contrarrestar a la esquizofrenia, en tanto que la misma accion en la via nigroestriatal puede explicar la aparicion de los sintomas indeseables del parkinsonismo que resultan de su administracion prolongada. Estas dos acciones de los antipsicoticos, aparentemente tan disimiles, tienen mecanismos de accion semejantes, el bloqueo de los receptores de la dopamina, en la via tuberoinfundibular, libera prolactina alterando el control tonico inhibitorio produciendo hiperprolactinamida, por lo tanto, la misma accion farmacodinamica puede tener consecuencias psiquiatricas, neurologicas y endocrinas. La cloropromacina por su alta liposolubilidad se almacena en tejidos que contienen lipidos como el pulmon, higado y cerebro. Su almacenamiento, puede explicar el hecho de que sus efectos clinicos perduren varias semanas y ademas de la aparicion de sus metabolitos en la orina despues de 18 meses de haber interrumpido su administracion.

Las fenotiacinas antipsicoticas como la cloropromacina, son sustancias muy activas, con diversos efectos en los sistemas biologicos. A pesar de ello, sus acciones fundamentales correlacionadas con su eficacia antipsicotica es la de incrementar el indice de recambio de la dopamina (sintesis y destruccion), en el cerebro. Carlsson y col. (1978), basandose en hallazgos bioquimicos, sugirieron que la fenotiacina puede aumentar el recambio de dopamina al bloquear los receptores postsinapticos para dicha sustancia. Dicho bloqueo de receptores dopaminergicos origino un incremento compensatorio en la descarga de las neuronas dopaminergicas, mediado por una via de retroalimentacion neuronal. El incremento del recambio de dopamina depende de una mayor actividad de las neuronas dopaminergicas.

Por cristalografia radiografica, se ha demostrado que parte de la configuracion tridimensional de la molecula de la cloropromacina puede superponerse exactamente en un modelo tridimensional de la molecula de la dopamina y por ello han sugerido que un receptor postsinaptico de dopamina reconoceria y aceptaria parte de la molecula de cloropromacina y seria bloqueada por ella.

Uno de los sistemas dopaminergicos principales en el cerebro, incluyen a los cuerpos neuronales situados en la zona compacta de la sustancia negra, con terminaciones en los nucleos neostriados, son

precisamente tales cuerpos los que se destruyen en la enfermedad de Parkinson. Con base en esta observacion, se ha empleado la L-dopa que es el precursor inmediato de la dopamina para tratar los sintomas Parkinsonianos con muy buenos resultados.

Parece ser que muchas drogas neurolepticas no actuan tan especificamente en los receptores dopaminergicos, pero si, pueden interactuar con otros neurotransmisores como son la norepinefrina, 5-hidroxitriptamina, histamina y la acetilcolina. Tambien algunos neurotransmisores pueden modular la funcion de la dopamina ya que pueden hacer que tenga una alta actividad. Los anticolinergicos hacen decrecer el recambio de la dopamina, con la alteracion de la ocupacion de los receptores dopaminergicos, esto nos puede explicar la aparente diferencia que hay en el recambio de la dopamina en las diferentes regiones. Estudios hechos por Carlsson y col., (1982), en donde hicieron la comparacion de la capacidad de 10 componentes del grupo de neurolepticos para incrementar la L-dopa en la formacion mesolimbica y en la area estriatal, con ratas pretratadas, con un inhibidor de la L-dopa descarboxilasa, observaron que hay disminucion de la L-dopa en la formacion estriatal y no en las areas limbicas, pero con inyecciones de neurolepticos aumento la L-dopa en ambas estructuras. Esto sugiere que hay una distinta afinidad de las drogas neurolepticas por los receptores dopaminergicos en estas areas.

La responsabilidad de los neurolepticos para producir efectos piramidales aparentemente no esta bien definida, pero parece ser que es el bloqueo de los receptores dopaminergicos en el estriado mas que en el sistema limbico.

Se han identificado diferentes poblaciones de receptores dopaminergicos en distintas areas anatomicas cerebrales, pero solamente en el estriado han sido suficientemente investigado. Schwarz y col., (1982), demostraron la localizacion de los receptores de la dopamina en el estriado, observaron que el acido kainico destruye los receptores dopaminergicos, lo cual hace que haya perdida de la actividad de la dopamina, sobre el adenilato ciclasa, esto demostro, la existencia de receptores dopaminergicos en esta region. tambien encontraron que en las areas parietal y frontal de la corteza cerebral, se destruyen las fibras glutamatergicas corticoestriatales pero, sin cambio en la actividad del adenilato ciclasa. Esto fue interpretado como una activacion de los receptores dopaminergicos independientemente del adenilato ciclasa, en las terminales de las fibras corticoestriatales. Por otra parte la interpretacion de los resultados por las lesiones del acido kainico estan aun, abiertas a la critica, ya que las concentraciones usadas en los estudios de la union o enlazamiento utilizando 3H-haloperidol, mostraron una alta afinidad por los receptores postsinapticos, comparado a la afinidad por los receptores presinapticos corticoestriatales.

Estudios con diferentes tipos de lesiones han sugerido que las uniones pre y postsinaptica se encuentran en el estriado, tambien se

los neurolepticos A.4

han encontrado receptores dopaminergicos en las celulas de los cuerpos neuronales de la sustancia negra y en las terminales de las fibras nigroestriatales, pero aun no es claro, si las fibras mesocorticales tienen autorreceptores dopaminergicos. Ademas el rol jugado por los receptores presinapticos no es aun claro, pero parece que estan involucradas en la liberacion de la dopamina. Parece ser que los neurolepticos, actuan en ambos autorreceptores, presinapticos (D1) y posinapticos (D2), alterando las funciones de la dopamina.

Los efectos que producen algunos neurolepticos en los receptores presinaptico, pueden ocurrir a nivel de los cuerpos celulares dopaminergicos, ademas se difunde mas facilmente en la sustancia negra que en el estriado mostrando una aparente selectividad presinaptica. Por ejemplo, el sulpiride causo desplazamiento del enlazamiento de 3H-espiperona en la sustancia negra, antes de causar el desplazamiento en el estriado, la explicacion es que la sustancia negra es mas sensitiva a la accion de los neurolepticos, que las areas de proyeccion del estriado o del nucleo acumbens.

Los agonistas y el precursor dopaminergico tienen una doble accion en el comportamiento de los roedores, a bajas dosis disminuyen la actividad motora, esto se cree que es debido a una accion preferencial sobre los receptores presinapticos de la dopamina, pero a altas dosis causa un aumento, de la actividad motora y conductas estereotipadas, esto se cree que es debido a la activacion de los receptores postsinapticos.

Por otra parte, se ha demostrado que a bajas dosis de apomorfina causa una disminucion de la actividad motora en el raton, esto es debido a la accion preferencial presinapticas de los receptores dopaminergicos.

En resumen, se puede decir que los neurolepticos actuan a nivel sinaptico alterando el recambio de la dopamina.

APENDICE B

La Cloropromacina y la dopamina

Los farmacos que actuan como inhibidores del receptor de dopamina tambien tienen una utilidad terapeutica, un ejemplo de este farmaco es el tranquilizante fenotiacinico cloropromacina (Largatil), ampliamente utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia. A menudo los pacientes psicoticos tratados con cloropromacina sufren una mejoria notable en sus sintomas mentales, pero los efectos secundarios del farmaco limitan su utilidad clinica. Asi tras un tratamiento prolongado, puede ocurrir que los pacientes empiecen a manifestar temblores y otros movimientos anormales, cuando cesa la administracion del tranquilizante, suelen desaparecer los movimientos anormales, por lo tanto, parece ser que la cloropromacina lleva consigo la induccion farmacologica de la enfermedad de Parkinson por medio de un bloqueo de los receptores de la dopamina situados en los ganglios basales imitando asi los sintomas, debido al antagonismo de la dopamina, aun cuando el neurotransmisor se halle presente en cantidades normales. La enfermedad de Parkinson farmacologicamente inducida, a parte de ser un efecto secundario en los tratamientos de los enfermos psicoticos, ha servido para arrojar luz sobre las anomalidades bioquimicas de la esquizofrenia. Si los farmacos que parecen bloquear los receptores de dopamina, reducen los sintomas de la esquizofrenia, quizas resulte que la esquizofrenia es la consecuencia de una actividad excesiva de las neuronas sintetizadoras de la dopamina en alguna region del cerebro. El exceso de actividad de estas neuronas producira un exceso tambien de liberacion de dopamina, en sus pies terminales, lo que llevaria a una estimulacion excesiva de los receptores postsinapticos de dopamina. La cloropromacina al bloquear estos receptores impide, segun parece, esta sobrecarga de estmulos disminuyendo asi los sintomas de la esquizofrenia. El descubrimiento de estas dos aplicaciones terapeuticas (de los activadores del receptor de dopamina para luchar contra la enfermedad de Parkinson y de los inhibidores del mismo receptor para contrarrestar la esquizofrenia), puso en evidencia la necesidad apremiante de una investigacion mas profunda acerca de la naturaleza bioquimica del receptor de dopamina en el cerebro de los mamiferos.

Por otra parte tambien se sugiere que el AMP (monofosfato de adenosina ciclico, el pertenece a un grupo de pequenas molculas denominadas nucleotidos, cuya estructura esta relacionada con la del trifosfato de adenosina ATP, que es la forma universal en que se encuentra la energia quimica de la celula) ciclico, desempeña un papel importante como mediador de las respuestas de las neuronas de la dopamina. Sin embargo, para demostrar que existia una relacion funcional entre la union del neurotransmisor y la sintesis de AMP ciclico, habia que identificar una adenilciclase que sintetizara AMP ciclico a partir del ATP, en presencia de dopamina.

Tambien se ha demostrado la presencia de una adenilciclase sensible a la dopamina, en el nucleo caudado, ganglios basales, asi

como tambien una region rica en receptores de dopamina. La enzima estaba localizada en las membranas sinapticas y presentaba una similitud con el receptor dopaminergico. Su actividad podia ser estimulada con concentraciones de dopamina muy bajas e inhibida fuertemente por dos tipos de farmacos antipsicoticos, conocidos por sus efectos de bloquear al receptor dopaminergico. Todos estos resultados daban bases para suponer que el receptor de dopamina, situado en el nucleo caudado y en otras areas del cerebro de los mamiferos, serian en realidad un componente de la adenilciclase sensible a la dopamina y por lo tanto, el AMP ciclico seria el mediador de la accion intracelular de la dopamina en algunas sinapsis.

Las neuronas dopaminergicas en el sistema nervioso central, funcionan en forma analogo a las neuronas noradrenergicas centrales o perifericas. Un aumento en la descarga de impulsos en el sistema nigroestriatal o mesolimbico, conduce a un aumento en la sintesis de la dopamina, (aumento en su recambio y en la acumulacion de sus metabolitos, que es dependiente de la frecuencia de descarga en el nucleo estriado y en el tuberculo olfatorio). Estas observaciones son semejantes a aquellas, hechas en otros sistemas monoaminergicos, donde el aumento en la descarga de impulsos, provoca aumento en la sintesis y en el recambio del transmisor. Sin embargo, si la descarga de impulsos es interrumpida en el sistema dopaminergico nigroestriado o mesolimbico, por medios farmacologicos, como el gamma-hidroxitirico, las neuronas responden en forma muy particular aumentando con rapidez, la concentracion de dopamina en sus terminales nerviosas. No solo acumulan dopamina las terminales nerviosas, sino que existe tambien, un aumento en la velocidad de sintesis de dopamina a pesar de la concentracion creciente de la dopamina endogena, en el interior de las terminaciones nerviosas.

APENDICE C

NEUROQUIMICA

DEL FENOMENO CATALEPTOGENICO

Neuroquímica de la rigidez

La administración de morfina con dosis altas (10 mg/kg) o más, intraperitoneal, o de otros opioides, muestran en la rata signos de rigidez muscular pronunciada, este efecto depende de la dosis y puede ser registrado por un electromiograma en el *gastrocnemius soleus* (GS), músculo de la pata posterior de la rata, Wand y col. (1973).

Estudios recientes mostraron efectos similares, inyecciones de morfina intraestriatal (en la cabeza del núcleo caudado), produjeron rigidez en rata, Havemann y col. (1980). Este efecto es estereoespecífico y puede ser bloqueado con la administración sistémica de naloxona. Además inyecciones intraestriatales de naloxona pueden evitar la rigidez observada con la administración sistémica de morfina, sugiriendo que los receptores opioides en el estriado son responsables, en gran parte, de la rigidez que produce la morfina inyectada sistémicamente. Los hallazgos de las lesiones en el estriado (en la cabeza del núcleo caudado), los cuales abolieron la rigidez inducida por la administración sistémica de morfina, parecen estar en acuerdo con estas observaciones Havemann y col. (1981).

Las inyecciones intraestriatales de 3 a 15 nMoles de beta endorfinas, no inducen signos de rigidez, pero con inyecciones intraventriculares, de 7 a 15 nMoles reportan inducción prolongada de rigidez muscular, e inmovilidad comparable al estado catatónico, Bloom y col. (1976). Esto parece remarcar, que inyecciones unilaterales de morfina en el estriado inducen actividad bilateral electromiográfica, Havemann y col. (1980), y una tendencia ipsilateral al cambio conductual. En cambio inyecciones de haloperidol (2 mg/kg i.p. o de 30 nMoles en el estriado), no inducen signos de rigidez, Havemann y col. (1981). Parece ser que los receptores opioides del estriado, están involucrados en la mediación de la rigidez. A simple vista, parece ser que los receptores están localizados en las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas, los cuales pueden inhibir la regulación de la dopamina en una relación directa in vivo, dando como efecto una rigidez muscular. Esto parece estar apoyado con las observaciones hechas, con la administración de estimuladores dopaminérgicos (levo-dopa y apomorfina), que antagonizan la rigidez que producen las inyecciones de morfina, Wand y col. (1973). Aunque Rackham (1980), descubrió que el pretratamiento con dichas drogas no previenen el desarrollo de la inducción, de la rigidez con morfina. Otros estudios demostraron que tal suposición no es cierta, ya que: 1) el tiempo máximo de rigidez (es de aproximadamente 60 minutos después de la administración de la morfina i.p.), y la concentración de DOPAC estriatal no decrece, Havemann y col. (1981), 2) los estudios autoradiográficos de Murrin y col. (1980), sugirieron que los receptores localizados en las terminaciones nerviosas

dopaminérgicas son de tipo delta y que la rigidez no parece estar mediada por este tipo de receptores en el estriado.

Parece ser que los receptores opioides mediadores, de la rigidez están localizados en las neuronas dopaminérgicas descendentes o en las interneuronas, colinérgicas o gabaérgicas, y/o en neuronas aferentes del estriado, (gabaérgicas o que contengan sustancia P), pero las neuronas estriadales gabaérgicas y la sustancia P, están en las terminaciones de la sustancia negra, Gale y col. (1977). Las vías aferentes gabaérgicas se localizan principalmente en el globulus pallidus, Moroni y col. (1978) estas vías aferentes, son importantes para la mediación de la rigidez.

En recientes estudios se descubrió que con inyecciones de morfina (5 o 10 microgramos), en la parte compacta de la sustancia negra, hay una antagonización de la rigidez con la administración, sistémica de morfina, Turski y col. (1980), estos efectos se deben a la activación de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadales. En contraste inyecciones, con 5 microgramos de morfina, en la parte reticular de la sustancia negra, sí produce rigidez (con inyecciones sistémicas de morfina).

Probablemente estas inyecciones modifican la función, de las vías aferentes estriadales, principalmente la vía de la parte reticular, de la sustancia negra que va hacia el tectum, la formación reticular y el talamo, Di Chiara (1979).

La relevancia del estriado en la mediación de la rigidez, inducida por reserpina es un punto que abordaron Anden y Johnels (1977), quienes midieron la rigidez, por medio de un aparato mecánico, las conclusiones a las que llegaron, fue que el estriado juega un papel muy importante en la inducción de la rigidez muscular.

Efectos de la motilidad, posibles mecanismos neuroquímicos

Una posible explicación neuroquímica, de la conducta de moverse de las ratas, inducida con morfina y otros opioides, puede deberse al incremento del recambio de DA en el estriado, esto se da, solo si se inyectan dosis bajas de morfina que no produzcan depresión motora. Por otra parte en el estriado la morfina produce inmovilidad de DOPAC, (esto es más pronunciado si se lesiona el estriado con ácido kainico), estos resultados hacen suponer, la existencia de un mismo receptor para la catatonía y la rigidez.

Otra explicación dice que hay un efecto bifásico, es decir, en el estriado la rigidez aparece en una primera fase, y el incremento del cambio de la DA en una segunda fase, la cual es activada por la acción de un mismo receptor opioide.

Por otra parte, evidencias indirectas, han demostrado que este efecto bifásico es mediado por diferentes receptores, ya que ciertas dosis de morfina, tienen una alta afinidad, a ciertos receptores opioides.

Un factor adicional para evaluar en el futuro esto, es la respuesta farmacocinética que den, las diferentes áreas del cerebro, con diferentes fármacos, por ejemplo, la apomorfina muestra una considerable, diferencia de tiempo y curso, lo cual da como resultado una conducta específica.

Inyecciones de morfina unilateralmente, en la sustancia negra inducen conductas de giro, sugiriendo una activación de las neuronas dopaminérgicas, Iwamoto y Way (1977), pero inyecciones bilaterales de morfina dentro de la sustancia negra, produce conductas de husmeo, roer e hipermotilidad, además estos efectos fueron antagonizados con diferentes dosis de apomorfina, que inhibe a la DA (ya que hay un incremento de las concentraciones de DOPAC en el estriado). Parece ser también que los opioides inducen catalepsia en la área tectentoventral, ya que se encontraron neuronas dopaminérgicas, (es probable que la estimulación de estas neuronas, sea debido a la activación de las neuronas dopaminérgicas a través de receptores opioides que se localizan en los somas neuronales).

Inyecciones de morfina y de beta endorfinas, en el núcleo accumbens producen catalepsia, Di Chiara y col. (1980), estos resultados parecen ser muy controversiales ya que la catalepsia fue seguida de una actividad motora espontánea, la cual fue antagonizada con naloxona y no con haloperidol. Por otro lado, Winkler y col. (1982), observaron que inyecciones unilaterales de morfina en el núcleo accumbens, inducen akinesia y catalepsia (1 a 15 microgramos), después de estos efectos se presentó hiperactividad, esta hiperactividad parece ser el resultado de una disfunción de los receptores opioides o de otros mediadores. Las neuronas dopaminérgicas no parecen ser muy relevantes, ya que se descubrió que no eran antagonizado por el haloperidol, Pert y Sivit (1977).

Activación conductual de los opioides

Aparte de la akinesia, catalepsia y rigidez muscular, los opioides pueden también ocasionar, signos de activación conductual, (como movimientos estereotipados de sus extremidades, cola de Straus, el roer, y salto entre otros), no solo en gatos y ratas. En estas especies este efecto puede ser observado después de la administración de dosis pequeñas de morfina, o cuando dosis mayores son dadas en una segunda fase.

Por otra parte se ha sugerido que pequeñas dosis de morfina excitan los mecanismos catecolaminérgicos, y producen signos conductuales arriba mencionados, sin embargo las neuronas noradrenérgicas tuvieron un papel más importante en la inducción de los signos de activación conductual que las catecolaminérgicas. Por otro lado, una activación de las neuronas dopaminérgicas fueron cruciales para la ocurrencia de la estimulación locomotora inducida por pequeñas dosis de opiáceos.

Por el momento, no se sabe exactamente, si la estimulación motora inmediata, inducida por pequeñas dosis de opiáceos, y la estimulación retardada, que sigue a la fase catatónica, son debido al mismo mecanismo descrito arriba, como el efecto bifásico de los opiáceos sobre la motilidad.

Los trastornos de la actividad locomotora se registraron en el estriado y se observó que la concentración de DOPAC, no es exactamente paralela a la dopamina. Probablemente el realce de la actividad locomotora por la activación de la DA, en el área mesolímbica es más relevante que en el estriado, Iwamoto (1981). Desafortunadamente no se conoce mucho acerca de esto, ya que no se ha estudiado aun las áreas mesolímbicas.

Akinesia

Las lesiones bilaterales, en el núcleo caudado con ácido kainico, suprimieron la rigidez observada, después de la administración sistémica de morfina. Dichas lesiones contribuyeron a resaltar, a la akinesia, la cual es un signo de la catatonía. Esto sugiere que la capacidad de inducir akinesia y rigidez por opiáceos, depende de las áreas de lesión, de la cabeza del núcleo caudado. Esto es relevante para la inducción de la rigidez y no de la akinesia.

La medición positiva de la catalepsia, por lo tanto, es un grado más pronunciado que el de la akinesia, y aparentemente la rigidez, no contribuye a poner un puntaje positivo en la prueba de la barra (ver método).

Investigaciones recientes han postulado, la posible participación del núcleo acumbens, en la inducción de la akinesia con opiáceos, Anden y Johnels (1977), descubrieron que este núcleo es relevante, para la mediación de la akinesia inducida con reserpina, pero no para la rigidez. También se ha observado que inyecciones de morfina, en el núcleo acumbens (5 a 15 microgramos) unilateralmente, induce akinesia y catalepsia.

Wauquier y col. (1974), postularon que la morfina, induce catatonía la cual incluye signos cataleptogénicos y rigidez muscular.

Inyecciones de morfina en la formación reticular, o de beta endorfinas en el área preóptica medial, en el interior del hipotálamo de la sustancia gris periacueductal, inducen catalepsia, por lo que

neuroquímica de la catalepsia C.5

parece ser que estas áreas, son importantes para dicho efecto. La posible relevancia del núcleo acumbens en la mediación de la catalepsia, es observada después de la administración sistémica de morfina, Dill y Costa (1977). Inyecciones de naltrexona en el núcleo acumbens, antagonizan la catalepsia, ocurrida después de la administración sistémica de morfina.

Hasta el momento no se conoce, cuál es el tipo de receptor, que media a la akinesia, inducida con inyecciones de opioides, dentro de estas áreas específicas del cerebro, como el de las vías eferentes del estriado, que van de los núcleos acumbens a la sustancia negra, Walaas y Fonnum (1980), o al globulus pallidum, los cuales pueden ser los mediadores en la inducción de la akinesia y la catalepsia, ambas vías son probablemente gabaérgicas. La inducción de catalepsia y akinesia por morfina, pueden ser antagonizados con la administración de drogas dopaminérgicas como la L dopa y la apomorfina, Kuschinsky (1972), por el momento esto es dudoso, ya que los neurotransmisores dopaminérgicos tienen otro mecanismo de acción.

APENDICE D

La dopamina (DA) en los ganglios basales

La morfina y la metadona, incrementan el recambio de DA en el estriado y parece ser que los receptores opioides son los mediadores de estos cambios. Estos se pueden encontrar: I) en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas del estriado; II) en las neuronas localizadas en los cuerpos celulares situadas en el estriado, con una función activadora o inhibidora de las neuronas dopaminérgicas de la vía estriatonigral o; III) localizadas en la sustancia negra, activando las neuronas dopaminérgicas nigroestriatal, Kuschinsky y col. (1972) y Sasame (1972).

La existencia de un receptor localizado en las terminaciones de las fibras glutamatergicas corticoestriatal ha causado gran controversia. La posibilidad II, parece ser muy poco probable, Biggio y col. (1978), descubrieron que inyecciones intraestriatal de encefalinas analogas a la, D-ala-met-encefalinamida, incrementa la síntesis del cambio de DA en el estriado, despues de la destruccion eferente de las neuronas estriatales con acido kainico. Esta suposicion es apoyada por los descubrimientos de Havemann y col. (1982), este grupo lesiono con acido kainico, al estriado el cual eleva ADOFA (acido 3,4-dihidroxifenilacetico), primer metabolito de la DA, esto es despues de la administracion de morfina.

Los resultados de Biggio y col. (1978), sugirieron que los receptores opioides, estan localizados en las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas, posibilidad I, y parece ser que son los mediadores del incremento del cambio de DA en el estriado. Por otra parte, estudios in vitro mostraron que la morfina, las beta endorfinas y las met-encefalinas inhiben la induccion de potasio relacionado con la DA, estos estudios fueron realizados con rebanadas de estriado. En contraste Arbilla y Langer (1977), no observaron influencia de la morfina, y de las beta endorfinas en la induccion de potasio, relacionados con la DA, en rebanadas de estriado. Otros autores en contraste usaron bajas concentraciones de iones de potasio(K) de 20mM a 40mM o mas y explicaron que probablemente la despolarizacion y la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas determinan los efectos de los opioides en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas. Los descubrimientos realizados con estudios in vivo, de los enlaces de la morfina, en el flujo de la DA en el estriado, en condiciones inferiores, (inferior al impulso del flujo de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatal), pero no en las neuronas que tienen un impulso de flujo normal, apoyan esta suposicion.

Una explicacion alternativa del incremento o decremento de la DA por opioides, puede ser originada por la administracion de morfina, Havemann y col. (1982), o con fentanil, Freye y col. (1976), esto se puede deber a un decremento de los metabolitos del estriado, o tambien

se puede deber, a un incremento en el cambio de la DA, debido a un proceso regulador contrario al de un agonista, en el proceso accionan los autorreceptores dopaminergicos localizados en las terminaciones nerviosas dopaminergicas. Por otra parte, la existencia de otros autorreceptores es todavia controversial.

Los receptores opioides localizados en la sustancia negra III, (preferentemente en las terminaciones de las neuronas aferentes), pueden contribuir al incremento del cambio de la DA en el estriado, por otra parte, inyecciones de morfina intranigral, elevan la concentracion de DOPAC, en el estriado, Di Chiara y col. (1977). Estos efectos ocurren en el estriado ipso lateralmente y pueden ser antagonizados con administraciones sistemicas de naloxona. La posible relacion del incremento del cambio de la DA en el estriado, para producir catalepsia y catatonía es muy aceptada, por otra parte, la morfina en el estriado produce incremento de DOPA en la sustancia negra, Westerink y col. (1976), este efecto es probable que sea mediado por receptores opioides en la sustancia negra. Esta interaccion puede ser que no solo incremente la DA en las terminaciones nerviosas del estriado, si no que, tambien se liberan las dendritas de la sustancia negra con otro mecanismo, esto fue postulado por Groves y col. (1975).

La administracion sistémica de morfina, incrementa la DOPA, en el nucleo acumbens, Westerink y col. (1976). En el estriado los receptores opioides fueron localizados, en las terminaciones nerviosas dopaminergicas Pollar y col. (1978). Analogamente en el estriado, el incremento del cambio de la DA, en el nucleo acumbens puede ser debido a otra interaccion con los receptores opioides, localizados en la area ventero tegmental, de las neuronas dopaminergicas originadas principalmente en el nucleo acumbens. Estudios conductuales de Stinus y col. (1980), encontraron evidencias indirectas de las vias dopaminergicas del nucleo acumbens que pueden ser activadas por inyecciones de opioides en la area ventrotegmental.

Peptidos opioides en los ganglios basales

La identificación que realizaron Hughes y col., (1975), de dos pentapeptidos en el cerebro (encefalinas), con potente actividad agonista a los opioides, creo una nueva era en la investigación de los opioides, ya que se descubrió la existencia de opioides endógenos, y de un nuevo aspecto en el funcionamiento de los receptores opioides, ya que estos receptores son distintos a los ya conocidos.

El termino endorfinas (morfinas endogenas), se les da a todos los grupos de opioides endogenos, incluyendo a las encefalinas, (met leu), beta endorfinas, y dinorfinas.

Con metodos inmunohistoquimicos, Simantov y Snyder (1976),

realizaron disecciones en el cerebro de rata, y encontraron en el estriado concentraciones de encefalinas. Comparando con otras áreas del cerebro estudiadas, encontraron una tasa de concentración de met encefalinas y leu encefalinas de 9 a 1.

Por otra parte Simantov y col. (1977), encontraron concentraciones altas, en otras áreas del cerebro como en el globulus pallidus. Cuello y col., (1978), sugirieron que también hay, leu encefalinas en las vías estriado palidales y núcleo accumbens, tanto en los cuerpos celulares como en las terminaciones nerviosas, así como también en la sustancia negra. Eldo (1976), encontró en menor cantidad en las interneuronas cortas, encefalinas inmunofluorescentes en la sustancia negra, en la parte dorsolateral, esto después del tratamiento de colchicina. Es interesante destacar la densidad de los receptores opioides en el estriado, ya que hay una considerable concentración en el globulus pallidus, con una disminuida concentración de encefalinas, aunque esto es todavía discutido, ya que no hay explicaciones sobre las concentraciones de las encefalinas y la función de estas.

Las beta endorfinas, en el cerebro, muestran una distribución diferente a las encefalinas, esto fue demostrado con estudios inmunohistoquímicos.

La concentración de dimorfinas y de otros potentes opioides endógenos, fueron encontrados en diferentes regiones del cerebro, pero en particular en el estriado, Goldstein y col. (1981).

APENDICE E

OTROS FARMACOS INDUCTORES DE CATALEPSIA, LA MORFINA Y LA FENILCICLIDINA

La Morfina

En la antigüedad el opio era considerado como uno de los analgésicos más potentes, pero también se le conocía su capacidad tóxica y de producir toxicomanía. El conocimiento de dichas propiedades indeseables, motivo a investigar nuevas sustancias sintéticas que solo tuvieran las propiedades beneficiosas.

El Opio se había venido usando como droga para aliviar el dolor, los Griegos y Romanos la utilizaban para producir euforia y analgesia, el término opio, deriva de la palabra griega "opion" que significa zumo de adormidera, (esta se halla en el exudado lechoso de la cupula de la adormidera, *papaver somniferum*, cuando aun se encuentra verde). En 1803 un joven farmacéutico Alemán Friedrich Serturmer, aislo del opio, un alcaloide al que llamo morfina en honor del dios griego del sueño.

A mediados del siglo XIX, su utilización se había extendido y convertido en un instrumento de la medicina clínica, pero la utilización continua de la morfina causo dependencia y adicción.

Una y otra vez, la sociedad medica acogia con entusiasmo el descubrimiento, de un nuevo opiáceo, que se suponía no producía toxicomanía, pero el tiempo hacia que se desenganaran, ya que estas sustancias producían en los pacientes adicción, un ejemplo de estas drogas fue el de la heroína, que en 1890 la compañía Bayer introdujo, esta droga es derivada de la morfina la cual tiene dos grupos acetilos adicionales COCH_3 , y fue introducida como analgésico, pero la administración frecuente produjo en algunos pacientes adicción.

Actualmente se ha encontrado en el cerebro, sustancias naturales similares a la morfina, estas sustancias abren nuevos horizontes, para el conocimiento del lugar preciso, en donde actúan los opiáceos, en que forma lo hacen y las causas de su capacidad para producir toxicomanía.

Existen pruebas que apoyan el concepto, de que existe para los opiáceos un receptor: en primer lugar, todos los opiáceos activadores, es decir todas las sustancias activas en la producción de agonistas, presentan semejanzas básicas en su estructura molecular. La morfina y la mayoría de los demás opiáceos ofrecen una estructura rígida en T, con dos anchas superficies hidrofobas formando un ángulo recto entre sí, un grupo hidroxilo (OH), capaz de formar enlaces de hidrógeno, y un átomo de nitrógeno con carga positiva, que puede formar un enlace iónico. En conjunto todo ello sugiere la posibilidad de una interacción no covalente con un sitio de unión del receptor geométrico y químicamente complementario. Se han obtenido además, agonistas activadores opiáceos sintéticos, que son considerablemente más potentes que los activadores naturales, aunque su estructura básica sea similar, pongamos como ejemplo la etorfina que es de 5000 a 10000 veces más potente que la morfina, con dosis más bajas, del orden de 0.0001 gr., esta dosis produce euforia y alivia el dolor, siendo por lo tanto, más activa que el LSD que suele citarse como la sustancia más potente para aliviar el dolor, así como también el de alterar la mente, con toda seguridad para que una droga actúe a dosis tan pequeñas ha de buscar receptores altamente selectivos.

En segundo lugar la mayoría de los opiáceos, existen en forma de dos isómeros ópticos molecularmente idénticos, en cuanto a su composición química, pero que son imágenes especulares una de la otra, es decir, que no se pueden superponer en el espacio, al igual que ocurre con la mano derecha e izquierda, los isómeros ópticos se pueden distinguir entre sí, por la dirección en que gira al plano de polarización de la luz de un rayo polarizado que atraviesa la solución del isómero. En general tan solo el isómero levorrotatorio, es decir, el que hace girar el plano de polarización de la luz hacia la izquierda, puede aliviar el dolor, provocar euforia o cualquier otra acción asociada a la acción de los compuestos opiáceos. Esta estereoespecificidad de su acción, apoya el modelo de un receptor altamente específico que puede distinguir la configuración óptica de la molécula opiácea en cuestión.

En tercer lugar, ciertas modificaciones, moleculares ligeras, pueden transformar a los activadores opiáceos en inhibidores, es decir, en sustancias que bloquean de forma específica las acciones analgésicas y eufóricas de los agonistas activadores, sin provocar por sí mismas ningún efecto, por ejemplo la sustitución del grupo metilo (CH₃), del nitrógeno de la morfina por un grupo CH₂-CH=CH₂, la convierte en nalorfina, que es un potente inhibidor que bloquea todos los efectos farmacológicos de la morfina, (se puede hacer sobrevivir en forma casi instantánea a un animal, que este a punto de morir de envenenamiento por morfina, suministrándole cantidades de nalorfina mucho menores que la de la morfina tomada. El que este efecto sea tan rápido implica que el lugar de acción es común, parece como si los inhibidores ocuparan los mismos sitios o lugares de los receptores de los opiáceos, sin hacer otra cosa, salvo bloquear el acceso a los activadores opiáceos. Por todas estas razones, los farmacólogos

suponian que existían receptores específicos para los opiáceos en el cerebro y posiblemente también en otros tejidos.

Tras sintetizar una serie entera de derivados de la morfina y probar sus efectos farmacológicos en animales, los investigadores empezaron a formarse una idea de cuáles eran las partes de la molécula opiácea, responsable de determinados efectos fisiológicos. Durante dichos estudios, se fue dilucidando como podría ser la forma física del supuesto receptor opiácea, pero no se llegó a conseguir una identificación inequívoca del propio receptor.

El mayor obstáculo en la identificación y estudio del receptor, radica en que los opiáceos como la mayoría de los compuestos se unen a casi todas las membranas, sean biológicas o no, y de este modo, la unión no asociada al receptor resulta cuantitativamente muy superior a la unión con el receptor, no pudiendo ni siquiera detectarse.

Los receptores se han identificado en varios sitios del sistema nervioso central y periférico. Los ligados exógenos y endógenos se unen en estos lugares en diversos grados, el predominio y la naturaleza de la combinación entre una sustancia particular y un receptor específico, da origen a un perfil farmacológico, como la analgesia a nivel supraespinal, así como también a la euforia, depresión respiratoria y dependencia física (efectos típicamente agonistas), son consecuencias principalmente de su combinación con los receptores (μ). Los receptores kappa (κ) son causantes, de manera primordial de la analgesia a nivel espinal, la miosis y la sedación. Los receptores sigma parecen relacionarse con los efectos disforicos, alucinógenos y cardíacos.

Actualmente se están haciendo estudios, con diferentes técnicas para conocer los sitios de acción de los receptores opiáceos, entre estas técnicas están, el uso de los ligados radioactivos con una alta especificidad, técnicas autorradiográficas e inmunohistoquímicas. Por ejemplo se han estudiado los receptores opiáceos en el cerebro humano, usando etorfina trititada ligada a los receptores opiáceos, y se descubrió que hay una gran densidad de uniones en el trigono olfatorio, la amígdala, el núcleo septal, el núcleo del talamo y el hipotalamo, por el contrario no se detectaron uniones en la sustancia o materia blanca del cerebro, núcleo dentado, el cerebelo y el tegmentum. También se han investigado en áreas subcorticales asociadas con el sistema límbico, y en particular en la médula espinal.

La gran densidad de receptores opiáceos, en la sustancia gris periventricular, periacueductual y en la médula espinal, son especialmente significativos ya que estas áreas corresponden a la región del cerebro más sensibles para evocar la analgesia, con microinyecciones de opiáceos.

Con las técnicas de inmunohistoquímica, y con inyecciones intravenosas de dihidromorfina o etorfina radioactivas, se descubrió que los opioides no se encuentran distribuidos uniformemente en el cerebro y que en la región límbica se encuentran en mayores proporciones. Con la técnica de autorradiografía, se encontraron densas formaciones de granos en la hasta dorsal de la médula espinal, principalmente en las poblaciones de las interneuronas de la lámina I y II de la sustancia gelatinosa de Rolando. Así como también se localizaron concentraciones de granos, primordialmente en las dendritas, más que en los arboles de los cuerpos celulares.

En resumen estudios bioquímicos y farmacológicos presentaron la localización presináptica del receptor opioide en la médula con acetilcolina dopamina y norepinefrina.

Receptores opioideos en los ganglios basales

Se ha investigado el nivel selectivo de los sitios de acción de los receptores opioideos, utilizando opioideos radioactivos. La técnica utilizada fue la histoautorradiografía, lesionando con neurotoxinas el sitio de acción, con lo cual fue posible localizar a los receptores opioideos en los ganglios basales del estriado. También se ha lesionado, la sustancia negra estriatal, (vía dopaminérgica) con 3H-naloxona (tritiada), 3H-enkefalina (tritiada) y 3H-dihidromorfina (tritiada), y se observó una reducción del 20% al 30% de los sitios específicos de los receptores opioideos, estos resultados sugirieron que los sitios de acción, están localizados en las terminales neuronales dopaminérgicas del estriado.

El ácido kainico inyectado en el estriado, causó lesiones más profundas y específicas ya que destruyó, selectivamente los cuerpos celulares, dejando las terminales nerviosas y las fibras de paso intactas. Estos resultados sugirieron que una gran parte de los receptores opioideos, están localizados en las neuronas de los cuerpos celulares del estriado. Childers (1978), vio que hay un considerable decremento de los sitios específicos de reconocimiento de la 3H-naloxona después de la decorticación, también sugirió que estos sitios están localizados en las terminales de las vías corticoestriales y son probablemente glutamatergicas. Kim y col. (1977), vieron que hay un significativo decremento de 3H-D-ala2metaencefalina en el estriado después de la decorticación, no obstante, Morrin y col. (1980) no vieron una disminución de la unión específica de 3H-dipromorfina o 3H-naloxona en el estriado, después de la decorticación. Con esto permanece abierta la pregunta, de si los receptores opioideos están localizados en la vía corticoestriatal.

Otros autores no encontraron disminución del enlace de 3H-dipromorfina, en el estriado, después de lesionar los núcleos

la morfina E.5

centro mediales del talamo, por lo tanto, puede suponerse que los receptores opioides no están localizados, en las terminales nerviosas del talamo estriatal.

Estudios basados en vitro, sugieren la existencia de diferentes tipos de receptores opioides en el cerebro y en otros tejidos.

Lord (1977), dio el termino de (μ) receptor, a una droga parecida a la morfina, estos receptores están agrupados en línea y en racimos, localizados en las neuronas y cuerpos celulares del estriado y postsinápticamente en la vía negra estriatal (neuronas y dopaminérgicas). Hay otro tipo de receptores llamados (δ), localizados preferentemente en las terminaciones de la vía negra estriatal, con una distribución difusa. Se desconoce si hay receptores en el núcleo acumbens, pero Atweh y Kuhar (1977), encontraron receptores agrupados en fila y en racimos que se enlazan a la 3H-dipromorfina en el núcleo acumbens.

Basado en lesiones de las neuronas dopaminérgicas, que van del tégumento ventral al núcleo acumbens, se ha calculado que más del 50% de los sitios de unión de la 3H-naloxona, se localiza en el sistema dopaminérgico.

En el globulus pallidus, los receptores opioides fueron marcados, con 3H-dipromorfina y mostraron una densidad moderada y una distribución difusa, también fueron localizados en la sustancia negra y en menor parte, en los cuerpos celulares de la vía negra estriatal, estas neuronas fueron lesionadas con 6-hidroxi-dopamina, que no altera el enlace de 3H-encefalina.

Es interesante la interacción de los receptores opioides y de los receptores dopaminérgicos, marcados con 3H-spiperone en el estriado. Con la administración de dosis cataleptogénicas de morfina en ratas, la densidad de los receptores DA, decrece y la afinidad no afecta. Esta observación respalda la idea de que hay un tipo de receptor dopaminérgico (aunque esto a causado mucha controversia). Neff y col. (1981), sugirieron que los opioides previenen la activación, dada por la dopamina del adenilato ciclasa a través de la interacción con los sitios del GTP, y por lo tanto, alterando la responsabilidad de los receptores dopaminérgicos.

APENDICE F

FENILCICLIDINA*

Las arilcicliclohexilaminas o fenilciclidas son agentes quimicos de sintesis, que han despertado gran interes por su efecto farmacologico unico en el hombre y en los animales.

La fenilciclidina (1-(1-fenil-ciclohexil)piperidina), es el prototipo de este grupo de sustancias, la cual fue desarrollada en la decada de los cincuentas, como anestésico general por sus ventajas de no producir depresión respiratoria ni cardiovascular. Sin embargo, en la evaluación clínica, presentó la desventaja de producir efectos delirógenos. Por lo tanto, fue recomendada solo para uso en medicina veterinaria siendo esta también interrumpida por considerarse un fármaco de abuso.

Al inicio de los sesentas, el fármaco en Estados Unidos de Norteamérica fue utilizado por algunos individuos como droga estimulante, en estos individuos se observó la aparición de cuadros esquizofrénicos, además de otros efectos tóxicos agudos y crónicos, como estimulación o depresión nerviosa y alucinaciones. En pacientes psicóticos, la administración de fenilciclidina produce la exacerbación de los síntomas, predominando las alteraciones del pensamiento y de la percepción de la imagen del cuerpo. Por todo lo anterior, la fenilciclidina fue propuesta como modelo de esquizofrenia Snyder (1980); y Doyno (1981).

En los animales, la fenilciclidina produce también efectos estimulantes, pero paralelamente afecta la coordinación motora. Estos efectos estimulantes de la fenilciclidina en la conducta animal, varían dependiendo de la especie. Por ejemplo, cuando se administra a monos se observa un estado de aparente tranquilidad, y en dosis mayores produce anestesia general, en el pollo doméstico y en el ratón, no se observa el efecto anestésico, incluso el efecto inicial, es de estimulación y posteriormente predomina la depresión conductual, en el perro criollo las respuestas a la fenilciclidina son más parecidas a las del hombre, se observa una depresión conductual seguida de excitación motora que puede llegar hasta la crisis convulsiva, además se observan movimientos bruscos de las patas, salivación excesiva, nistagmus espontáneo, temblor generalizado y estado de coma. En cambio la fenilciclidina aumenta el umbral convulsivo en las ratas tratadas con el convulsivante flurotil

(inhalado). También en ratas sometidas a la estimulación eléctrica repetitiva de baja intensidad en la amígdala basolateral que culmina con crisis convulsivas generalizadas (efecto Kindling), así como también produce un aumento del umbral a la postdescarga, sin modificar la duración de la crisis convulsiva.

Estas múltiples acciones de la fenilciclídina en el sistema nervioso central, se ha relacionado a nivel celular con interacciones con los distintos sistemas de neurotransmisores conocidos actualmente. Aunque el sustrato neuronal específico de acción no se conoce aun completamente.

Estudios etofarmacológicos

Después de la administración de la fenilciclídina, se ha logrado caracterizar un síndrome conductual, en el cual predomina las estereotipias; tales como el caminar hacia atrás y en círculos, el balanceo de la cabeza, además de otras conductas. Esto depende de la dosis administrada (2 a 100 mg/kg) y de la duración del tratamiento. Estas estereotipias son muy lábiles y fácilmente antagonizadas, por ejemplo con neurolepticos como el haloperidol o la clorpromacina, pero no con los bloqueadores alfa o beta-adrenérgicos, con la excepción del propanol. Estos resultados sugieren que la conducta estereotipada del animal podría estar mediada por algún mecanismo dopaminérgico. también se pueden antagonizar estas conductas con la apomorfina y la amfetamina con dosis mínimas de (0.04 mg/kg).

Estos efectos son semejantes a los observados en los pacientes con síntomas psicóticos y con alteraciones coreiformes, en los cuales disminuyen considerablemente su sintomatología, después de la administración de dosis bajas del agonista dopaminérgico.

También la naloxona, la metionina encefalina y la morfina disminuyen en forma considerable las estereotipias inducida por la fenilciclídina, lo cual sugiere la posibilidad de la participación de los receptores opiáceos.

Conducta operante

Uno de los paradigmas utilizados en el estudio de las fenilciclídnas es el condicionamiento operante, cuando se utiliza la fenilciclídina como estímulo discriminativo, los monos y las ratas aprenden fácilmente a diferenciar este fármaco de la solución control e incluso de otros fármacos.

Los agonistas dopaminérgicos como la d-anfetamina y la apomorfina (0.5 y 1 mg/kg) no producen ninguna modificación de la respuesta de los animales entrenados con feniliciclidina, ni el haloperidol (0.1 y 0.2 mg/kg) antagoniza los efectos de la feniliciclidina. De igual forma los agonistas de la serotonina como la quipazina (1 y 2 mg/kg) y el d-LSD (0.08 y 0.16 mg/kg), no inducen efectos de discriminación y/o generalización de respuesta, e incluso con la ciproheptadina (2 mg/kg) no se revierte el efecto de la feniliciclidina en la conducta operante. El sistema colinérgico tampoco parece estar asociado con este fenómeno, ya que la discriminación de la feniliciclidina no es afectada por la administración de atropina (0.5 y 1 mg/kg), la fisostigmina (1 y 2 mg/kg) o la mecamilamida (1 y 2 mg/kg).

Alteraciones en la liberación y metabolismo de los neurotransmisores

Estudios hechos con diferentes especies de animales, reportaron que la feniliciclidina produce un aumento en la velocidad del recambio de la serotonina cerebral marcada con C14, Tonge (1971). La administración de una dosis subumbral de feniliciclidina (4 mg/kg) en forma crónica, produce un aumento del recambio de serotonina en el cerebro hasta de un 37% Johnson (1981). En preparaciones de sinaptosomas cerebrales, la feniliciclidina demuestra una gran actividad, como inhibidor de la recaptura de la dopamina y la serotonina cerebral Taube y col. (1975).

En el estriado y en el hipotálamo de rata, es un antagonista competitivo de la recaptura de la dopamina y la norepinefrina, también estimula la liberación de la dopamina. En estudios recientes, hechos con rebanadas de estriado de rata, se demostró que la feniliciclidina en concentraciones aproximadas de 3 micromoles, causa un aumento del efluente de dopamina marcada con tritio en forma dependiente de la dosis aplicada, pero este efecto es 10 veces menor al efecto producido por la anfetamina, Ary y Komiskey (1982).

Receptores de la feniliciclidina

Recientes trabajos han propuesto la existencia de receptores propios para la feniliciclidina, ya que cuando esta es marcada con tritio es detectada unida a un tejido nervioso, tanto con técnicas de radio inmunensay, así como inmunohistoquímicas. Esta unión de la feniliciclidina a membranas de tejido nervioso es desplazada competitivamente por sus analogos estructurales unicamente.

Vignon y col. (1982), describieron las propiedades principales de estos receptores:

- 1.- Son inactivos a temperaturas por arriba de 50 grados

centigrados

2.- Son destruidos por proteasas como la tripsina, la pronasa o la papaína

3.- Existe una correlación directa entre la actividad farmacológica de más de 30 analogos de la fenilciclidina y su afinidad por estos receptores

4.- Los cationes monovalentes y los cationes divalentes, antagonizan la unión de la fenilciclidina tritiada (3H-PCP) con sus receptores, y la constante de disociación varía dependiendo de las concentraciones de Na, Li, y K. El sodio (o cualquier cation monovalente) y la fenilciclidina se unen, en sitios distintos de la macromolécula receptora, la saturación de los sitios ocupados por el Na, modulan la afinidad de la fenilciclidina por su receptor, los cationes divalentes antagonizan en forma competitiva, la unión de la 3H-PCP en ausencia de Na.

5.- La unión de la 3H-PCP, es antagonizada por la histicotóxina y también por los anestésicos locales.

Es interesante notar, que a pesar de lo controvertido de estos trabajos, Maayani y Weisstein (1980), encontraron que los efectos predominantes, se encuentran en las estructuras límbicas, neocórtices y en la corteza cerebelosa Zukin y Zukin (1979).

Alteraciones en la actividad neuronal

Las relaciones entre las dosis administradas de fenilciclidina y sus analogos con sus efectos en el sistema nervioso central, permitieron hacer predicciones más o menos acertadas de los lugares de mayor compromiso durante los casos de intoxicación aguda o crónica en las distintas especies animales incluyendo al hombre. Así la fenilciclidina semeja estados de disfunción cerebelosa, alteraciones en la capacidad de memoria en los animales, incluso en dosis anestésicas, en el hombre la fenilciclidina produce amnesia o pérdida de la memoria reciente. En el gato la fenilciclidina origina onda-espiga (6 cps) en el septum, en el giro cinguli y en el hipocampo, además disminuye la frecuencia del electroencefalograma en la amígdala basolateral, conforme se propaga esta actividad onda-espiga Contreras y col. (1981).

En el cerebro de la rata, la administración sistémica o por microinyecciones de fenilciclidina, produce una disminución de la frecuencia de la descarga espontánea de las células de Purkinje en forma dependiente de la dosis Marwaha y col. (1980). En forma directa

la fenilciclidina F.5

la fenilciclidina produce en las celulas piramidales del hipocampo, una disminucion de la actividad espontanea hasta de un 80 a 90%, esta inhibicion dura aproximadamente de 2 a 3 horas despues de la inyeccion, Raja y Guyenet (1982). Ademas en estas neuronas tanto los potenciales excitatorios del glutamato y la acetilcolina son severamente inhibidas, ya sea con la aplicacion directa o sistematica de la fenilciclidina Bickford y col. (1982).

Con tecnicas como la 2-desoxiglucosa, con la cual se detectan cambios en el metabolismo de las celulas, por este medio se puede dar cuenta a que nivel esta actuando la fenilciclidina en el sistema nervioso central. De esta forma se encontro que el hipocampo, la corteza subicular, las estructuras talamicas y la corteza cerebelosa son los sitios donde se acumula la mayor actividad de la fenilciclidina.

* articulo tomado de

Galindo morales J. A., Acciones centrales de la Fenilciclidina.