

381225

UNIVERSIDAD ANAHUAC

ESCUELA DE PSICOLOGIA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



VINCE IN BONO MALUM

POSIBLES EFECTOS ANTICONFLICTO DE  
LOS ANTIPSICOTICOS

TEJIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
P R E S E N T A  
PATRICIA BALLESTROS PAREDES  
MEXICO, D F. 1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
CAPTULO I	
UN MODELO CONDUCTUAL PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD	5
I.1) EL PARADIGMA DE VOGEL	5
I.2) UTILIDAD DEL PARADIGMA DE VOGEL EN EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD	8
CAPTULO II	
LA ANSIEDAD	10
II.1) INTRODUCCION	10
II.2) CLASIFICACION DE LA ANSIEDAD	15
II.3) TRATAMIENTO	18
CAPTULO III	
LAS BENZODIACEPINAS COMO ANSIOLITICOS	23
III.1) INTRODUCCION	23
III.2) ACCION CLINICA DE LAS BENZODIACEPINAS (BZ)	24
III.3) ACCION FARMACOLOGICA DE LAS BENZODIACEPINAS	27
CAPTULO IV	
ESQUIZOFRENIA	32
IV.1) INTRODUCCION	32
IV.2) DIFERENTES HIPOTESIS SOBRE LA ETIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA	35
IV.3) DIVERSAS FORMAS DE TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA	39
CAPTULO V	
LOS ANTIPSICOTICOS	46
V.1) INTRODUCCION	46
V.2) ACCION FARMACOLOGICA DE LOS ANTIPSICOTICOS	47
V.3) ACCION CLINICA DE LOS ANTIPSICOTICOS	54
CAPTULO VI	
RELACION ENTRE EL ACIDO GAMMA AMINOBUTIRICO (AGAB) Y LA DOPAMINA (DA)	62
VI.1) INTRODUCCION	62
VI.2) EVIDENCIA HISTOLOGICA DE LA RELACION AGAB-DA	63
VI.3) EVIDENCIA ELECTROFISIOLÓGICA DE LA RELACION AGAB-DA	64
VI.4) EVIDENCIAS BIOQUÍMICAS DE LA RELACION AGAB-DA	65
VI.5) CONCLUSIONES	68

<b>CAPITULO VII</b>	
<b>TRABAJO EXPERIMENTAL</b>	<b>65</b>
<b>VII.1) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>68</b>
<b>VII.2) METODO</b>	<b>70</b>
<b>VII.3) RESULTADOS</b>	<b>75</b>
<b>CAPITULO VIII</b>	
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>106</b>

## RESUMEN

Recientemente se ha sugerido que la dopamina (DA) podría ser de importancia para los efectos anticonflicto de varios agentes farmacológicos. En este trabajo se procedió a investigar esta posibilidad, utilizando el modelo de Vogel para evaluar efectos anticonflicto.

Se considera que la ansiedad producida por el paradigma de Vogel, se correlaciona con la ansiedad neurótica, ya que algunas de las drogas probadas en este procedimiento (benzodiazepinas, meprobamato y pentobarbital), han demostrado una reducción de los efectos de ansiedad en humanos neuróticos. Por otra parte, los estudios farmacológicos han señalado que la ansiedad neurótica difiere de la psicótica, demostrando que algunos fármacos como la clorpromacina son efectivos en la psicótica e inefectivos en la neurótica.

El antagonista específico del receptor D1, SCH 23390, no tuvo ningún efecto. El antagonista específico del receptor D2, sulpiride, tampoco tuvo efecto. Se procedió a bloquear tanto el receptor D1 como el D2, con *cis*-(Z)-flupentixol, sin obtener ningún efecto. Asimismo, se administró un tratamiento subcrónico con decanoato de flupentixol (antagonista inespecífico), con el cual únicamente se obtuvo un efecto significativo sobre la latencia para lamer con la dosis de 12 mg/kg. Por otro lado, se utilizaron drogas liberadoras de DA como la amfetamina, que produjo un efecto proconflicto, el cual no se logró obtener con el ácido amfonélico, por lo que éste posiblemente se deba a que la amfetamina también tiene un efecto estimulante sobre la transmisión noradrenérgica. Se administró un agonista del receptor dopaminérgico, la

apomorfina, con el cual se obtuvo un aumento significativo sobre el número total de lamidos durante descarga.

Para demostrar que nuestra versión del paradigma de Vogel fuera capaz de detectar efectos anticonflicto, se administraron las benzodiazepinas clordiazepóxido y diazepam, obteniendo aumentos significativos en el número de lamidos en descarga, así como en el número total de lamidos, con las dos sustancias. Finalmente se administró un tratamiento combinado de clordiazepóxido y *cis* (Z) flupentixol, con el cual se obtuvieron diferencias significativas en el número de lamidos durante la descarga, así como en el número total de lamidos, con respecto al grupo tratado únicamente con clordiazepóxido, sin encontrarse diferencias significativas con respecto al grupo control. Estos datos demuestran que un bloqueo de DA no tiene ningún efecto anticonflicto en el modelo de Vogel.

## INTRODUCCION

A través de la historia, la necesidad del hombre por comprenderse a sí mismo se ha puesto de manifiesto en los diversos estudios realizados con el propósito de entender mejor su conducta, tomando en cuenta distintos aspectos tales como el fisiológico, psicológico y ambiental, que parecen determinarla de alguna manera.

Se han diseñado diversos procedimientos con el propósito tanto de descubrir y comprender las bases biológicas de distintos padecimientos psiquiátricos como para evaluar los efectos terapéuticos de algunos fármacos sobre la conducta. En este trabajo se pretende investigar el posible efecto ansiolítico de los antipsicóticos por medio de un modelo conductual. Este modelo es una adaptación del paradigma de Vogel, que genera en la rata un conflicto acercamiento-evitación.

La rata, privada de agua y por lo tanto sedienta, se encuentra en el conflicto de acercarse a tomar agua y recibir un choque eléctrico en la lengua, o bien, evitar el choque y seguir con una pulsión insatisfecha. Se considera que el conflicto producido por el paradigma de Vogel, se correlaciona farmacológicamente con la ansiedad neurótica, ya que la ansiedad en este contexto puede definirse como el resultado de la señal de un evento físico percibido conscientemente.

Hasta el momento, las teorías que se conocen acerca de la etiología de la ansiedad han sido pocas. La única que ha logrado una mayor aceptación, es la que se ha extraído del conocimiento de la acción de las benzodiazepinas (BZ). Las BZ parecen facilitar la transmisión agabérgica, por lo que se ha

propuesto que la causa de la ansiedad podría deberse a una reducción de la transmisión agabérgica; sin embargo, existen algunos datos que no parecen coincidir con esta hipótesis. En vista de estas dificultades, se requiere de nuevas hipótesis alternativas.

En 1982, Taylor, propuso que aumentos en la transmisión dopaminérgica, podrían estar relacionados con la génesis de la ansiedad. Este argumento se basó en el hecho de que las BZ ejercen una acción inhibitoria sobre la dopamina (DA) en la corteza cerebral. Por otro lado, la experiencia clínica demuestra que los antipsicóticos tienen efectos satisfactorios en pacientes que presentan síntomas de ansiedad.

Existen algunas investigaciones que proponen la existencia de una relación entre el ácido gamma aminobutírico (AGAB) y la DA, por lo que podría esperarse que incrementos agabérgicos causan una inhibición en el sistema dopaminérgico. Algunos autores han propuesto que decrementos dopaminérgicos causan una estimulación del sistema agabérgico. De esta manera, la administración de antipsicóticos, cuya función principal consiste en bloquear los receptores dopaminérgicos, podría incrementar los niveles de AGAB y por lo tanto disminuir la ansiedad.



# C A P I T U L O I

## UN MODELO CONDUCTUAL PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD

### I.1) EL PARADIGMA DE VOGEL

Hasta el momento se han reportado diversos procedimientos diseñados con el fin de evaluar los efectos de los tranquilizantes menores sobre la conducta de evitación que se produce ante una situación de conflicto (acercamiento-evitación) (Geller, 1962; Hanson y Stone, 1964; Miller, 1961).

Los métodos conductistas han contribuido a identificar la actividad antianiedad de las BZ, así como a explorar sus mecanismos de acción, de tal forma, que en varios modelos animales el tipo de conducta que originalmente se da con alta frecuencia, es suprimida experimentalmente por medio de la aplicación de un estímulo aversivo que por lo general es un choque eléctrico. Estos métodos experimentales han servido para observar los efectos farmacológicos de algunas sustancias, especialmente de las BZ (Cook y Sepinwall, 1975).

De esta forma, se ha observado que la acción más importante que parece diferenciar las BZ de otros fármacos en las pruebas de conducta animal, es el incremento de las respuestas conductuales que son suprimidas ante la aplicación del estímulo aversivo (Haefel, 1982; Copok y Speinwall, 1975; Geller y Seifter, 1960).

Asimismo, la farmacología de los modelos animales para estudiar la an-

siedad, muestra que los receptores de AGAB pueden tener una participación en el mecanismo de acción de los ansiolíticos tipo BZ (Lloyd, Perrault, Zivkovic; 1985).

Una de las técnicas más utilizadas para inducir una situación de conflicto en animales de laboratorio es la llamada "inhibición del comportamiento innato". Este tipo de procedimiento experimental se basa en el supuesto de que si los ansiolíticos son capaces de atenuar el efecto depresor del castigo sobre la conducta operante, podrían actuar de forma similar sobre la conducta innata. En este punto nos estamos refiriendo a cierto tipo de conducta que va dirigida hacia objetivos íntimamente relacionados con la satisfacción de necesidades fisiológicas básicas.

Bolssier y colaboradores (1968), realizaron la prueba de las 4 placas metálicas rectangulares, la cual consiste en que cuando el animal atraviesa de una placa a otra durante la actividad exploratoria normal, se presenta una corriente eléctrica que fluye a través de las placas, lo que reduce drásticamente el número de pasos entre las placas. Los resultados de esta prueba, cuando se inyectó a los animales con distintos fármacos, fueron los siguientes: el diazepam y el meprobamato tendieron a aumentar la actividad exploratoria en ausencia del choque, así como la conducta exploratoria que había sido reducida mediante el condicionamiento.

Geller y Selfter (1960), diseñaron un experimento para inducir en ratas la conducta de conflicto por medio de recompensas simultáneas de alimento líquido (leche condensada dulce), y castigándoles con choques eléctricos cada respuesta hecha en presencia de un tono. Los resultados que obtuvieron fueron un aumento en el número de choques eléctricos que las ratas

aceptaban con el fin de obtener el alimento, cuando se les administraba meprobamato, fenobarbital y pentobarbital; en contraste, la promazina y danfetamina disminuyeron el número de choques aceptados.

Otro método utilizado es el de Leaf y Muller (1965), quienes reportaron que la aplicación periódica de choques en las patas de los animales suprime la acción de lamer. Los resultados de este trabajo indicaron que la aplicación de morfina aumentó el número de lamidos ante la aplicación de choques administrados periódicamente, en las patas; sin embargo, estos autores no experimentaron con los usuales compuestos antiansiedad (BZ), que han demostrado una marcada actividad en otros procedimientos de conflicto (Geller, 1962).

El paradigma de Vogel y colaboradores (1971), tiene sus orígenes en la investigación de Leaf y Muller (1965), y consiste en originar en la rata un conflicto acercamiento-evitación, lo cual permite observar los efectos antiansiedad de diferentes drogas.

El procedimiento del paradigma de Vogel, es el siguiente: antes de ser sometida a la sesión experimental, la rata debe privarse de agua durante 48 horas. La sesión experimental consiste en administrar intraperitonealmente a la rata alguna BZ. Treinta minutos después de la inyección se coloca a cada sujeto por separado en un aparato, el cual consta de una caja con alambrado eléctrico en el piso y un agujero del que sale un tubo con agua conectado a un lamidómetro (contador de lamidos). Se deja suficiente tiempo para que la rata encuentre el tubo de agua y complete 20 lamidos antes de administrar el primer choque eléctrico en la lengua. Después del primer choque, se comienza a contar el tiempo, y a los 3 minutos se da por terminada la sesión.

Durante este intervalo, los choques se administran cada vez que la rata completa 20 lamidos.

Los resultados obtenidos en este diseño fueron los siguientes: el clorodiazepóxido, diacepam, oxacepam y pentobarbitona, aumentaron el número de choques recibidos de forma dependiente de la dosis, lo que significa que las ratas continuaron lamiendo durante el tiempo de descarga; mientras que la anfetamina y la escopolamina no tuvieron este efecto.

## 1.2) UTILIDAD DEL PARADIGMA DE VOGEL EN EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD.

El paradigma de Vogel es de gran utilidad en el estudio de la ansiedad, ya que permite producir en la rata un estado que al menos farmacológicamente, se correlaciona con la ansiedad neurótica; a este respecto, existen evidencias de que algunas de las drogas probadas (BZ, meprobamato) han demostrado reducción de los efectos de ansiedad en humanos, y también han producido marcados efectos anticonflicto en este procedimiento (Vogel, Beer y Clody; 1971).

Por otra parte, el paradigma de Vogel permite cuantificar objetivamente el efecto anti-ansiedad de las drogas utilizadas. Si tomamos en cuenta que por efecto ansiolítico se entiende el incremento de las respuestas conductuales que son suprimidas por el choque eléctrico, al utilizar este diseño, tenemos como medida objetiva el número de lamidos que realiza el sujeto durante la descarga.

La simplicidad de este procedimiento, los marcados efectos observados

con las BZ, pentobarbital y meprobamato, así como el reducido margen de variabilidad de los datos obtenidos, sugieren que esta técnica es confiable y ofrece mayores ventajas que otros procedimientos diseñados para experimentar con compuestos ansiolíticos.

Es importante mencionar que al intentar correlacionar los modelos animales con la forma terapéutica en la que actúan los psicofármacos en el ser humano, surgen algunas dificultades. Esto se debe a que existen diferencias entre el hombre y el animal en cuanto a la velocidad del metabolismo de los fármacos y a la sensibilidad de las funciones fisiológicas y físicas de los cambios inducidos por éstos, además de las diferencias filogenéticas, psicológicas, etc. De aquí la limitación de extrapolar las dosis determinadas en animales para su uso en la terapéutica humana.

Sin embargo, un enfoque más adecuado en la psicofarmacología consiste en comparar sistemáticamente, gracias a las pruebas conductuales disponibles con animales, los distintos grupos de psicofármacos, de tal forma que los perfiles de acción obtenidos revelan propiedades que se encuentran de forma característica en un grupo determinado, pero no en otro. Debido a lo anterior, surgió en este trabajo el interés de investigar la acción ejercida por dos diferentes grupos de psicofármacos (ansiolíticos y antipsicóticos) en una misma prueba conductual.

## CAPITULO II

### LA ANSIEDAD

#### II.1) INTRODUCCION

La ansiedad se halla presente en muchas alteraciones. Sin embargo, con los numerosos conflictos y peligros inherentes a nuestra cultura, quizá se considere normal y conveniente cierto grado de ansiedad. No obstante, puede alcanzar proporciones excesivas, ser motivo de extremada desorganización de la personalidad y conducir a la paralización de la conducta.

Durante los últimos cien años, se han designado multitud de nombres para referirse a lo que hoy conocemos como neurosis de ansiedad, tales como neurosis cardíaca, síndrome de Da Costa, disfuncionalismo cardíaco, síndrome por esfuerzo, corazón irritable, fatiga nerviosa, taquicardia nerviosa, astenia neurocirculatoria, etc.. Como la mayoría de los términos lo indican, al parecer el aspecto somático de la ansiedad patológica llamó la atención de los primeros investigadores clínicos.

El concepto de ansiedad fue introducido hasta 1895 por S. Freud en su obra " Sobre la justificación de separar de la neurastenia un determinado síndrome en calidad de 'neurosis de angustia' ", en donde describe las manifestaciones clínicas de lo que él denomina neurosis de angustia, tal y como hoy la conocemos.

Uno de los conceptos más importantes de la teoría psicoanalítica es la

ansiedad, desempeñando un papel importante tanto en el desarrollo de la personalidad como en la dinámica del funcionamiento de la personalidad. Además, posee un significado central en la teoría freudiana de la neurosis y la psicosis y en el tratamiento de estados patológicos.

Hall (1966), considera la ansiedad como una experiencia emocional penosa producida por excitaciones de los órganos internos del cuerpo. Estas excitaciones son provocadas por estímulos internos o externos y están gobernadas por el sistema nervioso autónomo. Asimismo, señala que la ansiedad es un estado consciente que puede ser distinguido subjetivamente por la persona, de otras experiencias de dolor, presión, melancolía y tensiones producidas por el hambre y la sed, el sexo y otras necesidades corporales.

En 1984, el Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM III), define la ansiedad como un sentimiento de "aprensión, tensión o inquietud derivada de la anticipación de un peligro, interno o externo"; mientras que aclara que el miedo se diferencia de la ansiedad por el hecho de ser una respuesta a un peligro o amenaza externa habitualmente reconocible. A pesar de esta diferencia, las manifestaciones fisiológicas de la ansiedad y del miedo son las mismas.

La ansiedad puede ser constante y afectar a la persona durante toda su existencia, o bien, puede ser un fenómeno momentáneo y pasajero, que afecta a la persona únicamente durante algunas etapas difíciles de su vida. Es importante considerar que la mayor parte de los acontecimientos de la vida humana pueden ser percibidos como estímulos internos y externos capaces de producir ansiedad, es decir, que dependiendo de la forma en que un estímulo es interpretado, puede provocar ansiedad en una persona y en otra

no.

Según Ey, Bernard y Brisset (1969), la ansiedad puede manifestarse de diversas formas clínicas de acuerdo al factor desencadenante:

A.Reacciones a los grandes choques emocionales:

En este tipo de reacciones puede observarse: 1. Que los síntomas patológicos están relacionados con acontecimientos actuales de la vida; 2. Que el umbral de la hiperemotividad es anormalmente bajo; 3. Que los síntomas consisten esencialmente en reacciones afectivas violentas; 4. Que estas reacciones ponen en juego tendencias más o menos inconscientes.

B.Reacciones a situaciones penosas o dramáticas:

Este es el caso de las crisis patológicas de angustia desencadenadas por la muerte de personas allegadas. Estas situaciones generalmente son vivenciadas como grandes frustraciones.

C.Las angustias somatógenas:

Aparecen como reacciones al sufrimiento físico. Estas reacciones pueden deberse a crisis dolorosas y graves como resultado de un cuadro patológico serio, o bien, puede tratarse de crisis emocionales. Incluso con sensación de muerte Inminente, que aparecen en el curso de afecciones relativamente benignas.

Asimismo, señalan que los grandes estados de ansiedad evolucionan



en algunas horas o días; unas veces tienden hacia la resolución, otras, dejan algunas secuelas pasajeras; sin embargo, también puede ocurrir que den lugar a complicaciones.

1. Complicaciones psicóticas: los estados intensos de ansiedad pueden ser el punto de partida de una psicosis. El síntoma más frecuente es la confusión mental, a la cual la ansiedad proporciona una temática de pesadillas, tenebrosos horrores, perplejidad y amenazas. La manía puede aparecer como una reacción para defenderse contra la ansiedad, mientras que la melancolía sería resultado de un instalarse en el seno de la angustia. A veces, estos accesos son seguidos de una evolución esquizofrénica.

2. Complicaciones neuróticas: las crisis de ansiedad pueden ser seguidas de secuelas neuróticas. Las neurosis histéricas son las más frecuentes y consisten en desplazamientos de la angustia sobre objetos o funciones definidas. También pueden constituirse en una neurosis obsesiva.

3. Síndromes psicósomáticos: la crisis de ansiedad puede evolucionar a una afección psicósomática. En este tipo de manifestaciones, la ansiedad, íntimamente ligada al sufrimiento del órgano, hace eclosión en forma de crisis de pánico intensas y a veces repetidas.

La ansiedad es un tema difícil de tratar puesto que puede aparecer como síntoma en diversos cuadros psiquiátricos, o bien, aparecer como un síndrome específico como sería la neurosis de ansiedad. Además, es importante considerar que la ansiedad es una experiencia compleja, la cual, además de ejercer una gran influencia sobre la conducta del individuo, presenta manifestaciones de tipo fisiológico.

A continuación se presentan algunas de las manifestaciones somáticas de la ansiedad:

- Respiración excesiva
- Tensión músculo-esquelética
- Síndrome de hiperventilación
- Trastornos funcionales gastrointestinales
- Irritabilidad cardiovascular
- Disfunción genitourinaria

Hasta el momento, las teorías neurofisiológicas que se conocen acerca de la ansiedad, han sido pocas, de las cuales, la que ha logrado un mayor grado de aceptación es la que propone que la causa de la ansiedad se debe a una reducción de la transmisión agabérgica. Esta hipótesis se ha extraído del conocimiento de la acción farmacológica de las BZ. Sin embargo, existen algunos datos que no coinciden con esta hipótesis, como es el caso de que los agentes agabérgicos tienen muy poca capacidad anticóncito. Incluso hay un reporte reciente de la clínica en donde han obtenido efectos ansiogénicos con ciertas sustancias agabérgicas (Lloyd, Perrault, Zivkovic; 1985).

En vista de estas dificultades, surge la necesidad de buscar nuevas hipótesis alternativas. En 1982, Taylor propuso que la génesis de la ansiedad podría estar relacionada con un aumento en la transmisión dopaminérgica, basándose en el hecho de que las BZ ejercen una acción inhibitoria sobre la DA en corteza cerebral. A partir de esta hipótesis surge el interés en este trabajo por utilizar sustancias capaces de bloquear DA, para observar sus posibles efectos anticóncito.

## 11.2) CLASIFICACION DE LA ANSIEDAD

La ansiedad puede clasificarse de acuerdo a su duración e intensidad en aguda o crónica.

a) Ansiedad aguda: aparece en forma de ataques de pánico, cuyos síntomas cardinales son las palpitaciones y la taquicardia, los dolores pectorales, las dificultades respiratorias y la experiencia de amenazas terroríficas.

También pueden aparecer sensaciones de vértigo que son descritas generalmente como conciencia de un movimiento irregular, borroso y oscilante de los alrededores. El paciente puede quejarse también de enrojecimiento facial, sudoración fría, piel de "gallina", y a menudo, de temblor en las extremidades. Los síntomas gastrointestinales que se presentan más comúnmente son dolores epigástricos o espasmos, o sensaciones de vacío epigástrico.

Finalmente, cabe señalar que el pánico que acompaña al ataque de ansiedad puede alterar las funciones mentales normales. La frecuencia con que se presentan este tipo de ataques varía considerablemente de individuo a individuo. Algunos pacientes pueden tener sólo unos pocos durante su vida; otros, presentan períodos en los cuales los ataques se repiten durante algunos días, semanas o meses para desaparecer tan misteriosamente como aparecieron.

b) Ansiedad crónica: los síntomas de la ansiedad crónica son muchos y variados. Generalmente existe la queja de sensaciones de nerviosismo, tensión, malhumor e irritabilidad. Pueden presentar insomnio durante la noche, con la consiguiente fatiga durante el día. Los síntomas gastrointestinales son comunes, así como las molestias cardíacas y cefaleas.

Generalmente, los síntomas que presenta el paciente con ansiedad crónica son los mismos que los de la ansiedad aguda, únicamente difieren en cuanto a que en la ansiedad crónica son menos intensos y de larga duración.

Otro tipo de clasificación es la que proponen Herman y Denber (1982). Estos autores sugieren que la ansiedad neurótica y la ansiedad psicótica son entidades separadas y específicas como se puede observar en los estudios farmacológicos, en los cuales se ha visto que la clorpromacina es útil en la ansiedad psicótica, pero inefectiva en la neurótica. Además, definen a la ansiedad psicótica como más difusa que la neurótica y generalmente sin objetivo y sin ningún trastorno orgánico. Este tipo de ansiedad es originado por un estímulo interno debido a pensamientos o sentimientos inaceptables, o por miedo a acercarse a las demás personas.

El DSM III (1984), clasifica los trastornos por ansiedad en:

A. Trastornos fóbicos: cuyo rasgo esencial es el miedo persistente o irracional a un objeto, actividad o situación específica, lo cual da lugar a un deseo compulsivo de evitar el objeto, la actividad o la situación temidos (estímulos fóbicos).

Los trastornos fóbicos se subdividen en 3 grupos:

- Agorafobia, que se caracteriza por un miedo notable a estar solo o de hallarse en lugares públicos, siendo esta la forma más grave.
- Fobia Social, que consiste en un miedo persistente e irracional y un deseo impulsivo de evitar situaciones en las cuales el individuo puede exponerse a la observación de otras personas.
- Fobia Simple, se trata de una categoría residual del trastorno fóbico,

el rasgo esencial es un miedo persistente e irracional y un deseo impulsivo de evitar un objeto o una situación, siempre y cuando no se trate de agorafobia o fobia social. Las fobias simples generalmente son miedos específicos a determinados objetos.

B. Estados de ansiedad (o neurosis de ansiedad): a su vez se subdividen en trastornos por angustia, trastorno por ansiedad generalizada y trastorno obsesivo-compulsivo.

- Trastornos por angustia: se caracterizan por la aparición de crisis de angustia recurrentes, acompañadas de sentimientos de aprensión intensa, miedo o terror, a menudo asociados con sentimientos de catástrofe inminente. Durante estas crisis aparecen los síntomas fisiológicos característicos de la ansiedad.

- Trastorno por ansiedad generalizada: la sintomatología esencial es una ansiedad generalizada y persistente de una duración de menos de un mes sin los síntomas específicos que caracterizan a los trastornos fóbicos, a los trastornos por angustia y a los trastornos obsesivo-compulsivos.

- Trastorno obsesivo-compulsivo: se caracteriza por la existencia de obsesiones o compulsiones recurrentes. Las obsesiones son ideas, pensamientos, imágenes o impulsos persistentes y recurrentes que son egodistónicos, es decir, que no se experimentan como producidos voluntariamente sino más bien como pensamientos que invaden la conciencia y que son percibidos como sin sentido o repugnantes, por lo que se hacen intentos de ignorarlos o de suprimirlos.

Las compulsiones son conductas repetitivas y aparentemente finalistas

que se efectúan bajo determinadas reglas de una forma estereotipada. La conducta no es un fin en sí misma, sino que está diseñada para producir o impedir algún acontecimiento o situación futuras; sin embargo, esta actividad no está conectada de forma realista con lo que pretende producir o impedir.

3. Subtipos: se dividen en trastorno por estrés postraumático agudo, trastorno por estrés postraumático crónico o retrasado, y trastorno por ansiedad atípico.

- Trastorno por estrés postraumático agudo: se caracteriza por el comienzo de los síntomas de ansiedad durante los seis meses posteriores a un trauma, con una duración de estos síntomas inferior a los seis meses.
- Trastorno por estrés postraumático crónico o retrasado: se caracteriza porque la duración de los síntomas de ansiedad es de seis meses o más y el comienzo de los síntomas se presenta por lo menos seis meses después del trauma. En este trastorno puede presentarse cualquiera de las dos condiciones mencionadas anteriormente o ambas.
- Trastorno por ansiedad, atípico: esta categoría debe utilizarse cuando el sujeto parece presentar un trastorno por ansiedad que no reúne los criterios de ninguno de los trastornos especificados anteriormente.

### II.3) TRATAMIENTO

Ey, Bernard y Brisset (1969), consideran que el cuadro agudo de ansiedad, es una urgencia psiquiátrica, y que debido a la interrelación de los signos somáticos y psíquicos se requiere de un doble tratamiento: el farmacológico y el psicoterapéutico.

### Tratamiento farmacológico:

Los fármacos tienen una utilidad muy importante en el tratamiento de la ansiedad, particularmente en lo que se refiere al control de los síntomas.

La mayor parte de los pacientes responden adecuadamente a dosis terapéuticas de los tranquilizantes menores del tipo del meprobamato, clorodiazepóxido y diazepam. Los barbitúricos, especialmente los de acción corta, son de gran utilidad cuando el paciente presenta dificultades para conciliar el sueño; sin embargo, debido a los peligros de la adicción en el enfermo con ansiedad crónica, se considera preferible el uso de una dosis nocturna de tranquilizantes que con frecuencia son altamente efectivos como sedantes.

Por otra parte, se considera que las fenotiacinas deben ser reservadas para la ansiedad asociada con la esquizofrenia y otras formas de enfermedad psicótica.

En el capítulo III de este trabajo, referente a las benzodiazepinas, se comentará más ampliamente sobre el tratamiento farmacológico de la ansiedad.

Una vez que la crisis de ansiedad ha sido controlada por fármacos, puede iniciarse el proceso de psicoterapia. A continuación se expondrán algunos de los tratamientos psicológicos para la ansiedad.

### Psicoterapia por discernimiento:

Para este tipo de psicoterapia es necesario determinar las posibilidades y

la buena respuesta, dependiendo del grado de fortaleza del yo. Debe valorarse también, la estabilidad de las relaciones humanas y de las situaciones laborales, la capacidad para resistir emociones dolorosas y para relacionarse con el terapeuta; asimismo, deben tomarse en cuenta la inteligencia, capacidad de introspección y discernimiento, así como la motivación del paciente para el tratamiento.

El método del enfoque depende de la naturaleza del problema subyacente a la ansiedad. Generalmente, las dificultades neuróticas con problemas de tipo caracterológico requieren de una terapia de tipo psicoanalítico prolongada. Cuando los problemas psicológicos se relacionan con circunstancias internas específicas, pueden ser efectivas las formas de tratamiento más breves que ayuden al paciente a liberarse de sus conflictos, con lo cual, los síntomas tienden a desaparecer.

Bellack y Small (1975), sugieren el uso de fármacos como medidas adjuntas a la psicoterapia breve, ya que consideran que existen algunos pacientes que están tan invadidos por la angustia que no pueden inducirse al proceso de psicoterapia.

#### Psicoterapia de Apoyo:

Para determinar las técnicas específicas de apoyo que deben emplearse, se requiere que el psicoterapeuta esclarezca los factores precipitantes de la enfermedad.

El aporte de seguridad sobre los miedos poco realistas, la animación a en-



frentarse a las mismas situaciones que provocan la ansiedad y la oportunidad que tiene el paciente de hablar regularmente con el psicoterapeuta sobre sus problemas, pueden ayudar al paciente a una marcada reducción de los síntomas de ansiedad, por lo que el paciente puede conducirse de una manera más efectiva en su trabajo y en sus relaciones cotidianas, con lo cual obtiene nuevas recompensas y gratificaciones, que en sí mismas tienen un valor terapéutico.

#### Técnica de Desensibilización:

Este tipo de técnica se considera como un caso de contracondicionamiento. En este contexto, contracondicionamiento significa la sustitución de una respuesta emocionalmente apropiada, por otra que es de desadaptación. En la mayoría de los casos la emoción de desadaptación es la base de la ansiedad. Esta técnica se fundamenta en el supuesto de que los individuos aprenden a experimentar ansiedad en presencia de ciertos estímulos, mediante un proceso de condicionamiento clásico pavloviano, de tal forma que si mientras experimenta estímulos que usualmente hacen surgir la ansiedad, la persona puede experimentar una respuesta que inhiba dicha ansiedad, el efecto será una reducción de la cantidad de ansiedad provocada por dichos estímulos.

Las diversas manifestaciones de la ansiedad, así como sus múltiples causas propuestas, hacen pensar en un conjunto de procesos independientes. Sin embargo, la ansiedad responde al mismo tipo de tratamiento farmacológico lo que podría suponer un trastorno fundamental fisiológico simple.

Es interesante notar que los fármacos empleados en el tratamiento de la ansiedad, parecen actuar sobre el sistema agabérgico, siendo éste un sistema difuso en extremo y que parece intervenir en innumerables procesos tanto de naturaleza fisiológica como de naturaleza mental. En el siguiente capítulo se discutirán con mayor detalle los fármacos utilizados como ansiolíticos.

## CAPITULO III

### LAS BENZODIACEPINAS COMO ANSIOLITICOS

#### III.1) INTRODUCCION

En 1960 Randall y colaboradores informaron que un derivado de las benzodiazepinas (BZ), el clorodiazepóxido, mostraba un interesante efecto relajante muscular antilestricínico, un bloqueo de los reflejos medulares y un "amansamiento" en varias especies animales en dosis mucho más bajas que las que producen ataxia o hipnosis.

Cook y Kelleher (1963), trataron de definir este "amansamiento" en los animales y de relacionarlo con las necesidades terapéuticas del ser humano. De hecho, estas sustancias han llegado a ser uno de los agentes psicofarmacológicos más usados.

Actualmente, las complejidades y tensiones de la vida diaria se han incrementado a comparación de años pasados y han llegado a provocar en las personas altos niveles de ansiedad. Sin embargo, Greenblatt y Shader (1982) consideran que el surgimiento sorprendente de un gran mercado farmacéutico debido a la extensión del uso de los fármacos ansiolíticos, no parece ser atribuible a los cambios sociológicos ni a los avances de la farmacología, sino a una promoción bien llevada de los laboratorios farmacéuticos.

Es importante mencionar que el enorme incremento en la prescripción y

el uso de los ansiolíticos que se inició a finales de los años 50's, se relaciona con la disponibilidad de derivados de las BZ. Entre los derivados más utilizados en los últimos años, se encuentran principalmente el diazepam y el clordiazepóxido.

### III.2) ACCION CLINICA DE LAS BENZODIACEPINAS (BZ) :

Las BZ han sido la base del enfoque farmacológico dominante para el tratamiento de la ansiedad clínica, debido a que parecen ser más eficaces que otro tipo de ansiolíticos. Sin embargo, Greenblatt y Shader (1982) sugieren que las BZ no constituyen realmente una terapéutica específica y definitiva para un síndrome tan complejo como lo es la ansiedad.

Las BZ se utilizan para reducir la ansiedad en pacientes neuróticos, para tratar el delirium tremens y la epilepsia. También reducen la tensión, produciendo sedación y sueño; además, tienen diferentes grados de propiedad anticonvulsiva y causan relajamiento muscular (Rickels, 1982).

Asimismo, Rickels (1982), señala que las BZ son más efectivas en pacientes ansiosos no psicóticos, que sufren de trastornos somáticos y emocionales elevados.

Según Greenblatt y Shader (1982), aunque las BZ no curan la ansiedad, permiten al individuo medicado algún grado de funcionalidad. Los estudios realizados por Herman y Denber (1982) han sugerido que las drogas ansiolíticas son más efectivas para los estados atípicos de la ansiedad, ansiedad generalizada y trastornos por estrés. Sin embargo, estos autores señalan que cuando la ansiedad produce en el paciente ganancias secun-

darias, el tratamiento único con BZ no es terapéutico y más aún, puede provocar síntomas adicionales que obliguen a la suspensión del tratamiento farmacológico. Asimismo, señalan que en la ansiedad psicótica están mejor indicados los neurolépticos.

Recientemente ha surgido un interés por la determinación de los efectos de las BZ en la esquizofrenia. Lingjaerde (1985), propone que las BZ pueden ser prescritas a pacientes psicóticos con el propósito de disminuir síntomas tales como el insomnio, la ansiedad y la tensión; así como para contrarrestar algunos efectos colaterales de los neurolépticos (acatisia y disquinesia tardía). Además, disminuyen los síntomas propiamente psicóticos tales como las alucinaciones, las ilusiones, los disturbos del pensamiento, la excitación psicótica y la agresión.

La investigación de Lingjaerde resulta de especial interés en la práctica clínica, ya que si realmente las BZ funcionaran como antipsicóticos, podrían tener un efecto mucho más importante del que se les ha dado hasta el momento, especialmente en el tratamiento de aquellos pacientes que no responden a la farmacoterapia basada en los antipsicóticos o que presentan efectos colaterales tales como la acatisia o la disquinesia tardía.

Lingjaerde (1985), concluye lo siguiente:

1. El tratamiento único con BZ en dosis convencionales como las administradas en los estados neuróticos, han mostrado un efecto antipsicótico no convincente, aunque pueden reducir la ansiedad y el insomnio en pacientes psicóticos.

2. En dosis 10 veces mayores que las utilizadas convencionalmente en estados neuróticos, las BZ tales como el clordiazepóxido y el diazepam, parecen tener un efecto terapéutico en pacientes psicóticos, especialmente en esquizofrénicos paranoides con alucinaciones, incluyendo mejoría de la ansiedad y tensión, así como de los síntomas psicóticos típicos.

3. Las BZ, en dosis comunes, pueden aumentar el efecto antipsicótico de los neurolepticos. Este efecto parece ser más marcado en pacientes con alucinaciones auditivas.

Por otro lado, Covington (1975) y Kliven y Montero (1973), en dos ensayos con pacientes de edad avanzada, hospitalizados con demencia, agitación y labilidad emocional, llegaron a la conclusión de que los pacientes mayores con enfermedades orgánicas cerebrales y alteraciones del comportamiento no mejoran, o peor aún, pueden llegar a deteriorarse cuando son tratados con derivados de las BZ, lo cual les llevó a concluir que la administración de un antipsicótico con ciertas precauciones puede ser más apropiada para estos pacientes.

Goodman y Gilman (1979), señalan que además del efecto ansiolítico, las BZ pueden tener otros usos terapéuticos, así por ejemplo, el clordiazepóxido puede utilizarse en el tratamiento para el síndrome de abstinencia del alcohol. El diazepam, ha sido utilizado en el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia. Otros usos pueden ser la premedicación en anestesia y en obstetricia durante el trabajo de parto. El diazepam, también puede utilizarse como relajante del músculo esquelético, de tal forma que se ha empleado con éxito en el tratamiento del tétanos.

Estos autores indican que cuando pueden existir problemas de interacción con otros fármacos, las BZ son los medicamentos de elección.

Es importante considerar los efectos colaterales de las BZ, ya que la mayoría de éstos se producen debido a una extensión de los efectos terapéuticos, provocando somnolencia, flacidez muscular, mareo, abatimiento, además de cierta incapacidad cognoscitiva, dificultad para concentrarse y apatía, entre otras.

De acuerdo a los estudios anteriormente mencionados, se puede concluir que el efecto terapéutico de las BZ es muy controvertido, ya que algunos autores (Rickels, 1982; Herman y Denber, 1982), afirman que este tipo de medicamentos son efectivos como ansiolíticos. Otros (Greenblatt y Shader, 1982), piensan que las BZ no son específicas para tratar un síndrome tan complejo como la ansiedad. Finalmente, Lingjaerde (1985), afirma que las BZ no solamente son buenos ansiolíticos, sino que también pueden ser utilizados como antipsicóticos. La gran variedad de opiniones con respecto al efecto terapéutico de las BZ, confirma el hecho de que hay mucho que investigar en lo que se refiere a la acción clínica de las BZ.

### III.3) ACCION FARMACOLOGICA DE LAS BENZODIACEPINAS.

Dependiendo del radical que se adhiere a su estructura básica, las BZ se han dividido en 4 grupos:

1. 2-cetobenzodiazepinas: las cuales son biotransformadas por oxidación en el hígado y poseen metabolitos activos. Ejemplo, diazepam y clordiazepóxido.

2. 3-hidroxibenzodiazepinas: como el oxacepam y el lorazepam que son biotransformadas por conjugación en el hígado, dando como resultado productos sin actividad farmacológica.

3. 7-nitrobenzodiazepinas: como el nitrazepam, que son biotransformadas por reducción en el hígado, y pueden o no poseer metabolitos con actividad farmacológica.

4. Triazolobenzodiazepinas: como el triazolam y el alprozolam, que son biotransformadas por conjugación y pueden tener metabolitos sin actividad farmacológica.

El clordiazepóxido y el diazepam son las BZ utilizadas en este trabajo. El clordiazepóxido se absorbe lentamente, por lo que se necesitan varias horas para que alcance su máxima concentración plasmática. La vida media de este fármaco en la circulación es de uno a dos días, y con la administración continua se necesitan varios días para que la concentración plasmática alcance una meseta. Finalmente, se excreta por la orina en pequeñas cantidades. En cambio, el diazepam se absorbe rápidamente y alcanza las máximas concentraciones plasmáticas en una hora; la eliminación de este fármaco sigue un cuadro difásico, con una etapa rápida, seguida de desintegración lenta con semivida de dos a ocho días. El diazepam se metaboliza en productos activos que incluyen oxacepam; 33% se excreta en forma de oxacepam y 70% de sus metabolitos se presentan en la orina (Goodman y Gilman, 1979).

Probablemente el sitio de acción de las BZ cuando actúan como ansiolíticos es el sistema límbico. Su mecanismo de acción no se ha determinado totalmente; sin embargo, Sepinwall y Cook (1979), apoyan la



hipótesis de que las acciones de las BZ son mediadas por AGAB, neurotransmisor que, en 1950, Roberts encontró por primera vez en el cerebro de los mamíferos.

Hasta el momento no se han encontrado pruebas concluyentes acerca del papel que juega AGAB en el sistema nervioso central de los mamíferos. Sin embargo, se piensa que funciona como un neurotransmisor inhibitorio y que muy probablemente influye sobre la patogénesis de la esquizofrenia y otros desórdenes conductuales (Cooper, Bloom y Roth; 1982).

El término de "receptor Agabérgico", se refiere a un sitio de reconocimiento del AGAB en las membranas postsinápticas, el cual, al ser ocupado por AGAB o por un agonista apropiado, que puede ser una BZ, cambia la permeabilidad de la membrana para ciertos iones inorgánicos, especialmente para el clorodiacepóxido (Cooper y col.; 1982).

La interacción de una sustancia con el sistema Agabérgico puede causar 3 efectos:

1. Activar directamente el complejo receptor de AGAB-ionóforo de cloro.
2. Prolongar el tiempo de vida del receptor AGAB y el ionóforo de cloro ya activados,
3. Bloquear la transmisión inhibitoria del sistema nervioso central y producir convulsiones.

Recientemente ha surgido un gran interés en el estudio de la interacción entre ciertas drogas y los receptores Agabérgicos. Los agonistas del AGAB pueden actuar de 2 formas: directamente, estimulando a los receptores Agabérgicos, como el muscimol; o bien, indirectamente, incrementando la

cantidad de AGAB que llega al receptor, produciendo una alteración en el acoplamiento entre el receptor del AGAB y el ionóforo. Este parece ser el caso de las BZ, las cuales parecen inducir un cambio en la permeabilidad del cloro (Polc, Bonetti, Scaffner y Haefely; 1983).

Olsen (1982), Richards, Mohler y Haefely (1982), entre otros, han reportado la existencia de sitios de unión específicos para las BZ, que se acoplan a los receptores de AGAB y que junto con los canales de cloro forman un complejo supramolecular.

Hasta el momento se han logrado identificar 2 tipos de receptores para las BZ:

a) Los de tipo central, que se encuentran con una mayor densidad en la corteza cerebral, las estructuras límbicas y el cerebelo, y en menor densidad en el tálamo y en la médula (Mohler y Okada; 1978). Este tipo de receptores se subdividen a su vez en tipo I y II; sus diferencias residen en sus propiedades farmacológicas, ya que el tipo I es más sensible a los derivados de la  $\beta$ -carbollina. En lo que se refiere a los receptores de tipo II, existen algunos estudios que sugieren que en la corteza, el hipocampo y el cerebelo humanos, al menos el 50% de los sitios de unión de BZ son de tipo II (Biggio, Serra, Concas, Mele, Montaldo y Corda; 1984).

Los receptores de tipo central reconocen sustancias, tales como los ansiolíticos (BZ), que son anticonvulsivos y que provocan una acción anticonvulsiva en la rata, debido a que aumentan la afinidad de los sitios de AGAB. Sin embargo, el sistema límbico, debido a sus múltiples conexiones recíprocas con otros lugares implicados en la elaboración y control de la conducta, y debido a su excitabilidad extraordinariamente alta, puede ser más sensible a

un efecto posiblemente más general de las BZ (Haefely; 1982).

b) Los de tipo periférico, se encuentran principalmente en la glía. Se pueden considerar más como sitios de aceptación que como verdaderos receptores, ya que no se han encontrado funciones farmacológicas específicas para ellos.

El modelo hipotético de Polc y colaboradores (1983), que se refiere a la relación de las BZ con sus receptores, puede resumirse de la siguiente manera:

1. La activación del receptor de AGAB, conduce a la apertura del canal de cloro, en donde las BZ están involucradas como unidad de acoplamiento.

2. Algunos agonistas de las BZ, tales como las triazolopiridazinas, inducen la función de acoplamiento.

3. Los agonistas inversos reducen la función de acoplamiento, y el receptor de las BZ funciona como modulador del estado de afinidad del receptor de AGAB.

4. Los agonistas de las BZ aumentan la afinidad por el receptor de AGAB.

5. Los agonistas del AGAB aumentan la unión de agonistas benzodiazepínicos, e incrementan la afinidad del receptor de BZ cuando hay ocupación de AGAB, lo cual indica que existe una fuerte relación entre el receptor de AGAB y el de BZ (Gallager y Tallman; 1983).

## CAPITULO IV

### ESQUIZOFRENIA

Considerando que este trabajo tiene como propósito investigar los efectos anticonflicto o ansiolíticos de los antagonistas de DA o antipsicóticos, parece importante analizar su uso clínico normal, para así determinar si existen evidencias de una acción tranquilizante. Debido a que el trastorno indicativo para el uso de los antipsicóticos fundamentalmente es la esquizofrenia, se consideró conveniente describir brevemente la etiología, sintomatología y tratamiento de este trastorno, con el fin de evaluar la posible importancia de mecanismos de ansiedad en éste.

#### IV.1) INTRODUCCION

El término "esquizofrenia" (mente dividida), fue introducido en 1911 por Bleuler, quien sugiere que estos enfermos sufren un proceso de dislocación que desintegra su capacidad asociativa, proceso que al alterar su pensamiento les sume en una vida autística, cuyas ideas y sentimientos constituyen la expresión simbólica de los complejos inconscientes.

Bleuler describió 3 síntomas primarios generales de la esquizofrenia: un trastorno de las asociaciones, un trastorno de la afectividad y un trastorno de la actividad. Así como el desapego de la realidad, el autismo consiguiente, y la ambivalencia que se manifiesta en su afectividad.

Ey, Bernard y Brisset (1989), se refieren a la esquizofrenia como un

proceso de transformación profunda y progresiva de la persona, quien bloquea la comunicación con el mundo externo, para perderse en un pensamiento autístico.

Estos autores sugieren que la ausencia de una rigurosa definición de psicosis esquizofrénica, no impide a los clínicos el entenderse en la práctica de su diagnóstico, y añaden la definición clínica corriente: "conjuntos de trastornos en los que dominan la discordancia, la incoherencia ideoverbal, la ambivalencia, el autismo; las ideas delirantes y las alucinaciones mal sistematizadas y perturbaciones afectivas profundas, en el sentido del desapego y de la extrañeza de los sentimientos, trastornos que tienden a evolucionar hacia un déficit y hacia una disociación de la personalidad".

La ansiedad es un síntoma que juega un papel importante en la esquizofrenia, ya que ocasionalmente, un episodio de esquizofrenia agudo puede ir precedido de un ataque de ansiedad. Tras un período muy breve después de la aparición de la ansiedad, surgen las alteraciones del pensamiento característico de la esquizofrenia (Kolb; 1977).

Según Kolb (1977), las experiencias subjetivas del enfermo esquizofrénico están asociadas a una ansiedad, presentando también miedos aterradores de disolución personal.

En el paciente esquizofrénico agudo, un aumento en la ansiedad se correlaciona con un aumento en el nivel y la amplitud de la generalización de los estímulos capaces de provocar ansiedad, con lo cual, muchos nuevos estímulos se vuelven potencialmente capaces de despertar ansiedad, formando un círculo vicioso.

El estado esquizofrénico crónico se caracteriza por el aprendizaje de nuevos patrones de pensamiento que son irrelevantes y de evitación y que tratan de disminuir la ansiedad (Freedman, Kaplan, y Sadock; 1983).

Las esquizofrenias son psicosis caracterizadas por la ruptura de la relación con el mundo exterior y por una marcada regresión del individuo. Esta ruptura con la realidad trae por lo consiguiente una incapacidad para distinguir entre estímulos internos y externos.

Hill (1965), señala que la ruptura se lleva a cabo porque la realidad resulta insoportable. Además, hace ver que la mayor parte de las situaciones en las cuales el sujeto hace esa ruptura son pasos a la independencia, es decir, un cambio de estatus en dirección a la madurez; por ejemplo, el casamiento, la carrera, el trabajo, etc. .

Según Fenichel (1975), el paciente esquizofrénico alcanza épocas mucho más distantes a cualquier regresión neurótica, llegando al período en el que el Yo surge por primera vez a la existencia. En este momento, el bebé se encuentra en un estado de narcisismo primario en donde todavía no se ha logrado una diferenciación de su estructura mental. La estructura yoica se va diferenciando en la medida en que puede ir distinguiendo entre los objetos que no son el Yo. Por lo tanto, la corriente psicoanalítica afirma que el esquizofrénico ha regresado al narcisismo, ha perdido sus objetos, se ha apartado de la realidad, "el Yo del esquizofrénico se ha derrumbado".

Ya Freud (1924), en su obra "La pérdida de realidad en la neurosis y psicosis", había escrito: "la neurosis no desmiente la realidad, se limita a no querer saber nada de ella; la psicosis la desmiente y procura sustituirla", mas

adelante añade que entonces a la psicosis se le plantea "la tarea de procurarse aquellas percepciones que habrían de corresponder a la nueva realidad, consiguiéndolo por medio de la alucinación".

Resnik (1982), plantea que en el esquizofrénico primero se produce una perturbación de la comunicación con uno mismo (diálogo interior) y luego una perturbación de la comunicación con el mundo que le rodea (diálogo exterior). Posteriormente, la capacidad de disociarse de la realidad, permite al enfermo esquizofrénico adquirir una especie de "equilibrio psicótico", logrando así cierta adaptación a su nueva realidad.

Actualmente, el DSM III (1984), incluye los trastornos esquizofrénicos dentro de los trastornos psicóticos, definiendo el término "psicótico" como una alteración grave del juicio de realidad, en donde el sujeto evalúa incorrectamente sus percepciones y pensamientos, haciendo inferencias erróneas acerca de la realidad externa, incluso a pesar de la evidencia en contra.

## VI.2) DIFERENTES HIPOTESIS SOBRE LA ETIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA.

Actualmente el problema de la esquizofrenia sigue siendo un desafío urgente al investigador clínico, al psiquiatra, al psicólogo y al sociólogo. De tal forma que la investigación etiológica se ha centrado en la exploración de algunos factores fundamentales: el social, el familiar, el genético, el psicodinámico y el neurofisiológico.

- Modelo Ecológico:

Este modelo se refiere al lugar que ocupa el ser humano dentro de su sistema ecológico, tomando en cuenta que el ambiente externo influye sobre éste.

De acuerdo a lo anterior, este modelo considera la salud y la enfermedad del hombre como dependientes de parámetros físicos, sociales, culturales, educacionales y económicos.

Algunos parámetros ecológicos que se han propuesto como causantes de los desórdenes mentales incluyen:

- a) bajo estado socioeconómico
- b) desorganización en el ambiente social
- c) estado de marginación en la comunidad

En los estudios ecológicos, la mayor incidencia se encuentra en las áreas más pobres, más desorganizadas y a menudo centrales de las grandes ciudades. La observación anterior fue efectuada por Bleuler (1950), quien consideraba a dichos ambientes más como resultados que como causa de la enfermedad.

Desafortunadamente, los problemas metodológicos inherentes a este tipo de investigación son tan considerables, que hasta el momento no ha sido posible llevar a cabo investigaciones adecuadas de estos parámetros.



### - Modelo Genético:

Con base en los registros hospitalarios, los estudios de familiares han indicado que en la población general y entre los hermanastros, el riesgo de morbilidad para la esquizofrenia es de 0.9 a 1.8% ; entre hermenos es del 7 al 15% ; para niños con un padre esquizofrénico es del 7 al 16%. Si ambos padres son esquizofrénicos, el riesgo para los hijos se encuentra entre 40 y 68%.

Sin embargo, muchos investigadores han criticado estas estadísticas por motivos metodológicos. Uno de los métodos preferidos es el del estudio de concordancia para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos y dicigóticos, en los que se han encontrado frecuencias que oscilan entre 61 y 86% para los primeros y entre 2 y 5% para los segundos (Freedman, Kaplan y Sadock; 1983).

En 1957 Kallman señaló que la frecuencia de concordancia para gemelos monocigóticos que no habían vivido juntos durante algunos años antes de su estudio, era de 77.6%; mientras que la frecuencia en gemelos monocigóticos que no se habían separado era de 91.5%.

Langsley, Donald y colaboradores (1963), señalan después de estudiar la esquizofrenia en 3 hermanos monocigóticos, que 2 de ellos fueron esquizofrénicos y uno no lo fue.

La separación de lo educacional y la influencia hereditaria en los estudios de personas adoptadas y el control de desarrollo de niños expuestos al abandono proporcionan nuevas dimensiones a investigaciones genéticas.

Autores tales como Hill (1965), Fenichel (1957), Noyes (1964), hablan de una posible dotación congénita, pero siempre poniendo mayor énfasis en las experiencias que se sucedieron dentro del ámbito familiar.

Los estudios genéticos que se han llevado a cabo hasta el momento, apoyan la idea de que los factores genéticos desempeñan un papel importante en lo que se refiere a la predisposición de la enfermedad esquizofrénica. Sin embargo, los factores genéticos por sí mismos no parecen determinar la esquizofrenia.

- Modelo Psicodinámico:

Según la teoría psicoanalítica, en la esquizofrenia el colapso de la aptitud para el juicio de realidad y los síntomas de desintegración del Yo, pueden ser interpretados como un regreso a la época en que aún no se había constituido el Yo, o comenzaba apenas a constituirse. Es decir, que se regresa al estado de "narcisismo primario" en el que las partes que constituyen el aparato mental aún no se hallan diferenciadas entre sí y todavía no existen los objetos.

Según London (1973), a partir de la teoría Freudiana se han desarrollado dos orientaciones fundamentales:

1) La teoría unitaria, que observa a la esquizofrenia como determinada inconscientemente en respuesta a conflictos intrapsíquicos que se originan de traumas infantiles.

2) La teoría específica, que observa la conducta esquizofrénica como debida a un estado de deficiencia psicológica resultante de la decaesis de las

representaciones mentales de los objetos, impulsos, afectos y de las representaciones del tiempo y del espacio que han perdido su inmediatez.

Este modelo se caracteriza por una comprensión empática y explicaciones teóricas de la psicopatología observada. Una de las críticas que se le hace al modelo psicodinámico es que sus explicaciones se basan no en un método experimental, sino en conceptos y construcciones que básicamente se refieren a la dinámica interpersonal funcional y a las relaciones interpersonales.

No solamente existen muchas teorías acerca de las posibles causas de la esquizofrenia (aquí sólo se revisan algunas), sino que, desafortunadamente, los datos no son suficientes para decidir cuál de estas teorías es la correcta.

Uno de los problemas fundamentales en lo que se refiere a la etiología de la esquizofrenia, consiste en que cada autor subraya diferentes aspectos de la fenomenología y sintomatología esquizofrénicas, por lo que podría pensarse que las diversas hipótesis son mutuamente excluyentes; sin embargo, lo anterior probablemente se debe a que cuando se trata con una organización tan compleja como lo es la personalidad, resulta difícil diferenciar las distintas fuerzas interactivas y al mismo tiempo centrarse en todas ellas.

#### IV.3) DIVERSAS FORMAS DE TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.

Como ya se mencionó anteriormente, la etiología de la esquizofrenia aún no es bien conocida y por lo tanto no existe hasta el momento ninguna cura universalmente efectiva y duradera para todos los pacientes. Sin

embargo, existen tratamientos que ayudan al médico psiquiatra a controlar el curso de la enfermedad; así, por ejemplo, los enfermos agudos pueden remitir con gran rapidez; no obstante, aún en estos casos, quedan por lo general ciertos residuos. Cuando la enfermedad esquizofrénica es crónica, el psiquiatra suele poder modificar algunos de los síntomas, pero ninguna de las actuales formas de tratamiento logra obtener una remisión muy duradera.

#### -Terapéutica Ambiental:

El concepto de ambiente terapéutico surge del hecho de que la mayor parte del tiempo del paciente hospitalizado transcurre bajo el cuidado de las enfermeras y de los profesionales.

Entre los principales fundadores de este modelo destacan Simmel (1929), Sullivan (1931) y Main. Según Simmel, todos los componentes de las fantasías infantiles se reflejan en el hospital, en donde son reactivados los intentos infantiles originales del paciente para evitar y controlar sus conflictos.

Para Sullivan, el tratamiento debería basarse en la modificación del ambiente personal, social y cultural, centrándose en las relaciones de grupo y en la educación mediante la experiencia comunitaria.

Main introdujo el término de "comunidad terapéutica", con lo cual sustituyó el concepto de hospital como institución terapéutica por un marco de realidad social que ofrece oportunidades para conseguir un discernimiento social más completo, en donde se pueden expresar y modificar los impulsos emocionales con arreglo a las demandas de la vida real.

Como resultado de los esfuerzos mencionados anteriormente, actualmente los hospitales psiquiátricos ofrecen programas de terapia ocupacional, rehabilitación vocacional, educación, terapia laboral, recreación, resocialización, remotivación, etc. Lo cual contribuye a hacer más grato el ambiente hospitalario y a favorecer el desarrollo de las relaciones sociales entre los pacientes.

En lo que se refiere a la valoración de la terapéutica ambiental para el paciente esquizofrénico, no se ha logrado llevar a cabo una investigación objetiva. Sin embargo, Spadoni y Smith (1969) describen su experiencia al intentar tratar a pacientes esquizofrénicos únicamente a través de la convivencia en una unidad terapéutica ambiental, suprimiendo el uso de psicofármacos, obteniendo muy malos resultados.

Hogarty y Goldberg (1973), indican que los efectos de los fármacos y del cuidado social intensivo combinados con una rehabilitación profesional son acumulativos, por lo que de esta forma se obtienen mejores resultados.

#### - Tratamiento Psicoterapéutico:

Freedman, Kaplan y Sadock (1982), definen el tratamiento psicoterapéutico como "la aplicación de la comprensión psicodinámica al tratamiento y la rehabilitación del paciente individual estableciendo una relación terapéutica que le ayude a identificar y a enfrentarse a los problemas de su vida real, trabajando, además, con la familia y con los otros significantes".

Existen diversos enfoques terapéuticos; sin embargo, todos parecen

estar de acuerdo en los siguientes puntos: que el primer paso es el establecimiento de un buen contacto y de una relación positiva; que es importante tomar en cuenta la personalidad del terapeuta; y que la contratransferencia es un problema.

En lo que se refiere a la transferencia, Freud (1914) suponía que siendo los esquizofrénicos narcisistas en esencia, no podrían desarrollar una neurosis de transferencia y por consiguiente eran inaccesibles a la psicoterapia. De tal forma, escribe en "Introducción al Narcisismo" (1914) que los esquizofrénicos "muestran dos características principales: la manía de grandezas y la falta de todo interés por el mundo exterior (personas y cosas). Esta última circunstancia los sustrae totalmente al influjo del psicoanálisis, que nada puede hacer en su auxilio". Sin embargo, en la actualidad se acepta en general que los pacientes esquizofrénicos pueden beneficiarse de la terapéutica psicoanalítica, y que puede establecerse una relación, aunque ésta se encuentre intensamente cargada y sea muy diferente a la que se establece en el tratamiento de las neurosis.

Ahora bien, la mayoría de los psicoterapeutas aceptan el hecho de que el tratamiento ideal consiste en la combinación de una terapéutica farmacológica con una terapia organizada por un especialista, existiendo mayor ventaja si ambos métodos son ejercidos por dos médicos diferentes (Ey, Bernard y Brisset; 1969).

#### - Condicionamiento Conductual:

Este tipo de terapia se basa en los principios del condicionamiento operante de Skinner. Consiste en la modificación de conducta a través del

aprendizaje de nuevos patrones de conducta. En esta forma de aprendizaje, las acciones conducen bien a un premio o a impedir un estímulo doloroso, cambiando así la conducta por el reforzamiento o la extinción.

El enfoque conductual subraya dos fases del proceso terapéutico: La primera consiste en el establecimiento de una alianza terapéutica que capacite al terapeuta para funcionar como reforzador social. En la Segunda, el terapeuta utiliza esta relación de manera contingente sistemática para alterar las respuestas del paciente frente a los estímulos.

#### - Terapéutica Electroconvulsiva:

La indicación de este tipo de terapia es poco clara, ya que no existen datos sobre sus efectos en los estados esquizoafectivos.

De los pocos estudios bien controlados, se ha concluido que la terapia electroconvulsiva es superior a la terapéutica ambiental pero menos efectiva y a su vez más peligrosa que la terapéutica farmacológica.

#### - Terapéutica Farmacológica:

La farmacoterapia ha ocupado un lugar primordial en el tratamiento de la esquizofrenia, debido a que los neurolépticos permiten controlar por sí solos determinados aspectos de la enfermedad o en combinación con otros métodos.

El primer requisito para que este tipo de tratamiento tenga éxito en el paciente esquizofrénico, consiste en la elaboración de un diagnóstico con

exactitud. Por otro lado, para estimar cambios en el paciente se requiere, al comenzar el tratamiento, de una valoración exacta del estado mental y físico.

Se ha visto que las fenotiacinas y otros fármacos antipsicóticos modifican favorablemente los síntomas patognómicos de la esquizofrenia, tales como: trastornos del pensamiento, afectividad embotada, retraimiento y retardo, conducta autista y amaneramientos.

Otros síntomas psicóticos pueden reaccionar variablemente a la aplicación de distintos tratamientos de neurolépticos; sin embargo, no se han encontrado datos que indiquen que algún fármaco en particular presente un efecto selectivo sobre un conjunto particular de síntomas.

Un punto importante en el tratamiento de la esquizofrenia consiste en la dificultad que tiene el paciente esquizofrénico para seguir adecuadamente el tratamiento, por lo que el médico tiene que probar que el paciente reciba el fármaco. En caso de que haya duda acerca del cumplimiento de la dosis requerida, el paciente debe tratarse con inyecciones semanales o quincenales de decanoato de flufenacina, de haloperidol, o de flupentixol, fármacos de acción prolongada.

Generalmente, se espera que el paciente presente mejoría alrededor de las tres primeras semanas de tratamiento, en caso contrario, se debe aumentar la dosis o administrar un neuroléptico diferente. En caso de que tampoco responda al cambio de tratamiento, este debe ser suspendido y el diagnóstico debe ser revalorado.



Después de la reacción inicial del paciente al tratamiento farmacológico, éste puede usarse simultáneamente con psicoterapia. De tal forma que la psicoterapia y otras modalidades de tratamiento pueden ayudar al paciente para lograr una mejor adaptación a su medio. Otro factor importante en el tratamiento farmacológico, consiste en un trabajo intensivo con la familia del paciente esquizofrénico, para que ésta pueda lograr una aceptación de la farmacoterapia y colabore en llevar a cabo adecuadamente el tratamiento.

Esta brevísima revisión pone de manifiesto que síntomas de agitación, parecidos a los de la ansiedad son comunes e importantes en los esquizofrénicos. No es gratuito que los antipsicóticos suelen llamarse tranquilizantes mayores.

En el siguiente capítulo, referente a los neurolepticos, se expondrá más ampliamente el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.

# CAPITULO V

## LOS ANTIPSICOTICOS

### V.1) INTRODUCCION

La esquizofrenia es un padecimiento que ha sido causa de estudio en muchas áreas de la psicología, la medicina y la farmacología. Hasta el momento, se piensa que la esquizofrenia surge de una compleja interacción entre el funcionamiento de los neurotransmisores y el medio psicosocial que rodea al individuo.

Las enfermedades del sistema nervioso han impulsado la investigación durante cientos de años, al mismo tiempo que la modificación de conducta, el estado de ánimo y las emociones por medio del empleo de fármacos. El uso de fármacos psicoactivos se desarrolló a partir del empleo de fármacos para modificar la conducta normal y producir modelos de locura, o bien, a la inversa, para tratar de aliviar o curar los trastornos mentales. Sin embargo, los dos caminos están ampliamente relacionados puesto que entrañan una base fisiopatológica de los síntomas mentales.

En 1931, Sen y Bose reportaron que la rauwolfia serpentina poseía propiedades antipsicóticas. Desde muchos siglos atrás, esta planta era utilizada como tranquilizante en la India. Sin embargo, no fue hasta 1954 que Weber publicó buenos resultados con uno de sus principales alcaloides: la reserpina; posteriormente Kline (1954) lo confirma.

En 1950, en Francia, Laborit sintetizó la clorpromazina y en 1952 Delay y Deniker la emplearon en pacientes psiquiátricos e idearon el término *neuroléptico* con el fin de destacar la similitud del perfil farmacológico de esta droga con la reserpina, a pesar de que ambas tienen una estructura química completamente diferente; así como para poder diferenciarlos de otros tipos de drogas.

Posteriormente, en 1961 Janssen descubrió las butirofenonas cuando buscaba un analgésico tipo morfina, observando un efecto *neuroléptico* al probar esta sustancia en animales de laboratorio.

Actualmente, se emplea el término *neuroléptico* para referirse a los medicamentos capaces de producir mejoría de la excitación, agitación y agresividad, y con acción antipsicótica, que se observa tanto en los pacientes con psicosis aguda como en las crónicas. Estos efectos se producen sin alteración de la conciencia o de la función intelectual, y la administración de dosis altas no produce ataxia o anestesia como sucede después de la administración de barbitúricos. Sin embargo, posee ciertos efectos colaterales, produciendo alteraciones motoras, con síntomas extrapiramidales parkinsonianos, así como alteraciones en el sistema neurovegetativo que pueden ser antieméticas y endocrinas principalmente.

## V.2) ACCION FARMACOLOGICA DE LOS ANTIPSIKOTICOS.

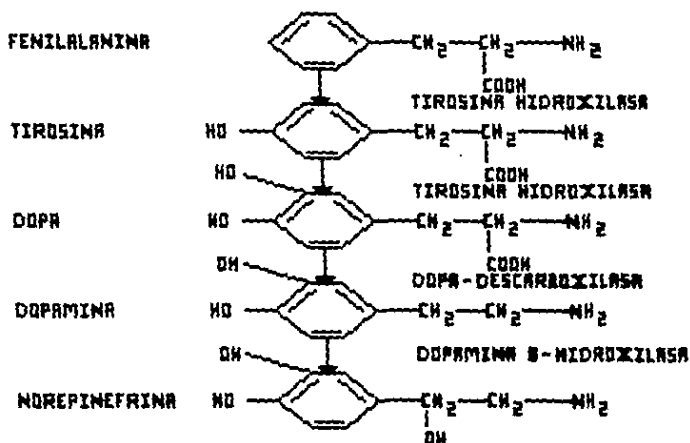
Los *neurolépticos* pueden clasificarse en grupos que difieren fundamentalmente en sus acciones a nivel molecular así como en su estructura química; sin embargo, diversas investigaciones concernientes a los mecanismos de acción de estas drogas han conducido a estudios intensivos sobre el sistema

dopaminérgico.

No fue hasta 1963 que Carlsson y Lindquist sugirieron que la dopamina (DA) podría ser un neurotransmisor en el sistema nervioso central, ya que anteriormente no se pensaba en que esta sustancia pudiese tener una función fisiológica aparte de su papel como precursor de la norepinefrina. Posteriormente, Carlsson (1978), propuso que la DA está íntimamente relacionada con la esquizofrenia, debido a que los medicamentos antipsicóticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos y la administración de DA en el cerebro de voluntarios normales y de pacientes esquizofrénicos induce un comportamiento psicótico.

La DA, debido a su estructura química integra el grupo de las catecolaminas. Es sintetizada a partir del aminoácido L-fenilalanina o L-tirosina por una vía multienzimática. La enzima tirosinhidroxilasa cataliza la hidroxilación de la fenilalanina a tirosina, quien a su vez es hidroxilada por la misma enzima para obtener dihidroxifenilalanina (L-Dopa). Esta es descarboxilada por descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, siendo DA el producto final de la biosíntesis de las neuronas dopaminérgicas. Cuando las concentraciones de los productos finales de DA son altos, se inhibe la actividad de la enzima tirosinhidroxilasa, de tal forma que es sintetizada menor cantidad de DA, o de lo contrario, niveles bajos de DA activan a la enzima para producir más DA. A continuación se presenta un esquema de la síntesis de DA, adaptado e Inversen e Inversen, 1981.

Fig.1 Síntesis de las catecolaminas (adaptada de Iversen e Iversen, 1981)



La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, se basa habitualmente en la evidencia de que los neurolépticos actúan por bloqueo de los receptores de DA centrales (Carlsson y Lindquist, 1963; Bunney y Aghajanian, 1982).

Horrogin (1979), señala los datos en los cuales se basa la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia:

- Todas las drogas que son efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia, bloquean los receptores de DA.

- La psicosis inducida por amfetaminas tiene una gran similitud con la esquizofrenia y se asocia con un incremento en la liberación de la DA.

- Los cerebros de los esquizofrénicos pueden tener niveles más altos de receptores DA en algunas áreas.

Para establecer el lugar exacto de la acción antipsicótica en el sistema dopaminérgico cerebral, es preciso que se continúe investigando.

El sistema DA puede repartirse en cinco subdivisiones principales: nigroestriada, mesolímbica, mesocortical, tuberoinfundibular y retiniano. La mayoría de los datos actuales sugieren que los antipsicóticos inhiben la acción de la DA compitiendo por sus receptores tanto en nigroestriado como en otros sistemas, ejerciendo muy probablemente su efecto terapéutico en el sistema mesolímbico y los efectos colaterales en el sistema nigroestriado (Bunney y Aghajanian; 1982).

La expansión actual de los conocimientos sobre el sistema DA empezó en 1964, cuando Dahlstrom y Fuxe, usando técnicas histoquímicas de

fluorescencia, cartografiaron los sistemas de monoaminas. El mapa facilitado por ellos hizo posible estudiar un sistema bien definido, tanto neuroquímica como anatómicamente. Para una descripción de los sistemas dopaminérgicos, se sigue la clasificación de Cooper (1982).

Se ha considerado conveniente clasificar los sistemas dopaminérgicos en tres categorías, en términos de la longitud de las fibras eferentes.

1. Sistemas Ultracortos: entre éstos se encuentran las neuronas interplexiformes amacrinas, que unen las capas plexiformes interior y exterior de la retina y las células de DA periglomerulares del bulbo olfatorio que unen a las dendritas mitrales en glomérulos adyacentes separados.

2. Sistemas de longitud Intermedia: estos sistemas incluyen a) las células de DA tuberohipofisarias, que se proyectan desde los núcleos arqueado y periventricular dentro del lóbulo intermediario de la pituitaria y dentro de la eminencia media (a menudo referida como sistema tuberoinfundibular); b) neuronas insertohipotalámicas, que unen el hipotálamo dorsal posterior con el hipotálamo dorsal anterior y el núcleo lateral septal; c) el grupo medular periventricular, que incluye a estas células de DA en el perímetro del núcleo motor dorsal del nervio vago, el núcleo tracto solitario y las células dispersas en la radiación tegmental de la materia gris periacueductal.

3. Sistemas de larga longitud: son las proyecciones largas que unen a las células de DA tegmentales ventrales y de la sustancia nigra con 3 grupos principales de blancos: el neostriado (principalmente el caudal y el putamen), la corteza límbica (áreas prefrontal medial, cingulada y entorrinal) y otras estructuras límbicas (las regiones del septum, tubérculo olfatorio,

núcleo acumbens, complejo amigdalino y corteza piriforme). Estos dos últimos grupos han sido frecuentemente denominados proyecciones de DA mesocortical y mesolímbica respectivamente. Bajo ciertas condiciones estos sistemas blanco límbicos, cuando son comparados con el sistema nigroestriatal, presentan algunas propiedades farmacológicas únicas:

- a) núcleo acumbens
- b) tubérculo olfatorio
- c) núcleo caudado
- d) núcleo amigdalino
- e) eminencia media
- f) núcleo interpeduncular
- g) zona compacta
- h) corteza cingulada
- l) corteza frontal

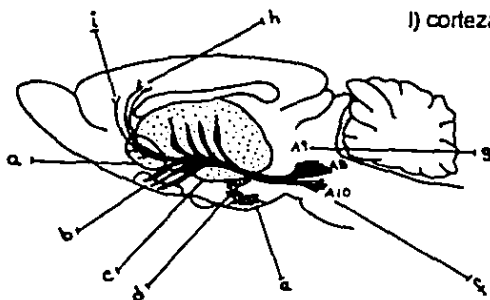


Figura 2. Diagrama de la distribución de las células que contienen DA (tomado de Cooper, Bloom y Roth, 1982)



Desde hace varios años se ha propuesto la existencia de varios receptores dopaminérgicos. En una revisión en 1980, Seeman, propuso la existencia de 4 receptores de DA, dos de los cuales se encontraban en el sistema nervioso central y dos en la periferia.

Los autores más recientes suelen hablar de dos receptores centrales y proponen que los periféricos comparten las características farmacológicas de estos dos receptores (Stoof y Kebabian; 1984).

Se ha logrado caracterizar estos dos receptores en cuanto a su farmacología y fisiología. Los antagonistas dopaminérgicos clásicos tales como las fenotiacinas y butirofenonas, actúan principalmente sobre el receptor D2. Este receptor parece independiente de mecanismos de 2o. mensajero en la mayoría de los casos, pero algunos autores han propuesto que la activación de este receptor puede producir una inhibición del AMP cíclico en la célula postsináptica.

El único grupo de antipsicóticos en uso clínico, con acción de importancia sobre el receptor D1, son los tioxantenos, aunque este tipo de sustancias han tenido uso limitado en la clínica, sus acciones no parecen diferir en forma importante de los antipsicóticos tradicionales.

Hasta 1983 fue posible por primera vez, inhibir selectivamente al receptor D1. Este hecho tiene una relevancia particularmente grande, en vista de que casi todos los estudios conductuales han empleado fármacos que bloquean preferentemente el receptor D2, por lo que se consideraba que el receptor D1 era una entidad farmacológica en búsqueda de su función.

Hasta ahora los estudios conductuales no han podido demostrar ninguna diferencia fundamental entre los efectos de bloqueo del receptor D1 y D2. A pesar de ello, se consideró de gran interés, emplear en el presente trabajo antagonistas específicos de cada uno de los dos receptores.

### V.3) ACCION CLINICA DE LOS ANTIPSIKOTICOS

A partir de los años 50's, se comenzaron a utilizar los fármacos antipsicóticos, mismos que han ido ganando terreno progresivamente a otras modalidades terapéuticas utilizadas para el control de la esquizofrenia.

Según Cervantes de León 1972, las características principales de los neurolépticos son las siguientes:

- a) Mejoran el estado de ánimo y la conducta, sin provocar adicción.
- b) Efectividad sobre la excitación, agitación y agresión, ya sea natural o de tipo patológico.
- c) Capacidad para atenuar la psicosis, tanto aguda como crónica.
- d) Provocan reacciones neurovegetativas
- e) Provocan reacciones extrapiramidales
- f) Ejercen acción sobre los centros hipotalámicos y reticulares.

Goodman y Gilman (1979), sugieren la siguiente lista de lineamientos para la elección de los fármacos antipsicóticos:

1) En caso de que exista algún indicador de peligro de alguna complicación desconocida, es preferible emplear el fármaco más ampliamente estudiado, la clorpromacina.

2) En caso de alta probabilidad de falta de cumplimiento de los regímenes prescritos, debe establecerse un sistema de inyección quincenal de algún fármaco de acción prolongada.

3) En caso de antecedentes de enfermedad cardiovascular o apoplejía, así como problemas de hipotensión, deberá utilizarse una fenotiacina piperacínica o haloperidol.

4) Cuando a causa de la edad, estado médico o factores de alguna enfermedad, existe un peligro importante de que aparezcan síntomas extrapiramidales, el fármaco de primera elección es la tioridacina.

5) En caso de que el paciente presente molestias intensas por trastornos de eyaculación, deberá evitarse la tioridacina.

6) Cuando se consideran inadecuados los efectos sedantes, conviene utilizar una fenotiacina piperacínica o haloperidol.

7) En caso de que el paciente presente trastornos de la función hepática o amenaza de ictericia, probablemente el haloperidol sea el fármaco más adecuado para dar inicio al tratamiento.

Sin embargo, a pesar de los lineamientos señalados anteriormente, la elección también puede hacerse con base en la experiencia del clínico en el

uso de un fármaco determinado, así como de su criterio clínico para determinar la dosis adecuada.

La experiencia clínica demuestra que los antipsicóticos tienen efectos satisfactorios en pacientes que presentan síntomas de ansiedad neurótica (Fabre, Mc. Lendon, 1977; Rickels, 1978). Sin embargo, a pesar de estas evidencias, se prefiere el uso de las BZ, debido a que los antipsicóticos presentan mayor riesgo de efectos colaterales.

En lo que se refiere al curso cronológico de la respuesta a los antipsicóticos, se requiere de tres semanas o más para demostrar efectos positivos en los pacientes esquizofrénicos.

Generalmente se recomienda utilizar sólo un tipo de fármaco a la vez. La polifarmacología casi nunca es indicada, debido a que expone a los pacientes a los efectos secundarios de cada fármaco por separado, así como a los efectos de interacción que en su mayoría son desconocidos.

Esta precaución debe aplicarse también al uso actual profiláctico de otro tipo de fármacos para prevenir la aparición de los efectos secundarios, sobre todo el parkinsonismo, por lo que es más recomendable tratar los efectos secundarios únicamente hasta el momento de su aparición.

En cuanto a la dosificación de los antipsicóticos, no es posible establecer dosis terapéuticas uniformes, puesto que las variaciones individuales en el metabolismo son importantes tanto para la toxicidad como para la efectividad clínica. Debido a lo anterior, es recomendable comenzar el tratamiento utilizando dosis bajas, ya que de esta forma el terapeuta puede ir elevando

la dosis gradualmente hasta conseguir el mayor efecto antipsicótico con el menor número de efectos secundarios.

Naturalmente las dosis altas están relacionadas con una alta incidencia de efectos secundarios. Su administración puede ser segura sólo si los pacientes son observados continuamente y si la dosis es reducida cuando aparezcan los síntomas de efectos secundarios graves.

No es recomendable que los pacientes reciban dosis altas más tiempo del necesario, ya que el objetivo de la terapéutica es utilizar la dosis menor que tenga efectos benéficos

### Síntomas Secundarios

Los antipsicóticos producen un efecto de sedación sobre la conducta del paciente psicótico, el cual experimenta un estado de indiferencia o apatía, con sensación de somnolencia y retraso motor, aunque también interactúa en forma benéfica sobre el raciocinio alterado de los esquizofrénicos. Las fenotiacinas pueden reducir la excitación y controlar la conducta hostil y agresiva en los pacientes psicóticos. Sin embargo, también se han encontrado efectos colaterales sobre la conducta, ya que las sensaciones de lasitud y de fatiga son molestas.

Por otro lado, se ha observado que la frecuencia de suicidio es mayor entre los psicóticos que están recibiendo terapéutica medicamentosa que los que solamente se han tratado con cuidado hospitalario. Este fenómeno puede explicarse tomando en cuenta la mayor libertad de acción que se permite al paciente controlado por drogas, lo que se conoce como hospital

abierto, que consiste en el control externo del paciente mediante consultas esporádicas para controlar su medicación (Solomón y Paich; 1978).

Los antipsicóticos también influyen sobre el sistema neurovegetativo:

a) Parasimpático: boca seca, midriasis, ausencia de la acomodación para la visión cercana, estreñimiento y taquicardia.

b) Hipotensión postural: la intensificación de los efectos adrenérgicos beta (vasodilatación) de las aminas simpaticomiméticas tiene como consecuencia el descenso de la presión sanguínea. Este efecto colateral es molesto, y puede llegar a ser lo suficientemente intenso para provocar mareo e inclusive una hipotimia.

Después de la administración parental de una fenotiacina, el grado de hipotensión postural puede ser lo suficientemente grande como para provocar insuficiencias de irrigación sanguínea de los centros nerviosos vitales (síncope).

Los antipsicóticos producen efectos endócrinos como la lactación sin puerperio, que posiblemente se deba a una disminución de la producción del factor inhibidor de la prolactina con la resultante del aumento de la liberación de la hormona lactogénica. La liberación de las gonadotropinas también está disminuida, como lo demuestra el análisis de la excreción urinaria y por los trastornos del ciclo menstrual o aún, con grandes dosis, la producción de amenorrea. Parece ser que los efectos colaterales endocrinológicos ocurren debido a la depresión hipotalámica y a la

disminución subsecuente de algunas hormonas trópicas de la hipófisis anterior (Solomon y Patch; 1976).

La utilización de casi todos los fármacos antipsicóticos trae como consecuencia diversos síndromes neurológicos, en los que participa el sistema extrapiramidal.

Estas reacciones son particularmente notables durante el tratamiento con el grupo piperacínico de las fenotiacinas y con el haloperidol, existiendo menor probabilidad de que ocurran efectos secundarios extrapiramidales agudos mediante el tratamiento con tioridacina y dibenzodiazepinas.

-Síndrome Parkinsónico: desde el punto de vista clínico, hay lentitud generalizada de los movimientos voluntarios con facies en máscara y disminución de los movimientos de los brazos. Los signos más notables son rigidez y temblor en reposo, que afectan especialmente las extremidades superiores.

Los efectos secundarios parkinsónicos pueden confundirse con depresión a causa de la inexpressibilidad de la cara y los movimientos lentos. El tratamiento consiste en reducir la dosis o administrar fármacos antiparkinsónicos usuales (Biperiden, Orfenedrina o Trihexifenidil).

-Acatisia: consiste en un sentimiento de inquietud o de necesidad compulsiva de movimiento. El paciente siente que debe levantarse y caminar o ir de un lado a otro constantemente. La acatisia puede confundirse con la agitación en pacientes psicóticos por lo que el diagnóstico diferencial es crítico, pues la agitación puede tratarse adecuadamente con un aumento de la dosis del antipsicótico. La administración parenteral de benzotropina

permite el diagnóstico diferencial entre ambos estados, ya que la agitación psicótica no reacciona a este fármaco. El tratamiento de la acatisia exige disminuir la dosificación del antipsicótico.

Al comenzar el tratamiento con fármacos antipsicóticos es común observar reacciones distónicas agudas tales como gesticulaciones y tortícolis que guardan relación con crisis oculogiras.

**-Disquinesia Tardía:** es un síndrome neurológico de aparición diferida que guarda relación con el uso de antipsicóticos. Puede ser más frecuente en pacientes ancianos, en mujeres y en quienes tienen antecedentes de daño cerebral.

Este síndrome se caracteriza por movimientos involuntarios estereotipados que consisten en ruidos de chasquear con la boca y mamar, movimientos laterales del maxilar inferior o protrusión de la lengua.

Los síntomas pueden persistir indefinidamente al suspender el medicamento, aunque a veces la disquinesia tardía desaparece con el tiempo en los pacientes jóvenes. Desgraciadamente, se desconoce la terapéutica para este padecimiento.

Recientemente se han hecho investigaciones que intentaron minimizar el riesgo de los efectos colaterales, proponiendo nuevas estrategias de tratamiento, tales como el uso de dosis bajas, o bien, una medicación intermitente, es decir que sólo cuando se presentan los síntomas. Sin embargo, hasta el momento no existen resultados concretos a pesar de la supuesta efectividad de estas estrategias en comparación con la práctica



común (Schooler; 1983).

Como fácilmente se desprende de la descripción anterior la característica fundamental de la acción de los antipsicóticos, son sus efectos sedantes y tranquilizantes que no son completamente diferentes a los efectos de las BZ.

Debe observarse, como ya se mencionó anteriormente, que existen algunos datos sugiriendo que dosis altas de BZ pueden funcionar como antipsicóticos. Estas semejanzas aparentes en la acción de los dos tipos de drogas, podría sugerir que los antipsicóticos fuesen de utilidad en el tratamiento de la ansiedad.

## CAPITULO VI

### RELACION ENTRE EL ACIDO GAMMA AMINO BUTIRICO (AGAB) Y LA DOPAMINA (DA)

#### VI.1) INTRODUCCION

Como ya se mencionó, fue hasta los 50's cuando se descubrió la importancia del AGAB como neurotransmisor en el cerebro de los mamíferos, desde entonces, se han realizado varias investigaciones para conocer mejor las funciones de este neurotransmisor, las cuales sugieren que el AGAB funciona como un neurotransmisor inhibitorio y que posiblemente influye en la patogénesis de la esquizofrenia y en otros desórdenes conductuales (Cooper, Bloom y Roth; 1982).

En el capítulo V de este trabajo, se discutió la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, sin embargo, recientemente esta hipótesis ha recibido algunas críticas.

La primera crítica consiste en que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en pacientes psicóticos no siempre aminora los síntomas psicóticos, ya que el 30% de estos pacientes recae y otros quedan seriamente perturbados. La segunda señala que la D- Anfetamina (agonista DA) no empeora la esquizofrenia consistentemente y más aún,

a veces, los pacientes mejoran en lugar de empeorar (Garbutt y Van Kammen; 1983).

A partir de estas críticas, Eugene Roberts (1976), propuso que el presunto trastorno bioquímico de la esquizofrenia reside en un sistema neuronal que controla la actividad de DA y que el AGAB es el neuroregulador de dicho sistema. Este autor propone que en los enfermos esquizofrénicos, la influencia inhibitoria de las neuronas agabérgicas sobre las vías DA está disminuida, de manera que las actividades que deberían ser suprimidas no lo son, produciéndose una conducta inapropiada. En este esquema, los neurolépticos actuarían no por corregir la alteración primaria, sino por bloquear los sistemas DA hiperactivos.

El estudio del efecto del AGAB sobre los comportamientos mediados por DA, tiene una importancia teórica considerable, ya que podrían encontrarse resultados que indicaran mecanismos reguladores del comportamiento y quizá de la esquizofrenia.

## VI.2) EVIDENCIA HISTOLOGICA DE LA RELACION AGAB-DA

En cuanto a la evidencia histológica de la relación AGAB-DA, Pérez de la Mora y colaboradores (1975), reportaron que el tratamiento combinado con apomorfina y L-glutamihidraclida (GAH, Inhibidor de la aminotransferasa de AGAB), mostraron aumento de los niveles de AGAB en el cerebro ventromedial. Sin embargo, cuando se administraron

apomorfina o GAH solos, no se observó ningún cambio en los niveles de AGAB. Debido a lo anterior, parece improbable que los efectos de apomorfina fueran mediados por una acción directa en el catabolismo de AGAB, siendo más probable que la acción de la apomorfina fuese mediada a través del incremento en la actividad del receptor de DA, ya que el incremento en el recambio de AGAB inducido por apomorfina fue bloqueado en el tratamiento previo con pimozide. Esto implica que al aumentar la actividad de DA, se produce una activación contingente de las vías agabérgicas.

Existen también otras investigaciones que indican una reducción de los niveles de AGAB, después del tratamiento con haloperidol, con lo cual se apoya la existencia de una posible interacción entre el sistema agabérgico y el dopaminérgico (Collins, 1973; Kim y Hassler, 1975). Sin embargo, existen muchas investigaciones con resultados ambiguos que involucran agonistas agabérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia (Frederiksen, 1975; Waldmeier y Maitre, 1978; Lingjaerde, 1985).

### VI.3) EVIDENCIA ELECTROFISIOLOGICA DE LA RELACION AGAB-DA

Las investigaciones electrofisiológicas de Pycock y Horton (1976), indican que la estimulación eléctrica del núcleo caudado inhibe a las células dopaminérgicas de la sustancia nigra, mientras que la estimulación eléctrica del núcleo acumbens inhibe las células

dopaminérgicas del área ventral tegmental; sin embargo, ambas acciones pueden ser bloqueadas por bicuculina (antagonista específico de AGAB).

Lo anterior es una evidencia parcial de que AGAB funciona como un neurotransmisor de retroalimentación negativa del cuerpo estriado a la sustancia nigra y del núcleo acumbens al área ventral tegmental.

Estos hallazgos son de gran importancia para la práctica clínica, puesto que si esta hipótesis es correcta, el AGAB debería ser un buen tratamiento para los desórdenes ocasionados por un exceso de DA en estas regiones.

#### VI.4) EVIDENCIAS BIOQUIMICAS DE LA RELACION AGAB-DA

La acción inhibitoria de AGAB sobre DA, ha sido demostrada claramente en los estudios de Waldmeier y Maitre (1978) y Waldmeier (1980) quienes observaron que el agonista agabérgico baclofen disminuyó el disparo de las neuronas dopaminérgicas, redujo la utilización de este neurotransmisor y una hora después de la administración de baclofen se redujo considerablemente la síntesis de DA. Zivkovic y Scatton (1983) obtuvieron resultados similares al utilizar progabide, agonista no tóxico y específico de AGAB.

## VI.5) CONCLUSIONES

De acuerdo con la revisión anterior, los trastornos debidos aparentemente a alteraciones en el sistema dopaminérgico, podrían deberse también a desórdenes de tipo agabérgico, puesto que se ha observado que estas neuronas ejercen una influencia inhibitoria sobre las neuronas dopaminérgicas.

De tal forma que como la acción de los ansiolíticos (BZ) es la de facilitar la transmisión agabérgica, se podría suponer que alguna parte de su acción se encuentra mediada por la DA.

En estudios recientes, se ha observado que las BZ ejercen una acción inhibitoria sobre la DA en el sistema mesocortical, lo cual podría ser la base para nuevos estudios que determinen el papel de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales en la ansiedad (Cooper, Bloom y Roth; 1982). Asimismo, sugiere que la acción de las BZ podría deberse a una inhibición del sistema dopaminérgico a causa de la facilitación de la transmisión agabérgica. De esta manera, es posible postular que el bloqueo directo de DA pudiese tener efectos similares a los de la administración de BZ.

Hjorth y col. (1986), utilizaron dosis bajas de apomorfina en una versión modificada del paradigma de Vogel, obteniendo un marcado efecto dosis-dependiente en el número de choques recibidos en la situación conflicto, lo cual indicó un efecto anticonflicto, ellos sugieren

que este efecto inducido por la apomorfina puede deberse a la estimulación central de un autorreceptor dopaminérgico, que posiblemente se encuentra localizado en las regiones límbicas centrales del cerebro anterior.

Taylor y col. (1982), trabajaron con un agente de acción selectiva hacia la ansiedad, la buspirona, que parece actuar en el sistema dopaminérgico, sin interactuar con el sistema AGAB-BZ, proponiendo la hipótesis de que la DA juega un rol importante en la etiología y la expresión de la ansiedad, este aspecto, se ve respaldado en la práctica clínica de administrar pequeñas dosis de tranquilizantes mayores en el tratamiento de la ansiedad (Fabre, Mc. Lendon, 1977; Rickels, 1978).

La farmacoterapia para la ansiedad, la necesidad de drogas que tengan menores efectos colaterales, sean más selectivas y no sean potencialmente abusivas, han dado como resultado que se aumente la búsqueda de nuevas sustancias ansiolíticas. El progreso en esta búsqueda requiere un mayor entendimiento de los factores etiológicos de la ansiedad, así como de los mecanismos por los que actúan las drogas. Esta es una de las razones por las que surgió el interés de hacer este trabajo.

## CAPITULO VII

### TRABAJO EXPERIMENTAL

#### VII.1) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento no se han podido determinar claramente los mecanismos fisiológicos relacionados con la etiología de la ansiedad.

Una de las teorías que ha recibido mayor aceptación, es la que propone que la causa de la ansiedad podría deberse a una reducción de la transmisión agabérgica. Esta teoría fue extraída a partir del conocimiento de los mecanismos de acción de las BZ.

Algunos autores han sugerido la existencia de una compleja relación AGAB-DA, de la cual se deduce que la acción ansiolítica de las BZ podría deberse a una inhibición del sistema dopaminérgico a causa de la facilitación de la transmisión agabérgica. Por lo que se podría imaginar que un bloqueo directo de DA tendría efectos similares a los de las BZ.

A pesar de que no se ha podido especificar la acción ansiolítica de los antipsicóticos, la experiencia clínica demuestra que estos fármacos tienen efectos satisfactorios en pacientes que presentan síntomas de ansiedad psicótica, e inclusive en aquéllos que presentan síntomas de ansiedad neurótica (Fabre, Mc Lendon, 1977; Rickels, 1978). Sin embargo, se prefiere el uso de las BZ para el tratamiento de esta última, debido a que los antipsicóticos presentan mayor riesgo de efectos colaterales.

Algunos estudios recientes, han sugerido un papel crítico de la DA en las acciones anticonflicto. En 1982, en una extensa revisión, Taylor propuso aumentos en la transmisión dopaminérgica como factor etiológico de la ansiedad.



Esta hipótesis recibió poca atención hasta hace muy poco. En un trabajo reciente, se observó un efecto anticonflicto de dosis bajas de apomorfina en el modelo de Vogel (Hjorth, Engel y Carlsson; 1986). Los autores reportaron que este efecto se obtuvo con dosis bajas de apomorfina, al actuar principalmente estimulando el autorreceptor, reduciendo así la actividad dopaminérgica. Estos hallazgos, junto con las observaciones clínicas, sugieren que el bloqueo de DA podría tener efectos anticonflicto.

Por otro lado, en los modelos animales para el estudio de los efectos ansiolíticos, los antipsicóticos han mostrado poca eficacia. A pesar de lo anterior, el modelo utilizado en este trabajo parece ser sensible a los efectos ansiolíticos de las BZ (Vogel y colaboradores, 1971). Sin embargo, estos estudios se han realizado con la administración de los antipsicóticos tradicionales que actúan principalmente sobre el receptor dopaminérgico D2, produciendo así un bloqueo incompleto de DA. Además, por lo general han empleado administración aguda de la droga, cuando se conoce que los efectos terapéuticos de los antipsicóticos son de larga latencia.

Por lo tanto, se consideró que la posible función de DA en los efectos anticonflicto no han sido estudiados adecuadamente, por lo que se decidió administrar antagonistas de DA con acción conjunta sobre el receptor D1 y D2, así como antagonistas específicos de cada uno de los receptores. Así mismo se utilizó un tratamiento subcrónico con un antagonista de DA. Además, se decidió estimular la transmisión dopaminérgica con anfetamina y ácido anfonélico, y se aplicó un agonista del receptor dopaminérgico (apomorfina). Por último, se administró un tratamiento combinado con una BZ y un antagonista de DA. Consideramos que de esta forma, se podría obtener una prueba crítica de la posible función de DA en los efectos anticonflicto.

## VII.2) METODO

### - SUJETOS

Se utilizaron un total de 209 ratas macho de la cepa Wistar (250 a 350 grs.) de una colonia local, para todos los experimentos.

### - APARATO

Se usó una caja de plexiglas de 30 X 25 cm., con piso de rejilla de alambre electrificable. La caja se encontraba en una cámara atenuadora de sonidos. El ventilador de esta cámara proporcionaba el ruido de fondo. La cámara estaba iluminada por un foco de 5 W colocado en una esquina superior de ésta. En una de las paredes laterales de la caja, se encontraba un detector óptico de lamidos (Coubourn Instruments Modelo S23-01), colocado a 3 cm. por encima de la rejilla. Dicho detector fue conectado a un equipo electromagnético BRS/LVE con 3 contadores que registraban el número total de lamidos, el número de lamidos durante la descarga y el número de descargas. Estos contadores a su vez, se conectaron a un generador de descargas (Grass S48 Stimulator), automáticamente se administraba una descarga de .25 mA con una duración de 5 seg. La descarga consistió en pulsos cuadrados de 5 msec. de duración y una frecuencia de 100 Hz., y se administró en la lengua del sujeto, cada vez que éste realizaba 20 lamidos. El generador estaba conectado a una fuente de corriente constante (Grass ModeloCCU 1A). Además, el detector de lamidos se conectó a un reloj para poder medir la latencia entre la introducción de la rata a la caja y el momento en que se presentaba el primer lamido.

### - DRUGAS

Se aplicaron las siguientes drogas:

1) Clorodlacepóxido HCl (Hoffmann-La Roche, Basel). Benzodlacepina. Se disolvió en agua destilada e inyectó en un volumen de 1 ml/kg de peso en dosis de 5 mg/kg.

2) Dlacepam (Hoffmann-La Roche, Basel). Benzodlacepina. Se suspendió en agua destilada con 2 gotas de tween 80 y se inyectó en un volumen de 2 ml/kg de peso en una dosis de 2 mg/kg.

3) Cis (Z) Flupentixol 2 (HCL) (H. Lundbeck, Copenhagen). Antagonista dopaminérgico, con igual afinidad para los receptores D1 y D2. Se disolvió en agua destilada y se inyectó en un volumen de 1 ml/kg de peso, a una dosis de 0.5 mg/kg.

4) Sulpiride (Delagrang International, París). Antagonista específico para el receptor D2. Se disolvió en agua destilada y el PH se ajustó a 7.5 añadiendo ácido acético glacial. Se inyectó en un volumen de 5 ml/kg de peso, a una dosis de 60 mg/kg.

5) Maleato de SCH 23390 (Schering Corporation, Bloomfield). Antagonista específico para el receptor D1. Se suspendió en agua destilada con 2 gotas de tween 80 y se inyectó en un volumen de 1 ml/kg, a una dosis de 0.5mg/kg de peso.

6) Flupentixol Decanoato (H. Lundbeck, Copenhagen). Antagonista dopaminérgico con igual afinidad para los receptores D1 y D2. Se disolvió en aceite de maíz y se inyectó en un volumen de 6 ml/kg de peso. Este compuesto se administró en una dosis de 6 mg/kg para un grupo, y en otra de 12 mg/kg para otro.

7) DL-Amfetamina (Secretaría de Salud). Agonista Indirecto, provoca la liberación de DA. Se disolvió en cloruro de sodio fisiológico y se inyectó en un volumen de 1 ml/kg de peso, a una dosis de 1.5 mg/kg.

8) Acido Anfonélico (Sterling-Winthrop, Rensselaer). Provoca tanto la liberación como la inhibición de la recaptura de DA. Se disolvió en NaOH 0.1 M y agua destilada y se inyectó en un volumen de 5 ml/kg de peso, a una dosis de 0.5 mg/kg.

9) Apomorfina (Sigma, Saint Louis). Agonista de receptor dopaminérgico. Se disolvió en agua destilada con 1% de ácido ascórbico. Se mantuvo en hielo hasta el momento de la inyección. Se inyectó en un volumen de 1 ml/kg de peso a una dosis de 25 g/kg.

En la siguiente tabla se muestran los intervalos entre inyección y observación de las drogas utilizadas.

TABLA 1. INTERVALOS ENTRE APLICACION Y OBSERVACION

DROGA	MINUTOS DESPUES DE LA APLICACION
Clordiazepóxido	30
Diazepam	30
Cis (Z) Flupentixol	30
Sulpiride	30
SCH 23390	60
Antetamina	40
Acido Antinélico	15
Apomorfina	15

Todas las drogas antes mencionadas fueron inyectadas intraperitonealmente, con excepción de la apomorfina y el flupentixol decanoato que se inyectaron subcutáneamente en la parte dorsal medial rostral de la rata.

- Flupentixol Decanoato: se administró cada 10 días y se observaron los animales 23 días después del inicio del tratamiento, es decir, después de dos aplicaciones de la droga.

## PROCEDIMIENTO

Se privó a la rata durante 24 horas. Siguió una sesión de habituación al aparato con duración de 5 minutos, después de la cual se le permitió libre acceso al líquido ( $H_2O$ ) durante 20 minutos, y se le volvió a privar de éste durante 24 horas.

A continuación se sometió a cada sujeto por separado a la sesión experimental, que consistió en la administración de la droga, seguida del tiempo requerido para alcanzar su máximo efecto, para introducirlo en el aparato, en donde se le administró una descarga de .25 mA cada 20 lamidos durante 5 minutos.

Se utilizó como variable dependiente para evaluar el efecto anticonflicto el número de lamidos realizados durante la descarga, en la sesión experimental.

## DISEÑO

Todas las drogas fueron administradas a grupos de 10 ratas. Se utilizó una droga por grupo, y cada grupo fue sometido a una sola prueba. Normalmente se observaron 2 grupos semanales a la misma hora. A lo largo del experimento se intercalaba entre los grupos tratados con drogas, grupos tratados con vehículo (agua destilada).

## ESTADISTICA

Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente utilizando primero la prueba de homogeneidad de varianza de Bartlett-Box. En caso de obtener varianzas homogéneas se procedió a analizar los datos con análisis de varianza paramétrico. En caso de lo contrario, se empleó el análisis de varianza de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba de Mann Whitney.

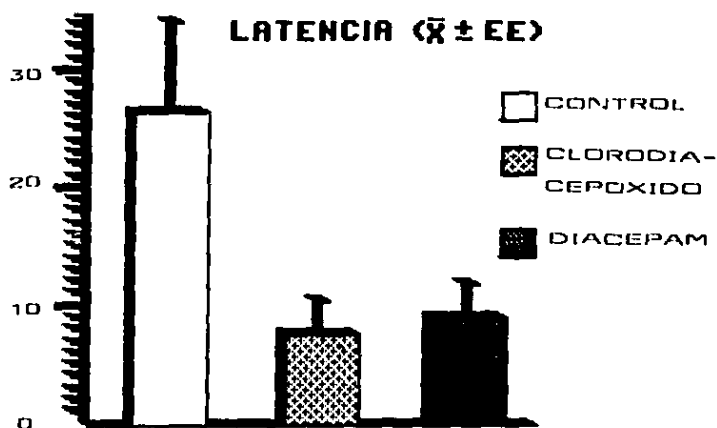
### VII.3) RESULTADOS

#### - EFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LA CONDUCTA DE CONFLICTO DURANTE LA SESION EXPERIMENTAL:

La prueba de homogeneidad de varianzas fue significativa con respecto a la latencia para lamer, número de lamidos durante descarga y número total de lamidos, por lo que se procedió a analizar los datos con la ANOVA de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de Mann Whitney. De esta manera se obtuvo una diferencia significativa entre los tres grupos en cuanto al número total de lamidos ( $X = 20.387$ ;  $p < .001$ ), y para el número de lamidos en descarga ( $X = 19.878$ ;  $p < .001$ ). No hubo ninguna diferencia significativa entre las latencias para lamer ( $X = 4.209$ ;  $p > .05$ )

El análisis posterior con la prueba de Mann Whitney, reveló una diferencia entre el grupo control y el grupo tratado con clordiazepóxido ( $Z = 3.7796$ ;  $p < .001$ ) y entre el grupo control y el grupo tratado con diazepam ( $Z = 3.7796$ ;  $p < .001$ ) para el número total de lamidos, mientras que para el número de lamidos en descarga se obtuvo  $Z = 3.7839$ ;  $p < .001$  y  $Z = 3.7853$ ;  $p < .001$  respectivamente.

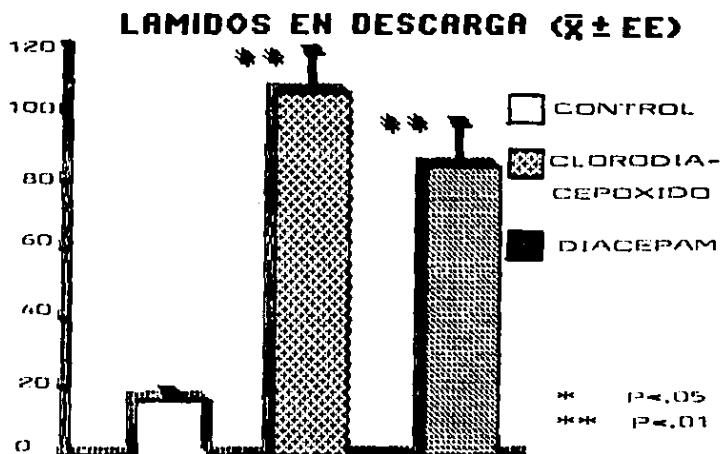
Como se aprecia en la gráfica 1, ni el tratamiento con clordiazepóxido, ni con diazepam, tuvieron un efecto significativo sobre la latencia para lamer durante la sesión experimental.



**GRAFICA 1.** Efecto de las benzodiazepinas sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), Clordiazepóxido 5 mg/Kg (N=10) y Diazepam 2 mg/Kg (N=10)

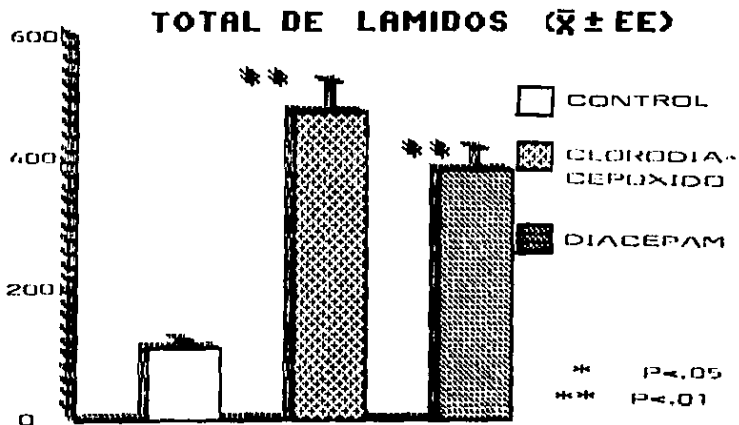


En la gráfica 2, se observa que tanto el clorodiacepóxido como el diacepam, produjeron un aumento significativo en el número de lamidos realizados durante el tiempo de descarga, en la sesión experimental.



**GRAFICA 2.** Efectos de las benzodiazepinas sobre el número de lamidos durante descarga, en la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), Clorodiacepóxido 5mg/Kg (N=10) y diacepam 2 mg/Kg (N=10)

En la gráfica 3, se muestra que tanto el tratamiento con clordiacepóxido, como con diacepam, tuvieron un aumento significativo sobre el número total de lamidos, realizados durante la sesión experimental.



**GRAFICA 3.** Efectos de los benzodiazepinas sobre el número total de lamidos, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), Clordiacepóxido 5mg/Kg (N=10) y diacepam 2 mg/Kg (N=10)

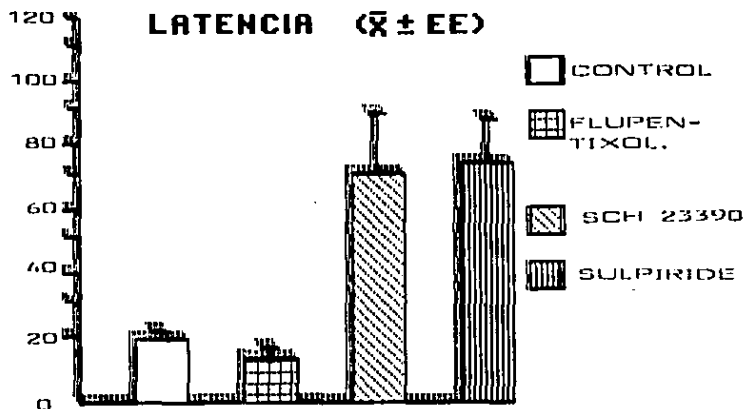
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- EFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS DE DA SOBRE LA CONDUCTA DE CONFLICTO DURANTE LA SESION EXPERIMENTAL:

La prueba de homogeneidad de varianzas fue significativa para el número de lamidos realizados durante descarga, así como para la latencia para lamer, por lo que se procedió a analizar estos datos con la ANOVA de Kruskal-Wallis. No hubo diferencias significativas entre los grupos para el número de lamidos durante descarga ( $X = 6.421$ ;  $p > .05$ ), ni en las latencias para lamer ( $X = 2.807$ ;  $p > .05$ ).

Los resultados del análisis de varianza no fueron significativos para el número total de lamidos ( $F_{3,48} = 2.36$ ;  $p > .5$ ;  $F$  de Bartlett-Box = .449;  $p > .5$ ).

Como se puede observar en la gráfica 4, ninguno de los antagonistas en tratamiento agudo, tuvieron un efecto significativo sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental, comparados con el control.



GRAFICA 4. Efectos de los antagonistas de DA sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=20), Flupentixol 0.5 mg/Kg (N=10), SCH 23390 0.5 mg/Kg (N=10) y Sulpiride 60 mg/Kg (N=10).

En la gráfica 5, se muestra que los antagonistas de DA en tratamiento agudo, no produjeron un efecto significativo sobre el número de lamidos en descarga.



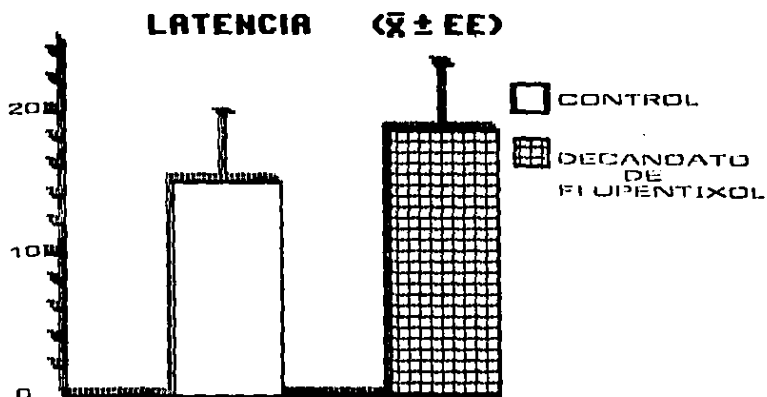
**GRAFICAS.** Efecto de los antagonistas de DA sobre el número de lamidos en descarga durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=20), Flupentixol 0.5 mg/Kg (N=10), SCH 23390 0.5 mg/Kg (N=10) y Sulpiride 60 mg/Kg (N=10).

Como se puede notar en la gráfica 6, los antagonistas de DA en tratamiento agudo, no produjeron un efecto significativo sobre el número total de lamidos durante la sesión experimental.



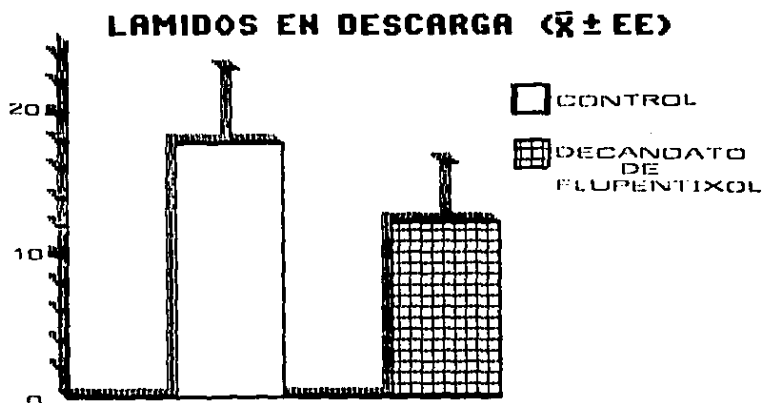
**GRAFICA 6** Efectos de los antagonistas de DA sobre el número de lamidos durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=20), Flupentixol 0.5 mg/Kg (N=10), SCH 23390 0.5 mg/Kg (N=10) y Sulpiride 50 mg/Kg (N=10).

En la gráfica 7, se observa que el decanoato de flupentixol ( 6 mg/kg ), en tratamiento subcrónico, no produjo algún efecto significativo sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental ( $t_{20} = .40$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 7.** Efectos del decanoato de flupentixol sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=11), y Decanoato de Flupentixol 6 mg/Kg cada 10 días (N=11).

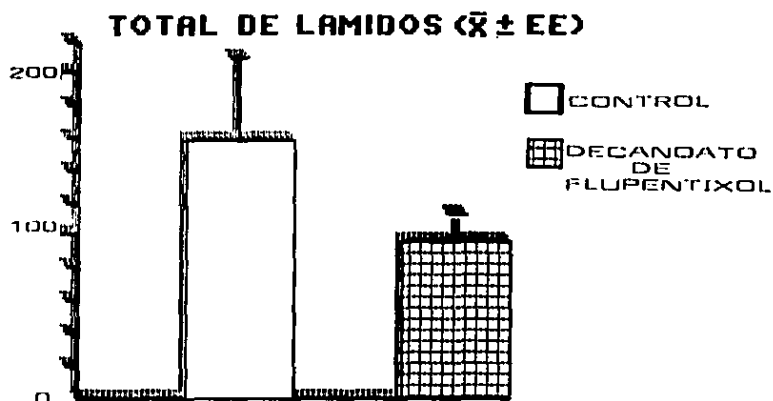
La gráfica 8, muestra que el decanoato de flupentixol ( 6 mg/kg ) en tratamiento subcrónico, no produjo un efecto significativo sobre el número de lamidos realizados durante descarga, en la sesión experimental (  $t_{20} = .83$ ;  $p > .05$  ).



**GRAFICA 8.** Efectos del decanoato de flupentixol sobre el número de lamidos durante descarga, en la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=11), y Decanoato de Flupentixol 6 mg/Kg cada 10 días (N=11).

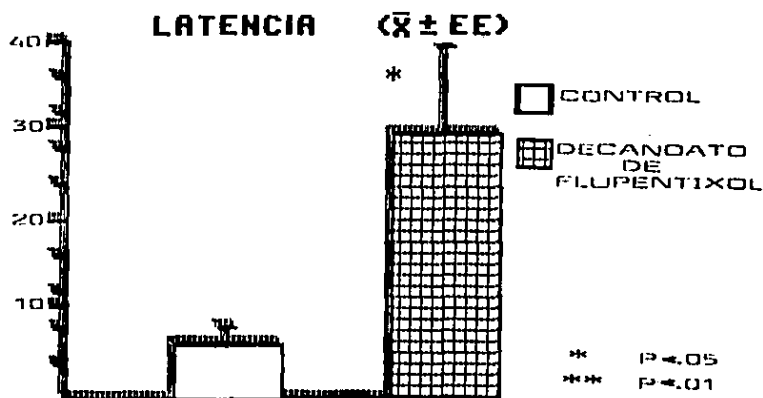


Como se puede observar en la gráfica 9, el tratamiento subcrónico con decanoato de flupentixol ( 6 mg/kg ), no presenta efectos significativos sobre el número de lamidos totales, durante la sesión experimental ( $t_{21} = 1.31$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 9.** Efectos deldecanoato de flupentixol sobre el número total de lamidos, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=11), y Decanoato de Flupentixol 6 mg/Kg cada 10 días (N=11).

En la gráfica 10, se puede apreciar que el decanoato de flupentixol ( 12 mg/kg ) en tratamiento subcrónico, produjo un aumento significativo sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental ( $t_{28} = 2.23$ ;  $p < .05$ ).



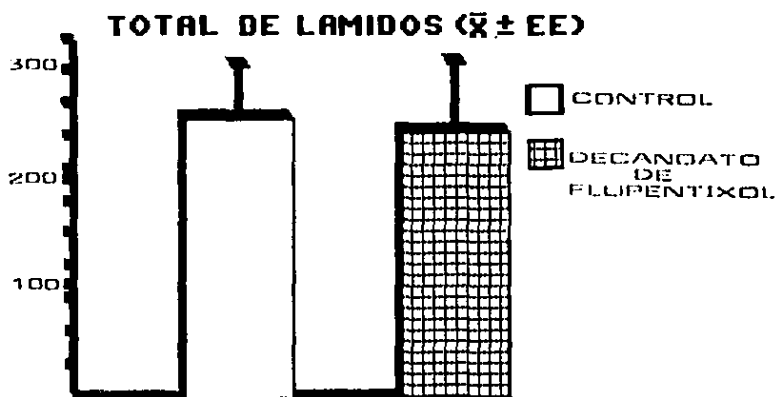
**GRAFICA 10.** Efecto del decanoato de flupentixol sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), y Decanoato de Flupentixol 12 mg/Kg (N=10).

En la gráfica 11, se muestra que el tratamiento subcrónico con decanoato de flupentixol (12 mg/kg), no produjo efecto significativo sobre el número de lamidos realizados durante la descarga ( $t_{28} = 1.21$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 11.** Efecto del decanoato de flupentixol sobre el número de lamidos durante descarga, en la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), y Decanoato de Flupentixol 12 mg/Kg (N=10).

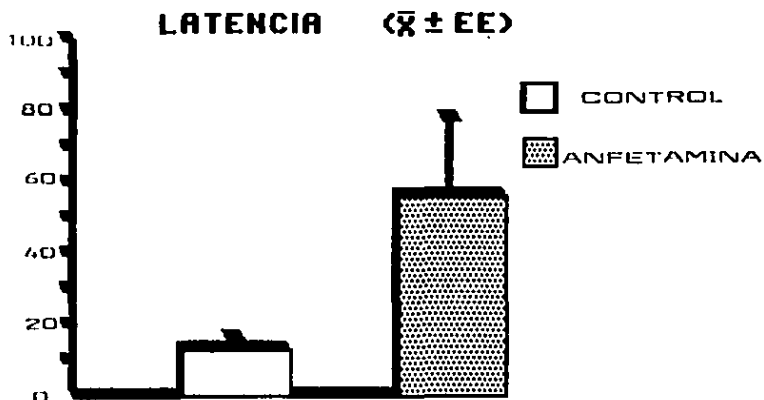
Como se observa en la gráfica 12, el tratamiento subcrónico con decanoato de flupentixol (12 mg/kg), no presentó ningún efecto significativo sobre el número total de lamidos ( $t_{28} = .20; p > .05$ )



**GRAFICA 12** Efectos del decanoato de flupentixol sobre el número total de lamidos, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), y Decanoato de Flupentixol 12 mg/Kg (N=10).

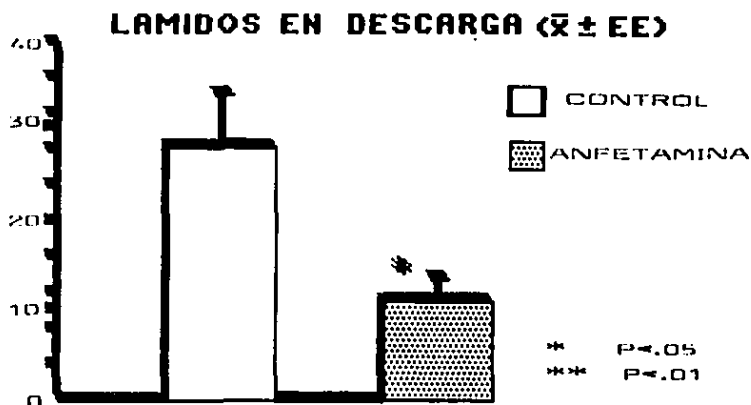
- EFECTO DE LOS LIBERADORES DE DOPAMINA SOBRE LA CONDUCTA DE CONFLICTO DURANTE LA SESION EXPERIMENTAL :

Como se puede apreciar en la gráfica 13, la anfetamina en dosis de 1.5 mg/kg, no produjo una diferencia significativa entre las latencias para lamer del grupo control y experimental (  $t_{28} = 1.75$ ;  $p > .05$  ).



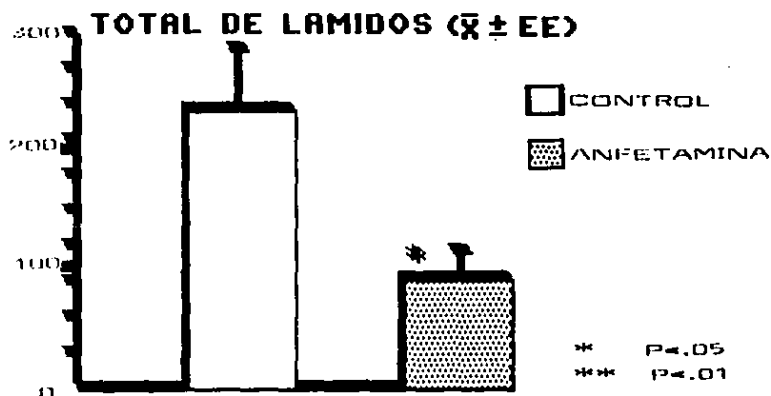
**GRAFICA 13. Efecto de la anfetamina sobre la latencia para lamer durante la sesión experimental. Tratamientos : Vehículo (N=10) y anfetamina 1.5 mg/Kg (N=10)**

En la gráfica 14, se puede ver que la anfetamina produjo una reducción significativa en cuanto al número de lamidos en descarga, durante la sesión experimental ( $t_{18} = 2.46$ ;  $p < .05$ ).



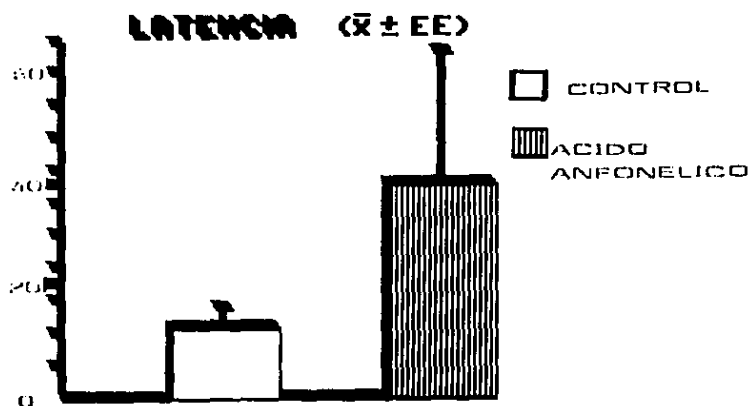
**GRAFICA 14.** Efecto de la anfetamina sobre el número de lamidos en descarga durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10) y anfetamina 1.5 mg/Kg (N=10)

Como se muestra en la gráfica 15, la anfetamina produjo una reducción significativa en el número de lamidos totales, durante la sesión experimental ( $t_{18} = 2.38$ ;  $p < .05$ ).



GRÁFICA 15. Efectos de la anfetamina sobre el número total de lamidos durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10) y anfetamina 1.5 mg/Kg (N=10)

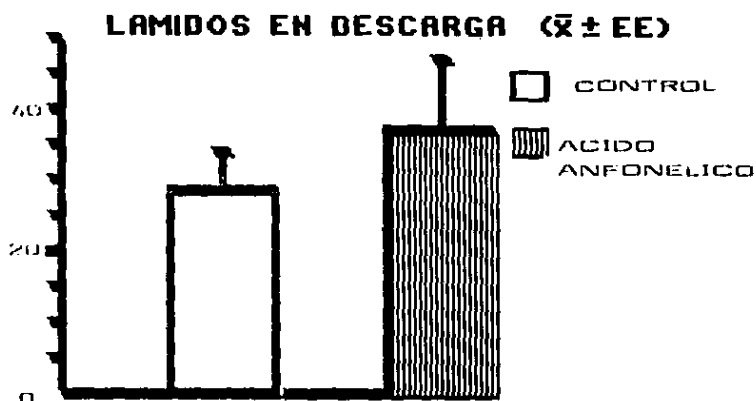
Como se puede apreciar en la gráfica 16, el ácido anfonélico, no produjo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental, sobre la latencia para lamer ( $t_{17} = 1.10$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 16.** Efecto del Acido Anfonélico sobre la latencia para lamer durante la sesión experimental. Tratamiento: Vehículo (N=10) y Acido Anfonélico 0.5 mg/Kg (N=9)

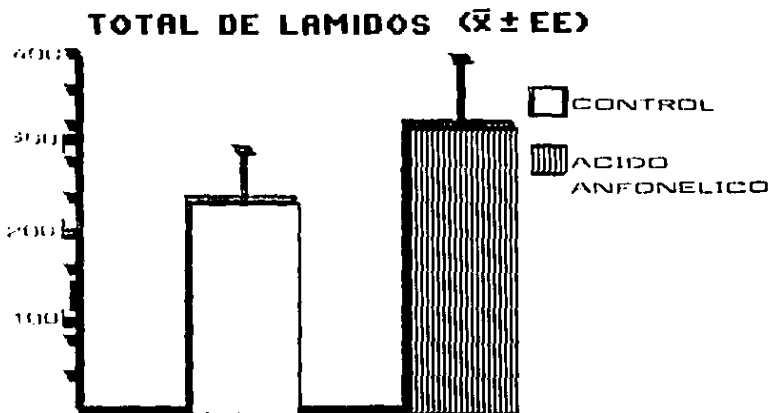


En la gráfica 17, se observa que el ácido anfonélico no produjo un efecto significativo para el número de lamidos en descarga ( $t_{17} = .74$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 17.** Efectos del Acido Anfonélico sobre el número de lamidos en descarga, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10) y Acido Anfonélico 0.5 mg/Kg (N=9)

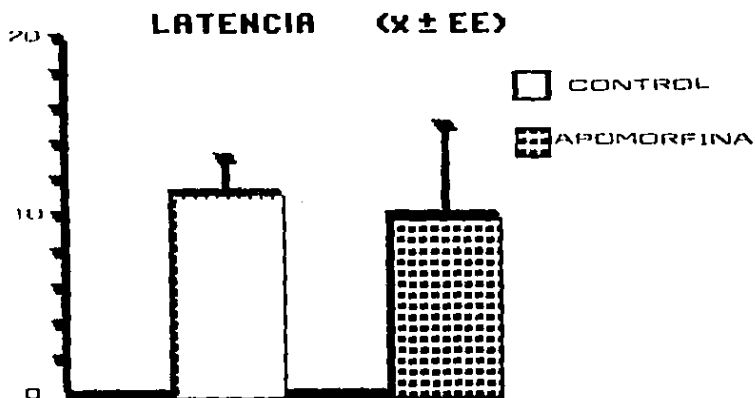
Como se puede notar en la gráfica 18, el tratamiento con ácido anfométrico, no presentó diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental, para el número total de lamidos ( $t_{17} = .90$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 18.** Efectos del Acido Anfométrico sobre el número total de lamidos, durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10) y Acido Anfométrico 0.5 mg/Kg (N=5).

- EFECTOS DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO SOBRE LA CONDUCTA DE CONFLICTO, DURANTE LA SESION EXPERIMENTAL:

La gráfica 19, muestra que el tratamiento con apomorfina, no presentó diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental, sobre las latencias para lamer ( $t_{26} = .24$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 19.** Efectos de la Apomorfina sobre la latencia para lamer, durante la sesión experimental. Tratamiento: Vehículo (N=18) y Apomorfina 25 mg/Kg (N=10).

Como se puede observar en la gráfica 20, la apomorfina no presentó efectos significativos sobre el número de lamidos en descarga ( $t_{26} = 1.43$ ;  $p > .05$ ).



**GRAFICA 20.** Efectos de la Apomorfina sobre el número de lamidos en descarga, en la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10) y Apomorfina 25 mg/Kg (N=10).

En la gráfica 21, se muestra que la apomorfina produjo un aumento significativo sobre el número total de lamidos ( $t_{26} = 2.64$ ;  $p < .05$ ).



GRAFICA 21. Efectos de la Apomorfina sobre el número total de lamidos durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10) y Apomorfina 25 mg/Kg (N=10).

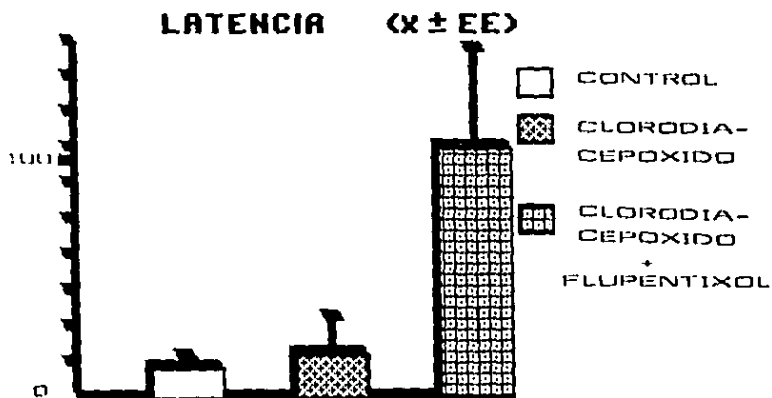
- EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE CLORODIACEPOXIDO Y CIS (Z) FLUPENTIXOL. SOBRE LA CONDUCTA DE CONFLICTO. DURANTE LA SESION EXPERIMENTAL:

La prueba de homogeneidad de varianzas fue significativa con respecto a los siguientes 3 parámetros: latencia para lamer, número de lamidos realizados durante descarga y número total de lamidos, por lo que se procedió a analizar estos datos con la ANOVA de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de Mann Whitney. De esta manera se obtuvo una diferencia significativa entre los 3 grupos para el número de lamidos durante descarga ( $X = 11.972$ ;  $p < .005$ ) y para el número total de lamidos ( $X = 14.895$ ;  $p < .005$ ). No hubo diferencias significativas para la latencia para lamer ( $X = 5.414$ ;  $p > .05$ ).

El análisis posterior con la prueba de Mann Whitney, reveló una diferencia entre el grupo control y el grupo tratado con clorodiacépxido ( $Z = 3.5217$ ;  $p < .05$ ) para el número de lamidos durante la descarga y ( $Z = 3.5529$ ;  $p < .05$ ) para el número total de lamidos. No hubo diferencias entre el grupo control y el grupo al que se le administró el tratamiento conjunto de clorodiacépxido y flupentixol.

**- EFECTOS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE UN ANTAGONISTA DE DA Y UNA BZ SOBRE LA CONDUCTA DE CONFLICTO DURANTE LA SESION EXPERIMENTAL:**

Como se puede observar en la gráfica 22, no hubo diferencias significativas en la latencia para lamer durante la sesión experimental entre el grupo control, el grupo tratado con clordiacépoído, y el grupo tratado con la administración conjunta de clordiacépoído y flupentixol.



**GRAFICA 22.** Efectos de la administración conjunta de un antagonista de DA y una BZ sobre la latencia para lamer durante la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), Clordiacépoído 5 mg/Kg y Clordiacépoído + Flupentixol 0.5 mg/Kg (N=10).

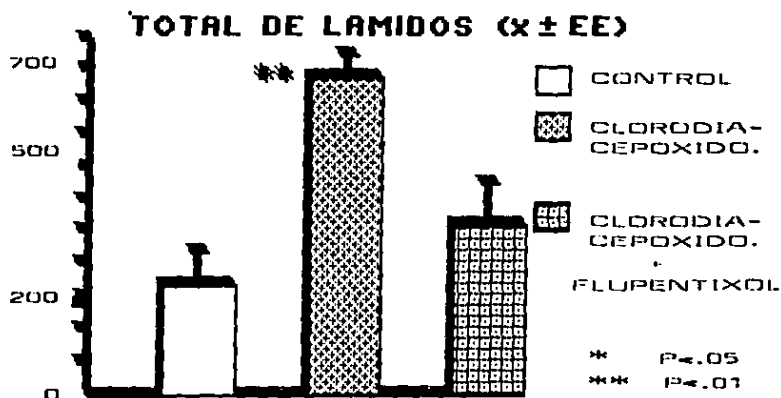
Como se muestra en la gráfica 23, el grupo tratado con clorodlacepóxido presentó una diferencia significativa con respecto al grupo control y al grupo tratado con la administración conjunta de clorodlacepóxido y flupentixol, sobre el número de lamidos realizados durante descarga.



**GRAFICA 23.** Efectos de la administración conjunta de un antagonista de DR y uno B2 sobre el número de lamidos realizados durante descarga, en la sesión experimental. Tratamientos: Vehículo (N=10), Clorodlacepóxido 5 mg/Kg (N=10) y Clorodlacepóxido 5 mg/Kg + flupentixol 0.5 mg/Kg (N=10).



En la gráfica 24, se observa que el tratamiento con clordiacepóxido muestra una diferencia significativa con respecto al grupo control y al grupo tratado con la administración conjunta de clordiacepóxido y flupentixol para el número total de lamidos.



**GRAFICA 24.** Efecto de la administración conjunta de un antagonista de DA y una BZ sobre el número total de lamidos, durante la sesión experimental. Tratamiento: Vehículo (N=10), Clordiacepóxido 5 mg/Kg (N=10) y Clordiacepóxido 5 mg/Kg + Flupentixol 0.5 mg/Kg (N=10).

En la tabla 2, se muestran los efectos obtenidos con los diferentes tratamientos para cada variable.

TABLA 2. EFECTOS DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS PARA CADA VARIABLE.

TRATAMIENTO	LATENCIA	LAMIDOS EN DESCARGA	TOTAL DE LAMIDOS
Clordiacepóxido 5 mg/kg	0	+	+
Diacepam 2 mg/kg	0	+	+
Cis (Z) Flupentixol 0.5 mg/kg	0	0	0
SCH 23390 0.6 mg/kg	0	0	0
SULPIRIDE 50 mg/kg	0	0	0
DECANOATO DE FLUPEN TXOL 8 mg/kg	0	0	0
DECANOATO DE FLUPEN TXOL 12 mg/kg	+	0	0
ANFETAMINA 1.5 mg/kg	0	-	-
ACIDO ANFONELICO 0.5 mg/kg	0	0	0
APOMORFINA 25 g/kg	0	0	0
CLORODIACEPOXIDO 5 mg/kg + FLUPENTIXOL .5 mg/kg	0	0	0
Efecto:	Para la latencia :		
+ = efecto antioontiloto	+ = aumento en la latencia		
0 = ningún	0 = ningún efecto		
- = efecto prooontiloto	- = disminución en la latencia		

## CAPITULO VIII

### CONCLUSIONES

Los datos obtenidos con las BZ (clorodiazepóxido y diazepam), demuestran que nuestra versión del paradigma de Vogel es sensible a la acción de éstas. Debe observarse que las dosis empleadas de estas sustancias, se encuentran en el límite inferior del rango empleado por Vogel (1971), y son aproximadamente la mitad de las dosis requeridas para producir deficiencias motoras (Agmo y Fernández, sin publicar).

En este contexto, podría ser conveniente contemplar algunas de las críticas que recientemente se han hecho en contra del procedimiento de Vogel (Treit; 1985). La crítica más severa y que parece invalidar todo el procedimiento, consiste en señalar los efectos estimuladores bien conocidos de las BZ sobre la ingestión de líquido y alimento (Cooper y McClelland, 1980; Cooper, 1985). Un aumento en la motivación del animal tendría de hecho la misma manifestación que la posible acción anticonflicto de las drogas; sin embargo, datos recientes de este laboratorio demuestran que la administración de BZ sin la aplicación del choque eléctrico no cambia la tasa de lamidos (Ojeda, 1987). Esto implicaría que en nuestro procedimiento, los posibles efectos motivacionales de las BZ carecen de importancia, y se podría suponer que semejantes

efectos de otras sustancias de igual modo serían de poca importancia. Asimismo, se habla de algunos efectos analgésicos de las BZ, sin embargo, algunos estudios han mostrado que el diazepam y el clordiazepóxido carecen de efecto analgésico (Rodgers y Randall; 1987).

Los resultados de este trabajo, también demuestran que el bloqueo dopaminérgico no produce efectos anticonflicto. Una posible explicación para ello, podría ser que las dosis empleadas no fueran suficientemente grandes como para producir tal efecto; sin embargo, el uso de dosis mayores no tendría gran sentido en vista de que las dosis aquí utilizadas eran las máximas posibles que no muestran efectos sobre la ejecución motora, pero suficientemente grandes como para producir inhibición de la locomoción (Fernández; 1987).

En cuanto al tratamiento subcrónico con decanoato de flupentixol, hay que señalar que las dosis utilizadas se encuentran en el rango donde se observan fuertes efectos sobre ejecución motora (Agmo y Fernández, sin publicar); a pesar de estos fuertes efectos, no se observaron cambios en la tasa de lamidos. Es interesante notar que el hecho de que el animal no es capaz de coordinar bien sus movimientos en el rotarod no impide una ejecución perfecta de la conducta de lamer. El tratamiento subcrónico se basó en la idea de que el desarrollo de los efectos terapéuticos de los antagonistas de la DA, generalmente es lento, por lo que una administración aguda podría carecer de efecto,

mientras que el tratamiento subcrónico podría tenerlo. Nuestros datos no apoyan esta hipótesis.

Al contrario, se podría argumentar que las dosis fueron demasiado grandes como para producir un efecto anticonflicto. Esto nos obligaría a suponer una curva dosis-efecto, en forma de "U" invertida; no obstante, hasta el momento no se conoce ningún caso donde un antagonista de DA tenga esta forma de la relación dosis-efecto, por lo tanto, parece razonable concluir que la DA no es de importancia para los mecanismos anticonflicto. Esta afirmación se apoya en el hecho de que el ácido anfonélico careció de efecto en los experimentos. Desafortunadamente, la anfetamina demostró un ligero efecto proconflicto, lo que podría indicar que el aumento en la transmisión dopaminérgica refuerza los estados de conflicto en el animal; sin embargo, no debe olvidarse que la anfetamina es un potente estimulante de la liberación de noradrenalina, además de la DA. Redmon y colaboradores, en 1976 formularon la hipótesis de que la ansiedad resulta de una sobreactividad crónica de las neuronas noradrenérgicas. Es importante notar que el ácido anfonélico no tiene efectos sobre transmisión noradrenérgica (Mc Millen y Shore; 1978).

Un dato difícilmente explicable es el efecto que se obtuvo con la apomorfina en el número de lamidos totales y su ausencia de efecto en el número de lamidos realizados durante descarga, lo cual difiere de los efectos obtenidos con las BZ donde esos dos parámetros se modifican en conjunto. Es entonces difícil juzgar la importancia del

aparente efecto anticonflicto obtenido con la apomorfina, aunque tal efecto coincidiría con las observaciones de Hjorth y colaboradores (1985). Estos autores atribuyen su efecto a una acción de la apomorfina sobre el autorreceptor, reduciéndose de esta manera la transmisión dopaminérgica; Además del efecto anticonflicto de la apomorfina, se ha demostrado que el agonista específico del autorreceptor de DA, 3-PPP, tiene efecto anticonflicto en el paradigma de Vogel; sin embargo, si estos efectos se debieran a una reducción de la transmisión dopaminérgica, ya se hubiera obtenido un efecto anticonflicto con los antagonistas de DA.

Parece una forma un tanto complicada el administrar apomorfina en lugar de un antagonista para bloquear la transmisión dopaminérgica. Es conveniente recordar los muchos intentos que se han realizado con el uso clínico de la apomorfina como antipsicótico y con resultados poco alentadores; además, se conoce que la acción entre DA y BZ se localiza en la corteza cerebral y según un gran número de estudios, el sistema mesocortical carece de autorreceptores (Chlodo y col.; 1984).

Por otro lado, como lo demuestran los datos obtenidos con la administración conjunta de clordlacepóxido y flupentixol, parece existir cierta interacción entre DA y BZ, ya que una dosis subefectiva de flupentixol logró inhibir completamente los efectos del clordlacepóxido. Estos datos coinciden con los reportados anteriormente por Lerner y col. (1986), quienes encontraron que dosis inefectivas de anfetamina lograron potenciar los efectos

anticonflicto del clorodiacepóxido. Esto hace pensar que las BZ de alguna manera u otra actúan por medio de algún mecanismo dopaminérgico, a pesar de que la DA por sí sola no parece influir en la conducta de conflicto. Por el momento, es difícil especular acerca de la naturaleza de esta relación entre BZ y DA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bellak, L. y Small, L. Psicooterapia Breve y de Emergencia, Pax-México, México, 1975.
2. Biggio, G., Serra, M., Concas, A., Mele, S., Montaldo, S., y Corda, M. Multiple benzodiazepine receptors are present in the human brain. Society for Neuroscience, 14 th. Annual Meeting, California, 1984
3. Bleuler, E. Dementia Praecox or the group of schizophrenias. International universitates Press, New York, 1950.
4. Bolzler, J., Simon, P., y Aron, C., A new method for rapid screening of minor tranquilized in mice. European Journal of Pharmacology, 1968, 4, 145-151.
5. Bunney, B. y Aghajanian, G. Sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical: fisiología y farmacología. En: Psicofarmacología, Espax, Barcelona, 1982, 199-209.
6. Carlsson, A., Does Dopamine have a role in schizophrenia?. Biological Psychiatry, 1978, 1, 3-21.
7. Carlsson, A. y Lindquist, M., Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3 methoxytryptamine and normetanephrine in mouse brain, Acta Pharmacológica, 1963, 21, 140-144.



**B.Cervantes de León,G., Alcocuclón final: Coloquio Interdisciplinario sobre los neurolépticos. Hospital psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez", Sandoz, México, D.F., 1972**

**9. Chiodo,L., Bannon,M., Grace,A., Roth,R. y Bunney,B., Evidence for the absence of impulse-regulating somatodendritic and synthesis-modulating nerve terminal autoreceptors on subpopulations of mesocortical dopamine neurons. Neuroscience, 1984, 12, 1-16.**

**10. Collins,G., Effect of aminooxiaoetic acid, thiosemicarbozide and haloperidol on the metabolism and half-lives of glutamate and GABA in rat brain. Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 101-111.**

**11. Cook,L. y Kelleher,R., Effects of drugs on behavior. Annual Review of Pharmacology, 1963, 3, 205-222.**

**12. Cook,L. y Sepinwall,J., Behavioral analupis of the effects and mechanisms of action of benzodiaoepines. En: Mechanism of action of benzodiaoepines, Costa, E., y Greengard, P. Eds. Raven Press, New York, 1975, 1-28**

**13. Cooper,R., Bloom,E. y Roth,H., The biochemical basis neuropharmacology, Oxford University Press, New York, 1982, 247-294.**

14. Cooper,S., Bidirectional control of palatable food consumption through a common benzodiazepine receptor: theory and evidence. *Brain Research Bulletin*, 1985, 15, 397-410.
15. Cooper,S. y Francis,R., Water intake and time course of drinking after single or repeated chloridiazepoxide injection. *Psychopharmacology*, 1979, 65, 191-195.
16. Cooper,S. y Mo Clelland,A., Effects of chloridiazepoxide, food familiarization and prior shock experience on food choice in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1980, 12, 23-28.
17. Covington,J., Comparison of benzodiazepines and neuroleptics in anxious geriatric patients. *Southern Medical Journal*, 1975, 68, 719-724.
18. Dahlstrom,A. y Fuxe,K., Evidence for the existence of mono-amine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies on brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1964, suppl. 62, 232, 1-55.
19. Delay,J. y Deniker, P., Méthodes chimiotherapiques. En: *Psychiatrie*, Masson, Paris, 1961.
20. DSM III. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Masson, México, 1984.

21. Ey,H. Bernard,P. y Brisset,Ch., Tratado de Psiquiatría. Masson, Barcelona, 1971.
22. Fabre,L.,Jr. y Mc Lendon, D., A double-blind clinical trial of lenperone in out-patients with anxiety. *Current Therapies Research*, 1977, 22, 900-908.
23. Fenichel,M., Teoría Psicoanalítica de las Neurosis. Nova, Buenos Aires, 1956.
24. Fernández de Ortega, B.,H., Efectos de las drogas dopaminérgicas en la conducta sexual de la rata macho. Tesis de licenciatura en Psicología. Universidad Anáhuac, México, 1987.
25. Frederiksen,P., Baclofen in the treatment of schizophrenia. *Lancet*, 1975, I, 702-703.
26. Freedman,A., Kaplan,H. y Sadok,B., Tratado de Psiquiatría. Salvat eds., España, 1982.
27. Freud,S., Sobre la justificación de separar de la neurastenia un síndrome en calidad de "neurosis de angustia". (1895) En: *Obras Completas*, Amorrotu, Buenos Aires, 1976.
28. Freud,S., Introducción al narcisismo. (1914). En: *Obras Completas*, Amorrotu, Buenos Aires, 1976.

29. Freud,S., La pérdida de la realidad en la neurosis y psicosis. (1924). En: Obras Completas, Amorrortu, Buenos Aires, 1976.
30. Gallager,D. y Tallman,J., Consequences of benzodiazepine receptor occupancy. *Neuropharmacology*, 1983, 22, 1493-1498.
31. Garbuti,J. y Van Kammen,D., The interaction between GABA and dopamine: Implications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1983, 9, 333-353.
32. Geiler,I., Use of approach avoidance (conting) for evaluating depressant drugs. En: *Psychosomatic Medicine*. Nodine,J. y Moger,J. Eds. Mo Graw Hill, Philadelphia, 1982, 267-281.
33. Greenblatt,D. y Shader,R., Farmacoterapia de la ansiedad con benzodiazepinas y bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos. En: *Psicofarmacología*, Lipton,M.A., Di Mascio,A. y Killam,K. eds. Espax, Barcelona, 1982, 1539-1549.
34. Goodman,L. y Gilman,A., Bases farmacológicas de la terapéutica, Interamericana, México, 1979.
35. Haelely,W., Aspectos conductuales y neurofarmacológicos de las sustancias utilizadas en la ansiedad y estados afines. En: *Psicofarmacología*, Lipton,M.A., Di Mascio,A. y Killam,K. eds., Espax, Barcelona, 1982, 1515-1531.
36. Hall,C., Compendio de Psicología Freudiana. Paidós, Buenos Aires, 1986, 69-80.

37. Hanson,H. y Stone,C., Animal techniques for evaluating antianxiety drugs. En: **Animal and Clinical Pharmacologic Techniques In Drugs Evaluation**, Nodine,J. y Slegler,P. eds. Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1984, 317-324.
38. Herman,C. y Denber,M., Anxiolytics and other drugs in the treatment of anxiety. **American Journal of Psychotherapy**, 1982, 3, 305-317.
39. Hill,B., **Psicoterapia en la Esquizofrenia**, Paidós, Buenos Aires, 1956.
40. Hjorth,S., Carlsson,A. y Engel,J., Anxiolytic-like action of the 3-PPP enantiomers in the Vogel conflict paradigm. **Psychopharmacology**, 1987, 92, 371-375.
41. Hjorth,S., Engel,J. y Carlsson,A., Anticonflict effects of low doses of the dopamine agonist apomorphine in the rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 1986, 24, 237-240.
42. Hogarty,G. y Goldberg,S., Drug and psychotherapy in the post-hospital maintenance of schizophrenia patients, one year relapse rates. **Archives of General Psychiatry**, 1973, 90-130.
43. Horrobin,D.F., Schizophrenia: Reconciliation of the dopamine, prostaglandin, and opioid concepts and the role of the pineal. **Lancet**, 1979, I, 529-531.
44. Iversen,S. e Iversen,L., **Behavioral Pharmacology**. Oxford University Press, New York, 1981.

45. Janssen,P., Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4'-fluorobutyrophenon Derivate. Haloperidol, Haloanison, Triperidol, Methylperidol, Haloperidol, und Piperon, 1 und 2. Mitteilung. Arzneimittel-Forschung, 1961, 11, 932-938.
46. Kallmann,F., The genetics of psychosis. American Journal of Human Genetics, 1950, 2, 385-392.
47. Kim,J. y Hassler,R., Effects of acute haloperidol on the gamma-aminobutyric acid system in the rat striatum and substantia nigra. Brain Research, 1975, 88, 150-153.
48. Kirven,L. y Montero,E., A double-blind study of benzodiazepines and neuroleptics in geriatric patients. Journal of the American Geriatric Society, 1973, 21, 546-551
49. Kline,N., Use of rauwolfia serpentina in neuropsychiatric conditions, Annals of the New York Academy of Science, 1964, 59, 107-118.
50. Koib,C., Psiquiatría Clínica Moderna. La Prensa Médica Mexicana, México, 1977.
51. Laborit,H., Huguenard,P. y Alluazume,R., Un nouveau stabilisateur végétatif, le 4560 RP. Presse Medical, 1952, 60, 206-208.

52. Langsley, D., Burton, T., Schizophrenia in triplets: A family study. *American Journal of Psychiatry*, 1963, 120, 528-532.
53. Leaf, R. y Muller, S., Effects of shock intensity, deprivation, and morphine in a simple approach-avoidance conflict situation. *Psychological Reports*, 1965, 17, 819-823.
54. Lerner, T., Feldon, J. y Myslobodsky, M., Amphetamine potentiation of anti-conflict action of chloridazepoxide. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1986, 24, 241-246.
55. Lingjaerde, O., Antipsychotic effect of the benzodiazepines. En: *Antipsychotics*, Elsevier, 1985, 163-172.
56. Lloyd, K., Perrault, G., Zivkovic, B., Implications des synapses gabaérgiques en neuropsychiatrie. *Journal of Pharmacology*, 1985, 16, Suppl. 11, 5-27.
57. London, N., An essay on psychoanalytic theory: two theories of schizophrenia. Part I: Review and critical assessment of the development of the two theories. *International Journal of Psycho-analysis*, 1973, 54, 169-175.
58. Main, T., Bridger, H., Blon, W., Dewar, M., Foulkes, S. y Davison, S., The hospital as a therapeutic institution. *Bulletin Menninger Clinic*, 1946, 10, 66-73.
59. Miller, N., Some recent studies of conflict behavior and drugs. *American Psychologist*, 1961, 10, 12-24.

60. Möhler, H., Okada, T., Heits, P. y Ulrich, J., Biochemical identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by 3H-diazepam binding. *Life Science*, 1978, 22, 985-996.

61. Noyes, P., *Psiquiatría Clínica Moderna*. La Prensa Médica Mexicana, México, 1964.

62. Ojeda, C., Diferenciación del efecto anticonvulsivo de las benzodiazepinas de otros posibles efectos conductuales. Tesis de licenciatura en Psicología. Universidad Anáhuac, México, 1987.

63. Olsen, R., Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Annual Review of Pharmacology Toxicology*, 1982, 22, 245-277.

64. Pérez de la Mora, M., Fuex, K., Hohlell, T. y Ljungdahl, A., Effects of apomorphine on the GABA turnover in the dopamine cell group area of mesencephalon. Evidence for the involvement of an inhibitory gabaergic feedback control of the ascending dopamine neurons. *Neuroscience Letters*, 1975, 1, 109-114.

65. Polo, P., Bonetti, E., Soaffner, R. y Haefely, W., A three state model of the benzodiazepine tranquilizers, -carbolines and phenobarbitone. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1983, 284, 319-374.

66. Pycock, C. y Norton, R., Possible GABA mediated control of dopamine-dependent behavioral effects from the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology*, 1976, 49, 173-178.



67. Randall,L., Schallek,W., Helse,G., Kelth,E. y Bogdon,R., The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1960, 129, 163-171.
68. Richards,J., Mohler,H. y Haefely,W., Benzodiazepine binding sites: receptor or acceptors?. *Trends Pharmacological Science*, 1982, 3, 233-235.
69. Rickels,K., Benzodiazepines in the treatment of anxiety. *American Journal of Psychotherapy*, 1982, 36, 78-85.
70. Redmond,D.E., Jr., Huang,Y.H., Snyder,D.R. y Maas,J.W., Behavioral effects of stimulation of the nucleus loous oeruleus in the stump-tailed monkey *Macaca arctoides*. *Brain Research*, 1976, 116, 502-510.
71. Resnik,S., *Persona y Psicoosis*. Paidós, Barcelona, 1982.
72. Roberts,E., Aminobutyric acid in brain: it's formation from glutamic acid. *Journal of Biological Chemistry*, 1950, 187, 55-56.
73. Roberts,E., *Dishinhibilion as an organizing principle in the nervous system: the role of GABA system. Application to neurologic and psychiatric disorders*. En: *GABA in the nervous system function*, New York, Raven Press, 1976, 515-540.
74. Rodgers,R. y Randall,J., Benzodiazepine ligands, nociception and 'defeat' analgesia in male mice. *Psychopharmacology*, 1987, 91, 305-315.

75. Schooler, N., Strategies for enhancing drug therapy of schizophrenia. *American Journal of Psychotherapy*, 1983, 37, 78-83.
76. Seeman, P., Multiple dopamine receptors. *Pharmacological Review*, 1980, 32, 229-313.
77. Sen, G. y Bose, K., Rauwolfia serpentina a new Indian drug for insanity and high blood pressure. *Indian Medical World*, 1931, 2, 194-201.
78. Sepinwall, J. y Cook, L., Mechanism of action of the benzodiazepines: behavioral aspect. *Simposium: The mechanism of action of benzodiazepines*, 1979, Portland.
79. Simmel, E., Psychoanalytic treatment in a sanatorium. *International Journal of Psychoanalysis*, 1929, 10, 70-76.
80. Solomon, Ph y Patch, V., *Manual de Psiquiatría. El Manual Moderno*, México, 1976.
81. Spadoni, A. y Smith, J., Milieu therapy in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1969, 20, 547-558
82. Sloc, J. y Keablian, J., Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology, *Life Sciences*, 1984, 35, 2281-2296.

83. Sullivan, H., Sociopsychiatric research: It's implications for the schizophrenia problem and for mental hygiene. *American Journal of Psychiatry*, 1931, 10, 977-983.

84. Taylor, D., Riblet, L., Stanton, H., Eison, A., Eison, M y Temple, D., Dopamine and antianxiety activity, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1982, 17, 25-35.

85. Treit, D., Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1905, 9, 203-222.

86. Vogel, J., Beer, B. y Clody, D., A simple and reliable conflict procedure for testing antianxiety agents. *Psychopharmacology*, 1971, 21, 1-7.

87. Waldemeier, P. y Maitre, L., Effects of baclofen on dopamine metabolism and interactions with neuroleptic effects. *European Journal of Pharmacology*, 1978, 47, 191-200.

88. Weber, E., Ein rauwolfia alkaloid in der psychiatrie. *Schweizer Medizinische Wochenschrift*, 1954, 83, 966-973.

89. Zivkovic, B., Sealton, B., Worms, P., Lloyd, K. y Bartholini, G., Pharmacological and therapeutic actions of GABA receptor agonist, *Journal of Neural Transmission, Suppl.*, 1983, 18, 319-326.