

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE PSICOLOGÍA

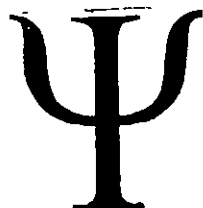
**CARACTERIZACIÓN DEL INDOORRENATO BAJO EL
PARADIGMA DE DISCRIMINACIÓN DE DROGAS.**

Tesis que para obtener el título de:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

Presenta:

HUGO SÁNCHEZ CASTILLO



Director de tesis:

DR. DAVID VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Como agradecer...

Como agradecer a la gente que ha influido en mi,
Como decirles que hay cosas que nunca quise aceptar, ni querré,
Como cambiar lo aprendido por una felicitación coyuntural,
Como desear un buen futuro sin ser sarcástico.

¿Tu sabes?...

siempre tenemos preparadas frases huecas para momentos específicos,
"les deseo lo mejor del mundo",
"ojalá sigas por ese camino",
"nunca cambies",

¿Y que?...

¿cambia eso la perspectiva que tienes del pobre sujeto?
¿lo hace un centímetro más inteligente?

No lo creo...

Agradecer para mi es mostrar lo que sabes hacer,
Demostrar que vales algo,
Y no dejarte derrumbar.
Agradecer comiendo la misma basura,
Sin arrepentirte de tu pasado,
Ni de tus raíces,
Buscando a los viejos amigos,
Recordar como amanecieron tirados junto a ti en las viejas borracheras,
Creyendo en la amistad que se juraron.

Agradecer a la mujer que tirado se acostó junto a ti,
Inyectar un fármaco,
Moldear una rata,
O simplemente no decir nada.

Hugo Sánchez Castillo.

☞ En primer lugar quiero recordar a mi madre, que sin dudarle mucho confió en que después de muchos intentos podría terminar algo en la vida.

- ℞ Después quiero recordar a mi pareja, Olga, la cual nunca dejo de creer en lo que hacía ni dejo que apoyarme en momentos críticos.
- ℞ Ahora a mis hermanos, Felipe y Aideé, los cuales hemos aprendido a que cada uno tiene dentro de si una red neuronal que nos permite decir: Eres mi hermano, te respeto y como tal te admiro.
- ℞ Luego siguen los que faltan de mi familia, primos, tíos y tías, ya que nunca preguntaron porqué, simplemente confiaron.
- ℞ Especialmente a mis amigos de toda la vida, Cristian (lobo) y Carlos (Firris), con los cuales aprendí que la calle es dura y que jamás podrás sobrevivir sin un amigo sincero que no te venda ni traicione, que no te humille ni arrastre; a ellos mis compañeros de vandalismo, a ellos que saben lo que hicimos en las frías noches del Ajusco, a ellos mis mejores amigos.
- ℞ A la gente del laboratorio de Farmacología Conductual.
- ℞ A toda la banda rancia.
- ℞ Finalmente a los enmascarados, a los que comparten junto conmigo el dolor de vivir día a día, a los que juntos hemos demostrado que no seguimos una línea marcada para idiotas, a los poetas que han dicho basura confundida con los astromanes, jonh Coltrane y el grupo exterminador, a los perdedores que jamás se avergonzaron por serlo: Los Avengers, Juanbeat y Astroman-X
- ℞ Ahora bien, quiero recordar, además de todos los recordados arriba, a mi tutor David Velázquez, el cual con dudas acepto trabajar conmigo y guiarme por los caminos de la investigación; a mis profesores, Blanca Reguero, Gustavo Bachá y al Dr Hong (gracias por el Indorrenato).
- ℞ Finalmente a los revisores y todos mis sinodales; a todos los que se me olvidaron pero también recuerdo.

Índice

1- Farmacología conductual	2
2- Control de estímulos	5
3- Serotonina	14
3.1- Historia	14
3.2- Distribución	15
3.3- Disponibilidad y síntesis	16
3.4- Nomenclatura	20
3.5- Subtipos de receptores	21
3.5.1- 5-HT ₁	22
3.5.2- 5-HT ₂	24
3.5.3- 5-HT ₃	24
3.5.4- 5-HT ₄	25
3.5.5- 5-HT ₅	25
3.5.6- 5-HT ₆	25
3.5.7- 5-HT ₇	26
4- Indorrenato	26
5- Método	27
5.1- Sujetos	27
5.2- Aparatos	27
5.3- Fármacos	28
5.4- Procedimiento	29
5.5- Pruebas de sustitución	29
5.6- Pruebas con antagonistas	30
5.7- Análisis de resultados	30
6- Resultados	32
7- Conclusión y discusión	49
8- Referencias	54

RESUMEN

Se ha descrito que los fármacos serotoninérgicos son capaces de adquirir funciones discriminativas para controlar la conducta. En estudios de discriminación de drogas, la administración de la droga o el vehículo puede correlacionarse con resultados que indican la similitud de la droga de entrenamiento con otras drogas. El indorrenato (5-methoxytryptamina β -methylcarboxilato HCL, INDO) es un compuesto con una mayor afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y menor afinidad por los receptores 5HT_{1B} y 5HT_{2C}. Después de la administración aguda de INDO se observa un incremento en la concentración de serotonina (5HT), así como un decremento de su principal metabolito (el ácido 5-hidroxiindol acético, 5-HIAA), en el tallo cerebral, hipotálamo, estriado y corteza cerebral. En el presente estudio se evaluaron las propiedades farmacológicas del INDO mediante un paradigma de discriminación de estímulos. Se utilizaron 30 ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 200-300 gr ingenuas experimentalmente, alojadas individualmente con un ciclo de luz-oscuridad 12-12. Los sujetos fueron entrenados para discriminar entre el INDO, (10 mg/kg.) i.p), o su vehículo, (solución salina isotónica, i.p), en cámaras de conducta operante. Una vez alcanzado el criterio de discriminación, se administró el INDO en diferentes dosis, (1.0-10.0 mg/kg.), y a diferentes tiempos (15-120 min.). Para las pruebas de sustitución se administraron diferentes agonistas y antagonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 1B y 2C en diferentes dosis. Los resultados fueron analizados mediante un Análisis de Varianza de una vía (ANOVA) y, cuando resultaron significativos, se aplicó un análisis post hoc con el test de Duncan. Los resultados revelaron que aunque el INDO muestra mayor afinidad por los receptores 5-HT_{1A} que por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} la sustitución total del TFMPP y el antagonismo por los antagonistas 5-HT_{2C/2A}, puede sugerir que la función, como estímulo discriminativo del INDO esta relacionada más cercanamente a la estimulación de los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{1B} que a los 5-HT_{1A}.

1- Farmacología Conductual.

El término farmacología conductual fue introducido formalmente por Peter Dews en la década de los cincuentas y aunque el concepto se ha ido ampliando podemos decir que en forma general se refiere a la disciplina que estudia el efecto de los fármacos sobre la conducta. Sin embargo es importante desglosar esta definición en cada una de sus partes: Al hablar de farmacología se puede decir que es el estudio de las sustancias que interactúan con los sistemas vivos por medio de procesos químicos, en especial por la unión a moléculas reguladoras y la activación o inhibición de procesos corporales normales (Katzung, 1996). En un sentido amplio, podemos definir a un fármaco como cualquier sustancia que ocasiona un cambio en la acción biológica a través de sus acciones bioquímicas. Finalmente la conducta podemos definirla, como cualquier respuesta o actividad del organismo, incluyendo el pensamiento el sueño y los estados fisiológicos (Darley, 1988). En otras palabras, la farmacología conductual es una herramienta poderosa que nos brinda información con base en los principios de: farmacología, (la cual se divide en toxicología, que es el estudio de la toxicidad de los fármacos; farmacodinamia, la interacción de los fármacos con el organismo y farmacocinética, la acción biológica del organismo sobre el fármaco), fisiología (sitios de unión, sistemas de neurotransmisión, comunicación sináptica, etc.) y conducta (programas de reforzamiento, diferencias entre especies, etc.). Para así para poder evaluar como las sustancias provocan una respuesta conductual que puede ser disminuida o incrementada dependiendo de las diversas manipulaciones (dosis, administración, preparación, secuenciación, etc.). Esto es de vital importancia ya que resulta imposible imaginar una acción farmacológica en un solo nivel y

con un solo mecanismo de acción. Dentro de esta dinámica resulta importante entonces aclarar conceptos básicos de fisiología, que nos permitan encontrar una explicación clara del fenómeno que se puede estar observando. En un principio es importante hablar de la comunicación entre neuronas. La comunicación neuronal, esta basada, principalmente en las sinapsis eléctricas y químicas. La transmisión eléctrica esta mediada por el flujo de la corriente desde la neurona presináptica a la postsináptica mediante canales que conectan los citoplasmas de las dos células. La transmisión química es más lenta que la eléctrica porque la neurona presináptica tiene que liberar primero el neurotransmisor, para que se difunda por la hendidura sináptica y, posteriormente, se una a los receptores de la membrana celular postsináptica; es el receptor y no el transmisor el que determina si la respuesta sináptica es inhibitoria o excitatoria (Kandel et al., 1997). Estos neurotransmisores se encuentran distribuidos en todo el Sistema Nervioso Central (SNC) y se dividen en: monoaminas, aminoácidos, péptidos, y la acetilcolina. Además, existen otras sustancias liberadas por los botones terminales (llamados neuromoduladores). Todos estos ejercen su efecto al unirse con un sitio específico en la célula receptora llamado sitio de unión (Carlson, 1997; Kandel et al., 1997). Esto significa que, para que un fármaco pueda provocar la acción biológica en el organismo, necesita tener afinidad por algún sitio de unión en el organismo. En este punto en particular es importante mencionar los conceptos de agonista y antagonista. Un fármaco agonista es aquel que se fija al receptor y lo activa de algún modo, lo que produce un efecto de forma directa o indirecta. Por otro lado un fármaco antagonista es aquel que al unirse al receptor evita que otras moléculas se unan y, por lo tanto, evita la activación en dicho sitio (Katzung, 1996; Goldstein et al., 1979). Para que una molécula

(endógena) pueda funcionar como receptor debe de ser selectiva en cuanto a los ligandos (moléculas de los fármacos) que se le unirán, en segundo lugar, debe de cambiar su comportamiento al unirse con el fármaco, de modo que se modifique el sistema biológico. Estas dos características son necesarias ya que, en el caso de la primera, se evita la activación constante del receptor por la unión promiscua de grandes cantidades de ligandos; y en el segundo caso es necesario para que él ligando tenga su efecto farmacológico (Katzung, 1996).

Sin embargo la interacción fármaco-receptor no solo se reduce a la mera ocupación del receptor por la molécula de fármaco, sino que convergen otros factores que determinan la acción del fármaco como la excreción del fármaco (la salida del fármaco del organismo) y el tiempo de acción. Este último es sumamente importante, ya que, en algunos casos el efecto solo dura el tiempo que el fármaco ocupa el receptor, por lo cual en el momento de la disociación del complejo fármaco-receptor se termina el efecto. Sin embargo en muchos casos el efecto persiste aun después de que el fármaco se ha disociado, debido, por ejemplo a que una molécula acoplada esta aun presente de modo activado. Por otro lado en el caso de los fármacos que se unen covalentemente al receptor, el complejo puede persistir hasta que el complejo fármaco-receptor es destruido y se han sintetizado nuevos receptores (Katzung, 1996). Ahora bien, al administrar un fármaco, es importante destacar que lo más importante, para la farmacología conductual, no es evaluar el efecto fisiológico que ejerce el fármaco sobre el organismo, sino, evaluar la conducta que el fármaco afecta cuando está actuando en el organismo (Orozco et al., 1998). Lo hasta aquí descrito nos permite inferir la complejidad de las interacciones que se dan y que aquí solo hemos tocado de manera superflua. Sin embargo, se ha

tratado de dejar claro que la farmacología conductual es una herramienta muy poderosa que nos ayuda a tener una visión más clara de los efectos conductuales de los fármacos así como del modo de actuar de estos dentro del organismo.

2- Control de estímulos.

Antes de iniciar me gustaría platicar un pequeño relato de uno de los animales que hace tiempo teníamos en el lugar donde yo vivía, ello con la intención de ilustrar uno de los procesos conductuales que poseen un gran número de organismos: el control de estímulos.

"Era un tranquilo día de alguna estación, en realidad no recuerdo cual, y yo me encontraba descansando en un gran terreno baldío allá por el pueblo donde yo vivía. Parecía que ese día en particular no iba a ser distinto al anterior, e incluso daba la sensación de ser uno más de esos días fotocopiados y engargolados en una misma pieza para que no puedas encontrar diferencia alguna entre ellos...

En ese momento el tiempo se torna algo irrelevante y puedes estar horas inmóvil sin percatarte de todo lo que ocurre a tu alrededor; Sin embargo, en ocasiones eres un privilegiado espectador y no tienes más remedio que el de tratar de comunicarlo y dejar claro que dentro del complejo sistema

biopsicosocial que nos gobierna y nos hace manejarnos de cierta manera subyace una de las características más sorprendentes de nuestro sistema: La capacidad de poder incorporar nueva información, almacenarla, evocarla y poder hacer uso de ciertas claves que te permitan saber en que momento puedes utilizarla.

Siendo más claros: aquel día al incorporarme un poco observe a uno de mis perros empezar a comportarse de forma inusual, ya que empezó a brincar por el terreno imitando los brincos de un conejo que corría delante de él y el animal sin hacerle ningún daño solo se limitaba a brincar alegremente como él. Días después mi perro volvió a iniciar sus brincos frenéticamente aunque ahora ya no había ningún conejo corriendo libremente enfrente de él, y yo tratando de encontrar una respuesta lógica me dedique a observar como era que iniciaba sus brincos y encontré que el animal solo brincaba cuando un conejo aparecía, no importaba que el conejo estuviera encerrado o corriendo por el campo, simplemente en cuanto lo veía el perro brincaba...

Aunque en esos años nunca imagine el término que utilizaría para explicar la conducta de mi perro, si estaba totalmente seguro de algo y era que alguna señal recibía mi perro al ver un conejo que lo llevaba a brincar y que algo había sucedido entre un conejo y mi perro que lo había llevado a hacer que los brincos siempre aparecieran. Esto es, existió cierta contingencia que reforzó de alguna

manera la conducta de brincar al ver un conejo y, lógicamente, la conducta de brincar aumento su probabilidad de aparición cada vez que un conejo estuviera a la vista.

Este problema es un claro ejemplo de control de estímulos y se refiere al hecho de que el organismo ha aprendido a responder diferencialmente en presencia de estímulos distintos. Esta respuesta nos indica que los sujetos están diferenciando cada uno de estos estímulos. Así, es posible afirmar que existe discriminación de estímulos mientras se obtengan, de parte de los sujetos, respuestas diferentes para cada estímulo (Domjan, 1998). Por ejemplo una chicharra anuncia la salida de la fábrica o de la escuela o nos previene de un desastre o incluso la presencia de alguien indeseable y cada uno de nosotros al oír la chicharra actuamos de cierta forma; entonces es cuando podemos decir que hay control de estímulos. En un experimento realizado por Reynolds en 1961 se entrenaron dos pichones a responder en un programa de intervalo variable, picoteando una tecla que hacia disponible alimento. Esta tecla tenía la particularidad de estar iluminada con un triángulo blanco sobre un fondo rojo. En este experimento Reynolds medía las respuestas cuando solo uno de los componentes era presentado, (fondo de color o el patrón visual). En algunos de los ensayos prueba era presentada la tecla solo con el triángulo (sin el fondo rojo), en otro tipo de ensayos prueba solo era presentado el fondo rojo (sin el triángulo blanco). Los resultados de Reynolds mostraron que uno de los pichones respondía mucho más en presencia del fondo rojo, mientras que otro pichón respondía más en presencia del triángulo blanco. Estos resultados muestran experimentalmente como la conducta instrumental (que en este caso particular es el picoteo de la tecla) puede estar bajo el control de un estímulo

en particular o incluso de alguna de las dimensiones del estímulo (Reynolds, 1961). En otras palabras, se dice que existe control de estímulos cuando un cambio en el estímulo presentado al organismo produce cambios en la conducta de dicho organismo (figura 1).

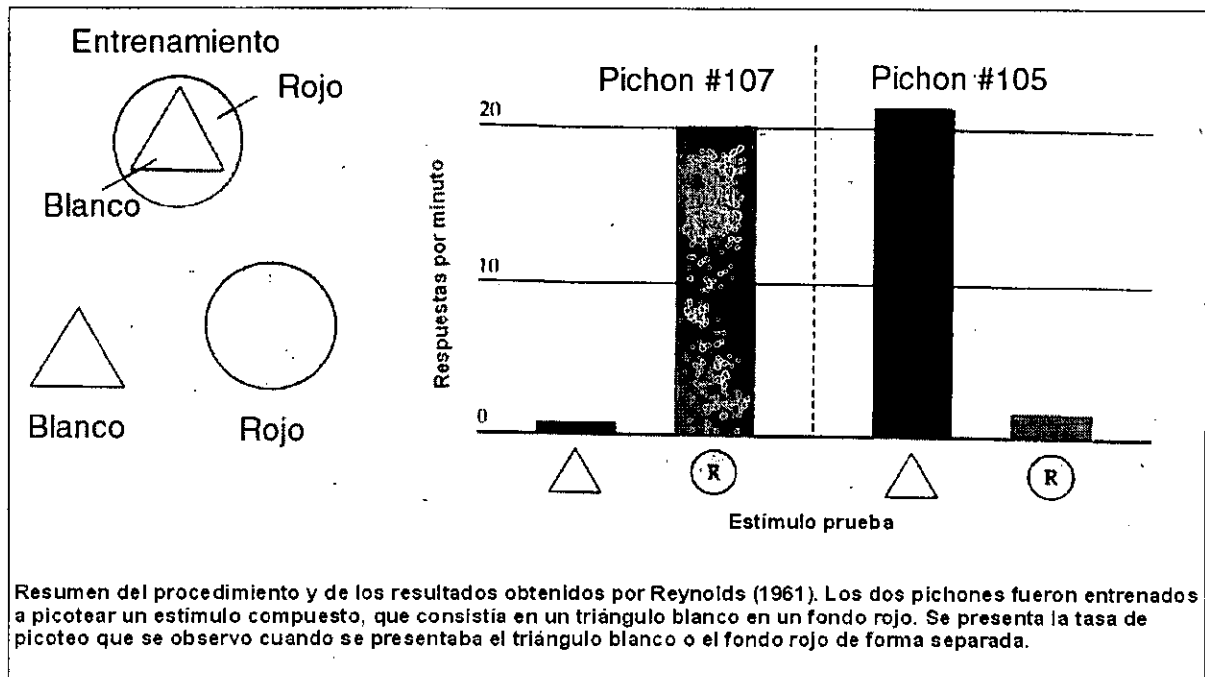


Figura 1. Resultados obtenidos por Reynolds en su experimento clásico de control de estímulos (tomado Domjan M. (1998). *The Principles of Learning and Behavior*. Brooks/Cole publishing company. Pacific Grove California. USA).

Este concepto se haya ligado estrechamente a los conceptos de discriminación y generalización. Esto es, se dice que un sujeto discrimina entre dos estímulos si emite respuestas diferentes en presencia de cada uno de estos estímulos. Por otro lado se dice que generaliza entre dos estímulos cuando no hay diferencias en la conducta al presentar distintos estímulos (Domjan, 1998). Estos fenómenos se explican en los estudios hechos por Guttman y Kalish en 1956 (en Klein, 1994) donde se entrenaba a palomas a picar una tecla iluminada de color amarillo, con una longitud de onda de 580

nanómetros (nm), para después presentarles estímulos con diferentes longitudes de onda y analizar su respuesta; encontraron que la tasa de respuesta del sujeto (que es el número de respuestas en un segundo) aumentaba conforme la similitud de los estímulos se incrementaba en relación con el estímulo de entrenamiento. Fue precisamente a este fenómeno al que se le llamo generalización. Así pues, el gradiente de generalización nos proporciona información muy valiosa ya que permite evaluar la sensibilidad del organismo a los cambios en su medio ambiente (Klein, 1994), figura 2.

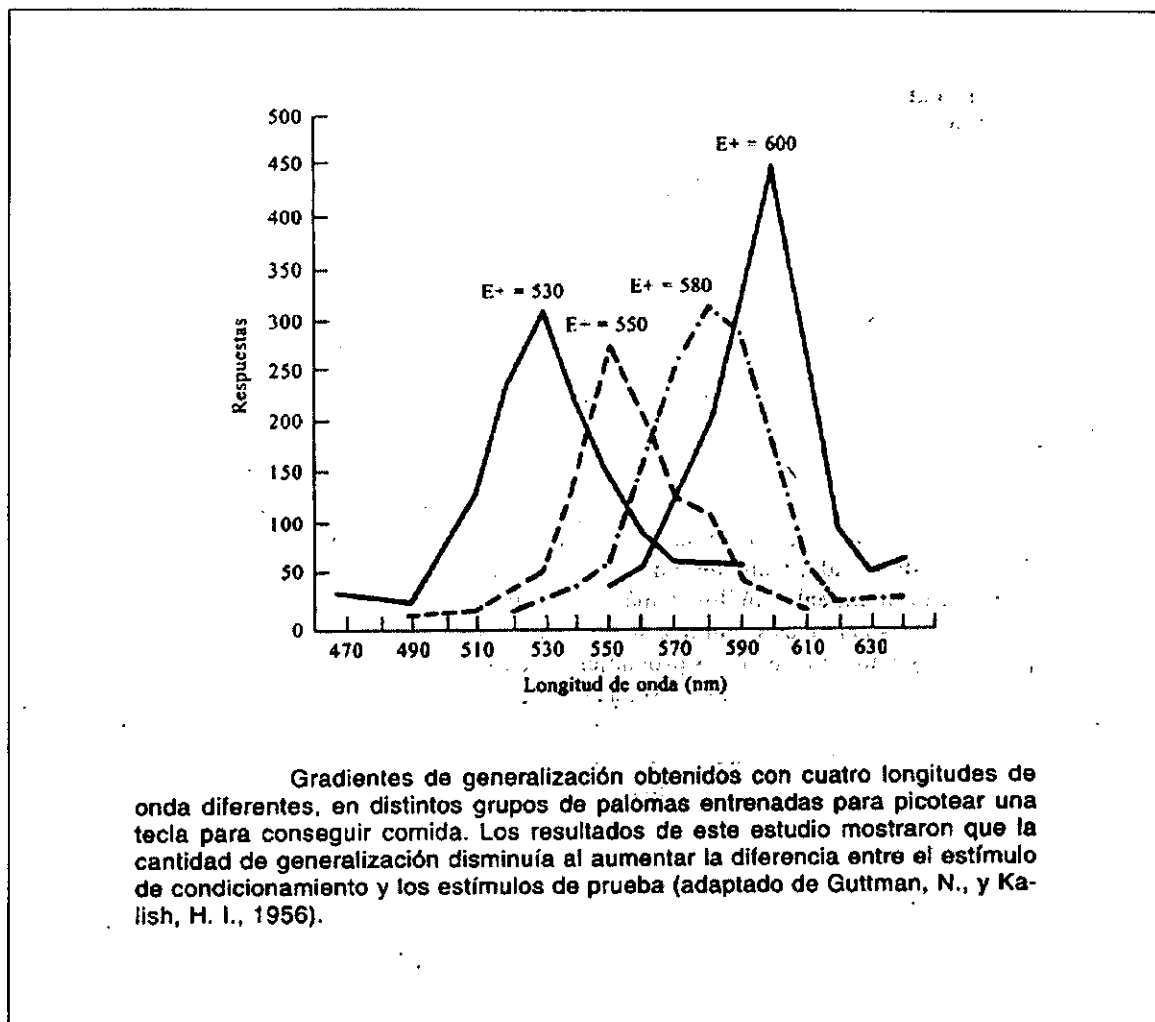


Figura 2. Gradientes de generalización obtenidos por Guttman y Kalish en 1956 (tomado de Klein B. S. (1994). *Aprendizaje: Principios y Aplicaciones*. Mc Graw Hill, México. Pp 251-300).

En nuestro ejemplo de la chicharra podemos dejar más claros los conceptos; nosotros al oír la chicharra de los bomberos no actuamos de la misma forma que al oír la chicharra de la escuela, esto debido a que las características perceptuales (y contextuales) son distintas, es decir, discriminamos; sin embargo si estamos en la escuela y por error suena la chicharra de alarma del vecino, lo más probable es que todos piensen que la clase ha terminado, es decir generalizamos. Con lo hasta aquí descrito es posible entonces hablar de dos procesos: discriminación y generalización, siendo el gradiente de generalización el que nos indica cómo distribuye el organismo su respuesta en función de la similitud de los estímulos del ambiente. Dentro de este fenómeno el sujeto tiene que ser sensible a la presencia del estímulo, procesar la información de tal manera que pueda asociar el estímulo y la respuesta, y finalmente emitir la respuesta para recibir el reforzador. Esto nos lleva a decir que el control de la conducta necesita de procesos atentos, sensoriales, asociativos y de control de los componentes de respuesta. Estos componentes pueden ser manipulados independientemente para así alterar el control de estímulos de la conducta (Domjan, 1998). Regresando a las chicharras podemos hacer más claro esto: si nosotros ponemos algodones en las orejas a los sujetos que escuchan la chicharra podemos hacer que la percepción sea deficiente más no el procesamiento ni los patrones de respuesta, por otro lado si introducimos toques de chicharra con un tiempo mayor entre la salida y el toque (un intervalo de tiempo mucho mayor al asociado inicialmente), el sujeto puede escuchar el estímulo pero en ese momento habrá olvidado cual era la conducta apropiada. Finalmente si le amarramos los pies a nuestros sujetos, estos no

podrán salir aunque escuchen perfectamente y sepan que es la hora de salir, debido a una incapacidad física. Al referirnos a la generalización podemos hablar de dos tipos de gradientes o curvas de generalización: excitatorios e inhibitorios. El gradiente de generalización excitatorio es cuando se asocia un estímulo con el reforzamiento y esto trae como consecuencia que los estímulos similares al estímulo positivo (E+) provoquen una respuesta. Por el otro lado en el gradiente de generalización inhibitorio el estímulo está asociado con ausencia de reforzamiento y por lo tanto los estímulos parecidos al estímulo negativo (E-) inhiben la emisión de una conducta (Domjan, 1998). Este fenómeno de la generalización ha sido explicado desde una enorme variedad de teorías funcionales, siendo una de las más relevantes la de Lashley-Wade, (en Klein, 1994), donde según estos autores los organismos generalizan su respuesta a estímulos relativamente diferentes del Estímulo Discriminativo (E^D) cuando no logran diferenciar entre el E^D y esos otros estímulos. Por el contrario, si el organismo es capaz de diferenciar entre el E^D y los demás estímulos da lugar a poca o ninguna generalización (Klein, 1994).

En el párrafo anterior se introdujo un concepto nuevo: Estímulo discriminativo. Este concepto hace referencia al hecho de que un organismo debe de ser capaz de incorporar la información que le permita saber cuando se encuentra disponible el reforzador y cuando no, es decir tiene que aprender a discriminar. Dentro de esta lógica el E^D señala que el reforzador se encuentra disponible mientras que el Estímulo Delta (E^Δ) nos indica la no disponibilidad del reforzador (Domjan, 1998). El que nosotros estemos discriminando cotidianamente puede parecer de poco interés, si embargo, sería importante reflexionar un poco más acerca de esto ya que incluso la salud mental esta

sujeta a nuestra capacidad para discriminar. Por ejemplo, el tipo de conducta exhibida en una iglesia es muy distinto a la que tenemos en un concierto de rock, ya que somos capaces de discriminar entre los distintos contextos y por lo tanto nuestra conducta es la apropiada, pero, si fuéramos incapaces de discriminar entre ambos contextos podríamos presentar una conducta de bailar slam con el párroco, tratar de acercarnos a conversar con la señora de la primera fila e incluso podríamos subirnos al púlpito y empezar una danza frenética y, por el otro lado, empezaríamos a rezar en medio del concierto o persignarnos cuando aparezca el grupo e incluso hincarnos cuando todos cantan a coro el éxito del momento.

Dentro de este marco se hace referencia a dos tipos de estímulo discriminativos; los internos y los externos. Como su nombre lo indica, los externos son los que provienen del ambiente externo al organismo. Por ejemplo, todos, o casi todos, actuamos en forma distinta cuando alguna persona extraña está en casa, o cuando está un amigo que no se ha visto en años. Esto debido a que somos capaces de discriminar las distintas situaciones que implican la presencia o ausencia de las diferentes personas.

Por su parte, los estímulos internos son aquellos que proporcionan información del interior del organismo. Por ejemplo, cualquier persona sana es capaz de discriminar entre las contracciones estomacales cuando no hemos ingerido alimento y las contracciones estomacales del vómito o de la diarrea. Esto de suma importancia ya que cuando una acción farmacológica es percibida psicológicamente puede fungir como estímulo discriminativo. Dentro de esta tónica, el interés principal no es lo que le hace la droga al sujeto sino más bien

como la conducta del sujeto refleja la acción del fármaco en el cuerpo (Harbans, 1977). Esto es, al administrar un fármaco se asume que tendrá cierto efecto biológico en el organismo y dicho efecto puede ser utilizado como E^D , es decir, el estado interno que provoca el fármaco en el organismo puede ser identificado y utilizado como clave para ejecutar alguna conducta. Por otro lado, la ausencia del fármaco puede ser diferenciada y, por lo tanto, emitir conductas distintas a las efectuadas bajo el efecto farmacológico, sin caer dentro de lo que se conoce como aprendizaje dependiente del estado (Overton y Winter, 1974)

En los párrafos anteriores se ha tratado de introducir uno de los conceptos más importantes dentro del paradigma de discriminación de fármacos: la droga como estímulo discriminativo interno. En este paradigma, el organismo tiene que diferenciar el estado interno en el cual se encuentra y, dependiendo de él, ejecutar cierta tarea (Overton, 1977; Colpaert et al., 1976; Velázquez et al., 1999; Sánchez et al., 1998)

Es importante mencionar en este punto que la discriminación de fármacos es una herramienta muy poderosa para poder observar e inferir la acción directa de los distintos fármacos en el Sistema Nervioso Central (SNC). Esto es, si un fármaco logra funcionar como estímulo discriminativo, posiblemente estamos observando la acción central de la sustancia. Sin embargo esto no es todavía muy preciso ya que cabe la posibilidad de que estemos observando control de estímulos por una causa ajena a la acción directa en el SNC (como puede ser el efecto periférico del fármaco). Ante este problema se han utilizado algunas técnicas farmacológicas, bioquímicas, histológicas, etc., que han contribuido a la correcta interpretación de los

resultados ya que nos proporcionan información de los sitios de acción de los fármacos (Winter y Rabin, 1992), de los tipos de receptores que se ven involucrados (Schreiber et al., 1995) e incluso si su mecanismo de acción es pre o post-sináptico (Radja et al., 1992). En el caso de la Serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5-HT) se han descrito una gran cantidad de fármacos serotoninérgicos (5-HTérgicos) capaces de adquirir control de la conducta en distintas organismos, tales como ratas (Stolerman et al., 1999), pichones (Cook y Picker, 1997; Bronson et al., 1993), monos (Savage et al., 1996), y humanos (Chaid y Johanson, 1998).

3- Serotonina:

3.1- Historia:

La historia de la 5-HT se remonta a mediados del siglo XIX, aproximadamente, cuando los fisiólogos descubrieron una sustancia que aparecía cuando se dejaba coagular la sangre. Dicha sustancia tenía la particularidad de contraer la musculatura lisa y recibió el nombre de vasotonina. En el siguiente siglo, en el año de 1930, Erspamer comienza a estudiar la distribución de las células enterocromafines. Él encuentra altas concentraciones de cierta sustancia vasoconstrictora parecida a la vasotonina en la mucosa gastrointestinal, seguida por las plaquetas y el Sistema Nervioso Central (SNC). Hasta este punto el Indol desconocido fue llamado enteramina (Sanders, 1996). Años después Twarog y Page fueron los primeros en aislar y caracterizar químicamente esta sustancia vasoconstrictora que se liberaba de las plaquetas de la sangre. La sustancia fue llamada **serotonina** por haber una

mayor concentración en el suero de la sangre. Posteriormente se pudo demostrar que la recién descubierta 5-HT era idéntica, química y farmacológicamente, a la enteramina. Estudios histoquímicos posteriores identificaron que en los núcleos del raquí era dónde existía una importante fuente de cuerpos celulares que contenían 5-HT. Tiempo después (1957) Gaddum y Picareli describieron en íleo de cobayo dos receptores 5-HT que eran capaces de controlar la contracción de dicho músculo: los receptores D y M (M por el bloqueo de la morfina y D por el bloque de la dibenzilina). Sin embargo fue hasta el año de 1969 cuando Hong y colaboradores describieron el primer agonista sintético de la 5-HT: la quipazina. Este fármaco tenía acción sobre los receptores D y M.

3.2- Distribución:

La 5-HT es un neurotransmisor que se encuentra en la mayoría de las especies animales. En el caso de los mamíferos esta se encuentra distribuida, en cerca del 90%, en las células enterocromáfines, en el suero de la sangre, 8%, y, la que ha causado mayor interés es la distribuida en el SNC, 2%. Las neuronas 5-HTérgicas se encuentran distribuidas en los núcleos del raquí del tallo cerebral, en algunas regiones de la formación reticular, en el área postrema, el *Locus Coeruleus* caudal y el núcleo interpeduncular entre otros. Estas áreas inervan prácticamente a todas las regiones del SNC (Törk, 1990). La 5-HT en el SNC tiene funciones como neurotransmisor directamente o, indirectamente como neuromodulador por la interacción con otros sistemas de neurotransmisión (figura 3).

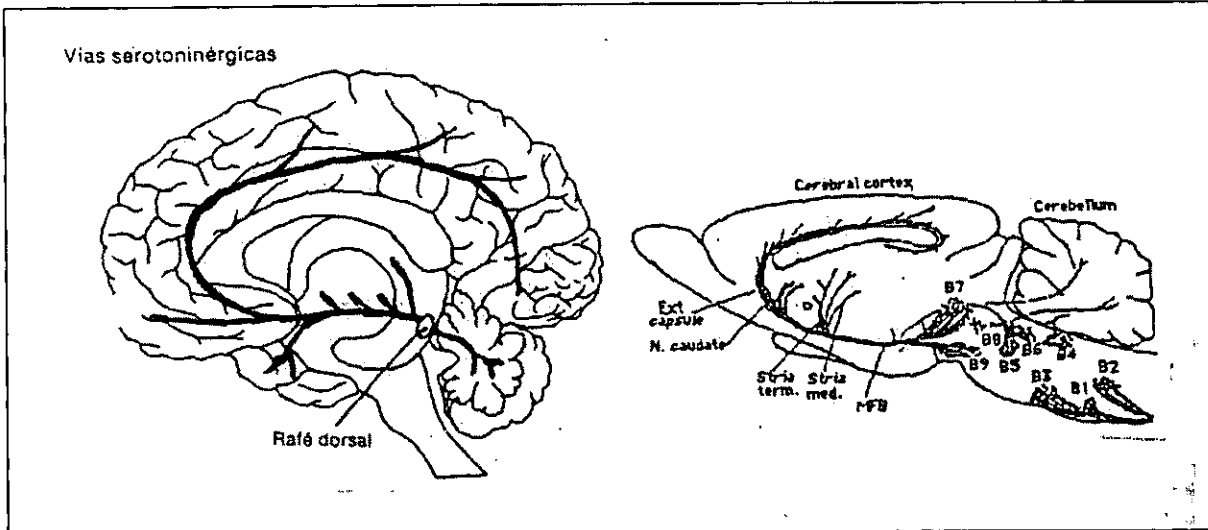


Figura 3. Vías serotoninérgicas y localización en el humano y roedor (Tomado de Orozco, C. G. (2000). Participación de los receptores 5-HT_{2A/B/C} en la consolidación de la memoria. UNAM pp 16-17)

3.3- Disponibilidad y Síntesis

La 5-HT se encuentra almacenada principalmente en tres tipos de células: (a) neuronas 5-HTérgicas en el SNC, (b) células enterocromafines en la mucosa del tracto gastrointestinal y (c) en las plaquetas de la sangre. Las neuronas 5-HTérgicas y las células enterocromafines pueden sintetizar la 5-HT a partir del aminoácido precursor L-triptofano, mientras las plaquetas dependen de la captura de la 5-HT para su almacenamiento. Además, las neuronas 5-HTérgicas también tienen la capacidad para capturar aminas vía los transportadores de la 5-HT. La 5-HT también es sintetizada en la glándula pineal como un precursor para la subsecuente formación enzimática de la hormona melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), figura 4.

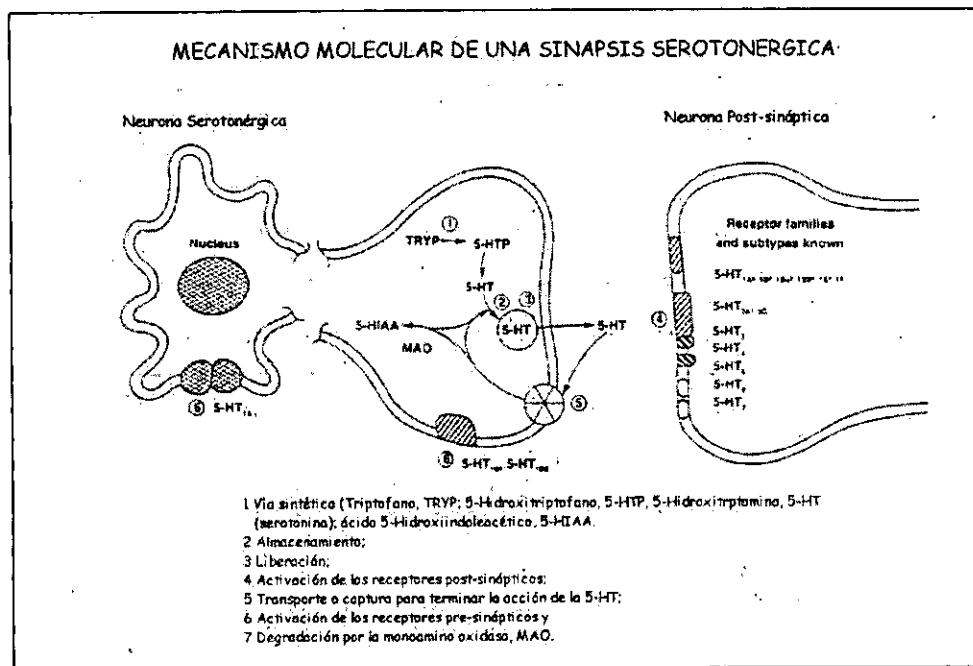


Figura 4. Mecanismo en una neurona serotoninérgica.

La cascada bioquímica para la síntesis de 5-HT inicialmente involucra la conversión del L-triptófano a 5-hidroxitriptófano por la enzima L-triptófano hidroxilasa. Esta enzima proporciona la tasa limitante para la síntesis de 5-HT, de la misma manera que la síntesis de dopamina y norepinefrina, en las neuronas adrenérgicas y dopaminérgicas, es controlada por la disponibilidad de la enzima L-tirosina hidroxilasa, para convertir L-tirosina a L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Algunos inhibidores de la triptófano hidroxilasa (ej. α -propildopacetamida) también activan la tirosina hidroxilasa, mientras otros como la p-clorofenilalanina es más selectiva para la triptófano hidroxilasa. El paso metabólico subsecuente en la síntesis de la 5-HT (y también en la norepinefrina o dopamina) involucra la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano por la acción de la enzima L-aromática aminoácido

descarboxilasa. Inhibidores de esta enzima, incluyen los fármacos benserazida y carbidopa, las cuales no cruzan la barrera hematoencefálica, pero son utilizados para prevenir la descarboxilación periférica.

El metabolismo de la 5-HT es llevado principalmente por la enzima monoamino oxidasa (MAO), la cual tiene dos subtipos llamados MAO-A y B, que tienen algunas diferencias en cuanto al tejido y distribución celular. La MAO-A es más selectiva para la oxidación de la 5-HT ya que es capaz de metabolizar la 5-HT con un valor Km mucho más bajo (y una mayor afinidad por el sustrato) que la MAO-B. En el uso clínico se cree que la inhibición de la actividad de la MAO-A para prevenir el metabolismo de la 5-HT en el SNC puede ser responsable de las propiedades antidepresivas de un considerable número de inhibidores selectivos y no-selectivos de la MAO. Sin embargo un dato interesante con estudios inmunocistoquímicos sugiere que existen algunas neuronas 5-HTérgicas que contienen sólo MAO-B. La acción de la MAO convierte la 5-HT en 5-hidroxiindoleacetaldehído el cual puede ser rápidamente metabolizado por la aldehído dehidrogenasa a ácido 5-hidroxiindoleacético, el mayor metabolito excretado de la 5-HT (figura 5).

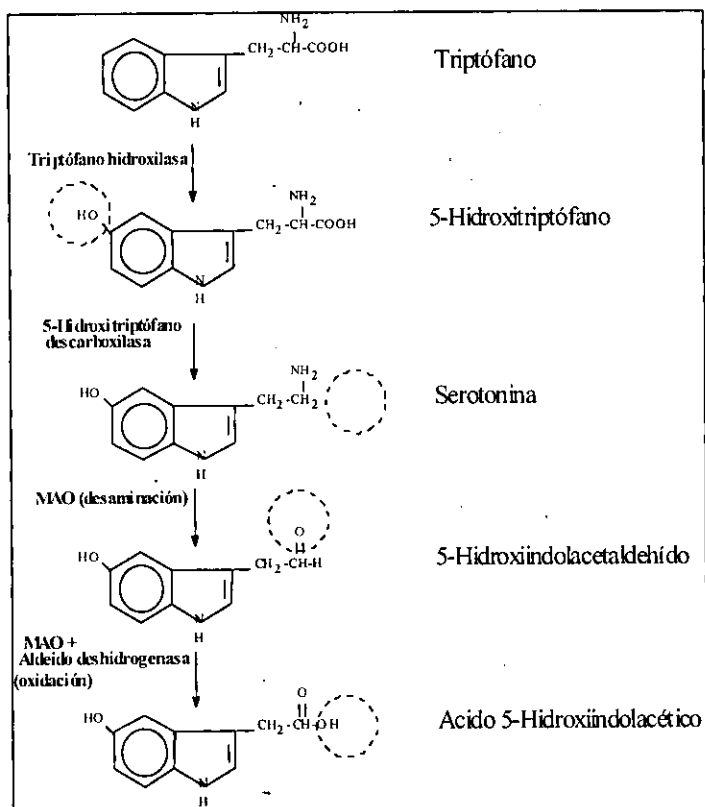


Figura 5. Síntesis de la 5-HT.

En la periferia, el origen primario de la 5-HT son las plaquetas, las cuales secuestran a las monoaminas vía un mecanismo de transporte activo y, al almacenarlas, se constituye en la 5-HT: complejo ATP. Cuando hay una herida vascular, las plaquetas se agregan a ese sitio, liberando la 5-HT cuyo propósito primario parece ser promover la hemostasis. Como se dijo en párrafos anteriores la 5-HT también es liberada por las células enterocromafines, este es el sitio primario de almacenamiento y síntesis después de la exposición a la radiación o la administración de quimioterapéuticos para el cáncer como el cisplatín. La activación resultante de los receptores 5-HT₃ en las aferentes vágales en las paredes intestinales y/o dentro del área postrema promueve la náusea o el vómito. Por lo tanto en ambas situaciones las monoaminas estimulan las defensas del organismo huésped.

3.4- Nomenclatura

Desde sus principios en 1986 la moderna nomenclatura para los receptores de la 5-HT han avanzados de un esquema que sólo reconocía tres clases ('5-HT_{1-Like}', 5-HT₂ y 5-HT₃) a uno en el cual siete clases contienen dieciocho subtipos de receptores. Esta evolución ha sido derivada por el desarrollo de criterios más rigurosos de clasificación que aluden a las características estructurales, así como a las propiedades transduccionales y de reconocimiento. Estos criterios sancionados por la Unión Internacional de Farmacología Comité en Clasificación de Fármacos y Nomenclatura de Receptores (NC-IUPHAR), han requerido implementar importantes revisiones a la nomenclatura de los receptores 5-HT, los más notables han sido:

➤ Renombrar el receptor 5-HT_{1C} a 5-HT_{2C} en base a su identidad en el reconocimiento, estructura y transducción con la familia 5-HT₂.

➤ Alineamiento del esquema de clasificación con el genoma humano, esto significa que los receptores en humano tienen una preeminencia en la nomenclatura.

➤ Renombrar los subtipos de receptores 5-HT_{1Dα} y 5-HT_{1Dβ} por 5-HT_D y 5-HT_{1B}, respectivamente, de acuerdo al concepto de "un gen un receptor" así como aceptar la primicia del genoma humano. En el nuevo esquema el receptor en roedor 5-HT_{1B}, el cual muestra una farmacología única, se incluye dentro de la clase 5-HT_{1B} de humano.

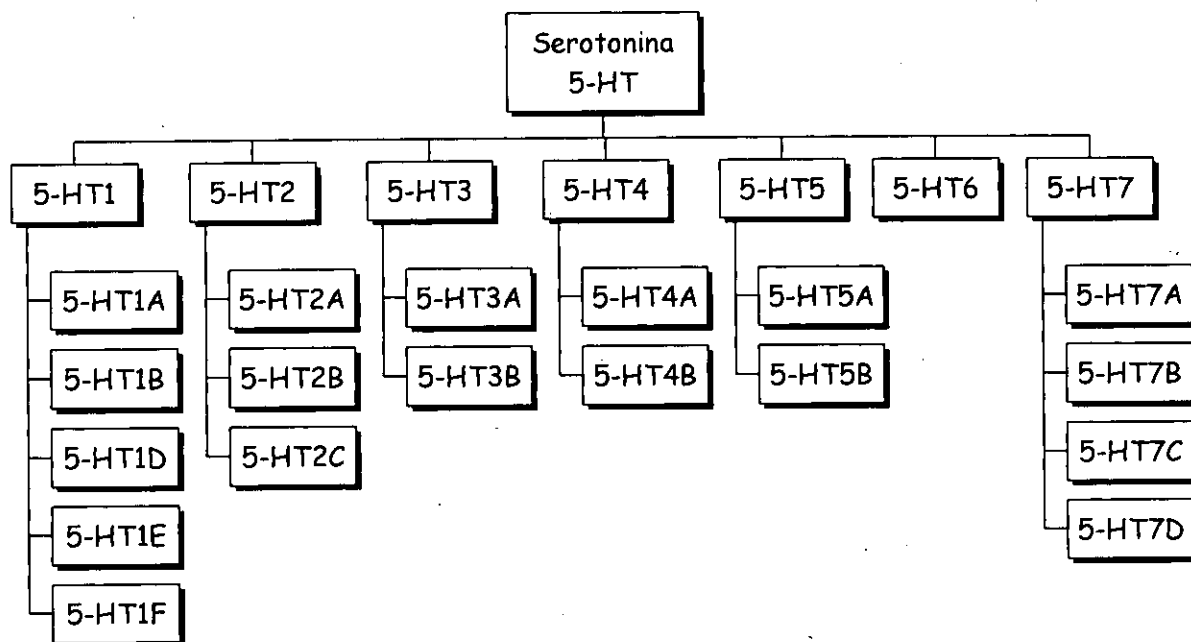
- Reconocimiento de que el receptor '5-HT₁-Like' se une positivamente a la adenilato ciclasa y media la relajación del músculo liso.

Esta nomenclatura con la gran variedad de subtipos de receptores que tiene la 5-HT, nos muestra él porque la 5-HT se ha visto involucrada en una gran variedad de procesos fisiológicos, como la contracción del músculo liso (Parsons, 1991), el sueño (Jouvet et al., 1967a y b), la termorregulación (Myers, 1981), el aprendizaje y la memoria (Mc Entee y Crook, 1991), el dolor (Richardson, 1990), la agresión (Di Chiara et al., 1971), la conducta sexual (Rodriguez-Manzo y Fernandez-Guasti, 1994) y la alimentación (Curzon, 1990), entre otros. La 5-HT también juega un papel importante en algunos procesos psicopatológicos como ansiedad (Hamon, 1994; Handley et al., 1993), depresión (Risch y Nemeroff, 1992; Schatzberg y Rothschild, 1992), desordenes obsesivo-compulsivos (Dominguez, 1992; Insel et al., 1990), esquizofrenia (Schatzberg y Rothschild, 1992), conducta suicida (Linnoila y Virkkunen, 1992), desordenes neurodegenerativos (Cross, 1990), entre otros.

3.5 Subtipos de Receptores:

Los subtipos de receptores 5-HTérgicos forman parte de la familia de siete dominios transmembranales, ya que atraviesan siete veces la membrana. La mayoría de estos receptores están acoplados a las proteínas G (con excepción del subtipo de receptor 5-HT₃ que forma un canal iónico de compuerta-ligando y sólo tiene 4 dominios transmembranales.

Cuadro 1. Subtipos de receptores.



3.5.1- 5-HT₁.

Esta familia se divide en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, y 5-HT_{1F}. El primero de esta familia (5-HT_{1A}), se encuentra distribuido en gran parte del sistema límbico, particularmente en el hipocampo, núcleos del rafe, septum y amígdala, áreas de las que se han asociado con emoción. Se ha demostrado su participación en la ingesta de alimento, regulación de la temperatura, conducta sexual, aprendizaje y

memoria entre otros (Gerhaart y Heerikhuizen, 1997). El subtipo de receptor 5-HT_{1B/1D} se encuentra principalmente en terminales axónicas, mientras los 5-HT_{1B} se encuentran en los núcleos del rafe como autoreceptores presinápticos y como heteroreceptores en el hipocampo. Sin embargo, también se han detectado receptores de este tipo en el *globus pallidus*, subculículo dorsal del hipocampo, sustancia nigra, ganglios basales y corteza frontal. Por otra parte el subtipo de receptores 5-HT_{1D} se halla principalmente en la sustancia nigra, ganglios basales así como también en las células de Purkinje del cerebelo, el área CA1 del hipocampo y el putamen-caudado. Es importante señalar que tanto los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} están involucrados en la liberación de la 5-HT y otros neurotransmisores, como la acetilcolina, glutamato, etc. Tienen participación en aprendizaje y memoria, migraña, termorregulación, ingesta de alimento, conducta sexual entre otros (Pawels, 1997; Gerhasrt y Heerikhuizen, 1997; Pregoner et al., 1997). El subtipo de receptor 5-HT_{1E} se ha localizado principalmente en la corteza cerebral y estriado, sin embargo no se sabe mucho acerca de su participación. Finalmente los receptores 5-HT_{1F} se localizan en el cerebro anterior, el rafe dorsal, hipocampo y corteza de la rata y también en el estriado, tálamo e hipotálamo del ratón. Se ha descrito que este subtipo de receptores sirve como blanco para fármacos con propiedades antimigraña (Buzzi, 1999).

3.5.2- 5-HT₂

Como se puede apreciar en la tabla 1, esta subfamilia se divide en tres tipos de receptores, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Los 5-HT_{2A} se encuentran distribuidos, principalmente, en la corteza prefrontal, tubérculo olfatorio y neocorteza. Su participación se relaciona con la contracción del músculo liso, control hormonal, actividad sexual, sueño, conducta motora, aprendizaje y memoria, epilepsia, migraña, entre otras funciones. En el caso de los 5-HT_{2B} se encuentra localizado en corteza, amígdala, núcleo caudado e hipotálamo. Finalmente el subtipo 5-HT_{2C} se encuentra principalmente en el plexo coroideo, sustancia nigra, *Globus Pallidus*, neocorteza e hipocampo. Se ha descrito que participa en la modulación de la ingesta y conducta motora.

3.5.3- 5-HT₃

Este subtipo de receptor tiene la particularidad de ser el único que funciona como un canal iónico operado por ligandos (Garrison y Rall, 1990). Se encuentra principalmente en el núcleo del tracto solitario, área postrema, sustancia gelatinosa y núcleo trigémino, sin embargo, también se ha descrito que se encuentran en corteza cerebral e hipocampo. Participa en la función emética (Tramer et al., 1999; Hoyer, 1993).

3.5.4- 5-HT₄

Este subtipo de receptores se halla distribuido en todo el cuerpo. Pero en el Sistema Nervioso Central se encuentra principalmente en el sistema límbico particularmente en hipocampo, por lo que se infiere su participación en el aprendizaje (Hoyer y Martín, 1997). En el cerebro de la rata se encuentran concentrados en áreas asociadas con función dopaminérgica, como es el estriado, ganglios basales y núcleo accumbens (Patel et al., 1995).

3.5.5- 5-HT₅

Como ya se mostró anteriormente este subtipo de receptores se dividen en 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}. Con lo que respecta al 5-HT_{5A} se encuentra disperso por todo el cerebro, mientras el 5-HT_{5B} solo se encuentra en la región CA1 del hipocampo, la habenula medial y el núcleo del rafé. Se ha sugerido que el subtipo 5-HT_{5A} participa en el desarrollo cerebral (Hoyer y Martín, 1997; Gerhasrt y Heerikhuzen, 1997).

3.5.6- 5-HT₆

Este subtipo de receptores solo se ha encontrado en el Sistema Nervioso Central; se encuentra distribuido en el estriado, amígdala, núcleo accumbens, hipocampo, corteza, y tubérculo olfatorio (Kohen et al., 1996). Debido a su localización se ha inferido su participación en desordenes neuropsiquiátricos (Hoyer y Martín, 1997; Gerhasrt y Heerikhuzen, 1997).

3.5.7- 5-HT₇

Este tipo particular de receptores ha tenido variantes en humano y han sido denominadas 5-HT_{7A} y 5-HT_{7B}. Se ha localizado en el núcleo talámico medial, sistema límbico y regiones corticales. Se ha descrito afinidad por compuestos antidepresivos y se ha implicado en conducta afectiva, procesos sensoriales y cambios circadianos (Eglen, 1997; Harting y Markowitsch, 1997; Hoyer y Martín, 1997; Stam et al., 1997).

4- Indorrenato

El Indorrenato, (5-methoxytryptamina $\alpha\beta$ -methylcarboxilato HCL, INDO), es un compuesto 5-HTérgico con gran afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y una menor afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}. El INDO ha sido descrito como antihipertensivo (Hong, 1981; Hong y Villalón, 1988), ansiolítico (Fernández-Guasti y López-Ruvalcaba, 1990) y anoréxico (López et al., 1991; Velázquez et al., 1995). En altas dosis (31.6 mg/kg) el INDO produce algunos componentes del "síndrome serotoninérgico" tales como temblor en reposo, movimientos oscilatorios de cabeza y aplanamiento corporal, efectos relacionados a la estimulación de los receptores 5HT_{1A} (Fernández-Guasti, Hong y Agmo, 1990). Después de la administración aguda de INDO se observa un incremento en la concentración de 5-HT, así como un decremento de su principal metabolito (ácido indoleacético, 5-HIAA) en el tallo cerebral, hipotálamo, estriado y corteza cerebral; con el pico máximo de la concentración de 5-HT que ocurre a los 90 min. después de su administración (Benítez King et al., 1991). Además se ha reportado que el INDO puede ser

substituido parcialmente por agonistas con afinidad a los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ó 5-HT_{2C}. En el presente trabajo se pretendió evaluar las propiedades farmacológicas del INDO bajo el paradigma de discriminación de fármacos así como determinar si las propiedades discriminativas del INDO siguen el mismo curso temporal que su efecto sobre el metabolismo de la 5-HT y si otros agonistas 5-HTérgicos comparten las propiedades discriminativas con el INDO.

5- Método

5.1- Sujetos:

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, ingenuas experimentalmente, con un peso inicial de 200-250 g. Los sujetos fueron alojados en cajas-hogar individuales, con un ciclo luz oscuridad 12-12 (las luces se encendían a las 7:00 AM y se apagaban a las 7:00 PM). Todos los sujetos tenían acceso libre al agua.

5.2- Aparatos.

Se utilizaron cajas estandar de condicionamiento operante (Lafayette Instruments Inc). Cada caja estaba provista de dos palancas retráctiles (situadas 5 cm arriba del piso de barrotes) colocadas a ambos lados del dispensador de líquidos (Lafayette Instruments Inc), el cual liberara 0.5 ml de sucrosa como reforzador. Todas las cajas contaban con equipo de ventilación y

se encontraban dentro de una caja atenuadora de sonido. Los eventos experimentales (luces y tonos) y las respuestas emitidas fueron controlados y registrados, respectivamente, por una interface (Med Associates) y con un equipo de computo 386.

5.3- Fármacos

Los fármacos que se utilizaran fueron: 5-Metoxitriptamina β -metilcarboxilato, HCl, indorrenato, (Laboratorios Miles, Elkhart, IN USA); 1-(3clorofenil)piperazina, HCl, (m-CPP); N-(3-trifluorometil)piperazina, HCl, (TFMPP); 6-cloro-2-(1-piperazinil)piperazina, HCl, (MK-212); R(+)-8-hidroxi-dipropilaminotetralin, HBr, (8-OH-DPAT); yohimbina, HCl; buspirona, HCl; 1-(2-metoxifenil)-4-[4-(2-phtalimido)butil]piperazina HBr (NAN-190); ritanserina,; cinanserina,; metergolina,; (RBI, Natick, MA, USA). Todos los fármacos fueron disueltas en solución salina isotónica (con excepción del NAN-190, metergolina y ritanserina, las cuales fueron disueltas con una gota de propelengicol) y administradas intraperitonealmente (i.p.).

5.4- Procedimiento

Al inicio del experimento el peso corporal de los animales se redujo al 85% de su peso inicial. Después fueron entrenados a presionar las palancas para obtener reforzador mediante el método de aproximaciones sucesivas, el cual consiste en seleccionar la conducta deseada mediante reforzamiento para que incremente su probabilidad de aparición. Posteriormente se les entrenó a

discriminar entre el INDO (10.0 mg/kg. i.p) ó su vehículo (solución salina isotónica). En este entrenamiento se alterno la administración de INDO y salina en un programa de RF1 y se fue incrementando hasta alcanzar un RF10. Cada sesión tuvo una duración de 20 m ó 60 reforzadores y se siguió la secuencia propuesta por Colpaert (1975). Una vez que alcanzaron el criterio de discriminación (menos de dos respuestas incorrectas antes del primer reforzador durante cinco sesiones consecutivas) se procedió a administrar el INDO a diferentes dosis (1.0-10.0 mg/kg.) y diferentes tiempos (15-120 m) para poder establecer la curva dosis-respuesta y el gradiente temporal respectivamente.

5.5- Pruebas de sustitución.

Para las pruebas de sustitución se administró, por vía intraperitoneal en lugar del INDO, diferentes dosis de los agonistas ó antagonistas 5-HTérgicos: m-CPP (0.1 -1.0 mg/kg, 15 min antes de iniciar la sesión), TFMPP (0.10 - 3.0 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión), MK-212 (0.01 - 1.0 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión), ritanserina (0.1 - 1.0 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión), 8-OH-DPAT (0.01 - 1.0 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión), yohimbina (0.1 - 5.6 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión) y buspirona (1.0 - 5.6 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión). Los datos recogidos fueron la distribución de las respuestas en ambas palancas antes del primer reforzador (índice de discriminación, ID) y la tasa de respuesta para toda la sesión (TR).

5.6- Pruebas con antagonistas.

Para las pruebas con antagonistas los sujetos fueron pretratados con los diferentes antagonistas antes de la administración del fármaco de entrenamiento. NAN-190 (1.0 - 3.0 mg/kg, 60 min antes de la administración del INDO), ritanserina (0.1 - 1.0 mg/kg, 15 min antes de la administración del INDO), cinanserina (1.0 - 10.0 mg/kg, 30 min antes de iniciar la sesión) y metergolina (0.03 - 0.3 mg/kg, 30 min antes de la administración del INDO). Los datos registrados para las pruebas con antagonistas fueron los mismos de las pruebas con agonistas.

5.7- Análisis de Resultados.

Los resultados obtenidos fueron el índice de discriminación al primer reforzador (ID) y la tasa de respuesta para toda la sesión (TR). En el caso del ID se obtiene de la siguiente ecuación:

$$[1] \quad ID = rpc/(rpc+rpi)$$

Donde ID es el índice de discriminación, rpc es el total de respuestas hacia la palanca correcta antes del primer reforzador y rpi es el total de respuestas en la palanca incorrecta antes del primer reforzador.

Para la TR se utilizó la ecuación:

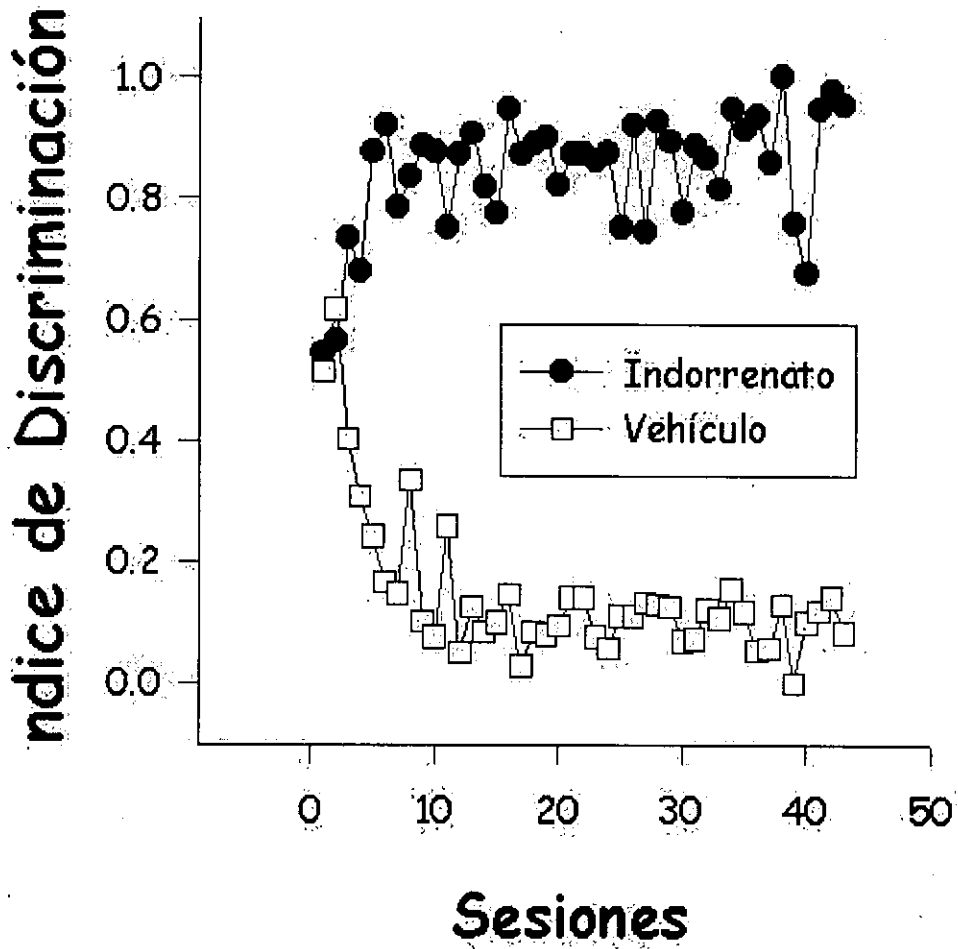
$$[2] \quad TR = rt/Tt$$

Donde TR es la tasa de respuesta, rt es el total de respuestas obtenidas durante la sesión y Tt es el tiempo total de la sesión.

Los datos recogidos (ID y TR) fueron analizados mediante un Análisis de Varianza de una vía (ANOVA) y cuando se obtuvieron diferencias significativas se procedió a hacer un análisis *a posteriori* con el test de Duncan con un nivel de significancia del 0.5.

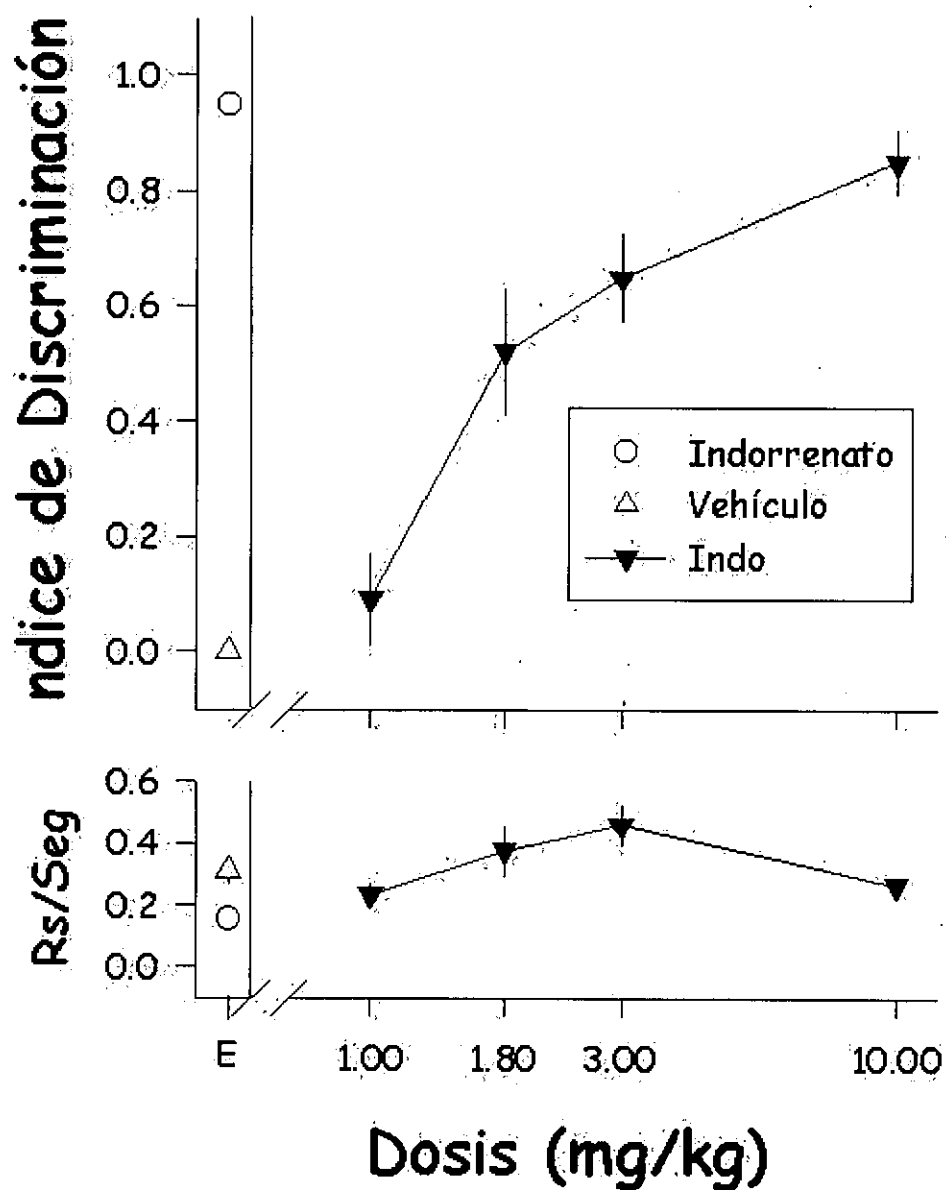
6- Resultados.

La gráfica 1 muestra los índices de discriminación, en la condición Droga (INDO) ó Vehículo (salina), durante la adquisición de la discriminación (con cuadrados abiertos se muestra la salina y con círculos cerrados se muestra el INDO) para todos los sujetos. Durante las sesiones de entrenamiento los sujetos recibían una dosis de 10.00 mg/kg de INDO 90 min antes de iniciar la sesión y en promedio recibieron 21 sesiones antes de adquirir el criterio de discriminación. Esta gráfica muestra un total de 60 sesiones, 30 para cada condición, y se puede observar como claramente los animales distribuyen sus respuestas de acuerdo a las condiciones en las cuales se encontraban. La condición droga se representa con el índice cercano a 1.0, mientras la condición vehículo se muestra cercana a 0.0. El análisis de varianza realizado (ANOVA) revela diferencias significativas entre ambas ejecuciones ($F[1,98]=386.5$, $p<0.001$). Por su parte el análisis *a posteriori* reveló diferencias significativas entre la ejecución bajo la condición droga contra la condición vehículo, $p<0.01$, (gráfica 1). Estos resultados confirman lo que Orozco en 1996 describió como control de estímulos inducido por el Indorrenato (Orozco, 1996).



Grafica 1. Adquisición de la discriminación Indo (índice cercano a 1) vs Salina (índice cercano a 0).

Para fines comparativos se incluye en todas las siguientes figuras el arreglo: En la parte alta se muestran los Índices de Discriminación (ID) mientras en la parte baja se aprecian las Tasas de Respuesta (TR). Se anexa el promedio de la ejecución con INDO y con Salina tanto para los ID como para la TR en la parte izquierda de las figuras y, finalmente, la ejecución bajo las distintas condiciones se aprecia del lado derecho de las figuras. La grafica 2 muestra la ejecución de los sujetos al variar la dosis del fármaco de entrenamiento (1.0 a 10.00 mg/kg). Como se puede apreciar claramente en la parte alta de la gráfica 1, se describe una relación dosis-respuesta, esto debido a que el ID (que es el reflejo del control de estímulos) incrementa conforme la dosis del INDO se fue incrementando. Esto es, después de la administración de la dosis de 1.0 mg/kg los sujetos seleccionaron la palanca asociada con el vehículo, pero, al ir incrementando la dosis la preferencia por la palanca de droga también se incremento. El ANOVA de una vía para los ID, reveló diferencias significativas entre la ejecución bajo las diferentes dosis y el entrenamiento ($F[6,50]=26.55, p<0.001$), por otro lado el análisis *a posteriori* con el test de Duncan reveló diferencias significativas ($p<0.01$) para los ID en las dosis 1.8, 3.0 y 5.6 mg/kg con respecto a la condición en que se administró droga ó vehículo (tabla 1). Por su parte la TR muestra una forma de "U" invertida. El ANOVA de una vía realizado reveló diferencias significativas al comparar las TR obtenidas con las distintas dosis respecto a las condiciones de entrenamiento ($F[6,50]=3.84, p<0.01$) y se puede apreciar claramente que la TR obtenida fue más baja en la condición droga que en la condición vehículo. El análisis *a posteriori* con el test de Duncan muestra que la TR obtenida para las dosis de 1.8, 3.0 y 5.6 mg/kg solo son diferentes de las TR obtenidas en la condición droga (tabla 1, gráfica 2).



Gráfica 2. Administración del Indorrenato en diferentes dosis (1.0 - 10.0 mg/kg) en ratas entrenadas a discriminar Indorrenato (10.0 mg/kg) de salina.

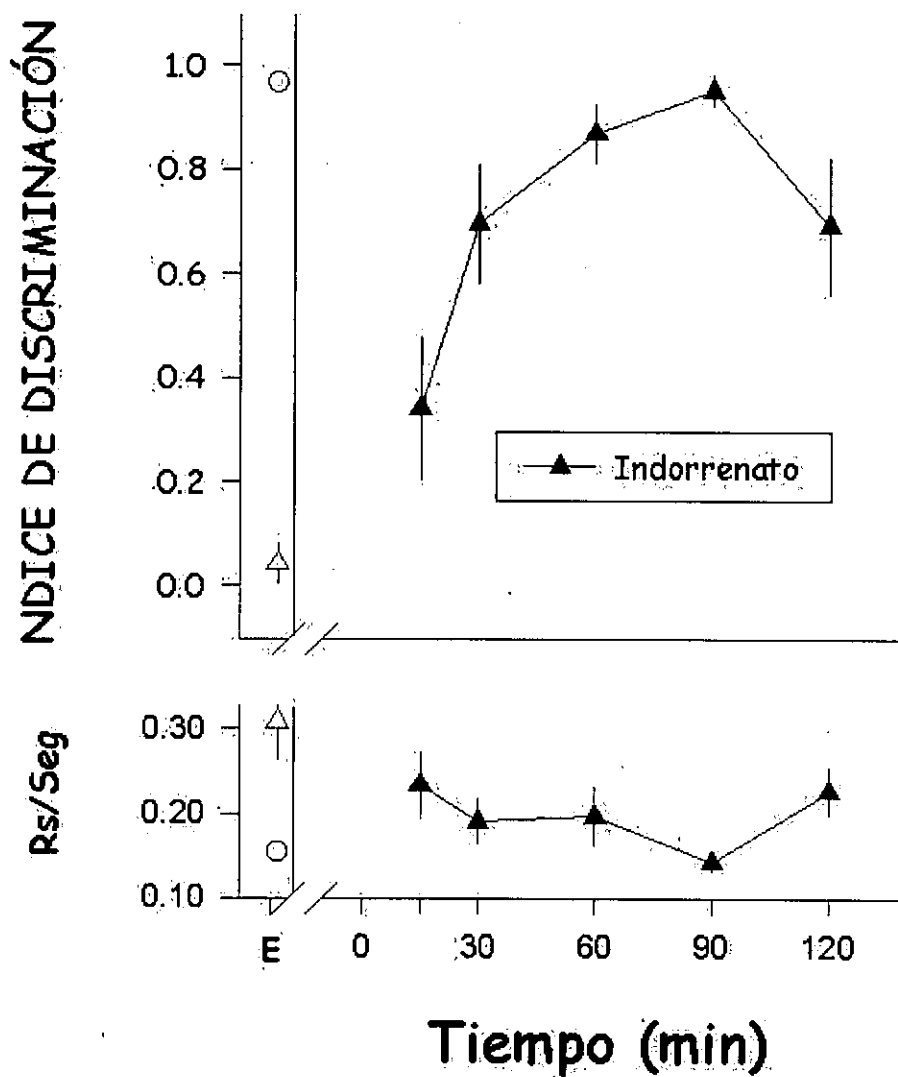


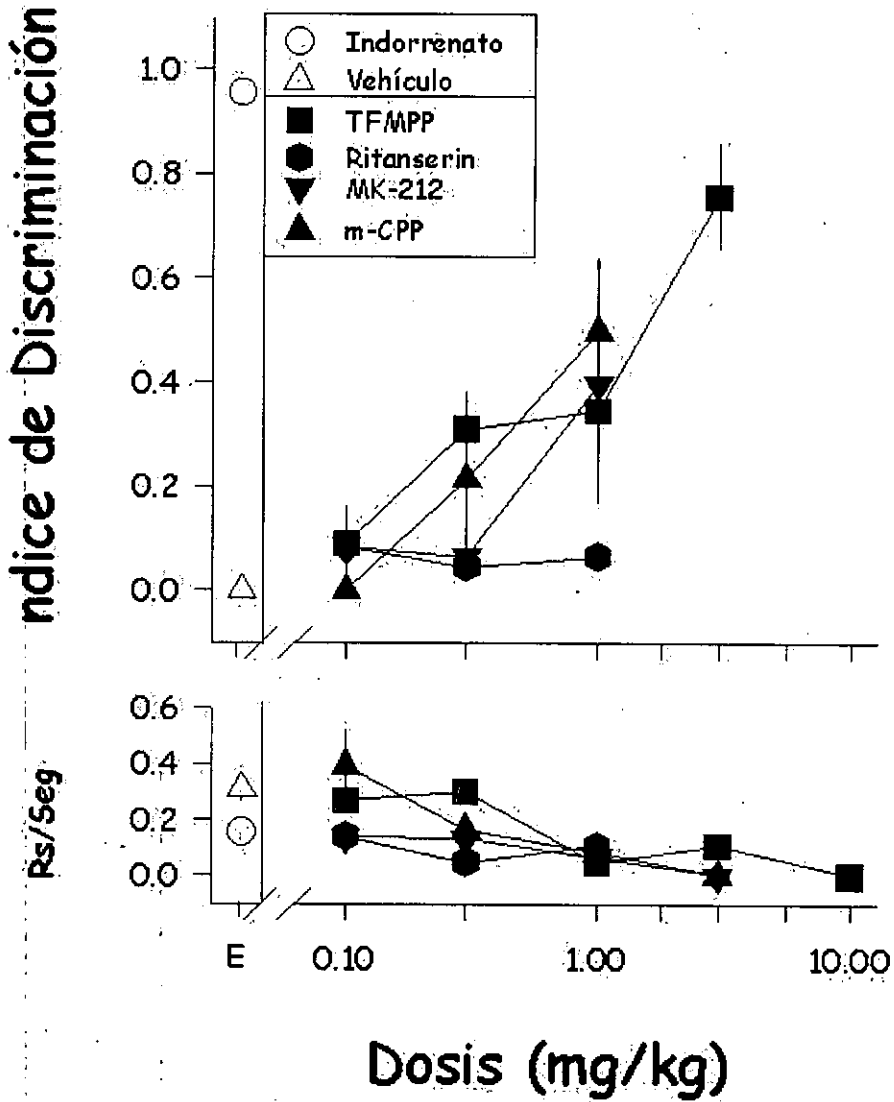
Figura 3. Administración de la dosis de 10.0 mg/kg de Indorrenato a diferentes tiempos (15, 30, 60, 90, 120 min)

Se puede observar en la gráfica 3 que al ir variando el tiempo entre la administración del INDO (10.0 mg/kg) y el inicio de la sesión, 15, 30, 60, 90 y 120 min, la selección de la palanca asociada con droga se incrementa de manera tiempo-dependiente (gradiente temporal), conforme el tiempo se acerca al tiempo normal de administración (90 min); pero al incrementar más el tiempo la selección decremanta; aunque no se realizó un tiempo más grande (Ej. 180 min) se puede inferir una función en forma de "U" invertida. El ANOVA de una vía realizado mostró diferencias significativas para los ID obtenidos de los distintos tiempos con respecto a los ID obtenidos de las condiciones de entrenamiento ($F[6,49]=15.30$, $p<0.001$). Por su parte el análisis *a posteriori* realizado mostró que solo la ejecución a los tiempos de 90 y 120 min no fue diferente de la ejecución bajo la condición droga, sin embargo respecto a la ejecución bajo la condición vehículo todas las ejecuciones a los diferentes tiempos mostraron tener diferencias estadísticamente significativas. Las TR muestran una variación mínima, pero, de igual forma interesante ya que las TR decremantan conforme el tiempo se acerca la condición normal de administración (gráfica 3).

La gráfica 4 muestra las primeras pruebas de interacción con el agonista 5-HT_{1B/2C} TFMPP (cuadrados cerrados), el antagonista 5-HT₂ ritanserina (hexágonos cerrados), el agonista 5-HT_{2A/2C} MK-212 (triángulos inversos cerrados) y el agonista 5-HT_{1B/2C} m-CPP (triángulos cerrados). En primera instancia no se observó generalización alguna al administrar el antagonista ritanserina, el ANOVA reveló diferencias significativas al comparar los ID obtenidos al administrar la ritanserina contra los ID obtenidos bajo las condiciones de entrenamiento ($F[4,28]=264.45$ $p<0.001$), aunque el análisis *a*

posteriori reveló que solo hubo diferencias significativas al comparar los ID obtenidos al administrar la ritenserina con respecto a los ID obtenidos bajo la condición droga (tabla 1). Todos los ANOVA realizados a los distintos fármacos agonistas resultaron significativos para los ID obtenidas después de la administración de los fármacos con respecto a los ID obtenidos en las condiciones de entrenamiento (MK-212: $F[4,28]=124.80$ $p<0.001$; m-CPP: $F[4,28]=36.12$ $p<0.001$; TFMPP: $F[5,48]=24.21$ $p<0.001$) y podemos observar, de forma general, que existe una preferencia hacia la palanca de droga de forma dosis-dependiente, en todos los casos. Aunque se puede observar que solo en el caso del agonista 5-HT_{1B/2C} TFMPP substituyo totalmente la señal del INDO seguido del agonista 5-HT_{1B/2C} m-CPP y el agonista 5-HT_{2A/2C} MK-212. En el caso del TFMPP el análisis *a posteriori* para los ID reveló que solo el ID para la dosis de 3.0 mg/kg no fue diferente del ID para la condición droga y, por el contrario, solo el ID para la dosis de 0.1 mg/kg no fue diferente del ID para la condición vehículo. Por su parte los análisis *a posteriori* realizados, tanto al m-CPP como al MK-212, revelan que solo los ID obtenidos para la dosis de 1.0 mg/kg resultaron significativos con respecto al ID obtenido para vehículo, y por el otro lado, solo los ID observados en las dosis de 1.0 y 0.3 mg/kg resultaron significativas ($p<0.05$) al comparar contra los ID observados en la condición droga, (tabla 1). Finalmente las TR, en todos los casos, resultaron significativas al comparar las TR obtenidas bajo las distintas dosis con respecto a las TR observadas durante las condiciones de entrenamiento, (MK-212: $F[4,28]=10.74$ $p<0.001$; m-CPP: $F[4,26]=5.47$ $p<0.001$; TFMPP: $F[5,48]=17.98$ $p<0.001$). En el caso del MK-212 el análisis *a posteriori* reveló que todas las TR observadas en las dosis evaluadas (0.1, 0.3 1.0 y 3.0 mg/kg) mostraron diferencias significativas al comparar contra las TR observadas

después de la administración del vehículo, mientras que solo las TR observadas en las dosis de 3.0 y 1.0 mg/kg resultaron significativamente distintos de las TR obtenidas bajo la condición droga. El análisis *a posteriori* para el m-CPP por su parte reveló que solo la TR observada en la dosis de 1.0 y 3.0 mg/kg mostró diferencias significativas al comparar contra las TR observadas bajo las condiciones de entrenamiento. El análisis *a posteriori* para la ritanserina solo muestra diferencias significativas al comparar las TR obtenidas después de la administración de las distintas dosis de ritanserina (3.0, 1.0 y 0.3 mg/kg) contra la TR que se observaron después de la administración del vehículo (tabla 1). Finalmente al análisis *a posteriori* realizado para las TR obtenidas después de que se administraron las distintas dosis de TFMPP (1.0, 0.3 y 0.1 mg/kg) reveló que solo las TR observadas para las dosis más altas presentaron diferencias significativas al comparar contra las TR observadas bajo las condiciones de entrenamiento (tabla 1, gráfica 4).

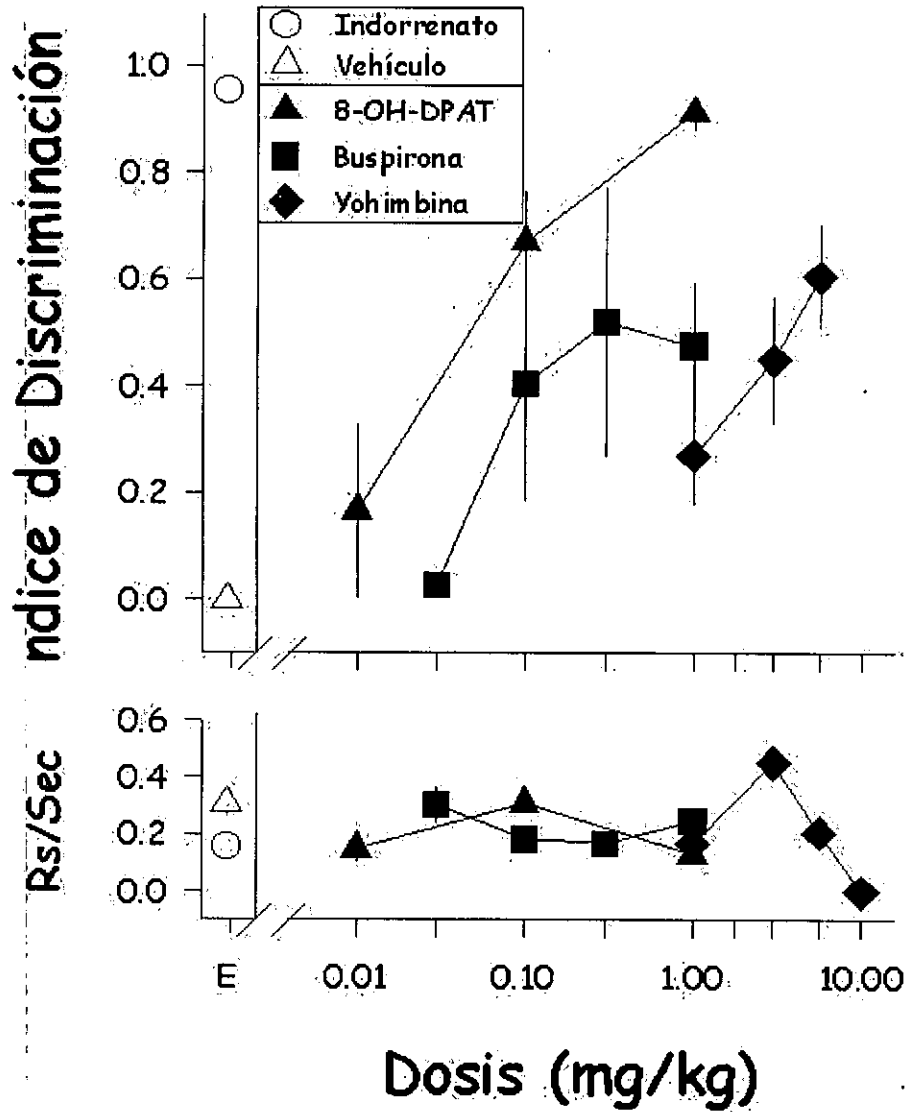


Gráfica 4. Pruebas de sustitución con el agonista 5-HT_{1B/2C} TFMPP (cuadrados cerrados), el antagonista 5-HT₂ ritanserina (hexágonos cerrados), el agonista 5-HT_{1B/2C} MK-212 (triángulos inversos cerrados) y el agonista m-CPP (triángulos cerrados) en ratas entrenadas a discriminar Indorrenato (10.0 mg/kg) de vehículo.

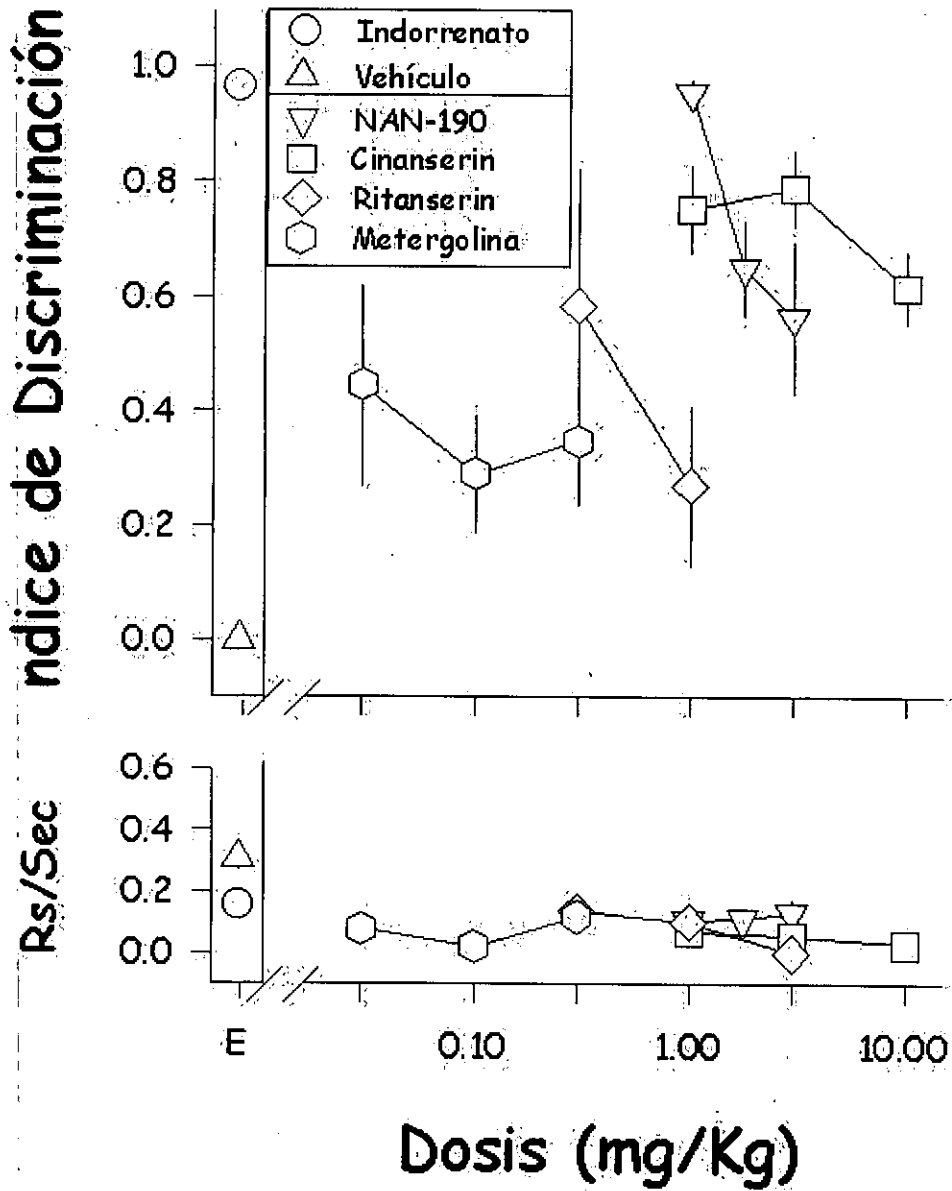
La gráfica 5 completa las pruebas de sustitución con el agonista selectivo 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT (triángulos cerrados), el agonista 5-HT₁ yohimbina (rombos cerrados) y el agonista 5-HT_{1A} buspirona (cuadrados cerrados). Se observa una sustitución total en el caso del 8-OH-DPAT, el ANOVA reveló diferencias significativas al comparar los ID obtenidos después de la administración de las diferentes dosis de 8-OH-DPAT (1.0, 0.1 y 0.01 mg/kg) con respecto de los ID obtenidos bajo las condiciones de entrenamiento ($F[6,41]=13.48$ $p<0.001$). Mientras el análisis *a posteriori* muestra que los ID obtenidos con las dosis de 0.01 y 0.1 mg/kg fueron diferentes de los obtenidos en la condición droga, pero para la condición vehículo solo fueron diferentes los ID observados con las dosis 1.0 y 0.1 mg/kg (tabla 1). Con lo que respecta a la yohimbina se puede observar una clara función dosis respuesta en los ID, sin embargo, al administrar la dosis de 10.0 mg/kg no hubo ningún tipo de respuesta. El Análisis de Varianza realizado mostró diferencias significativas entre la ejecución bajo las distintas dosis (5.6, 3.0 y 1.0 mg/kg) contra la ejecución bajo las condiciones de entrenamiento ($F[4,39]=17.92$ $p<0.001$). El análisis *a posteriori* para los ID reveló que todos los ID observados para las distintas dosis resultaron significativas al comparar contra los ID observados en las condiciones de entrenamiento, $p<0.05$, (tabla 1). Finalmente la buspirona también muestra una sustitución de forma dosis-dependiente. El análisis de varianza reveló diferencias significativas al comparar los ID obtenidos bajo las distintas dosis contra los ID que se observaron en las condiciones de entrenamiento ($F[5,37]=16.30$ $p<0.001$). Por su parte el análisis *a posteriori* reveló que la ejecución de los sujetos bajo las distintas dosis no fue diferente de la

ejecución obtenida en la condición droga, mientras, al comparar la ejecución contra la condición vehículo solo el ID para la dosis de 0.03 mg/kg no resultó significativo (tabla 1).

Con lo que respecta a las TR, en el caso del 8-OH-DPAT se muestra un efecto de "U" invertida. El análisis de varianza reveló diferencias significativas entre las TR que se observaron después de la administración de las distintas dosis con respecto a las TR que se obtuvieron en las condiciones de entrenamiento, $F[4,28]=11.07$ $p<0.001$. El análisis *a posteriori* reveló que solo la TR obtenida al administrar la dosis de 0.1 mg/kg fue diferente de la TR en la condición droga, mientras que para la TR obtenida bajo la condición vehículo fueron diferentes las TR obtenidas al administrar las dosis de 0.01 y 1.0 mg/kg. En el caso de la yohimbina se muestra que en dosis altas produce alteración motora ya que la TR baja hasta 0. Finalmente el ANOVA realizado para las TR obtenidas después de la administración de la bupirone no reveló diferencias significativas (tabla 1, gráfica 5).



Grafica 5. pruebas de sustitución con el agonista selectivo 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT (triángulos cerrados), el agonista 5-HT₁ yohimbina (rombos cerrados) y el agonista 5-HT₁ buspirona (cuadrados cerrados) en ratas entrenadas a discriminar Indorrenato (10.0 mg/kg) de vehículo.



Gráfica 6. Pruebas de interacción con el antagonista 5-HT_{1A} NAN-190 (triángulos abiertos invertidos) y los antagonistas 5-HT_{2A/2C} cinanserin (cuadrados abiertos), ritanserin (rombos abiertos) y metergolina (hexágonos abiertos) en ratas entrenadas a discriminar Indorrenato (10.0 mg/kg) de vehículo.

La gráfica 6 muestra las pruebas de interacción con el antagonista 5-HT_{1A} NAN-190 (triángulos abiertos invertidos) y los antagonistas 5-HT_{2A/2C} cinanserina (cuadrados abiertos), ritanserina (rombos abiertos) y metergolina (hexágonos abiertos). Se observa que el NAN-190 antagonizó parcialmente la señal discriminativa del INDO. El ANOVA reveló diferencias significativas entre los ID observados para las condiciones de entrenamiento contra los ID observados con las diferentes dosis ($F[4,36]=30.46$ $p<0.001$); el análisis *a posteriori* reveló que existen diferencias en los ID obtenidos al administrar las dosis de 1.78 y 3.0 mg/kg con respecto a los ID que se observan bajo la condición droga, mientras que, para la condición vehículo todas los ID para las distintas dosis evaluadas (1.0, 1.78 y 3.0 mg/kg) mostraron diferencias significativas al comparar contra los ID obtenidos al administrar el vehículo. En caso de la cinaserina se puede observar que solo antagonizó de forma parcial la señal discriminativa del INDO. El ANOVA realizado para los ID's reveló diferencias significativas entre los ID con las distintas dosis evaluadas (1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg) con respecto a los ID obtenidos en las condiciones de entrenamiento ($F[4,28]=75.00$ $p<0.001$); por otro lado el análisis *a posteriori* reveló que en todas las dosis evaluadas los ID muestran diferencias significativas al comparar contra los ID obtenidos después de la administración de droga ó vehículo ($p<0.05$). En el caso de la ritanserina se puede inferir un antagonismo dosis-respuesta. El ANOVA realizado para los ID reveló diferencias significativas entre la ejecución bajo las distintas dosis y la ejecución bajo las condiciones de entrenamiento ($F[3,25]=19.38$ $p<0.001$). Por su parte el análisis *a posteriori* reveló que la ejecución bajo las distintas dosis tuvo diferencias significativas al compararlas tanto con la ejecución en la condición droga, como con la ejecución en la condición vehículo ($p<0.05$).

Finalmente la metergolina reduce el control de estímulos inducido por el INDO. El análisis de varianza para los ID reveló diferencias significativas entre la ejecución bajo las condiciones de sustitución con respecto a la ejecución bajo las condiciones de entrenamiento ($F[4,38]=12.90$ $p<0.001$). Mientras el análisis *a posteriori* confirmó que los ID para todas las dosis evaluadas (0.3, 0.1 y 0.03 mg/kg) fueron diferentes de los ID obtenidos para la droga ($p<0.05$).

En el caso de las TR, gráficamente se puede observar que el NAN-190 reduce las TR, mientras el análisis de varianza reveló diferencias significativas entre las TR obtenidas después de la administración de NAN-190 y las TR obtenidas durante el entrenamiento ($F[4,36]=6.63$ $p<0.001$). Sin embargo, el análisis *a posteriori* reveló que las TR que se obtuvieron con las dosis de 1.0, 1.78 y 3.0 mg/kg resultaron significativas al comparar contra las TR que se obtuvieron después de la administración del vehículo; mientras que solo la TR observada en la dosis de 3.0 mg/kg resultó significativa al comparar contra la TR que se obtuvo bajo condición droga. Las TR para la cinanserina muestran una disminución y el ANOVA reveló que existen diferencias significativas entre las TR obtenidas con las distintas dosis y las TR que se obtuvieron durante el entrenamiento ($F[4,28]=19.52$ $p<0.001$). Mientras el análisis *a posteriori* reveló que las diferencias solo fueron significativas al comparar las TR que se observaron después de la administración de las distintas dosis (10.0, 3.0 y 1.0 mg/kg) contra las que se obtuvieron bajo condición vehículo (tabla 1). Las TR para la ritanserina muestran claramente un decremento al ir aumentando la dosis. El análisis de varianza reveló que existen diferencias significativas entre las TR obtenidas en las distintas dosis evaluadas (3.0, 1.0 y 0.1 mg/kg) con respecto a las TR observadas con las condiciones de entrenamiento

($F[3,25]=10,98$ $p<0.001$). Mientras que el análisis *a posteriori* reveló que la TR que se observaron con las tres dosis evaluadas (0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg) resultaron significativas al comparar contra la TR observada bajo condición vehículo, mientras que solo la TR que se obtuvo para la dosis de 3.0 mg/kg fue diferente de la TR que se observó bajo la condición droga. Finalmente, después del pretratamiento con metergolina las TR sufrieron un leve pero significativo decremento, $F[4,38]=28.75$ $p<0.001$. El análisis *a posteriori* reveló que la TR que se observó con todas las dosis evaluadas (0.03, 0.01 y 0.3 mg/kg) fue significativa al comparar contra la TR obtenida con la condición vehículo; mientras que solo la TR que se observó con la dosis de 0.01 mg/kg resultó diferente de la TR para la condición droga, (gráfica 6 y tabla 1).

Tabla 1. Análisis de Varianza y comparaciones <i>a posteriori</i>						
Fármaco	ANOVA ID	Duncan 0.05 ≠ de:		ANOVA TR	Duncan 0.05 ≠ de::	
		Vehículo	Droga		Vehículo	Droga
Pruebas de sustitución						
INDORRENATO	F[6,50]=26.55, p<0.001	1.8, 3.0 5.6 mg/kg	1.8, 3.0 5.6 mg/kg	F[6,50]=3.84, p<0.01		1.8, 3.0 5.6 mg/kg
8-OH-DPAT	F[4,28]=56.67 p<0.001	0.1, 1.0	0.1, 0.01	F[4,28]=11.0 7 p<0.001	0.01, 1.0	0.03
YOHIMBINA	F[4,39]=17.92 p<0.001	1.0, 3.0 5.6	1.0, 3.0 5.6	F[4,39]=12.1 7 p<0.001	1.0, 10.0	3.0, 10.0
BUSPIRONA	F[5,37]=16.30 p<0.001	0.03	0.03, 0.1, 0.3, 1.0	F[5,37]=2.02 p>0.05		
m-CPP	F[4,26]=36.12 p<0.001	1.0	0.1, 0.3	F[4,26]=5.47 p<0.001	1.0, 3.0	1.0, 3.0
TFMPP	F[5,48]=24.21 p<0.001	0.3, 1.0 y 3.0	0.1, 0.3 y 1.0	F[5,48]=17.9 8 p<0.001	1.0, 3.0	1.0, 3.0
MK-212	F[4,28]=124.80 p<0.001	1.0	0.1, 0.3, 1.0	F[4,28]=10.7 4 p<0.001	0.1, 0.3, 1.0, 3.0	3.0, 1.0
RITANSERINA	F[4,28]=264.45 p<0.001		0.3, 1.0, 3.0	F[4,28]=11.9 8 p<0.001	0.1, 1.0	
Pruebas de interacción (antagonistas).						
NAN-190	F[4,36]=30.46 p<0.001	1.0, 1.78, 3.0	1.78 3.0	F[4,36]=6.63 p<0.001	1.0, 1.78, 3.0	3.0
Ritanserina	F[3,25]=19.38 p<0.001	0.3, 1.0	0.3, 1.0	F[3,25]=10.98 p<0.001	0.3, 1.0, 3.0	3.0
Cinanserina	F[4,28]=75.00 p<0.001	1.0, 3.0, 10.0	1.0, 3.0, 10.0	F[4,28]=19.52 p<0.001	1.0, 3.0 10.0	
Metergolina	F[4,38]=12.90 p<0.001	0.03, 0.01, 0.3	0.03, 0.01, 0.3	F[4,38]=28.75 p<0.001	0.03, 0.01	0.01

Tabla 1. Análisis de varianza y pruebas *a posteriori* para la ejecución en los ID y TR para los distintos agonistas y antagonistas 5-HT.

7- Conclusión y Discusión

Los resultados obtenidos confirman que el INDO, al igual que muchos otros fármacos 5-HTérgicos, es capaz de ejercer control de estímulos en dosis de 10.0 mg/kg 90 min antes de iniciar la sesión. Por otra parte, en los ID, la curva descrita al variar la dosis de INDO muestra una función dosis-dependiente, mientras que las TR disminuyen significativamente en las pruebas de generalización, comparadas con las sesiones de vehículo y droga, esta independencia de la función dosis-respuesta en las ID respecto a la tasa de respuesta, es de suma importancia ya que comprueba el control de estímulos que ejerció el INDO. Además en el presente trabajo se muestra que el curso temporal de la señal discriminativa del INDO es muy similar al curso temporal que describe la concentración de 5-HT en el Sistema Nervioso Central (SNC) después de la administración aguda de INDO (Benítez King et al., 1991). Estos hallazgos son evidencia indirecta de que la señal discriminativa del INDO esta mediada por mecanismos centrales y no periféricos.

Se ha descrito en experimentos anteriores que el 8-OH-DPAT tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (Gozlan et al., 1983; Hoyer et al., 1985), además que en los animales entrenados con 8-OH-DPAT se observa generalización con fármacos que muestran afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, como la buspirona e ipsapirona, sin embargo no se observa generalización con fármacos que no muestran afinidad por este subtipo de receptores, como el m-CPP o el TFMPP (Glennon, 1986; Lucki, 1988). También se ha descrito que la

señal discriminativa del 8-OH-DPAT fue revertida al aplicar el antagonista 5-HT_{1A} NAN-190 (Barret y Glesson, 1992), esto da soporte a la sugerencia de que la señal discriminativa del 8-OH-DPAT es mediante los receptores 5-HT_{1A}. Ahora bien, en la grafica 5 se pudo apreciar que la dosis más alta de 8-OH-DPAT no fue diferente de la condición droga, en los ID; esto lo que nos indica es que existió una generalización total de la señal discriminativa del INDO y por lo tanto confirma la participación de este subtipo de receptores en la señal discriminativa del INDO.

En estudios anteriores se ha descrito que el efecto anoréxico de la buspirona esta mediado por los receptores 5-HT_{1A} (Gozlan et al., 1983), aunado a esto se ha descrito que, en pichones entrenados con buspirona (1.0 mg/kg), el 8-OH-DPAT (en dosis de 3.0 mg/kg) produce una generalización total (Mansbach y Barret, 1987), además, en ratas entrenadas con 8-OH-DPAT la administración de buspirona produce una generalización total (Cunningham et al., 1987). Esto contrasta con lo obtenido en el presente estudio, ya que, la buspirona sólo generaliza parcialmente la señal discriminativa del INDO, esta generalización parcial se debe a la posible estimulación de un solo tipo de receptores (5-HT_{1A}) y como ya se ha descrito en párrafos y capítulos anteriores el INDO también muestra afinidad por otros subtipos de receptores (5-HT_{1B} y _{2C}). Este resultado confirma que en la señal discriminativa del INDO no solo existe la participación del subtipo de receptores 5-HT_{1A}, sino que hay una participación importante de los demás subtipos de receptores a los cuales presenta afinidad el INDO.

Por otro lado se ha descrito que la yohimbina muestra afinidad no solo por los receptores 5-HT_{1A} (Winter y Rabin, 1992), sino también, por los receptores adrenérgicos α_2 (Ruffolo et al., 1991). En otros estudios se describió que el INDO no producía generalización alguna en ratas entrenadas con yohimbina (Winter y Rabin, 1992), aunque la yohimbina producía generalización en ratas entrenadas con 8-OH-DPAT (Kleven y Koek 1998). Los resultados descritos para la yohimbina en el presente estudio indican una generalización parcial de la yohimbina confirmando una participación parcial de los receptores 5-HT_{1A}, aunque no se puede excluir totalmente la participación de los adrenoreceptores.

Por su parte el antagonista 5-HT_{1A} NAN-190 (Nenonene et al., 1997) redujo el control de estímulos inducido por el INDO de forma dosis-dependiente. En estudios anteriores se ha descrito que las mismas dosis probadas en el presente experimento antagonizan de forma efectiva la señal discriminativa del 8-OH-DPAT (Kleven y Koek, 1998) y flesinoxan (Mos et al., 1997). Dicho antagonismo parcial confirma la participación parcial del subtipo de receptores 5-HT_{1A}, pero permite inferir una mayor participación de los otros subtipos de receptores a los cuales muestra afinidad el INDO.

Ahora bien, el TFMPP ha sido descrito como un fármaco con afinidad por los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, siendo a este último subtipo al que muestra mayor afinidad, (Hoyer, 1988; Schoeffer y Hoyer, 1989). Se ha descrito que, en ratas entrenadas con TFMPP, agonistas 5-HT_{1B} ó 5-HT_{2C}, como el m-CPP, el MK-212 o el RU24969, son capaces de sustituir la señal discriminativa del TFMPP y, además, agonistas 5-HT_{1A}, como el 8-OH-DPAT o

la buspirona no producen generalización en ratas entrenadas con TFMPP (Arnt, 1989; Cunningham y Appel, 1986; Glennon et al., 1984). En el presente estudio se pudo observar claramente que la dosis más alta de TFMPP sustituyó totalmente la señal discriminativa del INDO, indicando que ambos fármacos tienen algún mecanismo de acción en común, llámese estimulación de los receptores 5-HT_{1B} ó 5-HT_{2C}. Sin embargo, en este mismo estudio se pudo observar que el antagonista 5-HT_{2A/2C}, ritanserina (Wurch et al., 1997) no sustituyó al INDO excluyendo la posibilidad de que el INDO pueda actuar como antagonista a este tipo de receptores.

Por su parte el antagonista 5-HT_{2C/2A} cinanserina fue capaz de decrementar la señal discriminativa del INDO. Previamente se ha descrito que la cinaserina es capaz de prevenir algunos efectos relacionados a la estimulación de las receptores 5-HT_{2C} (Grignaschi et al., 1993) y las propiedades de estímulo discriminativo de la quipazina (Friedman et al., 1984; Yamamoto et al., 1991). Dejando clara una posible participación de los receptores 5-HT_{2C} como mediadores de la señal discriminativa del INDO. En el caso del antagonista 5-HT_{2C/2A}, metergolina, redujo las propiedades de estímulo discriminativo del INDO. En estudios anteriores se ha mostrado que la metergolina es capaz de antagonizar la hipoactividad inducida por TFMPP y m-CPP (Kennet y Curzon, 1988), así como las propiedades de estímulo discriminativo del TFMPP (Cunningham y Appel, 1986) y m-CPP (Fiorella et al., 1995). Esto significa que aunque puede haber una mayor participación del subtipo de receptores 5-HT_{2C}, no se puede descartar la participación de los receptores 5-HT_{1B} en la señal discriminativa del INDO. Finalmente la ritanserina, que es un antagonista 5-HT_{2C/2A}, fue capaz de antagonizar de

forma dosis-dependiente la señal del INDO. Todo lo antes descrito con la ritanserina, metergolina y cinanserina, confirman la importancia de los receptores 5-HT_{2C} en la señal discriminativa del INDO.

Los resultados del presente estudio nos indican que hubo una sustitución total del 8-OH-DPAT para las propiedades del INDO, pero solo se observó una sustitución parcial con otros agonistas 5-HT_{1A}, como la buspirona o la yohimbina, así como un antagonismo parcial con el NAN-190. Esto sugiere que el INDO puede presentar una actividad parcial hacia los receptores 5-HT_{1A}. Esto significa que aunque el INDO muestra mayor afinidad por los receptores 5-HT_{1A} que por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, la sustitución total del TFMPP y el antagonismo por los antagonistas 5-HT_{2C/2A}, puede sugerir que la función, como estímulo discriminativo del INDO está relacionada más cercanamente a la estimulación de los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{1B} que a los 5-HT_{1A}. Sin embargo para estudios posteriores se requiere el uso de antagonistas selectivos para los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{1B} antes de dar conclusiones definitivas.

8- Referencias

Arnt, J. (1989). Characterization of the discriminative stimulus properties induced by 5-HT₁ and 5-HT₂ agonists in rats. *Pharmacol Toxicol.* **64**: 165-172.

Barrett, J. E. y Gleeson, S. (1992). Discriminative stimulus effects of 8-OH-DPAT in pigeons: antagonism studies with the putative 5-HT_{1A} receptor antagonists BMY7378 and NAN-190. *Eur J Pharmacol.* **217**: 163-171.

Benítez King, G., Anton Tay, F., y Hong, E. (1991a). Characterization of Indorenate effects on brain monoamine metabolism. *Drug Dev Res.* **23**: 325-331.

Benitez-King G., Chavez J. L., Martinez I., Anton-Tay, F. y Hong, E. (1991b). Further evidence that indorenate is a 5-HT₁ agonist. *Proc West Pharmacol. Soc.* **34**: 433-437.

Bronson, M. E., Lin, Y. P., Burchett, K., Picker, M.J. y Dykstra, L. A. (1993). Serotonin involvement in the discriminative stimulus effects of kappa opioids in pigeons. *Psychopharmacology.* **111**: 69-77.

Buzzi, M. G. (1999). Efficacy of 5HT in migraine. *Cephalalgia.* **19**: 625-626.

Carlson, N. (1997). *Physiology of behavior* (5^a ed) Universidad de Massachusetts. Prentice Hall. USA. Pp. 2-81; 359-398.

Colpaert, F. C., Lal, H, Niemegeers, C. J. y Janssen, P. A. (1975). Investigations on drug produced and subjectively experienced discriminative stimuli. I. The fentanyl cue, a tool to investigate subjectively experience narcotic drug actions. *Life Sci.* **16**: 717-727.

Colpaert, F. C., Niemegeers, G. J. E., y Janssen, P. A. J. (1976). Theoretical and metodological considerations on drug discrimination learnig. *Psychopharmacologia*. 46: 169-177.

Cook, C. D. y Picker, J. M., (1997). Dopaminergic activity and the discriminative stimulus effects of mu opioids in pigeons: importance of training dose and attenuation by the D3 agonist (+)-7-OHD-PAT. *Psychopharmacology*. 136: 59-69.

Cross, A. J. (1990). Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. *Ann N Y Acad Sci*. 600: 405-415.

Cunningham, K. A. y Appel, J. B. (1986) Possible 5-Hydroxytryptamine₁ (5-HT₁) receptor involvement in the stimulus properties of 1-(m-Trifluoromethylphenyl) piperazine. *J Pharmacol Exp Ther*. 237: 369-377.

Cunningham, K. A., Callahan, P. M. y Appel, J. B. (1987). Discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2 (di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT): implications for understanding the actions of novel anxiolytics. *Eur J Pharmacol*. 138: 29-36.

Cunningham, K. A., Callahan, P. M. y Appel, J. B. (1986). Discriminative stimulus properties of the serotonin agonist MK212. *Psychopharmacology*. 90: 193-197.

Curzon, G. (1990). Serotonin and appetite. *Ann N Y Acad Sci*. 600: 521-531.

Chait, L. D. y Johanson, C. E. (1998). Discriminative Stimulus Effects of Caffeine y Benzphetamine in Amphetamine-trained volunteers. *Psychopharmacology*. 96: 302-308.

Darley, J. M., Glucksberg, S. y Kinchla, A. R. (1990). *Psicología* (4ª Ed.). Prentice Hall. México. Pp. 1-50.

Daval, G., Hamon, M. y Verge D. (1992). Pharmacological and Physicochemical Properties of Pre- Versus Postsynaptic 5-Hydroxytryptamine_{1A} Receptors Binding Sites in the rat Brain: a Quantitative Autoradiographic Study. *J of Neurochem.* 58: 1138-1146.

Di Chiara, G., Camba, R. y Spano, P. F. (1971). Evidence for inhibition by brain serotonin of mouse killing behaviour in rats. *Nature.* 233: 272-273.

Dominguez, R. A. (1992). Serotonergic antidepressants and their efficacy in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 53: 56-59.

Domjan, M. (1998). *The Principles of Learning and Behavior.* Brooks/Cole publishing company. Pacific Grove California. USA. Pp. 1-387.

Eglen, R. M. (1997). 5-Hydroxytryptamine (5-HT)₄ receptors and central nervous system function: an update. *Prog Drug Res.* 49: 9-24.

Fernandez Guasti, A. y López Ruvalcaba, C. (1990). Evidence for the involvement of 5-HT_{1A} receptor in the anxiolytic action of the Indorenate and ipsapirone. *Psychopharmacology.* 101: 354-358.

Fernandez Guasti, A., Hong, E. y Agmo, A. (1990). Behavioral Actions of the Serotonergic Anxiolytic Indorenate. *Pharmacol Biochem Behav.* 31: 83-88.

Fiorella, D., Rabin, R. A. y Winter, J. C. (1995). The role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology.* 119: 222-230.

Friedman, R. L., Barrett, R. J. y Sanders Bush, E. (1984). Discriminative stimulus properties of quipazine: mediation by serotonin-2 binding sites. *J Pharmacol Exp Ther.* 228: 628-635.

Garrison, C. J. y Rall, W. T. (1990). Histamine, Bradkinin, 5-Hydroxytryptamine, and their antagonists. En A. G. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies y P. Taylor (Eds.). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press. Pp. 575-599.

Gerhaart, C. y Heerikhuizen, V. (1997). Functional Characterization of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol*. 334: 1-23.

Glennon, R. A. (1986). Discriminative stimulus properties of the 5-HT agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *Pharmacol Biochem Behav*. 25: 135-139.

Glennon, R. A., McKenney, J. D. y Young, R. (1984). Discriminative stimulus properties of the serotonin agonist 1-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP). *Life Sci*. 35: 1475-1480.

Goldstein, A., Aronow, L. y Summer, M. K. (1979). *Farmacología*. Editorial Limusa. México. Pp. 1-138.

Gozlan, H., El Mestikawy, S., Pichat, L., Glowinski, J. y Hamon, M. (1983). Identification of presynaptic serotonin autoreceptors by a new ligand: ³H-PAT. *Nature*. 305: 140-142.

Grignaschi, G., Mantelli, B. y Samanin, R. (1993). The hypofagic effect of restraint stress in rats can be mediated by 5-HT₂ receptors in the paraventricular nucleus of the hipotalamus. *Neurosci Lett*. 152: 103-106.

Hamon, M. (1994). Neuropharmacology of anxiety: perspectives and prospects. *Trends Pharmacol Sci*. 15: 36-39.

Handley, S. L., McBlane, J.W., Critchley, M. A. y Njung'e, K. (1993). Multiple serotonin mechanisms in animal models of anxiety: environmental, emotional and cognitive factors. *Behav Brain Res*. 58: 203-210.

Harbans, L. (1977). *Advances in Behavioral Biology: Discriminative Stimulus Properties of Drugs*. Plenum Press. England. 22: 1-21.

Harting, C. y Markowitsch, H. J. (1997). Neuropsychological findings in obsessive-compulsive disorder. *Fortschr Neurol Psychiatry*. 65: 509-515.

Hong, E. (1981). A serotonergic Antihypertensive Agent. In: Singer TP and Ondarza R (eds) *Molecular Basis of drug action*. New York: Elsevier North-Holly. Pp. 247-252.

Hong, E. y Villalón, C. M. (1988). External Carotid Vasodilatation induced by serotonin and Indorenate. *Proc West Pharmacol. Soc*. 31: 99-101.

Hong, E., Pardo, E., Sancilio y Vargas (1969) Posibles analogías entre la serotonina y el maleato de quipazina. *Gac Medic Mex*. 99: 758-765.

Hong, E., Sancilio, L. F., Vargas, R. y Pardo, E. G. (1969). Similarities between the pharmacological actions of quipazine and serotonin. *Eur J Pharmacol*. 6: 274-280.

Hoyer, D. (1988). Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. *J Recept Res*. 8: 59-81.

Hoyer, D. (1993). International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev*. 46: 157.

Hoyer, D. y Martín, G. (1997). 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology*. 36: 419-428.

Hoyer, D., Engel, G. y Kalkman, H. O. (1985). Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with [3H]5-HT, [3H]8-OH-DPAT, (-

)¹²⁵I]iodocyanopindolol, [³H]mesulergine and [³H]ketanserin. *Eur J Pharmacol.* 118: 13-23.

Insel, T. R., Zohar, J., Benkelfat, C. y Murphy, D.L. (1990). Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann N Y Acad Sci.* 600: 574-585.

Jouvet, M., Bobillier, P., Pujol, J. F. y Renault, J. (1967a). [Suppression of sleep and decrease of cerebral serotonin caused by lesion of the raphe system in the cat]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci.* 264: 360-362.

Jouvet, M., Bobillier, P., Pujol, J. F. y Renault, J. (1967b). [Permanent insomnia and diminution of cerebral serotonin due to lesion of the raphe system in cats]. *J Physiol.* 59: 248.

Kandel, E., Schwartz y Jessel (1997). *Neurociencia y conducta.* Prentice Hall. México. Pp. 119-340.

Katzung, G. B. (1996). *Farmacología Básica y Clínica. Manual Moderno.* México. Pp. 3-91.

Kennet, G. A. y Curzon, G. (1988). Evidence that m-CPP may have behavioural effects mediated by central 5-HT_{1C} receptors. *Br J Pharmacol.* 94: 137-147.

Klein, B. S. (1994). *Aprendizaje: Principios y Aplicaciones.* Mc Graw Hill. México. Pp. 251-300.

Kleven, M. S. y Koek, W. (1998). Discriminative stimulus effects of 8-hidroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin in pigeons and rats: species similarities and differences. *J Pharmacol Exp Ther.* 284: 238-249.

Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. y Hamblin, M. W.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

(1996). Cloning characterization, and chromosomal localization of human 5-HT₆ receptor. *J Neurochem.* 66: 47-56.

Linnoila, V. M. y Virkkunen, M. (1992). Aggression, suicidality, and serotonin. *J Clin Psychiatry.* 53: 46-51.

López Cabrera, M., Velázquez-Martínez, D.N., Prado, R., García, G. y Ortiz, R. (1991). Effects of the intracerebroventricular administration of indorenate and fenfluramine on spontaneous behavior and food intake in rats. *Proc West Pharmacol Soc.* 34: 465-468.

Lucki, I. (1988). Rapid discrimination of the stimulus properties of 5-hydroxytryptamine agonists using conditioned taste aversion. *J Pharmacol Exp Ther.* 247: 1120-1127.

Mansbach, R. S. y Barrett, J. E. (1987). Discriminative stimulus properties of buspirone in the pigeon. *J Pharmacol Exp Ther.* 240: 364-369.

McElroy, F. J. y Feldman S. R. (1984). Discriminative Stimulus Properties of Fenfluramine: Evidence for Serotonergic Involvement. *Psychopharmacology.* 83: 172-178.

McEntee, W. J. y Crook, T. H. (1991). Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology.* 103: 143-149.

Mos, J., Van Hest, A., Van Drimmelen, M., Herremans, A.H. y Olivier, B. (1997). The putative 5-HT_{1A} receptor antagonist DU125530 blocks the discriminative stimulus of the 5-HT_{1A} receptor agonist flesinoxan in pigeons. *Eur J Pharmacol.* 325: 145-153.

Myers, R. D. (1981). Serotonin and thermoregulation: old and new views. *J of Physiol.* 77: 505-513.

Nenonene, E. K., Radja, F., Carli, M., Van Gelder N. M., Afkhami-Dastjerdian, S. y Reader, T. A. (1996). Alkylation of [3H]8-OH-DPAT binding sites in rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurochem Res.* 21: 167-176.

Orozco, C. G. (1996). Control de estímulos por el Indorrenato: Generalización de estímulos con el 8-OH-DPAT. *UNAM* pp 1-56.

Orozco, C. G. (2000). Participación de los receptores 5-HT_{2A/B/C} en la consolidación de la memoria. *UNAM*. Pp 15-24.

Orozco, G., López, M. y Velázquez, DN. (1998). Control de estímulos con fármacos: aplicaciones en psicofarmacología. *Salud Mental.* 5: 1-6.

Overton, D. A. (1977). Discriminable effects of antimuscarinics: dose response and substitution test studies. *Pharmacol Biochem Behav.* 6: 659-666.

Overton, D. A. y Winter, J. C. (1974). Discriminable properties of drugs and state-dependent learning. Introduction. *Fed Proc.* 33: 1785-1786.

Parsons, A. A. (1991). 5-HT receptor in human and animal cerebrovasculature. *Trends Pharmacol Sci.* 12: 310-315.

Patel, S., Roberts, J., Moorman, J. y Reavill, C. (1995). Localization of serotonin-4 receptors in the striatonigral pathway in the rat brain. *Neuroscience.* 69: 1159-1167.

Pawels, P. J. (1997). 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists. *Gen Pharmac.* 29: 293-303

Pregenzer, J. F., Alberts, G. L., Bock, J. H., Slightom, J. L. y Im, W. B. (1997). Characterization of ligand binding properties of the 5-HT_{1D} receptors cloned from chimpanzee, gorilla and rhesus monkey in comparison with those from the human and guinea pig receptors. *Neurosci Lett.* 235: 117-20.

Radja, F., Daval, G., Hamon, M. y Verge, D. (1992). Pharmacological and physicochemical properties of pre-versus postsynaptic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor binding sites in the rat brain: a quantitative autoradiographic study. *J Neurochem.* **58**: 1338-1346.

Reynolds, G. S. (1961). The attention in the pigeon. *J Exp An Behav.* **4**: 203-208.

Richardson, B. P. (1990). Serotonin and nociception. *Ann N Y Acad Sci.* **600**: 511-519.

Risch, S. C. y Nemeroff, C. B. (1992). Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry.* **53**: 3-7.

Rodriguez-Manzo, G. y Fernandez-Guasti, A. (1994). Reversal of sexual exhaustion by serotonergic and noradrenergic agents. *Behav Brain Res.* **62**: 127-134.

Ruffolo, R. R., Nichols, A. J., Stadel, J.M. y Hieble, J. P. (1991). Structure and function of alpha receptors. *Pharmacol Rev.* **43**: 475-505.

Sánchez, H., Ramírez, J. I., Lopez Cabrera, M. y Velázquez -Martínez DN. (1998). Temporal Gradient of the Discriminative Stimulus Properties of Indorenate. *Proc West Pharmacol Soc.* **41**: 121-122.

Sanders-Bush, E. y Mayer, E. (1996). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptors: Agonists and antagonists. *Psychopharmacology.* **123**: 249-263

Savage, U. C., Faust, W. B., Lambert, P. y Moerschbaecher, J. M. (1996). Effects of scopolamine on learning and memory in monkeys. *Psychopharmacology.* **123**: 9-14.

Schatzberg, A. F. y Rothschild, A.J. (1992). Serotonin activity in psychotic (delusional) major depression. *J Clin Psychiatry.* **53**: 52-55.

Schoeffter, P. y Hoyer, D. (1989). Interaction of arylpiperazines with 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} and 5-HT_{1D} receptors: do discriminatory 5-HT_{1B} receptor ligands exist? *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 339: 675-683.

Schreiber, R., Brocco, M., Lefebvre de Ladonchamps, B., Monneyron, S. y Millan M. J. (1995). A drug discrimination analysis of the action of novel serotonin 1^a Receptor ligands in the rat using the 5HT_{1a} Receptor agonist, 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin. *J Pharmacol Exp Ther.* 275: 822-831.

Stam, N. J., Roesink, C., Dijcks, F., Garritsen, A., van Herpen, A. y Olijve, W. (1997). Human serotonin 5-HT₇ receptor: cloning and pharmacological characterisation of two receptor variants. *FEBS Lett.* 413: 489-494.

Stolerman, I. P., Mariathasan, E. A. y White, J. A. (1999). Influencing the specificity of drug mixture discriminations by varying the training procedure. *Behav Pharmacol.* 10: 657-664.

Törk, I. (1990). Anatomy of the serotonergic system. *Ann N Y Acad Sci.* 600: 9-35.

Tramer, M. R., Reynolds, D. J., Stoner, N.S., Moore, R. A. y McQuay, H. J. (1998). Efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists in radiotherapy-induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Eur J Cancer.* 34: 1836-1844.

Velázquez Martínez, D. N., López Cabrera, M., Sánchez, H., Ramírez, J. I. y Hong, E. (1999). Discriminative stimulus properties of indorenate, a serotonin agonist. *J of Psychiatry and Neurosc.* 24: 122-230.

Velázquez-Martínez, D. N., Valencia, M., López-Cabrera, M. y Villarreal, J. E. (1995). Effects of indorenate on food intake: a comparison with fenfluramine and amphetamine. *Psychopharmacology*. 117: 91-101.

Winter, J. C. y Rabin, R. A. (1992). Yohimbine as a serotonergic agent: evidence from receptor binding and drug discrimination. *J Pharmacol Exp Ther*. 263: 682-689.

Wurch, T., Palmier, C., Colpaert, F. C. y Pauwels, P. J. (1997). Sequence and functional analysis of cloned guinea pigs and rat serotonin 5-HT_{1D} receptors: common pharmacological features within the 5-HT_{1D} receptor subfamily. *J Neurochem*. 68: 410-418.

Yamamoto, T., Walker, E. A. y Woods, J. H. (1991). Agonist and antagonist properties of serotonergic compounds in pigeons trained to discriminate either quipazine or L-5-hydroxytryptophan. *J Pharmacol Exp Ther*. 253: 999-1007.