

50524
105



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

**"EVALUACION DE LA ACTIVIDAD
ANSIOLITICA DE DERIVADOS DE LA
N-GABA-3-(R-FENIL)-2-E--PROPENAMIDA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA TERESA /ZAPATERO TREJO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D. F.

2003.

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Andrés Navarrete Castro
Vocal: Dra. Ma. Eva González Trujano
Secretario: M en C Leticia Cruz Antonio
1er. Suplente: Dra. Mabel Fragozo Serrano
2do. Suplente: Q. F. B. Esperanza Jiménez

El trabajo de investigación experimental de esta tesis se desarrollo en el laboratorio de microdialisis del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente"

Asesor del Tema: Dra. Ma. Eva González Trujano

Supervisor técnico: Dr. Andrés Navarrete Castro

Sustentante: María Teresa Zapatero Trejo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

AGRADECIMIENTOS



Agradezco a la Facultad de Estudios superiores Zaragoza y a la Universidad Nacional Autónoma de México, por la formación que dentro de la institución tuve la oportunidad de adquirir.

También quiero agradecer al Dr. Navarrete por haberme dado la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo y por la asesoría para esta tesis.

Así mismo, quiero agradecer a quienes me dieron consejos y me brindaron su apoyo durante la realización de esta tesis (M. en C. Lino Joel Reyes Trejo; Chela, Leo y Male),... muchas gracias.

En especial, le doy las gracias a la Dra. Eva por haberme aceptado en su equipo de trabajo y por la dedicación y empeño en la asesoría de la tesis, pero sobre todo le doy las gracias por haberme brindado su amistad y por permitirme aprender de ella, por lo mismo quiero dedicarle el siguiente fragmento del pensamiento:

Hacer menos y ser más

Maneja un grupo honesto y abierto. Tu trabajo es facilitar e iluminar lo que esta aconteciendo.

El líder sabio establece un clima claro y total en la sala de juntas. Bajo la luz de la conciencia, el grupo actúa naturalmente y de una manera completa.

Cuando el líder practica el silencio, el grupo permanece atento. Cuando el líder no impone reglas, el grupo descubre su propio bien. Cuando el líder actúa sin egoísmo, el grupo simplemente hace lo que debe hacerse.

El buen liderazgo consiste en hacer menos y ser más.

Tao-Te Ching

¡GRACIAS POR SER MI MAESTRA!

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

C

DEDICATORIAS



Esta Tesis la dedico a mi familia:

Mis padres: Bertha y Ramón.

Hermana: Adelina.

Quisiera decirles tantas cosas para expresarles el gran amor que siento hacia ustedes, pero ahora solo acierto a decirle lo afortunada que soy por que:

*Tengo unos ojos que me miran con cariño
Tengo una manos que me acarician desde niña
Tengo un corazón que siempre ama
Tengo ¡AMOR! En todo momento
Por que los tengo a ustedes.*

¡LOS AMO!

Abuelos: Pedro y Linda; Ricardo y María.

Tío: Sotero.

Primos: José, Lety, Toño y Pedrín.

Muchas gracias por su apoyo, los llevo siempre en mi corazón y en mi pensamiento.

Amados Sobrinos: Omar y Daniel. Gracias por su amor que me llena de inmensa felicidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

CONTENIDO

ABREVIATURAS

RESUMEN	1
I INTRODUCCIÓN	2
1.1 Ansiedad	2
1.1.1 Definición	2
1.1.2 Síntomas de la ansiedad	3
1.1.3 Clasificación de la ansiedad	4
1.1.3.1 Trastorno de angustia o pánico con agorafobia o sin ella	5
1.1.3.2 Agorafobia sin historia de trastorno por angustia	5
1.1.3.3 Fobia específica	6
1.1.3.4 Fobia social	6
1.1.3.5 Trastorno obsesivo-compulsivo	7
1.1.3.6 Trastorno postraumático por tensión	8
1.1.3.7 Trastorno por estrés agudo	9
1.1.3.8 Trastorno por ansiedad generalizada	9
1.1.4 Mecanismo de acción de la ansiedad	10
1.1.4.1 Ácido γ -aminobutírico (GABA)	11
1.1.4.1.1 Síntesis y degradación del GABA	12
1.1.4.1.2 Transmisión GABAérgica	13
1.1.4.2 Serotonina	14
1.1.5 Terapéutica de la ansiedad	16
1.1.5.1 Terapias Psicológicas	16
1.1.5.2 Tratamiento farmacológico	17
1.1.5.2.1 Antidepresivos tricíclicos	17
1.1.5.2.2 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina	18
1.1.5.2.3 Agonistas selectivos a los receptores de serotonina	19
1.1.5.2.4 Inhibidores de monoaminoxidasa	19

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FE

1.1.5.2.5	Hormonas esteroidales	20
1.1.5.2.6	Benzodiazepinas	20
1.1.5.2.6.1	Propiedades de las benzodiazepinas	21
1.1.5.2.6.2	Mecanismo de acción	22
1.1.5.2.6.3	Efecto secundario y toxicidad de las benzodiazepinas	22
1.1.6	Modelos experimentales	23
1.1.6.1	Propiedades de los modelos experimentales	23
1.1.6.1.1	Modelo de campo abierto	24
1.1.6.1.2	Modelo de cruce castigado	24
1.1.6.1.3	Modelo de la cruz elevada	25
1.1.6.1.4	Modelo del tablero con orificios	25
1.1.6.1.5	Prueba de la escalera	25
1.1.6.1.6	Modelo de transición luz-oscuridad	26
1.1.6.1.7	Modelo de interacción social	26
1.1.6.1.8	Modelo de agresividad en ratón macho inducida por aislamiento	26
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3	HIPÓTESIS	28
4	OBJETIVO GENERAL	28
4.1	Objetivos específicos	28
5	MATERIAL Y MÉTODOS	29
5.1	Compuestos de prueba (GABA-AMIDAS)	29
5.2	Material biológico	29
5.3	Preparación de los compuestos	30
5.4	Evaluación de la ansiedad	30
5.5	Evaluación de la relajación muscular	31
5.6	Evaluación de la coordinación motora	32
5.7	Evaluación de toxicidad	32
5.8	Análisis estadístico	33
6	RESULTADOS	34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

7	DISCUSIÓN	56
8	CONCLUSIÓN	58
9	PERSPECTIVAS	59
10	BIBLIOGRAFÍA	60

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

G

ÍNDICE DE CUADROS

		Página
Cuadro 1	Clasificación de los trastornos de la ansiedad	4

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Sitios de mayor cantidad de GABA en el cerebro	12
Figura 2	Metabolismo del GABA	13
Figura 3	Metabolismo de la serotonina	15
Figura 4	Estructuras de los fármacos tricíclicos	18
Figura 5	Estructuras de los fármacos inhibidores de la recaptura de la serotonina	18
Figura 6	Buspirona, agonista selectivo de los receptores de la serotonina	19
Figura 7	Fármacos inhibidores de la monoamino-oxidasa	20
Figura 8	Estructura general de las benzodiazepinas	21
Figura 9	Estructura química de algunas benzodiazepinas	22
Figura 10	Modelo experimental de exploración para evaluar la ansiedad	30
Figura 11	Modelo para evaluar la fuerza de sujeción	31
Figura 12	Rota-rod para evaluar la coordinación motora	32
Figura 1 3	Efecto ansiolítico de diez GABA-AMIDAS derivadas de la N-GABA-3-(R-fenil)-2-E-propenamida en el modelo experimental de exploración a la dosis de 100mg/kg	36
Figura 14	Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-1 en el modelo experimental de exploración	38
Figura 15	Curva dosis-respuesta de la GA-1 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod	39
Figura 16	Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-1 en la relajación muscular	40
Figura 17	Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-5 en el modelo experimental de exploración	41
Figura 18	Curva dosis-respuesta de la GA-5 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod	42
Figura 19	Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-5 en la relajación muscular	43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

H

Figura 20	Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-7 en el modelo experimental de exploración	42
Figura 21	Curva dosis-respuesta de la GA-7 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod	43
Figura 22	Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-7 en la relajación muscular	44
Figura 23	Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-8 en el modelo experimental de exploración	45
Figura 24	Curva dosis-respuesta de la GA-8 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod	46
Figura 25	Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-8 en la relajación muscular	47
Figura 26	Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-10 en el modelo experimental de exploración	48
Figura 27	Curva dosis-respuesta de la GA-10 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod	49
Figura 28	Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-10 en la relajación muscular	50
Figura 29	Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico del diacepam en el modelo experimental de exploración	51
Figura 30	Curva dosis-respuesta del diacepam en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod	52
Figura 31	Curva dosis-respuesta del efecto del diacepam en la relajación muscular	53

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla I	Serie de GABA-AMIDAS	29
Tabla II	Dosis (mg/kg) administradas para la evaluación de la toxicidad aguda	33
Tabla III	Evaluación de la dosis letal cincuenta (DL ₅₀) de las GABA-AMIDAS	56
Tabla IV	Dosis efectiva cincuenta (DE ₅₀) de las GABA-AMIDAS	57
Tabla V	Coefficiente de reparto (log P) de las GABA-AMIDAS	57

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

ABREVIATURAS

AMPc	adenosin monofosfato cíclico
DCP	diacepam
DE ₅₀	dosis efectiva cincuenta
DL ₅₀	dosis letal cincuenta
DSM	disease statistical manual
GABA	ácido gamma aminobutírico
GABA-AMIDAS	serie de compuestos de prueba (GA-1 a GA-10)
GA-1	<i>N</i> -GABA-3-(fenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-2	<i>N</i> -GABA-3-(3-metoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-3	<i>N</i> -GABA-3-(4-metoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-4	<i>N</i> -GABA-3-(3-clorofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-5	<i>N</i> -GABA-3-(4-clorofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-6	<i>N</i> -GABA-3-(4-nitrofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-7	<i>N</i> -GABA-3-(3-nitrofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-8	<i>N</i> -GABA-3-(3,4-dimetoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-9	<i>N</i> -GABA-3-(3,5-dimetoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GA-10	<i>N</i> -GABA-3-(2,4-dimetoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
GAD	enzima glutamato descarboxilasa
MAO	enzima monoaminooxidasa
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
SL	sistema límbico
SNC	sistema nervioso central
TOC	trastorno obsesivo-compulsivo
TAG	trastorno por ansiedad generalizada
TPT	trastorno por estrés postraumático

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

En la actualidad existe un gran número de personas que padecen algún tipo de trastorno de la ansiedad que les impide llevar una vida normal. En diversos estudios se ha encontrado que los trastornos de ansiedad son causados por una alteración en los sistemas de neurotransmisión del sistema nervioso central (SNC), tales como la noradrenalina, la serotonina y principalmente del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por lo anterior, los fármacos que aumentan las concentraciones o que facilitan la acción de éstos neurotransmisores en el cerebro, tales como: los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y las benzodiacepinas, son útiles para el tratamiento de la ansiedad. A pesar de la eficacia ansiolítica de estos fármacos, se sabe que producen efectos adversos en la relajación muscular y en la coordinación motora, así como tolerancia, dependencia e incluso la muerte por sobredosis.

El GABA produce efectos ansiolíticos, sin embargo por administración sistémica no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo cual nos ha llevado al interés de probar profármacos del GABA que sean liposolubles y aumenten las concentraciones de este aminoácido en el cerebro promoviendo la eficacia ansiolítica y reduciendo los efectos adversos. Por lo anterior, en el presente proyecto se evaluó la actividad ansiolítica, el efecto en la relajación muscular y en la coordinación motora, así como la toxicidad aguda de una serie de diez derivados de la *N*-GABA-3-(R-fenil)-2-*E*-propenamida, utilizando un modelo experimental de exploración, el método del rota-rod y el método de tracción en ratones. Para la determinación de la DL₅₀ se evaluó la toxicidad aguda con el método propuesto por Lorke (Lorke, 1983).

En la valoración inicial, las GABA-AMIDAS GA-1, GA-5, GA-7, GA-8 y GA-10 administradas en una dosis de 100 mg/kg presentaron actividad ansiolítica menor o igual a la observada para una dosis de 0.5 mg/kg del diazepam. Se elaboraron curvas dosis respuesta del efecto ansiolítico y se determinaron las DE₅₀ correspondientes mediante la ecuación de Hill obteniéndose los siguientes valores: 13.6 mg/kg (GA-1), 15.7 mg/kg (GA-7), 11.8 mg/kg (GA-8) y 0.1 mg/kg (GA-10). Con respecto a los efectos de incoordinación motora y relajación muscular sólo se observaron con la administración de GA-1 (300 mg/kg) y la GA-8 (100 y 300 mg/kg). En cuanto a la toxicidad, las DL₅₀ calculadas fueron mayores o iguales a 650 mg/kg. Estos resultados sugieren que las GABA-AMIDAS podrían ser de utilidad en la terapéutica de la ansiedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. INTRODUCCION

1.1 ANSIEDAD

En 1894, Freud describió los trastornos de la ansiedad, llamándolos neurosis ansiosa, separando éstos de la neurastenia. Según Freud, la neurosis ansiosa consistía en cuatro síndromes clínicos (1) irritabilidad general, (2) aprehensión crónica o expectación ansiosa (preocupación excesiva), (3) ataques de pánico y (4) evasión por fobia secundaria. Freud creía que la preocupación excesiva era un síntoma primordial de la neurosis ansiosa, mientras que la aprehensión era un síntoma crónico o podía aparecer de pronto, causando ataques de ansiedad (también llamados ataques de pánico), los ataques podían ocurrir solos o asociados a algún evento desagradable, como por ejemplo la muerte repentina de alguien. Los síntomas de ansiedad que describe Freud son los principales en la somatización de los estados de aprehensión y ansiedad. Otro tipo de síntomas que puede aparecer son: temblor, arritmias, disnea, sudoración, náuseas, pesadez estomacal, temor, hambre, diarrea, vértigo, miedo nocturno, sensibilidad al dolor y baja autoestima. Por otro lado, la aprehensión crónica era el inicio de algún tipo de fobia, mientras que el vértigo y los ataques de ansiedad llevaban a la agorafobia. Finalmente Freud estableció que la neurosis ansiosa ocurría en conjunto con los de neurastenia, histeria y obsesión (Freud, 1955).

1.1.1 Definición

La ansiedad es un estado emocional caracterizado por la sensación vaga y desagradable de inquietud, aprensión o zozobra. La ansiedad es una emoción universal que normalmente experimentamos cuando enfrentamos peligros externos y/o conflictos internos que tienen un gran valor adaptativo, que nos alerta y nos obliga a actuar según nuestro instinto de auto conservación. Este tipo de ansiedad se denomina umbral emocional, se considera normal y útil, ya que permite mejorar el rendimiento y la actividad de las personas (Dickey, 2000). La ansiedad puede tener características normales o patológicas de acuerdo con su intensidad, duración y el grado de alteración del comportamiento y funcionamiento de la persona (Rodríguez y Contreras, 2000; Dickey, 2000).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La ansiedad patológica se define como un sentimiento subjetivo de tensión e intranquilidad caracterizado por un terror intenso y presentimientos derivados de una amenaza externa imaginaria que puede ocasionar impulsos o conflictos desagradables. La ansiedad puede estar representada por fobias, obsesiones y compulsiones o puede estar somatizada por otro tipo de enfermedades (Rickels, 2001).

1.1.2 Síntomas de la ansiedad

La ansiedad tiene una incidencia del 5 al 10 % en la población general, la padecen principalmente las mujeres. Los trastornos por ansiedad son frecuentes y su presencia tiende a incrementarse debido a factores estresantes, ambientales y a los problemas socioeconómicos actuales (Dickey, 2000; Brees y col., 1997; Pena, 1997).

Los síntomas de los trastornos de la ansiedad son:

- Tensión motora que se caracteriza por temblor, tensión o dolor muscular, inquietud y fatiga excesiva.
- Hiperactividad vegetativa que se presenta como un sentimiento o sensación de ahogo, taquicardia, manos frías o húmedas, boca seca, mareo, escalofrío, micción frecuente y sensación de tener un nudo en la garganta.
- Hipervigilancia, la persona siente que esta atrapada, tiende a exagerar en la respuesta de alarma, tiene dificultad para concentrarse, insomnio e irritabilidad (Slade, 2001).

La sintomatología de la ansiedad con frecuencia concurre con depresión y otras enfermedades como: hipoglucemia, anemia, deficiencia de vitamina B₁₂, hipertiroidismo, coronariopatías, prolapso valvular mitral, esquizofrenia, entre otras. En ocasiones, a pesar de una valoración concienzuda de un paciente no se encuentra una enfermedad primaria tratable, es conveniente afrontar de manera directa la ansiedad. (Smith, 1993).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.1.3 Clasificación de la ansiedad

En el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders en su cuarta revisión (DSM-IV) establece que los trastornos de la ansiedad se pueden clasificar dependiendo de su intensidad y su duración (ver cuadro I).

Cuadro I. Clasificación de los trastornos de la ansiedad

TRASTORNO.	SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS.
Trastorno por angustia sin agorafobia.	Crisis de angustia recurrente e inesperada que causa ansiedad permanente al paciente.
Trastorno por angustia con agorafobia.	Crisis de angustia y agorafobia de carácter recurrente e inesperado que causa ansiedad.
Agorafobia sin historia de trastorno de angustia.	Ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones donde escapar puede ser difícil o embarazoso, pero sin la presencia de crisis de angustia.
Fobia específica.	Ansiedad como respuesta a situaciones específicas que conllevan a un comportamiento de evitarlas.
Fobia social.	Ansiedad como respuesta a situaciones sociales o actuaciones en público, que conllevan al comportamiento de evitar ciertos eventos.
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).	Obsesiones que causan ansiedad, malestar y compulsiones cuyo propósito es neutralizar dicha ansiedad.
Trastorno postraumático (TPT).	Ansiedad ante la re-experimentación de eventos traumáticos y comportamiento de evitación hacia estímulos relacionados con el trauma.
Trastorno por estrés agudo.	Ansiedad y malestar que aparecen inmediatamente después a un acontecimiento traumático.
Trastorno por ansiedad generalizada (TAG).	Ansiedad y preocupación de carácter excesivo y persistente durante al menos seis meses.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1.1.3.1 Trastorno de angustia o pánico con agorafobia o sin ella

El trastorno de angustia o pánico lo padecen por lo menos 1.6% de la población y con mayor frecuencia en las mujeres. puede presentarse a cualquier edad pero casi siempre en los adultos jóvenes. Personas que padecen este tipo de trastorno experimentan sensaciones de terror que les llegan repentina y repetidas veces sin previo aviso. No pueden anticipar cuando sufrirán un ataque y pueden manifestar ansiedad intensa entre cada ataque (Pena, 1997).

En un ataque de angustia o pánico, la persona sufre palpitaciones y se siente sudoroso, débil o mareado. Puede sentir cosquilleo en las manos o sentir las entumecidas y posiblemente encontrarse sofocado o con escalofríos. Puede experimentar dolor en el pecho, sensación de ahogo, de irrealidad, tener miedo de que suceda una calamidad o de perder el control (Howard, 1993).

Los ataques pueden ocurrir a cualquier hora aún mientras se está dormido. Por lo regular los ataques duran aproximadamente dos minutos, en ocasiones pueden durar hasta diez minutos. En casos raros pueden durar una hora o más. Por otra parte, no todas las personas que sufren ataques de angustia o pánico terminan teniendo trastornos de este tipo ya que hay personas que sufren un solo ataque y nunca más vuelven a tener otro (Dickey, 2000).

El trastorno de angustia o pánico frecuentemente se acompaña de otros problemas tales como depresión y/o alcoholismo o pueden engendrar fobias relacionadas con lugares o situaciones donde les ha ocurrido un ataque (Baldessarini, 1996; Dickey 2000).

1.1.3.2 Agorafobia sin historia de trastorno por angustia

Las personas que padecen este tipo de mal tienen una vida muy restringida, ya que evitan realizar actividades cotidianas como ir al mercado, manejar un vehículo o incluso salir de su casa. En algunos casos estas personas se atreven a confrontar situaciones que les causan miedo o les provocan trastornos emocionales, siempre y cuando estén acompañadas de alguna persona a la

cual le tengan confianza. Por lo general, evitan cualquier situación que pueda hacerlas sentir incómodas e indefensas si les ocurre un ataque de pánico. Cuando como resultado de este mal, la vida de la persona llega a ser tan cerrada e inaccesible al mundo exterior por que temen que se presente una situación que no pueden controlar, se le llama agorafobia. La tendencia hacia estos trastornos tiende a ser hereditaria, pero si se atiende a tiempo puede detenerse su progreso (Dickey, 2000).

1.1.3.3 Fobia específica

Una fobia es un miedo a algún objeto o situación determinada tal como: perros, arañas, espacios cerrados, túneles, manejar en carretera, agua, volar, heridas que produzcan sangre, etc. Las fobias son miedo extremo e irracional. Las personas que padecen estas fobias comprenden que sus miedos son irracionales pero el sólo hecho de enfrentar a éstos les puede ocasionar un ataque de pánico o ansiedad severa (Bersh y col., 1997).

Las fobias específicas atacan a más de una de cada diez personas. No se sabe exactamente que las produce pero son más frecuentes en las mujeres. Por lo regular las fobias aparecen en la adolescencia o en la edad adulta. Comienzan repentinamente y tienden a ser más persistentes que aquellas que inician en la niñez. En los adultos aproximadamente el 20% de las fobias desaparecen solas. En los niños las fobias desaparecen con el tiempo aunque pueden extenderse hasta la edad adulta. Las personas que padecen fobias específicas no sienten tener necesidad de ser tratadas, si pueden evitar lo que les causa miedo, aunque en ocasiones tendrán que tomar decisiones importantes en su carrera o en su vida personal para evitar una situación que les produzca fobia (Bersh y col., 1997).

1.1.3.4 Fobia social

La fobia social es un miedo intenso de llegar a sentirse humillado en situaciones sociales, especialmente de actuar de un modo que lo coloque en una situación vergonzosa frente a las demás personas. Por lo general es hereditaria y puede estar acompañada de depresión o de alcoholismo. La fobia social comienza al principio de la adolescencia o aún antes. La fobia social

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

muchas veces se confunde con timidez, pero no son lo mismo. Las personas tímidas pueden sentirse incómodas cuando están con otras personas, pero no sienten ansiedad al anticipar una situación social y no evitan circunstancias que las haga sentirse cohibidas. Por el contrario una persona con fobia social no necesariamente es tímida. Algunas veces pueden sentirse cómodas con las personas pero en situaciones especiales. Sin embargo, el caminar por un pasillo con otras personas a los lados o al dar discursos pueden sentir una ansiedad intensa. La fobia social transforma la vida de las personas, ya que interfiere en la carrera o en una relación social. La persona con este tipo de fobia comprenden que es irracional lo que sienten, pero experimentan una gran aprehensión antes de enfrentarse a la situación que temen y hacen todo lo necesario para evitarla. Aunque saben que pueden enfrentar lo que temen, los pacientes sienten una gran ansiedad desde antes y están incómodos todo el tiempo. Posteriormente, las sensaciones desagradables continúan con la preocupación de haber sido juzgados o con lo que los demás hayan pensado u observado con respecto a ellos (Lang, 2001; Katzelnic, 2001)

1.1.3.5 Trastorno Obsesivo-Compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno caracterizado por presentar pensamientos o rituales de ansiedad en los que la persona que los padece siente que no los puede controlar, la persona esta llena de pensamientos o imágenes persistentes indeseables o por la necesidad urgente de celebrar ciertos ritos (Dickey, 2000).

Los pensamientos o las imágenes preocupantes se llaman obsesiones y los rituales que se celebran para tratar de prevenirlas o disiparlas se llaman impulsos. No es placentero celebrar estos ritos que se sienten obligados a hacer, únicamente sienten descanso temporal de la incomodidad causada por la obsesión (Insel, 1985).

Algunas personas admiten tener síntomas de TOC, por ejemplo revisar la estufa varias veces antes de salir de casa, revisar varias veces que la puerta y ventanas están cerradas durante la estancia en la casa o cuando se va a salir, pero el diagnóstico del trastorno se da únicamente cuando las actividades antes mencionadas consumen por lo menos una hora al día y por lo mismo resultan angustiosas e interfieren con la vida diaria. En muchos casos, las personas enfermas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

comprenden que lo que hacen no es normal y que no tiene sentido, pero no pueden evitarlo. Existen pacientes, en especial niños, que no se dan cuenta de que lo que hacen esta fuera de lo normal (Pena,1997).

El TOC afecta tanto a los hombres como a las mujeres, puede aparecer en la niñez, en la adolescencia o en la edad adulta; aunque los primeros síntomas de esta enfermedad aparecen en la niñez y el curso de la enfermedad puede variar ya que por algún tiempo los síntomas pueden disminuir, desaparecer o empeorar progresivamente. Algunos estudios sugieren que el TOC es hereditario y que la depresión u otros trastornos de la ansiedad lo acompañan. Algunas personas con estos padecimientos sufren de trastornos alimenticios al intentar evitar las situaciones en las que tienen que enfrentarse a sus obsesiones consumiendo alcohol o drogas, lo cual lejos de mejorar su situación la empeora al igual que la de su familia (Insel, 1985).

1.1.3.6 Trastorno post-traumático por tensión

El trastorno postraumático por tensión (TPT) es una condición debilitante que sigue a un evento de terror. Frecuentemente, las personas con TPT tiene recuerdos persistentes y pensamientos muy desagradables de alguna experiencia y por lo mismo se paralizan (Maes, 2001). Anteriormente, al TPT se le conocía como sobresalto por proyectil o fatiga de batalla, siendo común entre los veteranos de guerra (Dickey, 2000). Sin embargo, el TPT puede ser provocado por algunos otros incidentes traumáticos tales como raptos, accidentes, desastres naturales y ataques violentos. En general los eventos que desatan el TPT pueden ser aquellos que amenazan la vida de la persona o de alguien cercano a ella, o bien puede ser algo que fue visto (Maes, 2001). Algunas personas con TPT reviven nuevamente situaciones desagradables en forma de pesadillas o recuerdos inquietantes durante el día, pueden tener problemas de sueño, depresión, sensación de indiferencia, entumecimiento o sobresalto fácilmente, pueden perder interés en cosas que antes les causaban alegría y les cuesta trabajo sentir afecto, posiblemente se sienten irritables, más agresivos que antes del incidente desagradable o incluso violentas (Bersh, y col., 1997).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El TPT se puede presentar en la edad adulta o en la niñez, puede estar acompañado de depresión, de abuso de sustancias químicas. Los síntomas consisten en arranques de cólera, mal humor o puede irritarse fácilmente. En casos severos, los afectados pueden tener dificultad para trabajar o para socializar. Los síntomas se agravan cuando el evento es causado por una persona, por ejemplo, en el caso de violación (Dickey, 2000).

Los eventos ordinarios pueden traer a la mente el trauma e iniciar recuerdos retrospectivos o imágenes intrusas. Un recuerdo retrospectivo puede hacer que la persona pierda contacto con la realidad y vuelva a vivir el evento durante un periodo de segundos u horas, raramente por días. Los recuerdos retrospectivos se presentan en forma de imágenes, sonidos, olores o sensaciones pero generalmente creen que el evento traumático está volviendo a repetirse (Pena,1997).

Cuando se detecta el TPT es por que el paciente presenta los síntomas con una duración de un mes o más, por lo general éstos se manifiestan tres meses después del trauma y el curso de la enfermedad es variado, hay quienes se recuperan en seis meses y en otros los síntomas duran mucho tiempo (Pena,1997).

1.1.3.7 Trastorno por estrés agudo

El trastorno por estrés agudo tiene los mismos síntomas que el trastorno postraumático, solo que en este caso la ansiedad y el malestar aparecen inmediatamente después del evento traumático (Bersh y col., 1997).

1.1.3.8 Trastorno por ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es mucho más de lo que una persona normal con ansiedad experimenta en su vida diaria. La preocupación y la tensión crónicas se presentan aún cuando nada parece provocarlas. El padecer este trastorno es anticipar siempre un desastre, estar frecuentemente preocupado excesivamente por la salud, el dinero, la familia o el trabajo. Sin embargo a veces, la raíz de la preocupación es difícil de localizar. El simple hecho de pasar el día provoca ansiedad (Sullivan, 1999).

Las personas que padecen TAG no se pueden deshacer de sus inquietudes aún cuando comprenden que su ansiedad es más intensa de lo que la situación lo amerita, no pueden relajarse, frecuentemente tienen problemas para conciliar el sueño o permanecer dormidos (Salzman, 2001).

Las preocupaciones del paciente con TAG se acompañan de síntomas físicos como temblores, contracciones nerviosas, tensión muscular, dolores de cabeza, irritabilidad, transpiración o acceso de calor. Pueden sentir mareos, falta de aire, náuseas, necesidad de ir al baño frecuentemente, sentir un nudo en la garganta, sobresalto con mayor facilidad que otras personas, siente cansancio, no pueden concentrarse y a veces sufren depresión (Pena, 1997).

Por lo general, el daño asociado con TAG es ligero y las personas con este trastorno no se sienten restringidas dentro del medio social o en el trabajo, no necesariamente evitan enfrentarse a situaciones específicas, pero si el daño es severo el TAG puede ser muy debilitante y resulta una dificultad para llevar a cabo hasta las actividades diarias (Salzman, 2001).

El TAG se presenta con mayor frecuencia en los niños o adolescentes, pero también puede iniciar en la edad adulta, siendo más común en las mujeres que en los hombres. El TAG se declara en alguien que pasa cuando menos seis meses preocupándose excesivamente de los problemas diarios (Rickels, 2001).

1.1.4 Mecanismos de acción de la ansiedad

La respuesta fisiológica asociada a los trastornos de ansiedad, se debe a un estímulo en el SNC responsable de llevar a cabo funciones esenciales tales como aquellas del sistema cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio y muscular; las cuales se ven afectadas debido a que los estímulos antes mencionados alteran a los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina y al ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Anderson, 1987; Calogero, 1988).

Diversos estudios realizados con agentes ansiolíticos han demostrado que éstos ejercen sus efectos terapéuticos en las regiones cerebrales del sistema límbico (SL) (Gray, 1983). El SL

comprende al hipotálamo, el área preóptica, el septum, el área paraolfatoria, el epítalamo, los núcleos anteriores del tálamo, la porción de los ganglios basales, el hipocampo, la amígdala y parte de la corteza cerebral a la que se denomina corteza límbica. El SNC regula el aumento o disminución de la presión arterial, la dilatación pupilar, los escalofríos, la estimulación gastrointestinal, los sentimientos de ira o de coraje (rabia), la saciedad, la sed, el hambre, la regulación de la temperatura, la defecación o la micción, y el aprendizaje. En particular, la estimulación de la región preóptica produce miedo y ansiedad acompañada por una tendencia de escape, mientras que la aplicación de estímulos eléctricos débiles en el área del hipocampo produce ataques epilépticos (Guyton, 1977).

Estudios realizados por varios investigadores (Roberts, 1974; Unemoto, 1975 y Squires, 1977), indican que la actividad en el SNC se lleva a cabo mediante una interacción dinámica de excitación-inhibición, en donde las neuronas excitadoras son reguladas por la actividad tónica de las neuronas inhibitorias, cuando se termina la inhibición, la actividad tónica de las neuronas excitadoras se libera. La acción de los agentes ansiolíticos sobre el neurotransmisor GABA, principal inhibidor del SNC, afecta de manera directa a los neurotransmisores excitadores noradrenalina, dopamina y serotonina (Schallek, 1979).

Se ha reportado que las benzodiazepinas ejercen su efecto inhibitorio al actuar en el receptor GABA_A el cual produce un aumento en el flujo de los iones cloruro (Cl⁻) hacia el interior de la neurona ocasionando así la hiperpolarización de la célula (Salzman, 1993). La activación del receptor benzodiazepina/GABA_A altera los niveles normales de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el espacio sináptico (Braestrup, 1982).

1.1.4.1 Ácido γ -aminobutírico (GABA)

El GABA se localiza en todo el cerebro, principalmente en la corteza donde las células de Purkinje producen GABA para inhibir los núcleos profundos y al estriado. Las células GABAérgicas proyectan hacia la sustancia nigra y el *globus pálido*. El GABA es el neurotransmisor en el *globus pálido* de donde proyecta hacia el tálamo, núcleo subtálmico, sustancia nigra, bulbo olfatorio, hipocampo e hipotálamo. Por otro lado el GABA se encuentra en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la fracción soluble celular y en las terminales nerviosas, de manera específica en el citoplasma (Gilman y Winans, 1998; Feriá, 1986).

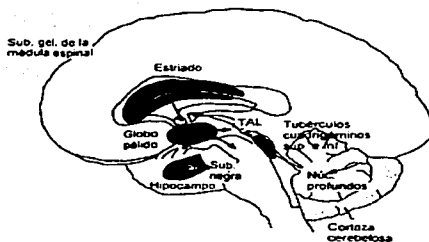


Figura 1. Sitios de mayor cantidad de GABA en el cerebro

1.1.4.1.1 Síntesis y degradación del GABA

El GABA se sintetiza a partir del ácido glutámico por acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), la cual utiliza como coenzima el fosfato de piridoxal, que a su vez, es sintetizado por la cinasa del piridoxal a partir de piridoxina (Newman, 1998). El ácido glutámico precursor del GABA, se sintetiza a partir de la glutamina por acción de la enzima glutaminasa. El GABA se libera de la neurona en el espacio intersináptico de donde se capta por las células gliales que transforman el ácido glutámico. La glutamina sale de la célula glial y se capta por las terminales nerviosas donde es precursor principal del ácido glutámico que posteriormente sirve a la GAD para la síntesis del GABA. La degradación del GABA se lleva a cabo en la mitocondria y se relaciona con el ciclo de Krebs. La enzima transaminasa, que depende del fosfato de piridoxal, se transforma a semialdehído succínico (Gilman y Winans, 1998). Ver figura 2.

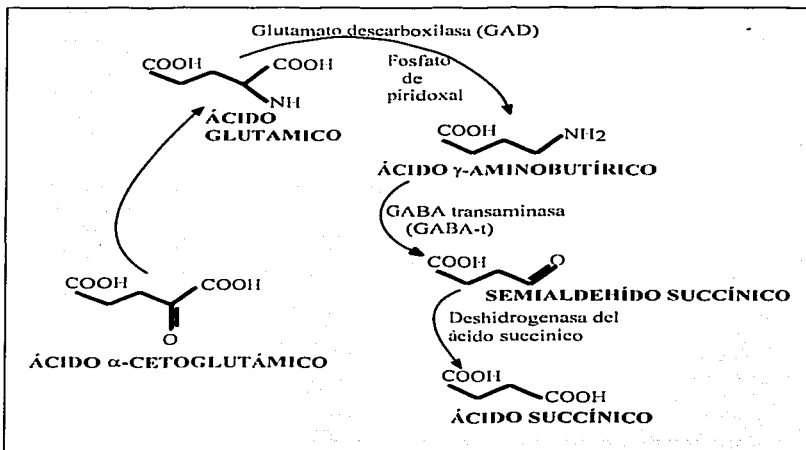


Figura 2. Metabolismo del GABA

1.1.4.1.2 Transmisión GABAérgica

La liberación del GABA en las terminales sinápticas se puede efectuar de dos formas: a) espontánea o basal, la cual es independiente tanto de la estimulación como del Ca^{2+} , y no se inhibe por bloqueadores del influjo de calcio en la terminal nerviosa y b) iónica o constante, la cual mantiene una inhibición constante de los sistemas de neurotransmisión (Feria, 1986).

El mecanismo responsable de la liberación del GABA en el espacio sináptico consta de un sistema de captación de alta afinidad dependiente de iones sodio (Na^{+2}) y de iones cloro (Cl^{-}). El sistema se localiza tanto en las células gliales como en las terminales nerviosas GABAérgicas.

En la terminal el neurotransmisor recién acumulado se distribuye de tal forma que puede almacenarse en pozos disponibles para su posterior liberación, pero se ha demostrado que el GABA se libera preferentemente recién sintetizado (Gilman y Winans, 1998).

Se ha reportado que los fármacos que imitan la acción del GABA como el muscimol no tienen efectos terapéuticos debido a que inhiben la recaptación o alteran el recambio del GABA como ácido amino-oxiacético. El GABA tiene al menos dos tipos de receptores para su acción inhibitoria, el receptor GABA_A y GABA_B para fármacos neuroactivos, entre los que se encuentran las benzodiazepinas y los barbitúricos (Klein y col., 1995; Kume y col., 1996; Bolser 1995).

1.1.4.2 Serotonina (5-HT)

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) actúa en la regulación de la función del músculo liso en los aparatos cardiovascular y digestivo, regula las funciones plaquetarias y también funciona como neurotransmisor en el SNC regulando funciones como el sueño, la función cognoscitiva, percepción sensorial, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, apetito, conducta sexual y secreción hormonal. La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano que se hidroxila por la hidroxilasa del triptófano, en presencia de oxígeno molecular y factor de pteridina reducido, para formar el L-5-hidroxitriptófano que se convierte en serotonina por la acción de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. La degradación de la serotonina se lleva a cabo mediante la enzima monoaminoxidasa (MAO) que forma el acetaldehído del 5-hidroxiindol que se convierte en ácido 5-hidroxiindolacético por la acción de la aldehído deshidrogenasa. Una vía alternativa de la degradación de la serotonina es la formación de un alcohol llamado 5-hidroxitriptosol que se forma a partir de la reducción del acetaldehído del 5-hidroxiindol realizada por la aldehído reductasa. Finalmente, el 5-HIAA se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades del 5-hidroxitriptosol. Ver figura 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

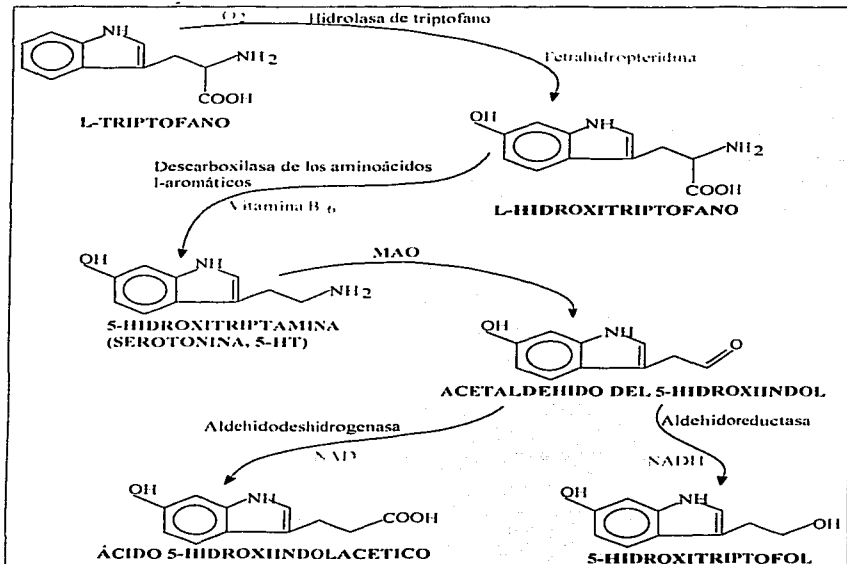


Figura 3. Metabolismo de la serotonina

Las funciones de la serotonina están reguladas por diferentes tipos de receptores que se agrupan en siete familias que son 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5HT₇ (Bradley y col., 1986; Hoyer y col., 1994). El receptor 5HT₁ comprende 5 diferentes subtipos el 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E} y 5HT_{1F} acoplados a la proteína G_{1/o} para inhibir la formación AMPc (Martín y Humphrey, 1997). El receptor 5HT₂ comprende 3 subtipos: el 5HT_{2A}, 5HT_{2B} y el 5HT_{2C} los cuales están acoplados a la proteína G_{q/11} que participa en aumentar la hidrólisis de fosfatos de

inositol e incrementar el calcio citosólico. El receptor $5HT_3$ está acoplado a un canal para los iones sodio y potasio (Malone y col., 1991). Los receptores $5HT_4$, $5HT_5$, $5HT_6$ y $5HT_7$ están acoplados a la proteína Gs y promueven la formación de AMPc (Sleight y col., 1998; Heidmann y col., 1997). La serotonina induce una hiperpolarización mediada por receptores $5-HT_{1A}$, en las neuronas del hipocampo, seguida de una despolarización lenta mediada por los receptores $5-HT_4$. Los receptores $5-HT_{2A}$ se localizan en las interneuronas GABAérgicas. La activación de estas interneuronas intensifican la descarga de GABA ocasionando un bloqueo en los receptores $5-HT_{2A}$ produciendo la hiperpolarización de las neuronas. Las neuronas del sistema serotoninérgico se encuentran en los núcleos del rafe del tallo encefálico y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal (Sander-Bush y Mayer, 1996).

1.1.5 TERAPÉUTICA DE LA ANSIEDAD

El tratamiento de la ansiedad consiste en la aplicación de terapia psicológica y tratamiento con agentes químicos o con plantas (Howard, 1993).

1.1.5.1 Terapias Psicológicas

Los trastornos de ansiedad son tratados con terapias, tales como la "Terapia de comportamiento cognoscitivo", la cual consiste en enseñar al paciente a ver las situaciones de pánico de manera diferente mostrándole diferentes formas de controlar la ansiedad, ya sea con ejercicios de respiración o con técnicas que dan un nuevo enfoque a la atención. Otra técnica es la "Terapia de exposición", que frecuentemente mitiga las fobias resultantes de un trastorno de pánico, ésta consiste en exponer al paciente paulatinamente a las situaciones que le causan problemas hasta que pueda superarlas. Los inconvenientes de estas terapias radican en el costo elevado que éstas tienen y en que los pacientes no siempre pueden tener acceso. Aunque existan instituciones que les facilitan el poder recibir las terapias, las personas que padecen los trastornos de ansiedad muchas veces se niegan a acudir a las terapias y a ser atendidos por un psicólogo o un psiquiatra, quienes pueden combinar las terapias psicológicas con la administración de medicamentos para el control de la ansiedad (Dickey, 2000).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.1.5.2 Tratamiento Farmacológico

Los fármacos eficaces en el tratamiento de la ansiedad se pueden clasificar en tres grupos: antidepresivos con acciones ansiolíticas (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, inhibidores de la monoamino-oxidasa); Bloqueadores beta-adrenérgicos (hormonas esteroidales) y en especial las benzodiacepinas (Rodríguez, 2000).

1.1.5.2.1 Antidepresivos tricíclicos

La imipramina, la desipramina y la cloripramina son los principales antidepresivos tricíclicos utilizados en el control de la ansiedad. El mecanismo de acción de estos fármacos es el bloqueo de la recaptura de serotonina ó adrenalina induciendo su permanencia en los espacios sinápticos, efecto que induce la desensibilización de los receptores sinápticos. Las propiedades ansiolíticas de estos fármacos se pueden relacionar además con los receptores GABAérgicos (Rodríguez, 2000).

Los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar efectos secundarios graves. El porcentaje de muerte de pacientes hospitalizados por sobredosis es del 2 al 3%, lo anterior sucede cuando este tipo de fármacos intervienen con las funciones miocárdicas. Otros efectos colaterales son: sequedad de la boca, midriasis, visión borrosa, convulsiones y coma. Algunos pacientes experimentan una transición de una fase pasiva a una de excitación excesiva dentro del mismo estado depresivo, situación que puede ser peligrosa en pacientes con intentos suicidas. En la figura 4 se muestran las estructuras de algunos fármacos tricíclicos (Baldessarini, 1996).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

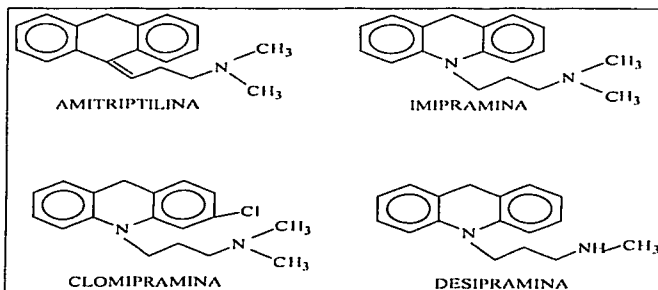


Figura 4. Estructuras de los fármacos tricíclicos

1.1.5.2.2 Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina

La fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina son fármacos que inhiben selectivamente la recaptura de la serotonina. Ejerciendo acciones antidepresivas y ansiolíticas. La fluoxetina reduce de manera significativa los síntomas de la ansiedad generalizada y de los trastornos obsesivo-compulsivos, así como el ataque de pánico. La figura 5 muestra las estructuras de los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (Goodnick, 1994).

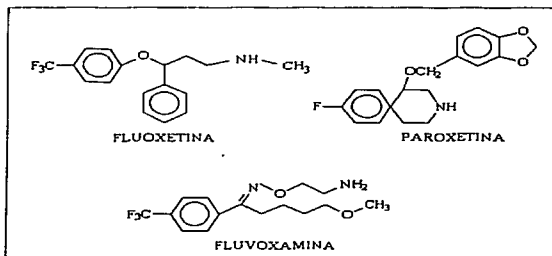


Figura 5. Estructuras de los fármacos inhibidores de la recaptura de la serotonina

1.1.5.2.3 Agonistas selectivos a los receptores de la serotonina (5-HT)

La gespirona, la ipsapirona y la buspirona, son fármacos relativamente nuevos que ejercen acciones antidepressivas y ansiolíticas, cuya acción es como agonistas selectivos de los receptores de 5-HT_{1A} y a diferencia de las benzodiazepinas no producen sedación ni relajación muscular. La buspirona es el prototipo de este tipo de sustancias y es eficaz en el tratamiento de la ansiedad generalizada y del ataque de pánico, sin efecto terapéutico contra la fobia social (Schallek, 1779) ver fig. 6.

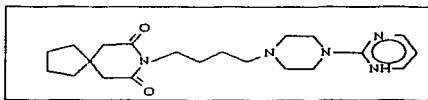


Figura 6. Buspirona. agonista selectivo de los receptores de la serotonina.

1.1.5.2.4 Inhibidores de la monoaminooxidasa

La fenelcina, la tranilcipromina y la pargilina son antidepressivos que ejercen además algunas acciones ansiolíticas (fig.7), son inhibidores irreversibles de la enzima monoaminooxidasa (MAO) y sus efectos se establecen a largo plazo. La MAO es la responsable de la degradación de la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. Estos fármacos incrementan los niveles de las monoaminas en la sinapsis ejerciendo así sus efectos terapéuticos (Graef, 1986). Los inhibidores de la MAO pueden producir efectos colaterales como aumento en la presión arterial y vértigo, especialmente cuando se combinan los alimentos que contienen tiramina (Rodríguez, 2000).

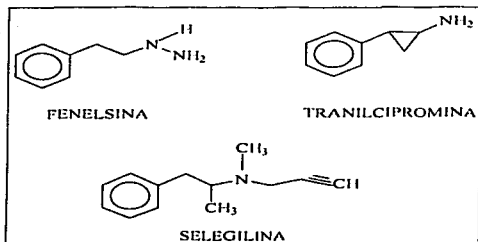


Figura 7. Fármacos inhibidores de la monoamino-oxidasa.

1.1.5.2.5 Hormonas esteroidales

El estradiol y la progesterona son hormonas que ejercen acciones directas sobre los receptores GABAérgicos. Se ha encontrado que la alopregnenolona, un metabolito de la progesterona, tiene un mayor efecto terapéutico y se emplean principalmente en los ataques de pánico y fobias (Rodríguez, 2000).

1.1.5.2.6 Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son los principales fármacos que se emplean para el tratamiento de la ansiedad. Las benzodiazepinas se descubrieron en la década de los 50's, la primera de ellas fue el clordiazepóxido y a partir de ésta se han desarrollado una gran serie. Las benzodiazepinas ejercen un espectro amplio de actividades terapéuticas como relajantes musculares, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos, pero primordialmente como agentes ansiolíticos (Scaller y col., 1979).

Las benzodiazepinas tienen un efecto selectivo en el SNC, lo cual les permite producir efectos tales como: la calma, sedación, somnolencia, amnesia, disminución de la actividad cognitiva, alivio de la ansiedad, sensación de relajación física y mental semejante a la de una

intoxicación alcohólica. Los pacientes se relajan y se sienten aliviados de toda preocupación, algunas veces están somnolientos, con el habla entorpecida, incoordinación muscular y ataxia. Aparte de las acciones terapéuticas antes mencionadas las benzodiazepinas pueden producir efectos adversos tales como: mareos, cefalea, náuseas, nerviosismo y desinhibición de la conducta, lo cual se puede reflejar en agresividad y hostilidad por parte del paciente (Sannerud, 1995; Swedberg, y col., 1995). Las desventajas de su uso es que están restringidas:

- En el manejo u operación de máquinas peligrosas.
- En los trastornos depresivos del estado de ánimo o en las psicosis.
- En individuos con potencial para desarrollar dependencia de fármacos.
- Con el uso conjunto de alcohol o con otros depresores del SNC.
- En las mujeres embarazadas y posiblemente en todas las mujeres en edad de tener hijos.
- En ancianos los efectos de los fármacos pueden ser indiferenciales o contribuyentes de la enfermedad cerebral orgánica.

1.1.5.2.6.1 Propiedades de las benzodiazepinas

La estructura química de las benzodiazepinas esta compuesta, como se muestra en la fig. 8, por un anillo bencénico (a) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros (b). Diversos sustituyentes en los anillos han modificado la actividad terapéutica de las benzodiazepinas, por lo que existe una gran variedad de ellas (fig. 9), algunas de las cuales presentan mayor o menor efecto ansiolítico y/o relajación muscular o alguna otra combinación de efectos (Hobbs, Rall y Verdoorn: 1996).

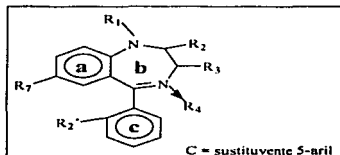


Figura 8. Estructura general de las benzodiazepinas.

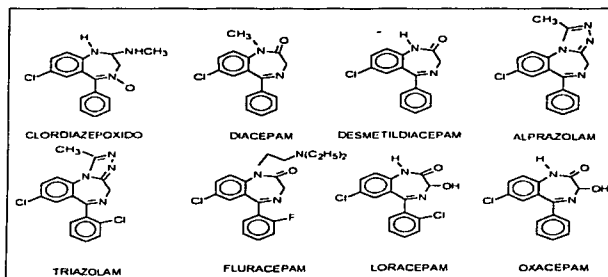


Figura 9. Estructura química de algunas benzodiazepinas .

1.1.5.2.6.2 Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas potencian los efectos del GABA y la transmisión GABAérgica, no actúan como agonistas o antagonistas del GABA ni afectan su liberación, la síntesis o el metabolismo del GABA. Las benzodiazepinas actúan en receptores específicos, muchos de los cuales están estrechamente asociados con los receptores GABA_A y los canales transmembrana para el cloro (Sundaram, 1997), y con receptores inespecíficos, por lo que se les conoce como receptores heterogéncos o polimórficos.

Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura del canal de Cl⁻ potenciando el efecto inhibitor del GABA y facilitando la unión del ligando endógeno (Klein, 1995).

1.1.5.2.6.3 Efecto secundario y toxicidad de las benzodiazepinas

Los efectos adversos más frecuentes de las benzodiazepinas son la depresión excesiva de las funciones del SNC. En dosis bajas producen somnolencia, sueño, confusión mental y procesos mentales lentos, desorientación, ataxia, habla balbuceante, nistagmo, amnesia leve o severa y producción o agravamiento de los síntomas de demencia. En algunos casos, las

benzodiazepinas causan conducta agresiva, hiperactividad, delirio y a veces insomnio o depresión severa. Las dosis mayores a las terapéuticas, o a las dosis terapéuticas en presencia de alcohol u otros depresores pueden resultar en depresión respiratoria, coma, alucinaciones, pesadillas, confusión, delirio, amnesia, desorientación y depresión; todos estos efectos tóxicos agudos pueden ser más severos en los pacientes ancianos (Smith, 1996).

Las benzodiazepinas pueden desarrollar tolerancia aguda y crónica a las acciones sedantes y depresoras del SNC. Incluso dosis hipnóticas diarias de fluracepam dan como resultado un notable aumento en el tiempo de sueño durante la primera noche; la administración continua de las benzodiazepinas gradualmente regresa la duración del sueño al nivel basal y a los efectos relajante muscular y ansiolítico (Hobbs, Rall y Verdoorn; 1996).

1.1.6 Modelos experimentales

Una amplia variedad de modelos experimentales en animales han sido propuestos para la evaluación de fármacos con actividad ansiolítica. En los modelos experimentales se pueden emplear animales, tales como: ratas, ratones, perros, gatos, conejos, hámster, chimpancé, entre otros. Los fármacos modifican las tendencias naturales de exploración de estos animales, conducta que es utilizada como parámetro en la evaluación de la ansiedad (Crawley, 1985).

Los ratones por su naturaleza tienen alta tendencia a explorar, esta conducta permite diseñar una serie de modelos experimentales en los que se puede inducir al animal en medios desconocidos a la exploración o en promover la disminución en la respuesta al colocarlo en un medio aversivo, peligroso o nuevo (Guy y Gardner, 1985).

1.1.6.1 Propiedades de los modelos experimentales

Un modelo experimental debe cumplir con ciertas características:

- Alta eficiencia
- Reproducibilidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Especificidad
- Debe ser cuantitativo y que los resultados puedan ser sometidos al análisis estadístico (Dallas, 1985).

Algunos de los modelos útiles para evaluar la ansiedad son:

- Modelo de campo abierto
- Modelo de cruce castigado
- Modelo de la cruz elevada
- Modelo del tablero con orificios
- Prueba de la escalera
- Modelo de transición luz-oscuridad
- Modelo de interacción social
- Modelo de agresividad en el ratón macho inducida por el aislamiento

1.1.6.1.1 Modelo de campo abierto

Consiste de un sistema para medir la actividad exploratoria cuando un ratón es colocado en un medio a campo abierto desconocido. El campo desconocido es equipado con bulbos fotosensibles, sensores electrostáticos o líneas diseñadas en la superficie del piso. Cada vez que un aditamento entra en contacto con el animal (ratón) se considera como una unidad de actividad exploratoria. Técnicas de observación humana se han reemplazado por sistemas de microprocesadores electrónicos. El campo es cruzado automáticamente, consiste de un cuadro de polietileno cuyas dimensiones se encuentran en el rango de 10 x 20 cm, 20 x 40 cm ó 40 x 40 cm y sus paredes son de por lo menos 10 cm de alto. Las sesiones varían de 5 hasta 25 minutos. Este modelo mantiene condiciones de iluminación normal durante el ciclo de oscuridad de los ratones. El mayor efecto ansiolítico en la actividad exploratoria en el modelo de campo abierto es una significativa reducción del contacto de los bulbos, fotoceldas o líneas (Beck y Hau, 1984).

1.1.6.1.2 Modelo de cruce castigado

Es un modelo sensible y útil para evaluar situaciones conflictivas en ratas y primates, se deriva del modelo en el que un estímulo luminoso inhibe la actividad exploradora en estos animales. La cámara original consiste de una caja de polietileno opaco de 25 x 18 x 16 cm, con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

un piso cubierto por placas de metal separadas unas de otras por una grapa de 4mm, la cual está conectada a un generador eléctrico. El parámetro que se mide en esta evaluación es la inhibición del comportamiento exploratorio debido a un choque eléctrico. El efecto ansiolítico incrementa el número de choques eléctricos aceptados por el animal (Hasecoy et col., 2000; Treit, 1985).

1.1.6.1.3 Modelo de la cruz elevada

Este método consiste en evaluar el efecto ansiolítico de una situación conflictiva. El aparato consiste de cuatro brazos que se interceptan en un punto en forma de cruz, esta elevada 50 cm del piso, de manera uniforme cada brazo mide 50 x 10 cm y todo esta cubierto por paredes de 40 cm de alto. La intersección de los brazos mide 10 x 10 cm y en los brazos derechos se coloca un foco que puede variar de intensidad. El aparato se coloca en un espacio donde no haya ruido y las evaluaciones se realizan durante la fase media del ciclo luz-oscuridad (10:00 a.m. a 2:00 p.m.), el parámetro a medir es la velocidad con la que el animal recorre los brazos y el número de veces que entra en los brazos abierto y en los cerrados (Quintero y col., 1985; Stock, 2000).

1.1.6.1.4 Modelo del tablero con orificios

Es una técnica particular que evalúa la naturaleza exploratoria de los animales y que se aplica de forma particular a los ratones. Consiste de un alojamiento con orificios cuyas dimensiones son 40 x 40 cm y 16 orificios de 3 cm de diámetro. La prueba se realiza colocando el ratón en el centro del aparato y contando el número de veces que introduce la cabeza a cada orificio en tres minutos. El efecto ansiolítico hace que el número de veces que introduce la cabeza a algún orificio aumente (File y Pellow, 1985).

1.1.6.1.5 Prueba de la escalera

Este método consiste en colocar a un ratón sobre una escalera con 5 peldaños totalmente cubierta, se observa el número de peldaños que sube y baja el ratón, así como también se observa el número de veces que se incorpora sobre sus extremidades traseras en tres minutos. En

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

condiciones normales el número de observaciones aumenta pero cuando se administra un agente ansiolítico disminuyen en comparación con un control. Este modelo se caracteriza por ser simple, rápido y selectivo para agentes ansiolíticos (Keane y Morre, 1984; Pollard y Howard . 1986).

1.1.6.1.6 Modelo de transición luz-oscuridad

Este modelo consiste de una caja de polipropileno de 44 x 21 x 21 cm dividida en tres compartimentos. El compartimiento central se oscurece con pintura de color negro y los otros compartimentos se equipan con luz fluorescente de diferente intensidad, cada compartimiento tiene acceso al siguiente con la finalidad de permitir el paso de los animales. En cada división se coloca un aditamento especial que detecta el movimiento de los ratones cuando pasan de una cámara a la otra. Se observa el número de veces que el animal pasa a los diferentes compartimentos. La administración del agente ansiolítico aumenta las transiciones de luz-oscuridad. Las observaciones se realizan por un tiempo de diez minutos (Crawley, 1985).

1.1.6.1.7 Modelo de interacción social

En este modelo se coloca a un par de ratones en un medio desconocido y bajo condiciones de luz normal del día durante su ciclo de oscuridad. Los controles disminuyen su tendencia normal a explorarse entre ellos, mientras que cuando se administra un agente ansiolítico la interacción social y en un medio desconocido aumenta entre ellos en comparación con la actitud que tienen cuando el medio es conocido (Guy y Gardner, 1985).

1.1.6.1.8 Modelo de agresividad en el ratón macho inducida por el aislamiento

Este modelo se diseñó con base a que el aislamiento induce agresividad en el animal. El método consiste en separar a los ratones en cajas de polipropileno en forma individual por cuatro semanas, transcurrido este tiempo se introduce a otro ratón en la caja o en un medio desconocido para ambos ratones observándose agresividad entre ellos, pero al administrar un agente ansiolítico la agresión disminuye o se anula por completo (Crawley, 1985).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos de ansiedad constituyen un serio problema de salud pública. Se trata de un grupo de enfermedades que como su nombre lo indica cursan con ansiedad y afectan al ser humano en cualquier etapa de su ciclo vital (Bersh, 1997). Los trastornos de ansiedad son expresiones diversas de la ansiedad anormal-patológica, constituyen una respuesta incorrecta ante un determinado estímulo, ya sea por su intensidad, duración o por que se presente fuera de contexto. Pero la importancia de estos trastornos radica en su alta prevalencia y el sufrimiento que presenta, tanto el paciente como para su familia, por su interferencia con el funcionamiento social, afectivo y cognoscitivo (Bersh, 1997; Dickey, 2000).

A pesar de que en la actualidad se cuenta con tratamientos de diversos tipos (terapias, administración de sustancias de origen natural o sintético) que se pueden emplear solas o combinadas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, estos presentan algunos inconvenientes, ya sea por que desarrollan tolerancia, dependencia o efectos adversos no deseados (Rodríguez, 1997).

En estudios neurológicos se ha observado que en estados o eventos en los cuales se presenta ansiedad los niveles de los neurotransmisores GABA y serotonina se encuentran por debajo de lo normal (Banerjee, 1995). Por otro lado, se sabe que el GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que una alternativa para su llegada al cerebro sería la administración de profármacos con una mejor liposolubilidad que atravesaran dicha barrera cerebral y permitieran aumentar las concentraciones cerebrales de GABA. Con este propósito en el presente trabajo se evaluó la actividad ansiolítica de una serie de derivados del GABA en un modelo experimental de ansiedad en ratones, así como su efecto en la coordinación motora, la relajación muscular y su toxicidad aguda.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3 HIPÓTESIS

La adición del grupo R-fenil-propenamida a la estructura del GABA aumenta su liposolubilidad y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica para producir actividad ansiolítica sin causar relajación muscular o alteraciones en la actividad motora.

4 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto ansiolítico de una serie de GABA-AMIDAS derivadas de la *N*-GABA-3-(R-FENIL)-2-E-PROPENAMIDA mediante el modelo experimental de exploración, así como su efecto en la fuerza de tracción, en la coordinación motora y su toxicidad aguda mediante los métodos de tracción, rota-rod y Lorke, respectivamente, en ratones.

4.1 Objetivos específicos

- Realizar las curvas dosis-respuesta de la actividad ansiolítica, la coordinación motora y la relajación muscular de las GABA-AMIDAS en ratones.
- Realizar una curva dosis-respuesta de diazepam (DCP) como control positivo en la evaluación del efecto ansiolítico, la coordinación motora y la relajación muscular.
- Evaluar la toxicidad aguda mediante la determinación de la DL_{50} de cada una de las GABA-AMIDAS.
- Calcular el coeficiente de reparto de cada una de las GABA-AMIDAS

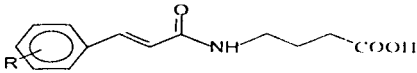
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Compuestos de prueba (GABA-AMIDAS)

En la tabla I se presenta la estructura patrón de las GABA-AMIDAS, los sustituyentes y los nombres correspondientes a cada una.

Tabla I. Serie de GABA-AMIDAS.

		
Formula general de las GABA-AMIDAS		
Sustituyente R	Clave	Nombre
H-	GA-1	<i>N</i> -gaba-3(fenil)-2- <i>E</i> -propenamida
3-CH ₃ O-	GA-2	<i>N</i> -gaba-3(3-metoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
4-CH ₃ O-	GA-3	<i>N</i> -gaba-3(4-metoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
3-Cl-	GA-4	<i>N</i> -gaba-3(3-clorofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
4-Cl-	GA-5	<i>N</i> -gaba-3(4-clorofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
4-NO ₂ -	GA-6	<i>N</i> -gaba-3(4-nitrofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
3-NO ₂ -	GA-7	<i>N</i> -gaba-3(3-nitrofenil)-2- <i>E</i> -propenamida
3,4-CH ₃ O-	GA-8	<i>N</i> -gaba-3(3,4-dimetoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
3,5-CH ₃ O-	GA-9	<i>N</i> -gaba-3(3,5-dimetoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida
2,4-CH ₃ O-	GA-10	<i>N</i> -gaba-3(2,4-dimetoxifenil)-2- <i>E</i> -propenamida

5.2 Material biológico

Para la evaluación de las GABA-AMIDAS se utilizaron ratones Taconic (SW) de 25 -30 gramos de peso corporal con un ciclo luz/oscuridad de 12 horas. Con libre acceso al alimento y al agua (*ad libitum*).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.3 Preparación de los compuestos

Las GABA-AMIDAS y el DCP se homogencizaron y se resuspendieron en el vehículo que consistió en tween 80 al 0.5% en solución salina. Los compuestos se prepararon siempre antes de ser utilizados y se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 0.1ml/10 g. Las curvas se realizaron con al menos 6 dosis en un rango de 3 a 300mg/kg.

5.4 Evaluación de la ansiedad

Este modelo experimental de exploración, consta de un cilindro de vidrio de un grosor de 5 mm, diámetro de 13 cm y una altura de 20 cm. Los ratones se colocaron, uno a la vez, dentro del cilindro e inmediatamente se contaron las incorporaciones que manifestaron sobre sus extremidades posteriores y colocando firmemente las extremidades anteriores sobre la pared del cilindro por un periodo de 5 minutos (Hiller, 1996). Esta determinación se realizó 30 minutos después de haber administrado los tratamientos correspondientes.

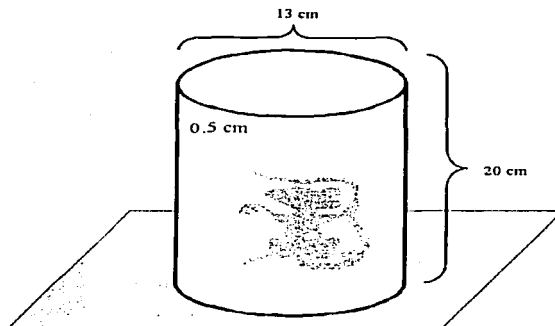


Figura 10. Modelo experimental de exploración para evaluar la ansiedad

5.5 Evaluación de la relajación muscular

El equipo para la prueba de relajación muscular, consta de dos soportes universales sobre los cuales se sujeta un alambre de acero inoxidable de 1 mm de diámetro, 20 cm de largo y a una altura de 40 cm. Para el experimento se realizó una selección previa de aquellos animales que permanecieron sujetos a la barra al menos por 30 segundos. Se formaron grupos de 6 animales. La prueba consistió en colocar a cada ratón sobre el alambre para que se sujete con las extremidades anteriores, impidiendo que se apoyara con las extremidades posteriores. El ratón se sujeto firmemente de la cola, sin hacer presión para no lastimarlo. Los ratones debieron mantenerse sujetos por 30 segundos cada vez que se realizó la prueba (Simiand, 1989). El experimento se determinó a intervalos de 10 min durante 120 min después de la administración del compuesto de prueba o el fármaco de referencia (DCP).

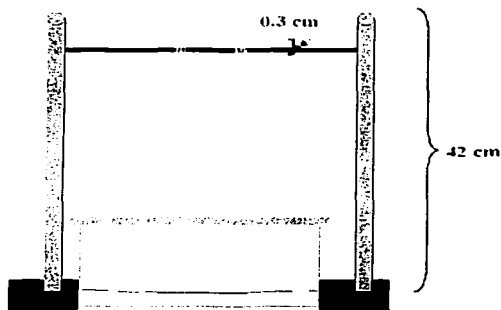


Figura 11. Modelo para evaluar la fuerza de sujeción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.6 Evaluación de la coordinación motora

Al igual que la prueba de tracción se realizó una selección previa de los animales que permanecieron al menos 2 min en el rota rod (Mod. 7600 Ugo Basile, 4 cm de diámetro, velocidad constante de 16 rpm). Se formaron grupos con 6 animales. La prueba se determinó a intervalos de 10 min durante 120 min después de la administración de las GABA-AMIDAS o el fármaco de referencia (Boissier, 1972). Se midió el tiempo en el cual los ratones permanecieron en el cilindro en movimiento hasta un máximo de 2 min en cada periodo de evaluación (González-Trujano, y col., 1998).

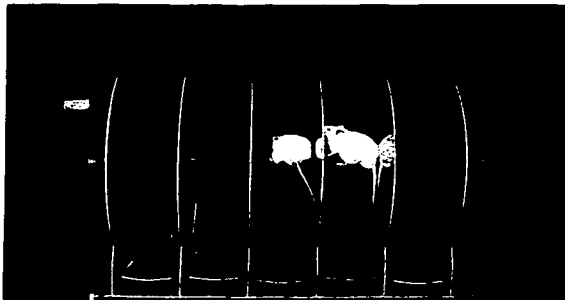


Figura 12. Rota-rod para evaluar la coordinación motora

5.7 Evaluación de la Toxicidad

La dosis letal 50 (DL₅₀) se determinó siguiendo el método descrito por Lorke, el cual consistió en administrar dosis en orden creciente hasta conocer la dosis a la cual se presenta muerte en los ratones de acuerdo a la tabla II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla II. Dosis (mg/kg) administradas para la evaluación de la toxicidad aguda.

Ratones muertos en base a las dosis administradas en la primer etapa.			Cambio de dosis para la segunda etapa			
10	100	1000		1600	2900	5000
0/3*	0/3	0/3		1000**	1600	2900
0/3	0/3	1/3	600	1000**	1600	2900
0/3	0/3	2/3	200	300	800	1600
0/3	0/3	3/3	140	225	370	600
0/3	1/3	3/3	50	100	200	400
0/3	2/3	3/3	20	40	80	160
0/3	3/3	3/3	15	25	40	60
1/3	3/3	3/3	5	10**	20	40
2/3	3/3	3/3	2	4	8	16
3/3	3/3	3/3	1	2	4	8

* Número de animales que murieron/ Número de animales usados.

** Resultados de la primera etapa tomados sobre estas dosis.

- Segunda etapa: Determinación de la DL₅₀.

Una vez comparados los resultados con la tabla anterior, se formaron los grupos correspondientes a las dosis a evaluar, con tres ratones cada uno. Para calcular la DL₅₀ por este método se calcula la media geométrica de las dosis en las cuales se encontró el 0% y el 100% de mortalidad (Lorke, 1983).

5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando la prueba no paramétrica II de Kruskal-Wallis, seguida de una prueba "a posteriori" en base al método de Dunn's para su comparación con el control para una $P = 0.05$ en el programa de computo Sigma Stat .

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6 RESULTADOS

Como una etapa inicial los compuestos se evaluaron a la dosis de 100 mg/kg. En la figura 13 se presenta el efecto ansiolítico de las GABA-AMIDAS (GA 1-10) en comparación con el grupo control. Como se observa, las GA-1, GA-6, GA-8 y GA-10 presentaron un efecto ansiolítico significativo. Las GA-5 y GA-7, aunque en menor proporción, también indujeron dicho efecto. Mientras que las GA-2, GA-3, GA-4 y GA-9 no promovieron cambios.

De esta evaluación preliminar se seleccionaron las GA-1, GA-5, GA-7, GA-8 y GA-10 para realizar las respectivas curvas dosis-respuesta de su efecto ansiolítico y de curso temporal para la coordinación motora y la relajación muscular en el rango de dosis de 3 a 300 mg/kg.

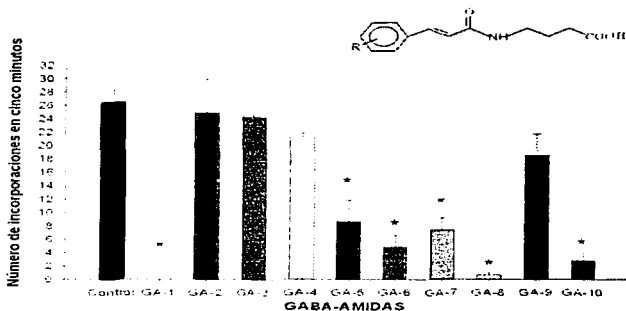


Figura 13. Efecto ansiolítico de diez GABA-AMIDAS derivadas de la *N*-GABA-3-(*R*-fenil)-2-*E*-propenamida en el modelo experimental de exploración a la dosis de 100 mg/kg. Cada barra representa \pm EIM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.1 Evaluación del efecto ansiolítico

Las GABA-AMIDAS GA-1, GA-7, GA-8 y GA-10 produjeron un efecto ansiolítico dosis-dependiente (fig. 14, 20, 23 y 26). El mayor efecto ansiolítico se observó con GA-10, ya que la diferencia significativa comparado con el control fue a partir de la dosis de 10 mg/kg. Aunque en la GA-5 se observó una disminución significativa en la actividad exploratoria de los ratones este efecto disminuyó al administrar una dosis mayor a 30 mg/kg (fig. 17). Para la GA-8 el efecto fue significativo a partir de la dosis de 30 mg/kg, se observó más pronunciado en la dosis de 100 mg/kg y se empieza a revertir al aumentar la dosis a 300 mg/kg sin dejar de presentar efecto ansiolítico significativo (fig. 23). Tanto la GA-1 como la GA-7 indujeron efecto significativo a partir de la dosis de 56 mg/kg, el cual se hizo más pronunciado al aumentar la dosis hasta 300 mg/kg (fig. 14 y 20, respectivamente). El diazepam (fármaco de referencia) presentó un efecto significativo y dosis-dependiente similar a lo reportado por Pollard y Howard en 1986.

6.2 Evaluación del efecto en la coordinación motora

La GA-8 fue la que produjo una mayor alteración en la coordinación motora de los ratones, para los tiempos de 100 a 120 min en la dosis de 300 mg/kg. A pesar de ser pronunciado dicho efecto, éste no fue significativo (fig. 24). La GA-1 también alteró la coordinación de los ratones en la dosis de 300 mg/kg; y tampoco tuvo significancia como la GA-8, a pesar de que la incoordinación se observó de manera constante durante toda la prueba (fig. 15). Las GA-5, GA-7 y GA-10 prácticamente no modificaron la coordinación motora de los ratones. El diazepam sólo alteró la coordinación motora de los ratones a la dosis de 1 mg/kg, siendo significativamente diferente en los primeros 30 min de evaluación (fig. 30).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.3 Evaluación de la relajación muscular

La GA-8 produjo efecto relajante muscular en los ratones, dicha alteración fue mayor en la dosis de 100 mg/kg en los tiempos de 20 min hasta los 100 min de evaluación. Mientras que con la dosis de 300 mg/kg la alteración se inicia a partir de los 70 min y se mantiene disminuida en un 50% hasta el final de la prueba (fig. 25). La GA-1 indujo relajación muscular no significativa sólo en la dosis de 300 mg/kg, efecto que se mantuvo constante durante los 120 min de prueba. Las GA-5, GA-7 y GA-10 no modificaron la relajación muscular de los ratones (fig. 19, 21 y 28).

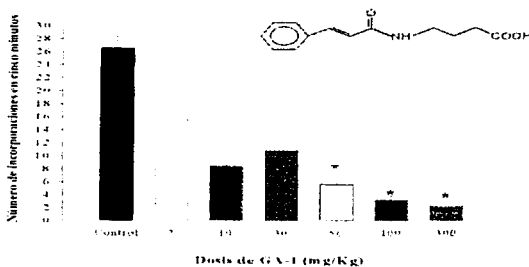


Figura 14. Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-1 en el modelo experimental de exploración. Cada barra representa \pm EEM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

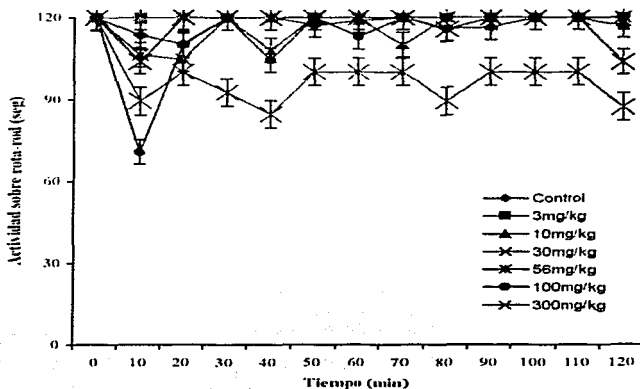


Figura 15. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-1 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

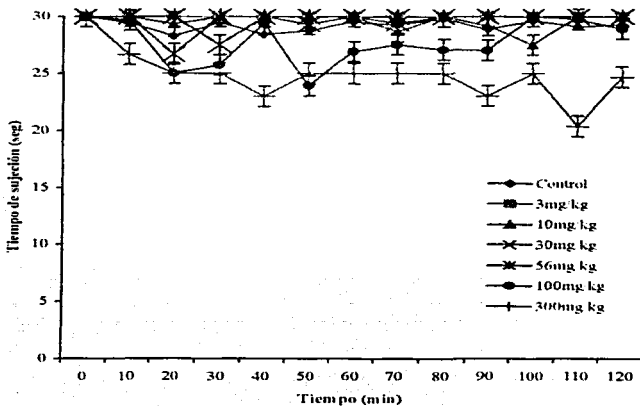


Figura 16. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-1 en la relajación muscular. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

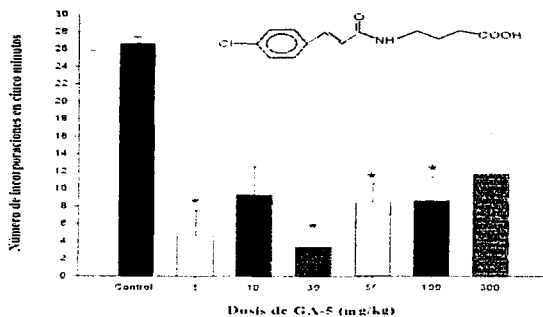


Figura 17. Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-5 en el modelo experimental de exploración. Cada barra representa \pm BEM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

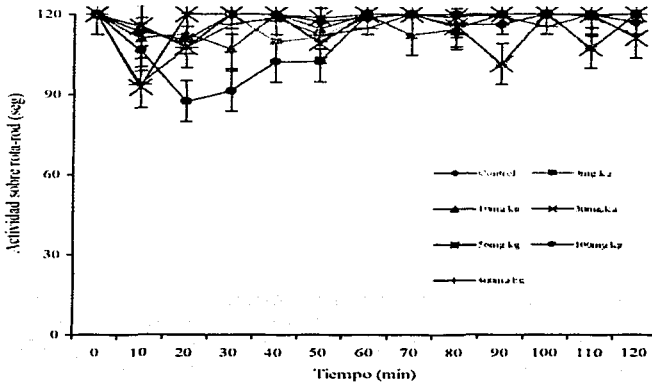


Figura 18. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-5 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

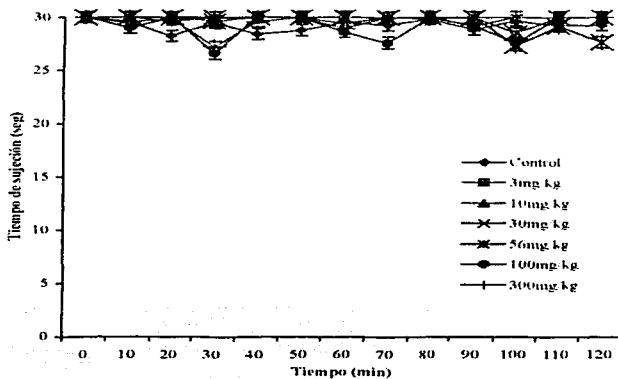


Figura 19. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-5 en la relajación muscular.
Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TEXIS CON
FALLA DE ORIGEN

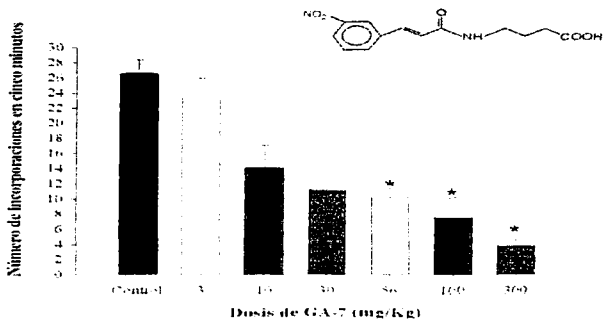


Figura 20. Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico producidos por la GA-7 en el modelo experimental de exploración. Cada barra representa \pm EEM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

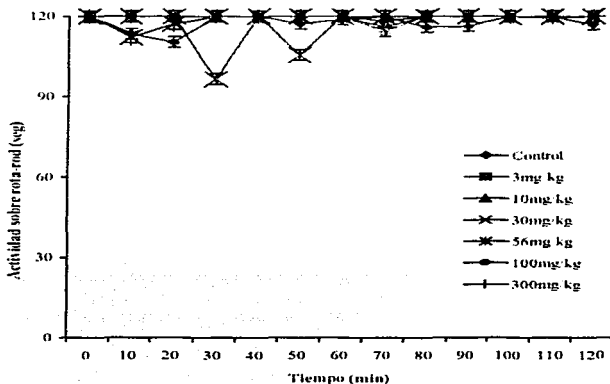


Figura 21. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-7 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod. Cada punto representa la media \pm BEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

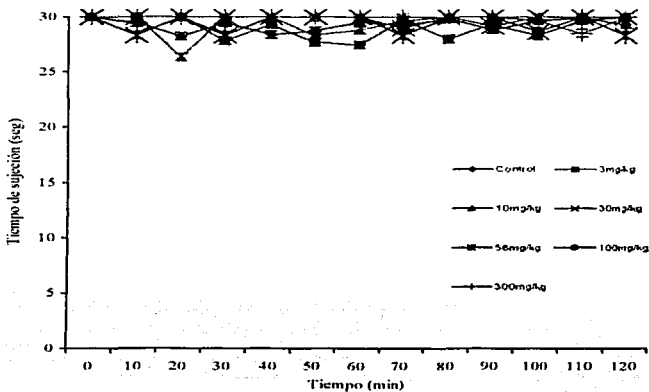


Figura 22. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-7 en la relajación muscular. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

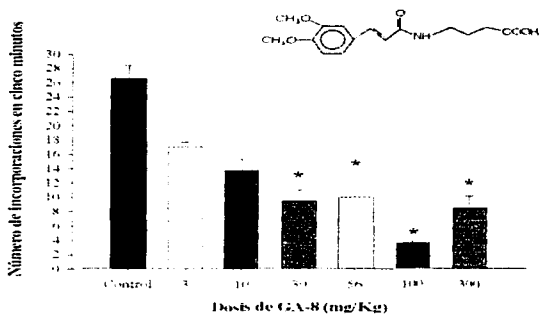


Figura 23. Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-8 en el modelo experimental de exploración. Cada barra representa \pm EEM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

TRUCOS CON
FALLA DE ORIGEN

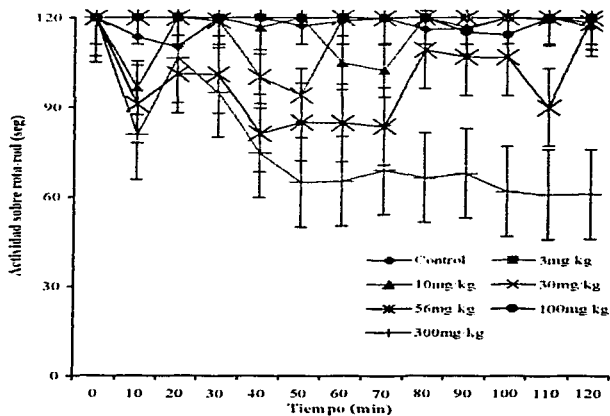


Figura 24. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-8 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

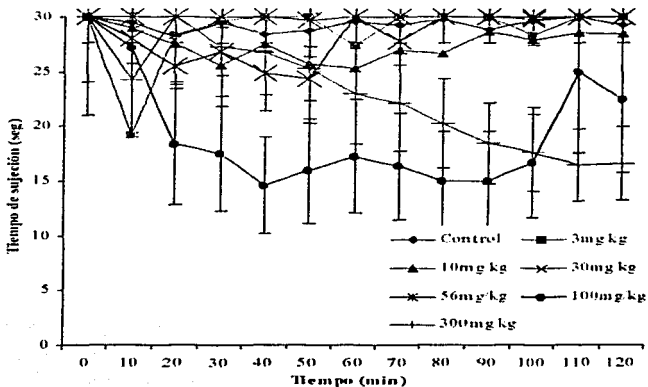


Figura 25. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-8 en la relajación muscular. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

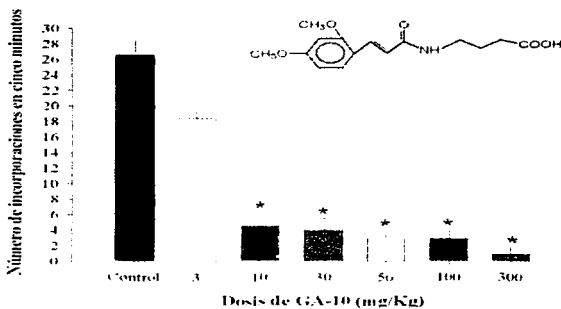


Figura 26. Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico de la GA-10 en el modelo experimental de exploración. Cada barra representa \pm EEM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

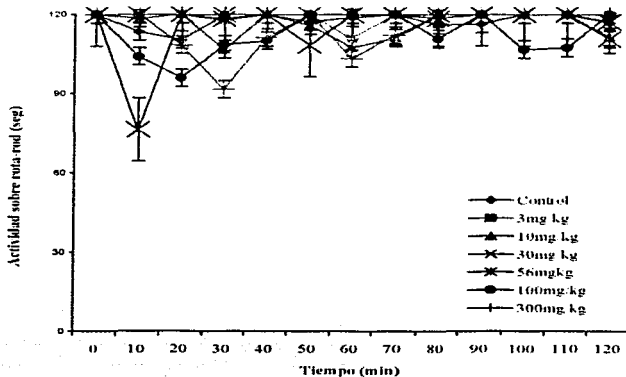


Figura 27. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-10 en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

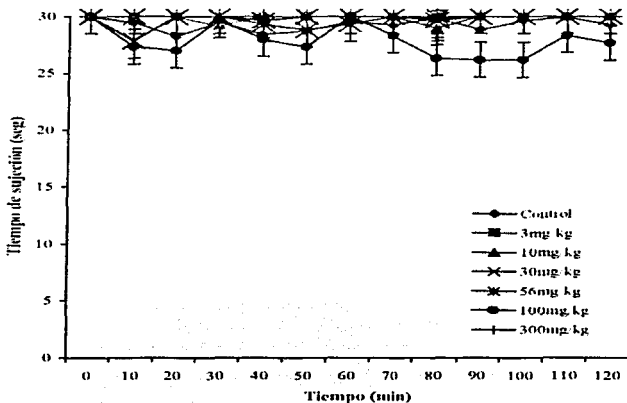


Figura 28. Curva dosis-respuesta del efecto de la GA-10 en la relajación muscular. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

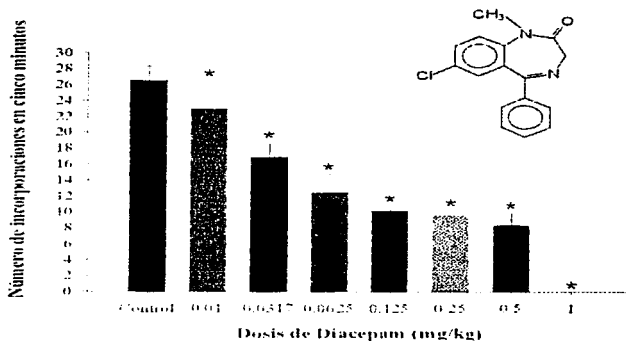


Figura 29. Curva dosis-respuesta del efecto ansiolítico del diazepam en el modelo experimental de exploración. Cada barra representa \pm EEM de al menos 6 determinaciones. * $p < 0.05$ Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

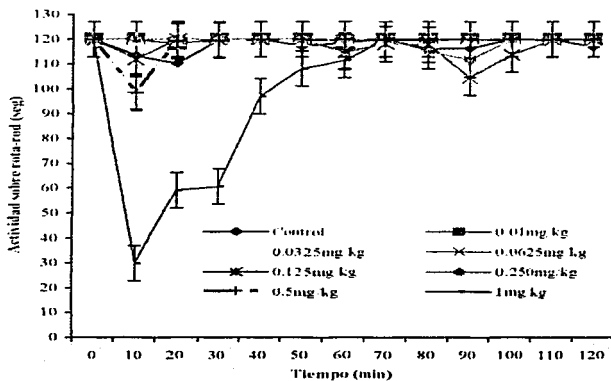


Figura 30. Curva dosis-respuesta del efecto del diazepam en la coordinación motora evaluada en el modelo del rota-rod. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

TESIS CON
SELLA DE ORIGEN

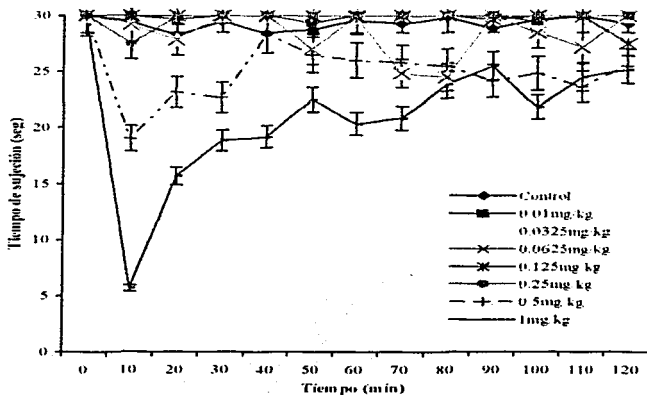


Figura 31. Curva dosis-respuesta del efecto del diazepam en la relajación muscular. Cada punto representa la media \pm EEM de al menos 6 determinaciones.

DIS CON
TALLA DE ORIGEN

6.4 Evaluación de la toxicidad de las GABA-AMIDAS

La determinación de dosis letal cincuenta (DL₅₀) de las GABA-AMIDAS de prueba consistió en administrar, para la primera etapa, dosis en un rango de 10 a 1000 mg/kg. Mientras que en la segunda etapa el rango fue de 1600 a 5000 para las GA-1, GA-5, GA-7 y GA-10, y de 140 a 600 mg/kg para la GA-8 dependiendo del índice de mortalidad de los ratones en la primera etapa y de acuerdo con los valores de la tabla III.

Tabla III. Evaluación de la dosis letal cincuenta(DL₅₀) de las GABA-AMIDAS

Fármaco.	dosis (mg/kg).	1a. Etapa.	dosis (mg/kg).	2a. Etapa.	DL ₅₀
GA-1	10	0/3	1600	0/3	3872.98
	100	0/3	3000	0/3	
	1000	0/3	5000	3/3	
GA-5	10	0/3	1600	1/3	1264.91
	100	0/3	3000	0/3	
	1000	0/3	5000	1/3	
GA-7	10	0/3	1600	0/3	2192.89
	100	0/3	3000	2/3	
	1000	0/3	5000	2/3	
GA-8	10	0/3	140	0/3	650
	100	0/3	225	0/3	
	1000	3/3	370	0/3	
			600	1/3	
GA-10.	10	0/3	1600	0/3	3872.98
	100	0/3	3000	0/3	
	1000	0/3	5000	3/3	

**PRISIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6.5 Determinación de la dosis efectiva cincuenta (DE₅₀)

El cálculo de la dosis efectiva cincuenta (DE₅₀) se realizó utilizando la ecuación de Hill (Tallarida, 2000) ver la tabla IV.

Tabla IV. Dosis Efectiva Cincuenta (DE₅₀) de las GABA-AMIDAS según la ecuación de Hill

Fármaco:	DE ₅₀ (mg/Kg)	Número de Hill
GA-1	13.6±0.24	0.89±0.25
GA-7	15.7±0.28	0.55±0.20
GA-8	11.8±0.24	0.54±0.22
GA-10	0.1±0.07	0.33±0.12

6.6 Determinación del coeficiente de reparto (log P)

Dado que la liposolubilidad de las GABA-AMIDAS se consideró uno de los parámetros de importancia para producir actividad ansiolítica en el presente proyecto se determinó el coeficiente de reparto (log P). Esto se realizó mediante el programa de computo SPARTAN ver la tabla V.

Tabla V. Coeficientes de reparto (log P) de las GABA-AMIDAS

Fármaco:	Log P* (Ghose Crippen):
GABA	-0.42
GA-1	1.53
GA-2	1.4
GA-3	1.4
GA-4	2.09
GA-5	2.09
GA-6	1.56
GA-7	1.56
GA-8	1.28
GA-9	1.28
GA-10	1.28

* Sistema *n*-octanol/agua

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

7 DISCUSIÓN

En el presente proyecto se evaluó el efecto ansiolítico de análogos del GABA sintetizados como GABA-AMIDAS derivadas de la *N*-GABA-3-(*R*-fenil)-2-*E*-propenamida en un modelo experimental de exploración, así como los efectos de las mismas en la coordinación motora y en la relajación muscular en ratones. En el desarrollo del trabajo experimental se encontró que las GABA-AMIDAS GA-1 ($R = H$), GA-5 ($R = 4-Cl$), GA-7 ($R = 3-NO_2$), GA-8 ($R = 3,4-di-CH_3O$) y GA-10 (2,4-di- CH_3O) presentaron efecto ansiolítico importante, de entre las cuales sólo con la GA-5 y la GA-8 se observó efecto sedante o relajante muscular.

El GABA es una sustancia que, por su estructura, no puede atravesar la barrera hematoencefálica, de tal manera que se han tratado de desarrollar diversos análogos más lipofílicos con la finalidad de aumentar la concentración de dicha sustancia endógena y facilitar sus acciones farmacológicas (Bowery, 1982), entre ellas la disminución de la ansiedad. El GABA es el principal aminoácido inhibidor en el SNC (Harrison y col., 1987). La activación de sus receptores GABA_A por la liberación presináptica del GABA conlleva a un aumento en la conductancia al Cl⁻ lo que resulta en una hiperpolarización de la membrana y reduce la probabilidad de la generación de un potencial de acción (Harrison y col., 1987). La función de este complejo receptor GABA_A es modulada por varios fármacos ansiolíticos y sedantes-hipnóticos, incluyendo a las benzodiazepinas y los barbitúricos, los cuales actúan en distintos sitios activando el complejo receptor GABA_A y aumentando la inhibición mediada por éste (Polc y Haefely, 1983; Nicoll y col., 1975; Segal y Barrer, 1984; Olsen, 1982).

Las benzodiazepinas son el grupo más importante como ansiolíticos, seguidas de los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}, entre otros fármacos. Sin embargo, los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas van a la par con la presencia de efectos adversos como sedación y relajación muscular, aunado a los efectos de tolerancia y dependencia. La investigación del efecto neuroquímico de las benzodiazepinas ha llevado a considerar la participación de otros sistemas de neurotransmisión que podrían ser regulados por la manipulación del GABA y conseguir efectos sobre el comportamiento. Tal es el caso de la participación de la 5-HT con relación al control de la ansiedad (Kahn y cols., 1988). La actividad ansiolítica potente de la bupiriona, un agonista

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5HT_{1A} ejemplifica la importancia de este sistema de neurotransmisión en el control de la ansiedad. Sin embargo, se considera que éstos fármacos se tardan días e incluso semanas en producir sus efectos en el hombre, hecho que sugiere la existencia de un mecanismo indirecto, posiblemente GABA, y no una simple imitación de la neurotransmisión de 5-HT. Lo anterior tiene relevancia para nuestro proyecto, ya que sería conveniente, en un futuro evaluar la posible participación de ambos sistemas en el efecto ansiolítico de las GABA-AMIDAS valoradas.

Por otro lado, existe una estrecha relación entre la liposolubilidad y la permeabilidad de la membrana celular a las diferentes sustancias. Por esta razón, la liposolubilidad es uno de los factores importantes para conocer que tanto penetrará un fármaco en el cerebro, además si se conoce su capacidad de disolución en lípidos, podrá predecirse su tiempo de actuación. En el presente proyecto se calculó el coeficiente de reparto de las GABA-AMIDAS mediante el programa de cómputo SPARTAN (ver tabla V), mismo que nos permitió considerar que al aumentar el coeficiente de reparto se esperaría que la liposolubilidad fuera mayor y su paso a través de la barrera hematoencefálica se facilitara para aumentar la concentración endógena del aminoácido inhibidor GABA y se produjera el efecto ansiolítico. De acuerdo con los coeficientes de reparto de las GABA-AMIDAS, la liposolubilidad en éstas se presentó de mayor a menor en GA-4>GA-5>GA-6>GA-7>GA-1>GA-2=GA-3>GA-8=GA-9=GA-10. Mientras que de acuerdo con la DE₅₀ el efecto ansiolítico fue más pronunciado con la administración de la GA-10, seguido de la GA-8, GA-1, GA-7 y GA-5; lo que sugiere que aún cuando algunas GABA-AMIDAS presentaron un mayor coeficiente de reparto, ello no fue un factor determinante para que se ejerciera un mayor efecto ansiolítico.

Por otro lado, las GABA-AMIDAS con efecto ansiolítico GA-1, GA-5, GA-7 y GA-10 no indujeron efectos de incoordinación motora o de relajación muscular, lo cual sugiere que su efecto podría ser mediado por un mecanismo diferente al del tipo de las benzodiazepinas. En contraste, la GA-8 produjo un importante efecto ansiolítico aunado a la presencia de incoordinación motora y de relajación muscular. Dichos efectos fueron similares a los observados con el fármaco de referencia diazepam, benzodiazepina con potente efecto ansiolítico. Estos resultados sugieren que el mecanismo de acción de la GA-8 podría involucrar la

participación del sistema GABAérgico, ya sea por acción directa o indirecta del sitio a benzodiazepinas.

Con respecto a la toxicidad. Las GABA-ÁMIDAS resultaron ser poco tóxicas o no tóxicas al presentar $DL_{50} \geq 650$ mg/kg de acuerdo a lo determinado por el método de Lorke.

Cabe hacer notar que las GABA-AMIDAS que mayor efecto ansiolítico presentaron en el presente proyecto (GA-1, GA-5, GA-6, GA-7 y GA-8), son las mismas que en un previo estudio presentaron actividad anticonvulsiva, estos resultados sugieren que los mecanismos antes mencionados podrían estar involucrados en ambos efectos farmacológicos.

8 CONCLUSIÓN

En conclusión se puede decir que la serie de las GABA-AMIDAS derivadas de la N-GABA-3-(R-fenil)-2-E-propenamida, evaluadas en este trabajo tienen actividad ansiolítica.

El grupo R-propenamida podría ser parte esencial para aumentar la liposolubilidad de las GABA-AMIDAS y favorecer su paso a través de la barrera hematoencefálica del cerebro, sin embargo, no es un factor determinante para la actividad ansiolítica.

Las presentes GABA-AMIDAS no producen efectos adversos tales como incoordinación motora y relajación muscular, con excepción de la GA-8.

Las presentes GABA-AMIDAS ofrecen un amplio rango de seguridad ya que la DL_{50} es más de 10 veces mayor que la DE_{50} .

De lo anterior se sugiere que dichas GABA-AMIDAS podrían ser de utilidad terapéutica en la ansiedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9 PERSPECTIVAS

Del presente proyecto se podrían derivar nuevos temas de investigación, como:

- La evaluación de dichas GABA-AMIDAS en otros modelos de ansiedad.
- La búsqueda de los posibles mecanismos de acción, ya sea en la participación del sistema de GABA/BDZ o en el sistema serotoninérgico.
- El cálculo de la ecuación general en estudios de relación estructura-actividad de acuerdo con la determinación de los descriptores correspondientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

10 BIBLIOGRAFÍA

Anderson W R, Simpkins J W, Woodard P A, Winwood D, Stern W C, Bodor N. Anxiolytic activity of a brain delivery system for GABA. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92 (2): 157-163.

Ayala Schiaffino NA. Síntesis y estudio electroquímico de cinamamidas nitradas con posible actividad antichagásica. [Tesis de licenciatura] Morelia, Universidad de Michoacán; 1996.

Banerjee PK, Snead C. Presynaptic Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma aminobutyric acid B ($GABA_B$) receptor-mediated release of GABA and glutamate (GLU) in rat thalamic ventrobasal nucleus (VB): a possible mechanism for the generation of absence-like seizures induced by GHB. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273 (3) 1534-1543.

Bradley, PB., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, JR, Humphrey, PPA., Middlemis, DN., Mylecharane, EJ., Richardson, BP and Saxena, PR. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 1986; 25: 563-576.

Beck CH, Chow HL. Solitary and social behavior of male rats in the open-field. *Physiol Behav.* 1984; 32: 941-944.

Belzung C, Le Guisquet AM, Agmo A. Anxiolytic-like effects of meprobamate: Interactions with an opiate antagonist in swiss and BALB/c mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 65 (3): 465-474.

Bernard Patrick S, Bennett Debra A. CGS 9896: agonist-antagonist benzodiazepine receptor activity revealed by anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxation assessment in rodents. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985; 235 (1): 98-103.

Bersh Sonia. Ansiedad. Carta de salud [en línea] 1997 [fecha de acceso 3 de mayo de 2001]; 8. URL disponible en: <http://www.icfes.gov.co/revistas/clinicav/index.html>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bienvenu OJ. Phobic, panic, and major depressive disorders and the five-factors model of personality. *J. Nerv. Mental Dis.* 2001;189 (3):154-161.

Boissier JR, Zebrowska-Lupina I, Simon P. Psychopharmacologic profile of prazepam. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972 Apr;196(2):330-44.

Bolser Donald C, Blythin David J, Chapman Richard W. The pharmacology of SCH 50911: a novel, orally-active GABA_B receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274 (3): 1393-1398.

Braestrup C, Nielsen M. Anxiety. *Lancet* 1982; 8306 (2): 1030-1034.

Ciba- Geigy. Manual de Transtornos obsesivo-compulsivo. México:Ciba-Geigy:1998.

Connor KM, Davidson J. Generalized anxiety disorder: neurobiological and Pharmacotherapeutic Perspectives. *Biol. Psych.* 1998; 44: 1286-1294.

Cordon Gutiérrez del Alamo Rafael Fármacos utilizados en el estrés, ansiedad e insomnio. Cofaran [En línea] 1997 [fecha de acceso 7 de mayo 2001];5 (3). URL disponible en: http://www.cofaran.es/prog9596/tema_5_1.html

Coupland N. Social phobia: etiology, neurobiology and treatment. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 supl 1:25-35.

Crawley JN. Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985; 9: 37-44.

Dallas T. Animal Models for the Study of Anti-Anxiety Agents: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985; 9: 203-222.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Dickey Marily. Transtornos de ansiedad. NIMH [en línea] 2000 Mayo 5 (fecha de acceso 7 de mayo 2001); 3. URL disponible en: <http://www.nihm.nih.gov/publicat/spanxiet.cfm>

Feria Velasco A, Martínez Muñoz D. Epilepsia. 2a. edición. México: Trillas; 1986; 106-116.

File SE. The contribution of Behavioral Studies to the Neuropharmacology of Anxiety. Neuropharmacology. 1987; 26 (7B): 877-886.

File SE. The effects of triazolobenzodiazepines in two animal tests of anxiety and in the hole board. Br. J. Pharmac. 1985; 86: 729-735.

Freud S. Lines of advance in psychoanalysis. En: Standard Edition of complete psychological works of Sigmund Freud. Vol. 17. Hogard Press. 1955.

Garcha JS, Stolerman IP, Rose IC. Midazolam cue in Rats: Generalization test with anxiolytic and other drugs. Psychopharmacology (Berl) 1985; 87: 233-237.

Gilman S, Winans NS. Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz. México, D. F: El manual moderno; 1998.

Graef FG, Brandao ML. et-al. Modulation of the brain aversive system by GABAergic and serotonergic mechanisms. Behav brain res. 1986; 22(2):173-180.

Gray JA. A theory of anxiety: the role of the limbic system. Encephale. 9 (4 supl 2): 161B-166B.

Guy AP, Gardner CR. Pharmacological characterization of a Modified Social Interaction Model of Anxiety in the Rat. Neuropsychobiology 1985; 13: 194-200.

Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 5a ed. México: Interamericana; 1977; 757-766.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hascöet M, Bourin M, Colombel MC, Fiocco AJ, Baker GB. Anxiolytic-Like Effects of Antidepressants After Acute Administration in a Four-Plate in Mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999; 65 (2): 339-344.

Heidmann, DE., Metcalf, MA., Kohen, R y Hamblin MW. Four 5-hydroxytryptamine₇ (5-HT₇) receptors isoforms in human and rat produced by alternative splicing: species differences due to altered intro-exon organization. *J. Neurochem.*, 1997, 68: 1372-1381.

Hiller k, Zetler G. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis L.*: Behavioural and anticonvulsant properties. *Phytother. Res.* 1996; 10:145-151.

Hoyer, D., Clarke, DE., Fozard, JR., Harting, PR., Martin, GR, Mylecharane, EJ., Saxena, PR y Humphrey, PPA. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994, 46: 157-203.

Howard S, Chad F, Ford K. A lack tolerance to the anxiolytic effects of diazepam on the plus-maze: comparison of male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 147: 362-370.

Howard H, Goldman H. *Psiquiatría General*. 2a ed. México: Manual Moderno; 1993.

Jones M, Harrison NL., Dolan BP, Hales TG. Modulation of the GABA_A Receptor by Propofol is independent of the gamma subunit. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274 (2): 962-967.

Katzelnick D, Greist H, Social anxiety disorder: An unrecognized in primary care. *J Clin Psychiatry.* 1998; 62 supl 1:11-15.

Klein R, Mascia P, Harkness P, et-al. Regulation of allosteric coupling and function of atably expressed gamma-aminobutyric acid (GABA)_A receptors by chronic treatment with GABA_A and benzodiazepine agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274 (3): 1484-1491.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Kume A, Greenfield J, Macdonald R, Albin R. Felbamate inhibits [3H]t-butylbicycloorthobenzoate (TBOB) binding and enhances Cl⁻ current at the Gamma-aminobutyric acid A (GABA_A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 277 (3): 1784-1789.

Lang A, Murray B, Stein B. Social phobia: prevalence and diagnostic threshold. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 supl 1:5-10.

Lorke D. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol.* 1983; 276-287.

Lydiard B. Social anxiety disorder: Comorbidity and its implications. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 supl 1: 17-23.

Maes M, Delmeire L, Mylle J, Altamura C. Risk and preventive factors of post-traumatic stress disorder (PTSD): alcohol consumption and intoxication prior to a traumatic event diminishes the relative risk to development PTSD in response to that trauma. *J. Affect. Disor.* 2001; 63:113-121.

Malone, H.M., Peters, J.A., y Lambert, J.J. Physiological and pharmacological properties of 5-HT₃ receptors – a path clamp-study. *Neuropeptides.* 1991, 19 (suppl. 1): S25-S30

Martin, GR and Humphrey, PPA. Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification on nomenclature. *Neuropharmacology.* 1994, 33: 261-173.

McGregor LS, Dielenberg RA. Differential anxiolytic efficacy of a benzodiazepine on first versus second exposure to a predatory odor in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147: 174-180.

Murray BS. Neurobiological perspectives on social phobia: from affiliation to zoology. *Biol. Psy* 1998; 44: 1277-1285.

Nevins Me, Nash SA, Beardsley PM. Quantitative grip strength assessment as a means of evaluating muscle relaxation in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;110(1-2):92-6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pena Andreu José. Bioquímica de la ansiedad. Cofaran [en línea] . 1997 [fecha de acceso 7 de mayo de 2001]; 5 (8). URL disponible en: http://www.cofaran.es/prog9596/tema_5_1.html

Pollard GT, Howard JJ. The staircase test: Some evidence of nonspecificity for anxiolytics. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 89: 14-19.

Sleight, A.J., Boess, F.G., Bos, M., Levet-Trafit, B., Riemer, C and Bourson, A. Characterization of Ro 04-6790 and Ro 63-0563: potent and selective antagonist at human and rat 5-HT₆ receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124: 556-562.

Quintero S, Buckland C, Gray JA, McNaughton N, Mellanby J. The effects of compounds related to g-aminobutyrate and benzodiazepine receptors on behavioral responses to anxiogenic stimuli in the rat: Choice behaviour in the T-maze. *Psychopharmacology (Berl)* (1985); 89: 14-19,86, 328-333.

Rickels K, Rynn M. Overview and Clinical presentation of generalized anxiety disorder. *Psych Clin. Nor. Am* 2001; 24 (1): 1-17.

Rodríguez Landa JF, Contreras CM. Algunos datos recientes sobre la fisiopatología de los trastornos por ansiedad. *Rev. Biomed [en línea]* 1998 marzo 30 [fecha de acceso 5 de mayo de 2001]; 9. URL disponible en: <http://www.uady.mx/~biomedic/rb98936.html>

Rubin BM. Bioassay of rauwolfia roots and alkaloids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1957;120:125-136.

Salzman C, Miyawaki EK, Bars Le P, Kerrihard Tn. Neurobiologic basis of anxiety and its treatment. *Harv Rev. Psychiatry* 1993; 1 (4):197-206.

Salzman C, Goldenberg I, Bruce S, Keller M. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in 1989 versus 1996: Results from the Harvard/Brown anxiety disorders research program. *J. Clin Psychiatry* 2001; 62 (3): 149-152.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sanna E, Mascia MP, Klein RL, Whiting PJ, Biggio G, Harris R. A Actions of the General Anesthetic Propofol on Recombinant Human GABA_A Receptors: Influence if Receptors Subunits. *J Pharmacol Exp Ther* (1995; 274 (1): 353-359.

Sannerud CA, Ator N. A Drug Discrimination Analysis of Midazolam under a Three-Lever Procedure II: Differential Effects of Benzodiazepine Receptor Agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275 (1): 183-193.

Schallek W, Dale Horst W, Schlosser Walter. Mechanisms of Action of Benzodiazepines. En: *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*. Vol. 16. , New Jersey: Hoffmann-La Roche Inc. Nutley; 1979. 45-85.

Serra M, Pisu MG, Littera M, Papi G, Sanna E, Tuveri F, et-al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA_A receptors function in rat brain. *J. Neurochem* 2000; 75 (2): 732-740.

Simiand J, Keane PE, Morre M. The staircase test in mice: a simple and efficient procedure for primary screening of anxiolytic agents. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;84: 48-53.

Simiand J, Keane PE, Biziere K, Soubrie P. Comparative study in mice of tetrazepam and other centrally active skeletal muscle relaxants. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989 Jan-Feb;297:272-85.

Smith CM, Reynard. *Farmacología. México, D. F. Editorial medica panamericana; 1993. 163-197.*

Sullivan G, Coplan J, Kent J, Gorman J. The noradrenergic system in pathological anxiety: A focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol. Psych* 1999; 46: 1205-1218.

Swedberg B, Jacobsen P, Honoré T. Anticonvulsant, Anxiolytic and Discriminative Effects of the AMPA Antagonist 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline (NBQX). *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (1): 113-1121.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tallarida R. J. Drug Synergism and dose-effect data analysis. USA. Chapman & Hall CRC; 2000. 173-181.

Thomas P, Sundaram H, Krishek BJ, Chazot P, Bevan P, Brocchini J et-al. Regulation on Neuronal and Recombinant GABA_A Receptor Ion Channels By Xenovulene A, a Natural Product Isolated From Acremonium strictum. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282 (2): 513-521.

Valentino JS, Suwaldi M, Katsuhide T, Venkatrama MR. Some Relationships between the Physical Properties of Various 3-Acyloxymethyl Prodrugs of Phenytoin to Structure: Potential In Vivo Performance Implications. J Pharm Sci 1998; 87 (10): 1235-1241.

Versiani M. Fobia social y depresión. Focus on depression and anxiety 1994; 4 (2):28-32.

Walsh TJ, McLamb RL, Tilson HA. A comparison of the effects of RO15, 1788 and chlordiazepoxide on hot plate latencies, acoustic startle, and locomotor activity. Psychopharmacology (Berl) 1986; 88: 514-51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN