

01964
12ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Ansiiedad, modelos experimentales en animales y ansiolíticos:
Efectos de agonistas serotoninérgicos**

**Tesis para optar al grado de:
MAESTRO EN PSICOLOGIA GENERAL EXPERIMENTAL**

P r e s e n t a :

Lic. Alfredo Meneses Hernández

Director de Tesis: Dr. Victor A. Colotta
Dr. Enrique Hoang
Dra. Graciela Rodríguez
Dr. Javier Nieto
Mtra. Mañilde Valencia

México, D. F.

Septiembre de 1989.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Resumen	5
Introducción	6
Modelos experimentales de ansiedad en animales	8
Modelo de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel	9
Técnicas bioquímicas y receptores serotoninérgicos	12
Ajuste de la intensidad del choque eléctrico y sus efectos conductuales	14
Papel de la 5-HT en la ansiedad	16
Efectos de la ipsapirona y la buspirona en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel (Tabla 1)	21
Agentes bloqueadores de los agonistas serotoninérgicos 5-HT _{1A}	22
Objetivos de la Investigación	24
Método	
Sujetos	25
Materiales y equipos	25
Drogas	26
Procedimiento	26
Análisis de los resultados	28
Resultados	28
Principales resultados (Tabla 2)	32
Discusión	32
Conclusiones	43
Apéndice: Revisión bibliográfica de efectos ansiolíticos de algunos agonistas serotoninérgicos 5-HT _{1A} .	46
Bibliografía	57

RESUMEN

La ansiedad es un problema ubicuo en la humanidad, y probablemente en otras especies. Para su tratamiento existen varias alternativas, una de ellas es el uso de fármacos. Los compuestos más frecuentemente empleados clínicamente en el tratamiento de la ansiedad son las benzodiazepinas, sin embargo, estas tienen una serie de efectos colaterales indeseables (sedación, somnolencia, relajación muscular, ataxia, etc.), los cuales limitan su empleo. Por consiguiente se han desarrollado nuevos ansiolíticos, entre los que se encuentran varios agonistas de la serotonina (5-HT) que al parecer carecen de algunos de los efectos colaterales de las benzodiazepinas. En la investigación preclínica de nuevos ansiolíticos frecuentemente se emplean pruebas análogas de la ansiedad, como las de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel. Básicamente, estas pruebas consisten en esperar una respuesta con la presentación intermitente de un choque eléctrico ajustado a cada sujeto, para de este modo obtener niveles semejantes en la supresión de las respuestas. Los ansiolíticos clásicos (benzodiazepinas) restablecen tales respuestas. Estos modelos se han utilizado para probar nuevos ansiolíticos, entre ellos se encuentran varios agentes serotoninérgicos. En el presente trabajo se evaluaron los efectos de tres agonistas de la 5-HT (buspirona, ipsapirona e indorrenato) y del diazepam como compuesto de referencia en la prueba de conflicto de Vogel, empleando dos intensidades del choque eléctrico (0.14 y 0.32 mA). Los datos muestran que los cuatro compuestos presentaron un mayor efecto ansiolítico con la intensidad de 0.14 mA (diazepam > buspirona > ipsapirona > indorrenato) y en 0.32 mA solo se mostraron activos el diazepam > indorrenato > buspirona. Los tres agonistas serotoninérgicos no presentaron una curva dosis-respuesta lineal. Se discute el papel de la 5-HT en la ansiedad. La evidencia experimental apoya la hipótesis de que una disminución en la liberación de la 5-HT puede ser el factor responsable de los efectos ansiolíticos de la buspirona, la ipsapirona y el indorrenato. No se excluye la intervención de otros sistemas de neurotransmisión comunes a la ansiedad y a los efectos producidos por los compuestos utilizados en el trabajo presente. Asimismo, se encontró que la intensidad del choque eléctrico desempeña un papel importante sobre los efectos ansiolíticos de las cuatro drogas probadas. Se discuten otros eventos farmacológicos, que obscurecen los efectos de las drogas en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel.

La ansiedad es un problema ubicuo en la humanidad, probablemente compartido con otras especies (Gray, 1982; Kandel, 1983), de hecho, ha sido caracterizado como el componente preponderante de los trastornos afectivos. La ansiedad en seres humanos se presenta como una respuesta a un peligro real o imaginario, a la ausencia de una persona u objeto que significa o procura seguridad al sujeto ansioso y que genera un sentimiento persistente de tensión, de miedo, una aumentada reactividad a los estímulos y una serie de cambios a nivel autonómico (Soubrie, 1984). Asimismo, la ansiedad es como un sistema de alerta biológico que se dispara por situaciones percibidas por el sujeto, como potencialmente peligrosas, y se convierte en patológica cuando sus manifestaciones son excesivas en intensidad y duración (Hoehn-Saric, 1982).

La ansiedad ha sido conceptualizada como una sensibilidad anormal a estímulos aversivos, la cual puede estar mediada por una operación excesiva de los sistemas de neurotransmisión, involucrados en la detección y consecuencias de tales estímulos, particularmente el de las catecolaminas y de la serotonina (Deakin, 1982). De esta forma, se han distinguido cuatro tipos de desórdenes de la ansiedad: a) estado de pánico con o sin agorafobia; b) fobia simple y/o social; c) ansiedad generalizada; d) conductas obsesivo-compulsivas (DSM-III, 1984; Kahn y cols., 1989).

Poco se sabe sobre los mecanismos responsables de esta alteración, sin embargo, para su tratamiento se cuenta con varias

alternativas, entre ellas el uso de fármacos que disminuyen o eliminan la ansiedad y son denominados ansiolíticos. Entre tales drogas se encuentran las benzodiazepinas como el diazepam, los barbitúricos como el pentobarbital y el alcohol etílico (Gray, 1982). Dichos compuestos tienen perfiles farmacológicos, químicos y clínicos muy diferentes y son efectivos para reducir la ansiedad (Goodman y Gilman, 1986). Los barbitúricos han caído en desuso pues en la práctica clínica las benzodiazepinas han probado ser más efectivas como ansiolíticos. No obstante, aunque las benzodiazepinas son los ansiolíticos más usados tienen una serie de efectos colaterales, tales como: sedación, relajación muscular, ataxia, disminución de la coordinación motora en movimientos finos, producción de estados hipnóticos, dependencia física, síndrome de abstinencia y en algunos usuarios crónicos de las benzodiazepinas se han presentado casos de homicidios o suicidios (Gray, 1982; Scubrie, 1986). Por lo anterior es evidente que son fármacos de gran utilidad, pero que necesitan supervisión médica estricta (Dourish, 1987; File, 1987).

Se sabe que las benzodiazepinas producen sus efectos al unirse alostéricamente al complejo formado por un neurotransmisor del cerebro llamado Gaba (ácido gamma-aminobutírico) y a canales de cloro (Stephens y cols., 1987). Con el uso de nuevas técnicas bioquímicas se han identificado sustancias que alcanzan áreas específicas del organismo y así ha sido posible explorar sustratos anatómicos y funcionales involucrados en procesos conductuales, y se ha logrado modificar los niveles de neurotransmisores en áreas específicas del sistema nervioso

central y relacionarlos con algunas conductas (Blackman, 1987). Con tales técnicas y usando diversos tipos de compuestos, se han empezado a determinar, por ejemplo, los mecanismos sinápticos involucrados en la eliminación de la ansiedad y en su génesis (File, 1987).

Modelos experimentales de ansiedad en animales

En la investigación preclínica de drogas con propiedades terapéuticas potenciales es necesario contar con modelos animales confiables, reproducibles, sensibles y específicos a los objetivos de la investigación (en el trabajo presente: ansiólisis). Es en este contexto que se encuentran diversos modelos supuestamente análogos de la ansiedad: los de conflicto de Geller y Seifter y de Vogel (Barrett y Witkin, 1988; Cooper y File, 1985; Davis y cols., 1988; File, 1987; File y Baldwin, 1987; Iversen, 1984; Lal y Emmett-Oglesby, 1983; Lucki, 1988; Sepinwall y Cook, 1978; Soubrie, 1986; Thiebot y Soubrie, 1988; Thiebot y cols., 1988; Treit, 1985); interacción social (Barrett y Witkin, 1988; Cooper y File, 1985; File, 1987; File y Baldwin, 1987; Iversen, 1984; Thiebot y Soubrie, 1988; Thiebot y cols., 1988; Treit, 1985); castigo de conducta locomotora (Cooper y File, 1985; File, 1987; File y Baldwin, 1987; Sepinwall y Cook, 1978; Treit, 1985); aversión al sabor (Barrett y Witkin, 1988; Lucki, 1988; Treit, 1985); laberinto radi al-X elevado (File, 1987; File y Baldwin, 1987; Sepinwall y Cooper, 1978; Thiebot y Soubrie, 1988; Thiebot y cols., 1988); exploraciones en un hoyo (Cooper y File, 1985; Sepinwall y Cook, 1978; Thiebot y cols., 1988; Treit, 1985); respuesta emocional condicionada (Iversen,

1984; Lal y Emmet-Oglesby, 1983; Sepinwall y Cook, 1978; Treit, 1985); preferencia de lugar (File y Baldwin, 1987; Thiebot y Soubrie, 1988); ambientes novedosos (Barrett y Witkin, 1988; Cooper y File, 1985; Lal y Emmet-Oglesby, 1983; Soubrie, 1984; Thiebot y cols., 1988; Treit, 1985); evitación pasiva y activa (Cooper y File, 1985; Davis y cols., 1988; Iversen, 1984; Lal y Emmet-Oglesby, 1983; Sepinwall y Cook, 1978; Soubrie, 1984; Treit, 1985); conducta de enterramiento (Barrett y Witkin, 1988; Thiebot y Soubrie, 1988; Treit, 1985); cruces entre dos compartimentos iluminado/oscuro (Barrett y Witkin, 1988; Blumstein y Crawley, 1985; Cooper y File, 1985; Iversen, 1984; Lal y Emmet-Oglesby, 1983; Thiebot y cols., 1988; Treit, 1985); respuesta de sobresalto potenciado por el miedo (Davis y cols., 1988; Iversen, 1984; Lal y Emmet-Oglesby, 1983); situaciones de no reforzamiento (Soubrie, 1984; Thiebot y cols., 1988); agresión (Barrett y Witkin, 1988; Cooper y File, 1985; File, 1987; Soubrie, 1984; Thiebot y cols., 1988; Treit, 1985); sonda electrificada (Barrett y Witkin, 1988); vocalizaciones ultrasónicas (Thiebot y Soubrie, 1988); y otros procedimientos conductuales: discriminación con drogas (Barrett y Witkin, 1988; Cooper y File, 1985; File y Baldwin, 1987; Glennon y Lucki, 1988; Iversen, 1984; Lal y Emmet-Oglesby, 1983; Lucki, 1988; Thiebot y Soubrie, 1988; Thiebot y cols., 1988); y estimulación eléctrica del cerebro (Barrett y Witkin, 1988; Cooper y File, 1985; File y Baldwin, 1987; Lal y Emmet-Oglesby, 1983), etc.

Modelo de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel

De los modelos anteriores es importante destacar que los de conflicto de Geller y Seifter (1960) y de Vogel y cols. (1971) gozan de un papel destacado en la investigación de ansiolíticos por las siguientes razones:

a) Existe un alto grado de correlación entre las dosis mínimas efectivas en estos procedimientos de conflicto y las dosis promedio efectivas en el tratamiento de seres humanos con ansiolíticos conocidos ($r = +0.88$), por ejemplo: diazepam, clordiazepóxido (Sepinwall, 1985; Sepinwall y Cook, 1978).

b) Algunas drogas psicotrópicas no tienen un efecto ansiolítico en estas pruebas, por ejemplo: los analgésicos (morfina); los estimulantes (amfetamina); los tranquilizantes (clorpromacina) (McCloskey y cols., 1987; McMillan, 1973; Sepinwall y Cook, 1978; Soubrie, 1986; Tye y cols., 1979).

c) Las manipulaciones en el nivel de privación no alteran el efecto anticonflicto de los compuestos ansiolíticos (Sepinwall y Cook, 1978; Shepard, 1988; Vogel y Principi, 1971). Asimismo, drogas que incrementan la ingesta de agua (por ejemplo: isoproterenol) y que carecen de efectos ansiolíticos en el hombre (Goodman y Gilman, 1986), no aumentan el número de respuestas suprimidas (Carli y Samanin, 1982, sin embargo, Fstel y Malick, 1990; 1992 han cuestionado este hallazgo).

d) Una reducción en la intensidad del choque eléctrico incrementa el número de choques eléctricos aceptados, en una proporción semejante a la producida por la pCPA (Geller y Blum, 1970).

e) Estos modelos han sido validados a través de estudios con

lesiones de áreas que supuestamente responsables de la ansiedad (por ejemplo en el hipocampo). Se ha mostrado que son sensibles a tratamientos farmacológicos específicos de sistemas de neurotransmisión: Gabaérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, etc., supuestamente relacionados con la ansiedad (Barrett y Witkin, 1988; File, 1987; Iversen, 1984; Sepinwall y Cook, 1978; Soubrie, 1986; Treit, 1985). Además, los procedimientos de conflicto son sencillos, rápidos y económicos (Vogel y cols., 1971).

f) El procedimiento de conflicto ha sido establecido en varias especies, a saber: hombre, mono, peces, pichones, perros, ratas, invertebrados, etc. (Bignami, 1978; Sepinwall y Cook, 1978).

Los procedimientos de conflicto de Geller y Seifter (1960) y de Vogel y cols. (1971), básicamente consisten en exponer a los animales a una situación de aproximación/alejamiento. Inicialmente se les priva de comida (Geller y Seifter, G-F) o de agua (Vogel, V), se les permite ejecutar una respuesta de presión de una palanca (G-F) o una respuesta de lengüetazo (V) y se les administran, simultáneamente, choques eléctricos intermitentes. Los resultados usuales muestran que los animales presentan pocas o cero respuestas durante la presencia del estímulo aversivo y más en su ausencia. Si a los sujetos se les administra previamente a la prueba una benzodiazepina (por ejemplo diazepam), las respuestas suprimidas durante el choque eléctrico son restablecidas, mientras que no lo son por otros compuestos no ansiolíticos (morfina, anfetamina, etc.). Con este procedimiento

ha sido posible explorar los mecanismos de la ansiedad y también su posible terapéutica.

En la investigación preclínica de drogas con propiedades potencialmente terapéuticas en la ansiedad se ha estudiado un gran número de compuestos (File, 1987). Dentro de la gama de estos nuevos ansiolíticos, tienen especial importancia los compuestos relacionados con la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), puesto que varios de esos compuestos tienen sus efectos en áreas y sistemas de neurotransmisión específicos y al parecer producen menos efectos colaterales, lo que ha permitido una exploración sistemática de los posibles sustratos neuroanatómicos y neuroquímicos de la ansiedad y de la 5-HT (Barrett y Witkin, 1989; Charney y cols., 1987; Critchley y Handley, 1987; Iversen, 1984; Dourish y cols., 1984; Lippa y cols., 1979).

Sin embargo, antes de continuar con la descripción del papel de los serotoninérgicos en la ansiedad es necesario aclarar dos puntos. El primero se refiere a la especificidad de acción neuroquímica de algunos compuestos novedosos con propiedades ansiolíticas, mientras que el segundo se refiere a aspectos metodológicos del procedimiento de conflicto.

Técnicas bioquímicas y receptores serotoninérgicos:

Con el desarrollo de nuevas técnicas bioquímicas, ha sido posible estudiar los efectos de drogas en sitios específicos (Peroutka y cols., 1987; Snyder, 1983; 1984). Por ejemplo, para los trabajos de unión-ligando, la sustancia a estudiar es marcada con

radioactividad (radio-ligando), se administra al animal o se ponen en contacto las preparaciones con el agonista o antagonista que se pretende estudiar (in vitro, in vivo, ex vivo) y posteriormente se sacrifica al sujeto y se obtienen muestras de tejidos (sistema nervioso, órganos, etc.) de diversas áreas y se cuantifica la cantidad del radio-ligando retenido por dichas muestras, observándose el desplazamiento del compuesto marcado o radio-ligando. Se consideran efectos específicos para aquellos compuestos que tienen una K_i en un rango nanomolar (Green y Maayani, 1987). Con esta técnica se pueden determinar los sitios a los que se unió la substancia y en el tejido nervioso, los receptores que interactuaron con el ligando. Un caso en el cual se ha explotado ampliamente esta técnica es el de la serotonina (Fillion, 1983) obteniéndose excelentes resultados, en dos sentidos:

a) Tipos de receptores de la serotonina: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y lo mas interesante, subtipos de receptores: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} y 5-HT_{1D} (Conn y Sanders-Bush, 1987; Hoyer, 1982; Fedigo y cols., 1981; Peroutka, 1988). Sin embargo, están por establecerse correlatos funcionales (bioquímicos, fisiológicos, conductuales) para tales supuestos receptores (Hoyer, 1982; Peroutka, 1988) y para la heterogeneidad de los receptores de la serotonina (Bradley y cols., 1986; Leff y Martin, 1982).

Otra técnica relevante que es aplicada en la neuroquímica es la de autoradiografía, con ella es posible determinar las áreas del cerebro en que se encuentra el receptor o los receptores identificado (s) a través de la union con el ligando (Dourish y

cols., 1986; Snyder, 1984). Apoyándose en estudios de autoradiografía, se puede intentar establecer un posible sustrato neuro-anatómico de la ansiedad y de los sistemas de neurotransmisión (Barrett y Within, 1988; Snyder, 1983; 1984). Uno de los objetivos del presente trabajo fue el establecer un correlato conductual de drogas serotoninérgicas con acciones en receptores específicos en un modelo de ansiedad.

b) Identificación de ligandos específicos para los receptores de la serotonina, por ejemplo, para 5-HT1A el 8-OH DPAT, para 5-HT1B el cianopindolol para 5-HT1C la mesulergina, para 5-HT1D el 5-CT, para 5-HT2 el ketanserin, para 5-HT3 el MDL 72222 (Green y Maayani, 1987; Peroutka, 1988).

Ajuste de la intensidad del choque eléctrico y sus efectos conductuales

Una práctica ampliamente difundida entre los investigadores que usan el procedimiento de conflicto de Gelller-Seifter y de Vogel es el ajustar la intensidad del choque eléctrico a cada sujeto, para de este modo obtener niveles semejantes de supresión de las respuestas, durante la presentación del choque eléctrico y posteriormente administrar una serie de supuestos ansiolíticos (Barrett y Within, 1988; Bonami, 1978; McLowry y cols., 1983; McMillan, 1975; Follard y Howard, 1979; Vogel y cols., 1971). En seguida se presentan algunos rangos de intensidad del choque eléctrico empleados en el procedimiento de conflicto, usando ratas como sujetos: 0.30-0.75 mA (Babbini y cols., 1982); 0.2-0.8 mA (Budhram y cols., 1986); 0.09-0.40 mA (Carli y Samanin, 1982);

0.35-1.0 mA (File y Baldwin, 1987); 0.03 ó 0.1 mA (Ford y cols., 1979); 0.05-0.60 mA (Geller y Blum, 1970; Soderpalm y Engel, 1988); 0.05-0.40 mA (Hjorth y cols., 1987); 0.29-0.49 mA (Miczek y Lau, 1975); 0.7-1.0 mA (Petersen y Lassen, 1981); 0.09-0.40 mA (Pich y Saminin, 1986; Stein y cols., 1977). Las publicaciones de tales investigaciones muestran inconsistencias en sus resultados, atribuibles a varios factores no farmacológicos, entre ellos, la variabilidad de la intensidad del choque eléctrico (Bignami, 1989), y la historia conductual (Glowa y Barrett, 1983; Brady y Barrett, 1985a).

En efecto son varios los aspectos que afectan la efectividad del choque eléctrico, entre otros: su intensidad, la cantidad y calidad del entrenamiento, el nivel motivacional previo (privación de agua o comida por 12, 18, 24 ó 48 hrs), la contingencia entre el reforzador, el estímulo aversivo y la respuesta, y el tipo de respuestas utilizadas en la prueba (por ejemplo presión de palanca o lengüetazo) (Church, 1963).

Por otro lado, los animales entrenados con incrementos graduales en los choques eléctricos se afectan menos que aquellos entrenados con una intensidad fija (Anderson y cols., 1987; Church, 1963; Dinsmoor y Campbell, 1956). En una revisión amplia sobre el uso de estímulos eléctricos y de sus efectos sobre la conducta de ratas, Myer (1971) encontró que la intensidad del choque eléctrico genera patrones conductuales específicos. Por ejemplo, con una intensidad de 0.08-0.3 mA los sujetos emiten una respuesta breve de retirada, mientras que con intensidades

mayores (0.3-1.0 mA) se incrementa la actividad (erguimientos, saltos, carreras) y con valores mayores de 1.0 y hasta 3.0 mA se presenta una mayor número de erguimientos y de carreras (Babbini y cols., 1982; Geller y Blum, 1970; McMillan, 1973; Stephens y cols., 1987). Ya se ha sugerido que la ansiedad no es un fenómeno unitario (Barrett y Witkin, 1988; Bignami, 1988), por lo que se podría cuestionar si las diversas intensidades generarán diferentes tipos de ansiedad. En el presente trabajo se exploró esta posibilidad.

Papel de la 5-HT en la ansiedad

Regresando con el papel de la 5-HT en la ansiedad, en 1953 Twarog y Page descubrieron la 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el sistema nervioso central, esta sustancia ha sido implicada en una variedad de enfermedades psiquiátricas (Feroutka, 1988) y otros procesos y fenómenos, como son: actividad locomotora (Lorens y cols., 1976), agresión (Valzelli, 1981; Yamamoto y Ueki 1977), conducta sexual (Mendelson y Gorszalka, 1986), funciones cardiovasculares (Fozard y cols., 1987), ingesta (Schechter y Simansky, 1988), memoria (Winter y Fatti, 1987), relación dominante-subordinado (Kostowski y cols., 1984), termorregulación (Wozniak y cols., 1988). Todas estas conductas son alteradas por manipulaciones de las vías serotoninérgicas, por lo que se han empleado como modelos para el estudio de la 5-HT.

En el caso de la ansiedad y la serotonina existen diversos resultados que muestran su interacción (Gray, 1982; Kahn y cols., 1988; Pellow y cols., 1987; Soubrie, 1986). El papel de la

serotonina en la ansiedad se ha investigado de varias formas, por ejemplo con pequeñas lesiones de las vías serotoninérgicas o con drogas que actúan, más o menos selectivamente en los receptores de la 5-HT, por la destrucción de porciones del núcleo rapé (el sitio de origen de vías serotoninérgicas), etc., (Barrett y Witkin, 1988; Carli y Samanin, 1988; Charney y cols., 1987; Critchley y Handley, 1987; Kahn y cols., 1988; Higgins y cols., 1987; Hjorth y cols., 1987; Hodges y cols., 1987; Iversen, 1984; Fellow y cols., 1987; Peroutka, 1988).

Las primeras evidencias de la participación de la 5-HT en la ansiedad provienen de trabajos clínicos. Algunos pacientes ansiosos o deprimidos presentaron una reducción en el metabolismo de la serotonina (Cervo y Samanin, 1987; Kennett y cols., 1987; van Praag y Korf, 1971).

La administración de los ansiolíticos clásicos decremantan la recaptura y la actividad de la serotonina (Velluci y File, 1979; Wise y cols., 1972) aunque tal propuesta carece de apoyo experimental consistente (véase Kahn y cols., 1988).

En la prueba de conflicto las benzodiazepinas restablecen las respuestas suprimidas (Lippa y cols., 1979; Sanger, 1985; Stephens y cols., 1987), además, disminuyen la recaptura de la serotonina y decremantan los disparos de neuronas del rapé, (File, 1987; Iversen, 1984; Fraatt y cols., 1985; Saner y Pletscher, 1979; Soubrie, 1986; Trulson y Aresteh, 1985; Tye y cols., 1979). Cabe aclarar que el papel directo o indirecto que tengan las benzodiazepinas sobre vías serotoninérgicas es materia

de controversia (Hjorth y cols., 1987; Hodges y cols., 1987; Lippa y cols., 1979; Mansbach y cols., 1988; Sepinwall y Cook, 1978; Soubrie, 1984; Thiebot y cols., 1984). Por ejemplo, no es necesario que las vías serotoninérgicas se encuentren intactas para que las benzodiazepinas logren su efecto ansiolítico (Cook y Sepinwall, 1975; Sepinwall y Cook, 1978; Thiebot y cols., 1984). Asimismo, la administración conjunta de agonistas o antagonistas de la 5-HT con benzodiazepinas no produce efectos diferentes a los encontrados con las benzodiazepinas solas (Commissaris y Rech, 1982; Kiltz y cols., 1982; Shepard y cols., 1982). Continuando con la investigación del papel de la serotonina en la ansiedad (véase Barrett y Witkin, 1988; Brady y Barrett, 1985a, 1985b; Filc, 1987; Kahn y cols., 1988; Hjorth y cols., 1987; Thiebot y cols., 1980; VanderMealen y cols., 1984); se puede plantear que:

1. El decremento en la función de la 5-HT, por medio de la paraclorofenilalanina (pCFA, un inhibidor de la síntesis de la serotonina) ha producido los datos más consistentes en los procedimientos de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel, la pCFA restablece las respuestas suprimidas y tal efecto es bloqueado con la administración de 5-hidroxitriptófano (5-HTP), aminoácido precursor de la serotonina (Tyc y cols., 1979), 5-metoxi dimetil triptamina (5MeODMT) y 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin (8-OH-DPAT) (Engel y cols., 1984), estos últimos agonistas serotoninérgicos S1A. El precursor de la dopamina y de la noradrenalina (DOFA) no revierte el efecto de la pCFA.

2. La destrucción de vías serotoninérgicas con 5,6 ó 5,7-dihidroxitriptamina (5,6-DTH ó 5,7-DHT) restablece las respuestas suprimidas en las pruebas de Geller-Seifter y de Vogel (sin embargo Commissaris y Rech, 1982; Thiebot y cols., 1984 han cuestionado esto). Existen divergencias en cuanto al número de días entre la administración de la neurotoxina y la prueba conductual y de la extensión de la lesión, generando datos contradictorios (Goodwin y Green, 1985; Kahn y cols., 1986; Fellow y cols., 1987).

3. El empleo de agonistas y antagonistas serotoninérgicos es confuso en los procedimientos de conflicto que se han mencionado en los puntos anteriores, particularmente por la ausencia de efectos específicos sobre los receptores de la 5-HT pre o postsinápticos y de los tipos de receptores 5-HT₁ ó 5-HT₂ (Fellow y cols., 1987).

a) En el caso de los antagonistas serotoninérgicos se encuentran los siguientes compuestos: ketanserín, pirenperone, ritanserín (antagonistas 5₂), metisergida (antagonista 5₁ y 5₂), cinanserín, diproheptadina, metergolina, mianserín (antagonistas serotoninérgicos inespecíficos), propranolol y pindolol (antagonistas 5_{1A}), todos estos compuestos han presentado efectos ansiolíticos inconsistentes (Brady y Barrett, 1985b; Deakin, 1988; Filc, 1987; Fellow y cols., 1987; Soubrie, 1986). Sin embargo, los siguientes agentes serotoninérgicos han presentado efectos ansiolíticos en la prueba de conflicto en ratas, monos y pichones: metergolina, (0.03-0.3 mg), metisergida (0.1-1 mg),

ciproheptadina (0.1-1 mg), mianserin (0.1-10 mg), cinanserin (1-3 mg) (antagonistas 5-HT₁); ketanserin (0.1-3 mg) (antagonista 5-HT₂) (Brady y Barrett, 1985a; 1985b). Según Kahn y cols (1988) y Soubrie (1986), es claro que una reducción en la neurotransmisión serotoninérgica disminuye la ansiedad.

b) Incrementos en la disponibilidad de la serotonina no producen una mayor ansiedad, por el contrario un aumento en la disponibilidad de la serotonina causa una supresión conductual general. Por ejemplo, la administración de varios agentes serotoninérgicos: 5-hidroxitriptamina, MK-212 (6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina), RU 24969 (5 metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-(ih)indol, alfa-metil triptamina, TFMPF (1(3-trifluorometil)fenil)piperazina), mCFE (1-(3-clorofenil)piperazina), quipazina, fenfluramina, 5-MeODMT; producen una inhibición general de la conducta (Kahn y cols., 1988), sin embargo, nuevamente la evidencia en los procedimientos de conflicto es inconsistente (Brady y Barrett, 1985a; 1985b; Deacon y Gardner, 1986; File, 1987; Fellow y cols., 1987; Soubrie, 1986). Estos agentes no permiten distinguir entre un efecto inhibitorio general motriz de un efecto inhibitorio generado por un estado de ansiedad.

Varios agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} se han probado en diferentes modelos animales análogos de la ansiedad (véase el Apéndice del presente trabajo), como el 8-OH DPAT, la gepirona, la ipsapirona, la buspirona y el indorrenato con diversos resultados. En la Tabla 1 se resumen los efectos de la

ipsapirona y la buspirona en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel.

TABLA 1

Efectos de la ipsapirona y la buspirona (mg/Kg) en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel con ratas.

Intensidad (mA)	Buspirona	Ipsapirona	Referencia
0.09-0.4	0.6 y 1.2 sc +		Fich y Samanin 1986
0.2-0.9	2, 5 y 10 po -		Budhran y cols 1986
0.2	10 po +		Eison y cols 1986
0.1-0.4	1, 3 y 10 ip - 30-100 ip +		Sanger y cols 1985
0.5	50 po -		Goldberg y cols 1983
0.5	0.125 y 0.5 sc + 1-4 +		McCloskey y cols 1987
s.c.	2.5 ip -		Deacon y Gardner 1986
0.6	1 ip +		Mason y cols 1987
0.75	20, 40 y 60 po +		Oakley y Jones 1983
s.c.		D.M.E. 10 ip +	Traber y cols 1985
s.e.		D.M.E. 25 po +	Tricklebank 1985
s.c.		D.M.E. 3 ip +	Amrick y Bennett 1986
s.e.	5 po +		Hartman 1982
s.e.	1-10 po +		Taylor 1985
s.c.	200 nanogr + (rafé dorsal)	200 nanogr + (rafé dorsal)	Higgins y cols 1987

El signo + indica efecto ansiolítico, el signo - sin efecto ansiolítico. El asterisco señala aquellos trabajos citados en una revisión de Dourish (1987). Las siglas D.M.E. se refieren a la dosis mínima efectiva del compuesto en esta prueba.

En años recientes se ha desarrollado una enorme cantidad de nuevos ansiolíticos (File, 1987) con perfiles químicos y farmacológicos muy diferentes. Entre tales nuevos compuestos se encuentran varios agentes con efectos específicos sobre la serotonina y que no interactúan con los receptores de las benzodiazepinas (Peroutka y cols., 1987). Estos agentes son: 8-OH- DPAT (Engel y cols., 1984), buspirona (Riblet y cols., 1984), ipsapirona (Traber y cols., 1984), indorrenato (Fernández-Guasti y Hong, 1987) todos ellos producen efectos ansiolíticos en diversos modelos experimentales.

En estudios de unión específica a radio-ligandos se pudo encontrar que estos compuestos son altamente afines a los receptores de la serotonina, del subtipo 5-HT $1A$ o 5 $1A$ (Dompert y cols., 1985; Hamon y cols., 1986; Hoyer y cols., 1985b; Peroutka, 1982) y como ansiolíticos, al parecer carecen de los efectos colaterales de las benzodiazepinas (Barrett y Witkin, 1982). Sin embargo File (1987) y Fellow y cols., (1987) han cuestionado esto. De esta manera se cuenta con herramientas farmacológicas específicas para el estudio del papel que desempeña la serotonina en la ansiedad (Fellow, 1986).

Agentes bloqueadores de los agonistas serotoninérgicos 5-HT $1A$

Existen diversas evidencias que varios agentes bloquean los efectos de agentes serotoninérgicos. En efecto, estudios en variables electrofisiológicas, unión a radio-ligando y conductuales han mostrado que varios agentes beta-adrenérgicos

interactúan con receptores centrales de la 5-HT (Chaput y de Montigny, 1988; Dourish, 1987; Fillion, 1983; Glaser y cols., 1988; Hjorth y Carlsson, 1986; Hoyer, 1988; Hoyer y cols., 1985a; 1985b; Koenig y cols., 1988; Sprouse y Aghajanian, 1985; Waldmeier y cols., 1988).

Entre tales compuestos están: (-)-propranolol, (-)-alprenolol, (-)-pindolol. Particularmente, el pindolol reduce la síntesis y la liberación de la serotonina elicitado por 8-OH DPAT, ipsapirona (Aulakh y cols., 1988; Engel y cols., 1986; Hjorth y Carlsson, 1986). Asimismo, en procedimientos de discriminación con drogas usando al 8-OH DPAT como droga de entrenamiento, se ha encontrado que la ipsapirona y la buspirona mimetizan sus efectos (Cunningham y cols., 1987) y son bloqueados por alprenolol y pindolol (Tricklebank y cols., 1987) y ligeramente con metiotepina (sin embargo, véase Glennon y cols., 1988). En el caso de la prazosina, Archer y cols (1984), encontraron que este compuesto bloqueó el efecto analgésico producido por 5-MeODMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina). La metiotepina, 1-propranolol, pindolol bloquean el efecto elicitado por varios compuestos serotoninérgicos, entre otros: 8-OH-DPAT, ipsapirona, 5-MeODMT, supuestos agonistas 51 (Cervo y Samanin, 1987; Gudelsky y cols., 1986; Maura y cols., 1984; Svensson, 1985).

Por otro lado, existen varios resultados que han llevado a sugerir que la ipsapirona y la buspirona tienen efectos agonista/antagonistas mixtos, por ejemplo, la buspirona y la ipsapirona bloquean algunos de los efectos de la 8-OH-DPAT: varios de los componentes del síndrome serotoninérgico (Lucki y Ward, 1986; Smith y Forouka, 1984), hiperfagia (Kennett y cols.,

1987), supresión de la actividad unitaria en el hipocampo (Martin y Mason, 1987).

Varios son los sistemas de neurotransmisión que se han estudiado como probables responsables de la ansiedad y, tal vez de su atenuación o eliminación. Entre los sistemas más explorados se encuentran: el de Gaba, la serotonina, catecolaminas, etc. (Hahn-Saric, 1982). En el presente trabajo se estudió el sistema de la 5-HT.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue: Evaluar sistemáticamente los probables efectos ansiolíticos de los siguientes compuestos: buspirona, ipsapirona, indorrenato (los tres supuestos agonistas de los receptores 5-HT_{1A}) y diazepam (droga control de referencia, clásico compuesto de las benzodiazepinas) en el modelo de Vogel y cols (1971) y modificado por Engel y cols. (1984) y que ha sido reportado como un modelo sensible a los efectos ansiolíticos (anticonflicto) de las benzodiazepinas (Liljequist y Engel, 1983).

Los objetivos específicos fueron:

a) Evaluar dos niveles de intensidad del choque eléctrico, uno que genera un conflicto ligero (0.16 mA) y uno más aversivo (0.32 mA).

b) Para cada compuesto que presentó un efecto ansiolítico se determinó su curva dosis-respuesta.

c) Explorar los posibles mecanismos involucrados en el

efecto anticonflicto (ansiolítico) de los compuestos serotoninérgicos empleados.

Método

Sujetos

Se emplearon ratas machos Wistar de doce semanas de edad al inicio del experimento. Se les mantuvo en un cuarto con temperatura controlada y un ciclo luz-obscuridad de 12/12 hrs (empezando a las 7:00 a.m.). Una semana antes del inicio del experimento los sujetos tuvieron acceso libre a agua y comida.

Materiales y equipo

Se emplearon dos cajas de condicionamiento operante sonoro-amortiguadas, cuyas dimensiones internas son 25X29X25 cms, con barras en el piso y un tubo de acceso a una botella graduada la cual contuvo agua y estuvo al centro de la pared frontal de aluminio, donde además, estuvo la luz general de la cámara en la esquina superior izquierda y una bocina para el ruido blanco en la esquina opuesta. Los choques eléctricos se administraron al cerrar el animal un circuito con sus patas (barras del piso) y la lengua (contacto con el tubo de la botella al beber). El módulo del bebedero se ubicó en la pared frontal a 4 cms del piso y a 10 cms de las paredes izquierda y derecha. La fuente de los choques eléctricos es programable (modelo E13-16), ajustada para una

resistencia de 150 kohms (resistencia que corresponde a un peso de 150-300 grs), los lenguetazos se detectaron con una fotocelda (modelo S27-01) calibrada para detectar solamente las respuestas de lenguetazos (Commissaris y Rech, 1982). Con un osciloscopio Tektronix (modelo 316) se verificó en la cámara experimental la entrega del choque eléctrico al animal, esto se hizo durante toda la sesión. Todo el equipo de control y registro que se uso es de Coulbourn Instruments.

Drogas

Ipsapirona, Buspirona, Indorrenato, Diacepam. Todos los compuestos, vehiculos o salina fueron administrados intraperitonealmente (i.p.) en un volumen de 1 ml/Kg. La ipsapirona, la buspirona y el diacepam se administraron 30 mins antes de la sesión, el indorrenato 90 mins antes de la prueba. El indorrenato, la ipsapirona y la buspirona se disolvieron en una solución salina al 0.9%. El diacepam se suspendió en una solución de metil celulosa al 25% de concentración. Las dosis de todos los compuestos fueron calculadas por medio de su base libre. Los tiempos de administración para todos los compuestos, con excepción del indorrenato, fueron tomados de la literatura revisada. En el caso del indorrenato previamente se determinó su curva temporal en el presente modelo y con una intensidad de 0.16 mA.

Procedimiento

El experimento consistió de dos fases: una de entrenamiento al bebedero y la fase de prueba con el choque eléctrico (Engel y

cols., 1984).

Entrenamiento

Después de una semana de permanencia en el cuarto de temperatura controlada con agua y comida ad libitum se privó de agua a los animales por 48 hrs y se les introdujo, uno a la vez, en la cámara de condicionamiento. Se le permitió a la rata explorar la caja hasta que encontró el tubo del bebedero y consumió agua por espacio de 10 mins. Una vez transcurrido ese tiempo se retiró al animal de la caja de condicionamiento. En esta primera fase de cada animal se registró el número total de lenguetazos y el volumen de agua consumido.

Prueba

Veinticuatro horas más tarde se realizó la fase de prueba. Esta consistió primero en introducir al sujeto a la caja de condicionamiento, y permitir que emitiera 140 lenguetazos. Una vez que ocurrió lo anterior, dió inicio la prueba con la entrega de un choque eléctrico cada 5 segs, durante 2 segs. Se probaron diferentes animales para cada intensidad del choque eléctrico y para cada dosis de los compuestos. En la prueba se cuantificaron los lenguetazos durante toda la sesión, lenguetazos durante el choque eléctrico (periodo de conflicto) y en su ausencia (control sobre la no afectación de la ejecución del animal) y el volumen de agua consumida. La duración del entrenamiento y de la prueba fué de 10 mins. El número de animales por grupo fué de ocho ($n=8$). Como se mencionó en la Introducción, la efectividad de los ansiolíticos es evaluada por el restablecimiento de las respuestas suprimidas por el choque eléctrico (efecto

ansiolítico).

Análisis de los resultados

El cómputo de los resultados se realizó por medio de un análisis de variancia (ANOVA) de dos factores, para detectar la interacción droga X choque eléctrico (dosis X intensidad). En aquellos puntos, de ambas intensidades, que mostraron un efecto significativo, fueron analizados por medio de una prueba t de student de muestras independientes y para que los datos fueron aceptados como significativos se eligió un valor de p igual o menor de 0.05.

Se determinó la curva dosis-respuesta para cada agonista serotoninérgico en ambas intensidades del choque eléctrico.

Resultados

El análisis del número de choques eléctricos aceptados en cada una de las intensidades (0.16 y 0.32 mA) para cada compuesto, mostró que estos presentaron un mayor efecto en 0.16 mA que en 0.32 mA. Se muestran los datos del diazepam (Fig. 1), ipsapirona (Fig. 2), buspirona (Fig. 3) e indorrenato (Fig. 4). En esas figuras se presentan en el panel del lado izquierdo el número de choques eléctricos aceptados (periodo de conflicto) y en el panel del lado derecho los lenguetazos sin choque eléctrico (indicadores de efectos inespecíficos y de la no afectación conductual). En la Fig. 5 se presenta el volumen de consumo de agua de los diferentes grupos en ambas intensidades de los cuatro

fármacos.

El diazepam incrementó en forma dependiente de la dosis el número de choques eléctricos aceptados. Al utilizar la prueba del ANOVA se encontró que el diazepam tuvo un mayor efecto con la intensidad del choque eléctrico de 0.16 mA que con 0.32 mA (F (27.86; 1,4) $p < 0.01$) y tal efecto fue estadísticamente significativo, respecto al grupo control que solo recibió el vehículo (F (8.85; 9,40) $p < 0.01$). Posteriormente, la prueba t de student mostró que el diazepam produjo un efecto estadísticamente significativo entre las dosis de 0.178-5.6 mg/Kg en ambas intensidades del choque eléctrico. Por otra parte, los lengüetazos no suprimidos fueron irregularmente incrementados (Fig. 1). El volumen de agua consumida se incrementó en forma dependiente de la dosis con ambas intensidades del choque eléctrico (Fig. 5).

La ipsapirona incrementó el número de choques eléctricos aceptados. El ANOVA de este compuesto reveló un incremento significativo en el número de choques eléctricos aceptados en relación a los niveles de intensidades (F (34.73; 1,62) $p < 0.01$), así como, en relación a las dosis probadas (F (6.52; 6,62) $p < 0.01$). También existió una interacción, estadísticamente significativa, entre las intensidades del choque eléctrico y algunas de las dosis (F (5.60; 6,62) $p < 0.01$). La prueba t de student mostró que la ipsapirona solo logró un efecto, estadísticamente significativo, con la intensidad de 0.16 mA con algunas de las dosis empleadas (1 y 3.1-10 mg/Kg) y un ligero

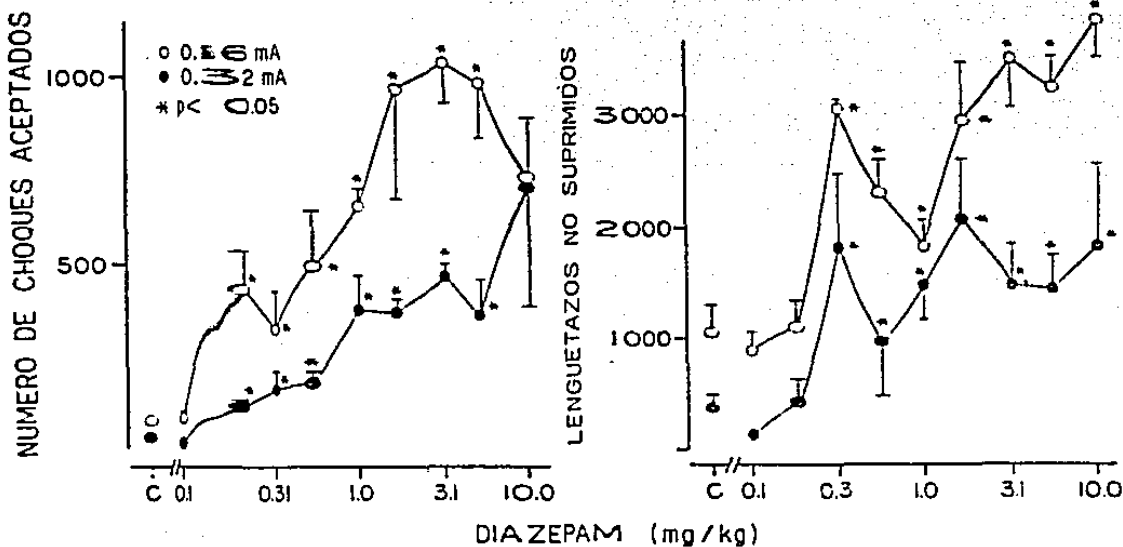


Fig. 1 Efectos de la administración de diazepam 30 mins (ip) antes de la prueba de conflicto con dos intensidades del choque eléctrico (0.16 y 0.32 mA). Se muestran la media (+/- error estándar) en el panel del lado izquierdo el número de choques eléctricos aceptados (período de conflicto) y en el panel del lado derecho el número de lenguetazos no suprimidos. El número de animales por grupo fué de 8 (n = 8). Los valores de las dosis corresponden a valores interlogarítmicos.

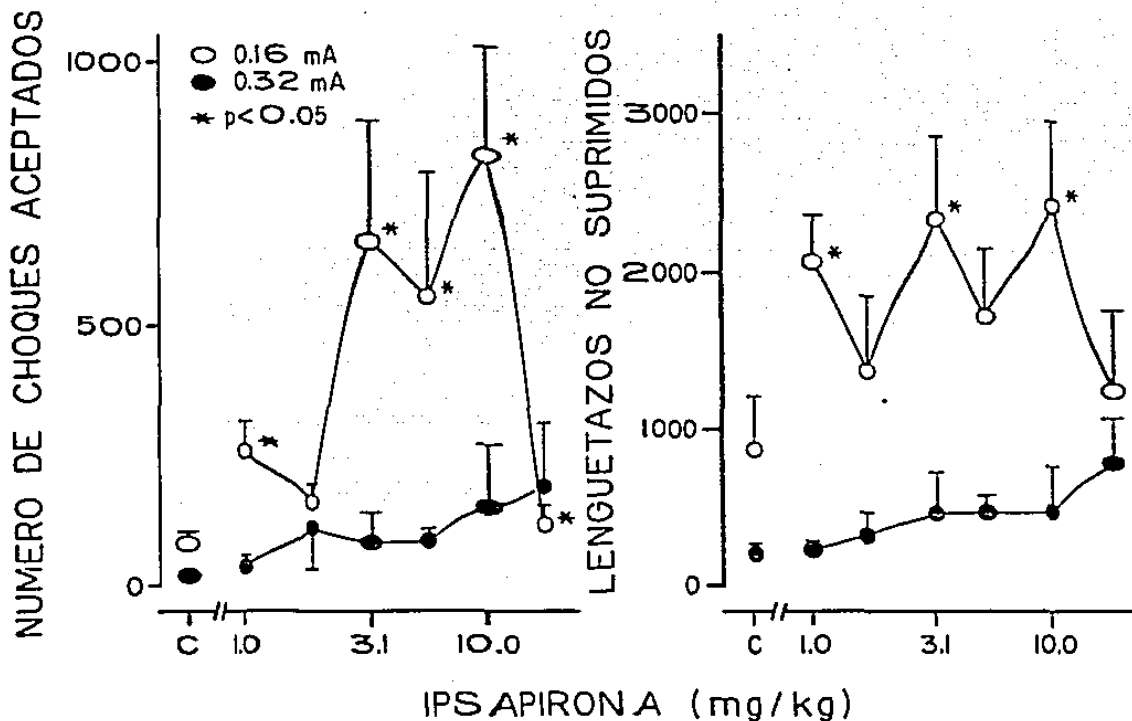


Fig. 2 Efectos de la administración de ipsapirone (ip) 30 mins antes de la prueba de conflicto con dos intensidades del choque eléctrico (0.16 y 0.32 mA). Se muestran las medias (+/- error estándar). Otros aspectos ver Fig. 1.

incremento, no significativo, en la intensidad de 0.32 mA. Los lenguetazos no suprimidos se incrementaron significativamente con las dosis de 1, 3.1 y 10 mg/Kg en la intensidad de 0.16 mA (Fig. 2). El volumen de consumo (Fig. 5) se incrementó significativamente entre las dosis de 3.1-10 mg/Kg con la intensidad de 0.16 mA y solo con la dosis de 5.6 mg/Kg con 0.32 mA.

La prueba del ANOVA de la buspirona (Fig. 3) mostró un efecto, estadísticamente significativo, en relación con las intensidades ($F(9.23; 1,12) p < 0.01$), las dosis ($F(2.37; 7,12) p < 0.05$) y la interacción dosis-intensidades ($F(3.47; 7,12) p < 0.01$). La prueba t de student reveló efectos estadísticamente significativos, solo con las dosis de buspirona de 1-10 mg/Kg las cuales incrementaron el número de choques eléctricos aceptados en la intensidad de 0.16 mA y en la intensidad de 0.32 solo las dosis de 5.6 y 10 mg/Kg. Aumentaron, en forma estadísticamente significativa, los lenguetazos no suprimidos entre las dosis de 1-10 mg/Kg en ambas intensidades (Fig. 3). El volumen de consumo fue incrementado significativamente en 0.16 mA en las dosis de 1, 1.78 y 10 mg/Kg y, en la intensidad de 0.32 mA, en las dosis de 0.56-1.78 mg/Kg (Fig. 5).

El ANOVA del indorrenato (Fig. 4) reveló efectos, estadísticamente significativos, en relación a las intensidades ($F(12.13; 1,112) < 0.01$) y de algunas dosis ($F(12.13; 1,112) p < 0.01$). El indorrenato, en la prueba t de student mostró incrementos, estadísticamente significativos, en el número de choques eléctricos aceptados por los animales entre las dosis de

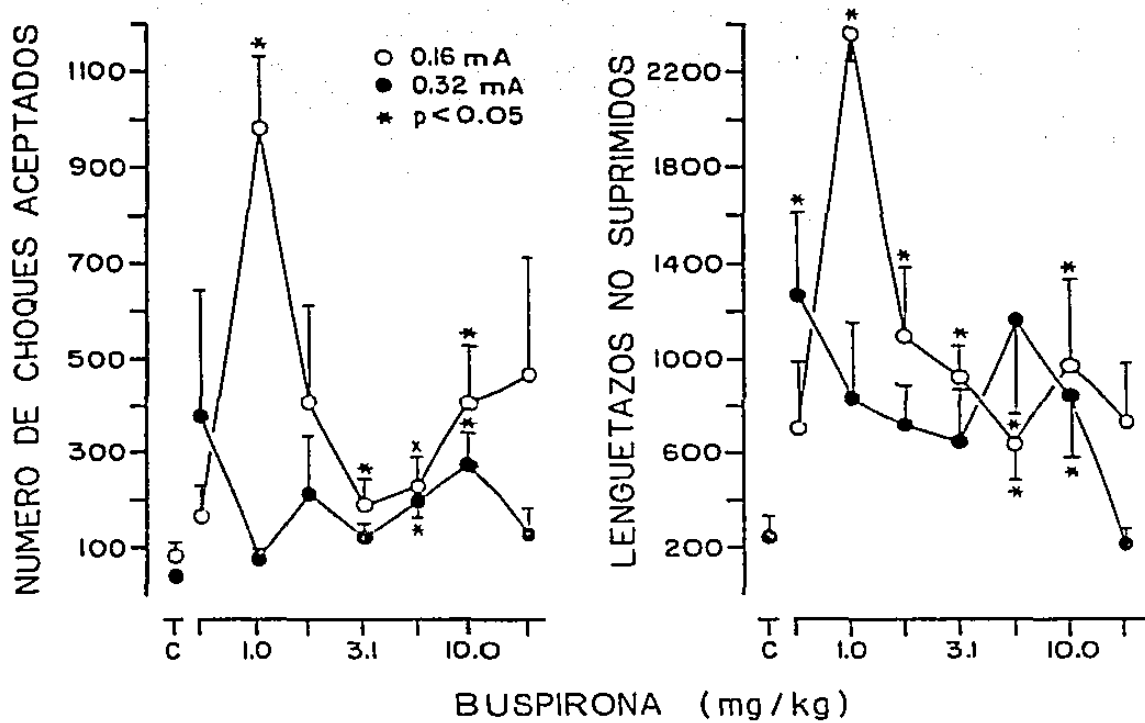
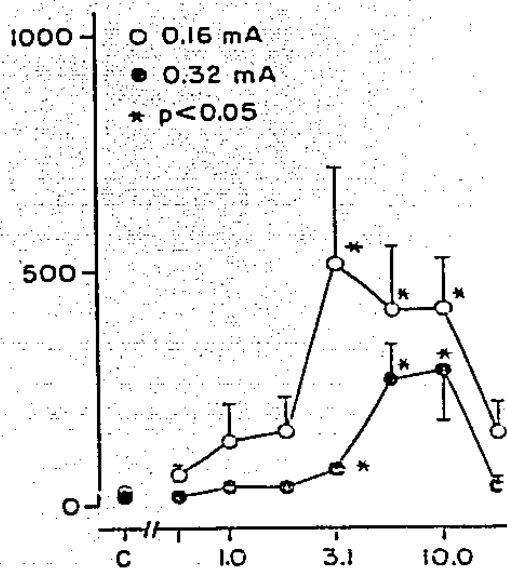
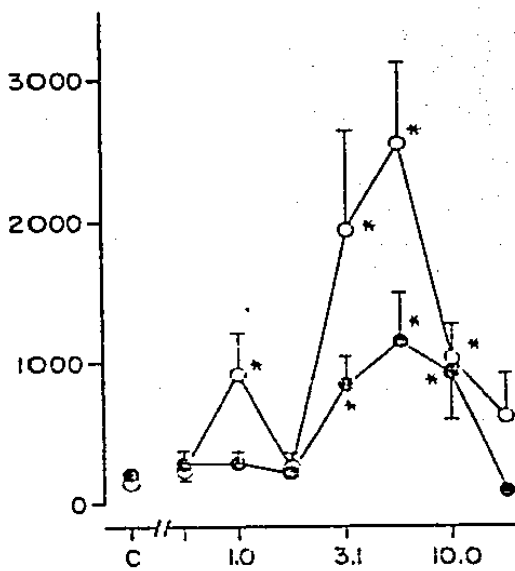


Fig. 3 Efectos de la administración de buspirona (ip) 30 mins antes de la prueba de conflicto con dos intensidades del choque eléctrico (0.16 y 0.32 mA). Se muestran las medias (+/- error estándar).

NUMERO DE CHOQUES ACEPTADOS



LENGUETAZOS NO SUPRIMIDOS



INDORRENATO (mg/kg)

Fig. 4 Efectos de la administración de indorrenato (ip) 90 mins antes de la prueba de conflicto con dos intensidades del choque eléctrico (0.16 y 0.32 mA). Se muestran las medias (+/- error estándar).

INGESTA TOTAL DE AGUA

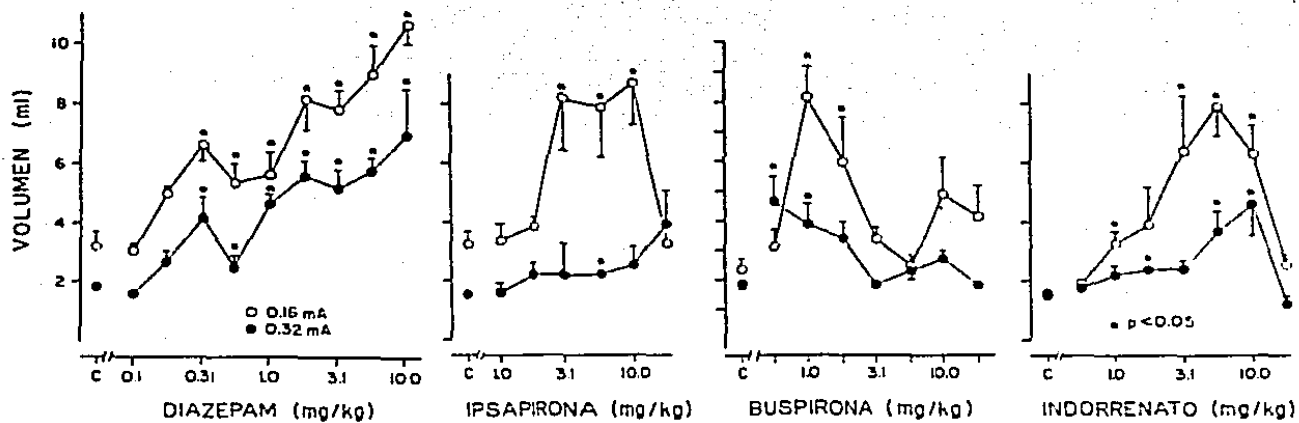


Fig. 5 Efectos de la administración de diazepam (extremo izquierdo), ipsapirona, buspirona e indorrenato (extremo derecho) sobre el volumen de agua consumida en la prueba de conflicto con dos intensidades del choque eléctrico (0.16 y 0.32 mA).

3.1-10 mg/Kg en ambas intensidades. Los lenguetazos no suprimidos fueron incrementados significativamente en las dosis de 1 y 3.1-10 mg/Kg en la intensidad de 0-0.16 mA y con las dosis de 3.1-10 mg/Kg para la intensidad de 0.32 mA. El volumen de agua consumida fue incrementado con las dosis de 1-10 mg/Kg, en las dos intensidades.

Con el objeto de resumir los hallazgos más importantes de la presente investigación se presentan en la Tabla 2 las dosis de los compuestos con un efecto anticonflicto significativo. El diazepam presentó efectos ansiolíticos en un amplio rango de dosis. Para la intensidad del choque eléctrico de 0.16 mA el rango fue de 0.178-5.6 mg/Kg y para la intensidad de 0.32 mA el rango de las dosis fue de 0.178-10 mg/Kg. En ambos casos el efecto fue dependiente de la dosis.

Los resultados del diazepam permiten establecer que el presente modelo de conflicto es:

- 1.- Sensible a los efectos anticonflicto o ansiolíticos del diazepam.
- 2.- La potencia de su efectividad es inversa a la intensidad del choque eléctrico.

TABLA 2

Se muestran las dosis (mg/kg) de los compuestos que mostraron un efecto máximo anticonflicto (EMA) estadísticamente significativo.

Intensidad	Rango	EMA	0.16	Rango	EMA	0.32
Control	--		(81)	--		(25)
Diazepam	0.178-5.6	3.1	(1084)	0.178-10	10.0	(717)
Ipsapirona	1, 3.1-10	10.0	(819)	ninguna		
Buspirona	1, 3.1-10	1.0	(987)	5.6-10	10.0	(249)
Indorrenato	3.1-10	3.1	(519)	3.1-10	10.0	(298)

Se muestra el rango de dosis con efectos anticonflicto y la dosis que provocó el efecto máximo anticonflicto. Entre paréntesis se presentan el número máximo de choques eléctricos aceptados en esa dosis con respecto al grupo control vehículo ó salina y que fue significativo en la prueba t de student (p igual ó menor de 0.05).

Los puntos 1 y 2 fueron encontrados solo parcialmente con los agonistas de la serotonina. Los tres compuestos produjeron efectos ansiolíticos en forma no lineal respecto a la dosis, teniendo efectos anticonflicto solo algunas de sus dosis y con una menor potencia que el efecto mostrado por el diazepam en ambas intensidades. El orden de potencia fue en 0.16 mA: diazepam > buspirona > ipsapirona > indorrenato y en 0.32 mA: diazepam > indorrenato > buspirona.

Discusión

Como en la presente investigación se empleó la prueba de conflicto de Geller-Seift er y de Vogel y en ella se probaron la

ipsapirona, la buspirona, el indorrenalato y el diazepam sus resultados son contrastados con los datos obtenidos por otros investigadores con las mismas drogas y en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel. Los resultados con otras pruebas no son discutidos ya que rebasan el esquema de la presente investigación.

Existe una serie de sugerencias en torno a los diferentes modelos de ansiedad y el tipo de información que proporcionan (Treit, 1985). A continuación se mencionan algunas de esas sugerencias.

Los diversos modelos de ansiedad (ver Introducción) detectan diferentes conductas relacionadas con la ansiedad (Fellow y cols., 1987; Thiébot y Soubrie, 1988). Además, metodologías "inapropiadas" (véase la sección de Ajuste de la intensidad del cheque eléctrico y sus efectos conductuales) pueden contribuir a las inconsistencias reportadas por varios investigadores (Fich y Samanin, 1986; Treit y Fundytus, 1982), pues los efectos conductuales de diferentes manipulaciones serotoninérgicas son sensibles a factores sutiles de la experiencia y medioambientales (Mansbach y Geyer, 1982). En el caso de la prueba de conflicto, frecuentemente son modificadas algunas condiciones experimentales sin una justificación explícita, por ejemplo: el uso de agua o comida como reforzador, animales con la supresión establecida ya animales durante la adquisición de la supresión (Soubrie, 1986). Específicamente, se ha encontrado que varios agentes serotoninérgicos (5,7-DHT, PCFA, metisergida,

ciproheptadina y mianserin) se muestran inactivos en la prueba de conflicto en ratas con una supresión establecida y son activos durante la adquisición de esta (véase Soubrie, 1986). Además, la variabilidad inter-sujetos presenta una magnitud importante, lo que ha llevado a varios investigadores a seleccionar a los animales (altos respondedores vs bajos respondedores), particularmente en el caso de las benzodiazepinas, animales con experiencia previa con la droga vs animales sin ella (Babbini y cols., 1982; Kilts y cols., 1981). Esta variabilidad de los sujetos respecto a las benzodiazepinas ocurre con otras pruebas y conductas (véase File y cols., 1983).

Otros aspectos metodológicos que varían son: el grado de supresión (Kilts y cols., 1981; Stephens y cols., 1987), especie usada (Barrett y cols., 1986; Barrett y Witkin, 1988), vía de administración (Carlí y Samanin, 1982; Stephens y cols., 1987), programa de entrega del choque eléctrico en las patas vs en la lengua (Sanger y cols., 1985).

En base a la literatura revisada y en los resultados de la presente investigación se puede establecer que:

I. En el caso de la ipsapirona se han encontrado efectos ansiolíticos en la prueba de conflicto con 200 nanogramos en el rafo dorsal, con 3 y 10 mg/Kg (ip) y con 25 mg/Kg (po), mientras que en la presente investigación se demostraron efectos ansiolíticos en la intensidad de 0.16 mA con las dosis de 1, 3.1-10 mg/Kg, mientras que con 0.32 mA esta droga no tuvo efectos. Con la evidencia disponible se puede establecer que la ipsapirona presentó efectos ansiolíticos de una menor magnitud que las

benzodiazepinas.

II. Los efectos ansiolíticos con la buspirona se han encontrado con varias dosis e intensidades del choque eléctrico, sin embargo, con respecto a las dosis probadas en la presente investigación, solo las dosis de 1 y 10 mg/Kg han sido reproducidas. Cabe destacar que, en la presente investigación, las dosis de 3.1-10 mg/Kg presentaron un efecto anticonflicto dosis-respuesta con la intensidad de 0.16 mA y solo las dosis de 1, 5.6-10 mg/Kg mostraron efectos ansiolíticos con 0.32 mA. En varias investigaciones se han encontrado efectos ansiolíticos utilizando intensidades fijas del choque eléctrico de 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 y 0.75 mA con las dosis de 0.125, 0.5 mg/Kg (sc), 1-4, 5 mg/Kg (ip y po), 10, 20, 30-100 mg/Kg (ip y po) (ver Tabla 5 en el Apéndice)). No se han encontrado efectos ansiolíticos con intensidades fijas de 0.5 mA o con intensidades ajustadas entre 1-4 ó 0.09-0.4 ó 0.2-0.8 mA con las dosis de 0.4 y 1.2 mg/Kg (sc), 1-10 mg/Kg (ip y po), 50 mg/Kg (po) (ver Tabla 5). Con respecto a los resultados de la presente investigación y los de la literatura, solo las dosis de 1 y 10 mg/Kg en ambos lados se han encontrado efectos ansiolíticos.

III. Los efectos ansiolíticos del indorrenato se han encontrado con las dosis de 5.6 y 10 mg/Kg en la prueba de enterramiento (Fernández-Guasti y Hong, 1987). Por otro lado, se encontró que el indorrenato incrementa la actividad exploratoria en forma dependiente de la dosis entre 3.1-31.6 mg/Kg y fueron, estadísticamente significativas las dosis de 10-31.6 mg (Meneses y cols., 1987). Lo anterior apoya la evidencia de que el

indorrenato presenta efectos ansiolíticos, reproducibles con las dosis de 3.1-10 mg/kg, sin causar sedación y sin estimular inespecíficamente a los animales.

Acerca de la forma de las curvas dosis-respuesta de la ipsapirona, la buspirona y el indorrenato, obtenidas en la presente investigación. La Tabla 2 y las figuras 2-3-4 muestran que solo algunas dosis presentaron efectos ansiolíticos y una curva dosis-respuesta no lineal. Resultados semejantes han sido reportados en varias pruebas análogas de la ansiedad (Davies y cols., 1988; Elson y cols., 1986; Ervin, y cols., 1987; Mason y cols., 1987; McCloskey y cols., 1987; Pich y Samanin, 1986; Sanger y cols., 1985; Soderpalm y cols., 1989). Para explicar la ausencia de una curva dosis-respuesta lineal, Soderpalm y cols. (1989) plantean que la curva en forma de U invertida frecuentemente encontrada en varios trabajos con la ipsapirona, la buspirona, la gepirona y el 8-OH DPAT podría ser el resultado de un delicado balance entre la activación de receptores pre o postsinápticos 5-HT_{1A} en circuitos neuronales relacionados con la ansiedad, por lo que, la separación dosis-efecto podría deberse a una sensibilidad mayor atribuible a los autorreceptores, en relación a los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}. Esto explicaría el estrecho margen de dosis con efectos ansiolíticos de los agonistas 5-HT_{1A} (Soderpalm y cols., 1989). Por ejemplo, la administración de 8-OH DPAT en el ratón produce efectos ansiolíticos mientras que la administración ip no mostró efectos, después de privar de agua o de movimiento a los animales, la administración ip mostró efectos ansiolíticos (Carli

y Samanin, 1988). Otros factores pueden estar implicados en la variabilidad de los agonistas 5-HT_{1A}.

En efecto, en varios trabajos con la buspirona, 8-OH DPAT (Sethy y Francis, 1988) y la gepirona (McMillen y cols., 1987) se han encontrado diferencias en la potencia y tiempo de efecto dependiendo de la vía de administración empleada, esto sucede porque los compuestos son rápidamente metabolizados en el hígado, lo que significa, por ejemplo que después de la administración oral de la buspirona menos del 2 % alcanza el cerebro (Sethy y Francis, 1988) y la administración subcutánea disminuye la liberación de serotonina en un menor tiempo y con mayor potencia que la administración intraperitoneal (Fuller y Snoddy, 1987). Por ejemplo, la inhibición del sistema de oxidación del hígado con SKF 525-A potencia el efecto de la gepirona (McMillen y cols., 1987).

Como las evidencias experimentales acerca de los efectos ansiolíticos de los compuestos serotoninérgicos son contradictorias (véase Tabla 1 y Apéndice), a continuación se presentan varias fuentes posibles de tales divergencias. Además, se presentan varias consideraciones acerca de los posibles mecanismos de los efectos ansiolíticos de la ipsapirona, la buspirona y el indorrenato.

Existe amplia evidencia que las benzodiazepinas y los barbitúricos incrementan la ingesta de agua y de comida (Cooper y Estall, 1985), y que la 8-OH DPAT y la gepirona incrementan,

significativamente la ingesta de comida después de 2 ó 4 hrs post-inyección, la ipsapirona, el 1-5-HTF (50-100 mg/Kg) y la buspirona no ejercen, significativamente tal efecto (Gilbert y Dourish, 1987), así como tampoco incrementan, en animales normales o pre-saciados, la ingesta de agua simple (Cooper y cols., 1988; Hjorth y cols., 1987; Lucki, 1988).

Por otro lado, en experimentos en los que se empleó la prueba de conflicto se determinó, previo a la prueba, la sensibilidad de las ratas a los choques eléctricos per se durante los efectos del 1-5-HTF, el 8-OH DPAT y la buspirona. Se encontró que una intensidad de 0.13-0.16 mA (Hjorth y cols., 1987) ó de 0.13-16 mA (Engel y cols., 1984; Soderpalm y Engel, 1988) producen respuestas de salto en ratas. Lo anterior indica que la sensibilidad del animal al choque eléctrico, no es alterada por los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}. En el estudio presente con la intensidad de 0.14 mA se presentaron respuestas de retirada y con 0.32 mA estas respuestas fueron mas rápidas, resultados semejantes fueron encontrados por Myer (1971) con intensidades entre 0.08-0.3 mA. Se ha demostrado que con una intensidad del choque eléctrico de 0.20 mA se incrementan las concentraciones de triptófano (Dunn, 1989). Mas adelante se amplía esto.

Como se mencionó antes en la prueba de conflicto se ajusta individualmente la intensidad del choque eléctrico, se establece la supresión y se procede a administrar los compuestos. Existen evidencias de que una vez establecida la supresión los animales son insensibles a los efectos de compuestos serotoninérgicos, lo

que contrasta con las benzodiazepinas, cuyos efectos prevalecen (Soubrie, 1984). Esto parece importante, pues podría explicar algunas de las inconsistencias en la prueba de conflicto, entre los agentes serotoninérgicos y sus efectos o ausencia de ellos.

En la investigación de los cambios provocados por la administración intermitente de choques eléctricos, se ha encontrado que una intensidad de 0.60 mA incrementa el número de receptores benzodiazepínicos (Izenwasser y cols., 1989) y una intensidad de 0.20 mA incrementa las concentraciones de triptófano en la corteza prefrontal y en hipotálamo, lo que sugiere una mayor liberación de serotonina (Dunn, 1988) y con choques eléctricos de 0.8 mA se incrementa la recaptura de serotonina en el tallo cerebral, el hipotálamo, el tálamo y en la corteza frontal y ese efecto es mayor y más ansiogénico con choques eléctricos no señalados que cuando lo son (Adell y cols., 1988).

Por otra parte, en estudios clínicos con pacientes ansiosos se ha encontrado una disminución en el metabolismo de la 5-HT y un efecto bifásico con el tratamiento con 1-5-HTF (Mishra y cols., 1988). Con respecto a la prueba de conflicto se ha encontrado un efecto bifásico después de la administración de 1-5-HTF (precursor de la serotonina) más benserazida (25 mg/Kg ip, para prevenir la interferencia de la 5-HT formada periféricamente por la descarboxilización del 5-HTF).

En efecto, en la prueba de conflicto la administración de 5-HTF (ip) de 25 mg/Kg no tiene efectos, mientras que entre 100-400 mg

disminuye el número de choques eléctricos aceptados (efectos proconflicto) y la dosis de 50 mg produce efectos ansiolíticos (Hjorth y cols., 1987). Asimismo, la administración de pCPA (300 mg/Kg X 3 días), 1-5-HTP, 8-OH DPAT, ipsapirona, gepirona, produce efectos ansiolíticos, mientras que la administración de pCPA + 8-OH DPAT, pCPA + 1-5-HTP, gepirona + 5,7-DHT, buspirona + 5,7-DHT produce efectos proconflicto.

Lo anterior ha llevado a sugerir que los efectos ansiolíticos de estos compuestos se deben a una disminución en la liberación de serotonina, al actuar como agonistas serotoninérgicos (8-OH DPAT, ipsapirona, buspirona, gepirona y 50 mg/Kg de 1-5HTP) en los autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} (Dourish, 1987; Dourish y cols., 1986; Engel y cols., 1984; Hjorth y Magnusson, 1988; Hjorth y cols., 1987) o por un efecto antagonístico en los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} (Dourish, 1987) y los efectos proconflicto ocurrirían por un efecto antagonístico, vía la activación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} (Engel y cols., 1984; Hjorth y cols., 1987). Específicamente, Dourish y cols. (1986) han propuesto que los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} decremantan la liberación de la serotonina al actuar en los autorreceptores localizados en los cuerpos celulares y/o dendritas, y no en los de las terminales presinápticas de neuronas del núcleo del raquí. Se ha demostrado que los autorreceptores de las terminales presinápticas del núcleo del raquí son del subtipo 5-HT_{1B} (Engel y cols., 1986; Hjorth y Magnusson, 1988; Maura y cols., 1986).

En la figura 6 se muestra el esquema de la sinapsis serotoninérgica y el mecanismo propuesto por Dourish y cols. (1986). En las figuras 7 y 8 se muestran las diferentes áreas y vías supuestamente involucradas en la ansiedad (Dourish y cols., 1986; Soubrie, 1986). La propuesta de Dourish y cols. (1986) se apoya en diversas evidencias.

a) Estudios de radio-ligandos y de autoradiografía han encontrado que los receptores 5-HT_{1A} se encuentran en el núcleo del rafe dorsal (Dourish y cols., 1986; Green y Maayani, 1987; Fellow y cols., 1987; Witkin y cols., 1987) y en el hipocampo (Hoyer, 1988; Martin y Mason, 1987) y que tales receptores son autoreceptores (Dourish, 1987; Dourish y cols., 1986; Eison y cols., 1986; Engel y cols., 1986). Sin embargo, Hoyer (1988) y Green y Maayani (1987) han cuestionado esta propuesta. El 8-OH DPAT, la ipsapirona, la buspirona, la gepirona y el indorrenato tienen un alto grado de afinidad para unirse a los receptores 5-HT_{1A} (Dompert y cols., 1985; Dourish y cols., 1986; Hamon y cols., 1986; 1988; Hoyer y cols., 1985b; Peroutka, 1986) y disminuyen la liberación de serotonina (Dourish, 1987; Hjorth y Magnusson, 1987; Hong y cols., 1987).

b) Estudios de electrofisiología han reportado que estos agonistas serotoninérgicos decrecientan los disparos de neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe (Sprouse y Aghajanian, 1986; Tricklebank y cols., 1987; Trulsson y Arendt, 1986; VanderMaaten y cols., 1986; y las revisiones de Chaput y de Montigny, 1988; Dourish y cols., 1986; Kennett y cols., 1987).

c) Los resultados obtenidos en la prueba de conflicto de Geller-

Autoreceptores
Somatodendríticos
(5-HT_{1A} ?)

Autoreceptores en
terminales

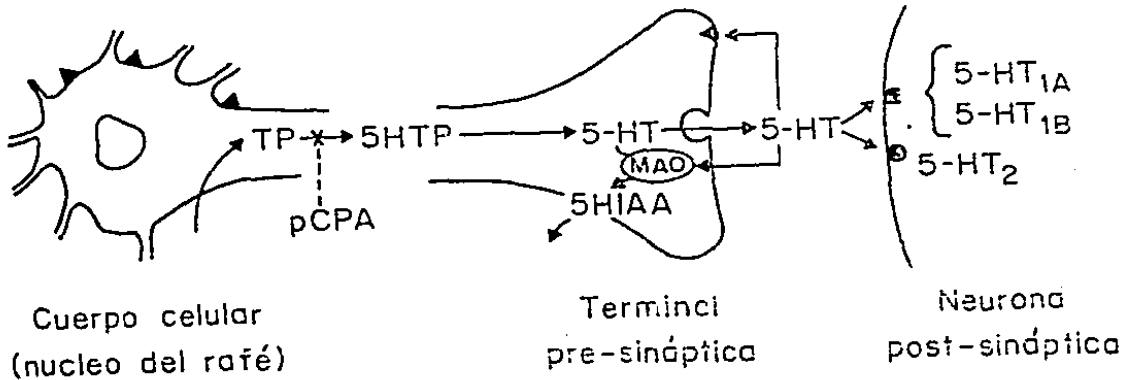


Fig. 6 Representación esquemática de una sinapsis serotoninérgica en la cual se muestran la localización de los autoreceptores en los cuerpos celulares o dendritas del núcleo del raquí (5-HT_{1A}), los autoreceptores de las terminales presinápticas (5-HT_{1B}). También se muestran los subtipos de los receptores postsinápticos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT₂). Se ilustran los procesos de síntesis de la serotonina (5-HT) a partir del precursor (5-hidroxitriptófano, 5-HTP), liberación, captura postsináptica y recaptura presináptica y su bloqueo por medio de la pCPA (p-clorofenilalanina). Asimismo, como el proceso de degradación por medio de la MAO (monoamino oxidasa) y la eliminación del principal metabolito de la serotonina el 5-HIAA (5-hidroxi indolacético). Tomado de Dourish y cols., 1986.

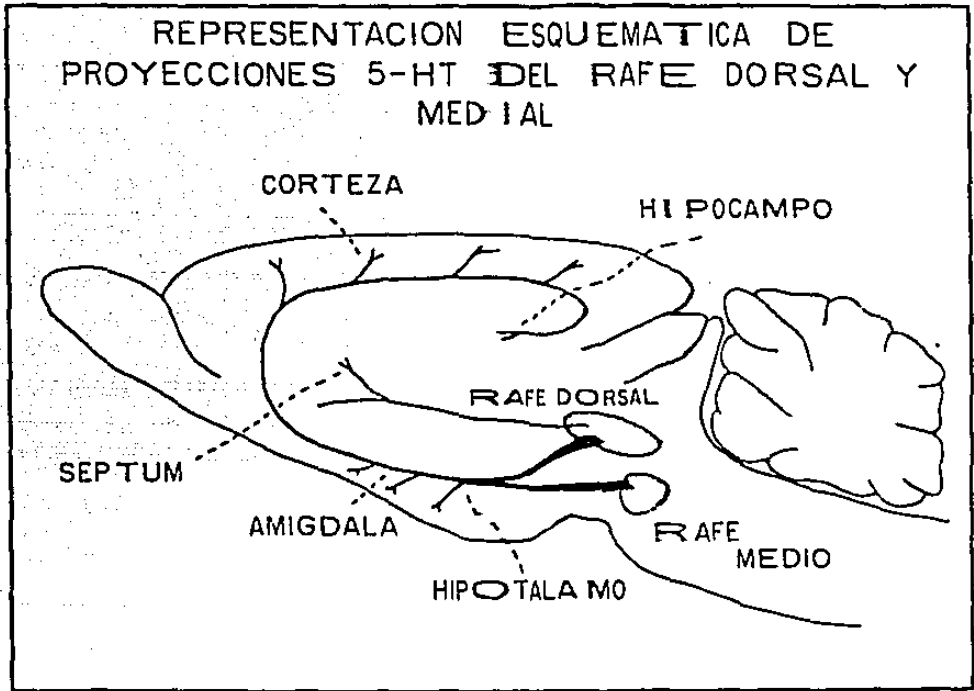


Fig. 7 Esquema de las estructuras que son inervadas por el rafé dorsal y por el rafé medial. Tomado de Douzish y cols., 1986.

PRINCIPALES PROYECCIONES
SEROTONERGICAS DEL NUCLEO DEL RAFE

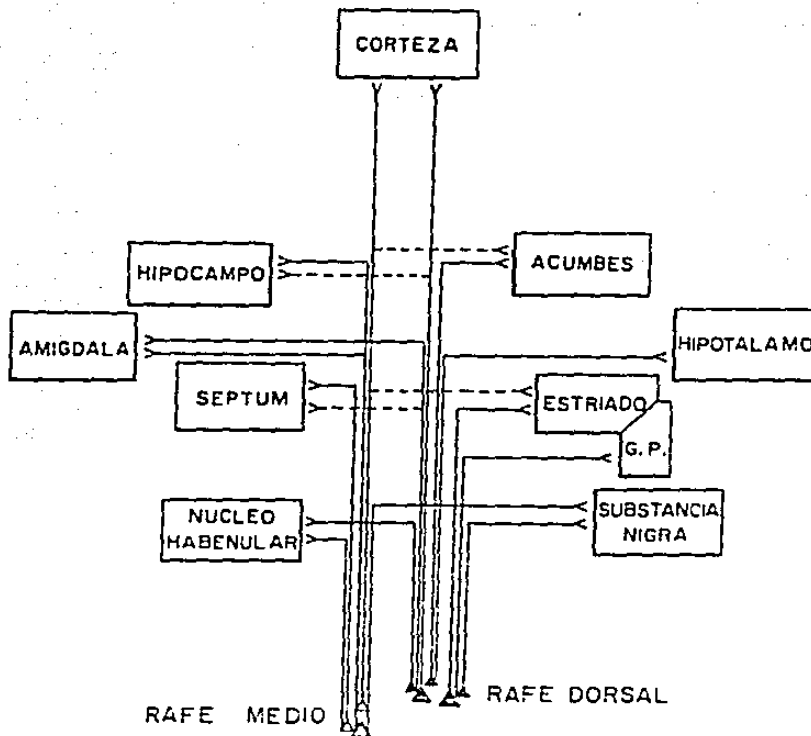


Fig. 8 Diagrama de las estructuras que son inervadas por el núcleo del rafe dorsal y por el rafe medial. Tomado de Soubrie, 1986.

Seifter y de Vogel con la administración (ip) de dosis bajas del 8-OH DPAT muestran incrementos en el número de choques eléctricos aceptados por los animales y tal efecto es bloqueado con el pretratamiento con pCPA (Engel y cols., 1984), y la administración de 8-OH DPAT en el ratón medio produce efectos anticonflicto (Carli y Samanin, 1988; Cervo y Samanin, 1987). El pretratamiento con 5, 7-DHT bloquea los efectos ansiolíticos de la buspirona y la gepirona (Eison y cols., 1986).

d) En trabajos de discriminación con el 1-5-HTP (más citalopram o Ro-4402 (inhibidores periféricos de la descarboxilasa) los animales responden parcialmente al 8-OH DPAT (Winter y Rabin, 1988) y en pruebas de generalización con el 8-OH DPAT (0.05-0.4 mg/Kg), la ipsapirona (2.5 y 10 mg/Kg) y la buspirona (1 mg/Kg), se ha encontrado que los animales responden a los tres indistintamente, lo que sugiere un efecto y sitio común de actividad (Cunningham y cols., 1987; Glennon y Lucki, 1988; Lucki, 1988; Tricklebank y cols., 1987; Winter, 1988) y ese efecto es bloqueado por el alprenolol, el pindolol y el propranolol (véase Glennon y cols., 1988; Tricklebank y cols., 1987), demostrando lo específico de la actividad de los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}.

e) Se han identificado receptores 5-HT_{1A} en varias especies: ratas, cerdos y en el hombre (Hoyer, 1988). La identificación de los 5-HT_{1A} en el hombre, podría explicar los efectos ansiolíticos encontrados en humanos con la administración de buspirona (Dourish, 1987; Goldberg y Finnerty, 1979; Taylor y cols., 1984)

y de la ipsapirona (Kuemmel y cols., 1988).

A pesar de que las evidencias experimentales acerca de los efectos ansiolíticos de los agonistas serotoninérgicos específicos 5-HT_{1A} (8-OH DPAT, buspirona, ipsapirona, gepirona e indorrenato) y de los antagonistas 5-HT₂ (ketanserín, mianserín, ritanserín, MDL 11, 939) son contradictorias, en años recientes, se ha planteado que tales compuestos poseen propiedades ansiolíticas importantes, en modelos animales y en seres humanos (Aoubert y cols., 1988; Broekkamp y Jenck, 1988; Dourish, 1987; Dudley y cols., 1988; Eison, 1988; Engel y cols., 1984; Graeff, 1987; Guimarães y cols., 1987; Jones, 1988; Kahn y cols., 1988; Fellow, 1986) y el posible mecanismo de acción involucraría una disminución en la disponibilidad intraneuronal de la serotonina, posiblemente en el rafe dorsal y medio, vías que inervan al hipocampo, a la amígdala, al estriado y al septum (véase figuras 7 y 8) (Soubrie, 1986). Cabe destacar que el septum y el hipocampo se han propuesto como las estructuras que median los efectos de compuestos con propiedades ansiolíticas (Gray, 1982).

Conclusiones:

1. Aunque ajustar las intensidades del choque eléctrico permite una optimización en los niveles de supresión de las respuestas inter-sujetos, esto no considera los efectos sobre los diferentes sistemas de neurotransmisión, generados por las intensidades del estímulo eléctrico per se; así como tampoco la potencia farmacológica de los compuestos.

II. Como han sugerido Pellow y cols. (1987), es necesario precisar si el compuesto de interés actúa en receptores pre o postsinápticos, como agonista o antagonista y si interactúa con otros sistemas de neurotransmisión y determinar si tal interacción es relevante para los efectos que produce y/o para las condiciones de la prueba en cuestión.

III. No es suficiente un modelo animal de ansiedad para aclarar los efectos de un compuesto, sin embargo, es necesario precisar que tipo de información aportará una prueba de ansiedad (por ejemplo, sobre actividad motora general, ingesta, ansiedad, exploración, etc.).

IV. Los agonistas 5-HT_{1A} que actúan sobre los autoreceptores somatodendríticos disminuyen la liberación de serotonina en el núcleo del rafe y poseen efectos ansiolíticos, esto parece confirmar que una disminución en la disponibilidad intersináptica de serotonina es importante para la eliminación de algunos tipos de ansiedad, ya que la ipsapirona, la buspirona y el indorrenato presentaron efectos ansiolíticos en la presente investigación y son agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}, los cuales disminuyen la liberación de serotonina.

V. Diversas evidencias han mostrado que el 8-OH DPAT, la buspirona y la ipsapirona, además de interactuar sobre los receptores 5-HT_{1A}, incrementan el recambio de la norepinefrina y dopamina al actuar sobre los autoreceptores catecolaminérgicos D₂ (Fuller y Perry, 1989; Hamon y cols., 1988), lo que ha llevado a sugerir que los efectos ansiolíticos de estos compuestos podrían

estar mediados por receptores dopaminérgicos. Sin embargo, Barrett y Witkin (1988) han encontrado, en el caso de la buspirona, que compuestos con actividad dopaminérgica no alteran sus efectos ansiolíticos. Es necesaria más investigación en torno a los efectos de los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} sobre otros sistemas de neurotransmisión y de sus efectos conductuales.

VI. El empleo de diversos modelos análogos de la ansiedad ayudará a establecer el perfil farmacológico de los compuestos con supuestas propiedades ansiolíticas; sin embargo, es necesario evaluar los cambios neuroquímicos (estado del receptor, efecto pre y/o post-sináptico, etc.) producidos por la prueba experimental y por las drogas per se. En este sentido pueden resultar útiles pruebas como: la voltometría, unión-ligando, autoradiografía, microdialisis, etc.

Apéndice

Revisión bibliográfica de efectos ansiolíticos de algunos agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}

Como las evidencias experimentales acerca del papel que desempeñan agentes serotoninérgicos son contradictorios entre sí (File, 1987), se muestran los resultados del 8-OH DPAT, la gepirona, la ipsapirona, la buspirona y el indorronato, compuestos agonistas selectivos para los subreceptores 5-HT_{1A} en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel y en otros modelos de ansiedad. Lo anterior proporciona un marco de referencia para: i) Contrastarlo con los resultados obtenidos en el presente trabajo y ii) Discutir el papel de la serotonina en la ansiedad.

A través de trabajos de radio-ligandos se ha establecido que el 8-OH DPAT es un compuesto selectivo para los subreceptores 5-HT_{1A} (Dourish y cols., 1986; Middlemiss y Fozard, 1983). Las evidencias experimentales acerca de los efectos ansiolíticos de este compuesto son diversas, por ejemplo, en los siguientes trabajos se han encontrado efectos ansiolíticos en la prueba de conflicto: Carli y Samanin (1988) con una intensidad del choque eléctrico ajustada en un rango de 0.09-0.44 mA y la administración del 8-OH DPAT en el núcleo del rafe medio con las dosis de 1 y 5 microgramos/Kg; Engel y cols. (1984) con una

intensidad del choque eléctrico de 0.16 mA y con las dosis de 125 y 500 microgramos/Kg ip; Hodges y cols. (1987) con una intensidad del choque eléctrico ajustada entre 0.2-0.5 mA y aplicado a las patas de los animales y con dosis de 0.125 y 0.25 mg/Kg ip. Usando pichones en la prueba de conflicto y con choques eléctricos individualmente ajustados en un rango de intensidades de 2-5 mA, Mansbach y cols. (1988) con dosis de 0.1-3 mg/Kg im; Witkin y cols. (1987) con dosis de 0.03-1 mg/Kg im. Empleando otros procedimientos conductuales se han encontrado efectos ansiolíticos, por ejemplo, Carli y Samanin (1988) con el procedimiento de cruzamientos entre dos compartimentos (iluminado/oscuro) en animales pretratados (privación de agua por 48 hrs o restricción de movimiento por 2 hrs) con las dosis de 1 mg/Kg ip (sin embargo, con otras dosis y sin pretratamiento, estos investigadores no encontraron efectos, véase más adelante); Soderpalm y cols. (1989) utilizando un laberinto radial-X elevado y con dosis de 50-200 nanomoles/Kg sc. Con la prueba de respuesta de salto potenciado por el miedo, Mansbach y Geyer (1988) con las dosis de 0.125 y 0.5 mg/Kg sc.

En los siguientes trabajos no se han encontrado efectos ansiolíticos con el D-OH DPAT. Con el prueba de conflicto Higgins y cols. (1987), sin especificar la intensidad del choque eléctrico y con la administración en el rafo dorsal con las dosis de 100 nanogramos; Carli y Samanin (1988) con choques eléctricos ajustados (0.09-0.44 mA) y con dosis de 0.125-2 mg/Kg ip; Deacon y Gardner (1986) con choques eléctricos ajustados (sin especificar) y administrados en las patas de los animales y con

una dosis de 0.25 mg/Kg ip; Hodges y cols. (1987) con administraciones intra-amigdaloides en dosis de 125 y 500 nanogramos/Kg e intensidades de 0.2-0.5 mA. Empleando un laberinto radial-X elevado, Critchley y Handley (1987) con dosis de 0.015-1 mg/Kg ip, Soderpalm y cols. (1989) con las dosis de 100-200 nanomoles sc y Pellow y cols. (1987) con dosis de 0.0625-0.25 mg/Kg ip. Carli y Samanin (1988) empleando el procedimiento de cruzamientos entre dos compartimientos con dosis de 0.125-2 mg/Kg ip. Higgins y cols. (1987) en la prueba de interacción social y con la dosis de 100 nanogramos (en el rafé dorsal).

Otro compuesto selectivo agonista de los subreceptores 5-HT_{1A} es la gepirona MJ-13805 (Mansbach y cols., 1988; Peroutka, 1985), análogo de la buspirona, pero sin efectos dopaminérgicos. La buspirona posee efectos dopaminérgicos antagonistas D₂ (véase Alogeri y cols., 1988; Taylor y cols., 1982; Witkin y Barrett, 1986).

Los resultados de la gepirona en pruebas de ansiedad son los siguientes: se han encontrado efectos ansiolíticos en la prueba de conflicto usando pichones y choques ajustados en un rango de intensidades de 2-5 mA (Barrett y cols., 1986, con dosis de 0.03-1 mg/Kg im; Mansbach y cols., 1988, con dosis de 0.1-1 mg/Kg im; y Witkin y cols., 1987, con dosis de 0.03-1 mg/Kg im). Además, en los siguientes trabajos en los que se emplearon ratas también se encontraron efectos ansiolíticos: Traber y cols. (1988) probaron la gepirona (sin especificar dosis) en varios procedimientos conductuales (conflicto, respuesta emocional condicionada, interacción social, vocalizaciones ultrasónicas); Soderpalm y

cols. (1989) con un laberinto radial-X elevado y con dosis de 32-128 nanomoles/Kg sc; Blanchard y cols. (1988) utilizaron una batería de pruebas conductuales diseñadas desde una óptica etológica experimental y encontraron efectos ansiolíticos con la gepirona (5-20 mg/Kg ip). Dicha batería de pruebas consistió de las siguientes conductas: actividad espontánea, respuestas relacionadas con el experimentador como: acercamiento/alejamiento, contactos físicos X y respuestas defensivas, presencia de un estímulo aversivo, saltos, conductas de pelea y Mansbach y Geyer (1988), con la prueba de respuesta de salto potenciado por el miedo con 10 mg/Kg ip.

No fue posible, para el presente autor, encontrar trabajos sobre la gepirona en que no haya mostrado efectos en pruebas análogas de la ansiedad.

Una vez considerados los resultados del E-OH DPAI y la gepirona en pruebas de ansiedad, se presentan los resultados de otras investigaciones en pruebas análogas de la ansiedad en las que se utilizó la ipsapirona, la buspirona y el indorrenalato.

En los siguientes reportes se encontraron efectos ansiolíticos con la ipsapirona. Higgins y cols. (1987) con las pruebas de conflicto (sin especificar intensidades del choque eléctrico) y de interacción social y con microinyecciones en el espacio dorsal de 200 nanogramos. En el trabajo de Traber y cols. (1988), el efecto ansiolítico se encontró con pruebas de agresión inducida por

choques eléctricos (0.3-7.2 mg/Kg), pruebas de evitación pasiva (0.5 mg/Kg), rodillos de actividad (> 100 mg/Kg) todas las dosis fueron administradas ip. Sin especificar las dosis probadas, Traber y cols. (1988) encontraron efectos ansiolíticos con la ipsapirona en varias pruebas: conflicto (sin especificar la intensidad del choque eléctrico empleado), interacción social, respuesta emocional condicionada y vocalizaciones ultrasónicas. Davis y cols. (1988) con la prueba de salto potenciado por el miedo obtuvieron un efecto ansiolítico con la dosis de 40 mg/kg de ipsapirona y Mansbach y Geyer (1988), con 3 y 5 mg/kg sc. Soderpalm y cols. (1989) en la prueba del laberinto radial-X elevado encontraron efectos ansiolíticos con las dosis de 32-512 nanomoles/Kg sc. Johnston y File (1988) en la prueba de interacción social encontraron efectos ansiolíticos con la dosis de 1 mg/kg ip.

Los siguientes reportes no encontraron efectos ansiolíticos con la ipsapirona. Deacon y Gardner (1984) empleando un procedimiento de conflicto, el choque eléctrico se administró a través de las patas y se ajustó a cada animal (sin especificar la intensidad del mismo). Probaron la dosis de ipsapirona 2.5 mg/Kg ip, la cual no mostró efectos ansiolíticos. Fellow y cols. (1987) empleando un laberinto radial-X elevado y dosis de 2.5-10 mg/Kg ip no encontraron efectos ansiolíticos.

En el caso de la buspirona existen los siguientes trabajos en que se han encontrado efectos ansiolíticos. Barrett y cols. (1986) con dosis de 0.01-3 mg/Kg im; Mansbach y cols. (1988) con dosis

de 0.1-10 mg/Kg im; y Witkin y cols. (1987) con dosis de 0.1-5.6 mg/Kg im. En estos trabajos se usó un procedimiento de conflicto y se emplearon pichones y choques eléctricos individualmente ajustados (2-5 mA).

Los siguientes trabajos emplearon ratas y las probaron en la prueba de conflicto: Elson y cols. (1986) con una intensidad de 0.20 mA y con la dosis de 10 mg/Kg ip; Higgins y cols. (1987) con choques eléctricos (sin especificar intensidades empleadas) y con microinyecciones de 200 nanogramos en el raquí dorsal; Mason y cols. (1988) con choques eléctricos en las patas, con una intensidad de 0.60 mA y con una dosis de 1 mg/Kg ip; McCloskey y cols. (1987) con una intensidad de 0.50 mA y con dosis de 0.125-0.5 mg/Kg sc y 1-4 mg/Kg ip; Fich y Samanin (1986) con una intensidad ajustada de 0.09-0.4 mA y con dosis de 0.6 y 1.2 mg/Kg sc; Dakley y Jones (1983) con una intensidad de 0.75 mA y con dosis de 20, 40 y 60 mg/Kg po; Sanger y cols. (1985) con intensidades de 0.1-0.4 mA (con incrementos graduales) y con las dosis de 30-100 mg/Kg ip; Traber y cols. (1982) sin especificar la intensidad del choque eléctrico ni de las dosis probadas. Asimismo, en otras pruebas la buspirona ha mostrado efectos ansiolíticos, Higgins y cols. (1987) en la prueba de interacción social con la administración en el raquí dorsal con las dosis de 40 y 200 nanogramos. En el trabajo de Treit y Fundytus (1988) con la conducta de enterramiento y con las dosis de 0.1-1 mg/Kg sc; Soderpalm y cols. (1989) con el laberinto radial-X elevado y con dosis de 12-128 nanomoles/Kg sc; Traber y cols. (1988), sin especificar las dosis probadas, en la prueba de conflicto,

respuesta emocional condicionada, vocalizaciones ultrasónicas e interacción social. Blanchard y cols. (1988) encontraron efectos ansiolíticos con la buspirona (5-20 mg/Kg ip) en la batería de pruebas ya mencionadas en el apartado de la ipsapirona. Con la prueba de respuesta de salto potenciado por el miedo, Mansbach y Geyer (1989), con las dosis de 1.25-5 mg/Kg sc.

Sin efectos ansiolíticos de la buspirona con la prueba de conflicto están los trabajos de: Budhram y cols. (1986) con una intensidad ajustada entre 0.2-0.8 mA y con las dosis de 2, 5 y 10 mg/Kg po; Goldberg y cols. (1983) con una intensidad de 0.5 mA y con la dosis de 50 mg/Kg po; Sanger y cols. (1985) con intensidades de 0.1-0.4 mA (con incrementos graduales) con las dosis de 1, 3 y 10 mg/Kg ip. También se han empleado otros procedimientos conductuales y no se han encontrado efectos ansiolíticos, por ejemplo, Craff y cols. (1988) en la conducta de enterramiento y con las dosis de 8-64 mg/Kg gavago; Fellow y cols. (1987) empleando un laberinto radial-X elevado no encontraron efectos ansiolíticos con la buspirona (4 y 8 mg/Kg ip).

La evidencia experimental del indorrenato con efectos ansiolíticos se deriva del trabajo de Fernández-Gusetti y Hong (1987), Meneses y cols. (1987) y del presente trabajo. Fernández-Gusetti y Hong (1987) utilizaron la prueba de conducta de enterramiento, las dosis de 5.6 y 10 mg/Kg mostraron un efecto ansiolítico estadísticamente significativo. En una prueba de conducta exploratoria, Meneses y cols. (1987) encontraron que las

dosis entre 3.1-31.6 mg/Kg incrementaron la actividad exploratoria en ratas. Logrando significancia estadística las dosis de 10-31.6 mg/Kg.

Como en la presente investigación se empleó la prueba de conflicto y en ella se probaron la ipsapirona, la buspirona, el indorrenato y el diazepam sus resultados son contrastados, en la Tabla 1 de la Introducción, con los datos obtenidos por otros investigadores con las mismas drogas y en la misma prueba. Los resultados con otros procedimientos no son discutidos pues rebasan el presente trabajo. En la Tabla 3 se presentan los datos obtenidos con la prueba de conflicto con el 8-OH DPAT y la gepirona (agonistas serotoninérgicos 51A). En ella se pueden apreciar las diversas intensidades del choques eléctricos, vías de administración y rangos de dosis probadas.

TABLA 3

Se muestran los efectos del B-OH DPAT y de la gepirona en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel.

Efectos ansiolíticos en ratas: con B-OH DPAT

Intensidad (mA)	dosis	autores
0.09-0.44	1 y 5 microgramos (rafe medio)	Carli y Samanin 1988
0.16	125 y 250 microgramos (ip)	Engel y cols 1984
s.e.	100 nanogramos (rafe dorsal)	Higgins y cols 1987
0.2-0.5	0.125 y 0.250 mg (ip)	Hodges y cols 1987

Efectos ansiolíticos en pichones:

2-5	0.1-3 mg (im)	Mansbach y cols 1988
3-5	0.03-1 mg (im)	Witkin y cols 1987

Sin efectos ansiolíticos en ratas:

0.09-0.44	0.125-2 mg (ip)	Carli y Samanin 1988
s.e.	0.25 mg (ip)	Deacon y Gardner 1986
0.2-0.5	125 y 500 nanogramos (intra-amigdaloides)	Hodges y cols 1987

Efectos ansiolíticos en ratas: con Gepirona

Intensidad (mA)	dosis	autores
0.20	10 mg (po)	Eison y cols 1986
s.e.	s.e.	Traber y cols 1988

Efectos ansiolíticos en pichones:

2-4	0.03-1 mg (im)	Barrett y cols 1985
2-5	0.1-1 mg (im)	Mansbach y cols 1980
3-5	0.03-1 mg (im)	Witkin y cols 1987

Las diferentes vías empleadas se encuentran entre paréntesis y las dosis corresponden a mg/Kg. Las siglas s.e. se refieren a que no se especifican en la publicación citada.

A continuación se presentan los resultados obtenidos con la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel, en otras investigaciones con la ipsapirona (Tabla 4) y la buspirona (Tabla 5).

TABLA 4

Se muestran los efectos de la ipsapirona en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel.

Efectos ansiolíticos en ratas:

Intensidad (mC)	dosis	autores
s.e.	200 nanogramos (rafé dorsal)	Higgins y cols 1987
s.e.	s.e.	Traber y cols 1988

Efectos ansiolíticos en pichones:

2-4	0.1-10 mg (im)	Barrett y cols 1988
-----	----------------	---------------------

Sin efectos ansiolíticos en ratas:

s.e.	2.5 mg (ip)	Deacon y Gardner 1986
------	-------------	-----------------------

BIBLIOGRAFIA

- Adell, A., Trullas, R. y Golpi, E. (1988). Time course in serotonin and noradrenaline in rat brain after predictable or unpredictable shock. *Brain Research*, 459: 54-59.
- Alegeri, S., de Luigi, A., de Somini, M.G., Imeri, L. Raconi, M., Nava, S., Ferego, C. y Sacchatti, G. (1988). Multiple and complex effects of buspirone on central dopaminergic system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29 (4): 823-826.
- Anderson, D.C., Crowell, C.R. y Ramirez, R. (1987). Stepwise reductions in US density and density: Maintenance and extinction of conditional suppression. *Animal Learning and Behavior*, 15 (3): 312-320.
- Archer, T., Danysz, W., Jonsson, G., Minor, B.G. y Post, C. (1986). 5Methoxy-N,N-dimethyltryptamine-induced analgesia is blocked by alfa-adrenoreceptor antagonists in rats. *British Journal of Pharmacology*, 89: 293-298.
- Aulakh, C.S., Wozniak, K.M., Haas, M., Hill, J.L., Zohar, J. y Murphy, D.L. (1988). Food intake, neuroendocrine and temperatures effects of 8-OHDPAT in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 146: 253-259.
- Azrin, N.H. (1960). Effects of punishment intensity during variable interval reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 3: 123-142.
- Awouters, F., Niemegeers, C.J.E., Megers, A.A.H.F., Meert, T.F. y Janssen, P.A.J. (1988). Pharmacological profile of ritanserin: A very specific central serotonin 52-antagonist. *Drug Development Research*, 15: 61-73.
- Babbini, M., Gaidardi, M. y Bartoletti, N. (1982). Benzodiazepines effects upon Geller-Seiffin conflict test in rats: Analysis of individual variability. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 17: 401-402.
- Barrett, J.E., Flood-Moadath, C. y Marsebach, R.S. (1988). Effects of buspirone differ from those of gepirone and 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)ethyl-*in vivo* (8-OH-DPAT) on punished responding of pigeons. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 30 (3): 723-727, a.
- Barrett, J.E., Gleason, S. y Nader, M.A. (1988). Behavioral discriminative stimulus and neurochemical actions of drugs acting at serotonin (5-HT) receptor subtypes: Effects of 5-HT1A agonists and 5-HT2 antagonists. *Society of*

TABLA 5

Se muestran los efectos de la buspirona en la prueba de conflicto de Geller-Seifter y de Vogel.

Efectos ansiolíticos en ratas:

Intensidad (mA)	dosis	autores
0.20	10 mg (po)	Eison y cols 1986
0.60	1 mg (ip)	Mason y cols 1988
0.50	0.125, 0.25 y 0.5 mg (sc) 1-4 mg (ip)	McCloskey y cols 1987
s.e.	200 nanogramos	Higgins y cols 1987
0.09-0.4	0.6 y 1.2 mg (sc)	Pich y Samarin 1986
0.75	20, 40 y 60 mg (po)	Oakley y Jones 1983
s.e.	s.e.	Traber y cols 1988
0.1-0.4	30-100 mg (ip)	Sanger y cols 1985

Efectos ansiolíticos en pichones:

2-4	0.01-3 mg (im)	Barrett y cols 1986
2-5	0.1-10 mg (im)	Mansbach y cols 1988
3-5	0.1-5.6 mg (im)	Witkin y cols 1987

Sin efectos ansiolíticos en ratas:

0.2-0.8	2, 5 y 10 mg (po)	Budhram y cols 1986
0.5	50 mg (po)	Goldberg y cols 1983
0.1-0.4	1, 3 y 10 mg (ip)	Sanger y cols 1985

- Barrett, J.E. y Witkin, J.M. (1988). Buspirone in animals models of anxiety. En: Buspirone: Mechanism and clinical aspects. G. Tunnicliff, A.S. Eison y D.F. Taylor (eds). Orlando: Academic Press, en prensa.
- Barrett, J.E., Witkin, J.M., Mansbach, R.S., Skolnick, P. y Weissman, B.A. (1986). Behavioral studies with anxiolytic drugs. III. Antipunishment action of buspirone in the pigeon do not involve benzodiazepine receptor mechanisms. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 238(3): 1009-1013.
- Bignami, G. (1980). Pharmacology and Anxiety: Inadequacies of current experimental approaches and working models. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 29 (4): 771-774.
- Bignami, G. (1978). Effects of neuroleptics, ethanol, hypnotic-sedatives, tranquilizers, narcotics, and minor stimulants in aversive paradigms. En: Psychopharmacology of motivated behavior, H. Anisman y G. Bignami (Eds.), Plenum Press, New York.
- Blackman, D.E. Experimental Psychopharmacology. (1987). En: Experimental Psychopharmacology. A.J. Greenshaw y C.T. Dourish (eds). Human Press, New Jersey.
- Blanchard, D.C., Rodgers, R.J., Hendrie, C.A. y Hori, K. (1988). 'TAMING' of wild rats (*Rattus rattus*) by 5-HT_{1A} agonists buspirone and gepirone. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 31 (2): 269-278.
- Blumstein, L.K. y Crawley, J.N. (1983). Further characterization of a simple automated exploratory model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 18 (1): 37-40.
- Bradley, P.B., Engel, D., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humphrey, P.P.A., Middlemiss, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P. y Saxena, P.R. (1986). Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. Neuropharmacology, 25: 563-576.
- Brady, L.S. y Barrett, J.E. (1985). Effects of serotonin receptor antagonists on punished responding maintained by stimulus-shock termination or food presentation in squirrel monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234 (2): 104-112, a.
- Brady, L.S. y Barrett, J.E. (1985). Effects of serotonin receptor agonist and antagonist on schedule-controlled behavior of squirrel monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 235 (2): 436-441, b.

- Brookkamp, C.L.E. y Jenck, F. (1988). Animals models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopharmacology*, 96: 54. Suplemento. Resúmenes del XVI Congreso de C.I.N.P. Munich agosto 15-19, 1988.
- Budhram, P., Deacon, R. y Gardner, C.R. (1986). Some putative non-sedating anxiolytics in a conditioned licking conflict. *British Journal of Pharmacology*, 88: 331F.
- Carli, M. y Samanin, R. (1988). Potential anxiolytic properties of 8-hydroxy-2-(di-m-propylamino)tetralin, a selective serotonin 1A receptor agonist. *Psychopharmacology*, 94: 84-91.
- Carli, M., y Samanin, R. (1982). Evidence that agents increasing water consumption do not necessarily generate "false positives" in conflict procedures using water as a reinforcer. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 17 (1): 1-3.
- Cervo, L. y Samanin, R. (1987). Potential antidepressant properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin, a selective serotonin 1A receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 144: 223-229.
- Chaput, Y. y de Montigny, C. (1988). Effects of 5-hydroxytryptamine 1 receptor antagonist, BMH 7378, on 5-hydroxytryptamine neurotransmission: Electrophysiological studies in the rat central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246 (1): 359-370.
- Charney, D.S., Woods, S.W., Goodman, W.K. y Heninger, G.R. (1987). Serotonin function in anxiety. *Psychopharmacology*, 92: 12-24.
- Church, R.M. (1963). The varied effects of punishment on behavior. *Psychological Review*, 70 (5): 369-402.
- Commissaris, R.L. y Rech, R.H. (1982). Interactions of metergoline with diazepam, quipazine and hallucinogenic drugs on a conflict behavior in the rat. *Psychopharmacology*, 76: 282-285.
- Conn, F.J. y Sanders-Bush, E. (1987). Central serotonin receptors: effector system, physiological roles and regulation. *Psychopharmacology*, 92: 267-277.
- Cook, L. y Sepinwall, J. (1975). Behavioral analysis of the effects and mechanisms of actions of benzodiazepines. En: *Mechanism of action of Benzodiazepines*. E.Costa y F.Greengard (eds). Raven Press, New York.
- Cooper, S.J. (1982). Benzodiazepine mechanisms and drinking in the water-deprived rat. *Neuropharmacology*, 21: 775-780.

- Cooper, S.J. y File, S.E. (eds). (1985). Behavioral Pharmacology of the benzodiazepines. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 9 (1): 1-151.
- Cooper, S.J., Fryer, M.J. y Neill, J.C. (1986). Specific effect of putative 5-HT_{1A} agonists, 8-OH-DPAT and gepirone to increase hyperosmotic saline consumption in the rat: Evidence against a general hyperdipsic action. Physiology and Behavior, 47 43 (4) : 533-537.
- Cooper, S.J. y Estéll, L.B. (1985). Behavioral Pharmacology of food, water and salt intake in relation to drug actions at benzodiazepine receptor. Neuroscience Biobehavioral Reviews, 9 (1): 5-19.
- Critchley, M.A.E. y Handley, S.L. (1987). Effects in the X-maze anxiety model of agents acting at 5-HT₁ y 5-HT₂ receptors. Psychopharmacology, 93: 502-506.
- Craff, R.M., Howard, J.L. y Pollard, G.T. (1982). Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 30 (3): 775-780.
- Crowell, C.R. (1974). Conditioned-aversive aspects of electronic shock. Learning & Motivation, 5: 209-220.
- Cunningham, F.M.A., Callahan, F.M. y Appel, J.B. (1987). Discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT): implications for understanding the actions of novel anxiolytics. European Journal of Pharmacology, 132: 29-34.
- Davis, M., Escalilla, J.V. y Kehne, J.H. (1988). Serotonin does not mediate anxiolytic effects of buspirone in the fear-potentiated startle paradigm: comparison with 8-OH-DPAT and ipsipirone. Psychopharmacology, 94: 14-20.
- Deacon, R. y Gardner, C.R. (1984). Benzodiazepine and 5-HT ligands in a rat conflict test. British Journal of Pharmacology, 88: 330P.
- Deakin, J.F.W. (1989). 5-HT₂ receptors, depression and anxiety. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 27 (4): 819-820.
- Dinsmoor, J.A. y Campbell, S.L. (1954). Level of arousal and time between extinction of response in "adaptation" to shock. Psychological Reports, 441-444.
- DMS III. Neuroendocrine Diagnostics, Endocrine and Translational Mental Health (1984). Moscow, Mexico.
- Dopert, W., Blazyn, T. y Teicher, J. (1985). H-TVXQ 7821: identification of 5-HT₁ binding sites as target for a novel

- putative anxiolytic. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 329: 467-470.
- Dourish, C.T. (1987). Brain 5-HT_{1A} receptors and anxiety. En: *Brain 5-HT_{1A} receptors*. C.T. Dourish, A. Ahlenius y P.H. Hutson (Eds.). Verlagsgesellschaft, F.R.G.
- Dourish, C.T., Clark, M.L., Fletcher, A. y Iversen, S.D. (1989). Evidence that blockade of post-synaptic 5-HT₁ receptors elicits feeding in satiated rats. *Psychopharmacology*, 97: 54-59.
- Dourish, C.T., Hutson, P.H., y Curzon, G. (1984). Putative anxiolytics 8-OH-DPAT, buspirone and TUXO 7821 are antagonists at 5-HT_{1A} autoreceptors in raphe nuclei. *Trends in Pharmacological Sciences*, 7: 212-214.
- Dudley, M.W., Wiech, N.L., Miller, F.F., Carr, A.A., Cheng, H.C., Roebel, L.E., Doherty, M.S., Yamamura, H.I., Ursillo, R.C. y Palfreyman, M.G. (1988). Pharmacological effects of KIDL 11, 939: selective centrally acting antagonist of 5-HT₂ receptors. *Drug Development Research*, 13: 29-43.
- Dunn, A.J. (1988). Changes in plasma and brain tryptophan and brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid after footshock stress. *Life Sciences*, 42: 1847-1853.
- Dworkin, S.I., Binic, C. y Miyazuchi, T. (1989). Differential effects of pentobarbital and cocaine on punished and non-punished responding. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 51 (2): 173-184.
- Eison, A.S., Eison, M.S., Stanley, M. y Riblet, L.A. (1988). Serotonergic mechanisms in the behavioral effects of buspirone and gepirone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24 (2): 701-707.
- Eison, M.S. (1988). The new generation of serotonergic anxiolytics and their possible clinical roles. *Psychopharmacology*, 96: 54, Suplemento. Resúmenes del XVI Congreso de C.I.N.P. Munich agosto 15-19, 1988.
- Engel, G., Gathert, M., Hoyer, D., Schicker, E. y Hillenbrand, K. (1984). Identity of inhibitory presynaptic-5-hydroxytryptamine (5HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT_{1B} binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 332: 1-7.
- Engel, J.A., Hjorth, S., Svensson, K., Carlsson, A. y Liljequist, S. (1984). Anticonflict effect of the putative serotonin receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *European Journal of Pharmacology*, 105: 365-368.
- Ervin, G.N., Soroko, F.S. y Cooper, E.R. (1987). Buspirone antagonizes the expression of conditioned taste aversion in

rats. Drug Development Research, 11: 87-95.

- Fernández-Guasti, A. y Hong, E. (1987). Antianxiety effect of various putative 51 receptor agonists on the conditioned defensive burying paradigm. International Congress of Behavioral Pharmacology of 5-HT. Amsterdam, Holanda: Noviembre 24-27.
- File, S.E. (1987). Beyond the benzodiazepines: The search for new anxiolytics. Human Psychopharmacology, 2: 151-158.
- File, S.E. y Baldwin, H.A. (1987). Effects of beta-carbolines in animals models of anxiety. Brain Research Bulletin, 19 (3): 293-299.
- File, S.E., Simmonds, M.A. y Beer, B. (1983). Variability in responses to benzodiazepines. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 18 (2): 293.
- Fillion, G. (1983). 5-hydroxytryptamine receptors in brain. En: Handbook of Psychopharmacology, Vol. 17. L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (Eds.). Plenum Press.
- Ford, R.D., Rech, R.H., Commissaris, R.L. y Meyer, L.Y. (1979). Effects of acute and chronic interactions of diazepam and d-amphetamine on punished behavior of rats. Psychopharmacology, 65: 197-204.
- Fozard, J.R., Mir, A.K. y Middlemiss, D.N. (1987). Cardiovascular response to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) in the rat: Site of action and pharmacological analysis. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 9: 328-347.
- Fuller, R.W. y Snoddy, H.D. (1987). Influence of route of administration of the selective 5HT-1A agonist, 8-hydroxy-2-(Di-n-propylamino)tetralin, in rats. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 55 (3): 409-412.
- Fuller, R.W. y Perry, K.W. (1987). Effects of buspirone and its metabolite, 1-(2-pyrimidonyl)piperazine, on brain monoamines and their metabolites in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 248 (1): 50-56.
- Geller, I. y Blum, K. (1970). The Effects of 5-HTF on para-chlorophenylalanine (p-CPA) attenuation of "conflict" Behavior. European Journal of Pharmacology, 9: 319-324.
- Geller, I. y Seifter, J. (1960). The effects of meprobamate, barbitures, d-amphetamine and promazine on experimentally-induced conflict in the rat. Psychopharmacology, 1: 482-492.
- Gilbert, F. y Dourish, C.T. (1987). Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free

feeding and on feeding induced by 8-OH-DPAT.
Psychopharmacology, 93: 349-352.

- Glaser, T., van Rooijen, L.A.A. y Traber, J. (1988). Functional interaction on novel anxiolytics with 5-HT_{1A} and adrenergic receptors. Psychopharmacology, 96: 351, Suplemento. Resúmenes del XVI Congreso de C.I.N.F. Munich agosto 15-19, 1988.
- Glennon, R.A. y Lucki, I. (1988). Behavioral models of serotonin receptor activation. En: The serotonin receptor. E. Sanders-Bush (Ed.). The Human Press Inc. New Jersey.
- Glennon, R.A., Pierson, M.E. y McKenney, J.D. (1982). Stimulus generalization of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) to propranolol, pindolol, and mesulergine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 29 (1): 197-199.
- Glowa, J.R. y Barrett, J.E. (1983). Drug history modifies the behavioral effects of pentobarbital. Science, 220: 333-335.
- Goldberg, M.E., Salama, A.I., Patel, J.B. y Malick, J.E. (1983). Novel non-benzodiazepine anxiolytics. Neuropharmacology, 22 (12P): 1499-1504.
- Goldberg, H.L. y Finnerty, R.J. (1979). The comparative efficacy of buspirone and diazepam in treatment of anxiety. American Journal of Psychiatry, 136: 11E4-11E7.
- Goodman, L.S. y Gilman, A.G. (1986). Las bases farmacológicas de la Terapéutica. VII Edición. Panamericana, Buenos Aires.
- Goodwin, G.M. y Green, A.R. (1985). A behavioural and biochemical study in mice and rats of putative selective agonists and antagonists for 5-HT and 5-HT receptors. British Journal of Pharmacology, 94: 743-753.
- Gray, J.A. (1982). Precise of the neuropsychology of anxiety: An inquiry into the functions of the septo-hippocampal system. Behavioral and Brain Sciences, 5 (3): 467-534.
- Graeff, F.G. (1987). Ansiolíticos seletivos. Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria, 9 (3): 113-117.
- Graeff, F.G. (1986). Ansiolíticos e serotonina. Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria, 8 (1): 65-75.
- Green, J.F. y Masoni, S. (1987). Nomenclature, classification, and notation of receptors: 5-hydroxytryptamine receptors and binding sites as examples. En: Perspectives on receptor classification. J.W. Black, D.H. Jenkinson y V.F. Gerskowitch (Eds.), Alan R. Liss, Inc.
- Gudelsky, G.A., Koening, J.I. y Meltzer, H.Y. (1986). Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat: evidence for opposite roles of 5HT₂

- and 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*, 25: 1307-1313.
- Guimaraes, F.S., Zuardi, A.W. y Graeff, F.G. (1987). Effect of chlorimipramine and maprotiline on experimental anxiety in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 1 (3): 184-192.
- Hamon, M., Cosseray, J.M., Spainpinato, V. y Gozlan, H. (1986). Are there selective ligands for 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor binding sites in brain?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 7: 336-339.
- Hamon, M., Fattaccini, C.M., Adrien, J., Gallissot, M.C., Martin, P. y Gozlan, H. (1988). Alterations of central serotonin and dopamine turnover in rats treated with ipsapirone and other 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists with potential anxiolytic properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246 (2): 745-752.
- Higgins, G.A., Jones, B.J., y Oakley, N.R. (1987). Compounds selective for the 5-HT_{1A} receptors have anxiolytic effects when injected into dorsal raphe nucleus of the rat. *British Journal of Pharmacology*, 92: 658F.
- Hjorth, S. y Magnusson, T. (1988). The 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, preferentially activates cell body autoreceptors in rat brain in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 338: 463-476.
- Hjorth, S., Soderpalm, E. y Engel, J.A. (1987). Biphasic effect of 1-5-HTP in the Vogel conflict model. *Psychopharmacology*, 92: 96-99.
- Hjorth, S. y Carlsson, A. (1986). Is pindolol a mixed agonist-antagonist at central serotonin (5-HT) receptors?. *European Journal of Pharmacology*, 129: 131-136.
- Hodges, H., Green, S. y Glenn, E. (1987). Evidence that the amygdala is involved in benzodiazepine and serotonergic effects on punished responding but not on discrimination. *Psychopharmacology*, 92: 491-504.
- Hoehn-Saric, R. (1982). Neurotransmitters in anxiety. *Archives General Psychiatry*, 38: 735-742.
- Hong, E., Rion, R., Aceves, J., Benitez-King, G. y Anton-Tay, F. (1987). Further evidence for a central anti-hypertensive effect of indorenate. *Proceedure West Pharmacology Society*, 30: 1-3.
- Hoyer, D. (1989). Functional correlates of Serotonin 5-HT₁ recognition sites. *Journal of Receptor Research*, 8 (1-4): 59-81.
- Hoyer, D., Engel, G. y Karkman, H.O. (1985). Characterization of the 5-HT_{1B} recognition site in the rat brain: binding studies

- with (-)(125 I) iodocyanopindolol. *European Journal of Pharmacology*, 118: 1-12 a.
- Hoyer, D., Engel, G. y Karkman, H.O. (1987/88). Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: Radioligand binding studies with (3H) 5-HT, (3H) 8-OH-DPAT, (-)(125I) iodocyanopindolol, (3H) (3H) mesulergine, and (3H) ketanserin. *European Journal of Pharmacology*, 118: 13-23 b.
- Iverson, S.D. (1984). 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology*, 23 (12B): 1553-1560.
- Ironwasser, S., Blakc, M.J., Goeders, N.E. y y Durrkin, S.I. (1989). Punishment modifies the effects of chlordiazepoxide and benzodiazepine receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 32 (3): 743-748.
- Johnston, A.L. y File, S.E. (1986). 5-HT and anxiety: Promises and pitfalls. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24 (5): 1467-1470.
- Johnston, A.L. y File, S.E. (1988). Changes in social interaction produced by compounds with serotonergic sites of action. *Society of Neuroscience, Abstracts*, 14 (1): 28
- Jones, B.J. (1988). The potential anxiolytic activity of 5-HT receptors agonists and antagonists. *Psychopharmacology*, 98: 17, Suplemento. Resúmenes del XVI Congreso de la O.C.I.F.F. Munich agosto 15-19, 1988.
- Kahn, R.S., van Praag, H.M., Wetler, S., Aemis, G.J.G.M. y Barr., G. (1988). Serotonin and anxiety revisited. *Biological Psychiatry*, 23: 199-205.
- Kandel, E.R. (1983). From metapsychology to molecular biology: Explorations into the nature of anxiety. *American Journal of Psychiatry*, 140: 1277-1293.
- Kennett, G.A., Marcou, N., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1987). Single administration of 5-HT_{1A} agonist decreases 5-HT_{1A} presynaptic, but not postsynaptic receptor-mediated response: relationship to antidepressant-like action. *European Journal of Pharmacology*, 138: 57-60.
- Kilts, C.D., Commissaris, R.L. y Rech, R.H. (1983). Lack of central 5-hydroxytryptamine influence on the anticonflict activity of diazepam. *Psychopharmacology*, 78: 115-124.
- Kilts, C.D., Commissaris, R.L. y Rech, R.H. (1981). Comparison of anti-conflict drug effects in three experimental animal models of anxiety. *Psychopharmacology*, 74: 290-296.
- Koenig, J.H., Meltzer, H.Y. y Gudelsky, G.M.A. (1988). 5-hydroxytryptamine 1A receptor-mediated effects of buspirone,

gepirone and ipsapirone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29 (4): 711-715.

Kuemmel, B., Bencke, M., Krol, G., Schollhammer, G. y Spechtmeier, H. (1988). Ipsapirone in the treatment of generalized anxiety disorders. Results of a phase II US-multicenter trial. *Psychopharmacology*, 96: 353. Resumenes del XVI Congreso de C.I.N.P. Munich agosto 15-19, 1988.

Lal, H. y Emmett-Oglesby, M.W. (1983). Behavioral analogues of anxiety: Animals models. *Neuropharmacology*, 22 (12B): 1423-1441.

Leff, F. y Martin, G.R. (1988). The classification of 5-hydroxytryptamine receptor. *Medical Research Reviews*, 8 (2): 187-202.

Liljequist, S. y Engel, J.A. (1983). The effect of GABA or benzodiazepine receptor antagonists on the anticonflict properties of diazepam or ethanol. *Society of Neuroscience Abstracts*, 9: 1235.

Lippa, A.S., Coupot, J., Greenblatt, E.N., Kleper, C.A. y Beer, B. (1979). A synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors: A probe for investigating neuronal substrates of anxiety. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 11 (1): 99-106.

Lorens, S.A., Gulberg, H.C., Hole, K., C.H. y Enebro, B. (1978). Activity, avoidance learning and regional 5-hydroxytryptamine following intra-brain stem 5,7-dihydroxytryptamine and electrolytic midbrain raphe lesions in the rat. *Brain Research*, 108: 97-113.

Lucki, I. (1982). Rapid discrimination of the stimulus properties of 5-hydroxytryptamine agonists using conditioned taste aversion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247 (3): 1120-1127.

Lucki, I. y Ward, H.R. (1984). Antagonism of serotonin-mediated behaviors in rats by pretreatment with the nonbenzodiazepine anxiolytics buspirone or ipsapirone. *Society of Neuroscience Abstracts* 12: 1078.

Mansbach, R.S. y Saylor, M.A. (1982). Blockade of potentiated startle responding in rats by 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor ligands. *European Journal of Pharmacology*, 156: 375-383.

Mansbach, R.S., Harrod, C., Hoffman, S.N., Nader, M.A., Lei, Z., Witkin, J.M. y Barrett, J.E. (1982). Behavioral studies with anxiolytics drugs. V. Behavioral and in vivo neurochemical analysis in pigeons of drugs that increase punished responding. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246 (1): 114-120.

- Martin, K.F. y Mason, R. (1987). Ipsapirone is a partial agonist at 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1A}) receptors in the rat hippocampus: electrophysiological evidence. *European Journal of Pharmacology*, 141- 479-483.
- Mason, F., Skinner, J. y Luttinger, D. (1987). Two tests in rats for anti-anxiety effect of clinically anxiety attenuating antidepressant. *Psychopharmacology*, 92: 30-34.
- Maura, G., Roccatagliata, E. y Raiteri, M. (1986). Serotonin autoreceptor in the rat hippocampus: Pharmacological characterization as subtype of the 5HT₁ receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 334: 323-326.
- McCloskey, T.C., Paul, P.K. y Commissaris, R.L. (1987). Buspirone effects in an animal conflict procedure: Comparison with diazepam and phenobarbital. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 27 (1): 171-175.
- McCowan, T.J., Vogel, R.A. y Eresse, G.R. (1983). An efficient chronic conflict paradigm: Lick suppression by incremental footshock. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18 (2): 277-279.
- McElroy, J.F., Feldman, R.E. y Meyer, J.S. (1986). A comparison between chlordiazepoxide and CL218,872 a synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors, on serotonin and catecholamine turnover in brain. *Psychopharmacology*, 88: 105-108.
- McMillan, D.E. (1975). Determinants of drug effects on punished responding. *Federal Proceedings*, 34: 1870-1879.
- McMillan, D.E. (1973). Drugs and punished responding. *Psychopharmacology*, 30: 61-74.
- McMillan, D.E. y Evans, R.L. (1988). Effects of apomorphine on punished and unpunished responding in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30 (3): 753-754.
- McMillan, D.E., Scott, S.M., Williams, H.L. y Sanghera, M.K. (1987). Effects of gepirone, an aryl-piperazine anxiolytic drug, on aggressive behavior and brain monoaminergic neurotransmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 335: 454-464.
- Meneses, A., Fernández-Guasti, A. y Casas, A. (1987). Incremento en la actividad motora espontánea después de la administración de indorrenato. *Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas*. Jalapa, Ver., Julio 26-30 de 1987.
- Mendelson, S.D. y Gorzalka, B.B. (1986). 5-HT_{1A} receptors: Differential involvement in female and male sexual behavior in the rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 37 (2): 345-351.

- Miczek, K.A. y Lau, P. (1975). Effects of scopolamine, physostigmine and chlordiazepoxide on punished and extinguished water consumption in rats. *Psychopharmacologia*, 42: 263-269.
- Middlemiss, D.N. y Fozard, J.R. (1983). 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin discriminates between subtypes of the 5-HT₁ recognition site. *European Journal of Pharmacology*, 90: 151-153.
- Myer, J.S. (1971). Some effects of noncontigent aversive stimulation. En: *Aversive conditioning and learning*. R.F. Brush (Ed). Academic Press, New York.
- Oakley, N.R. y Jones, B.J. (1983). Buspirone enhances (H³) flunitrazepam binding in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 87: 499-500.
- Patel, J.B. y Malick, J.B. (1980). Pharmacological properties of tracazolate- a new non-benzodiazepine anxiolytic agent. *European Journal of Pharmacology*, 78: 323-333.
- Patel, J.B. y Malick, J.B. (1982). Effects of isoproterenol and chlordiazepoxide on drinking and conflict in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12 (2): 819-821.
- Pedigo, N.W., Yamamura, H.I. y Nelson, D.L. (1981). Discrimination of multiple (3H) 5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 36: 220-226.
- Pellow, S. (1986). Is there a role for serotonin in anxiety. *Behavioral and Brain Sciences*, 9: 341-342.
- Pellow, S., Johnston, A.L. y File, S.E. (1987). Selective agonist and antagonist for 5-hydroxytryptamine receptor subtypes and interactions with yohimbine and FG 7142 using the elevated plus-maze test in the rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 39: 917-928.
- Peroutka, S.J. (1980). 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Annual Review of Neuroscience*, 11: 45-60.
- Peroutka, S.J. (1985). Selective interaction of novel anxiolytics with 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors. *Biological Psychiatry*, 20: 971-979.
- Peroutka, S.J., Mauk, M.D. y Kocsis, J.D. (1987). Modulation of neuronal activity in the hippocampus by 5-hydroxytryptamine 5-hydroxytryptamine 1A selective drugs. *Neuropharmacology*, 26: 139-146.
- Peterson, E.N. y Lassen, J.E. (1981). A water lick conflict paradigm using drug experimental rats. *Psychopharmacology*,

- Pich, E.M. y Samanin, R. (1986). Desinhibition effects of buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats: Possible role of dopamine. *Psychopharmacology*, 89: 125-130.
- Pollard, G.T. y Howard, J. (1979). The Geller-Seifter conflict paradigm with incremental shock. *Psychopharmacology*, 62: 117-121.
- Praatt, J.A., Jenner, F. y Marsden, C.D. (1985). Comparasion of the effects of benzodiazepines and other anticonvulsant drugs on synthesis and utilization of 5-HT in mouse brain. *Neuropharmacology*, 24: 59-68.
- Riblet, L.A., Eison, A.S., Eison, M.S., Taylor, D.F., Temple, D.L. y VanderNaelen, C.F. (1984). Neuropharmacology of buspirone. *Psychopathology*, 17: 69-78.
- Saner, P. y Pletscher, A. (1979). Effect of diazepam on cerebral 5-hydroxytryptamine synthesis. *European Journal of Pharmacology*, 55: 315-318.
- Sanger, D.J. (1985). GABA and the behavioral effects of anxiolytic drugs. *Life Science*, 36: 1503-1513.
- Sanger, D.J., Joly, D. y Zikovic, B. (1985). Behavioral effects of nonbenzodiazepine anxiolytic drugs. A comparasion of CGS 9896 and zaplicone with chlordiazepoxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232: (3): 831-837.
- Schechter, L.E. y Simansky, K.J. (1988). 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) exerts an anorexic action that is blocked by 5-HT₂ antagonist in rats. *Psychopharmacology*, 94: 342-346.
- Sepinwall, J.S. (1985). Behavioral effects of anti anxiety agents: Possible mechanisms of actions. En: *Behavioral Pharmacology: The Current Status*. L.S. Seiden y R.L. Balster (Eds.). Alan R. Liss, New York.
- Sepinwall, J.S. y Cook, L. (1978). Behavioral pharmacology of anti anxiety drugs. En: *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 13. L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (eds). Plenum Press, New York.
- Shepard, R.A. (1988). Chlordiazepoxide and the drinking of water by rats: Effects of shock and other suppressive measures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31 (2): 313-316.
- Shepard, R.A., Euxton, D.A. y Broadhurst, P.L. (1982). Drug interactions do not support reduction in serotonin turnover as the mechanism of action of benzodiazepines.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Neuropharmacology, 21: 1027-1032.

- Sethy, V.H. y Francis, J.W. (1988). Pharmacokinetics of buspirone as determined by *in vivo* (3H)-DPAT binding. *Life Sciences*, 42: 1045-1048.
- Skolnick, P., Weissman, B.A. y Youdin, M.B.H. (1986). Monoaminergic involvement in the pharmacological actions of buspirone. *British Journal of Pharmacology*, 86: 637-644.
- Smith, L.M. y Peroutka, S.J. (1986). Differential effects of 5-hydroxytryptamine 1A selective drugs on the behavioral syndrome. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24 (4): 1513-1519.
- Soderpalm, B., Hjorth, S. y Engel, J.A. (1989). Effects of 5-HT1A receptor and 1-5-HTP in Montgomery's conflict test. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 32 (1): 257-265.
- Soderpalm, B. y Engel, J.A. (1988). Biphasic effects of clonidine of conflict behavior: Involvement of different alpha-adrenoreceptor. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30 (2): 471-477.
- Snyder, S.H. (1984). Drugs and neurotransmitter receptors in the brain. *Science*, 224: 22-31.
- Snyder, S.H. (1983). Molecular aspects of neurotransmitter receptors: An overview. En: *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 17. L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (eds). Plenum Press, New York.
- Soubrie, P. (1986). Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *The Behavioral and Brain Sciences*, 9:319-364.
- Sprouse, J.S. and Aghajanian, G.K. (1986). (-)-Propranolol blocks the inhibition of serotonergic dorsal raphe cell firing by 5-HT1A selective agonists. *European Journal of Pharmacology*, 128: 295-298.
- Stein, L., Wise, C.D. y Belluzzi, J.D. (1977). Neuropharmacology of reward and punishment. En: *Handbook of Psychopharmacology* Vol. 16. L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (eds). Plenum Press, New York.
- Stephens, D.N., Schneider, H.H., Kehr, W., Jensen, L.H., Petersen, E. y Honore, T. (1987). Modulation of anxiety by beta-carbolines and other benzodiazepine receptor ligands: Relationship of pharmacological to biochemical measures of efficacy. *Brain Research Bulletin*, 19 (3): 309-318.
- Svensson, L. (1985). Effects of 8-OH-DPAT, lisuride and some ergot-related compounds on the acoustic startle response in the rat. *Psychopharmacology*, 85: 469-475.

- anxiolytics. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 30 (4): 1071-1075.
- Tricklebank, M.D., Neill, J., Kidd, E.J. y Fozard, J.R. (1987). Mediation of the discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamine)-tetralin (8-OH DPAT) by the putative 5-HT_{1A} receptor. *European Journal of Pharmacology*, 133: 45-56.
- Trulsson, M.E. y Aresteh, K. (1985). Buspirone decreases the activity of 5-hydroxytryptamine containing dorsal raphe neurons in-vitro. *Journal Pharmacy Pharmacology*, 38: 380-382.
- Tye, N.C., Iversen, S.D. y Green, A.R. (1979). The effects of benzodiazepines and serotonergic manipulations on punished responding. *Neuropharmacology*, 18: 689-695.
- Valzelli, L. (1981). *Psychobiology of aggression and violence*. Raven Press, New York. Pgs: 98-103.
- VanderMaelen, C.P., Matheson, G.K., Wilderman, R.C. y Fatterson, L.A. (1986). Inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons by systematic and iontophoretic administration of buspirone, a non-benzodiazepine anxiolytic drug. *European Journal of Pharmacology*, 129: 123-130.
- van Praag, H.N y Korf, J. (1971). Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: A biochemical classification? *Psychopharmacologia*, 19: 148-152.
- Velluci, S.V. y File, S.E. (1979). Chlordiazepoxide loses its action with long-term treatment. *Psychopharmacology*, 62: 61-65.
- Vogel, J.R., Beer, B. y Clody, D.E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing antianxiety agents. *Psychopharmacologia*, 21: 1-7.
- Vogel, J.R. y Principi, K. (1971). Effects of chlordiazepoxide on depressed performance after reward reduction. *Psychopharmacologia*, 21: 8-12.
- Waldmeier, F.C., Williams, M., Baumann, P.A., Beischoff, S., Sills, N.A. y Neale, R.F. (1988). Interactions of isamoltane (CGP 361A), an anxiolytic phenoxypropanolamine derivate, with 5-HT_{1A} receptor subtypes in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 337: 609-620.
- Winter, J.C. (1988). Generalization of the discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) and ipsapirone to yohimbine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29 (1): 193-199.
- Winter, J.C. y Rabin, R.A. (1988). A comparasion of the discriminative stimulus properties of 1-5-hydroxytryptophan

- Trulson, M.E. y Aresteh, K. (1985). Buspirone decreases the activity of 5-hydroxytryptamine containing dorsal raphe neurons in-vitro. *Journal Pharmacy Pharmacology*, 38: 380-382.
- Tyc, N.C., Iversen, S.D. y Green, A.R. (1979). The effects of benzodiazepines and serotonergic manipulations on punished responding. *Neuropharmacology*, 18: 689-695.
- Vallelli, L. (1981). *Psychobiology of aggression and violence*. Raven Press, New York. Pgs: 98-103.
- VanderMaclen, C.F., Matheson, G.K., Wilderman, R.C. y Patterson, L.A. (1986). Inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons by systematic and iontophoretic administration of buspirone, a non-benzodiazepine anxiolytic drug. *European Journal of Pharmacology*, 129: 123-130.
- van Praag, H.M. y Korf, J. (1971). Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: A biochemical classification? *Psychopharmacologia*, 19: 148-152.
- Velluci, S.V. y File, S.E. (1979). Chlordiazepoxide loses its action with long-term treatment. *Psychopharmacology*, 62: 61-65.
- Vogel, J.R., Beer, B. y Clody, D.E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing antianxiety agents. *Psychopharmacologia*, 21: 1-7.
- Vogel, J.R. y Principi, K. (1971). Effects of chlordiazepoxide on depressed performance after reward reduction. *Psychopharmacologia*, 21: 6-12.
- Waldmeier, F.C., Williams, M., Baumann, F.A., Beischoff, S., Silis, M.A. y Neale, R.F. (1988). Interactions of isamoltane (CGP 361A), an anxiolytic phenoxypropanolamine derivate, with 5-HT_{1A} receptor subtypes in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 337: 609-620.
- Winter, J.C. (1988). Generalization of the discriminative stimulus properties of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) and ipsapirone to yohimbine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29 (1): 193-199.
- Winter, J.C. y Rabin, R.A. (1988). A comparasion of the discriminative stimulus properties of 1-5-hydroxytryptophan in the presence of either citalopram or Ro 4-4602. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30 (3): 613-616.
- Winter, J.C. y Petti, D.T. (1987). The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin and other serotonergic agonist on performance in a radial maze: A possible role for 5-HT_{1A} receptors in memory. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 27

(4): 625-628.

- Wise, C.D., Berger, B.D. y Stein, L. (1972). Benzodiazepines: Anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science*, 17: 181.
- Witkin, J.M., Mansbach, R.S., Barrett, J.E., Balger, G.T., Skolnick, P. y Weissman, B. (1987). Behavioral studies with anxiolytic drugs. IV. Serotonergic involvement in the effects of buspirone on punished behavior of pigeons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 243 (3): 970-977.
- Witkin, J.M. y Barrett, J.E. (1986). Interaction of buspirone and dopaminergic agents on punished behavior of pigeons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24 (3): 751-756.
- Wozniak, K.M., Aularkh, C.S., Hill, J.L. y Murphy, D.L. (1988). The Effect of 8-OH-DFAT on temperature in the rat and its modification by chronic antidepressant treatments. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 30 (2): 451-456.
- Yamamoto, T. y Ueki, S. (1977). Characteristics in aggressive behavior induced by midbrain raphe lesions in rats. *Physiology and Behavior*, 19: 105-110.