



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

PAPEL DEL RECEPTOR SEROTONINERGICO SIA
EN LA MEDIACION DE LA ANSIEDAD EN DOS
ESPECIES DE ROEDORES (Rattus norvegicus y Mus
musculus)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G A

P R E S E N T A :

CAROLINA LOPEZ RUBALCAVA

FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1990



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

	PAGINA
RESUMEN	1
I.- <u>INTRODUCCION:</u>	
I.1- DEFINICION DE ANSIEDAD	2
I.2- HISTORIA DEL USO DE LOS TRANQUILIZANTES PARA EL CONTROL DE LA ANSIEDAD	2
II.- <u>EL SISTEMA GABAERGICO EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD</u>	
II.1- DISTRIBUCION DEL GABA	5
II.2- SINTESIS Y METABOLISMO DEL GABA	5
II.3- COMPLEJO GABA-BENZODIAZEPINICO	6
II.4- PARTICIPACION DIRECTA DEL GABA EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD	8
III.- <u>EL SISTEMA SEROTONINERGICO EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD</u>	
III.1- LOCALIZACION CEREBRAL DE LA SEROTONINA	9
III.2- SINTESIS Y METABOLISMO DE LA SEROTONINA	11
III.3- RECEPTORES SEROTONINERGICOS	11
III.4- DROGAS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION SEROTONINERGICA	14
III.5- PARTICIPACION DE LA SEROTONINA EN EL CONTROL DE LA ANSIEDAD	16
III.6- EL RECEPTOR 51A EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD	17
IV.- <u>MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD</u>	
IV.1- CLASIFICACION DE LOS MODELOS DE ANSIEDAD	26
IV.2- CRITERIOS PARA DAR VALIDEZ A LOS MODELOS DE ANSIEDAD	27
IV.3- MODELOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE TRABAJO	28
IV.4- MODELO DE INTERACCION SOCIAL	29
IV.5- MODELO DE CONDUCTA EXPLORATORIA	30
IV.6- PRUEBA DE ACTIVIDAD MOTRIZ	31
V.- <u>TRABAJO EXPERIMENTAL</u>	
V.1- OBJETIVOS	32
V.2- SUJETOS EXPERIMENTALES	32
V.3- PRUEBAS DE ANSIEDAD	33
V.4- DROGAS UTILIZADAS	33
V.5- DISEÑO EXPERIMENTAL	33
V.6- ANALISIS ESTADISTICO	34

VI.- RESULTADOS

VI.1- EFECTO DE LOS AGONISTAS 5-HT1A EN LA INTERACCION SOCIAL Y ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA	35
VI.2- EFECTO DE LOS AGONISTAS 5-HT1A EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA	39
VI.3- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LOS ANTAGONISTAS SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DEL INDORRENATO	43
VI.4- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LOS ANTAGONISTAS SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DE LA IPSAPIRONA	48

VII.- <u>DISCUSION</u>	53
------------------------	----

VIII.- <u>CONCLUSIONES</u>	63
----------------------------	----

IX.- <u>REFERENCIAS</u>	64
-------------------------	----

RESUMEN

En la presente tesis se reporta la participación del receptor α serotoninérgico 5HT_{1A} en la regulación de la ansiedad. Para ello se observó el efecto de dos agonistas serotoninérgicos 5HT_{1A}, el indorrenato y la ipsapirona, en dos modelos de ansiedad (modelo de conducta exploratoria y modelo de interacción social).

En el modelo de conducta exploratoria se utilizaron ratones machos, los cuales se colocaron en una caja dividida en dos compartimientos (uno completamente oscuro y otro muy iluminado) y se registró el número de transiciones de un compartimiento al otro. El aumento en el número de transiciones se consideró como un efecto ansiolítico. Para el modelo de interacción social se utilizaron ratas macho, las cuales se colocaron por parejas en una arena iluminada. En este caso se registró el tiempo de interacción activa que invierten las ratas entre sí durante una prueba de 10 minutos. El aumento en el tiempo acumulativo de interacción social se consideró como un efecto ansiolítico.

Se aplicaron intraperitonealmente los siguientes fármacos: indorrenato (0, 3.1, 5.7 y 10.0 mg/kg) e ipsapirona (0, 2.5 y 5.0 mg/kg) como agonistas 5HT_{1A} y diazepam (0, 0.5 y 1.0 mg/kg) como control positivo. En el modelo de conducta exploratoria, la selectividad del indorrenato y la ipsapirona fue valorada mediante la administración de los antagonistas alprenolol, pindolol y metiopropina. Se evaluó la actividad motriz espontánea, con el objeto de estudiar si las drogas administradas no tuvieran un efecto inespecífico sobre la actividad en general.

En el modelo de conducta exploratoria, los resultados mostraron que el diazepam aumentó significativamente el número de transiciones, al igual que el indorrenato y la ipsapirona. Ni el diazepam ni el indorrenato afectaron la actividad motriz espontánea, sin embargo, la ipsapirona provocó una inhibición de la misma. Los antagonistas pindolol, alprenolol y metiopropina revirtieron el efecto ansiolítico del indorrenato y de la ipsapirona. El tratamiento combinado de los antagonistas con el indorrenato o la ipsapirona no alteró la actividad motriz. La reducción en la actividad motriz causada por la ipsapirona también fue bloqueada con la administración de los antagonistas. En el modelo de interacción social, el diazepam y la ipsapirona indujeron un aumento en el tiempo de interacción. Sin embargo, al administrar indorrenato a diferentes dosis no se produjo un aumento significativo en el tiempo de interacción social.

De los resultados se puede concluir que el receptor 5HT_{1A} participa en la regulación de la ansiedad de manera inhibitoria, ya que los agonistas de dicho receptor mostraron un efecto ansiolítico y, por otro lado, la administración de los antagonistas revirtió dicho efecto. Esta reducción en la ansiedad es específica en vista de que la actividad motriz no se afecta. Las diferencias observadas en el efecto de los agonistas serotoninérgicos 5HT_{1A} en los modelos de interacción social y conducta exploratoria se deben principalmente a diferencias entre las especies y en la sensibilidad de los modelos.

I.- INTRODUCCION.

I.1.- DEFINICION DE ANSIEDAD.

A través de la historia, se ha reconocido a la ansiedad como parte inherente del ser humano. La ansiedad se puede definir como un estado no placentero, caracterizado por intranquilidad y gran aprensión, en la que se desencadenan una serie de reacciones por ejemplo: sudoración, taquicardia, tensión muscular, insomnio, etc. Es también una fuerza motivante en muchas formas de comportamiento y como el temor, tiene fundamentalmente un significado adaptativo e incluso evolutivo, proporcionando al organismo un mecanismo de adecuación en condiciones extremas (172). Sin embargo, la ansiedad excesiva o sostenida se considera patológica y ha motivado diversas investigaciones en torno a su origen y regulación en el sistema nervioso.

Algunos psiquiatras consideran necesario hacer una distinción entre la ansiedad y el temor (ya que algunos lo consideran como lo mismo), aunque ambos estados tratan de evitar situaciones de peligro, en el caso del temor la fuente de peligro es reconocible, mientras que en la ansiedad el peligro no es discernible (148).

La ansiedad puede estar íntimamente relacionada con la depresión y otras enfermedades como son trastornos gastrointestinales, ya que el estrés ocasionado por la ansiedad, puede producir un incremento en la motilidad gástrica y en la acidez estomacal, predisponiendo al organismo a desarrollar gastritis y úlceras duodenales o gástricas. También incrementa el ritmo de respiración produciendo disnea o broncoespasmos. La ansiedad puede producir urticarias u otras afecciones de la piel (148). En el caso del hombre, puede inducir impotencia o eyaculaciones prematuras y vaginismo o frigidez en el caso de la mujer. En algunas ocasiones la ansiedad puede ser aguda y culminar en estados de pánico (82).

I.2.- HISTORIA DEL USO DE LOS TRANQUILIZANTES PARA EL CONTROL DE LA ANSIEDAD.

Por muchos años, el hombre ha buscado fármacos con los cuales pueda modificar los efectos del estrés y las sensaciones de incomodidad, tensión y ansiedad.

Uno de los primeros tranquilizantes utilizados con este fin fue el etanol, más tarde, a fines del siglo XIX, se empezaron a

utilizar sales de bromuro, barbitúricos y otros compuestos con efectos semejantes a los que producía el etanol como el paraaldehído y el hidrato de cloral. Sin embargo, para 1930 era evidente que los bromuros presentaban efectos tóxicos acumulativos en el sistema nervioso central (72), es por esto que dejaron de utilizarse en la práctica clínica. Los barbitúricos continuaron siendo los principales agentes ansiolíticos a principios del siglo, a pesar de que estos fármacos inducían tolerancia y dependencia física cuando eran utilizados crónicamente. También, había un gran riesgo de envenenamiento accidental o de suicidios por sobredosis (72). Estos problemas estimularon la búsqueda de nuevos agentes ansiolíticos. De la cual, surgieron los derivados de polialcoholes alifáticos. Uno de ellos, la mefenesina (derivado o-metil-fenólico del propanotriol) demostró tener propiedades sedativas y de relajación muscular, aunque su acción era demasiado breve. La modificación química de este compuesto, llevó a la introducción de los carbamatos de propanotriol (meprobamato y análogos) a principios de la década de 1950. Cuando el meprobamato fue introducido, se dijo que era una droga que específicamente reducía la ansiedad sin producir somnolencia o algún otro efecto colateral (8,9). Sin embargo, a fines de esa década, se observó que realmente compartía muchas de las propiedades indeseables de los barbitúricos, incluyendo la poca separación clara entre los efectos ansiolíticos útiles y una sedación excesiva, al igual que su propensión a causar dependencia física e intoxicación aguda por sobredosis (72).

A fines de la misma década surge la primera benzodiazepina: el clordiazepóxido (también conocido como Librium) gracias a los estudios realizados por el doctor Leo H. Sternbach (1950). Esta droga causó un gran entusiasmo a tan sólo unos años de haber sido introducida en la práctica clínica. En muy poco tiempo el clordiazepóxido vino a ser una de las drogas más prescritas en todo el mundo para el tratamiento de la ansiedad, neurosis y alteraciones psicósomáticas (26). En los últimos años esta droga ya no es utilizada tan frecuentemente, ya que otros derivados de las 1-4 benzodiazepinas, como el diazepam (Valium) tomó su lugar. El perfil farmacológico del diazepam es similar al del clordiazepóxido, pero es más potente. En general el perfil farmacológico de las benzodiazepinas es el siguiente: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes. Posteriormente, en 1970, se introduce otra benzodiazepina al mercado, el flurazepam (Dalmane). Actualmente el clordiazepóxido y el diazepam son utilizados ampliamente en la práctica clínica por sus propiedades relajantes, anticonvulsivantes y ansiolíticas; mientras que el flurazepam se utiliza preferentemente como hipnótico (172).

La búsqueda de ansiolíticos nuevos continúa, no porque las benzodiazepinas carezcan de efectos ansiolíticos, sino con la esperanza de encontrar ansiolíticos que no produzcan efectos colaterales. Uno de los principales problemas en el uso de las benzodiazepinas en el tratamiento de la ansiedad es que también son sedantes. Encontrar un ansiolítico no sedante sería de gran ventaja clínica. También se han observado efectos de tolerancia y

dependencia tras el uso crónico de benzodiazepinas (56).

Cada día el número de personas que necesitan fármacos ansiolíticos va en aumento, sobre todo en las grandes ciudades donde la tensión y el estrés son mayores. Según estadísticas, millones de benzodiazepinas se prescriben diariamente y tan sólo en un año por lo menos 8000 toneladas se consumieron sólo en Estados Unidos (172).

Por todo lo anterior resulta muy importante conocer a fondo la fisiología de la ansiedad. Saber que sistemas de neurotransmisión participan en su regulación, para que de esta manera se pueda encontrar un tratamiento que aborde directamente el control de la ansiedad patológica y que no presente efectos colaterales.

Uno de los primeros estudios que se realizaron para resolver este problema fue el análisis del mecanismo de acción de los diferentes fármacos ansiolíticos, en particular el de las benzodiazepinas.

Se han postulado algunos neurotransmisores en la regulación de los procesos de ansiedad (78), entre los que se encuentran el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina). Más adelante nos enfocaremos a los estudios que se han realizado en torno a estos dos sistemas de neurotransmisión y su participación en el control de la ansiedad.

II.- EL SISTEMA GABAERGICO EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD.

II.1.- DISTRIBUCION DEL GABA:

El ácido gamma-amino butírico (GABA) es el neurotransmisor más ampliamente distribuido en el sistema nervioso central de los mamíferos. Su acción es de tipo inhibitorio por lo que parece desempeñar un papel fundamentalmente regulador de diversas funciones en el sistema nervioso central (p.e. actividad motora, secreción de ciertas hormonas, mantenimiento del equilibrio emocional, etc.). En 1950 Roberts, Frankel y Udefriend demostraron la presencia de GABA en el cerebro, donde se calcula que es el neurotransmisor que media aproximadamente el 30% de las sinapsis (145,190). A diferencia de los otros neurotransmisores, el GABA se puede medir en micromoles en lugar de nanomoles, encontrándose en el hipotálamo, hipocampo, ganglios basales y en la porción dorsal de la médula espinal (44,57). La concentración cerebral más alta se encuentra en el globus pallidus y en la sustantia nigra. En la mayor parte de las regiones del cerebro el GABA se asocia con neuronas inhibitorias cortas o locales y sólo en dos regiones se asocia con proyecciones largas (57). Este neurotransmisor no está presente en nervios periféricos, aunque se han localizado algunas trazas en ganglios autónomos, donde su función aún no queda bien establecida (106).

II.2.- SINTESIS Y METABOLISMO DEL GABA:

La glutamato descarboxilasa (GAD) es la enzima limitante en la síntesis del GABA, la cual cataliza la alfa descarboxilación del ácido glutámico, dando como productos finales el GABA y el bióxido de carbono (174).

La degradación del GABA se lleva a cabo mediante la actividad de la transaminasa del GABA (GABA-T). Esta enzima cataliza la transferencia del grupo amino del GABA al ácido alfa-cetoglutarico, dando como producto semialdehído succínico. Este compuesto posteriormente es oxidado a ácido succínico por la acción de la deshidrogenasa del semialdehído succínico.

El GABA media sus acciones a través de un complejo de proteínas localizadas tanto en cuerpos celulares como en terminales nerviosas; la respuesta postsináptica a GABA es mediada a través de la alteración en la conductancia del ion cloruro que generalmente, aunque no invariablemente, trae consigo una hiperpolarización de la célula (31).

Se han propuesto dos tipos de receptores a GABA: el GABA-A y el GABA-B. El GABA-A puede ser bloqueado selectivamente por bicuculina y picrotoxina, mientras que el GABA-B es insensible a la bicuculina y es selectivamente estimulado por el agonista baclofen (12,13).

II.3.- COMPLEJO GABA-BENZODIACEPINICO:

Desde su descubrimiento el GABA se ha implicado en la etiología de una gran cantidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Existen ciertas evidencias que apoyan la idea de que el GABA participa en la regulación de la ansiedad. Por ejemplo, se ha postulado que las benzodiazepinas, consideradas como los agentes ansiolíticos más eficaces, ejercen su acción a nivel de los receptores GABAérgicos tipo A (26,159,172).

Los primeros experimentos realizados por Schmidt y col. en 1967, demostraron que el diazepam podía potenciar la inhibición presináptica en la médula espinal del gato, en donde se sabe que el neurotransmisor que actúa es el GABA. Estos estudios demostraron una selectividad de las benzodiazepinas a los eventos mediados por el GABA, ya que en el mismo experimento, se trató de potenciar con benzodiazepinas la inhibición postsináptica producida por la glicina sin obtenerse resultados positivos (155). Resultados semejantes (es decir, la potenciación del efecto del GABA por acción de las benzodiazepinas) se han encontrado en áreas en las que se sabe que el neurotransmisor mediador es el GABA, como por ejemplo el núcleo cuneatus, células cerebelares de Purkinje, sustantia nigra, hipocampo, etc (172).

Por otra parte, se ha observado que al inhibir la síntesis del GABA con sustancias como la tiosemicarbazida no se observan los efectos facilitatorios de las benzodiazepinas sobre la acción del GABA (al menos en sitios presinápticos) (72,172). De igual forma los efectos de las benzodiazepinas se reducen o se previenen por la administración previa de antagonistas del GABA como por ejemplo la bicuculina o la picrotoxina (26,72,172).

Parece ser que las benzodiazepinas no ejercen su acción en un sitio determinado, sino que actúan en todas las regiones del sistema nervioso central donde existe mediación GABAérgica. Como se mencionó anteriormente, el perfil farmacológico de las benzodiazepinas consiste en efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes. Adn tiene que ser confirmado que el GABA medie todos estos efectos. El hecho de que las neuronas GABAérgicas hagan sinapsis con otras neuronas que utilizan neurotransmisores distintos (por ejemplo dopamina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina, etc.) puede explicar los efectos bioquímicos y neurofarmacológicos de las benzodiazepinas supuestamente mediados por estos neurotransmisores (135).

En 1977 gracias al uso de técnicas de radioligandos con alta especificidad se pudieron detectar y caracterizar sitios de fijación específicos para las benzodiazepinas, es decir receptores específicos de benzodiazepinas (14,121). Utilizando diazepam marcado y flunitrazepam marcado fué posible demostrar que los sitios de unión de las benzodiazepinas llenaban varios de los criterios farmacológicos para caracterizar a un receptor, es

decir, a) que la unión a este sitio se efectúa rápidamente in vitro, b) que es reversible, c) que es estereoespecífica, y d) que es saturable (121,172,173).

Los sitios de unión para las benzodiazepinas se pueden clasificar en dos tipos: los centrales y los periféricos. Los sitios de unión centrales se han llamado receptores benzodiazepínicos ya que se localizan en neuronas. Los sitios de unión periféricos son diferentes a los receptores específicos del cerebro y no se les ha atribuido ninguna función (26).

En el sistema nervioso central, se ha demostrado que las densidades más altas de receptores benzodiazepínicos se presentan en la corteza cerebral, estructuras límbicas y cerebelo, mientras que las densidades más bajas se encuentran en partes del tálamo, puente y médula (143).

Los receptores benzodiazepínicos aparecen en una etapa tardía en el desarrollo filogenético, ya que se encuentran ausentes en invertebrados y en peces primitivos, aparecen por primera vez en peces óseos y están presentes en el resto de los vertebrados (143), lo que sugiere que el receptor esté asociado con la integración de conductas más complejas. Como se mencionó anteriormente, la médula y el puente, regiones cerebrales filogenéticamente más primitivas, contienen densidades de receptores relativamente bajas en comparación con zonas cerebrales más recientes por ejemplo, la corteza cerebral. Un apoyo adicional a esta teoría nos lo puede dar la ontogenia del receptor benzodiazepínico (considerando que la ontogenia recapitula a la filogenia), el estudio autoradiográfico realizado por Schlumpf y col. en 1983 sobre el desarrollo prenatal de receptores benzodiazepínicos en cerebro de rata, demuestra que los primeros sitios de unión específicos se presentan en el día 14 de gestación en médula espinal y zona inferior del tallo cerebral. Entre los días 14 y 15 los receptores se esparcen por toda la zona inferior del tallo cerebral, mesencéfalo y partes del diencefalo, con mayores densidades en las zonas ventrales. Para el día 21 en las zonas restantes de la neocorteza y aumentan sus densidades en áreas diencefálicas y telencefálicas. Estas observaciones sugieren que las diferentes estructuras cerebrales se vuelven blancos para la acción de las benzodiazepinas en diferentes estados del desarrollo prenatal, empezando por zonas filogenéticamente más primitivas y terminando por las más recientes. (143,154).

Tallman y col. en 1978 probaron que el GABA o sus análogos podían aumentar la afinidad de los receptores a benzodiazepinas al ocupar los sitios de unión de GABA (receptores). Estos resultados parecen indicar que los receptores GABA y benzodiazepínicos se encontraban alostéricamente unidos en la membrana como parte de un complejo proteico. El aumento en la afinidad por las benzodiazepinas ocasionado por el GABA, es bloqueado por antagonistas del receptor a GABA por ejemplo, bicuculina (171,173). Todos los receptores benzodiazepínicos centrales parecen estar unidos física y funcionalmente a los

receptores de GABA y a los canales de Cl (ionóforos de cloro) formando un complejo supramolecular (135,172,173). Haefely y col (1985) sugieren un modelo de este complejo que podría explicar la interacción de varios ligandos a los receptores benzodiazepínicos. De hecho se ha observado que el receptor benzodiazepínico puede mediar efectos farmacológicos opuestos, los cuales pueden ser bloqueados por antagonistas benzodiazepínicos (86,135). El modelo propuesto comprende una glicoproteína tetramérica formada por cuatro subunidades similares delimitando el centro del complejo un canal aniónico. Cada subunidad presenta tres dominios con diferentes funciones: El ionóforo de cloro con una función de transductor y efector; el dominio de GABA con una función de reconocimiento del neurotransmisor que induce cambios conformacionales del canal de cloro; y el dominio del receptor benzodiazepínico que modula las funciones del acoplamiento del receptor de GABA y el ionóforo.

No se conoce aun el ligando endógeno del receptor benzodiazepínico. Se han propuesto algunos compuestos como posibles candidatos a este papel como por ejemplo: las beta-carbolinas, péptidos o proteínas y purinas.

II.4.- PARTICIPACION DIRECTA DEL GABA EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD.

Aunque se ha demostrado que el receptor benzodiazepínico se encuentra directamente relacionado con el GABA, una evidencia conductual de la participación directa del GABA en el control de la ansiedad sería si las drogas que aumentarían la actividad funcional del sistema GABAérgico presentarían efectos ansiolíticos (que disminuyen la ansiedad). Sin embargo, drogas que inhiben la actividad de la GABA-transaminasa y que por lo tanto aumentan la concentración cerebral de GABA como el ácido amino-oxiacético, el gama-vinil GABA y el sulfato de O-etanolamina, no produjeron ningún efecto ansiolítico (151). Mas aún, los agonistas directos del GABA como el muscimol, el progabida y el 4,5,6,7 tetrahidroexazolol (5,4-C) piridin-3ol (THIP) tampoco simulan las acciones de las benzodiazepinas. Sin embargo, estos reportes negativos, pueden al menos en parte deberse a una penetración pobre de los compuestos al cerebro, dado que Graeff y col. (1986) realizaron una serie de experimentos en ratas, estimulando directamente los receptores de GABA por medio de microinyecciones locales (en sustancia gris periacueductal, hipotálamo medio y amígdala) de GABA o de agonistas del receptor GABAérgico tipo A como son el muscimol, el THIP, la isoguvacina y el valproato de sodio obteniendo efectos ansiolíticos en varios modelos de aversión (77).

La serotonina o 5-hidroxitriptamina es el siguiente neurotransmisor del que se ha propuesto su participación en la regulación de la ansiedad.

III.- EL SISTEMA SEROTONINERGICO EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD

El descubrimiento de la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) como una sustancia fisiológica fue el resultado de una serie de estudios independientes. Por una parte, Rapport en 1949, aisló una sustancia vasoconstrictora del suero sanguíneo identificándola como serotonina (138). Erspamer en 1952 investigó una sustancia activa en las células enterocromafines intestinales a la que llamó enteramina (40,41). Esta sustancia y la serotonina resultaron ser la misma. Posteriormente en 1953, la serotonina fue descubierta en el cerebro de mamíferos por Twarog y Page (187).

La serotonina es una sustancia muy difundida tanto en el reino animal como en el vegetal. Algunas frutas como el plátano y la ciruela, contienen gran cantidad de 5-HT. También se encuentra presente en vertebrados y diversos invertebrados como son moluscos, celenterados, artrópodos, etc. En los mamíferos, aproximadamente el 90% de la 5-HT total se localiza en las células cromafines intestinales, alrededor del 8% en las plaquetas y el 2% en el sistema nervioso central (71).

III.1.- LOCALIZACION CEREBRAL DE LA SEROTONINA:

En el sistema nervioso central, las neuronas serotoninérgicas se localizan principalmente en los núcleos del rafé, los cuales se sitúan dorsalmente cerca de la línea media del tallo cerebral. Algunos grupos de células serotoninérgicas se localizan más lateralmente en el núcleo paragigantocelular y en la zona ventral del área postrema. Los somas de las fibras ascendentes se localizan en el núcleo del rafé dorsal e inervan la formación reticular pontomesencefálica, el hipotálamo, el núcleo geniculado lateral, la amígdala, el globus pallidus, el hipocampo, el hipotálamo anterior, el área preóptica y la corteza. Los somas de las fibras descendentes se encuentran en los núcleos del rafé ventral y bajan por la médula espinal (fig 1).

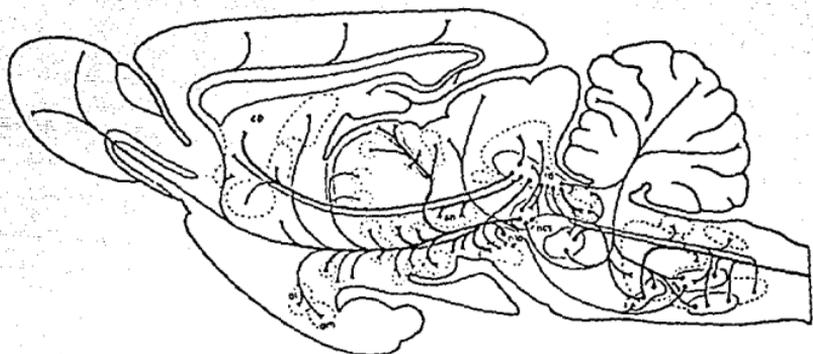


FIG.1.- REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LAS PROYECCIONES SEROTONINERGICAS EN EL CEREBRO DE LA RATA.
 rd: NUCLEO DEL RAPE DORSAL; ncs: NUCLEO MESENFALICO CENTRAL SUPERIOR; sn: SUSTANTIA NIGRA; cp: PUTAMEN CAUDADO; al: AMIGDALA LATERAL; am: AMIGDALA MEDIAL. (17)

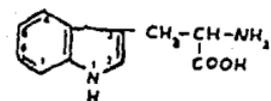
III.2.- SINTESIS Y METABOLISMO DE LA SEROTONINA:

La serotonina se sintetiza a partir del triptofano, el cual se hidroxila primero a 5-hidroxitriptofano (5-HTP) por la acción de la enzima triptofano 5-hidroxilasa, y luego se descarboxila a 5-HT por la acción de la descarboxilasa no específica de los L-aminoácidos aromáticos (fig 2).

La serotonina se cataboliza por acción de la monoamin-oxidasa (MAO). La MAO es una enzima que se localiza en las mitocondrias y por su acción oxidante desamina a la 5-HT formando el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (fig 2).

III.3.- RECEPTORES SEROTONINERGICOS:

Desde hace aproximadamente tres décadas se ha reconocido la presencia de dos tipos de receptores serotoninérgicos periféricos (59), estos receptores fueron llamados "D" y "M" por Gaddum y Picarelli (1957). Posteriormente en 1979 Peroutka y Snyder, utilizando técnicas de radioligando, describieron dos tipos de receptores para serotonina en el sistema nervioso central (130), los receptores 5-HT1 y 5-HT2. Estos receptores difieren entre sí por su afinidad a la espiperona (antagonista serotoninérgico) y a la serotonina marcada. Los receptores 5-HT2 presentan una alta afinidad por la espiperona marcada, mientras que los receptores 5-HT1 presentan una alta afinidad por la serotonina marcada. En 1981, Pérdigo y col distinguen dos subtipos de receptores a serotonina: el receptor 5-HT1A (S1A) y el receptor 5-HT1B (S1B) (129). Estos receptores pueden ser identificados por su afinidad a diferentes compuestos. Por ejemplo, el 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OHDPAT) fue determinado como un agonista selectivo del receptor 5-HT1A o S1A (120) y el RU-24969 como agonista selectivo del receptor 5-HT1B o S1B (25,160). En 1984, Pazos y col. (126) describen un tercer subtipo de receptor, el 5-HT1C o S1C. Este subtipo de receptor fue encontrado en el plexo coroideo del cerdo y de la rata. El receptor 5-HT1C es selectivamente marcado por la mesulergina (agonista serotoninérgico, el cual puede desplazar con un alto grado de afinidad y selectividad a la 5-HT). La tabla 1 muestra la clasificación de los receptores serotoninérgicos centrales y sus características generales.

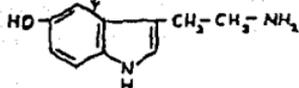


TRIPTOFANO

TRIPTOFANO HIDROXILASA

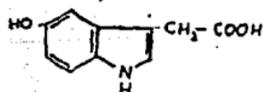
5-HIDROXITRIPTOFANO

DESCARBOXILASA



SEROTONINA
(5-HIDROXITRIPTAMINA)

MONOAMINOXIDASA
(MAO)



ACIDO 5-HIDROXIINDOL ACETICO

FIG. 2.- SINTESIS Y METABOLISMO DE LA SEROTONINA (17)

TABLA 1: CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES SEROTONINERGICOS CENTRALES.

RECEPTOR	SUBTIPO	CARACTERISTICAS GENERALES
5-HT1		Alta afinidad por serotonina marcada
	5-HT1A	Marcado directamente por 8-OH-DPAT. Mayor densidad en el núcleo del rafe y en hipocampo.
	5-HT1B	Marcado por cianopindolol en presencia de isoprenalina. Mayor densidad en <u>Sustantia nigra</u> y <u>globus pallidus</u> .
	5-HT1C	Marcado por mesulergina. Mayor densidad en el plexo coroideo.
5-HT2		Alta afinidad por espiperona marcada. Marcado directamente por ketanserina. Mayor densidad en corteza cerebral (capa IV).

Tomado de Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H (1987) (36).

III.4. - DRUGAS QUE MODIFICAN LA TRANSMISION SEROTONINERICA:

A continuación, se enlista una serie de fármacos que son utilizados como herramientas para el estudio de la transmisión serotoninérgica (72,106).

a) Inhibidores de la síntesis:

Los compuestos que interfieren con la síntesis de serotonina como por ejemplo la p-clorofenilalanina (PCPA), que bloquea la enzima autolimitante triptofano hidroxilasa, disminuyen las concentraciones centrales de 5-HT.

b) Inhibidores del almacenamiento de serotonina:

La reserpina y la tetrabenazina interrumpen el almacenamiento de serotonina en gránulos, dejando a la serotonina libre en el citoplasma donde la monoaminoxidasa (MAO) la metaboliza.

c) Inductores de la liberación de serotonina:

Las anfetaminas como la paracloroanfetamina y fenfluramina, así como algunos antidepresivos tricíclicos como la clorimipramina y la amitriptilina. Estos fármacos además de facilitar la liberación de serotonina inhiben la recaptura de la misma.

d) Inhibidores de la recaptura:

Existen algunos fármacos que selectivamente inhiben la recaptura de 5-HT como la fluoxetina y la zimelidina. Estos fármacos aumentan la concentración de serotonina en el espacio sináptico.

e) Neurotoxinas que destruyen preferencialmente las neuronas que contienen serotonina, por ejemplo, 5,6 dihidroxitriptamina (5,6-DHT) y 5,7 dihidroxitriptamina (5,7-DHT).

f) Antagonistas a nivel de los receptores:

Las drogas que habitualmente se clasifican como antagonistas de la 5-HT son la metisergida, ciproheptadina, ketanserina, ritanserina, metergolina, metioleptina, mianserina y cinanserina. Aunque estos compuestos están entre los más específicos de su clase, todos tienen una actividad significativa en los receptores de otros neurotransmisores. Al descubrir los receptores 5-HT₁ Y 5-HT₂ se han tratado de encontrar antagonistas específicos para cada receptor. Sin embargo para el receptor 5-HT₁ no se han encontrado antagonistas específicos. Hay ciertos antagonista beta-adrenérgicos como el alprenolol, pindolol y propranolol que pueden actuar a nivel de los receptores 5-HT₁, preferentemente en el subtipo A (tabla 2). Para el receptor 5-HT₂ se señalan como antagonistas específicos a la ketanserina y a la ritanserina.

TABLA 2: ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES SEROTONINERGICOS CENTRALES

ANTAGONISTA	R E C E P T O R E S						
	5-HT1A	5-HT1B	5-HT1C	5-HT2	DA	ALFA	BETA
(-) Pindolol	X	X					X
(-) Alprenolol	X	X					X
(-) Propanolol	X	X				X	X
Espiperona	X			X	X	X	
Mesulergina			X	X	X		
Mianserina			X	X			
Metergolina	X	X	X	X	X		
Melitopina	X	X	X	X	X	X	
Ketanserina			X	X		X	
Cinanserina				X			

Tomado de Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. (1987) (36).

III.5.- PARTICIPACIÓN DE LA SEROTONINA EN EL CONTROL DE LA ANSIEDAD:

La idea de que la serotonina pueda estar involucrada en el control de la ansiedad, surge de una serie de estudios realizados a fines de la década de 1960. Graeff y Schoenfeld (74) observaron que los compuestos que antagonizaban la acción de la 5-HT en preparaciones aisladas de músculo liso, la metisergida y el ácido bromolisérgico, desinhibían el comportamiento suprimido por el castigo en pichones. Según estos autores el efecto de estos compuestos fue de la misma magnitud que aquel producido por el clordiazepóxido, el diazepam y el nitrazepam. Más tarde este efecto fue confirmado en ratas con otros antagonistas de 5-HT como la ciproheptadina y la cinanserina (66,75). De la misma forma, ha sido reportado un efecto ansiolítico en la prueba de castigo suprimido después de la administración de paraclorofenilalanina (PCPA) inhibidor de la síntesis de 5-HT (146). La administración intraperitoneal de 5-HTP revierte el efecto desinhibitorio de PCPA (146). Estos resultados obtenidos con los antagonistas e inhibidores de la síntesis de 5-HT, apoyan la idea de la existencia de un mecanismo serotoninérgico inhibidor del comportamiento que sería generado por el castigo.

Estos resultados llevaron a L. Stein y col. (166,167,168) a buscar una relación entre el efecto de los ansiolíticos benzodiacepínicos y la 5-HT. Tal relación fue encontrada cuando se observó que el oxacepam disminuía la tasa de recambio de 5-HT, principalmente en el tallo cerebral de la rata. Este efecto se observó a las mismas dosis con las que facilitaba el comportamiento suprimido por el castigo en diferentes pruebas de conflicto. Con base en estas evidencias se propuso que el efecto anticonflicto de las benzodiacepinas y en general de los ansiolíticos eran mediados por la disminución de la actividad serotoninérgica (196). La 5-HT tendría asimismo una función de mediar la inhibición del comportamiento por el castigo, por lo tanto la 5-HT cerebral ejercería pues un papel ansiogénico. El efecto de las benzodiacepinas de reducir la tasa de recambio de 5-HT fue confirmado por otros investigadores (23). También fue demostrado que las benzodiacepinas disminuyen la liberación de serotonina y la salida de su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético (99,149).

Por otra parte la estimulación eléctrica o farmacológica (con agonistas serotoninérgicos) de áreas cerebrales aversivas (zonas cuya estimulación eléctrica o farmacológica generan conductas de huida o escape) como la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo medio y parte de la amígdala sugiere que la 5-HT ejerce una función antiaversiva (ansiolítica). Graeff y col. en 1986 observaron que con la administración directa de 5-HT en la sustancia gris periacueductal se obtenían efectos antiaversivos. Un resultado semejante se obtuvo al administrar en la misma zona el agonista

serotoninérgico 5-metoxi-N,N, dimetil triptamina (5-MeODMT). En este estudio se administraron antagonistas de 5-HT como la metergolina y la ketanserina, los cuales revirtieron el efecto producido por la 5-HT (77). Estos resultados sugieren que la 5-HT tiene un papel inhibitorio en el sistema periventricular que integra la conducta aversiva. Si se admite que el sistema aversivo participa en la generación de la ansiedad, la 5-HT estaría desempeñando un papel ansiolítico.

Los experimentos que se han realizado en torno a la participación de la serotonina en la regulación de la ansiedad son diversos y en muchas ocasiones contradictorios. La tabla 3 resume los diferentes experimentos que se han realizado con el fin de observar el papel que desempeña la serotonina en el control de la ansiedad. Como se puede ver en esta tabla, los métodos utilizados por los investigadores son muy variados y como ya se dijo, en muchos casos se obtienen resultados contradictorios e inclusive hay reportes donde no se ha obtenido ningún efecto.

III.6.- EL RECEPTOR 5A EN LA REGULACION DE LA ANSIEDAD:

Dos descubrimientos recientes han ayudado a esclarecer un poco más el papel de la serotonina en el control de la ansiedad. El primero fue el descubrimiento de los subtipos de receptores a serotonina en el sistema nervioso central y el desarrollo de diversos fármacos que actúan selectivamente en estos subtipos de receptores. El segundo fue el descubrimiento de las propiedades ansiolíticas de la buspirona (agonista serotoninérgico), compuesto que actúa selectivamente en el receptor 5A.

La buspirona fue desarrollada en 1972 como un posible neuroléptico (2,175,199). Sin embargo, el uso clínico de esta droga con pacientes esquizofrénicos no tuvo mucho éxito por lo que fue abandonada para tal uso (152). Durante los ensayos previos que se realizaron para saber su posible toxicidad, se observó que la buspirona presentaba ciertos efectos tranquilizantes (180). Con base en estos efectos, se continuó investigando la posible utilización de esta droga como tranquilizante. Se observó que podría presentar efectos similares a los producidos por el diazepam sin presentar los efectos colaterales de las benzodiazepinas. Este fármaco comenzó a utilizarse clínicamente, demostrando efectos positivos.

Los primeros estudios bioquímicos realizados por Riblet en 1982, establecieron que la buspirona no tenía ningún efecto directo en el receptor GABA-benzodiazepínico (142). De esta forma, la buspirona representaba una nueva clase de compuestos ansiolíticos cuya acción era diferente a la de los

benzodiacepfnicos clásicos.

Hjorth y Carlsson (1982) fueron los primeros en sugerir que la buspirona mediaba sus efectos ansiolíticos a través de neuronas serotoninérgicas (88). Estos autores observaron que este fármaco producía el síndrome serotoninérgico y disminuía la acumulación cerebral de 5-HTP. Se sabe que la estimulación del sistema serotoninérgico produce la aparición de siete componentes conductuales que forman el llamado síndrome serotoninérgico (4,79,89,112,161). Las conductas que se observan son las siguientes: "head weaving" (cuando la rata mueve su cabeza lentamente de arriba hacia abajo), "forepaw treading" (cuando la rata se arrastra utilizando sus patas delanteras), "straub tail" (cuando el animal golpea el suelo con la cola), "hind limb abduction" (cuando el animal retrae sus patas traseras) "tremor" (temblor), "flat body posture" (posición particular en la que la rata pega la porción ventral del cuerpo al piso) y "head/body shakes" (sacudidas rápidas del cuerpo y la cabeza). Con el descubrimiento de los subtipos de receptores del receptor 5-HT1 fue posible comprobar que la buspirona actuaba a nivel del receptor 5-HT1A (88). Este subtipo de receptor se encuentra distribuido en una forma heterogénea en todo el cerebro, presentando las densidades más altas en el cerebro anterior (zona límbica), particularmente en la zona septo hipocámpal. Es interesante señalar que en 1982, Gray propuso que esta zona jugaba un papel crucial en los mecanismos que regulan la ansiedad. Este autor señala que durante el estado de vigilia el sistema septo hipocámpal funciona como integrador, comparando los estímulos ambientales que el animal está percibiendo con las sensaciones generadas en el circuito de Papez. Si llega a detectar una discrepancia entre estas dos, pasará a funcionar como controlador, comandando una reacción caracterizada por la inhibición del comportamiento en curso, aumentando la vigilancia y enfocando la atención del animal hacia un posible peligro o amenaza (78).

Con el descubrimiento de los subtipos de receptores 5-HT1 se han generado una serie de compuestos que actúan selectivamente en cada uno de estos subtipos. Por ejemplo: El indorrenato (TR3369) es un compuesto que se encuentra estructuralmente relacionado con la serotonina (92). Este compuesto fue desarrollado por los laboratorios Miles de México donde se observó que el indorrenato tenía efectos antihipertensivos centrales (93,94). Posteriormente se realizaron estudios conductuales en los que el indorrenato presentó propiedades de agonista 5-HT1A. Es decir, el indorrenato indujo ciertos componentes del síndrome serotoninérgico (42,47) y también produjo una estimulación de la conducta reproductiva de la rata macho (43). Otro fármaco que se ha desarrollado es la ipsapirona. Este compuesto estructuralmente se asemeja al ansiolítico buspirona. La ipsapirona también comparte algunas propiedades de los agonistas 5-HT1A como son: la facilitación de la conducta sexual de la rata macho (43) y produce hipotermia en los roedores (81,87). El desarrollo de agonistas 5-HT1A es de particular importancia ya que pueden tener efectos ansiolíticos semejantes a los producidos por la buspirona. Entre los fármacos

que han sido probados en diferentes modelos de ansiedad se encuentran el 8-OH-DPAT, la ipsapirona (TVX Q 7821), la gepirona y más recientemente el indorrenato (TR-3369). Los resultados obtenidos con estos fármacos en los diversos modelos de ansiedad son muy variados y en ciertas ocasiones contradictorios. Por ejemplo: la ipsapirona parece tener efectos ansiolíticos en la prueba de Vogel, en la prueba de interacción social, en la de Geller-Seifter y en la prueba de agresión inducida por un choque. Sin embargo, hay pruebas en las que no se han obtenido resultados positivos como la del laberinto en forma de cruz. En esta prueba inclusive se reporta un efecto ansiogénico (tabla 5). Resultados semejantes se han encontrado con otros agonistas como el 8-OH-DPAT (tabla 6) y la buspirona (tabla 4).

TABLA 3: EFECTO DE LAS DIFERENTES DROGAS SEROTONINERGICAS
EN DIFERENTES MODELOS DE ANSIEDAD

<u>DROGA</u>	<u>VIA DE ADMINISTRACION</u>	<u>EFECTO</u>	<u>MODELO DE ANSIEDAD</u>	<u>REFERENCIA</u>	<u>OBSERVACIONES</u>
<u>LESIONES EN VIAS SEROTONINERGICAS</u>					
5,7 DHT	Núcleo del raquí dorsal	+	Interacción social	52	
5,7 DHT	Septum lateral	+	Interacción social	18	
5,7 DHT	Vías serotoninérgicas	+	Prueba de conflicto	189	
5,7 DHT	Núcleo del raquí dorsal	+	Prueba de conflicto	179	
5,7 DHT	Vías serotoninérgicas	0	Prueba de conflicto	177	
5,7 DHT	Intracerebroventricular	0	Respuesta suprimida por el shock	21	
<u>INHIBIDORES DE LA SINTESIS</u>					
PCPA	Sistémica	+	Interacción social	49	
PCPA	Sistémica	+	Prueba de conflicto	65	
PCPA	Sistémica	+	Prueba de conflicto	147	
PCPA	Sistémica	+	Prueba de evitación	169	
PCPA	Sistémica	+	Prueba de evitación	176	
PCPA	Sistémica	+	Prueba de conflicto	10	Efecto debil e inconsistente.
PCPA	Sistémica	+	Respuesta al castigo	23	Efecto debil e inconsistente.
PCPA	Sistémica	0	Prueba de Vogel	128	

AGONISTAS SEROTONINERGICOS

5-HT	Rafé dorsal	+	Respuesta al castigo	177	El autor considera que actúa en autorreceptores y por lo tanto disminuye la actividad serotoninérgica.
Ritanserina	Sistémica	+	Prueba de exploración	20	
5-HTP	icv.	-	Prueba de conflicto	166	
5-MeODMT	Sistémica	-	Respuesta al castigo	74	En general suprime la respuesta con y sin castigo. Por lo tanto tiene un efecto inespecífico. (*)
5-MeODMT	Sistémica	-	Respuesta al castigo	166	*
mCPP	Sistémica	-	Respuesta al castigo	104	*
5-MeODMT	Sistémica	-	Respuesta al castigo	158	*
Quipezina	Sistémica	0	Interacción social	55	Administró 1-2 mg/kg.
Quipezina	Sistémica	-	Interacción social	55	Administró 4 mg/kg. A esta dosis también reduce la actividad motriz.

ANTAGONISTAS SEROTONINERGICOS

Metisergida	Sistémica	+	Prueba de conflicto	166
Cinanserina	Sistémica	+	Prueba de conflicto	23
Cinanserina	Sistémica	+	Prueba de conflicto	65
2- BOL	Sistémica	+	Respuesta al castigo	74
Metergolina	Sistémica	0	Prueba de conflicto	22
Cinanserina	Sistémica	0	Prueba de conflicto	104
Metisergida	Sistémica	0	Prueba de conflicto	104
Cinanserina	Sistémica	0	Prueba de Vogel	132

Metergolina	Sistémica	0	Interacción sicial	54
Metergolina	Sistémuca	-	Prueba de evitación	153

DROGAS QUE INDUCEN LA FORMACION Y LIBERACION DE 5-HT

Fenfluramina	Sistémica	0	Respuesta al castigo	104
5-HTP	icv.	-	Respuesta al castigo	104

5,7-DHT: 5,7 dihidroxitriptamina; PCPA: para-clorofenilalanina; 5-MeODMT: 5-metoxi-dimetiltriptamina; 2-BOL: ac. 2-bromolisérgico; 5-HTP: 5-hidroxitriptofano; +: efecto ansiolítico; -: efecto ansiogénico; 0: sin efecto; icv.: intracerebroventricular.

TABLA 4 : EFECTOS DE LA BUSPIRONA EN DIFERENTES MODELOS DE ANSIEDAD.

MODELO	ESPECIE	DOSIS/VIA DE ADMINISTRACION	EFEECTO	REFERENCIA
Conflicto de Vogel.	rata	10.0/i.p	+	38
Respuesta al castigo.	pichon	0.03-3.0/i.m	+	198
Respuesta al castigo.	mono	0.5-5.0/i.m 3.0-10.0/v.o	+ +	67
Prueba de Geller-Seifter	rata	5.0 / v.o	+	67
Interacción Social	rata	0.25-2.5/i.p	0	55
Conflicto de Vogel.	rata	30.0-100.0/i.p	+	150
Prueba de exploración	rata	0.1 / s.c	+	118
Prueba de Vogel	rata	0.6-1.2/s.c	+	118
Inhibición por shock	ratón	80.0/v.o	+	142
Respuesta al Castigo.	mono	3.0-10.0/i.m	+	195
Conflicto de Vogel.	rata	subcrónica	-	195
4-Placas	raton	0.05-50.0/i.p	0	*
REC	rata	0.05-1.0/i.p	0	*
Laberinto +	rata	0.2-20.0/i.p	-	*

Todas las dosis están expresadas en mg/kg. +efecto ansiolítico; -efecto ansiogénico; 0:sin efecto; i.p:intraperitoneal; i.m:intramuscular; s.c:subcutánea; REC:respuesta emocional; v.o:vía oral; * condicionada; * Tricklebank, 1986 (datos no publicados) (37).

TABLA 5: EFECTO DE LA IPSAPIRONA EN DIFERENTES MODELOS DE ANSIEDAD

MODELO	ESPECIE	DOSIS/VIA DE ADMINISTRACION	EFEECTO	REFERENCIA
Agresión por shock	ratón	DME 2.2/i.p	+	181
Prueba de Vogel	rata	DME 10.0/i.p	+	182
Interacción Social	rata	DME 0.6/i.p	+	182
Prueba de Vogel	rata	DME 25.0/v.o	+	*
Prueba de Geller-Seifter	rata	DME 3.0/i.p	+	3
Laberinto +	rata	2.5-10.0/i.p	0	101
Laberinto +	rata	1.0-20.0/i.p	-	*
4- Placas	ratón	0.3-10.0/i.p	0	*
REC	rata	0.05-1.0/i.p	0	*

Todas las dosis están expresadas en mg/kg. +efecto ansiolítico; -efecto ansiogénico; 0sin efecto; DME:dosis mínima efectiva; i.p:intraperitoneal; v.o:vía oral; REC:respuesta emocional condicionada; * Tricklebank, 1986 (datos no publicados (37)).

TABLA 6: EFECTO DEL 8-OH-DPAT EN DIFERENTES MODELOS DE ANSIEDAD.

PRUEBA	ESPECIE	DO SIS/VIA DE	EFECTO	REFERENCIA
Prueba de Vogel.	rata	125.0, 250.0/i.p	+	39
Prueba de Vogel	rata	0.25-10/i.p	+	133
Prueba de Geller-Seifter	rata	125.0, 250.0/i.p	+	80
Prueba de Geller-Seifter	rata	0.125-0.5/i.a	+	80
Prueba de Vogel	rata	1.0-300.0/s.c	0	*
Laberinto +	rata	62.5-250.0/s.c	0	101
Laberinto +	rata	5.0-300.0/s.c	-	*
4-Placas	ratón	3.0-100.0/s.c	0	*
REC	rata	3.0-100.0/s.c	0	*
Prueba de Geller-Seifter	rata	30.0-100.0/i.p	+	3

Todas las dosis están expresadas en mg/kg. +efecto ansiolítico; -efecto ansiogénico; 0 sin efecto; i.p.intraperitoneal; s.c.subcutánea; REC:respuesta emocional condicionada; * Tricklebank, 1986 (Datos no publicados) (37).

IV.- MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD.

Del surgimiento de toda una serie de compuestos con propiedades ansiolíticas, se vio la necesidad de crear pruebas o modelos animales en los cuales se pudieran predecir los efectos de cualquier compuesto ansiolítico nuevo (ya que obviamente no se podían probar estos fármacos directamente en el humano). Más tarde, estos modelos fueron herramientas para poder estudiar los mecanismos neurales a través de los cuales actúa una determinada droga. Entendiendo el mecanismo neural a través del cual los ansiolíticos producen su efecto, se pueden empezar a entender las bases biológicas de la ansiedad.

IV.1.- CLASIFICACION DE LOS MODELOS DE ANSIEDAD

Los modelos animales existentes para el estudio de la ansiedad se pueden clasificar en tres grupos fundamentales:

a) MODELOS BASADOS EN EL EFECTO DE LOS ANSIOLITICOS SOBRE REACCIONES NO CONDICIONADAS:

- Estereotipias provocadas por anfetaminas (5,110).
- Reacciones somáticas inducidas por el estrés (108).
- Conducta agresiva (98,114,193).
- Conducta exploratoria (123),

b) MODELOS BASADOS EN EL EFECTO QUE TIENEN LOS ANSIOLITICOS SOBRE PARADIGMAS TRADICIONALES DE APRENDIZAJE.

- Respuesta emocional condicionada (32).
- Prevención activa (113,147).
- Prueba de conflicto de Geller (64).

c) **MODELOS BASADOS EN EL EFECTO QUE TIENEN LOS ANSIOLITICOS SOBRE CONDUCTAS FILOGENETICAMENTE PREFORMADAS.**

- Condicionamiento aversivo a los sabores (102,105).
- Conducta de enterramiento defensivo condicionado (183,185).
- Interacción social (50,51,53)
- Conducta exploratoria frente a un estímulo aversivo natural (11,27,28,29).

IV.2.- CRITERIOS DE VALIDEZ EN LOS MODELOS DE ANSIEDAD.

La mayoría de los modelos se fundamentan en criterios farmacológicos, es decir, en el efecto que tienen algunas drogas bien caracterizadas como ansiolíticos en estudios clínicos, sobre los distintos patrones de conducta de los animales. La razón por la cual se han establecido y validado estos modelos con bases farmacológicas se debe a que nuestro conocimiento fisiológico de la ansiedad es menos claro que el farmacológico. Las medidas fisiológicas pueden ser utilizadas como corroborativas, pero no pueden ser conclusivas (50).

Treit (1985) estableció tres criterios que deben cumplir los modelos animales para ser considerados como indicadores específicos de ansiedad. Estos criterios son el de correlación, isomorfismo y homología (184). El primero se refiere a la similitud que debe existir entre el modelo y las condiciones en clínica en cuanto a la sensibilidad para evaluar este tipo de fármacos de manera dosis dependiente y con una potencia relativa comparable a la que se observa en el ser humano. El punto fundamental de este criterio es que el modelo debe ser capaz de distinguir entre drogas ansiolíticas y otras que no tengan este efecto, en otras palabras, debe ser selectivo. Isomorfismo: aunque es difícil comparar la ansiedad en animales y la ansiedad humana, es posible establecer algunos elementos comunes y suponer al menos condicionalmente, que ambos estén regulados neural, bioquímica y hormonalmente de manera análoga. Homología: se basa en las semejanzas entre las condiciones en el que se encuentran tanto los animales como el ser humano al momento de experimentar la ansiedad, así como el tipo de estímulo que desencadene la conducta de nuestro interés.

IV.3.- MODELOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE TRABAJO.

Casi todas las pruebas existentes utilizan la privación de agua o comida y/o choques eléctricos como estímulos aversivos. Hay reportes donde ciertos ansiolíticos como las benzodiazepinas tienen un efecto directo en la ingesta de agua y comida. Por ejemplo, Wise y Dawson (1974) reportaron que las benzodiazepinas aumentan el consumo de alimento en ratas saciadas (197). Por lo tanto, es necesario distinguir los efectos ansiolíticos de las drogas de sus efectos motivacionales. Esto es a veces difícil de realizar y por lo tanto sería conveniente utilizar un modelo animal donde no se involucre la privación. También, sería conveniente el evitar el uso de choques eléctricos, ya que las drogas podrían cambiar la sensibilidad del animal al dolor, además de que este estímulo se considera antinatural. File (1980) señala que las situaciones que involucran un temor condicionado (choque eléctrico), donde un efecto no placentero es esperado por el sujeto experimental, es diferente a aquellos que involucran la incertidumbre, una emoción que pueda estar más cercana a la experiencia general de ansiedad humana (53). Por su parte Treit (1985), señala los problemas que se pueden presentar al estudiar el efecto de fármacos ansiolíticos en los paradigmas tradicionales de aprendizaje (184). Estos paradigmas generalmente utilizan el choque eléctrico como estímulo aversivo y la comida como reforzador para condicionar la respuesta. Los psicólogos desarrollaron estos modelos con el fin de poder estudiar las leyes fundamentales del aprendizaje. Treit señala que las formas de condicionamiento aversivo pueden tener sus propias bases neurales, y pueden ser diferentes a las formas de aprendizaje aversivo que son el resultado de miles de años de presiones evolutivas, las cuales pueden estar neuralmente más relacionadas a las bases biológicas de la ansiedad.

En el presente trabajo se utilizaron dos modelos de ansiedad que presentan ciertas ventajas sobre los otros modelos. Estos modelos son: el modelo de "Interacción Social" y el modelo de "Conducta Exploratoria". Las ventajas que presentan estos modelos son las siguientes: a) no utilizan la privación de agua o comida para inducir el condicionamiento; b) no utilizan choques eléctricos como estímulos aversivos, en su lugar utilizan la luz intensa.

En el modelo de Interacción Social el sujeto experimental es la rata, mientras que en el modelo de Conducta Exploratoria son ratones. Durante el Mesozoico los primeros mamíferos como los insectívoros tuvieron que competir con los reptiles dominantes (117). Como los reptiles se encontraban activos durante el día, los primeros mamíferos se adaptaron a la obscuridad. Se considera que los roedores se derivan de la línea de los insectívoros y aparecen por primera vez en el Eoceno. Los roedores conservan ciertas características de sus antepasados los insectívoros, como son el tamaño pequeño y su adaptación al ambiente de la obscuridad (53). Es por esto, que consideramos que estos modelos

presentan bases más biológicas, ya que utilizan estímulos aversivos que en forma natural los roedores tienden a evitar. Es por ello que estos modelos entran dentro del grupo de modelos basados en el efecto que tienen los ansiolíticos sobre conductas filogenéticamente preformadas.

IV.4.- MODELO DE INTERACCION SOCIAL

En 1978 File y col. proponen este modelo (50,51,53), el cual se basa en la tendencia natural que presentan los roedores a evitar áreas muy iluminadas. Se utilizan ratas macho, los cuales se aíslan en cajas individuales cinco días antes de la prueba con libre acceso a comida y agua. Es conveniente manipular todos los días a las ratas con el fin de evitar el estrés por manipulación el día de la prueba.

En el momento de hacer la prueba, se trasladan las ratas al cuarto de observación. Este cuarto se debe encontrar en completa obscuridad. Se colocan las ratas por parejas en una arena o caja circular que mide 70 cm. de diámetro por 52 cm de altura. Una lámpara de luz fluorescente directamente sobre la arena proporciona la luz intensa. El tiempo de duración de la prueba es de 10 minutos y se toma registro del tiempo acumulativo que invierten las ratas en interacción social.

La interacción social consiste en las siguientes conductas: olfateo entre las ratas, seguimiento de una a la otra, acicalamiento, conducta de monta, jugueteo, "arrastrarse por debajo", etc. La interacción social pasiva (cuando los cuerpos de las ratas se encuentran en contacto, pero sin interactuar una con la otra) no se toma en cuenta, ya que esta conducta se regula por diferentes factores (48) y responde en forma diferente a la acción de las benzodiacepinas.

Las parejas de ratas se deben seleccionar con base en su peso, de tal forma que una rata muy grande no interactúe con una rata chica. Esto se debe a que la diferencia de pesos puede cambiar la naturaleza de las interacciones. Si una rata es claramente dominante sobre la otra la interacción social será diferente. Es recomendable que la diferencia de pesos no sea mayor a los 15 g.

La hora en que se realice la prueba es un factor importante, ya que se han reportado diferencias significativas dependiendo de la hora (52).

File reporta que la interacción social es mayor cuando las ratas se prueban en una arena con iluminación tenue y con la cual las ratas se encuentran familiarizadas (50,53). La interacción

social disminuye significativamente cuando la arena no es familiar y cuando está muy iluminada. En estas condiciones, los ansiolíticos clásicos (diazepam, pentobarbital, meprobamato, etc.) aumentan la interacción social en forma dosis dependiente. Cuando un fármaco produce un aumento en el tiempo acumulativo de interacción social se dice que tiene un efecto ansiolítico (50,51,53). Dado que la familiaridad de las ratas con la arena de prueba también es un factor importante, no se deben utilizar las ratas más de una vez en esta prueba. Es necesario limpiar muy bien la caja después de cada prueba, ya que las ratas pueden dejar marcada la zona y esto puede influir en las pruebas posteriores.

IV.5.- MODELO DE CONDUCTA EXPLORATORIA

Este modelo fue propuesto por Crawley en 1980 (27,28,29) y al igual que el modelo de Interacción Social, se basa en la tendencia natural de los roedores de evitar áreas iluminadas y en la tendencia de explorar zonas desconocidas. Como se dijo anteriormente, esta prueba utiliza ratones machos como sujetos experimentales.

La cámara de prueba consiste en una caja de acrílico con las siguientes medidas 44 X 21 X 21 cm.. Un tercio de la caja se encuentra completamente oscuro, mientras que los otros dos tercios se encuentran iluminados con una lámpara de luz fluorescente. Entre las dos zonas hay una división de madera con una apertura de 13 X 5 cm., por la cual el ratón puede pasar libremente.

La prueba dura 10 minutos y al inicio de la misma se coloca al ratón en la zona iluminada y se registra el número de transiciones que realiza de un compartimiento al otro.

Se ha reportado que los ansiolíticos clásicos aumentan el número de transiciones en forma dosis dependiente, mientras que compuestos no ansiolíticos no presentan este efecto facilitatorio (11). En este caso también se considera como un efecto ansiolítico cuando un fármaco produce un efecto similar al que producen las benzodiazepinas.

Hay evidencias que demuestran que los ansiolíticos aumentan selectivamente la conducta exploratoria, en lugar de incrementar la actividad motriz en general (27). Los ratones que han sido tratados con ansiolíticos y que se colocan en una caja uniformemente iluminada (sin compartimientos) no mostraron más actividad que los ratones controles. Más aún, los ratones controles probados en cajas abiertas mostraron niveles de actividad comparables a los encontrados en ratones tratados con

ansiolíticos probados en cajas con dos compartimientos. Estos resultados sugieren que la actividad de ratones no tratados en una cámara de dos compartimientos es suprimida por la zona iluminada y es reestablecida con agentes ansiolíticos (27,184).

Blumstein y Crawley (1982) señalan que los animales pueden ser probados varias veces en este modelo (11), y que se puede realizar la prueba a cualquier hora del día, ya que la conducta exploratoria no se ve afectada por este factor. También se ha reportado que la cepa que se utilice puede influir en el número de transiciones, ya que hay cepas que exploran más que otras (29).

IV.6.- PRUEBA DE ACTIVIDAD MOTRIZ

Como se ha mencionado, algunos ansiolíticos tienen efectos sedantes, lo que podría influir en los resultados obtenidos en los dos modelos utilizados. Es por esto que se decidió hacer una prueba de actividad motriz con el fin de poder detectar algún efecto sedante.

Esta prueba consiste en una caja de acrílico que mide 43 X 36 X 19 cm., la cual se coloca sobre un aparato que registra el número de contactos que hace el organismo al caminar. El aparato consiste en dos placas de metal, las que, una vez que se unen cierran un circuito. Este circuito se encuentra conectado a un contador. De esta forma se coloca al animal en la caja de acrílico y se cuenta el número de contactos que realiza el animal a lo largo de 10 minutos de prueba.

Esta prueba de actividad puede detectar los efectos sedantes de un compuesto, ya que compara la actividad de los organismos tratados con la actividad de organismos controles. Entre cada prueba es necesario limpiar bien la caja, ya que los roedores pueden marcar la misma e influir en la actividad del siguiente animal.

V. - TRABAJO EXPERIMENTAL.

De la información descrita en el capítulo 3 se puede observar que hay toda una serie de contradicciones en los resultados de los estudios que investigan la función que desempeña la serotonina en el control de la ansiedad. Mientras que algunos estudios sugieren que la serotonina desempeña un papel ansiogénico (23,99,193), en otros resulta actuar como ansiolítico (77). Con el descubrimiento de los subtipos de receptores a serotonina surgió la idea de que algún subtipo de receptor en particular pudiera estar directamente involucrado en la mediación de la ansiedad. Con base en esto, se planteó el presente trabajo con los siguientes objetivos:

V.1.- OBJETIVOS

V.1.1.- OBJETIVO GENERAL:

Conocer el papel del subtipo de receptor serotoninérgico 5-HT1A en la regulación de la ansiedad.

V.1.2.- OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Determinar los efectos de dos agonistas 5-HT1A en dos modelos de ansiedad.
- 2.- Verificar la especificidad de los agonistas 5-HT1A, tratando de bloquear su efecto con el uso de antagonistas específicos para ese receptor.
- 3.- Contribuir al desarrollo de nuevos fármacos con actividad ansiolítica (que no presenten efectos colaterales) para ser utilizados en la práctica clínica.

V.2.- SUJETOS EXPERIMENTALES:

Se utilizaron 185 ratas macho de la cepa Wistar con un peso de 300-450g. y 317 ratones macho de la cepa Swiss-Webster de 20-30g., los cuales tenían libre acceso a comida y agua. Los roedores fueron mantenidos bajo un ritmo artificial de luz-obscuridad (12:12, comenzando el período luminoso a las 22 hrs.).

V.3. - PRUEBAS DE ANSIEDAD:

Los modelos de ansiedad utilizados fueron: el modelo de Interacción Social y el modelo de Conducta Exploratoria. Estos modelos fueron descritos ampliamente en el capítulo anterior. En estos modelos un aumento en el tiempo de interacción social y en el número de transiciones se han interpretado como un efecto ansiolítico de los fármacos (28,50,184). También se llevó a cabo una prueba de actividad motriz espontánea descrita en el mismo capítulo.

V.4. - DROGAS UTILIZADAS:

Las drogas utilizadas en este estudio fueron: indorrenato (TR 3369, CINVESTAV-Milés, México D.F., México); ipsapirona (TVXQ 7821, Miles Pharmaceutical Division, West Haven, Conn., U.S.A.); pindolol (Sandoz, Basilea, Suiza); alprenolol (Hässle AB, Möndal, Suecia); metiopina (Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza) y diazepam (Hoffman-La Roche, México D.F., México).

Todas las drogas fueron administradas intraperitonealmente en un volumen de 2 ml/kg en el caso de las ratas y en un volumen de 5 ml/kg en el de los ratones. El diazepam se disolvió en propilenglicol al 40%. Las otras drogas se disolvieron en solución salina fisiológica.

El indorrenato (3.1, 5.7 y 10.0 g/kg) fue administrado 90 minutos antes de realizar la prueba. La ipsapirona (2.5 y 5.0 mg/kg) y el diazepam (0.5 y 1.0 mg/kg) se administraron 30 minutos antes de la prueba. En el caso de los experimentos de interacción con los antagonistas, el pindolol (2.0 mg/kg), el alprenolol (5.0 mg/kg) y la metiopina (0.25 mg/kg) se administraron simultáneamente con los agonistas.

V.5. - DISEÑO EXPERIMENTAL:

En la prueba de Conducta Exploratoria las drogas fueron administradas utilizando un diseño de cuadro latino balanceado, que consiste en dividir a los animales en grupos de tal forma que cada animal, de manera balanceada, recibe todas las dosis. Así cada animal puede funcionar como su propio control. Entre cada prueba se dejaron tres días para permitir que la droga se elimine por completo del organismo antes de la siguiente prueba.

En el caso de las pruebas de Interacción Social y Actividad Motriz se utilizaron grupos independientes, ya que cada sujeto experimental sólo puede ser utilizado una vez en estas pruebas.

V.6.- ANALISIS ESTADISTICO:

Para el análisis estadístico de la Conducta Exploratoria se utilizaron las siguientes pruebas: a) Analisis de varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman (S de Friedman); b) Prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon (T de Wilcoxon).

Para el análisis estadístico de la Interacción Social y la Actividad Motriz se utilizaron las siguientes pruebas: a) Analisis de Varianza de una clasificación por rangos de Kruskal-Wallis; b) La prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

VI.- RESULTADOS:

Los resultados de esta serie de investigaciones se encuentran en las figuras 3-16. Todas las figuras muestran las medias \pm el error estandard.

V.1.- EFECTO DE LOS AGONISTAS 5-HT_{1A} EN LA INTERACCION SOCIAL Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA:

La fig.3 nos muestra el efecto producido por el ansiolítico clásico diazepam a las dosis de 0, 0.5 y 1.0 mg/kg en la conducta de interacción social y la actividad motriz. Como se mencionó anteriormente, se administró el diazepam como control positivo. La gráfica muestra una respuesta dosis dependiente producida por el diazepam sobre la interacción social, ya que la administración de 0.5 mg/kg produjo un aumento significativo en el tiempo acumulativo de interacción, alcanzando un valor de 205 segundos. La administración de 1.0 mg/kg produjo un aumento aún mayor: 250 segundos. En relación al efecto del diazepam sobre la actividad motriz espontánea, en esta figura se puede observar que esta actividad no se altera con la administración de ninguna de las dosis de diazepam señaladas.

El efecto de la ipsapirona sobre la interacción social y la actividad motriz se muestra en la figura 4. La administración de ipsapirona (0, 2.5 y 5.0 mg/kg) produjo un efecto ansiolítico dosis dependiente semejante al observado con el diazepam. En relación a la actividad motriz espontánea, la administración de dosis bajas no producen ningún efecto en esta conducta, sin embargo en la gráfica se puede ver un tendencia a la reducción en la actividad motriz que llega a ser significativa a la dosis de 10.0 mg/kg.

La administración del indorrenato a las dosis de 3.1 y 5.7 mg/kg induce un aumento parcial en el tiempo acumulativo de interacción social, sin embargo, este incremento no llega a ser estadísticamente significativo (fig.5). La administración de 10.0 mg/kg no tuvo ningún efecto dado que los animales se comportaron prácticamente igual que el grupo control. En relación a la actividad motriz, es claro que ésta no se ve afectada con la administración de ninguna de las dosis de indorrenato.

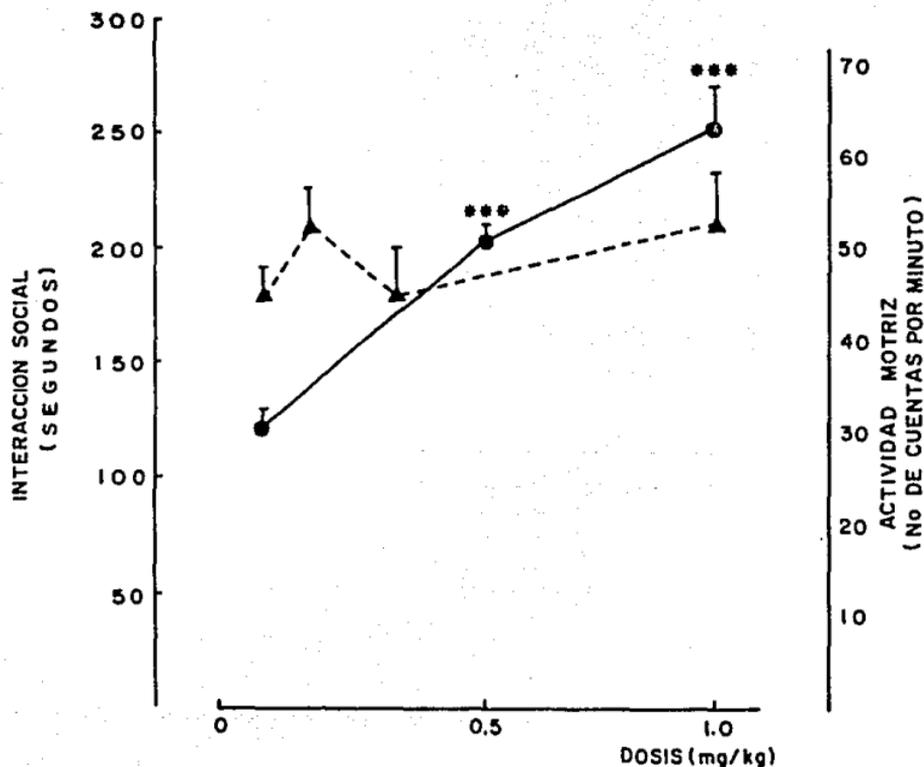


FIG. 3 EFECTO DEL DIAZEPAM SOBRE LA INTERACCION SOCIAL Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATAS

●—● INTERACCION SOCIAL
 U DE MANN-WHITNEY, N=9; ***P<0.002
 ▲---▲ ACTIVIDAD MOTRIZ
 U DE MANN-WHITNEY, N=8; NO SIGNIFICATIVO

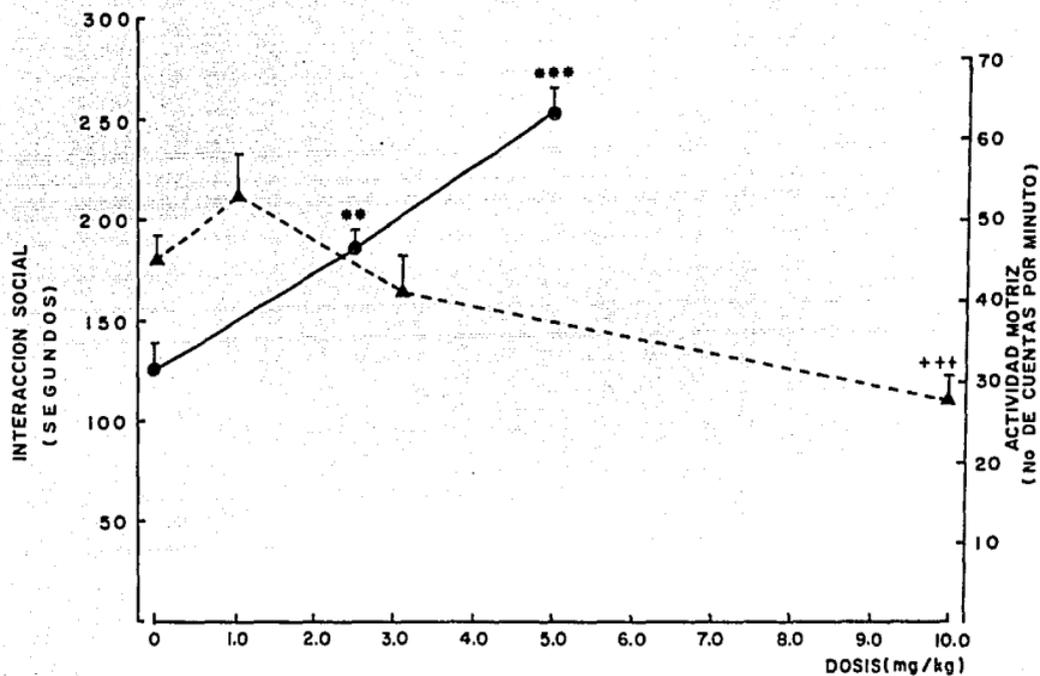


FIG. 4 EFECTO DE LA IPSAPIRONA SOBRE LA INTERACCION SOCIAL Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATAS

●—● INTERACCION SOCIAL
 U DE MANN WHITNEY, N=(9-10); **P<0.02, ***P<0.002

▲---▲ ACTIVIDAD MOTRIZ
 U DE MANN-WHITNEY, N=8; +++P<0.002

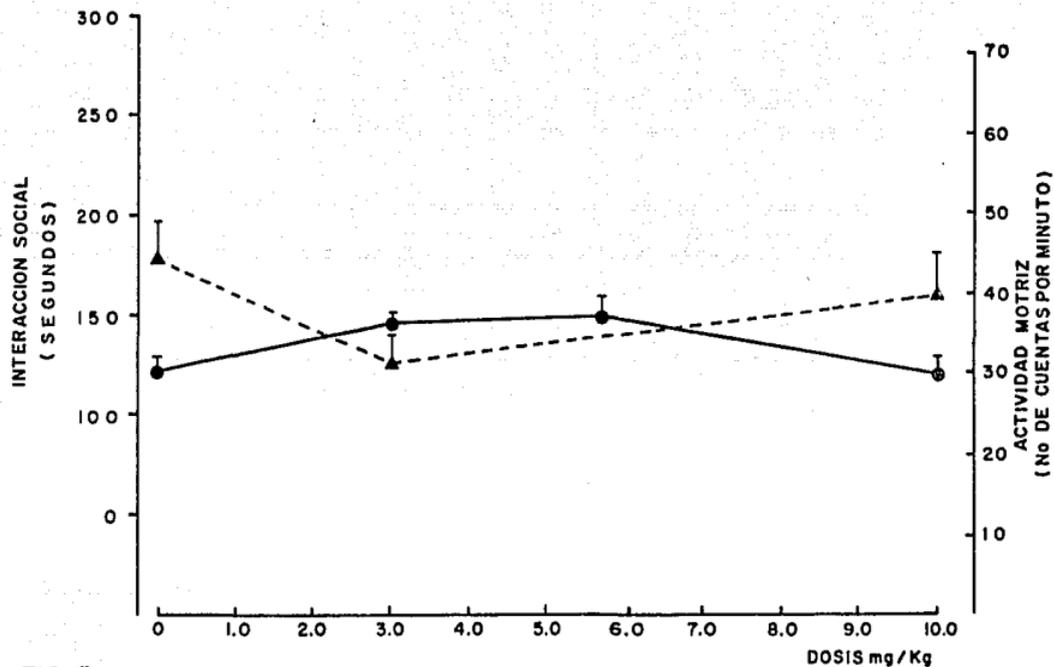


FIG. 5 EFECTO DEL INDORRENATO SOBRE LA INTERACCION SOCIAL Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATAS

●—● INTERACCION SOCIAL
 U DE MANN - WHITNEY, N=(9-11), NO SIGNIFICATIVA
 ▲---▲ ACTIVIDAD MOTRIZ
 U DE MANN - WHITNEY, N=8; NO SIGNIFICATIVO

VI.2.- EFECTO DE LOS AGONISTAS 5-HT1A EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA:

La fig.6 muestra el efecto producido por el diazepam a las dosis de 0, 0.5 y 1.0 mg/kg sobre la conducta exploratoria y la actividad motriz en ratones. La administración de 0.5 mg/kg de diazepam indujo un aumento en el número de transiciones que realiza el ratón de un compartimiento a otro. Este efecto es dosis dependiente, dado que la dosis de 1.0 mg/kg produce un efecto aún mayor. La actividad motriz espontánea no se ve alterada con ninguna de las dosis de diazepam utilizadas.

La administración de ipsapirona (0, 2.5 y 5.0 mg/kg) tuvo una respuesta dosis dependiente en la conducta exploratoria (fig.7). Al igual que el diazepam, la ipsapirona produjo un aumento en el número de transiciones, este aumento no es de la misma magnitud que el producido por el diazepam, pero llega ser significativo a la dosis de 5.0 mg/kg. Como se puede ver en esta figura con relación a la actividad motriz, la ipsapirona reduce esta conducta en una forma dosis dependiente llegando a ser estadísticamente significativa desde 2.5 mg/kg.

La figura 8 muestra el efecto del indorrenato sobre la conducta exploratoria y la actividad motriz. El indorrenato a la dosis de 3.1 mg/kg no tuvo ningún efecto en la conducta exploratoria, sin embargo, a la dosis de 5.7 mg/kg se libera la conducta y hay un aumento estadísticamente significativo en el número de transiciones. A la dosis de 10.0 mg/kg el número de transiciones aumenta aún más. Por otra parte, la actividad motriz no se ve afectada con la administración de indorrenato a ninguna de las dosis probadas

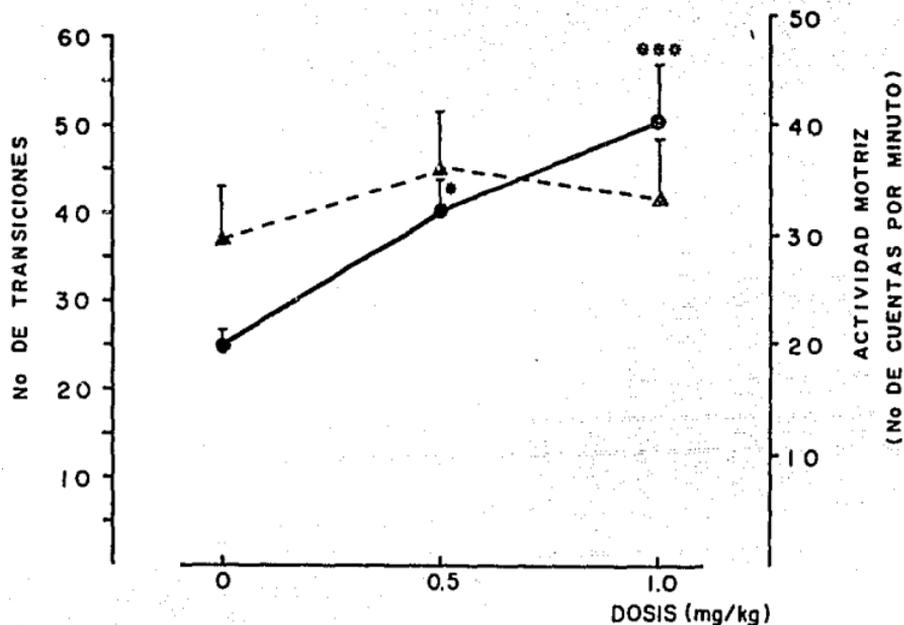


FIG. 6 EFECTO DEL DIAZEPAM SOBRE LA CONDUCTA EXPLORATORIA Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATONES

●—● CONDUCTA EXPLORATORIA
 T DE WILCOXON, N=9; ***P<0.01, *P<0.05

▲---▲ ACTIVIDAD MOTRIZ
 UDE MANN-WHITNEY, N=9, NO SIGNIFICATIVO

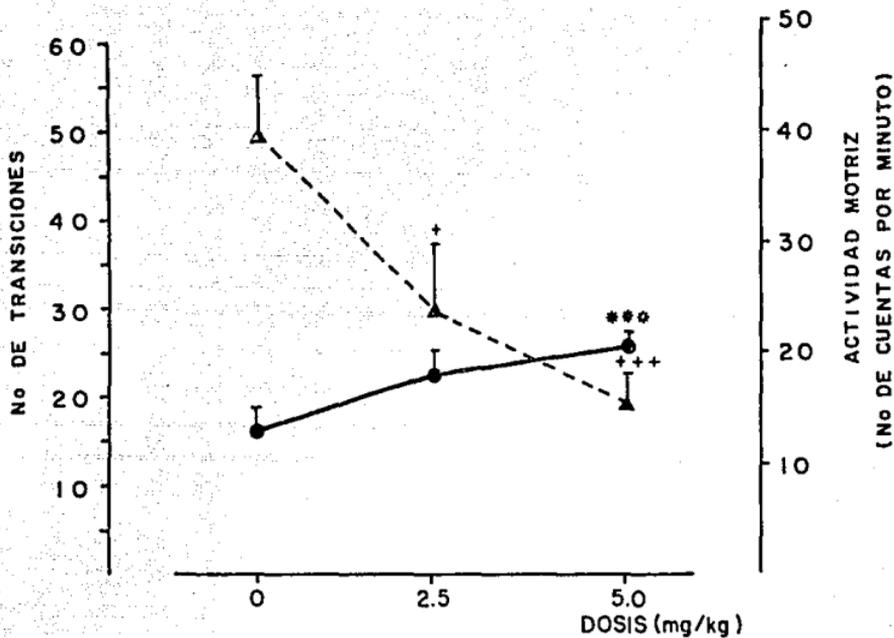


FIG. 7 EFECTO DE LA IPSAPIRONA SOBRE LA CONDUCTA EXPLORATORIA Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATONES

●—● CONDUCTA EXPLORATORIA
 T DE WILCOXON, N=14; *** P < 0.01
 ▲---▲ PRUEBA DE ACTIVIDAD MOTRIZ
 U DE MANN-WHITNEY, N=9; +++ P < 0.001, + P < 0.05

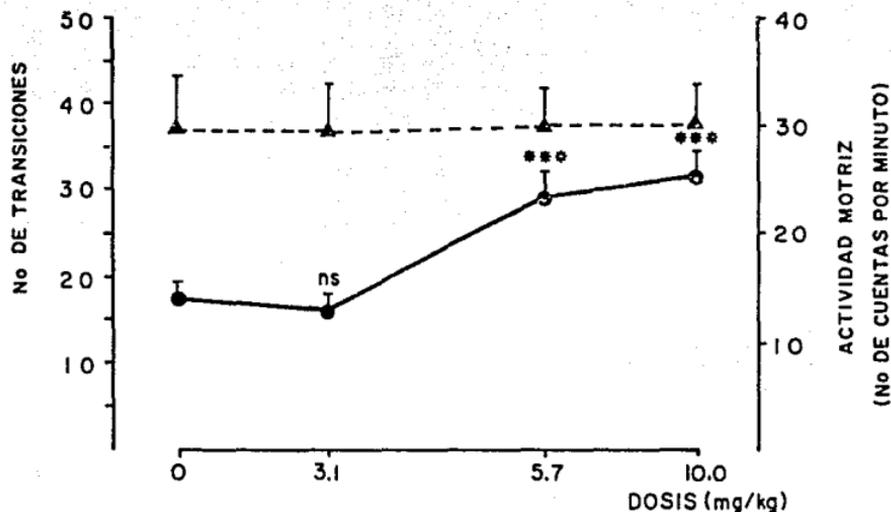


FIG.8 EFECTO DEL INDORRENATO SOBRE LA CONDUCTA EXPLORATORIA Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATONES

●—● CONDUCTA EXPLORATORIA
 T DE WILCOXON N=16; ***P<0.01, ns=NO SIGNIFICATIVO

▲—▲ PRUEBA DE ACTIVIDAD MOTRIZ
 U DE MANN-WHITNEY, N= (9-10), NO SIGNIFICATIVA

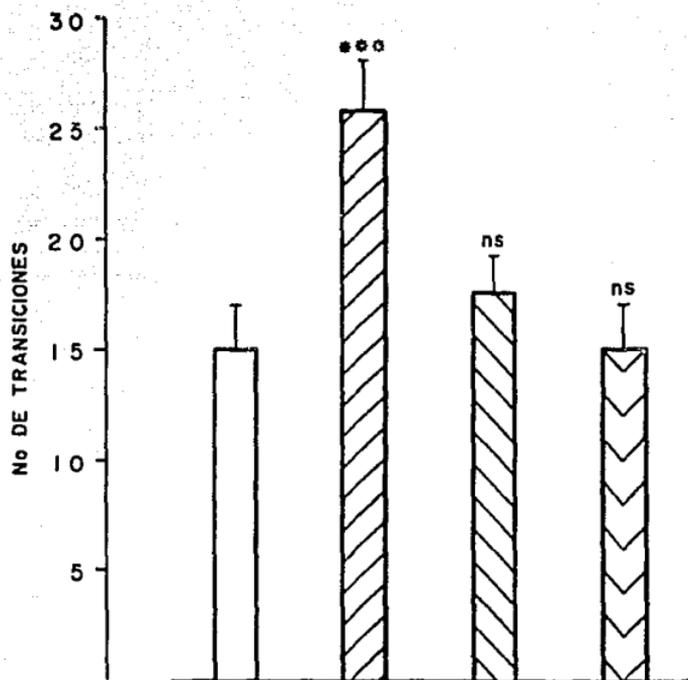
V.3.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT1A SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DEL INDORRENATO EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA:

La figura 9 muestra el efecto de la administración del antagonista serotoninérgico metiotepina (0.25 mg/kg) sobre el incremento en el número de transiciones producido por el indorrenato (5.7 mg/kg). Como se puede ver, la administración del indorrenato produce nuevamente un aumento estadísticamente significativo en el número de transiciones. Este efecto es común a las tres series experimentales incluidas en esta fase. La administración de metiotepina per se no tiene ningún efecto, pero al inyectarse simultáneamente con el indorrenato revierte el efecto del indorrenato disminuyendo el número de transiciones hasta niveles basales.

La administración de otro antagonista serotoninérgico como el alprenolol (5.0 mg/kg), tiene un efecto similar al producido por la metiotepina. El alprenolol por sí mismo carece de efecto, sin embargo, al ser administrado simultáneamente con el indorrenato (5.7 mg/kg) previene el efecto ansiolítico producido por este compuesto (ver fig 10).

El efecto de la administración simultánea del antagonista pindolol (2.0 mg/kg) y del indorrenato (5.7 mg/kg) se muestra en la figura 11. Como se puede observar en la gráfica, el pindolol bloquea parcialmente el efecto del indorrenato, y al igual que los otros antagonistas (metiotepina y alprenolol), el pindolol no afecta por sí mismo la conducta exploratoria.

Por último, la fig.12 nos muestra el efecto de los antagonistas alprenolol (5 mg/kg), metiotepina (0.25 mg/kg) y pindolol (2.0 mg/kg) al ser administrados simultáneamente con el indorrenato (5.7 mg/kg) sobre la actividad motriz espontánea. Como se observa en la figura, la inyección de ninguno de estos compuestos por sí solos o en combinación afecta la actividad motriz.



T DE WILCOXON, N=10; ***P<0.01, ns=NO SIGNIFICATIVO

FIG. 9 EFECTO DE LA METIOTEPINA SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DEL INDORRENATO EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA EN RATONES

- CONTROL (SALINA)
- ▨ INDORRENATO (5.7 mg/Kg)
- ▩ METIOTEPINA (0.25 mg/Kg)
- ▧ INDORRENATO + METIOTEPINA

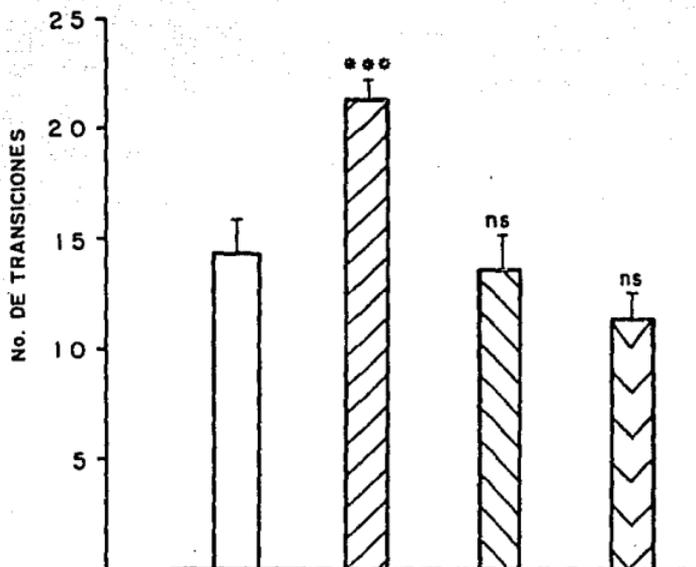


FIG. 10

EFFECTO DEL (-) ALPRENOLOL SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DEL INDORRENATO EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA EN RATONES

T DE WILCOXON, N=10; ***P<0.01, ns=NO SIGNIFICATIVO

- CONTROL (SALINA)
- ▨ INDORRENATO (5.7 mg/Kg)
- ▧ ALPRENOLOL (5.0 mg/Kg)
- ▩ INDORRENATO + ALPRENOLOL

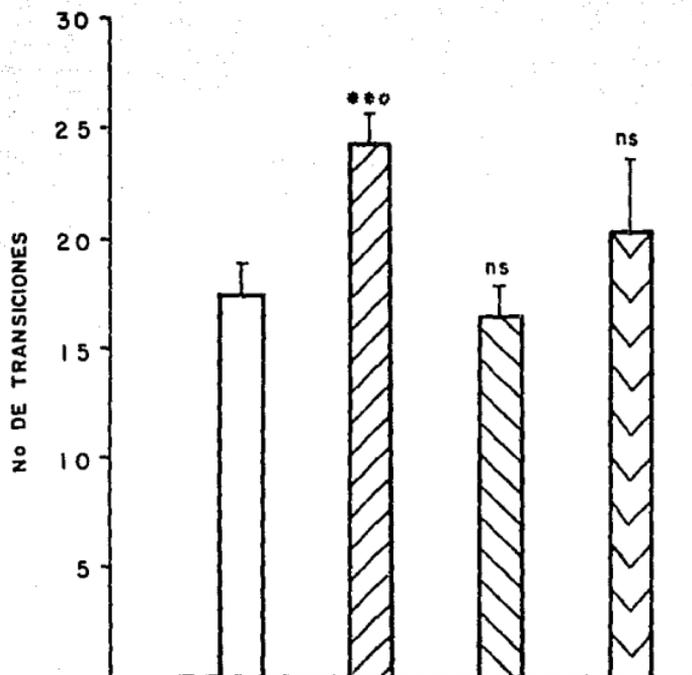


FIG. II EFECTO DEL (-) PINDOLOL SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DEL INDORRENATO EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA EN RATONES

T DE WILCOXON, N=12; ***P < 0.02, ns=NO SIGNIFICATIVO

- CONTROL (SALINA)
- ▨ INDORRENATO (5.7 mg/Kg)
- ▧ PINDOLOL (2 mg/Kg)
- ▩ INDORRENATO + PINDOLOL

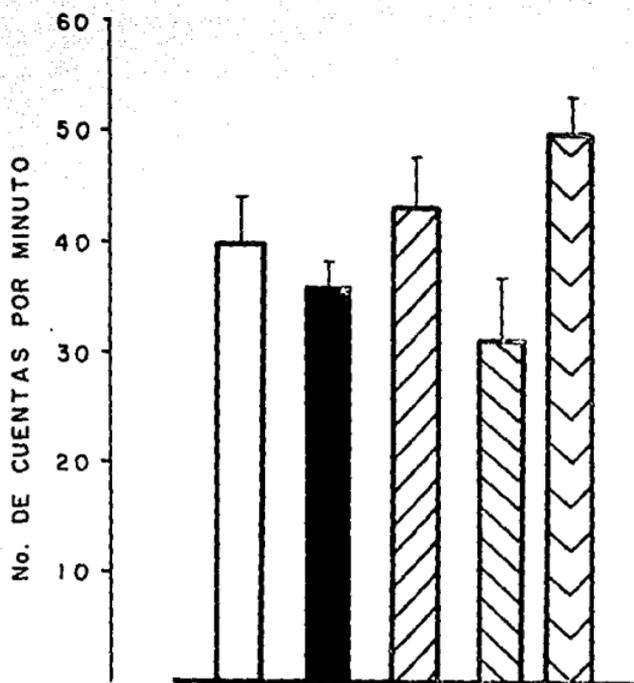


FIG. 12 EFECTO DEL INDORRENATO Y LA COMBINACION DE VARIOS ANTAGONISTAS SOBRE LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATONES

U DE MANN - WHITNEY, N=(10-14), no significativo

- SALINA
- INDORRENATO (5.7 mg/Kg)
- ▨ INDORRENATO + ALPRENOLOL (5.7 mg/Kg) (5.0 mg/Kg)
- ▩ INDORRENATO + METIOTEPINA (5.7 mg/Kg) (0.25 mg/Kg)
- ▧ INDORRENATO + PINDOLOL (5.7 mg/Kg) (2.0 mg/Kg)

VI.4.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT1A SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DE LA IPSAPIRONA SOBRE LA CONDUCTA EXPLORATORIA Y LA ACTIVIDAD MOTRIZ:

En la fig. 13 se muestra el efecto de la metiotepina (0.25 mg/kg) sobre el incremento en el número de transiciones producido por la inyección de ipsapirona (5.0 mg/kg). Común a las tres series experimentales incluídas en esta serie, la administración de esta dosis de ipsapirona resultó en un incremento estadísticamente significativo en el número de transiciones. Al igual que en el caso del indorrentato la aplicación de 0.25 mg/kg de metiotepina no produjo ningún efecto sobre la conducta exploratoria, sin embargo, al inyectarse simultáneamente con el agonista 5-HT1A ipsapirona (5.0 mg/kg), se bloquea el efecto

El efecto de los antagonistas pindolol (2.0 mg/kg) y alprenolol (5.0 mg/kg) al ser administrados simultáneamente con la ipsapirona (5.0 mg/kg) se muestra en las figuras 14 y 15 respectivamente. Como se observa en las gráficas, ambos antagonistas previenen el efecto producido por la ipsapirona sobre la conducta exploratoria. Por sí mismos, estos antagonistas no producen ningún efecto en esta conducta.

La figura 16 muestra el efecto de la administración simultánea de ipsapirona (5.0 mg/kg) con los antagonistas alprenolol (5 mg/kg), pindolol (2.0 mg/kg) y metiotepina (0.25 mg/kg) sobre la actividad motriz. La ipsapirona produjo una reducción estadísticamente significativa en esta conducta. Los tres antagonistas, a las dosis probadas, efectivamente previnieron el efecto de la ipsapirona.

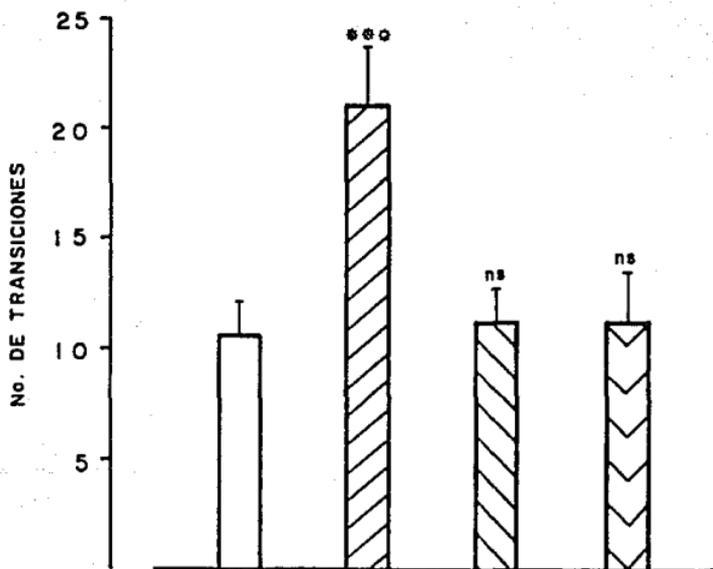


FIG. 13

EFFECTO DE LA METIOTEPINA SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DE LA IPSAPIRONA EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA EN RATONES

T DE WILCOXON, N=12 ;***P < 0.01, ns=no significativo

- CONTROL (SALINA)
- ▨ IPSAPIRONA (5.0 mg/Kg)
- ▧ METIOTEPINA (0.25 mg/Kg)
- ▩ IPSAPIRONA + METIOTEPINA

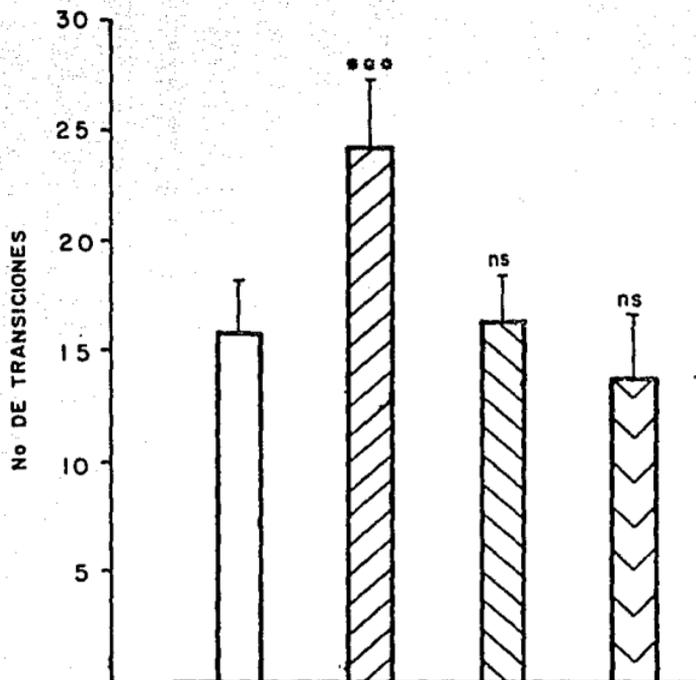


FIG.14

EFFECTO DEL (-) PINDOLOL SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DE LA IPSAPIRONA EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA EN RATONES

T DE WILCOXON, N=12; ***P<0.01, ns= NO SIGNIFICATIVO

- CONTROL (SALINA)
- ▨ IPSAPIRONA (5mg/Kg)
- ▧ PINDOLOL (2mg/Kg)
- ▩ IPSAPIRONA + PINDOLOL

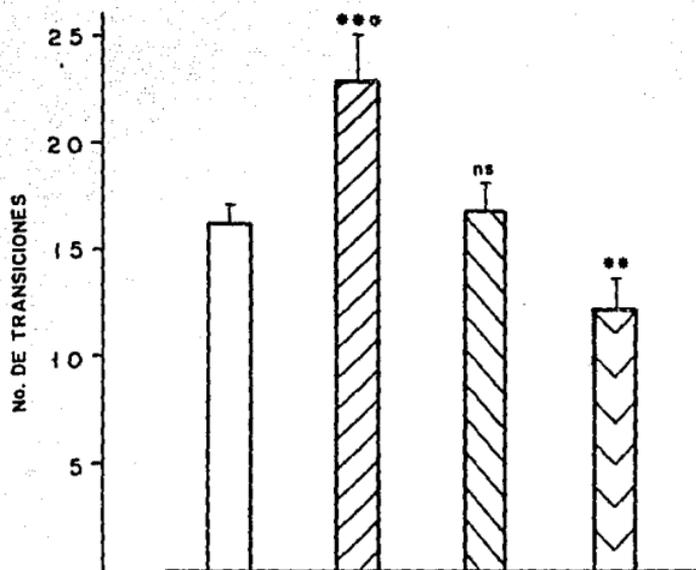


FIG. 15 EFECTO DEL (-) ALPRENOLOL SOBRE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA DE LA IPSAPIRONA EN LA CONDUCTA EXPLORATORIA EN RATONES

T DE WILCOXON, N=16; ***P<0.01, **P<0.02, ns=no significativo

- CONTROL (SALINA)
- ▨ IPSAPIRONA (5.0 mg/Kg)
- ▩ ALPRENOLOL (5.0 mg/Kg)
- ▧ IPSAPIRONA + ALPRENOLOL

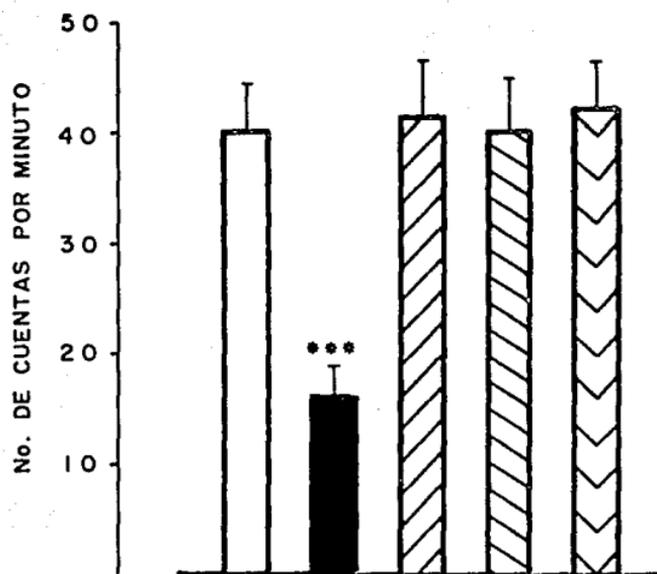


FIG. 16

EFEECTO DE LA IPSAPIRONA Y LA COMBINACION DE VARIOS ANTAGONISTAS SOBRE LA ACTIVIDAD MOTRIZ EN RATONES

U DE MANN-WHITNEY, N=(10-18), ***P<0.001

- SALINA
- IPSAPIRONA (5.0 mg/Kg)
- ▨ IPSAPIRONA + PINDOLOL (5.0 mg/Kg) (2.0 mg/Kg)
- ▩ IPSAPIRONA + ALPRENOLOL (5.0 mg/Kg) (5.0 mg/Kg)
- ▧ IPSAPIRONA + METIOTEPINA (5.0 mg/Kg) (0.25 mg/Kg)

VII.- DISCUSION:

Los resultados de la presente tesis pueden resumirse en los siguientes puntos:

1.- La administración de los agonistas serotoninérgicos, ipsapirona e indorrenato, produjo un incremento en la conducta exploratoria de los ratones. Este incremento fue de menor magnitud al producido por el diazepam.

2.- El incremento en la conducta exploratoria en ratones producido por ipsapirona e indorrenato fue bloqueado por los antagonistas alprenolol, pindolol y metiotepina.

3.- En las dos especies utilizadas, la actividad motriz no se vio afectada después de la inyección de indorrenato o diazepam. Sin embargo, la inyección de ipsapirona produjo un decremento dependiente de la dosis en esta actividad.

4.- Al igual que en la prueba de conducta exploratoria, el decremento en la actividad motriz producido por ipsapirona en ratones, fue revertido por la administración de alprenolol, pindolol y metiotepina.

5.- En la prueba de interacción social en la rata, la administración de ipsapirona produjo un incremento en el tiempo acumulativo de interacción, similar al producido por diazepam. La inyección de indorrenato no produjo ningún efecto.

6.- La actividad motriz de la rata no se vio afectada por la administración de diazepam, indorrenato o por dosis bajas de ipsapirona.

Se han realizado una serie de estudios (bioquímicos, conductuales, etc.) en los que se propone que tanto la ipsapirona como el indorrenato interactúan con los receptores 5-HT_{1A}. Por ejemplo, en estudios de unión con radioligandos, la ipsapirona ha mostrado tener una alta afinidad y selectividad por los sitios de unión 5-HT_{1A} ya que este compuesto inhibe la unión de serotonina marcada en membranas de hipocampo (35,68,69), donde la mayor proporción de receptores a serotonina son del tipo de 5-HT_{1A} (156). Estos resultados con radioligandos e ipsapirona son apoyados por estudios autorradiográficos (70), donde el desplazamiento de serotonina marcada se obtiene preferentemente

en regiones ricas en receptores 5-HT_{1A} (hipocampo, septum, etc.) pero no en regiones ricas en receptores 5-HT_{1B} (subiculum dorsal, sustantia nigra, etc). Además de tener afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, la ipsapirona se une a receptores adrenérgicos alfa-1, pero en este caso la unión es seis veces menos potente que la unión al receptor 5-HT_{1A} (131). La ipsapirona también despliega una afinidad moderada a sitios de unión de histamina (H₁), receptores alfa 2 y 5-HT₂ (131). Por su parte, el indorrenato también ha mostrado afinidad y selectividad por los sitios de unión 5-HT_{1A} (35,95), aunque no es absoluto.

Hoyer y cols. (1985) y Dompert (1985) reportan diferencias en la afinidad al receptor 5-HT_{1A} por parte el indorrenato y la ipsapirona, siendo esta última más afín al receptor que el indorrenato.

En estudios bioquímicos, se ha demostrado que el indorrenato disminuye los niveles de ácido 5-hidroxiindol acético (metabolito de la serotonina) en el tallo cerebral, cuerpo estriado, corteza cerebral e hipotálamo (7). El indorrenato administrado in vivo no afecta la actividad de la MAO (monoaminoxidasa) en el tallo cerebral y en el cuerpo estriado, sugiriendo que este compuesto actúa como agonista directo postsináptico (7).

En estudios farmacológicos y conductuales, se ha observado que tanto el indorrenato como la ipsapirona comparten algunas propiedades con otros agonistas 5-HT_{1A} como el 8-OH-DPAT y la buspirona. Por ejemplo, la ipsapirona induce hipotermia en los roedores (81,87), también se ha observado que tanto el indorrenato como la ipsapirona inducen una facilitación en la conducta sexual de la rata macho (43). El indorrenato produce algunos de los componentes del síndrome serotoninérgico (42,43,47) y por último, como se mencionó en la sección introductoria, la administración de los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} como la buspirona, el 8-OH-DPAT, la gepirona, la ipsapirona y el indorrenato producen efectos ansiolíticos en otros modelos de ansiedad (6,38,46).

Con estas evidencias, proponemos que los efectos ansiolíticos mostrados por ipsapirona e indorrenato se encuentran mediados por su acción agonista sobre el receptor 5-HT_{1A}.

Además, esta idea encuentra apoyo en el hecho de que los antagonistas alprenolol, pindolol y metiotepina (antagonistas 5A₁, beta-adrenérgicos y 5₂) lograron revertir el efecto ansiolítico del indorrenato y de la ipsapirona en el modelo de conducta exploratoria.

Uno de los problemas vigentes en el estudio de los efectos de serotonina mediado por el receptor 5-HT_{1A} ha sido la falta de antagonistas específicos para este subtipo de receptor. El alprenolol y el pindolol son antagonistas beta-adrenérgicos. Estos compuestos además de bloquear a los receptores beta, interactúan estereoselectivamente con receptores 5-HT₁ y no con receptores 5-HT₂ (119,122). También se han realizado experimentos

de unión donde se observa que el alprenolol y el pindolol compiten con el 8-OH DPAT por el receptor 5-HT1A (124,127). Por otra parte, la metiotepeina es un fármaco que bloquea receptores 5-HT1 y 5-HT2 (111). Hay reportes en los que estos compuestos han logrado antagonizar los efectos producidos por agonistas como el 8-OH-DPAT (30,45) y el 5-HTP (90).

Se ha propuesto que tanto los bloqueadores beta-adrenérgicos (78,103,107) como los antagonistas 5-HT2 (62,100) pueden modificar la ansiedad en diversos modelos animales. La posibilidad de que los antagonistas utilizados en este trabajo revirtieran el efecto del indorrenato y de la ipsapirona a través de un mecanismo que no necesariamente involucra a los receptores 5-HT1A queda aún por verificarse.

En el estudio de la psicofarmacología, se debe tener en cuenta el efecto inespecífico que puedan ejercer los fármacos sobre la actividad motriz general. En la presente tesis, se utilizaron los modelos de conducta exploratoria y de interacción social para medir los niveles de ansiedad. En ambos modelos, la administración de diazepam produce un incremento dosis dependiente en las conductas de exploración y de interacción social. En estas conductas la actividad motriz se encuentra involucrada, por lo tanto, fue necesario probar que los fármacos utilizados no afectarían la actividad o la coordinación motriz. Con la administración de diazepam (0.5 y 1.0 mg/kg) y de indorrenato (3.0 y 10.0 mg/kg) no se obtuvo ningún efecto sobre la actividad motriz de las ratas. Al administrar ipsapirona se observó una tendencia a reducir la actividad motriz que llega a ser significativa a la dosis de 10.0 mg/kg. Hay que tener en cuenta que las dosis con las que se obtuvieron efectos ansiolíticos fueron menores (2.5 y 5.0 mg/kg). En 1989 Escalante realizó pruebas de coordinación motriz en ratas (43), administrando indorrenato (10.0, 17.8 y 31.6 mg/kg) e ipsapirona (2.5, 5.0 y 10.0 mg/kg). Esta prueba se realizó sobre un cilindro rotatorio donde se registra el número de caídas que tienen los animales al serles administrados los diferentes fármacos. En este experimento las dosis administradas de ipsapirona no afectaron la coordinación de las ratas. El indorrenato a las dosis de 10.0 y 17.8 mg/kg tampoco afectó la coordinación motriz de las ratas, sin embargo, con la dosis de 31.6 mg/kg se observó un aumento significativo en el número de caídas (43). En el presente trabajo, las dosis de indorrenato utilizadas fueron menores (3.1, 5.7 y 10.0 mg/kg), por lo que se podría descartar un efecto sobre la coordinación motriz.

En el caso de los ratones, la administración de diazepam (0.5 y 1.0 mg/kg) o de indorrenato (3.1, 5.7, y 10.0 mg/kg) no alteró la actividad motriz. Sin embargo, al administrar ipsapirona (2.5 y 5.0 mg/kg) se obtuvo una reducción dosis dependiente en la misma. Es importante señalar que a las dosis con las que se produce la reducción en la actividad motriz con la ipsapirona (2.5 y 5.0 mg/kg), provoca también un aumento en la conducta exploratoria. Esto nos indica que pese a que la actividad motriz se encuentre deprimida, la conducta exploratoria

puede aumentar. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Crawley (1980), donde demuestra que los ansiolíticos selectivamente aumentan la conducta exploratoria, sin afectar la actividad en general (27).

La administración conjunta de ipsapirona o indorrenato con los diferentes antagonistas resultó en una inhibición de la conducta exploratoria comparada con aquella observada tras la administración de los agonistas. Con base en estos datos, también se realizaron pruebas de actividad motriz para verificar que la interacción de los antagonistas con la ipsapirona o con el indorrenato no tuviera efecto en esta actividad. Es interesante señalar que tanto la metiotepina como el pindolol y el alprenolol revirtieron el efecto inhibitorio de la ipsapirona sobre la actividad motriz. Estos resultados indican que el receptor 5-HT_{1A} puede participar en la regulación tanto de la actividad motriz como de la conducta exploratoria.

Hay ciertas diferencias en el efecto del indorrenato y de la ipsapirona en los modelos de ansiedad usados: mientras que el indorrenato no tiene ningún efecto en el modelo de interacción social, en el modelo de conducta exploratoria presenta efectos ansiolíticos. También se puede observar que al administrar ipsapirona en uno y otro modelo, la magnitud de la respuesta es diferente.

Tomando en cuenta los resultados descritos anteriormente sobre el efecto del indorrenato en la actividad general, se puede descartar la posibilidad de que este fármaco no haya presentado efectos significativos en la prueba de interacción social por una alteración en la coordinación o en la actividad motriz.

Las diferencias en afinidad por el receptor 5-HT_{1A} del indorrenato y de la ipsapirona (35,95) podrían explicar las diferencias en los efectos ansiolíticos de estos compuestos en el modelo de interacción social. De esta forma, la ipsapirona al tener más afinidad por el receptor presentó un claro efecto ansiolítico, mientras que el indorrenato, al ser menos afín no presentó efectos ansiolíticos estadísticamente significativos. Sin embargo, se esperaría que al aumentar la dosis de indorrenato se obtuviese un efecto ansiolítico en el modelo de interacción social. En este caso, al administrar indorrenato a la dosis de 17.8 mg/kg no se observó un aumento en el tiempo de interacción social ($X=101.20 \pm 10.31$ min. vs 123.44 ± 7.27 min. de los controles). De esta forma se puede descartar la posibilidad de que el indorrenato no presentara efectos ansiolíticos en el modelo de interacción social por las diferencias en afinidades al receptor.

Una forma de explicar estos resultados podría basarse en las diferencias entre las dos especies utilizadas como sujetos experimentales en los dos modelos de ansiedad. Hay varios autores que reportan diferencias específicas al administrar los diferentes agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A}.

Goodwin & Green en 1985 (73), realizaron un estudio conductual y bioquímico utilizando agonistas y antagonistas serotoninérgicos en ratas y en ratones. En este estudio se observaron diferencias en la respuesta de las dos especies. Estos autores señalan que al administrar agonistas serotoninérgicos 5-HT1A como el 8-OH-DPAT en el ratón, se obtuvo un decremento en la temperatura rectal. Se propuso que este efecto se debe a la estimulación de receptores 5-HT1A presinápticos, ya que al administrar el inhibidor de la síntesis de 5-HT, pCPA, o la neurotoxina serotoninérgica, 5,7 DHT, el efecto hipotérmico no se observó. En ratas también se observó un efecto hipotérmico al administrar agonistas serotoninérgicos 5-HT1A. Sin embargo, en este caso se propone que este efecto sea mediado a través de la estimulación de receptores postsinápticos, ya que al administrar 5,7 DHT o pCPA el efecto hipotérmico de los agonistas 5-HT1A en esta especie se sigue observando. También se trató de bloquear este efecto con la administración de propranolol. En los ratones, la administración de dosis altas de propranolol no antagonizó este efecto. En el caso de las ratas, el propranolol sí logró revertir el efecto hipotérmico inducido por el 8-OH-DPAT.

También se observan diferencias específicas en el efecto que presentan los agonistas 5-HT1A sobre la conducta sexual de estos roedores.

La conducta sexual de la rata se caracteriza por una serie de montas e intromisiones que culminan en la eyaculación. Tras la eyaculación hay un período refractario en el que las ratas no realizan ninguna conducta. A este período se le llama intervalo posteyaculatorio. Después de este período se inicia una nueva serie copulatoria. Generalmente al estudiar esta conducta, se registra el número de montas, el de intromisiones, la latencia de intromisión, latencia de eyaculación y por último, también se registra el período posteyaculatorio.

Se considera que un fármaco ejerce un efecto facilitatorio, si después de la administración del mismo se produce una reducción en cualquiera de los parámetros descritos anteriormente y un efecto inhibitorio si ocurre lo contrario. Al administrar 8-OH-DPAT, ipsapirona e indorrenato (1,43) se observó una reducción en el número de intromisiones, en el de montas y en la latencia de eyaculación. Estos resultados nos señalan que los agonistas 5-HT1A ejercen una facilitación de la conducta sexual en la rata.

La conducta sexual de los ratones es semejante al de las ratas, sólo que en este caso el número de montas e intromisiones es mayor. Svensson y col. (1987), reportan que al administrar 8-OH-DPAT se obtuvo un aumento en el número de montas, en el número de intromisiones y en la latencia de eyaculación (170). Estos resultados estarían hablando de un efecto inhibitorio de los agonistas 5-HT1A. Es decir, se produce un efecto contrario al observado en las ratas.

Otra diferencia entre las dos especies consiste en que en las ratas, la administración de agonistas serotoninérgicos 5-HT1A

como el indorrenato, el 8-OH-DPAT, y el 5 Me ODMT producen los componentes del síndrome serotoninérgico característicos de la estimulación del receptor 5A. En los ratones no se ha logrado reproducir este síndrome (73).

También se ha reportado que la administración de ipsapirona produce efectos diferentes en las dos especies. En los ratones la ipsapirona actúa como antagonista, ya que revierte el efecto hipotérmico producido por el 8-OH-DPAT (34), mientras que en las ratas se presenta un efecto de agonista (43).

Broekkamp y cols. (1989) proponen otra posible explicación a las diferencias observadas en los modelos de ansiedad (15). Ellos señalan que existe una gran diferencia en los tipos de ansiedad patológica, tales como, la ansiedad generalizada, los ataques de pánico, algunos tipos de fobia, etc. (163). Los diferentes modelos de ansiedad pueden estar relacionados con diferentes tipos de ansiedad. Por ejemplo: Broekkamp sugiere que el modelo de interacción social podría ser análogo a la fobia social, mientras que el modelo del laberinto en forma de cruz con la agorafobia. La estimulación eléctrica intracerebral con los ataques de pánico, etc. De esta forma la administración de diferentes fármacos puede tener efectos diversos en los modelos de ansiedad y en algunos pueden ser más efectivos que en otros. También es posible que los factores neurofisiológicos que desencadenan la ansiedad en los diversos modelos sean diferentes.

En este contexto se podría decir que las diferencias observadas en los efectos del indorrenato y la ipsapirona en los modelos de ansiedad aquí utilizados, no se deben a efectos inespecíficos en la actividad o coordinación motriz, ni a las diferencias en afinidad que presentan tanto el indorrenato como la ipsapirona por el receptor 5-HT_{1A}. Es más factible que las diferencias entre las especies utilizadas como sujetos experimentales sean la causa de las discrepancias observadas en los modelos animales. También es factible que los modelos de ansiedad utilizados, registren tipos de ansiedad diferentes y por lo tanto la sensibilidad de los modelos a los fármacos sea diferente.

Los resultados observados en el presente trabajo señalan que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} con los agonistas ipsapirona e indorrenato trae como consecuencia efectos ansiolíticos. Sin embargo, como se señala en la introducción, los estudios clásicos proponen que la serotonina endógena participa con un papel ansiogénico. Es decir, por una parte se ha reportado en numerosos estudios que una reducción en la transmisión serotoninérgica libera la respuesta suprimida por el castigo, este efecto es semejante al producido por las benzodiazepinas (65, 157, 167, 168, 178, 188). También se ha observado que la estimulación eléctrica del raíz medio produce una inhibición en la conducta parecida al temor (76). Los tratamientos mediante los cuales se aumenta la disponibilidad de serotonina en el espacio sináptico, aumentan la supresión de la respuesta en paradigmas de conflicto; sin embargo, este efecto parece ser inespecífico ya

que también se reduce la respuesta no castigada (74,158). Por último, también se ha reportado que las benzodiazepinas reducen la tasa de recambio de serotonina (24,84,137,149), la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas (109,136,186) y reducen la liberación de serotonina en las terminales nerviosas (162).

Se han propuesto dos mecanismos alternativos a través de los cuales la ipsapirona, el indorrenato, el 8-OH-DPAT, la buspirona y la gepirona pudieran ejercer su efecto ansiolítico a través de una acción directa en los receptores 5-HT_{1A}. Por una parte, estos fármacos pueden actuar como agonistas de receptores presinápticos (autorreceptores) o como antagonistas en los receptores serotoninérgicos postsinápticos. Parece haber evidencias que apoyan ambos mecanismos de acción. Por ejemplo, los efectos anticonflicto producidos por la buspirona y la gepirona en la prueba de conflicto de Vogel son atenuados tras la destrucción de vías serotoninérgicas con la administración de 5,7-DHT (38). También se ha reportado que el efecto ansiolítico del 8-OH-DPAT en el mismo modelo es bloqueado por la administración de pCPA (39). Estos datos sugieren que estos fármacos no actúan mediante una acción agonista en receptores postsinápticos. Hutson (1987) propone que el 8-OH-DPAT induce hiperfagia por la estimulación de receptores presinápticos ya que la reducción de serotonina con pCPA bloquea el efecto hiperfágico (97). Sin embargo, los efectos de este fármaco en el síndrome serotoninérgico parecen estar mediados a través de receptores postsinápticos ya que la pCPA no bloquea dichos efectos (97). Existen estudios donde se observa que la administración intraventricular o iontoforética de 8-OH-DPAT, gepirona, buspirona e ipsapirona inhibe potencialmente el disparo de las neuronas del rafe (33,63,164,165,191,192) efecto que habla de la participación de receptores somatodendríticos. Sin embargo, también hay evidencias que sugieren que el 8-OH-DPAT puede actuar como antagonista en receptores postsinápticos en el hipocampo. En estudios electrofisiológicos, Colino y Halliwell (1986) han demostrado que el 8-OH-DPAT bloquea los efectos de la serotonina en preparaciones de hipocampo (19). Por otra parte, como se mencionó anteriormente, la ipsapirona es capaz de bloquear el efecto hipotérmico del 8-OH-DPAT en ratones (34).

La forma a través de la cual el 8-OH-DPAT, la buspirona, la gepirona, el indorrenato y la ipsapirona ejercen sus efectos ansiolíticos aún es difícil de establecer con precisión. Aunque los reportes señalados anteriormente parecen indicar la mediación de receptores presinápticos, es difícil pensar que un transmisor medie su acción a través de inhibir su propia liberación (acción fundamental de la estimulación de receptores presinápticos). Ahora bien, tanto el 8-OH-DPAT como la ipsapirona han demostrado tener propiedades mixtas de agonistas y antagonistas o agonistas parciales. Carlsson (1987) propone una posible explicación a la variedad de efectos de estos agonistas parciales (16). El sugiere que la actividad intrínseca de los agonistas parciales depende de la capacidad de responder del receptor, y esto a su vez se encuentra regulado por la ocupación previa del agonista endógeno. Por ejemplo, él propone que la serotonina endógena actúa muy poco en la actividad motriz, de esta forma los receptores

serotoninérgicos involucrados en esta función desarrollaron una alta responsividad por la falta de estimulación del transmisor endógeno. Al administrar los agonistas serotoninérgicos se induce el síndrome serotoninérgico, ya que los receptores se encuentran sensibilizados. Sin embargo, en relación a la conducta sexual, Carlsson propone que la serotonina endógena ejerce un gran efecto fisiológico en esta conducta y por lo tanto la capacidad de responder de estos receptores puede encontrarse baja. Un agonista parcial puede entonces reflejar una baja actividad intrínseca y actuar como un antagonista. Esto último tal vez pueda aplicarse en relación a la ansiedad y sugerir que los agonistas 5-HT_{1A} son agonistas parciales y se encuentran ejerciendo el papel de antagonistas en la regulación de la ansiedad.

Otra explicación factible que se propone (16) señala que el sistema serotoninérgico puede ser un sistema remanente en la regulación de la ansiedad. Es decir, desde el punto de vista evolutivo la serotonina parece ser un neurotransmisor antiguo, ya que precede a las catecolaminas en el cerebro de los vertebrados (125). De esta forma, existe la posibilidad de que ciertas funciones que alguna vez fueron reguladas por el sistema serotoninérgico, ahora se encuentren reguladas por otros sistemas. Al haber poca actividad de la serotonina en los receptores relacionados con la regulación de la ansiedad, éstos pueden encontrarse muy sensibles a los agonistas.

Hasta el momento no podemos decir con certeza cual es el mecanismo de acción de los agonistas en los receptores 5-HT_{1A} para la regulación de la ansiedad. Tal vez con el desarrollo de antagonistas específicos para este subtipo de receptores se pueda esclarecer un poco más su participación en la regulación de la ansiedad.

Por último, se ha propuesto que la ipsapirona es equipotente al diazepam para reducir la ansiedad en varios modelos. Traber (1985), utiliza ipsapirona en el modelo de interacción social y obtiene efectos ansiolíticos a dosis bajas (0.6 mg/kg) (182). Los resultados obtenidos en el presente trabajo confirman que la ipsapirona tiene efectos ansiolíticos, sin embargo, en los modelos utilizados en este trabajo se necesitaron dosis más altas tanto de ipsapirona como de indorrenato para producir efectos ansiolíticos. Estos resultados concuerdan con lo reportado por otros autores (46, 116, 118, 195, 200), los cuales utilizando otros modelos de ansiedad han observado que en algunos casos la administración de agonistas 5-HT_{1A} da como resultado efectos ansiolíticos pero nunca comparables a los presentados por las benzodiazepinas. Una posible explicación la señala File en 1987 (56). Ella propone que la potencia de las benzodiazepinas se debe a que éstas afectan múltiples vías neuroquímicas. Quizás no sólo una vía esté particularmente involucrada en la regulación de la ansiedad, es más probable que diferentes vías a la vez puedan contribuir en esta regulación. Tal vez es por esto que las benzodiazepinas son tan efectivas, ya que afectan vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y peptidérgicas además de las GABAérgicas.

Peroutka (1985), propone una vía final común, en la que tanto los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} como los benzodiazepínicos tengan el mismo efecto "neto" (ansiolítico) a pesar de utilizar diferentes sistemas efectores (131). El se basa en el hecho de que las benzodiazepinas son inactivas en el receptor 5-HT_{1A} y a su vez, los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} son inactivos en el receptor GABA-benzodiazepínico.

Se han descubierto autorreceptores serotoninérgicos y receptores GABAérgicos independientes en las neuronas del rafe dorsal (60,194). También se ha observado que las benzodiazepinas reducen la tasa de recambio de serotonina en el sistema nervioso central (196) y si se administran benzodiazepinas tanto sistémica como iontoforéticamente se puede inhibir la tasa de disparo de las células del rafe (61,96). Este efecto fisiológico es idéntico al efecto de la buspirona (agonista 5-HT_{1A}) en la actividad de las células del rafe (191). Los efectos conductuales producidos por las benzodiazepinas al ser administradas sistémicamente, pueden ser reproducidos a través de la microinyección de estos fármacos en el núcleo del rafe dorsal (179). Sin embargo, las benzodiazepinas no presentan el mismo efecto en este sistema si las neuronas serotoninérgicas son destruidas tras la administración de 5,7 DHT (179). Los resultados in vivo con serotonina marcada sugieren que las benzodiazepinas actúan directamente en cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas, pero no tiene efecto en las terminaciones nerviosas de células serotoninérgicas en los ganglios basales (162). Los receptores 5-HT_{1A} se localizan con mayor densidad en el hipocampo, parte de la corteza frontal y en el núcleo del rafe dorsal (115). Es importante señalar que estos receptores son escasos en los ganglios basales. De esta forma Peroutka sugiere que la inhibición de las células del rafe dorsal es la vía final común de las benzodiazepinas y los ansiolíticos serotoninérgicos (131).

En su modelo de ansiedad, Gray (1982) ha enfocado la atención en el hipocampo como un sitio de acción para las benzodiazepinas, implicando a la noradrenalina hipocámpal con la inhibición conductual y ésta a su vez como una expresión de ansiedad (78). La inervación noradrenérgica del sistema límbico parte del locus coeruleus. En 1979, Redmon y Huang realizaron una revisión sobre la evidencia que hay de la participación del sistema noradrenérgico dorsal en la ansiedad (139,140). La estimulación directa del locus coeruleus induce síntomas conductuales de temor en los monos. Los fármacos que aumentan la función noradrenérgica presentan efectos similares en otros animales. En el hombre, se han reportado experiencias subjetivas de temor y pánico tras la administración de yohimbina (antagonista alfa-adrenérgico). También se han reportado efectos ansiolíticos tras la administración de propranolol (antagonista beta-adrenérgico) y clonidina (agonista alfa-adrenérgico) (91,107).

Se han encontrado receptores benzodiazepínicos en el locus

coeruleus y también se ha observado que las benzodiazepinas reducen significativamente el disparo de las neuronas en el locus coeruleus a las mismas dosis con las que se han encontrado efectos en el rafe y en la sustantia nigra (zona compacta) (85). Una interacción entre el sistema noradrenérgico y el sistema serotoninérgico ha sido propuesta, ya que existen proyecciones del rafe al locus coeruleus. También se ha reportado que tanto el rafe como el locus coeruleus envían proyecciones a la corteza anterior, a zonas límbicas y a zonas que contienen cuerpos celulares dopaminérgicos (85).

La ansiedad inducida por un pequeño choque eléctrico en la pata de la rata aumenta el recambio de dopamina (y no de serotonina) en la corteza frontal, este efecto es bloqueado con la administración sistémica de benzodiazepinas (141). Aún falta por demostrar si las benzodiazepinas producen este efecto directamente sobre las neuronas dopaminérgicas. Este hallazgo, sin embargo, podría sugerir que el sistema dopaminérgico también se encuentra involucrado en la regulación de la ansiedad.

De esta serie de evidencias se puede concluir que la ansiedad es compleja y que es influenciada por la actividad de diversas vías neuronales en donde estarían implicados distintos neurotransmisores.

V. III.- CONCLUSIONES:

1.- Los efectos ansiolíticos observados tras la administración de indorrenato e ipsapirona se deben a la estimulación directa del receptor 5-HT_{1A}.

2.- Las diferencias observadas en el efecto de los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} en los modelos de interacción social y conducta exploratoria se deben principalmente a diferencias específicas y a diferencias en la sensibilidad de los modelos.

3.- Con los resultados de la presente tesis se apoya la idea de la participación del sistema serotoninérgico en la regulación de la ansiedad, particularmente de los receptores 5-HT_{1A}.

4.- Los fármacos indorrenato e ipsapirona son factibles de ser utilizados como ansiolíticos. Sin embargo aún restan una gran cantidad de pruebas necesarias para que estos fármacos puedan ser utilizados como ansiolíticos en la práctica clínica.

5.- Es palpable la necesidad de desarrollar antagonistas selectivos para la delucidación clara de la participación de los receptores 5-HT_{1A} en la regulación de diferentes funciones como por ejemplo la ansiedad.

6.- Aun que se hayan establecido criterios para dar validez a los diferentes modelos de ansiedad, es necesario la formación de un modelo más fisiológico que se apegue más a la definición de la ansiedad humana.

IX.- REFERENCIAS

- 1.- Ahlenius S. y Larsson K., (1987). Evidence for unique pharmacological profile of 8-OH-DPAT by evaluation of its effects on male rat sexual behavior. En: Brain 5-HT_{1A} Receptors, (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.A. eds.). Ellis Horwood, England. 185-198.
- 2.- Allen L.E., Ferguson H. y Coc R.H. Jr., (1974). Pharmacological effects of MJ-9022-1, a potencial tranquilizing agent. Arzneim. Forsch. 22: 917-922.
- 3.- Amrick C.L. y Bennett D.A. (1986). A comparison of the anticonflict activity of serotonin agonists and antagonists in rats. Soc. Neurosci. Abstr. 12:907.
- 4.- Arvidsson L. E., Hackesell U., Nilsson J.L.G., Hjorth S., Carlsson A., Lindberg P., Sánchez D. y Wikstrom H. (1981). 8-Hydroxy -2-(di-n-propyl- amino)- tetralin, a new centrally acting 5-HT receptor agonist. J. Med. Chem. 24:921-923.
- 5.- Babbini M., Montanaro N., Stocchiand P. y Galeari M., (1971). Enhancement of amphetamine-induced stereotyped behavior by benzodiazepines. Eur. J. Pharmacol. 13: 330-340.
- 6.- Barret J.E., Witkin J.M., Mansbach R.s., Skolnick P. y Weissman B.A., (1986). Behavioural studies with anxiolytic drugs. III Antipunishment actions of buspirone in the pigeons do not involve benzodiazepine receptor mechanism. J. Pharmacol. Exp. Ther. 238:1009-1023.
- 7.- Benitez-King G., Solis G. y Chávez F., Hong E. y Anton-Tay F. (1988). Efectos del indorrenato sobre la actividad de la MAO y la recaptura de dopamina, en el cerebro de la rata. XII Congreso Nacional de Farmacología. México
- 8.- Berger F.M., (1954). The pharmacological properties of 2 methyl-2n- propyl-1,3 propanediol dicarbamate (Miltown), a new interneuronal blocking agent. J. Pharmacol. Exp. Ther. 112: 413-423.
- 9.- Berger F.M., (1957). The chemistry and mode of action of tranquilizing drugs. Ann. NY. Acad. Sci. 67: 685-700.
- 10.- Blakely T.A. y Parker L.F., (1973). Effects of parachlorophenylalanine on experimentally induced conflict behavior. Pharmacol. Biochem. Behav. 1: 609-613.
- 11.- Blumstein L.K. y Crawley J.N., (1983). Further characterization of a simple, automated exploratory model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. Pharmacol. Biochem. Behav. 18: 37-40.

- 12.- Bowery N.G., Hill D.R., Hudson A.L., Doble A., Middlemiss D. N., Shaw J. y Turnbull M., (1980). (-) Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. Nature (London) 283:92-94
- 13.- Bowery N.G., Hill D.R. y Hudson A.L. (1983). Characteristics of GABA-B receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. Br. J. Pharmacol. 78: 191-206.
- 14.- Braestrup C. y Squires R.F., (1977). Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity diazepam binding. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74: 3805-3809.
- 15.- Broekkamp C.L.E., Berendsen H.H.G., Jenck F. y Van Delft A.M.L., (1989). Animal models for Anxiety and response to serotonergic drugs. Psychopathology. 22: 2-12.
- 16.- Carlsson A. (1987). Introduction. En: Brain 5-HT1A receptors. (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. eds.) Ellis Horwood, England, pp. 15-18.
- 17.- Chusid J., (1980). Neuroanatomía correlativa y Neurología funcional. Edit. El manual moderno, S.A. México D.F. 5a. ed. 516p.
- 18.- Clarke A. y File S.E., (1982). Selective neurotoxin lesions of the lateral septum: changes in social and aggressive behaviours. Pharmacol. Biochem. Behav. 17: 623-628.
- 19.- Colino A. y Halliwell J.V., (1986). 8-OH-DPAT is a strong antagonist of 5-HT action in rat hippocampus. Eur. J. Pharmacol. 130: 151-152.
- 20.- Colpaert F.C., Meert T.F., Niemegeers C.J.E. y Janssen P.A.J., (1985). Behavioral and 5-HT antagonist properties of ritanserin: a pure and selective antagonist of LSD discrimination in the rat. Psychopharmacology. 86:45-54.
- 21.- Commissaris R.L., Lyness W.H. y Rech R.H., (1981). The effects of d-lysergic acid diethylamide (LSD), 2,5-dimethoxy-4 methyl amphetamine (DOM), pentobarbital and methaqualone on punished responding in control and 5,7-dihydroxytryptamine treated rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 14:617-623.
- 22.- Commissaris R.L. y Rech R.H., (1982). Interactions of metergoline with diazepam, quipazine and hallucinogenic drugs on a conflict paradigm using drug experienced rats. Psychopharmacology. (Berlin) 75: 282-285.
- 23.- Cook L. y Sepinwall J., (1975). Behavioral analysis of the effects of mechanism of action of benzodiazepines. En: Mechanism of Action of Benzodiazepines. (Costa E. y Greengard P. eds.) New York: Raven Press, pp 1-28.

- 24.- Corrodi H., Fuxe K., Lidbrink P. y Olson L., (1971). Minor tranquilizers, stress and central catecholamine neurons. Brain Res. 29:1-11.
- 25.- Cortes R., Palacios J.M. y Pazos A., (1984). Visualization of multiple serotonin receptors in the rat brain by autoradiography. Br. J. Pharmacol. 82: 202P.
- 26.- Costa E. (1981). The role of gamma-aminobutyric acid in the action of 1,4-benzodiazepines. En: Toward Understanding Receptors. (Lambie J. W. ed.), Elsevier/ North-Holland Biomedical Press. United Kingdom. 233 p.
- 27.- Crawley J. N. y Goodwin F.J., (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. Pharmacol. Biochem. Behav. 13: 167-170.
- 28.- Crawley J.N., (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. Pharmacol. Biochem. Behav. 15: 695-699.
- 29.- Crawley J.N. y Davis L.G., (1982). Baseline exploratory activity predicts anxiolytic responsiveness to diazepam in five mouse strains. Brain Res. Bull. 8: 609-612.
- 30.- Critchley M.A.E. t Handley S.L., (1987). Effects in the X maze anxiety model of agents acting at 5-HT1 and 5-HT2 receptors. Psychopharmacology. 93:502-506.
- 31.- Curtis D. R. y Johnston G.A., (1974). Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmacol. 69: 97-188.
- 32.- Davis M., (1979). Diazepam and flurazepam: Effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. Psychopharmacology. (Berlin) 62: 1-7.
- 33.- DeMontigny C., Blier C.P. y Chaput Y., (1984). Electrophysiologically-identified serotonin receptors in the rat CNS. Effect of antidepressant treatment. Neuropharmacology. 23: 1511-1520.
- 34.- DeSouza R.J., Goodwin G.M., Green A.R. y Heal D.J., (1986). Effect of chronic treatment with 5-HT1 agonist (8-OH-DPAT and Ru 24969) and antagonist (isapirone) drugs on the behavioural response of mice to 5-HT1 and 5-HT2 agonist. Br. J. Pharmac. 89: 377-384.
- 35.- Dompert D.V., Glaser T. y Traber J., (1985). TVX Q 7821: identification of 5-HT1 binding sites as target for a novel putative anxiolytic. Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 328:467-470.

- 36.- Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H., (1987). Brain 5-HT1A Receptors, Ellis Horwood, England. 306p.
- 37.- Dourish C.T., (1987). Brain 5-HT1A receptors and anxiety. En: Brain 5-HT1A Receptors, (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. eds.) Ellis Horwood, England. pp. 261-277.
- 38.- Eison A.S., Eison M.S., Stanley M. y Riblet L.A., (1986). Serotonergic mechanism in the behavioral effects of buspirone and gepirone. Pharmacol. Biochem. Behav. 24: 701-707.
- 39.- Engel J.A., Hjorth S., Svensson K., Carlsson A. y Liljequists S. (1984). Anticonflict effect of the putative serotonin receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). Eur. J. Pharmacol. 105: 365-368.
- 40.- Erspamer V. y Asero B., (1952). Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. Nature, 169: 800-801.
- 41.- Erspamer V., (1966). Occurrence of indolealkylamines in nature. En: 5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines, (Erspamer V., ed.) Handbuch der Experimentellen Pharmacologie, Vol. 19. Springer-Verlag Berlin, pp. 132-181.
- 42.- Escalante A.L., Agmo A. y Fernández-Guasti A., (1988). Efecto de varios antagonistas sobre algunas acciones conductuales del indorrenato. XII Congreso Nacional de Farmacología. México.
- 43.- Escalante Rivero A.L. (1989). Los receptores serotoninérgicos 5IA y 5IB y la conducta reproductiva de la rata macho. Tesis de Lic. en Psicología. Univ. Anáhuac. México D.F.
- 44.- Fahn S., Cole L.J. (1968). Regional distribution of gamma-amino butyric acid (GABA) in the brain of Rhesus monkey. J. Neurochem. 15: 209-213.
- 45.- Fernández-Guasti A., Ahlenius S., Hjorth S. y Larsson K., (1987). Separation of dopaminergic and serotonergic inhibitory mechanism in the mediation of estrogen-induced lordosis behavior in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 27:93-98.
- 46.- Fernández-Guasti A. y Hong E., (1989). Antianxiety effect of various putative 5I receptor agonist on the conditioned defensive burying paradigm. En: The behavioural pharmacology of 5-HT, (Bevan P., Cools A.R. y Archer T. eds.) New York. pp. 377-382.
- 47.- Fernández-Guasti a., Escalante A.L., Hong E. y Agmo A., (1989). Behavioural action of indorenate, a new putative 5-HT1A agonist. En prensa.
- 48.- File S.E. y Pope J.H., (1974). Social interaction between drugged and undrugged rats. Anim. Learning Behav. 2: 161-164.

- 49.- File S.E. y Hyde J.R., (1977). The effects of p-chloro-phenylalanine and ethanalamine-o-sulphate in an animal test of anxiety. J. Pharm. Pharmacol. 29:735-738, 1977.
- 50.- File S.E. y Hyde J.R., (1978). Can social interaction be used to measure anxiety? Br. J. Pharmacol. 62: 19-24.
- 51.- File S.E. y Hyde J.R., (1979a). A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilizers and of stimulants. Pharmacol. Biochem. Behav. 11: 65-69.
- 52.- File S.E., Hyde J.R. y Macleod N.K., (1979b). 5,7-dihydroxytryptamine lesions of dorsal and median raphe nuclei and performance in the social interaction test of anxiety and in home-cage aggression test. J. Affective Disord. 1: 115-122.
- 53.- File S.E., (1980). The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. J. Neurosci. Methods. 2: 211-238.
- 54.- File S.E. James T.A y Macleod N.K., (1981). Depletion in amygdaloid 5-hydroxytryptamine concentration and changes in social and aggressive behavior. J. Neural Trans. 50: 1-12.
- 55.- File S.E., (1985). Animal models for predicting clinical efficacy of anxiolytic drugs: social behavior. Neuropsychobiology. 13: 55-62.
- 56.- File S.E., (1987). Beyond the Benzodiazepines: The search for new anxiolytics. Human Psychopharm. 2: 151-158.
- 57.- Fonnum F. y Storm-Mathisen J. (1978). Localization of GABAergic neurons in the central nervous system. Handbook of Psychopharmacol. 9: 357-401.
- 58.- Futuyma Sinaven Inc., (1986). Evolutionary Biology. Publish Mass 600p.
- 59.- Gaddum J.H. y Picarelli Z.P., (1957). Two kinds of tryptamine receptors. J. Pharmacol. 12: 323-328.
- 60.- Gallager D.W. y Aghajanian G.K., (1976). Effect of antipsychotic drugs on the firing of dorsal raphe cells. II. Reversal by picrotoxin. Eur. J. Pharmac. 39:357-364.
- 61.- Gallager D.W., (1978). Benzodiazepines: potentiation of a GABA inhibitory response in the dorsal raphe nucleus. Eur. J. Pharmacol. 49: 133-143.
- 62.- Gardner C.R., (1985). Pharmacological studies of the role of serotonin in animal models of anxiety. En: Neuropharmacology of Serotonin. (Green A.R. ed.) Oxford University Press, New York. pp. 281-325.

63.- Gelbach G. y Vandermaelen C.P., (1985). The nonbenzodiazepine antidepressant anxiolytic candidate gepirone inhibits serotonergic dorsal raphe neurons in the rat brain slice. Soc. Neurosci. Abstr. 11:186

64.- Geller I. y Seifter J., (1960). The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. Psychopharmacologia, 1: 482-492.

65.- Geller I. y Blum K., (1970). The effects of 5-HTP on parachlorophenylalanine (p-CPA) attenuation of "conflict" behavior. Eur. J. Pharmacol. 9: 319-324.

66.- Geller I., Hartmann R.J. y Croy D.J., (1974). Attenuation of conflict behavior with cinanserin, a serotonin antagonist: Reversal of the effect with 5-hydroxy tryptophan and alpha-methyltryptamine. Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 7: 165-174.

67.- Geller I. y Hartmann R.J., (1982). Effects of buspirone on operant behavior of laboratory rats and cynomolgous monkeys. J. Clin. Psychiat. 43: 25-32.

68.- Glaser T. y Traber J., (1985). Binding of a putative anxiolytic TVX Q 7821 to hippocampal 5-hydroxytryptamine (5-HT) recognition sites. Naunym-Schmied. Arch. Pharmacol. 329:211-215.

69.- Glaser T., Rath M., Traber J., Zilles K. y Scheicher A., (1985). Autoradiographic identification and topographical analyses of high affinity serotonin receptor subtypes as a target for the novel putative anxiolytic TVX Q 7821. Brain Res. 358:129-136.

70.- Glaser T., Dompert W.U., Schuurman D.G., Spencer Jr. y Traber J., (1987). Differential pharmacology of the novel 5-HT_{1A} receptor ligands 8-OH-DPAT, BAY R 1531 and ipsapirone. En: Brain 5-HT_{1A} Receptors, (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. eds.). Ellis Horwood, England. pp. 106-119.

71.- Goth A., (1979). Farmacología Médica, 8a. Edición. The C.V. Mosby Company, Londres 742p.

72.- Goodman A.G., (1986). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Médica Panamericana. 7a. Edición. México D.F.

73.- Goodwin Guy M. y Green R., (1985). A behavioural and biochemical study in mice and rats of putative selective agonist and antagonist for 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. Br. J. Pharmac. 84: 743-753.

74.- Graeff F.G. y Shoenfeld R.I. (1970). Tryptaminergic mechanisms in punished and non-punished behavior. J. Pharmacol. Exp. Ther. 173: 277-283.

75.- Graeff F.G., (1974). Tryptamine antagonists and punished behavior. J. Pharmacol. Exp. Ther. 189: 344-350.

76.- Graeff F.O. y Silveira Filho N.O., (1978). Behavioural inhibition induced by electrical stimulation of the median raphe nucleus of the rat. Physiol. Behav. 21:477-484.

77.- Graeff F.O., Audi E.A. y Schutz M.T.B., (1986). Modulation of the brain aversive system by GABAergic and serotonergic mechanisms. Behav. Brain Res. 21: 65-72.

78.- Gray J., (1982). The neuropsychology of anxiety: an inquiry into the function of the septo-hippocampal system. Behav. Brain Sci. 5: 469-534.

79.- Green A.R., Guy A.P. y Gardner C.R., (1984). The behavioural effects of Ru 24969, a suggested 5-HT₁ receptor agonist in rodents and the effect on the behaviour of treatment with antidepressants. Neuropharmacology 23:655-661.

80.- Green S. y Hodges H., (1986). The lateral amygdala and benzodiazepine effects on conflict behavior in rats. Psychopharmacology. 89: 55.

81.- Green R. y Goodwin G.M., (1987). The pharmacology of the hypothermic response of rodents to 8-OH-DPAT administration and the effects of psychotropic drug administration on this response. En: Brain 5-HT_{1A} Receptors, (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. eds.). Ellis Horwood, England. pp. 161-176.

82.- Greenblatt D.J. y Shader R.I., (1974). Benzodiazepines in Clinical Practice, Ed. Raven Press, New York. 305p.

83.- Heafely W. y Kulesan A., (1975). Mechanism of action of benzodiazepines, Ed. Raven Press, New York. 131p.

84.- Heafely W., Pieri L., Polc P. y Schaffner R., (1981). General pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepine derivatives. En: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.55, part. II. (Hoffmeister and Sille G. eds.) Springer-Verlag. Berlin. pp. 13-262.

85.- Heafely W., Polc P., Pieri L., Schaffner R., y Laurent J.P., (1983). Neuropharmacology of benzodiazepines: synaptic mechanism and neural basis of action. En: The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice, (Costa E. ed.) Raven Press, New York. pp. 21-66.

86.- Heafely W., Kyburz E., Gerecke M., Mohler H., (1985). Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonist and antagonist. Adv. Drug Res. 14: 165-322.

87.- Higgins G.A., Bradbury A.J., Jones B.J. y Oakley N.R., (1988). Behavioural and biochemical consequences following activation of 5-HT₁ like and GABA receptors in the dorsal raphe nucleus of the rat. Neuropharmacology. 27: 993-1001.

88.- Hjorth S. y Carlsson A., (1982). Buspirone: effects on central monoaminergic transmission-possible relevance to animal experimental and clinical findings. Eur. J. Pharmacol. 83: 299-303.

89.- Hjorth S., Carlsson A., Lindberg P., Sanchez P., Wikstrom H., Arvidsson L.E., Hacksell U. y Nilsson J.L., (1982). 8-Hydroxy-2-(di-n-propyl amino)-Tetralin, 8-OH-DPAT, a potent and selective simplified ergot congener with central 5-HT- receptor stimulating activity. J. Neural. Trans. 55:169-188.

90.- Hjorth S. y Carlsson A., (1985). (-) Pindolol stereospecifically inhibits rat brain serotonin (5-HT) synthesis. Neuropharmacology, 24: 1143-1146.

91.- Hoehn-Seric R., Merchants A.F., Keyser M.L. y Smith V.K., (1984). Effects of clonidine on anxiety disorders. Archgen. Psychiat. 38: 1278-1282.

92.- Hong E., (1981). A serotonergic antihypertensive agent. En: Molecular Basis of Drug Action. (Singer T.P y Ondarza R.N. eds.) Elsevier/North Holland Inc., 247-252 pp.

93.- Hong E., Ri6n R. y Vidrio H., (1983). Stimulation of central serotonin receptors as a novel mechanism of antihypertensive activity. En: Vascular Neuroeffector Mechanisms: 4th International Symposium, (Bevan J.A., Maxwell R.A. y Mohri K. eds.) Raven Press, N.Y., pp 273-277.

94.- Hong E., Ri6n R., Aceves J., Benitez-King G. y Anton-Tay F. (1987). Further Evidence for a central antihypertensive effect of indorenate. Proc. West. Pharmacol. Soc. 30:1-3.

95.- Hoyer D., Engel G. y Kalkman H.O., (1985). Molecular pharmacology of 5-HT1 and 5-HT2 recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with (3H) 5-HT, (3H) 8-OH-DPAT, (-) (125 I) Iodocyanopindolol, (3H) mesulgerine and (3H) ketanserine. Eur. J. Pharmacol. 118: 13-23.

96.- Hunkeler W., Mohler H., Pieri L., Polc P., Bonnett E.P., Cumin R., Schaffner R. y Haefely W., (1981). Selective antagonist of benzodiazepines. Nature, 290:514-516.

97.- Hutson P.H., Bourish C.T. y Curson G., (1987). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) induced hyperphagia: Neurochemical and pharmacological evidence for an involvement of 5-Hydroxytryptamine somatodendritic autoreceptors. En: Brain 5-HT1A Receptors. (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. eds.) Ellis Horwood, England. pp. 211-232.

98.- Janssen P.A., Jageneau A.H. y Niemegeers C.J., (1960). Effects of various drugs on isolation-induced fighting behavior of male mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 129: 471-475.

- 99.- Jenner P., Marsen C.D. y Pratt J., (1975). Actions of benzodiazepines and other anticonvulsivants on 5-HT turnover in mouse brain. Br. J. Pharmacol. 74: 8129-8138.
- 100.- Johnstone A. y file S.E., (1986a). 5-Ht and anxiety: Promises and pitfalls. Pharmacol. Biochem. Behav. 24: 1467-1470.
- 101.- Johnstone A.L., Pellow S. y File S.E., (1986b). The effects of selective agonist and antagonist for 5-hydroxytryptamine receptors subtypes in a test of anxiety in the rat. Soc. Neurosci. Abstr. 12:907.
- 102.- Jolicœur F.B., Wayner M.J., Rondeau D.B. y Merkel A.D., (1978). The effects of phenobarbital on lithium chloride induced taste aversion. Pharmacol. Biochem. Behav. 9: 845-847.
- 103.- Kelly D., (1980). Clinical review of beta-blockers in anxiety. Pharmacopsychiatry. 13:259-274.
- 104.- Kilts C.D., Commissaris R.L., Gordon J.J. y Rech R.H., (1982). Lack of central 5-Hydroxytryptamine influence on the anticonflict activity of diazepam. Psychopharmacology (Berlin). 78: 156-164.
- 105.- Krane R.V. y Wagner A.R., (1975). Taste-aversion learning with delayed shock vs. implications for the generality of the laws of learning. J. Comp. Physiol. Psychol. 88: 882-889.
- 106.- Kruk Z.L. y Pycock C.J., (1983). Neurotransmitters and Drugs. 2a. Ed. Croom Helm, England. 205p.
- 107.- Kruse H., Dunn R.N., Theurer K.L., Novick W.J. y Shearman G.T., (1981). Attenuation of conflict-induced suppression by clonidine: Indication of anxiolytic activity. Drug Dev. Res. 1:137-143.
- 108.- Lahti, R.A. y Barsuhn C., (1974). The effect of minor tranquilizers on stress-induced increases in rat plasma corticosteroids. Psychopharmacologia. 35: 215-220
- 109.- Laurent J.F., Margold M., Hunkel V. y Haefely W., (1983). reduction by two benzodiazepines and pentobarbitone of multiunit activity in substantia nigra, hippocampus, nucleus coeruleus and dorsal raphe nucleus of "encephale isolé" rats. Neuropharmacology. 22: 501-512.
- 110.- Lippa A.S., Nash R. y Greenblatt E., (1979). Preclinical neuropsychopharmacological testing procedures of anxiolytic drugs. En: Anxiolytics (Fielding S. y Lal H. eds.), Pergamon Press, New York.
- 111.- Lloyd K.G., Bartholini G., (1974). The effect of methiopepin on cerebral monoamine neurons. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 10: 305-309.

- 112.- Lucky J., Nobler M.S. y Frazer A. (1984). Differential action of serotonin antagonist on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 228:133-139.
- 113.- Lynch V.D., Aceto M.D. y Thoms R.K., (1960). Effects of certain psychopharmacologic drugs on conditioning in the rat. I. Avoidance-scape conditioning. J. Am. Pharm. Assoc. 49:205-210.
- 114.- Malick J.B. (1978). Selective antagonism of isolation-induced aggression in mice by diazepam following chronic administration. Pharmacol. Biochem. Behav. 8:497-499.
- 115.- Marcinkiewicz M., Verge D., Gozlan H., Pichat L. y Hamon M. (1984). Autoradiographic evidence for the heterogeneity of 5-HT₁ sites in the rat brain. Brain Res. 291:159-163.
- 116.- McCloskey T.C., Paul B.K. y Commissaris R.L. (1987). Buspirone effects in an animal conflict procedure: Comparison with diazepam and phenobarbital. Pharmacol. Biochem. Behav. 27:171-175.
- 117.- Mc Farland W., (1979). Vertebrate Life. Mc Millan Publishing Co. New York. pp 516-648.
- 118.- Merlo Pich E. y Samanin R. (1986). Disinhibitory effects on buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats: possible role of dopamine. Psychopharmacology. 89:125-130.
- 119.- Middlemiss D.N., Blakeborough L. y Leather S.R. (1977). Direct evidence for an interaction of beta-adrenergic blockers with the 5-HT receptor. Nature. 267:289-290.
- 120.- Middlemiss D.N. y Fozard J.R. (1983). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin discriminates between subtypes of the 5-HT recognition site. Eur. J. Pharmacol. 90:150-153.
- 121.- Möhler H. y Okada T. (1977). Benzodiazepine receptors: Demonstration in the central nervous system. Science. 198:849-851.
- 122.- Nahorski S.R. y Willcocks A.L. (1983). Interactions of beta-adrenoceptor antagonist with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in rat cerebral cortex. Br. J. Pharmacol. 78:107P.
- 123.- Nolan N.A. y Parkes M.W. (1973). The effects of benzodiazepines on the behavior of mice on a hole board. Psychopharmacologia. 29:277-288.
- 124.- Palacios J.M., Pazos A. y Hoyer D. (1987). Characterization and mapping of 5-HT_{1A} sites in the brain of animals and man. En: Brain 5-HT_{1A} Receptors (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P. eds.). Ellis Horwood, England. pp. 67-81.

- 125.- Parent A., Poitras D. y Dubé L. (1984). Comparative anatomy of central monoaminergic systems. En: Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol.2, Classical Transmitters in the CNS part I. (Björklund A. y Hökfelt T. eds.). Elsevier, Amsterdam. pp. 409-440.
- 126.- Pazos A., Hoyer D. y Palacios J.M. (1984). The binding of serotonergic ligand to the porcine choroid plexus: characterization of a new type of serotonine recognition site. Eur. J. Pharmacol. 106:539-546.
- 127.- Pazos A., Engel G. y Palacios J.M. (1985). Beta-adrenoceptor blocking agents recognize a subpopulation of serotonin receptors in brain. Brain Res. 343:403-408.
- 128.- Pelham R.W., Osterberg A.C., Thibault L. y Tanikella T. (1975). Interactions between plasma corticosterone and anxiolytic drugs on conflict behavior in rats. 4th. Int. Congr. Soc. Psychoneuroendocrinol. Aspen, Colorado.
- 129.- Perdigo N.W., Yamamura H.I. y Nelson D.L. (1981). Discrimination of multiple (3H) 5-hydroxytryptamine binding sites by neuroleptic spiperone in rat brain. J. Neurochem. 36:220-226.
- 130.- Peroutka S.J. y Snyder S.H. (1979). Multiple serotonin receptors: Differential binding of (3H)-5-hydroxytryptamine, (3H) lysergic acid diethylamide and (3H) spiroperidol. Mol. pharmacol. 16:687-699.
- 131.- Peroutka S.J. (1985). Selective interaction of novel anxiolytics with 5-Hydroxytryptamine 1A receptors. Biol. Psychiatry. 20:971-979.
- 132.- Petersen E.N. y Lassen J.B., (1981). A water lick conflict paradigm using drug experienced rats. psychopharmacology (Berlin). 75:236-239.
- 133.- Petersen E.N. y Scheel-Kruger J., (1985). 5-HT receptor mediated anticonflict effects in a benzodiazepine-sensitive part of the amygdala. Proc. 5th. European Winter Conference on Brain Research, Vars-Les-Claux.
- 134.- Petersen E.N. y Hodges H. (1986). The lateral amygdala and benzodiazepine effects on conflict behavior in rats. Psychopharmacology. 89:55.
- 135.- Pieri L. (1985). Benzodiazepines: The mechanism of action. En: Benzodiazepines :An Update. Where do we go from here? Symposium. (Rafaelson O.J. y Ward J. eds.). Ed.Roche. Denmark. pp.17-32.
- 136.- Pratt J., Jenner P., Reynolds E.H. y Marsden C.D. (1979). Clonazepam induces decreased serotonin activity in mouse brain. Neuropharmacology. 18:791-799.

- 137.- Pratt J., Jenner P. y Marsden C.D. (1985). Comparison of the effects of benzodiazepines and other anticonvulsivant drugs on synthesis and utilization of 5-HT in mouse brain. Neuropharmacology, 24:59-68.
- 138.- Rapport M.M. (1949). Serum vasoconstrictor (serotonin). V. The presence of creatinine in the complex: a proposed study of the vasoconstrictor principle. J. Biol. Chem. 180:961-969.
- 139.- Redmond D.G., Huang Y.H., Baulu J. y Gold M.S. (1979a). Evidence for the involvement of a brain norepinephrine system in anxiety. En: Catecholamines: Basic and clinical frontiers. (Usdin E., Kopin I. y Barchas J. eds.). Pergamon Press, New York. pp. 1693-1695.
- 140.- Redmond D.G. y Huang Y.H. (1979b). New evidence for a locus coeruleus norepinephrine connection with anxiety. Life Sci. 25:2149-2162.
- 141.- Reinhard J.J., Bennon M.J. y Roth R.H. (1982). Acceleration by stress of dopamine synthesis and metabolism in pre frontal cortex; antagonism by diazepam. Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmac. 318:374-377.
- 142.- Riblet L.A., Eison A.S., Eison M.S. y Staton H.C., (1982). Pharmacology and neurochemistry of buspirone. Psychopathology. 17: 69-78.
- 143.- Richard J.G. y Möhler H. (1984). Benzodiazepine receptors. Neuropharmacology, 23:233-242.
- 144.- Rickels K., (1981). Benzodiazepines: Use and Misuse. En: Anxiety. New Research and Changing Concepts. (Klein F.D. y Rabkin J. eds.). Raven Press, New York. 1-26 pp.
- 145.- Roberts E. y Frankel S., (1950). Gamma-amino butyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. J. Biol. Chem. 187:55-63.
- 146.- Robichaud R.C. y Sledge K.L. (1969). The effect of p-chlorophenylalanine on experimentally induced conflict in the rat. Life Sci. 8:965-969.
- 147.- Robichaud R.C., Sledge K.L., Hefner M.A. y Goldberg M.E. (1973). Propranolol and chlordiazepoxide on experimentally induced conflict and shuttle box performance in rodents. Psychopharmacologia. 32:157-160.
- 148.- Roseberg R. (1985). Anxiety. Can it be clasified? En: Benzodiazepines: An update. Where do we go from here? Symposium (Rafaelsen O.J. y Ward J. eds.). Ed. Roche, Denmark.
- 149.- Saner A. y Pletscher A. (1979). Effects of diazepam on cerebral 5-hydroxytryptamine synthesis. Eur. J. Pharmacol. 55:315-318.

- 150.- Sanger D.J., Joly D. y Zivkovic B. (1985). Behavioural effect of nonbenzodiazepine anxiolytic drugs: A comparison of CGS 9896 and zopiclone with chlordiazepoxide. J. Pharmacol. Exp. Ther., 232:831-837.
- 151.- Sanger D.J., (1985). GABA and the Behavioral effects of anxiolytic drugs. Life Sci. 36:1503-1513.
- 152.- Sathanathan G.L., Sanghui I., Phillips N. y Gershon S. (1975). MJ 9022: Correlation between neuroleptic potential and stereotypy. Curr. Ther. Res. 18:701-705.
- 153.- Schenberg L.C. y Graeff F.G. (1978). Role of the periaqueductal gray substance in the antianxiety action of benzodiazepines. Pharmacol. Biochem. Behav. 9:287-295.
- 154.- Schlumpf M., Richards J.G., Lichtensteiger W. y Möhler H. (1983). An autoradiographic study of prenatal development of benzodiazepine binding sites in rat brain. J. Neurosci. 3:1478-1487.
- 155.- Schmidt R.F., Vogel M.E. y Zimmerman M., (1967). Die Wirkung von Diazepam auf die präsynaptische Hemmung und andere Rückenmarks reflexe. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 71:173-175.
- 156.- Schnellman R.G., Water S.J. y Nelson D.L. (1984). 5-Hydroxytryptamine binding sites: species and tissue variation. J. Neurochem. 42:65-70.
- 157.- Sepinwall J. y Cook L. (1980). Mechanism of action of the benzodiazepines: behavioural aspect. Fed. Proc. 39: 3024-3031.
- 158.- Shephard R.A., Buxton D.A. y Broadhurst P.L. (1982). Drug interactions do not support the reduction in serotonin turnover as the mechanism of action of benzodiazepines. Neuropharmacology. 21:1027-1032.
- 159.- Shephard R.A. (1986). Neurotransmitters, anxiety and benzodiazepines: A behavioural review. Neurosci. Biobehav. Rev. 10: 449-461.
- 160.- Sills M.A., Wolf B.B y Frazer A. (1984). Determination of selective and non selective compounds for the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor subtypes in the frontal cortex. J. Pharmacol. Exp. Ther. 231:480-487.
- 161.- Smith L.M. y Peroutka S.J., (1986). Differential effects of 5-hydroxytryptamine 1A selective drugs on the 5-HT behavioral syndrome. Pharmacol. Biochem. Behav. 24:1513-1519.
- 162.- Soubrie P., Blas C., Ferron A. y Glowinski J. (1983). Chlordiazepoxide reduces in vivo serotonin release in the basal ganglia of "encephalé isolé" but not of anesthetized cats: evidence for a dorsal raphe site of action. J. Pharmacol. Exp. Ther. 226:526-532.

163.- Spitzer R., Williams J.P.W. y Cantwell D. Eds. (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3a. Ed. American Psychiatric Association, Washington.

164.- Sprouse J.S. y Aghajanian C.K. (1986). (-) Propranolol blocks the inhibition of serotonergic dorsal raphe cell firing by 5-HT_{1A} selective agonists. Eur. J. Pharmacol. 128:295-298.

165.- Sprouse J.S. y Aghajanian C.G. (1987). Electro physiological response of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} agonist. Synapse 1:3-9.

166.- Stein L., Wise C.D. y Berger B.D. (1973). Antianxiety action of benzodiazepines: decrease in activity of serotonin neurons in the punishment systems. En: The Benzodiazepines. (Garattini S., Mussen E. y Randall L.O. eds.) Raven Press, New York. pp. 299-326.

167.- Stein L., Wise C.D. y Belluzzi J.D. (1975). Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. En: Mechanisms of action of benzodiazepines. (Costa E. y Greengard P. eds.) Raven Press, New York. pp. 29-44.

168.- Stein L., Belluzzi J.D. y Wise C.D. (1977). Benzodiazepines: behavioural and neurochemical mechanisms. Am. J. Psychiatry, 134:665-664.

169.- Stevens D.A. y Fechter L.D. (1969). The effects of p-chlorophenylalanine, a depletor of brain serotonin, on behavior. II. Retardation of passive avoidance learning. Life Sci. 8: 379-385.

170.- Svensson K., Larsson K., Ahlenius S., Arvidsson L.E. y Carlsson A. (1987). Evidence for a facilitatory role of central 5-HT in male mouse sexual behavior. En: Brain 5-HT_{1A} Receptors. (Dourish C.T., Ahlenius S. y Hutson P.H. eds.) Ellis Horwood, England. pp. 199-210.

171.- Tallman J.F., Thomas J.W. y Gallager D.W. (1978). Gabaergic modulation of benzodiazepine binding site sensitivity. Nature 247:383-385.

172.- Tallman J., Paul S., Skolnick P. y Gallager D. (1980). Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. Science, 207:274-281.

173.- Tallman J.F. y Gallager D.W. (1985). The GABAergic system: A locus of benzodiazepine action. Ann. Rev. Neurosci. 8:21-44.

174.- Tapia R. (1983). El ácido gamma-aminobutírico. En: Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas. (Pasantes H. y Aréchiga H.) UNAM, Mexico D.F. pp. 57-70.

175.- Taylor D.P., Allen L.E., Becker J.A., Crane M., Hyslop D.K. y Riblet L.A. (1984). Changing concepts of the biochemical action of anxiolytic drug buspirone. Drug Dev. Res. 4:95-108.

176.- Tenen S.S. (1967). The effects of p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on avoidance acquisition, pain sensitivity and related behavior in the rat. Psychopharmacologia, 10:204-219.

177.- Thiebot M.H., Hamon M. y Soubrie P. (1982). Attenuation of induced-anxiety in rats by chlordiazepoxide: role of raphe dorsalis benzodiazepine binding sites and serotonergic neurons. Neuroscience, 7: 2287-2294.

178.- Thiebot M.H., Hamon M. y Soubrie P. (1983). The involvement of nigral serotonin innervation in the control of punishment-induced behavioural inhibition in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 19:225-229.

179.- Thiebot M.H., Soubrie P., Hamon M. y Simon P.S. (1984). Evidence against the involvement of serotonergic neurons in the antipunishment activity of diazepam in the rat. Psychopharmacology. (Berlin) 82: 355-359.

180.- Tompkins E.C., Clements A.J., Taylor D.P. y Perlach J.L. (1980). Inhibition of aggressive behavior in rhesus monkey by buspirone. Res Commun. Psychol. Psychiat. Behav. 5:337-352.

181.- Traber J., Davies M.A., Dompert W.V., Glaser T., Schuurman T. and Seidel P.R. (1984). Brain serotonin receptors as a target for the putative anxiolytic TVX Q 7821. Brain Res. Bull. 12:741-744.

182.- Traber J., Glaser T., Spencer D.G., Schuurman T., Zilles K. y Schleicher A. (1985). Behavioural pharmacology and autoradiographic distribution of a novel anxiolytic: TVX Q 7821. 4th. World Congress on Biological Psychiatry. Philadelphia.

183.- Treit D., Pinel J.P.J. y Fibiger H.C. (1981). Conditioned defensive burying: A new paradigm for the study of anxiolytic agents. Pharmacol. Biochem. Behav. 15:619-626.

184.- Treit D. (1985a). Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. Neuroscience & Biobehav. Rev. 9: 203-222.

185.- Treit D. (1985b). The inhibitory effect of diazepam on defensive burying: Anxiolytic vs. analgesic effects. Pharmacol. Biochem. Behav. 22:47-52.

186.- Trulsson M.E., Preussler D.W., Howell G.A. y Frederickson C.J. (1982). Raphe unit activity in freely moving cat: effects of benzodiazepines. Neuropharmacology, 21:1050-1062.

187.- Twarog B.M. y Page I.D. (1958). Serotonin in some mammalian tissues and urine and a method for its determination. Am. J. Physiol. 175: 157-161.

188.- Tye N.C., Everitt B.J. e Iversen S.D. (1977). 5-Hydroxytryptamine and punishment. Nature. 268:741-743.

189.- Tye N.C., Iversen S.D. y Green A.R. (1979). The effects of benzodiazepines and serotonergic manipulation on punished responding. Neuropharmacology. 18:689-695.

190.- Udenfriend S., (1950). Identification of gamma amino-butyric acid in brain by the isotope derivative method. J. Biol. Chem. 187:65-69.

191.- VanderMaelen C.P. y Wilderman R.C. (1984). Iontophoretic and systemic administration of nonbenzodiazepine anxiolytic drug buspirone causes inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons in rats. Fed. Proc. 43:947.

192.- VanderMaelen C.P., Matheson G.K., Wilderman R.C. y Patterson L.A. (1986). Inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons by systemic and iontophoretic administration of buspirone, a non benzodiazepine anxiolytic drug. Eur. J. Pharmacol. 129: 123-130.

193.- Valzelli L. (1967). Drugs and aggressiveness. Adv. Pharmacol. 5:79-108.

194.- Wang R.Y. y Aghajanian G.K. (1977). Physiological evidence for habenula as major link between forebrain and midbrain raphe. Science. 197: 89-91.

195.- Weissman B.A., Barret J.E., Brady L.S., Witkin J.M., Mendelson W.B., Pau S.M. y Skolnick P. (1984). Behavioural and neurochemical studies on the anticonflict actions of buspirone. Drug Dev. Res. 4: 83-93.

196.- Wise C.D., Berger B.D. y Stein J. (1972). Benzodiazepines: anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. Science. 177:180-183.

197.- Wise R.A. y Dawson V. (1974). Diazepam-induced eating and lever pressing for food in sated rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 86:930-941.

198.- Witkin J.M. y Barret J.E. (1986). Interaction of buspirone and dopaminergic agents on punished behavior of pigeons. Pharmacol. Biochem. Behav. 24: 751-756.

199.- Wu Y.H., Rayburn J.W., Allen L.E., Ferguson H. y Kissel J. (1972). Psychosedative agents. 2,8-(4-substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro-(4,5) decane-7,9-diones. J. Med. Chem. 15: 477-479.

200.- Young R., Urbancic A. y Enrey T.A. (1987). Behavioral effects of several new anxiolytics and putative anxiolytics. Eur. J. Pharmacol. 143: 361-371.