

53
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**MODELOS PARA CARACTERIZAR EL PERFIL
FARMACOLOGICO DE FARMACOS ANSIOLITICOS:
ESTUDIO RECAPITULATIVO**

Tesis presentada ante la División de Estudios Profesionales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México para la obtención del título de **MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P o r

SUSANA ADELAIDA GONZALEZ GALLARDO

Asesores: Dra. Elia B. Naranjo Rodríguez
M. V. Z. Atonatiu E. Gómez Martínez
M. V. Z. Jorge Hernández Espinoza



MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**MODELOS PARA CARACTERIZAR EL PERFIL
FARMACOLÓGICO DE FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS: ESTUDIO
RECAPITULATIVO**

**Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autónoma de México
Para la Obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista
Por**

SUSANA ADELAIDA GONZÁLEZ GALLARDO

**ASESORES: Dra. Elia S. Naranjo Rodríguez
M.V.Z. Atonatiu E. Gómez Martínez
M.V.Z. Jorge Hernández Espinosa**

MÉXICO, D.F.

1996

AGRADECIMIENTOS

Con respeto y admiración a mis asesores:

Dra. Elia B. Naranjo Rodríguez.

M.V.Z. Atonatiu E. Gómez Martínez.

M.V.Z. Jorge Hernández Espinosa

cuyos conocimientos guiaron e hicieron posible la culminación de este trabajo.

A mi honorable jurado:

M.V.Z. Luis Ocampo Camberos.

M.V.Z. Eduardo F. Tena Betancourt.

M.V.Z. Graciela Mateos Trigo.

M.V.Z. Arturo Carmona Mancilla.

M.V.Z. Jorge Hernández Espinosa.

cuyo veredicto hizo de mi trabajo, de mis sueños y ambiciones, una realidad...

ser **MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.**

Y sobretodo quisiera agradecer en forma muy especial a la Dra. Carmen Carbonell de R., al Dr. Alfonso Baños C. y al M.V.Z. Jorge Hernández E., por su apoyo incondicional en momentos tan difíciles, en donde siempre es importante que alguien confie en nosotros y ante todo se nos crea.

DEDICATORIAS

Señor, tú que estás en el cielo y desde ahí nos observas, sabes a ciencia cierta lo que hacemos, lo que somos y como somos; desde las alturas tú decides qué nos das y qué nos quitas, y te regocijas o entristeces al ver lo que hacemos con lo que nos has dado. Espero haberte causado regocijo al menos hasta este momento, por la manera en que he dirigido y aprovechado lo que me has dado: Una familia, Padres divinos, Hermanos fuertes, Amigos dignos y una pareja con quien compartir mi vida, mi amor y mi ser. Señor, te doy gracias, y a ti encamino mi profesión por que si he llegado hasta donde estoy ahora, es gracias a ti, a la fuerza interna que me das, a todo lo que me has dado y lo que me sigues dando aún sin que te lo pida, por esto y por todo, te ofrezco mi vida, aunque tú sabes que dispones de ella cuando lo desees por que soy tu obra y tu sierva.

Papá, Mamá, aquí está su obra... ¡claro que sí!, por que ustedes fueron y son el motor que impulsa mi vida, a culminar una a una mis metas. Ustedes que han estado junto a mí desde el momento en que abrí los ojos, merecen más que esta sencilla dedicatoria, merecen todo el crédito por que sin su apoyo incondicional, sus estímulos, sin su amor no estaría aquí ahora. Aún me falta mucho camino por recorrer, y quisiera que estuvieran junto a mí como hasta ahora, con ese amor, cariño, comprensión, y por que no, esa mano dura que nos ha vuelto una y otra vez al buen camino, los amo, y los quiero siempre junto a mí como hasta ahora.

Queridos hermanos guardo de cada uno solo los momentos buenos que vivimos juntos, ya que son lo que en verdad nos une como hermanos, lo demás no tiene caso recordarlo, ya que sólo lastima y hace daño, olvidemos

eso y tratemos de llevarnos bien, por que aunque no queramos somos hermanos, y aunque no lo aceptemos, nos amamos.

Chayo, Bety, Beatriz, Mundo, Edgar y yo, fuimos la "bolita inicial", el tiempo pasó y cada uno siguió adelante, conocimos a más compañeros que después se hicieron amigos: Julio, Gladis, Mónica, Salomé, Luz, Jersain, ahora el grupo es grande en todo, en unidad, amor, confianza y apoyo mutuo, pido a Dios que este amor que nos une como amigos perdure por siempre.

Con cariño a Lucy, Ruth, Lulú y Alinne, por su ayuda incondicional e infinita paciencia, para terminar este trabajo.

Edgar, te dejé hasta el último aunque tú sabes que no lo eres.

Te conocí como sabes hace poco más de 8 años y aunque no nos crean, tu y yo sabemos que desde ese momento supimos que el tú y yo se convertiría en un nosotros para toda la vida, ahora se acerca más el momento de que esto deje de ser un sueño para ser una realidad, y quisiera decirte que todo lo que hemos pasado juntos, alegrías, travesuras, exámenes, crisis emocionales y económicas, las hemos superado por que siempre estamos juntos, apoyándonos el uno al otro, ahora quiero decirte de la manera más acertada y lo único que se me ocurre es decirte lo mucho que significas para mí, el apoyo que me demuestras, y sobretudo tu amor, es lo más bello y maravilloso que impulsa mi vida hacia adelante...y juntos esta será no bella, sino maravillosa...

Con Cariño

Susy

Escrito por Susy

CONTENIDO

	PAGINA
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	
3.1. ANTECEDENTES.	
3.1.1. Historia del estudio de la ansiedad.....	5
3.1.2. Conceptos generales de ansiedad, angustia y estrés.....	9
3.2. FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS. CUADRO No 1.....	62
3.3. MODELOS PARA EL CERNIMIENTO DE FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS.	
3.3.1. Importancia de los modelos experimentales dentro de la investigación.....	13
3.3.2. Modelos experimentales con animales de laboratorio.....	15

3.3.3. Modelos experimentales:

3.3.3.1. Modelos de conflicto de Geller-Scifter y de Vogel.....	18
3.3.3.2. Respuesta emocional condicionada.....	20
3.3.3.3. Sobresalto potenciado.....	21
3.3.3.4. Ocultamiento defensivo condicionado.....	22
3.3.3.5. Acicalamiento inducido por novedad al medio.....	24
3.3.3.6. Escape a estímulos estresantes en monos <u>Calithrix jacchus</u>	25
3.3.3.7. Conducta exploradora.....	27
3.3.3.8. El laberinto.....	28
3.3.3.9. Prueba de las cuatro placas.....	32
3.3.3.10. Exploración de áreas altamente iluminadas.....	33
3.3.3.11. Ocultamiento de canicas.....	35
3.3.3.12. Conducta de atesoramiento en ratas.....	37
3.3.3.13. Conducta social en ratas.....	39
3.3.3.14. Hipertermia inducida por estrés.....	41
3.3.3.15. Prueba de nado forzado.....	43

4. LITERATURA CITADA.....	49
5. FIGURAS.....	72

1. RESUMEN

GONZÁLEZ GALLARDO, SUSANA ADELAIDA. Modelos para caracterizar el perfil farmacológico de fármacos ansiolíticos: Estudio Recapitulativo. Bajo la dirección de la Dra. Elia B. Naranjo R., M.V.Z. Atonatiu E. Gómez M. y M.V.Z. Jorge Hernandez E.

El presente estudio recapitulativo, se realizó con el objeto de mostrar algunas pruebas realizadas con modelos animales, que nos permitan evaluar diversas reacciones de fármacos ansiolíticos ante los citados modelos, para ello primero se explican brevemente, conceptos generales e historia del estudio de la ansiedad como trastorno de salud y conceptos generales sobre diversos fármacos ansiolíticos que se mencionan en este estudio y que se clasifican en diversos grupos, dentro de los cuales, se explican sus características farmacológicas que hacen que dichos fármacos sean considerados ansiolíticos.

Habiendo desarrollado este punto, se menciona la importancia de los modelos animales dentro de la investigación sobre trastornos de la ansiedad, y para ello se describen de manera detallada, diversos modelos animales utilizados con el fin de provocar un estado de ansiedad, mismo que sirve para evaluar la eficacia de fármacos a los que se les atribuyen propiedades ansiolíticas, toma mayor importancia el hecho de que tales pruebas y modelos animales deben ser correlacionales, isomorficos y homológicos con diversos estados de ansiedad en humanos, por lo tanto cada prueba tiene a su vez una aplicación restringida, tanto por la biología del modelo animal y la especificidad del estado de ansiedad que provoca cada prueba, algunos de estos modelos que se explican en este estudio son: Conflicto de Geller-Scifter y de Vogel, Respuesta emocional condicionada, Sobresalto potenciado, Conducta exploradora y Laberinto, entre otros no menos importantes, todos ellos con una sola finalidad, el reproducir un estado de ansiedad que pueda ser tratado con diversos fármacos, para así lograr disminuir o eliminar este trastorno que se ha apoderado de la sociedad moderna.

2. INTRODUCCIÓN

Debido al continuo estrés al que está sometido el hombre por las exigencias del ritmo de vida actual, toma particular importancia el estudio de la ansiedad, considerada por la American Psychiatric Association (DSM-III-R), como un síntoma vinculado a la idiosincrasia de cada individuo, y constituida por situaciones que generan gran tensión como son el miedo que está relacionado a amenazas futuras o sentimientos de culpa, con aspectos sexuales, de religión, de trabajo, así como de relaciones interpersonales, por lo que el tratamiento de la ansiedad constituye un problema médico. Debido a la complejidad de su origen y al tipo de reacción que se presenta en cada caso, pueden clasificarse según la DSM-III-R, como trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, trastornos de la agorafobia (fobia a las multitudes), fobia social, fobia simple y trastornos de estrés postraumático.

Poco se sabe sobre los mecanismos responsables de esta alteración, sin embargo, para su tratamiento se cuenta con diversas alternativas, entre ellas el uso de fármacos que disminuyen o eliminan la ansiedad, denominados fármacos ansiolíticos. Entre estos fármacos encontramos a las benzodiazepinas como el alprazolam, halazepam, lorazepam, oxacepam, clordiazepóxido, cloracepato, diazepam y el prazepam; así mismo existen los barbitúricos como el fenobarbital, ácido feniltilbarbitúrico y actualmente

se cuenta con fármacos ansiolíticos no benzodiazepínicos como el meprobamato y la buspirona. Dichos compuestos tienen perfiles farmacológicos, químicos y clínicos muy diferentes y son efectivos para reducir la ansiedad. Los barbitúricos han caído en desuso pues en la práctica clínica las benzodiazepinas son más efectivas como ansiolíticos. No obstante, aunque las benzodiazepinas son los ansiolíticos más usados tienen una serie de efectos colaterales tales como sedación, relajación muscular, ataxia, disminución de la coordinación motora en movimientos finos, producción de estados hipnóticos, dependencia física y síndrome de abstinencia. Por lo anterior es evidente que son fármacos de gran utilidad, pero que necesitan de una supervisión médica estricta.

Con base a lo anterior cada día surgen en el mercado nuevos productos farmacológicos para el tratamiento de la ansiedad, lo que conlleva a la utilización de modelos experimentales para la determinación de los perfiles farmacológicos de un fármaco ansiolítico, cuya importancia recae básicamente en el conocimiento de sus efectos, su farmacometría, su farmacodinamia y su farmacocinética, así como aquellos trastornos extrapiramidales inducidos con su uso.

Existen muchos modelos experimentales que se han utilizado en la valoración de fármacos con efecto ansiolítico. Sin embargo, no todos cubren los criterios correlacionales, isomórficos y homológicos, ni presentan resultados confiables.

Dentro de la investigación preclínica de fármacos con propiedades terapéuticas potenciales como lo son los ansiolíticos, es necesario contar con modelos con animales experimentales que sean confiables, reproducibles, sensibles y específicos a los objetivos de la investigación del perfil farmacológico de fármacos ansiolíticos.

Dentro del amplio campo de la medicina, el papel del Médico Veterinario Zootecnista toma una nueva dimensión ya que al ser un profesional que conoce tanto los aspectos médicos como zootécnicos de las diversas especies animales ello lo convierte en el individuo idóneo para prestar servicio de asesoría técnica en aspectos de investigación que empleen animales como sujetos de experimentación.

Este trabajo tiene como objetivo el mostrar una revisión exhaustiva e ilustrativa de algunos de los modelos experimentales, más confiables y precisos, que reproducen estados de ansiedad muy similares a los que experimentan los humanos y que son empleados en la valoración de fármacos ansiolíticos.

3. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

3.1. ANTECEDENTES.

3.1.1. HISTORIA DEL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD

La modificación de la conducta, el tono afectivo y las emociones mediante el uso de medicamentos ha constituido desde siempre una de las gratificaciones favoritas de la naturaleza humana. El empleo de fármacos ansiolíticos se desarrolló siguiendo dos vías relacionadas, la primera fue el empleo de fármacos para modificar la conducta y para producir estados de alteración sentimental con propósitos religiosos, ceremoniales o recreativos, el segundo fue el de aliviar padecimientos mentales (41).

Los depresores del SNC han sido usados durante mucho tiempo en la forma de opiáceos y alcohol, pero estos no son ni seguros ni confiables como hipnóticos (11).

A mediados del siglo XIX se descubrieron los efectos de inducción de sueño de las sales de bromuro, y los bromuros se utilizaron exclusivamente hasta comienzos del presente siglo. Durante esa época, los sedantes hipnóticos más efectivos estuvieron disponibles al introducirse el hidrato de cloral y los barbitúricos. Estos fármacos continúan utilizándose, además de los nuevos sedantes e hipnóticos no barbitúricos, en menores dosis como sedantes y en dosis algo mayores para la inducción y mantenimiento del

sueño durante un largo tiempo; los fármacos que producían somnolencia y sedación eran los únicos agentes en uso para el tratamiento de los pacientes maniacos y psicóticos, Lewin en 1924 presentó una lista fascinante sobre la historia y las características de muchos compuestos psicoactivos. Actualizaciones más modernas son las de Efron y cols. en 1967, Caldwell y Shultes en 1978. Más tarde, Freud, presentó su estudio sobre la cocaína y sugirió su uso potencial en farmacoterapéutica. Poco después, Kraepelin creó en Alemania el primer laboratorio de psicofarmacología clínica y evaluó los efectos psicológicos de los fármacos en el hombre. En 1931, Sen y Bose publicaron el primer informe sobre el empleo de la Rauwolfia serpentina para el tratamiento de la demencia. Esto fue seguido por el shock insulínico, las convulsiones inducidas por pentilinetetrazol y el tratamiento electroconvulsivante en los años 1933, 1934 y 1937, respectivamente, que hicieron posible el tratamiento de la depresión profunda y la esquizofrenia. La amfetamina fue el primer agente sintético que proporcionó un modelo de psicosis. En 1943 Hoffmann ingirió una pequeña cantidad de ácido dietilamido lisérgico (LSD) y experimentó sus efectos psicóticos. Su informe sobre su gran potencia, popularizó el concepto de que un metabolito tóxico puede ser una de las causas de una enfermedad mental (8,11,40,41,96).

El primer informe moderno sobre el tratamiento de la excitación psicótica o manía con sales de litio fue el presentado por Cade en 1949. Este descubrimiento tardó mucho tiempo en ganar la aceptación general de

la comunidad médica. En 1950, la clorpromacina fue sintetizada en Francia. El reconocimiento de los efectos especiales de la clorpromacina por Laborit y cols. y su empleo en pacientes psiquiátricos por Delay y Deniker en 1952, señaló el comienzo de la psicofarmacología moderna. La historia de esta época revolucionaria para el tratamiento psiquiátrico ha sido recopilada por Ayd y Blackwell en 1970, por Swazey en 1974 y Caldwell en 1978 (8,11,40,41,96).

El término tranquilizante fue inducido a principios de la década de 1950 por Yonkman para caracterizar el efecto psíquico de la reserpina (11,40,41,96).

Un informe efectuado por Berger en 1954 sobre el meprobamato señaló el comienzo de las investigaciones sobre los sedantes modernos que poseen propiedades ansiolíticas de gran utilidad. Un fármaco antituberculoso, la iproniazida, que fuera introducida hacia comienzos de la década de 1950, muy pronto fue reconocido como un inhibidor de la monoaminooxidasa y como un antidepresivo, en 1958 Kuhn señaló el efecto antidepresivo de la imipramina. La primera benzodiazepina ansiolítica, el clordiazepóxido, fue desarrollada en 1957 por Sternbach. En los siguientes años, Janssen descubrió las propiedades antiscólicas del haloperidol, una butirofenona, lo cual permitió la disposición de otra clase de agentes antiscólicos. Durante los años 1960 se produjo una rápida expansión de la investigación psicofarmacológica y se introdujeron numerosas teorías sobre los efectos de los fármacos psicoactivos. La eficiencia clínica de muchos de

estos agentes quedó firmemente establecida durante esta década (11,40,41).

Durante los últimos años la atención se ha centrado sobre las aminas biogénicas y sus receptores en el SNC ante la probabilidad de que actúen como mediadores en muchos de los efectos de los fármacos psicotrópicos y de que tengan una participación causal en enfermedades mentales. Además, se está prestando mucha atención a los riesgos implícitos en el tratamiento con agentes psicoterapéuticos, especialmente en lo que respecta a los límites de su eficiencia en enfermedades mentales graves o crónicas, por el riesgo de provocar efectos tóxicos importantes y las limitaciones en la selección y en los métodos de ensayo implicados para el desarrollo de nuevos agentes, la mayoría de los cuales ofrecen pocas ventajas sobre los agentes conocidos desde hace cuatro décadas. Está en marcha una evaluación de sus ventajas y desventajas. Aunque están muy lejos de ser los fármacos maravillosos, que prometían ser en un principio, los agentes antipsicóticos, los estabilizantes de tono afectivo y los antidepresivos empleados para el tratamiento de las enfermedades mentales más graves, han producido un impacto considerable en la práctica psiquiátrica y también en el aspecto teórico, un efecto que puede ser considerado como revolucionario (8,39,40,41,76,96).

Actualmente son muchos los fármacos utilizados en el tratamiento de la ansiedad, algunos de los más comúnmente utilizados, se refieren en el cuadro No. 1

3.1. ANTECEDENTES

3.1.2. CONCEPTOS GENERALES DE ANSIEDAD, ANGUSTIA Y ESTRÉS

Existe gran diferencia de opiniones con respecto a los términos de ansiedad y angustia, los cuales se confunden y usan de manera indistinta en el lenguaje psicológico actual. Se acepta la existencia de una angustia normal que acompaña al ser humano a lo largo de su vida, esta angustia se transforma en un trastorno o estado patológico cuando da lugar a manifestaciones físicas o mentales que no pueden atribuirse a peligros reales, y que se presentan de forma aguda o persistente, que es a lo que llamamos ansiedad, entre los síntomas más comunes que aparecen en estos casos, se habla de palpitaciones, mareos, temblor, sudoración, náuseas y dolor de cabeza. En el plano psíquico, la persona está nerviosa, inquieta, tensa, molesta, preocupada, y en la mayoría de las veces sufre insomnio (1,4,5,23,62,95,96).

Cuando la ansiedad se origina por un estímulo específico y provoca un temor especial y desproporcionado, se denomina fobia, cuyo tratamiento más idóneo lo constituyen las diversas variantes de psicoterapia (8,11,40,62,78,96).

Uno de los conceptos más usados y escuchados en la vida cotidiana es el estrés, los médicos lo definen como cualquier tensión o interferencia

capaz de alterar el correcto funcionamiento del organismo, el estrés simple se manifiesta a través de enfermedades psicosomáticas o de conflictos psíquicos. Algunos autores consideran que el simple hecho de vivir produce estrés y que está en cada uno aprender a dominarlo o sucumbir ante sus efectos (11,46,62,69,96).

Cuando los conflictos surgen después de acontecimientos muy específicos que hayan sacudido las estructuras del paciente, se habla de estrés postraumático, una afección psicológica mucho mejor definida y para diagnosticarla hace falta que exista una causa clara que la provoque, que el evento sea recordado o aparezca en sueños con frecuencia, que disminuya el interés de la persona hacia el mundo exterior y que existan síntomas como temor indefinido, insomnio, problemas de concentración y memoria o sentimientos de culpa (5,8,11).

Aunque las características previas del individuo son importantes, el estrés postraumático puede desarrollarse en personas aparentemente sanas, exitosas y equilibradas antes de la experiencia postraumática, por lo cual se han experimentado un sinnúmero de tratamientos para combatir ambos tipos de estrés que van desde las técnicas de meditación oriental hasta el uso de psicofármacos, pero los métodos que mejores resultados han dado son los seguidos por los psicólogos conductistas, ya que, en ocasiones, un simple cambio de hábitos puede solucionar el conflicto (5,8,11).

Existen fármacos que producen sedación e hipnosis, esto generalmente se refiere a los fármacos utilizados primordialmente para la inducción y/o mantenimiento del sueño. En contraste con los anestésicos volátiles que se utilizan comúnmente para la producción y mantenimiento de la anestesia y los cuales también son depresores del SNC, los fármacos utilizados como sedantes hipnóticos se presentan en forma líquida o sólida y tienen efectos de mucho mayor duración, para mayor información referirse a los ejemplos citados en el cuadro No. 1 (8,11,30,31,58,68,81,90,93,96).

La ansiedad en la forma de insomnio es un síntoma más que una enfermedad y no debería tratarse sin darle una atención primordial al problema subyacente. Las dificultades que se encuentran al tratar de definir las condiciones en que mejor usados son estos fármacos, se reflejan en los problemas involucrados al evaluar sus efectos contra la ansiedad. La ansiedad muchas veces responde al placebo o se alivia espontáneamente, por lo que la habilidad de un fármaco para inducir el sueño en los animales o en los humanos es un parámetro fácil de medir, comparado con su habilidad para reducir la ansiedad. La demanda actual de estos fármacos puede ser una indicación de su eficacia. Sin embargo, se necesita un criterio más objetivo, pero no hay un sólo método para medir la ansiedad que sea totalmente satisfactorio. Sin embargo, los resultados de muchos estudios clínicos y en diversos animales han demostrado que los fármacos generalmente utilizados como agentes ansiolíticos (barbitúricos, propanedoles y las benzodiazepinas, entre otros), tienen efectos

importantes contra la agresión y desinhibición en los animales así como en los humanos (19,40,62,78,88,96).

3.3. MODELOS PARA EL CERNIMIENTO DE FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

3.3.1. IMPORTANCIA DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Quando a un individuo se le somete a una estimulación aversiva, estimulación novedosa o estimulación estresante, entendiéndose por estimulación, diversas causas que motivan una excitación del organismo, se observa generalmente un estado emocional alterado denominado ansiedad. La atenuación de este tipo de actividad emocional ha llamado la atención de psicólogos, psiquiatras, farmacólogos, psicofarmacólogos y farmacólogos conductuales, quienes para estudiarlo han ideado un buen número de modelos en dónde se valoran fármacos que tengan un efecto anti-ansiedad o ansiolítico. Actualmente existen diferentes modelos que valoran el efecto de fármacos ansiolíticos y que además se emplean en la búsqueda de otros fármacos con un efecto ansiolítico cada vez mejor. Esto debido a que aproximadamente el 20 % de la población tienen un ritmo de vida acelerado al que están sometidos día con día por lo que pueden sufrir de un momento a otro de trastornos de ansiedad (40,45,46,50,62,72,78,85,96).

Una de las características importantes de los modelos, es que a la vez que facilitan la comprensión de la hipótesis, nos muestran sus aspectos importantes así como relevantes para llegar a la comprobación de la misma.

En lo que respecta a la ansiedad, son variados los significados y las concepciones teóricas y de ningún modo es fácil determinar un criterio para definir ansiedad con el que todos estén de acuerdo, por lo que a manera de definición la ansiedad es una emoción, un sentimiento o un humor intenso o moderado, con elementos psicológicos y fisiológicos, que por lo general se presentan como estados emocionales desagradables, acompañados de excitación fisiológica. Resumiendo, es en general una reacción emocional a un objeto concreto o identificable (1,4,5,23,62,95,96).

La utilización de modelos en la investigación de la farmacología conductual y psicofarmacología, ha contribuido a la comprensión de los mecanismos básicos involucrados en el efecto de los fármacos sobre el comportamiento, pues aunque el uso de fármacos como el alcohol, el opio, la rauwolfia y la cafeína, han sido una práctica que se puede identificar con una antigüedad aproximada de 5000 a 8000 años atrás, solo hasta la fecha, empezamos a conocer y comprender los mecanismos más simples y básicos por medio de los cuales se propone que tales fármacos generen sus efectos sobre el comportamiento. El trabajo en conjunto de psicólogos, farmacólogos y psiquiatras interesados en la química de la conducta, ha dado por resultado que ahora conozcamos una diversidad de fármacos para el tratamiento de la ansiedad, los cuales faciliten su tratamiento de una manera más confiable aún en aquellos casos en los que el tratamiento es prolongado (11,85).

3.3. MODELOS PARA EL CERNIMIENTO DE FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

3.3.2. MODELOS EXPERIMENTALES CON ANIMALES DE LABORATORIO

Las anteriores consideraciones, han llevado a un justificado interés por encontrar nuevos compuestos farmacológicos ansiolíticos, así como a la necesidad de contar con pruebas o modelos que permitan la valoración preclínica de estas sustancias (88).

El uso de animales experimentales ha constituido un componente esencial para la gran mayoría de los avances de orden biomédico significativos de los últimos 50 años (82).

Actualmente, de conformidad con los principios éticos establecidos por organismos internacionales, el uso de animales experimentales deberá adherirse a criterios humanitarios muy estrictos, en donde el reemplazo la reducción y el refinamiento de las técnicas, así como la categorización del grado de intensidad de los procedimientos invasivos, debe considerarse como un aspecto fundamental, sujeto a ser sancionado por los comités institucionales para el uso y cuidado de animales de laboratorio. De igual forma, el bienestar animal y su empleo ético en el laboratorio, sugieren el desarrollo de lineamientos y recomendaciones generales, para áreas particulares de investigación o de control de calidad, con el énfasis especialmente orientado a satisfacer tanto las demandas de la sociedad,

como las necesidades de un trato humanitario de los sujetos de investigación. Por lo que el uso de animales de experimentación debe estar plenamente justificado dentro de la investigación biomédica (82).

No es fácil valorar cuándo un modelo animal de ansiedad es adecuado para los fines de estimación de los efectos de agentes ansiolíticos, esto se debe en gran parte a que no se utiliza el modelo ideal y que la evaluación de estos modelos no puede realizarse de manera totalmente directa. Para superar esta limitante, se han formulado por lo menos tres aproximaciones básicas a las que debieran apearse tanto como sea posible los modelos para valorar fármacos ansiolíticos (85).

La primera aproximación comúnmente la más aceptada, es la de los **MODELOS ESTRICTAMENTE CORRELACIONALES**. Dentro de esta aproximación se agrupan aquellos modelos que cumplen básicamente con tres criterios (85).

1) Que el modelo sea sensible, es decir, que la variante dependiente valorada, tenga algún cambio deseado y que presente los efectos dependientes de la dosis con los fármacos conocidos como poseedores del efecto terapéutico de ansiolíticos (85).

2) Requiere que la potencia relativa de los fármacos ansiolíticos en los animales, sea comparable a la potencia relativa que presentan en los escenarios clínicos (85).

3) El modelo animal debe cubrir la selectividad, es decir, los efectos de los fármacos ansiolíticos deberán diferenciarse de los efectos de los fármacos no ansiolíticos (85).

La segunda aproximación para el análisis de los modelos es el **ISOMORFISMO**, que se refiere a la semejanza entre el modelo animal y la condición clínica que se supone representa el modelo, es decir, además de los criterios correlacionales, se necesita una conexión funcional o lógica entre los fenómenos que son los índices de la acción de la droga en la prueba animal y los fenómenos que son el blanco de la intervención farmacológica en humanos (85).

La tercera aproximación es la **HOMOLÓGICA**, para la que se pide exista una similitud entre los procesos o causas que subyacen a la ansiedad, tanto en humanos como en los animales (85).

3.3. MODELOS PARA EL CERNIMIENTO DE FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.1. CONFLICTO DE GELLER-SCIFTER Y DE VOGEL

Este modelo se basa en la introducción de una rata que previamente estuvo privada de alimento por 12, 18, 24 o 48 horas; a una caja cuyo fondo presentará una placa de metal y en uno de sus lados un comedero automático con una palanca (7,16,35,36,49,54,73,74,93,94).

La justificación de la prueba se basa en que cuando la rata tenga apetito presionará la palanca para obtener alimento del comedero automático, pero al momento de accionar la palanca, también recibirá una descarga eléctrica a las patas, lo que creará en el sujeto de experimentación un conflicto, ya que cuando tenga apetito tendrá que accionar la palanca y al mismo tiempo de recibir alimento, también recibirá una descarga eléctrica, lo que provocará que entre en un estado de ansiedad, al relacionar alimento con descarga eléctrica, este estado de ansiedad se medirá de acuerdo a las veces que accione la palanca para obtener comida, que obviamente se verá disminuida a medida que transcurre el tiempo, que puede variar de 12 a 48 horas (7,16,35,36,49,54,73,74,93,94).

Este modelo es efectivo ya que reproduce un estado de ansiedad, similar al que presentan los humanos.

Es efectivo al evaluar el perfil ansiolítico de fármacos como el diazepam, que al ser administrado a la rata, disminuye el estado de ansiedad en que se encuentra, evaluándose este al verse incrementadas las veces que recurre a la palanca para obtener alimento (7,16,35,36,49,54,73,74,93,94).

Las variantes que presenta este modelo son básicamente aquellas en las que se utilizan diferentes intensidades de choque que varían de 0.30-0.75 mA, 0.2-0.8 mA, 0.09-0.40mA, 0.75-1.0mA, 0.03-0.1mA, 0.05-0.60mA, 0.05-0.40mA, 0.29-0.49mA hasta 0.7-1.0mA, así como el tiempo que permanecen sin alimento o agua y que varían desde 12, 18, 24 o 48 horas (16,35,36,49,54,73,74,89,93,94).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 1

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.2. RESPUESTA EMOCIONAL CONDICIONADA

En este modelo se utiliza una rata, la cual se introduce en una caja, la cual presentará en uno de sus lados un foco, y en el fondo una placa de metal (29,44,77).

La metodología que sigue este modelo es someter al sujeto a un choque eléctrico, precedido de una señal, que en este caso es una luz. Al encenderse la luz, el sujeto recibirá una descarga eléctrica a las patas, este procedimiento se realizará sin seguir una frecuencia constante para evitar el entrenamiento del sujeto, esta situación permanecerá por periodos que varían de 12, 18, 24 o 48 horas, lo que provocará en el sujeto un estado de ansiedad que se evaluará de acuerdo con su conducta, ya que en el transcurso de la prueba la presencia de la luz sin el choque eléctrico, provocará un estado de ansiedad en el sujeto, medible por su comportamiento alterado, que puede ir desde chillidos, brinco o erizamiento del pelo (29,44,77).

Este modelo es confiable al poder reproducir un estado de ansiedad (29,44,77).

Dicho modelo se ilustra en la Figura No.2

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.3. SOBRESALTO POTENCIADO

Es una variante del modelo de Respuesta Emocional Condicionada; en este caso se introduce una rata en una caja, a la que se adaptó en uno de sus lados un foco y una bocina (22,25,65).

Al igual que en la Respuesta Emocional Condicionada, se busca que el individuo asocie un estímulo a un castigo. En el caso de Sobresalto potenciado se utiliza el estímulo de una luz, la cual va precedida de un ruido intenso y súbito, la repetición de esta situación, luz-ruido, provocará en el sujeto de investigación un estado de ansiedad, el cual se comprobará al presentarse un cambio en su conducta, que bien puede ser inquietud, movimientos de alerta y pelo erizado, aún cuando sólo se presente el estímulo de luz, sin la presencia del castigo, es decir el ruido intenso (22,25,65).

Este modelo se considera aceptable ya que reproduce satisfactoriamente un estado de ansiedad similar al de los humanos, pero aún no está bien establecido su utilidad al evaluar fármacos con propiedades ansiolíticas (22,25,65).

Dicho modelo se ilustra en la Figura No. 3

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.4. OCULTAMIENTO DEFENSIVO CONDICIONADO

Es un paradigma de condicionamiento aversivo, cuya fuerza parece derivarse del hecho de haber sido diseñado para imitar una forma de aprendizaje que es importante para la sobrevivencia de roedores en el campo. Pinel y Treit en 1978 encontraron en una primera demostración, que las ratas a las que se les daban choques eléctricos inicialmente a través de un aguijón fijado y montado sobre la pared de una cámara de prueba, regresaban al aguijón y lo cubrían con material de cama del piso de la cámara. Se observaron niveles significativos de ocultamiento aún cuando hubo un intervalo entre el choque y la prueba de 20 días. Las ratas a las que se les administraron choques por un aguijón en su caja hogar, enterraron el aguijón cuando fue introducido subsecuentemente dentro de la cámara prueba, mientras que las ratas a las que se les habían administrado choques a través de un piso enrejado estándar, no ocultaron el aguijón que se introdujo en su caja. Estos resultados indican que la conducta de ocultamiento de las ratas está guiada por una asociación aprendida entre un estímulo aversivo por un choque eléctrico y una señal contigua especial para este estímulo del aguijón (88).

Se encontró que una variedad de agentes ansiolíticos incluyendo clordiazepóxido y diazepam, produjeron una supresión confiable

dependiente de la dosis en la conducta de ocultamiento defensivo de ratas. Además, la potencia relativa de estos agentes en la supresión de dicha conducta fue comparable a su potencia relativa en escenarios clínicos. En contraste, algunos agentes no ansiolíticos, tales como la D- Anfetamina, pentilenotetrazol, morfina y picrotoxina, no tuvieron efecto significativo sobre la conducta de ocultamiento defensivo (88).

El modelo de ocultamiento defensivo condicionado ha sufrido algunas variaciones, como en el caso de la inclusión del aguijón con choque repetido, que lo vuelve más selectivo, incluso ha apoyado el estudio de una clase nueva de ansiolíticos como la ipsapirona, sugiriendo que el efecto ansiolítico de este fármaco depende del estilo particular de enfrentamiento que tenga el sujeto con la situación de ansiedad (86,89).

Los efectos ansiolíticos del diazepam en este modelo de ocultamiento defensivo condicionado, no dependen de mecanismos analgésicos. De igual manera parece ser un modelo selectivo en tanto que el ocultamiento responde en el mismo sentido con los ansiolíticos usados clínicamente y no así a los agentes no ansiolíticos (86,87).

No obstante, ante la inconsistencia de algunos resultados se argumenta que al igual que con otros modelos de ansiedad, la validez de un modelo conductual para fármacos de acción ansiolítica, varía en función de las limitaciones medioambientales y del repertorio defensivo del sujeto (87).

Dicho modelo se ilustra en la Figura No. 4

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.5. ACICALAMIENTO INDUCIDO POR NOVEDAD DEL MEDIO

Se ha observado que los roedores se acicalan (limpieza del pelaje con la lengua) normalmente y que este acicalamiento se ve incrementado cuando son trasladados a un medio ambiente desconocido para ellos (27,28).

En este modelo se utiliza un ratón el cual va a estar habituado a su caja hogar, después será trasladado a una caja nueva, lo cual provocará al llegar a su nuevo hogar, el incremento en la reacción de acicalamiento (27,28).

Esta respuesta de acicalamiento inducido, fue utilizada para valorar los efectos de las benzodiazepinas, encontrándose que efectivamente disminuyen el incremento de acicalamiento, cuando los ratones son evaluados en un escenario nuevo y opuesto al de su caja hogar, lo cual apoya la hipótesis de que el acicalamiento inducido por una caja nueva y novedosa, está generando un incremento en el contenido ventricular de ACTH (que es la hormona que media el acicalamiento) o Beta-endorfina, y que las benzodiazepinas previenen o disminuyen dicho incremento, por lo que se considera a este modelo como una buena medida para evaluar el perfil farmacológico de fármacos ansiolíticos (27,28).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 5

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.6. ESCAPE A ESTÍMULOS AMENAZANTES EN MONOS Callithrix jacchus

Cuando los pequeños monos se enfrentan a una situación potencialmente amenazante, se retiran al fondo de su caja emitiendo una serie de movimientos del cuerpo y expresiones corporales que se han etiquetado como posturas (26).

Muchas de estas posturas están dirigidas a los estímulos amenazantes. Por ejemplo, la presencia cercana de un observador humano a la caja hogar de un mono, genera en éste posturas que llegan a incluir la elevación de la cola para exponer la región genital, mirada fija sobre el observador con los ojos parcialmente entrecerrados con el copete y orejas aplenadas, olfateo de las marcas de la superficie de la caja, y arqueamiento hacia atrás acompañado de piloerección. Estas respuestas se han usado para valorar los efectos ansiolíticos del diazepam, que aumenta el tiempo empleado en permanecer al frente de la caja y disminuye el número de posturas mostradas (25,26).

Se han realizado algunos otros trabajos que apuntan a esclarecer la selectividad del modelo. Esto se ha efectuado haciendo una modificación a la situación de prueba, que consiste en registrar la emisión espontánea de los comportamientos anteriormente descritos, pero en ausencia de la

amenaza humana; situación a la que se le denominó de baja ansiedad, se encontró que la cafeína puede funcionar como analgésico en esta situación. No obstante los datos encontrados aún no son concluyentes (51).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 6

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.7. CONDUCTA EXPLORADORA

Esta prueba es igual que la de acicalamiento por novedad del medio, aprovecha las reacciones normales de los roedores, al someterlos a un medio ambiente diferente al de su caja hogar (85).

La metodología consiste en cambiar al ratón de su caja hogar a una nueva, lo que provocará en él un estado de ansiedad medible en las veces en las que explorará su nuevo hogar. Al administrarse fármacos ansiolíticos como el diazepam, esta respuesta de exploración se verá disminuida o anulada, por lo que esta prueba constituye un modelo aceptable para la evaluación de la eficacia de fármacos con propiedades ansiolíticas (85)

Dicho modelo se ilustra en la Figura No. 7

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.6. EL LABERINTO

Este modelo consiste en colocar una rata sobre un laberinto en cruz, cuyo piso está recubierto por una placa de metal que al paso del animal proporcionará una pequeña descarga eléctrica en las patas. Al recorrer el laberinto, cuyos brazos se interrumpen para formar muros que impidan el paso de la rata de manera directa al premio, que se encuentra al final de cada brazo en donde en uno de ellos se le proporcionará agua salina fisiológica y en otro brazo se le proporcionará un fármaco ansiolítico (Ro 15-4513 y el FG 7142) (2,48,60,61).

Para lograr que el animal avance por el laberinto debe haber un previo entrenamiento sin descarga eléctrica y utilizando alimento como premio al final de cada brazo del laberinto, una vez que ha sido entrenada la rata esta caminará por el laberinto recibiendo choques eléctricos en las patas, lo que provocará un estado de ansiedad, y al llegar al final de cada brazo y consumir ya sea el agua o el fármaco ansiolítico, decidirá cual de ellos le provoca un estado de placer, en cuyo caso ella decidirá el fármaco, ya que disminuirá su ansiedad y le proporcionará por lo tanto bienestar (2,48,60,61).

Una modificación del laberinto en cruz es el laberinto, elevado en el cual se encontró que 2.5 Mg de buspirona administrados en el girus dentado

del hipocampo de ratas, aumenta el tiempo utilizado en la exploración de los brazos del laberinto elevado. Igualmente se ha encontrado en esta versión modificada del laberinto, que el cannabidiol (CBD) que es uno de los mayores componentes de la Cannabis sativa produce efectos semejantes a los ansiolíticos, aumentando en las ratas, ya sea brazos abiertos o cerrados, el número de entradas a los brazos abiertos del laberinto, además de que el diazepam a dosis de 2 mg/kg. también causó un efecto ansiolítico en esta prueba (42,57).

En el mismo sentido, se ha encontrado que cuando a las ratas se les inyecta 5, 7-Dihidroxitriptamina en el cerebro de forma intraventricular para causarles lesión central de las neuronas serotoninérgicas y posteriormente se les prueba en el laberinto de cruz elevado, las ratas lesionadas aumentan la proporción de entradas a los brazos abiertos, reflejando un decremento en el nivel de ansiedad. Los resultados son compatibles con los datos que relacionan a la serotonina con el control de la ansiedad y sugieren que el efecto ansiolítico puede inducirse bajando los niveles de activación serotoninérgica (13).

Por otra parte, con base en las propiedades ansiolíticas del etanol en ratas y ratones en una variedad de situaciones experimentales que incluyen: procedimientos operantes de conflicto, de elección de luz-obscuridad, de conflicto sin choque, de interacción social, y tareas de laberinto en cruz elevado, se han manipulado las prostaglandinas demostrando que se alteran las acciones fisiológicas y conductuales del etanol. Con este

antecedente se realizó un estudio en el que se evaluó si la indometacina (INDO), inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, antagonizaba el efecto ansiolítico del etanol en una situación de laberinto en cruz elevado (43).

El procedimiento fue como sigue: se inyectó intraperitonealmente la INDO a una dosis de 5 o 10 mg/kg. y 15 minutos después el etanol a una dosis de 1.6 g/kg., posteriormente se colocó a los ratones en una arena novedosa antes de la prueba de laberinto para incrementar las entradas a los brazos abiertos y cerrados del laberinto. Las respuestas registradas en la tarea del laberinto, fueron el número de entradas y tiempo pasado en los brazos abiertos del laberinto, por último se midió la actividad total en ambos tipos de brazos abiertos y cerrados como indicador del efecto estimulante del etanol. Se halló que en ambas cepas probadas, la C57BL/6J y la CD-1 hubo un efecto ansiolítico pronunciado ya que el etanol incrementó el porcentaje de entradas a los brazos abiertos del laberinto y el tiempo pasado en ellos, siendo más pronunciado el efecto en la cepa CD-1. La indometacina no antagonizó ninguna de esas medidas. Sin embargo, el efecto estimulante del etanol, medido a través de la actividad total, fue diferente en ambos grupos, pues sólo la cepa CD-1 presentó un incremento de las entradas totales, lo cual evidencia un efecto estimulante diferencial del etanol como un fenómeno específico de cepa. La INDO atenuó la actividad estimulante del etanol en la cepa CD-1 sólo en la dosis más alta de 10 mg/kg. Lo anterior indica que los efectos estimulantes y ansiolíticos del etanol pueden estar mediados por diferentes mecanismos. También se

ha encontrado que el efecto ansiolítico del clordiscepóxido disminuye al segundo ensayo en el laberinto. Lo anterior parece indicar que las ratas se vuelven tolerantes al primer ensayo o que la experiencia se vincula de algún modo con la tolerancia (32,43).

Dicho modelo se ilustra en la Figura No. 8

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.9. LA PRUEBA DE LAS CUATRO PLACAS

Esta es otra variante metodológica que valora la conducta exploradora. En este procedimiento las ratas son puestas sobre cuatro placas de metal, a través de las cuales se hace pasar una corriente eléctrica. Cuando se suministra un choque a la rata por pasar entre las cuatro placas, la incidencia de esta conducta se reduce dramáticamente. Esto no sucede cuando se administra el flesinoxan, que es un antidepresor al que se le atribuyen propiedades ansiolíticas (80,85).

Dicho modelo se ilustra en la Figura No. 9

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.10 EXPLORACIÓN DE ÁREAS ALTAMENTE ILUMINADAS

Otra variante de la conducta exploradora que aprecia tener ventajas, se basa en la tendencia natural de los roedores a evitar explorar áreas brillantemente iluminadas (19).

En esta prueba los animales se colocan en una área altamente iluminada de una cámara con doble compartimento, registrándose electrónicamente la actividad total y el número de transiciones entre los lados alumbrado y oscuro. Los fármacos ansiolíticos como el diazepam y meprobamato, producen un incremento gradual en relación a la dosis sobre las transiciones y locomoción, mientras que los agentes no ansiolíticos no tienen este efecto. La potencia relativa de los agentes ansiolíticos valorados es adecuada con la potencia en los medios clínicos. En un experimento reciente, también se encontró que la supresión de la actividad exploradora fue antagonizada por los agentes ansiolíticos de la serie de benzodiazepinas, buspirona, antagonista de los receptores 5-HT, alcohol, nicotina, morfina y SCH23390 (18,20).

La selectividad del efecto del CDP, DIAZ y alcohol en esta prueba, permite proponerla como modelo para valorar fármacos ansiolíticos, ya que aumentan significativamente el tiempo permanecido en el área iluminada (84,85).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 10

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.11. OCULTAMIENTO DE CANICAS

Los roedores utilizan el material de su "cama", es decir la viruta de madera, para ocultar objetos o materiales nocivos para ellos, pero esta conducta de ocultamiento no la emplean únicamente ante esos objetos peligrosos, ya que también se ha observado que la emiten ante objetos y materiales inocuos tales como cubos destellantes que ya no destellan, "pellets o cubos" de comida para ratas y canicas de vidrio (14).

Cuando se valoró el ocultamiento de canicas con tranquilizantes menores como el diazepam, el clordiacepóxido, meprobamato y alcohol etílico, se comparó con el acicalamiento inducido después de nadar, encontrándose que reducía eficazmente el ocultamiento de canicas que el acicalado inducido posterior al nado (14).

Teniendo en perspectiva que esta respuesta de ocultamiento de canicas de vidrio pudiera semejar una respuesta de ansiedad debido a lo novedoso del estímulo, se le empleó para valorar un fármaco ansiolítico como el diazepam, hallando que su efecto a la dosis de 0.1 mg/Kg. aumenta el ocultamiento de canicas, a 0.25 mg/Kg. no tiene efecto, y de 1.0 a 5.0 mg/Kg. reduce dicha conducta (71).

Los anteriores resultados indican que el modelo de ocultamiento de canicas de vidrio en ratones podría ser un modelo correlacional para valorar ansiolíticos, pero no un modelo isomórfico y homológico de la ansiedad (71).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 11

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.12. CONDUCTA DE ATESORAMIENTO EN RATAS

La hipótesis de seguridad de Miller y Viek, sugiere que el atesoramiento de alimento o almacenamiento de comida, les sirve a las ratas para asegurarse de no ser atacadas mientras comen, y por lo tanto puede ser una respuesta motivada por la ansiedad. Por otro lado, la hipótesis del valor del objeto de Bindra, sugiere que las ratas almacenan o atesoran objetos que perciben como valiosos en función de que están relacionados a algunos estados de necesidad. De acuerdo a la hipótesis de seguridad, comer en un medio ambiente abierto induce miedo o ansiedad, los que se evitan cuando la rata puede llevar su alimento a un lugar cubierto y cerrado, por lo que un agente ansiolítico decrementaría la conducta de atesoramiento. En el caso de la hipótesis del valor del objeto, se señala que el almacenamiento aumenta de acuerdo a estados de privación y que puede disminuir en función del peso del cuerpo, por lo que un agente que aumentara el valor del alimento como satisfactor incrementaría la conducta de atesoramiento. Las afirmaciones anteriores, llevaron a proponer que las benzodiazepinas podrían ayudar a evaluar ambas hipótesis (63).

1) Si la acción de la benzodiazepina esta dirigida a reducir la ansiedad y el almacenamiento está impulsado por la ansiedad, dicha

conducta podría ser selectivamente reducida por el tratamiento anterior con benzodiazepinas (63).

2) Dado que las benzodiazepinas también fortalecen el comer, podría demostrarse su efecto en un aumento del almacenamiento de alimento debido a que ha elevado su valor como comida. Es decir, el propósito era observar la disminución de la ansiedad o el aumento de la motivación a comer, de acuerdo a un aumento o disminución de la conducta de almacenamiento de alimento. Cuando se utilizó diazepam a una dosis de 0.25-5 mg/Kg., se encontró una reducción relacionada con una dosis en la conducta de almacenamiento, que fue dependiente del tamaño del "palet o cubo" de comida y revertida por el flumazenil (Ro 15-1788), que es un antagonista de las benzodiazepinas. Resultando favorecida la hipótesis de seguridad, por lo que a esta prueba se le considera como un modelo de ansiedad que requiere investigación (63).

Dicho modelo se ilustra en la Figura No.12

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.13. CONDUCTA SOCIAL EN RATAS

Otra prueba que parece explotar la proclividad de los roedores a evitar la luz brillante y alrededores no familiares es la prueba de interacción social (3,33,92).

En esta prueba se colocan pares de ratas en una arena experimental, y se mide el tiempo que emplean en la actividad de interacción social, refiriéndose en este caso al husmear, mordisquear y acicalarse. El nivel total de interacciones sociales, se suprime cuando el medio ambiente de la prueba no les es familiar o cuando esta brillantemente iluminado. Las inyecciones crónicas de clordiscepóxido contrarrestan de manera dependiente de la dosis, la supresión de la interacción social. A pesar de que parece haber una analogía entre la ansiedad social en humanos y la conducta de las ratas en la prueba de interacción social, existen varias complicaciones señaladas por Treit (85).

1) Hay ansiolíticos que producen incremento significativo en la interacción social, a pesar de la familiaridad o brillantez del medio ambiente de prueba, lo que sugiere un efecto estimulante no específico (33).

2) Se ha reportado que ocurren cambios substanciales en la línea base de la actividad social, en respuesta a modificaciones en variables aparentemente extrañas, tales como el peso del animal y hora del día (33).

3) Finalmente la interacción social es una medida compuesta de muchas conductas, dentro de las que se puede incluir la agresión, misma que no tiene una relación simple con la ansiedad (33).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 13

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.14. HIPERTERMIA INDUCIDA POR ESTRÉS

Se ha observado entre los animales de una misma caja, que los ratones que son retirados de ella hasta el final, tienen una temperatura corporal más alta en comparación a los ratones retirados al principio, fenómeno que se ha denominado hipertermia inducida por estrés. La observación de que el diazepam y nitrazepam previenen este fenómeno, llevó a investigar la acción de otros ansiolíticos benzodiazepínicos y no ansiolíticos en este modelo de ansiedad, encontrando que la hipertermia inducida por estrés fue evitada por los ansiolíticos con excepción del tofisopam, pero no por los antidepresores, neurolepticos, relajantes musculares, antihipertensivos, antipiréticos y naloxona. Por lo que se atribuye a este modelo un alto grado de especificidad hacia los fármacos ansiolíticos. A esta característica se agrega:

- a) El hecho de que no requiere pretratamiento farmacológico.
- b) Que puede detectar administraciones agudas de ansiolíticos.
- c) Que no interfiere con el comer o el beber.
- d) Que no implican entrenamiento que consuma tiempo.
- e) Que no requiere el uso de procedimientos dolorosos en animales de laboratorio.

Las características anteriores lo señalan como un modelo disponible para estudiar la valoración de fármacos ansiolíticos (59).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 14

3.3.3. MODELOS EXPERIMENTALES

3.3.3.15. PRUEBA DE NADO FORZADO

La prueba de nado forzado fue popular por la presencia de la respuesta de movilidad mínima o inmovilidad. Fue originalmente descrita por Porsolt, Le Pichon y Jalfre en 1977, como un nuevo modelo animal de la depresión sensible al tratamiento de fármacos antidepresores y consistió básicamente en colocar a una rata dentro de un recipiente que contenía agua con una profundidad de 15 cm, a una temperatura de 25°C, en un cilindro de 18 cm de diámetro y 40 cm de altura, para que nadara forzosamente por un período de 15 minutos, en la primera exposición, después de la cual se sacaba y llevaba a una caja con temperatura ambiental interna de 32°C en donde se sacaba el agua de su pelo antes de devolverla a su caja individual. Al volver a someterla 24 horas después a una segunda exposición que duraba 5 minutos, encontraron que la rata tendía a disminuir el tiempo empleado en actividad vigorosa, así como a aumentar aquellos movimientos mínimos necesarios para mantener su cabeza sobre el agua, conducta que se presentó hasta por el 70 % del tiempo que duró la segunda exposición. A este comportamiento Porsolt, Le Pichon y Jalfre, lo bautizaron como el fenómeno de desesperanza, sugiriendo así la semejanza de la mencionada respuesta con el comportamiento depresivo en humanos, que es uno de los padecimientos

tratados dentro del área clínica. También propusieron a la desesperanza como un modelo sensible a la valoración de fármacos antidepresivos, dado que básicamente fueron los antidepresores tricíclicos los que disminuyeron el tiempo de inmovilidad (9,24,38,47,52).

Actualmente ha servido como un modelo de depresión para valorar agentes que puedan tener algún efecto antidepresivo, en tanto antagonizan a la respuesta de inmovilidad o desesperanza en algún modo (9,24,38,47,55,66,67,75,83,97).

Sin embargo, habría que hacer algunos comentarios y reflexiones sobre los distintos aspectos presentes en la prueba de nado forzado, que servirán para señalar el interés por emplear los comportamientos emitidos en la prueba de nado forzado como respuestas sensibles a agentes de acción ansiolítica. (9,24,38,47,55,66,67,75,83,97).

1) Al nacer la rata es un organismo muy inmaduro y muchos de los mecanismos fisiológicos coordinados tan esenciales para la sobrevivencia adulta no funcionan efectivamente. Los numerosos mecanismos adaptativos de conducta adulta se desarrollan lentamente. Por ejemplo, la rata infante no exhibe reflejos de sobresalto, respuesta que ya madura puede ser condicionada, o reflejos de enderezamiento, así igualmente, la capacidad de nado en la rata es una respuesta que requiere todo un proceso de desarrollo. El nado representa una respuesta adaptativa a la situación amenazante de la vida que requiere la organización uniformemente integrada de una serie de respuestas reflejas, por ejemplo, el reflejo de

enderezamiento, los reflejos vestibulares y los reflejos flexor-extensor. La mayoría de estos reflejos se han medido de manera aislada. Sin embargo, la capacidad de nado los involucra y puede servir como un modelo biológico del tipo de respuestas que se emiten ante situaciones amenazantes y angustiantes en la vida que causan ansiedad (9,24,36,47,55,66,67,75, 83,87).

2) La evidencia del incremento de corticosteroides en plasma producido por el nado forzado y su vínculo con la ansiedad, se ha visto fortalecida por el hecho de que en estudios clínicos se ha encontrado que los corticosteroides producen agitación e incremento de la ansiedad y que un agente anti-ansiedad como el clordacepóxido disminuye este efecto (34,37).

Ante esta evidencia, Le Fur, Guilloux, Mitrani, Mizoule y Uzan, investigaron el efecto de la situación estresante producida mediante nado forzado, sobre la concentración de los corticosteroides en el plasma sanguíneo, así como si dichas concentraciones eran antagonizadas por los agentes ansiolíticos. Los resultados que obtuvieron mostraron : (37).

a) Que los niveles de corticosteroides aumentaron el doble en la prueba de nado forzado en comparación con los valores de control.

b) Que los derivados de las benzodiazepinas, causaron una inhibición dependiente de la dosis del incremento de corticosteroides inducido por el estrés del nado forzado.

c) Por el contrario, los antidepresores tricíclicos como la imipramina, un inhibidor de la monoaminooxidasa, la anfetamina, los neurolépticos como la clorpromazina y la reserpina, y un anticolinérgico, no fueron efectivos para antagonizar la concentración de corticosteroides.

3) Se ha observado que los animales cuando se encuentran en la situación de nado forzado intentan trepar hacia los objetos suspendidos, lo que produce una reducción en la duración de la inmovilidad. A partir de esto, se propuso que la inmovilidad de las ratas en nado forzado refleja conductas de afrontamiento y adaptación, que siguen a la reacción emocional de ansiedad o miedo, ante la situación inexplicable y que los fármacos relacionados con la ansiedad deberían afectar la duración de la inmovilidad así como la aparición de las conductas de escape. Para estudiar lo anterior, se examinaron los efectos de dos fármacos relacionados con la ansiedad, una benzodiazepina ansiolítica, el diazepam y un ansiogénico, el ácido etil éster Beta- carbonil-3-carboxil, sobre la duración de la inmovilidad y el número de intentos de trepar. Para esto se aplicó un modelo modificado de la prueba de nado forzado, que consistió del uso de un cilindro vertical de vidrio sobre el cual se suspendieron cuatro trozos de varillas resbalosas, en las que se midió el trepar ficticio que se definió como los movimientos dirigidos a escapar del agua en los que la rata agarraba la varilla con ambas extremidades delanteras y levantaba su cuerpo hasta una altura de 10 cm hacia arriba apoyándose en la varilla, resbalando de nuevo hacia el agua.

En el período que estuvieron presentes las varillas, el diazepam a una dosis

de 1.0 mg/Kg prolongó significativamente el tiempo de inmovilidad en comparación al grupo vehículo control. Cuando se aplicó un agonista de las benzodiazepinas el Ro 15-1788 a una dosis de 0.05mg/Kg y 1mg/Kg se eliminó el efecto de prolongación del diazepam sobre la inmovilidad. Por otro lado el efecto ansiogénico el ácido etil éster B- carbonil-3-carboxil a una dosis de 2.0 mg/Kg, no redujo el tiempo de inmovilidad en comparación con el grupo vehículo control. En relación al trepar, el diazepam a una dosis de 1.0 mg/Kg causó una inhibición significativa de esta respuesta en comparación con el grupo vehículo control, a su vez la administración conjunta de diazepam y Ro 15-1788 antagonizó el efecto inhibitor del diazepam sobre el trepar. El ácido etil éster B- carbonil-3-carboxil causó un fortalecimiento significativo en el número de veces del trepar, y cuando se administró con el Ro 15-1788 se antagonizó el efecto fortaleciente del ácido etil éster B- carbonil-3-carboxil sobre esta conducta. Estos datos apoyan fuertemente la propuesta inicial de que la inmovilidad y la conducta de trepar pueden estar relacionadas con un nivel alterado de emociones como ansiedad o miedo (9,24,34,37,38,47,55,66, 67,75,83,97).

4) La respuesta de Inmovilidad no es la única que emiten las ratas en la situación de nado forzado, en ella se presentan otras respuestas entre las que se reportan las siguientes: (70).

- Que las ratas aprenden rápidamente a tocar el fondo del recipiente con sus colas y patas traseras llegando a mantenerse a flote sin requerir gasto de energía en nadar.

- Dos manifestaciones de perturbación conductual como son las respuestas de bucear y secudir la cabeza, alternándose entre el nadar y la inmovilidad.
- Defecación emocional, la que se ha usado como una medida de miedo, que se presenta ante la situación de apuro.

Argumentos que cuestionan la validez de la inmovilidad como un modelo de depresión, en tanto no se encuentra relación entre la inmovilización y el estado de depresión.

5) El nado forzado en ratas también se ha usado como un productor de estrés cuando se utiliza agua fría. A partir de esto se han valorado los mecanismos que se supone ocurren tras la situación de estrés y ansiedad (12).

Los datos anteriores indican que la situación de nado forzado posibilita la observación y valoración de respuestas que son importantes para la supervivencia de la rata, lo que permite considerar a algunas de ellas como respuestas isomórficas a las de ansiedad en humanos, en tanto que dichas respuestas se emiten ante una situación amenazante y angustiante, los mecanismos de ansiedad que entran en acción podrían considerarse también homólogos a los que se presentan en humanos ante situaciones de ansiedad (6,10,12,21,79).

Este modelo se ilustra en la Figura No. 15

4. LITERATURA CITADA

1. American Psychiatric Association.: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3a. revisión. Ed. American Psychiatric Association. Washington D.C. 1987. p.p.297-313.
2. Angelis, L.: Effects of calcium antagonists in the elevated plus-maze test of anxiety. Eur. J. Pharmacol. 183: 1974-1975 (1990).
3. Angelis, L. and File, S.E.: Acute and chronic effects of three benzodiazepines in the social interaction anxiety test in mice. Psychopharmacol. 64: 127-129 (1979).
4. Asthon, H.: Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs. 48(1): 25-40 (1994).
5. Belleine, b., Bail, J. and Dickinson, A.: Benzodiazepine-induced outcome revaluation and the motivational control of instrumental action in rats. Behav. Neurosci. 107(6): 1099-1105 (1993).
6. Bautista-Peña, S. y Pérez-Vargas, E.: Inventario de respuestas y efecto del aprendizaje en ratas sometidas a nado forzado (Resumen). 3er. Col. Invest. Psicol. Exp. 1990. p.p. 56.
7. Beer, B., Chasin, M., Clody, D.E., Vogel, J.R. and Horovitz, Z.P.: Cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase in brain: effect on anxiety. Sci. 176: 428-430 (1972).

8. Bevan, J.A.: Fundamentos de la Farmacología. Introducción a los principios de acción de los fármacos. 2a. edición. Ed. HARLA, México, D.F. 1976 p.p.199-212.
9. Borsinni, F., Lecci, A., Mancinelli, A., D' Aranno, V. and Meli, A.: Stimulation of dopamine D-2 but not D-1 receptors reduces immobility time of rats in the forced swimming test: implication for antidepressant activity. Eur. J. Pharmacol. 148: 301-307
10. Borsinni, F. and Meli, A.: Review. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? Psychopharmacol. 94: 147-160 (1988).
11. Bowman, W.C. and Rand, M.J.: Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a. edición. Ed. Interamericana, México, D.F. 1985 p.p.15.1-15.27.
12. Brady, K., Brown, J.W. and Thrumond, J.B.: Behavioral and neurochemical effects of dietary tyrosine in young and aged mice following cold-swim stress. Pharmacol. Biochem. and Behav. 12: 667-674 (1980).
13. Briley, M., Chopin, P. and Moret, Ch.: Effect of serotonergic lesion on anxious behavior measured in the elevated plus-maze in the rat. Psychopharmacol. 101:167-169 (1990).
14. Broekkamp, Ch.L., Rijk, H.W., Joly-Gelouin, D. and Lloyd, K.L.: Major tranquillizer can be distinguished from minor tranquillizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. Eur. J. Pharmacol. 126: 223-229 (1986).

15. Brown, Z.W., Amit, Z., Smith, B. and Rockman, G.: Disruption of taste aversion learning by pretreatment with diazepam and morphine. Pharmacol. Biochem. and Behav. **10**: 17-20 (1979).
16. Commissaris, R.L., Harrington, G.M. and Altman, H.J.: Benzodiazepine anti-conflict effects in Maudsley reactive (MR/Har) and Non-reactive (MNRA/Har) rats. Psychopharmacol. **100**: 287-292 (1990).
17. Cooper, S.J. and Francis, R.L.: Water intake and time course of drinking after single or repeated chlordiazepoxide injections. Psychopharmacol. **65**: 191-195 (1979).
18. Costall, B., Jones, B.J., Kelly, M.E., Naylor, R.J. and Tompkins, D.M.: Exploration of mice in a black and white test box: Validation as a model of anxiety. Pharmacol. Biochem. and Behav. **32**: 777-785 (1989).
19. Crawley, J. and Goodwin, F.K.: Preliminary report of a simple animal behavioral model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. Pharmacol. Biochem. and Behav. **13**: 167-170 (1980).
20. Crawley, J.N.: Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. Pharmacol. Biochem. and Behav. **15**: 695-699 (1981).
21. Datta, P.C. and King, M.G.: Alfa-MSH effects on novelty induced defecation, plasma 11-OHCS and whole brain catecholamines in hypophysectomized rats. Pharmacol. Biochem. and Behav. **12**: 773-779 (1980).

22. Davis, M.: Diazepam and flurazepam effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. Psychopharmacol. 62: 1-7 (1979).
23. Derek, S.: War and posttraumatic stress disorder. The question of social context. J. Nervous. Mental Dis. 181(8): 522 (1993).
24. Devoize, J.L., Rigal, F., Eschaler, A. and Trolese, J.F.: Naloxone inhibits clomipramine in mouse forced swimming test. Eur. J. Pharmacol. 76: 229-231 (1982).
25. Dixon, A.K.: A possible olfactory component in the effects of diazepam on social behavior of mice. Psychopharmacol. 77: 246-252 (1982).
26. Domeneq, A.M., Costall, B., Gerald, P.A., Jones, D.N.C. and Naylor, R.J.: The effect of anxiogenic agents on the response of marmosets (Callithrix jacchus) to a human threat. Eur. J. Pharmacol. 163: (1982).
27. Dunn, A.J., Green, E.J. and Isaacson, R.L.: Intracerebral adrenocorticotrophic hormone mediates novelty-induced grooming in the rat. Sci. 203: 281-283 (1979).
28. Dunn, A.J., Guild, A.L., Kramarcy, N.R. and Ware, M.D.: Benzodiazepines decrease grooming in response to novelty but not ACTH or Beta-Endorphin. Pharmacol. Biochem. and Behav. 15: 605-608 (1981).
29. Edwards, J.D. and Eckerman, D.A.: Effects of diazepam and ethanol alone and in combination on conditioned suppression of key-pecking in the pigeon. Pharmacol. Biochem. and Behav. 10: 217-221 (1979).

30. Emmett-Oglesby, M.W. and Spencer, D.G.: The pentylenetetrazol model of anxiety detects withdrawal from diazepam in rats. Life Sci. 33(2): 161-168 (1983).
31. File, S.E.: The contribution of behavioural studies to the neuropharmacology of anxiety. Neuropharmacol. 22(12B): 1423-1441 (1983).
32. File, S.E.: One-trial tolerance to the anxiolytic effects of chlordiazepoxide in the plus-maze. Psychopharmacol. 100: 282-292 (1980).
33. File, S.E. and Hyde, J.R.G.: A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilisers and of stimulants. Pharmacol. Biochem. and Behav. 11: 65-69 (1979).
34. File, S.E. and Velluci, S.V.: Studies on the role of ACTH and of 5 HT in anxiety, using an animal model. J. Pharmacol. 30: 105-110 (1978).
35. Fontana, D.J., Mc Closkey, T.C., Jolly, S.K. and Commissaris, R.L.: The effects of beta-antagonists and anxiolytics on conflict behavior in the rat. Pharmacol. Biochem. and Behav. 32: 807-813 (1989).
36. Ford, R.D., Rech, R.H., Commissaris, R.L. and Meyer, L.Y.: Effects of acute and chronic interactions of diazepam and D-Amphetamine on punished behavior of rats. Psychopharmacol. 65: 197-204 (1979).
37. Fur, Le.G., Guilloux, F., Mitrani, N., Mizoule, J. and Uzan, A.: Relationships between plasma corticosteroids and benzodiazepines in stress. J. Pharmacol. Exp. Ther. 211: 305-308 (1979).

38. García-Márquez, C., Giralt, M. and Armerio, A.: Long-lasting effects of chronic chlorimipramine treatment of rats on exploratory activity on a hole-board, and on immobility in the forced swimming test. Eur. J. Pharmacol. **142**: 365-369 (1987).
39. Goldstein, J.M., Knobloch, L.C. and Melick, J.B.: Gabamimetic properties of anxiolytic drugs. Life Sci. **32(6)**: 613-616 (1983).
40. Goodman, G.A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. edición. Ed. Panamericana, México, D.F. 1991. p.p.381-432.
41. Goth, A.: Farmacología Médica: Principios y conceptos. 8a. edición. Ed. Interamericana, México, D.F. 1977. p.p.186-202.
42. Guimaraes, F.S., Chieretti, T.M., Graeff, F.G. and Zuardi, A.W.: Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. Psychopharmacol. **100**: 556-559 (1990).
43. Hale, R.L., Johnston, A.L. and Becker, H.C.: Indomethacin does not antagonize the anxiolytic action of ethanol in the elevated plus-maze. Psychopharmacol. **101**: 203-207 (1990).
44. Haug, T. and Götestam, G.: Two opposite effects of diazepam on fear by differential training in the CER-paradigm. Psychopharmacol. **75**: 110-113 (1981).
45. Hendrickson, A., March, D. and Richards, G.: Coincidental appearance of the alpha 1 subunit of the GABA-A receptor and the type y benzodiazepine receptor near birth in macaque monkey visual cortex. Int. J. Dev. Neurosci. **12(4)**: 299-314 (1994).

46. Hetta, J.: Evaluation of drugs used in anxiety disorders. Psychopharmacol. 100: 563 (1990).
47. Heyden, J.A.M. and Zethof, T.: The behavioral despair models as a predictor of antidepressant activity: Effects of serotonergic drugs. Eur. J. Pharmacol. 183: 1905 (1990).
48. Hilekivi, L.A., Ota, M. and Lister, R.G.: Effect of isolation on brain monoamines and the behavior of mice in tests of exploration, locomotion, anxiety and behavioral despair. Pharmacol. Biochem. and Behav. 33: 371-374 (1989).
49. Howard, J.L., Rohrbach, K.W. and Pollard, G.T.: Cumulative dose-effect curves in a conflict test with incremental shock. Psychopharmacol. 78: 195-196 (1982).
50. Imperato, A. and Dazzi, L.: Differential effects of abecarnil on basal release of acetylcholine and dopamine in the rat brain. Eur. J. Pharmacol. 261: 205-208 (1994).
51. Jones, D.N.G., Costall, B., Domesey, A.M. and Naylor, R.J.: Detection of the behavioral effects of the behavioral effects of anxiogenic agents in a low anxiety model utilising the common marmoset (Callithrix jacchus). Eur. J. Pharmacol. 183: 1981 (1990).
52. Kameyama, T., Suzuki, M. and Nabeshima, T.: Effects of 5-hydroxytryptamine on defecation in open-field behavior in rats. Pharmacol. Biochem. and Behav. 12: 875-882 (1980).

53. Kamioka, T., Nakayama, Y., Akiyama, S., and Takagi, H.: Effects of oxazolam, cloxazolam and CS- 388, new anti-anxiety drugs, on socially induced suppression and aggression in pairs of monkeys. Psychopharmacol. **52**: 17-23 (1977).
54. Kitz, C.D., Commissaris, R.L. and Rech, R.H.: Comparison of anti-conflict drug effects in three experimental animal of anxiety. Psychopharmacol. **74**: 290-298 (1981).
55. Kitade, Y., Miyauchi, T., Satoh, A. and Satoh, S.: Effects of antidepressants in the rat forced swimming test. Eur. J. Pharmacol. **72**: 145-152 (1981).
56. Korte, S.M. and Bohus, B.: The effect of the novel anxiolytic ipsapirone (TVX Q 7821) on the cardiac and behavioral responses in the conditioned defensive burying test in male rats. Eur. J. Pharmacol. **183**: 1975 (1990).
57. Kostowsky, W., Plaznik, A. and Stefanki, R.: Intrahippocampal buspirone in animal models of anxiety. Eur. J. Pharmacol. **168**: 393-398 (1989).
58. Lal, H. and Emmett-Oglesby, M.W.: Behavioural analogues of anxiety. Animal models. Neuropharmacol. **22(12B)**: 1423-1441 (1983).
59. Leci, A., Borsini, F., Volterra, G. and Mell, A.: Pharmacological validation of a novel animal model of anticipatory anxiety in mice. Psychopharmacol. **101**: 255-261 (1990).
60. Lister, R.G.: The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacol. **92**: 180-185 (1987).

61. Lister, R.G.: Interactions of three benzodiazepine receptor inverse agonists with ethanol in a plus-maze test of anxiety. Pharmacol. Biochem. and Behav. **30**: 701-708 (1988).
62. Marten, M.A., Brown, T.A. and Barlow, D.H.: Evaluation of the ratings comprising the associated symptom criterion of DSM-III-R generalized anxiety disorder. J. Nervous Mental Dis. **181**(11): 676-682 (1993).
63. McNamara, R.K. and Whishaw, I.Q.: Blockade of hoarding in rats by diazepam: an analysis of the anxiety and object value hypotheses of hoarding. Psychopharmacol. **101**: 214-221 (1990).
64. McVan, B., Blake, J.G. and DeCunha, J.P.: Guia profesional de medicamentos. 3a edición. Ed. Manual Moderno, México, D.F. 1989 p.p. 1-705.
65. Miczek, K.A. and O'Donnell, J.M.: Alcohol and chlordiazepoxide increase suppressed aggression in mice. Psychopharmacol. **69**: 39-44 (1980).
66. Nagatani, T., Yamamoto, T., Sugihara, T. and Ueki, S.: The effect of agonists at the GABA-benzodiazepine receptor complex on the duration of immobility of mice in the forced swimming test. Eur. J. Pharmacol. **142**: 17-22 (1987).
67. Nath, Ch., Gulati, A., Dhawan, K. and Gupta, G.P.: Role of central histaminergic mechanism in behavioural depression (swimming despair) in mice. Life Sci. **42**: 2413-2417 (1988).
68. Nestoros, J.N.: Anxiety as a state of diminished gabaergic neurotransmission resulting from too frequent recruitment of gabaergic

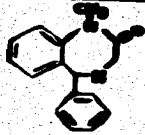
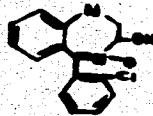
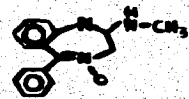
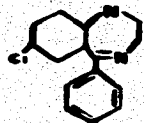
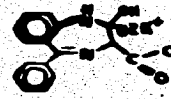
- neurons: A neurophysiological model Neuro-psychopharmacol. **5**: 591-594 (1981).
69. Nesse, R.M. and Klass, R.: Risk perception by patients with anxiety disorders. J. Nervous Men. Dis. **182**(8): 465-470 (1994).
70. Nishimura, H., Ida, Y., Tsuda, A. and Tanaka, M.: Opposite effects of diazepam and B-CCE on immobility and straw-climbing behavior of rats in a modified forced-swim test. Pharmacol. Biochem. and Behav. **33**: 227-231 (1989).
71. Njung'e, K. and Handley, S.L.: Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety. Pharmacol. Biochem. and Behav. **39**: 63-67 (1991).
72. Olivier, B. and Molwijk, E.: New animal models of anxiety. Eur. Neuropsychopharmacol. **4**(2): 93-102. (1994).
73. Patel, J.B. and Migler, B.: A sensitive and selective monkey conflict test. Pharmacol. Biochem. and Behav. **17**: 645-649 (1982).
74. Peterson, E.N. and Lassen, J.B.: a water lick conflict paradigm using drug experienced rats Psychopharmacol. **75**: 236-239 (1981).
75. Przegalinski, E., Tatarczynska, E. and Chojnacka-Wojcik, E.: Antidepressant-like activity of ipsapirone, buspirone and gepirone in the forced swimming test in rats pretreated with proadifen. Eur. J. Pharmacol. **183**: 1906 (1990).
76. Ramsey-Williams, V.A., Wu, Y. and Rosenberg, H.C.: Comparison of anticonvulsant tolerance, cross-tolerance, and benzodiazepine receptor

- binding following chronic treatment with diazepam or midazolam. Pharmacol. Biochem. and Behav. **48(3)**: 765-772 (1994).
77. Rawlins, J.N., Feldon, J., Salmon, P., Gray, J.A. and Garrud, P.: The effects of chlordiazepoxide HCL administration upon punishment and conditioned suppression in the rat. Psychopharmacol. **70**: 317-322 (1980).
78. Reich, J.: The epidemiology of anxiety. J. Nervous Men. Dis. **174(3)**: 129-136 (1986).
79. Russell, K.H., Hagenmeyer-Houser, S.H. and Sanberg, P.R.: Haloperidol-induced emotional defecation: a possible model for neuroleptic anxiety syndrome. Psychopharmacol. **91**: 45-49 (1987).
80. Schipper, J., Tulp, M., Sijbesma, N., Krijzer, F., Moe, J., Heyden, J. and Iivier, B.: Preclinical analysis by swimming and open field test. Pharmacol. Biochem. and Behav. **29**: 681-686 (1990).
81. Sepinwall, J., Gradaky, F. and Cook, L.: Conflict behavior in the squirrel monkey effects of chlordiazepoxide, diazepam and N-desmethyldiazepam. J. Pharmacol. Exp. Ther. **204(1)**: 88-102 (1978).
82. Tena, B.E.: Guía de procedimientos adecuados de uso y cuidado de animales de laboratorio y bioterio. 1a edición. Editorial C.I.P.A.M. MÉXICO, d.f. 1994 p.p. 42-45.
83. Teruel, A.F., Boix F., Escorihuela, R.M., Yafiez, P. and Toboña, A.: Sodium valproate reduces immobility in the behavioral despair test in rats. Eur. J. Pharmacol. **152**: 1-7 (1988).

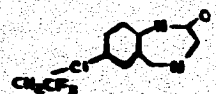
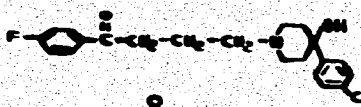
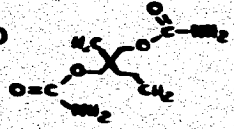
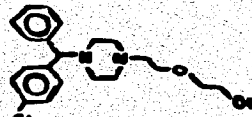
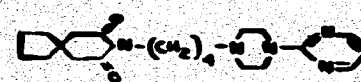
84. Tomkins, D.M., Costall, B., Kelly, M.E. and Murphy, D.A.: The validation of an automated version of the mouse black-white box as a model of anxiety. Eur. J. Pharmacol. **167**: 1973-1974 (1990).
85. Treit, D.: Animal models for the study of anti-anxiety agents a review. Neurosci. and Biobehav. Reviews **9**: 203-222 (1985).
86. Treit, D.: A comparison of anxiolytic and nonanxiolytic agents in the shock-probe/burying test for anxiolytics. Pharmacol. Biochem. and Behav. **36**: 203-205 (1990).
87. Treit, D., Lolordo, V.M. and Armstrong, D.E.: The effects of diazepam on fear reactions in rats defensive repertoire. Pharmacol. Biochem. and Behav. **25**: 561-565 (1986).
88. Treit, D., Pinal, J.P.J. and Fibiger, H.C.: Conditioned defensive burying a new paradigm for the study of anxiolytic agents. Pharmacol. Biochem. and Behav. **15**: 619-626 (1981).
89. Treit, D. and Fundytus, M.: A comparison of buspirone and chlordiazepoxide in the shock-probe/burying test for anxiolytics. Pharmacol. Biochem. and Behav. **30**: 1071-1075 (1988).
90. Treit, D., Pesold, Ch. and Rotzinger, S.: Noninteractive effects of diazepam and amygdala lesions in two animal models of anxiety. Behav. Neurosci. **107**(6): 1099-1105 (1993).
91. Urbancic, M., Gadek, M.A. and Marcynski, T.J.: Chronic exposure to flumazenil: anxiolytic effect and increased exploratory behavior. Pharmacol. Biochem. and Behav. **35**: 503-509 (1990).

92. Velluci, S. and File, S.E.: Chlordiazepoxide loses its anxiolytic action with long-term treatment. Psychopharmacol. 62: 61-65 (1979).
93. Vogel, J.R., Beer, B. and Clody, D.E.: A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. Psychopharmacol. 21:1-7 (1971).
94. Vogel, R.A., Frye, G.D., Wilson, J.H., Kuhn, C.M., Koepke, K.M., Mailman, R.B., Mueller, R.A. and Breese, G.R.: Attenuation of the effects of punishment by ethanol: comparisons with chlordiazepoxide. Psychopharmacol. 71: 123-129 (1980).
95. Wardle, J., Hayward, P., Higgitt, A. and Gray, J.: Effects of concurrent diazepam treatment on the outcome of exposure therapy in agoraphobia. Behav. Res. Ther. 32(2): 203-215 (1994).
96. Wesley, G.C.: Farmacología Clínica. 12a. edición. Ed. panamericana. México, D.F. 1991 p.p.207-219.
97. Wieland, S. and Lucki, Y.: Antidepressant-like activity of 5-HT 1A agonists measured with the forced swim test. Psychopharmacol. 101: 497-504 (1990).

**CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSOLÍTICOS**

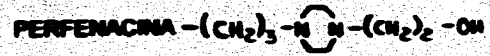
GRUPO AL QUE PERTENECE	NOMBRE QUÍMICO	ESTRUCTURA QUÍMICA	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
BENZODIACEPINAS	DIACEPAM		Valium E-pam Moval Neo-calme Novodipam Vival Vatreless
	LORACEPAM		Ativan Alzapam Loraz Novolozepam
	CLORDIACEPÓXIDO		Librium Lipoxide Medium Seren Librax Sotium
	ALPRAZOLAM		Xanax
	CLORACEPATO		Novoclopat

**CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSOLÍTICOS**

	DIPOTÁSICO		Tranzene
	HALACEPAM		Paxepam
BUTIROFENONAS	HALOPERIDOL		Haldol Janssen Haloperidol
CARBAMATOS	MEPROBAMATO		Equanil Mediran Meprocon Mariban Saronal Neuralis Sedobamate Tranmap
DERIVADOS DEL DIFENILMETANO	HIĐROXICINA		Vistaril Anxanil Aserax Hyzine-50 Diligan
AZASPERODECANODIONAS	BUSPIRONA		Buspar

CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSOLÍTICOS

FENOTIACINAS



Leptopique
Tritafon
Adapeique
Mutabon A
Mutabon D

**CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS**

MECANISMOS DE ACCIÓN	PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	DOSES
Las benzodicepinas deprimen el SNC a los niveles límbico y subcortical del cerebro, como anticonvulsivos, suprimen la diseminación de la actividad convulsiva producida por focos epileptógenos en corteza, tálamo y estructuras límbicas.	Comprimidos, tabletas, fco ampula inyectable	Oral, I.M. e I.V.	2-10 mg/24 hrs 15-30 mg en la cápsula de lib. prolongada
	Tabletas	Oral	2-6 mg/día hasta 10 mg/día
	Grageas	Oral	5-10 mg/día
	Tabletas	Oral	0.25-0.5mg/24 hrs hasta 4mg en dosis divididas

**CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS**

	Cápsulas, sol inyectable	Oral, I.M.	15-60 mg/día
	Tabletas	Oral	20-40 mg/24 hrs
Bloquea los receptores postsinápticos de la dopamina en el cerebro	Tabletas, gotas y sol. inyectable	Oral, I.M.	0.5-5 mg por 2 a 3 días y de 2-5 mg I.M. cada 8 hrs.
Bloquea las neuronas espinales ya que no tiene efecto en el reflejo rotuliano pero reduce los reflejos flexores y extensores cruzados, también deprime el SNC a nivel límbico y subcortical del cerebro	Tabletas	Oral	200-600 mg/día
Deprime el SNC en los niveles límbico y subcortical del cerebro	Jarabe, grageas y comprimidos	Oral	25-100 mg/día

CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSOLÍTICOS

Se piensa inhibe la descarga neuronal y reduce el recambio 5-HT en el tejido cortical, el amigdaloides y del septohipocampo	Tabletas	Oral	15-30 mg/día
Bloquea los receptores post-sináptico de la dopamina en el cerebro	Tabletas o grageas	Oral	8-16mg hasta 64 mg/día

**CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS**

INDICACIONES Y USOS	CONTRAINDICACIONES	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
<p>En casos de ansiedad, como auxiliar en trastornos convulsivos o espasmos del músculo esquelético</p>	<p>Todos estos fármacos, clasificados como ansiolíticos son contraindicados en casos de choque, coma, intoxicación aguda por alcohol, glaucoma agudo de ángulo cerrado, psicosis, miastenia grave, depresión mental, disfunción renal o hepática, discrecias sanguíneas, no utilizarse en combinación con medicamentos anticoagulantes anticonvulsivos, no administrarse a pacientes que requieren excitante</p>	<p>FENOBARBITAL Deprime la transmisión monoaminérgica y potisi-nérgica en el SNC y aumenta el umbral de la corteza motora, como sedante, interfiere en la transmisión de impulsos del tálamo a la corteza cerebral. Potencializa el efecto sedante</p>
<p>En ansiedad, tensión, agitación, irritabilidad y casos de neurosis</p>	<p>coordinación psicomotora, utilizarse con precaución en</p>	<p>CIMETIDINA Inhibe por la acción de la histamina, en los sitios receptores</p>
<p>Ansiedad y tensión leve a moderada competencia</p>	<p>pacientes de edad avanzada, no administrarse en niños menores de 12 años y no administrarse a mujeres gestantes o lactando</p>	<p>las células parietales disminuyendo la secreción gástrica Aumenta el efecto sedante</p>
<p>de</p>		
<p>Síntomas por supresión de alcohol, ansiedad y auxiliar en epilepsia</p>		

CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

Tensión y ansiedad	LITIO Altera los transmisores químicos en el SNC, posiblemente interfiriendo en los mecanismos de bomba iónicos en las células cerebrales. Por tal motivo interfiere la acción de los ansiolíticos
Trastornos de ansiedad y en tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette	METILDOPA Inhibe los centros vasomotores centrales, por tanto disminuye el estímulo simpático. Potencializa el efecto depresivo
En casos de ansiedad, se considera un sedante inespecífico similar a los barbitúricos	
Ansiedad y tensión	
Ansiedad, alivio a corto plazo	

CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

Ansiedad

**Trastornos mentales, alcoholismo
agudo, útil en pacientes hospitalizados
con trastornos psicóticos**

CUADRO No. 1
FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

EFFECTOS COLATERALES

BENZODIACEPINAS

Somnolencia, letargo, ataxia, decaimiento, lenguaje cerceoado, tambor, hipotensión pasajera, bradicardia, colapso cardiovascular, diplopia, visión borrosa, nistagmo, náuseas, vómito, molestias abdominales, exantema, urticaria, descamación, dolor en el sitio de aplicación, flebitis en el sitio de aplicación I.V., depresión respiratoria, boca seca, cefaleas, confusión y hostilidad.

BUTIROFENONAS

Discinesia tardía, frecuencia baja de sedación, retención urinaria, irregularidades menstruales, ginecomastia.

CARBAMATOS

Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, además de las reacciones descritas para las benzodiazepinas.

DERIVADOS DEL DIFENILMETANO

No se conocen.

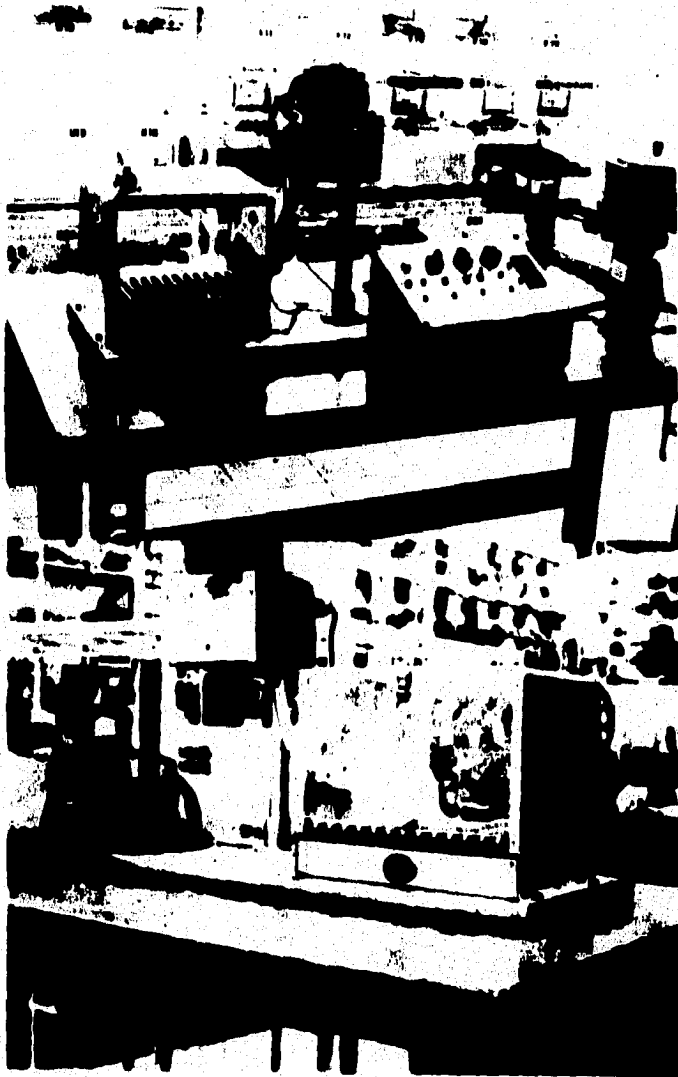
AZASPERODECANODIONAS

No se conocen.

FENOTIACINAS

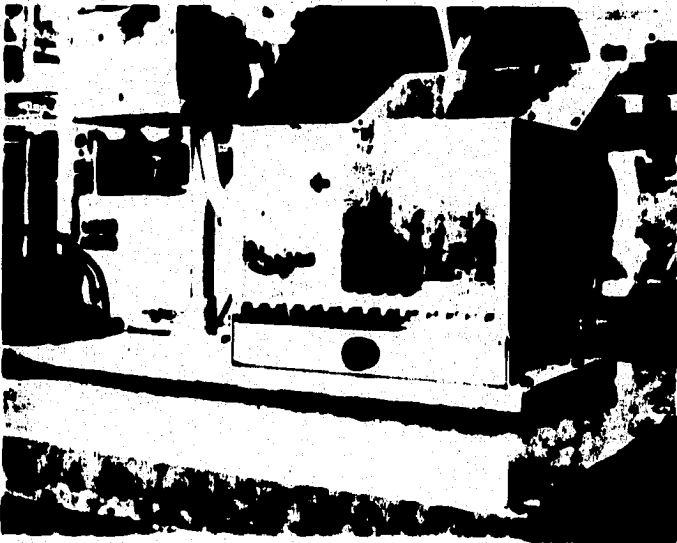
Pseudoparkinsonismo, cambios en el EEG, eyaculación inhibida, ictericia colestásica, fotosensibilidad leve, reacciones alérgicas, aumento de peso y apetito.

FIGURA No. 1



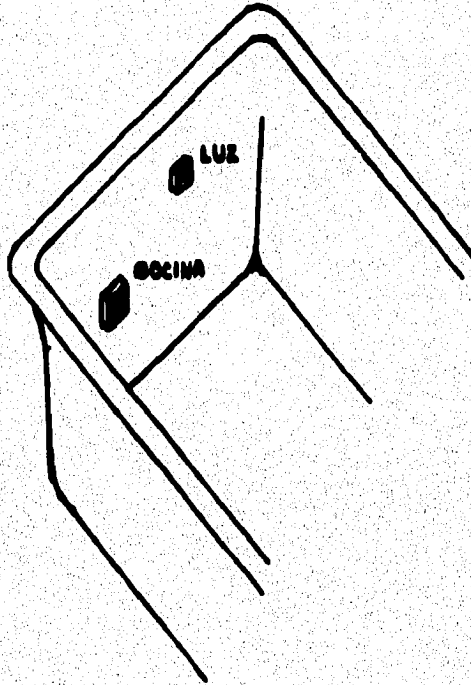
Se ilustra la caja donde se coloca a la rata, la cual presenta en el fondo una serie de varillas de metal y en uno de sus lados un comedero automático y una palanca, que al momento de ser accionada activará a la batería que proporciona el choque eléctrico a las patas del animal (7,16,35,36,49,54,73,74,93,94).

FIGURA No. 2



En este modelo se utiliza una rata, la que se coloca en una caja en cuyo fondo presenta una placa de metal y en uno de sus lados un foco, que proporcionará la señal: Luz (29,44,77).

FIGURA No. 3



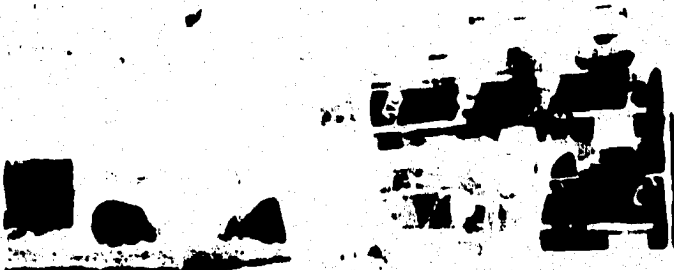
Es una variante del modelo anterior, ya que en este caso se cambia la placa de metal por una bocina que se coloca en uno de los lados de la caja, al encenderse la luz se "anuncia" la presencia de un ruido súbito e intenso (22,25,65).

FIGURA No. 4



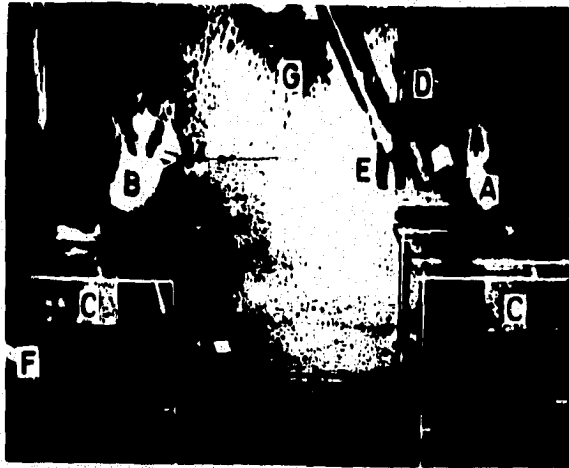
Se ilustra la secuencia de esta prueba, donde inicialmente se observa a la rata en la caja acondicionada con un aguijón que proporcionará la descarga eléctrica, y el como las ratas ocultan dicho instrumento (56,86,87,88,89).

FIGURA No. 5



En este dibujo se observan las posturas más comunes de los ratones al realizar el acicalamiento ante un medio ambiente desconocido (27,28).

FIGURA No. 6



En este dibujo se trata de mostrar la conducta de ansiedad en los monos Callithrix jacchus ante la presencia de un observador humano, cabe señalar que la sola presencia de un "extraño", provoca estados de ansiedad en estos animales (se ilustra tal conducta con monos Macaca Fascicularis) (25,26,51).

FIGURA No. 7



Situaciones muy similares a la del modelo 5, solo que en este caso se observan las actitudes de exploración ante un medio ambiente novedoso (85).

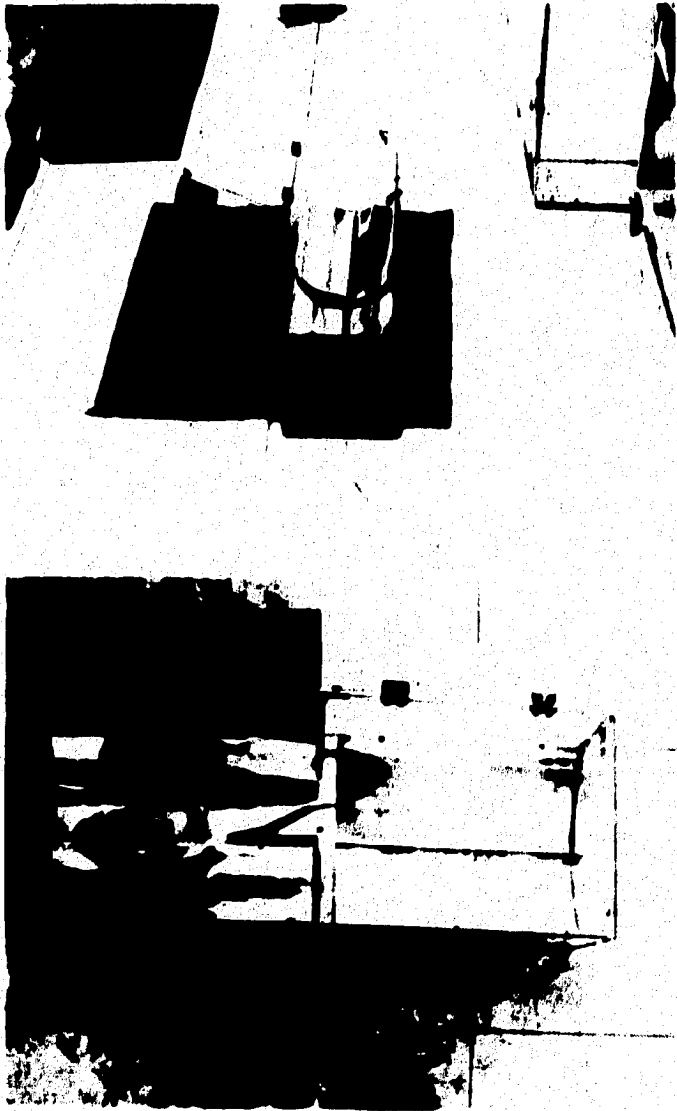
FIGURA No. 8



En esta figura se trata de mostrar el laberinto, prueba a la que se somete una rata, para provocar en ella un estado de ansiedad (2,13,32,42,43,48,57,60,61).

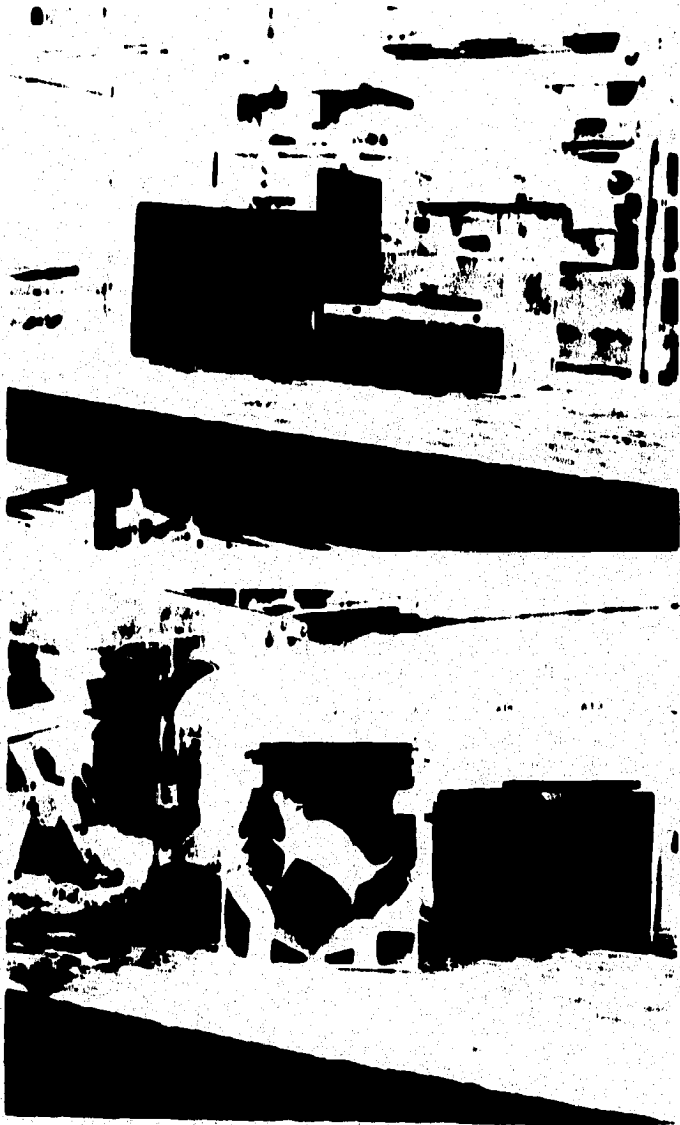
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA No. 9



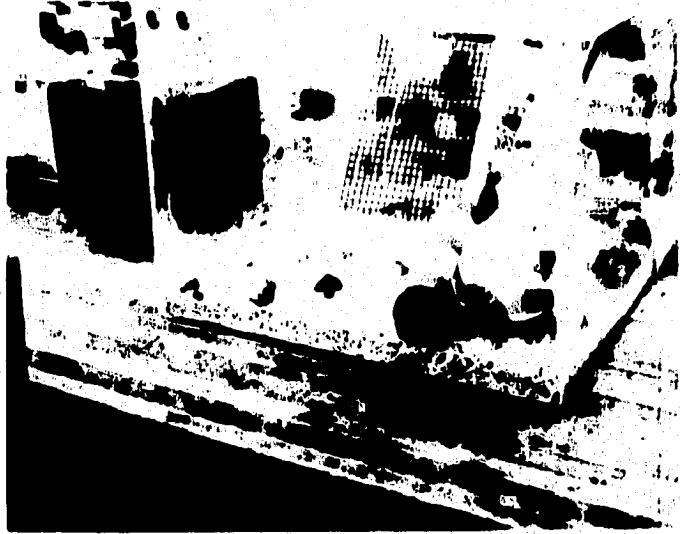
En esta figura se muestra la forma de la caja acondicionada con cuatro placas de metal en el fondo, que proporcionan una descarga eléctrica a las patas del animal (80.85).

FIGURA No. 10



Se puede observar la caja con doble compartimento: Un área oscura y una muy iluminada, el modelo se basa en cuántas veces saldrá el roedor al área iluminada y cuánto tiempo permanecerá en esta (18,19,20,84,85).

FIGURA No. 11



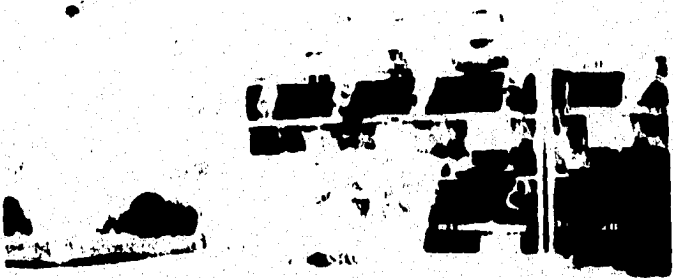
En este dibujo se observa como los ratones ocultan objetos extraños como "pelets", madera, canicas, etc. (14,71).

FIGURA No. 12



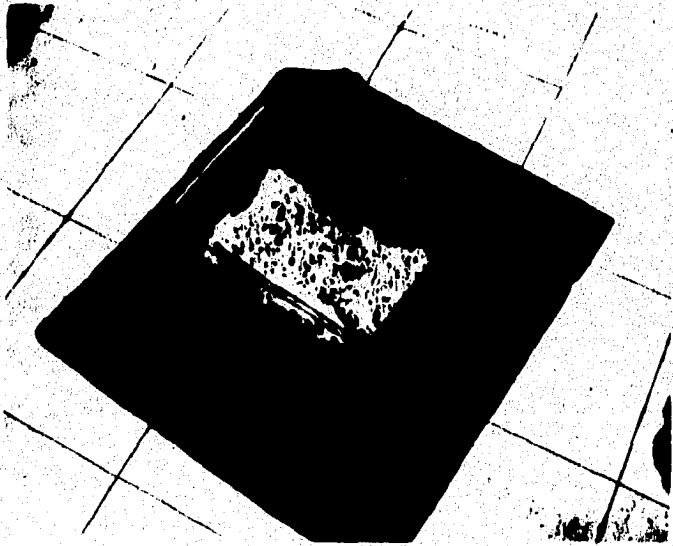
Se sugiere que normalmente las ratas atesoran alimento para asegurarse de no ser atacadas mientras comen, y con el uso de ansiolíticos esta conducta se ve disminuida, en la figura se observa dicho cambio (63).

FIGURA No. 13



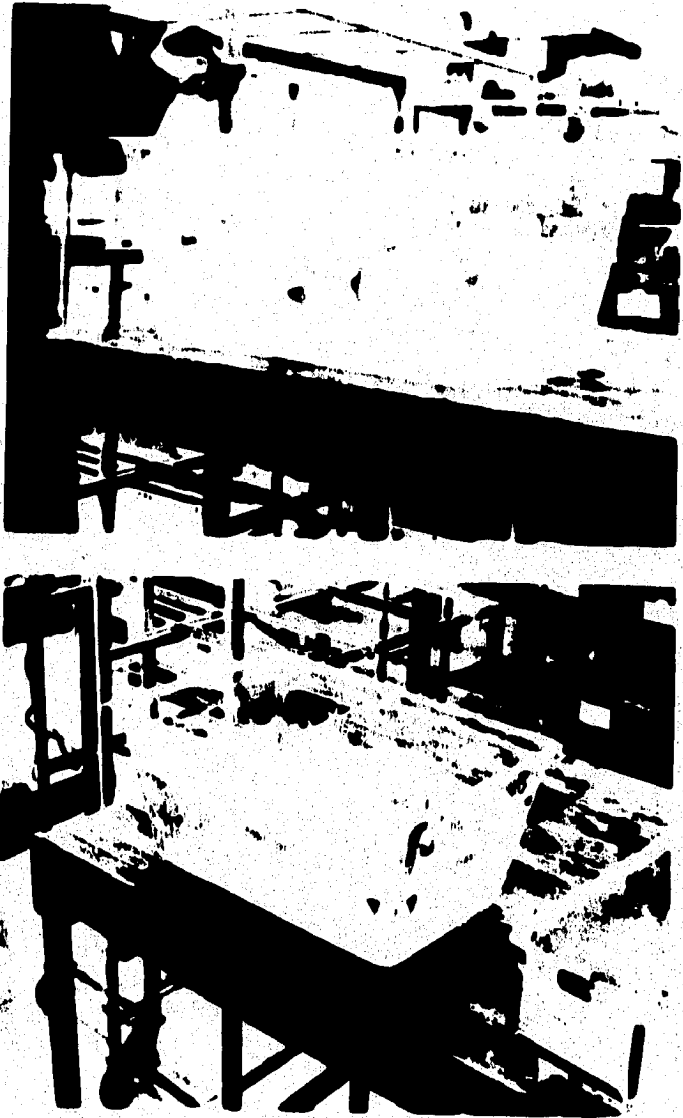
En este modelo se colocan pares de ratas en una caja nueva y se mide el tiempo que emplean en husmear, mordisquear y acicalarse (3,33,92).

FIGURA No. 14



Se trata de ilustrar, que al quedarse solo el ratón, aumenta su temperatura corporal por estar en un estado de ansiedad (59).

FIGURA No. 15



Se ilustran las condiciones a las que se somete a la rata, en la prueba de nado forzado (9,24,34,37,38,47,52,55,66,67,75,83,97).